

用于治疗由于ND4突变造成的莱伯氏遗传性视神经病变的组合物和方法

优先权信息

[0001] 本申请要求于2021年8月6日提交的申请号为202110899561.X的中国申请的优先权，其全部内容通过引用的方式并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种编码线粒体蛋白的重组核酸及其相关的药物组合物，以及用其治疗眼科疾病（如莱伯氏遗传性视神经病变）的用途。

背景技术

[0003] 莱伯氏遗传性视神经病变（Leber's hereditary optic neuropathy, LHON）是一种线粒体遗传（由母亲传给后代）的视网膜神经节细胞（RGC）及其轴突变性，其导致急性或亚急性中心视力丧失；这主要影响年轻的成年男性。LHON仅通过母亲传播，因为其主要是由于线粒体（而不是细胞核）基因组中的突变所致，并且仅卵子将线粒体贡献给胚胎。LHON通常是由于三种致病性线粒体DNA（mtDNA）点突变之一所致。这些突变分别在线粒体中的氧化磷酸化链的复合体I的NADH脱氢酶亚基-4蛋白（ND4）、NADH脱氢酶亚基-1蛋白（ND1）和NADH脱氢酶亚基-6蛋白（ND6）亚基基因中的核苷酸位置11778 G至A（G11778A）、3460 G至A（G3460A）和14484 T至C（T14484C）处。每种突变都被认为有永久性视力丧失的重大风险。其通常在数周至数月内进展而没有疼痛，直到双眼视力恶化至0.1以下，这严重影响到患者的生活质量。两种LHON突变体G3460A和T14484C导致患者血小板分离的线粒体NADH脱氢酶活性降低80%。百分之九十的中国LHON患者携带G11778A突变。G11778A突变将ND4蛋白中的精氨酸变成组氨酸，导致LHON患者的功能障碍和视神经损伤。有必要开发转染效率和治疗功效更高的治疗LHON的组合物和方法。

发明内容

[0004] 本文公开了一种重组核酸，包含（由5'端至3'端依次排列）线粒体靶向序列和线粒体蛋白编码序列；可选地，所述线粒体编码蛋白编码ND4蛋白；可选地，所述ND4蛋白包含与SEQ ID NO: 160至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的氨基酸序列。

[0005] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包含与SEQ ID NO: 180和174-176所示的任一条序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。在一些实施方案中，所述的重组核酸包含与SEQ ID NO: 180至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。在一些实施方案中，所述的重组核酸包含SEQ ID NO: 180所示的序列。

[0006] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包括Kozak序列，所述Kozak序列置于所述线粒体靶向序列的5'端前；可选地，所述Kozak序列为SEQ ID NO: 171；可选地，所述Kozak序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

[0007] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包括内含子序列；可选地，所述内含子序列置于所述线粒体靶向序列的5'端前；可选地，所述内含子序列置于所述Kozak序列的5'端前；可选地，所述内含子序列包含与SEQ ID NO: 170所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。

[0008] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包括启动子序列；可选地，所述启动子序列置于所述线粒体靶向序列、所述Kozak序列、和/或所述内含子序列的5'端前；可选地，所述启动子序列包含与SEQ ID NO: 169所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。

[0009] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包括3'UTR序列；可选地，所述3'UTR序列置于所述线粒

体蛋白编码序列的 3'端后；可选地，所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0010] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包括聚腺苷酸尾序列；可选地，所述聚腺苷酸尾序列置于所述线粒体蛋白编码序列和/或所述 3'UTR 序列的 3'端后；可选地，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 172 或 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列；可选地，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0011] 在一些实施方案中，所述 3'UTR 序列和所述聚腺苷酸尾序列之间包含与 SEQ ID NO: 185 所示的间隔序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或 100%相同的序列。

[0012] 在一些实施方案中，所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0013] 在一些实施方案中，所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0014] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包括第一末端反向重复(ITR)序列和第二 ITR 序列。在一些实施方案中，所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。在一些实施方案中，所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0015] 本文公开了一种重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）：线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列；其中，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0016] 在一些实施方案中，所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0017] 在一些实施方案中，由所述重组核酸转录产生的包含所述线粒体蛋白编码序列的 mRNA 的表达量比缺乏所述聚腺苷酸尾序列的对照重组核酸的 mRNA 的表达量高；优选地，比所述对照重组核酸的 mRNA 的表达量高至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 150%、至少 200%、或至少 300%。在一些实施方案中，所述对照重组核酸在所述聚腺苷酸尾序列的位置上由包含 SEQ ID NO: 172 的序列取代；优选地，所述重组核酸转录产生的 mRNA 的表达量比所述对照重组核酸产生的 mRNA 的表达量高至少 10%、至少 15%、或至少 20%。

[0018] 在一些实施方案中，由所述重组核酸翻译产生的所述线粒体蛋白的表达量比缺乏所述聚腺苷酸尾序列的对照重组核酸的所述线粒体蛋白的表达量高；优选地，比所述对照重组核酸的所述线粒体蛋白的表达量高至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 150%、至少 200%、或至少 300%。在一些实施方案中，所述对照重组核酸在所述聚腺苷酸尾序列的位置上由包含 SEQ ID NO: 172 的序列取代；优选地，所述重组核酸翻译产生的所述线粒体蛋白的表达量比所述对照重组核酸产生的所述线粒体蛋白的表达量高至少 10%、至少 15%、或至少 20%。

[0019] 在一些实施方案中，所述聚腺苷酸尾序列的长度不多于 122 个碱基对、不多于 125 个碱基对、不多于 130 个碱基对、不多于 140 个碱基对、不多于 150 个碱基对、不多于 160 个碱基对、不多于 170 个碱基对、不多于 180 个碱基对、不多于 190 个碱基对、或不多于 200 个碱基对。

[0020] 在一些实施方案中，所述的重组核酸包括 Kozak 序列，所述 Kozak 序列置于所述线粒体靶向序列的 5'端前；可选地，所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171；可选地，所述 Kozak 序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

[0021] 在一些实施方案中,所述3'UTR序列和所述聚腺苷酸尾序列之间包含与SEQ ID NO: 185所示的间隔序列至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%相同的序列。

[0022] 本文公开了一种重组核酸,包括(由5'端至3'端依次排列):Kozak序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR序列,其特征在于:所述Kozak序列为SEQ ID NO: 171;所述3'UTR序列包含与SEQ ID NO: 13所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列;所述Kozak序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

[0023] 在一些实施方案中,所述的重组核酸包括聚腺苷酸尾序列,所述聚腺苷酸尾序列包含与SEQ ID NO: 172或173所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。

[0024] 在一些实施方案中,所述的重组核酸包括内含子序列;可选地,所述内含子序列置于所述Kozak序列的5'端前;可选地,所述内含子序列包含与SEQ ID NO: 170所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。

[0025] 在一些实施方案中,所述的重组核酸包括启动子序列;可选地,所述启动子序列包含与SEQ ID NO: 169所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。在一些实施方案中,所述启动子序列置于所述内含子序列的5'端前。

[0026] 本文公开了一种重组核酸,包括(由5'端至3'端依次排列):启动子序列、内含子序列、Kozak序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列;所述内含子序列包含与SEQ ID NO: 170所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列;可选的,所述序列还包括3'UTR序列;可选的,所述序列还包括聚腺苷酸尾序列。

[0027] 在一些实施方案中,所述的重组核酸还包括第一末端反向重复(ITR)序列和第二ITR序列。在一些实施方案中,所述第一ITR序列包含与SEQ ID NO: 178所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。在一些实施方案中,所述第二ITR序列包含与SEQ ID NO: 179所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。

[0028] 在一些实施方案中,所述线粒体蛋白编码序列与所述3'UTR序列之间无多余的核苷酸。

[0029] 在一些实施方案中,所述线粒体靶向序列包含与SEQ ID NO: 1所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。

[0030] 在一些实施方案中,所述线粒体蛋白编码序列包含与SEQ ID NO: 6所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列。

[0031] 在一些实施方案中,所述线粒体靶向序列与所述线粒体蛋白编码序列之间无多余的核苷酸。

[0032] 在一些实施方案中,所述的重组核酸包含(由5'端至3'端依次排列):第一ITR序列、启动子序列、内含子序列、Kozak序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR序列、聚腺苷酸尾序列,第二ITR序列;优选地,所述第一ITR序列包含与SEQ ID NO: 178所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列,所述启动子序列包含与SEQ ID NO: 169所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列,所述内含子序列包含与SEQ ID NO: 170所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列,所述Kozak序列为SEQ ID NO: 171,所述线粒体靶向序列包含与SEQ ID NO: 1所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列,所述线粒体蛋白编码序列包含与SEQ ID NO: 6所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列,所述3'UTR序列包含与SEQ ID NO: 13所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列,所述聚腺苷酸尾序列包含与SEQ ID NO: 173所示的序列至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同的序列,所述第二ITR序列包含与SEQ ID NO: 179所示的序列至少90%、至少95%、

至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0033] 在一些实施方案中,所述的重组核酸包含(由 5'端至 3'端依次排列):第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列,第二 ITR 序列;优选地,所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列,所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列,所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列,所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列,所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列,所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列,所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列。

[0034] 在一些实施方案中,所述的重组核酸包含(由 5'端至 3'端依次排列):第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列,第二 ITR 序列;优选地,所述第一 ITR 序列包含 SEQ ID NO: 178 所示的序列,所述启动子序列包含 SEQ ID NO: 169 所示的序列,所述内含子序列包含 SEQ ID NO: 170 所示的序列,所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171,所述线粒体靶向序列包含 SEQ ID NO: 1 所示的序列,所述线粒体蛋白编码序列包含 SEQ ID NO: 6 所示的序列,所述 3'UTR 序列包含 SEQ ID NO: 13 所示的序列,所述聚腺苷酸尾序列包含 SEQ ID NO: 173 所示的序列,所述第二 ITR 序列包含 SEQ ID NO: 179 所示的序列。

[0035] 在一些实施方案中,所述的重组核酸包含与 SEQ ID NO: 174-176、180 所示的任一条序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。在一些实施方案中,所述的重组核酸包含与 SEQ ID NO: 180 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。在一些实施方案中,所述的重组核酸包含 SEQ ID NO: 180 的序列。

[0036] 本文公开了一种病毒载体,其包含本文所述的一种重组核酸。在一些实施方案中,所述病毒载体是重组腺相关病毒(rAAV)载体。在一些实施方案中,所述 rAAV 载体是 rAAV2 载体。

[0037] 本文公开了一种药物组合物,其包含本文所述的一种重组核酸。本文公开了一种药物组合物,其包含本文所述的一种病毒载体。本文公开了一种药物组合物,其包含本文所述的一种重组腺相关病毒(rAAV)载体。

[0038] 本文公开了一种药物组合物,其包含本文所述的一种病毒。在一些实施方案中,所述的病毒是一种腺相关病毒(AAV)。在一些实施方案中,所述病毒包含本文所述的一种重组核酸。

[0039] 在一些实施方案中,所述的药物组合物,其进一步包含其药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)、 α,α -海藻糖脱水物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 或其任意组合。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂选自磷酸盐缓冲盐水(PBS)、 α,α -海藻糖脱水物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 或其任意组合。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包括泊洛沙姆 188。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包含 0.0001%-0.01% 泊洛沙姆 188。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂包含 0.001% 泊洛沙姆 188。在一些实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂还包含一种或多种盐。在一些实施方案中,所述一种或多种盐包括 NaCl、 Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 。在一些实施方案中,所述药物组合物的特征在于, a) 所述 NaCl 的浓度为 5-15 mg/mL; 优选的,所述 NaCl 的浓度为 9 mg/mL; b) 所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.1-0.5 mg/mL; 优选的,所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.144 mg/mL; 和/或 c) 所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.5-1 mg/mL; 优选的,所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.795 mg/mL。在一些实施方案中,所述药物组合物的 pH 为 7.2-7.4。在一些实施方案中,所述药物组合物的 pH 为 7.3。

[0040] 在一些实施方案中,所述药物组合物的病毒滴度为至少 1.0×10^{10} vg/mL、至少 3.0×10^{10} vg/mL、至少 6.0×10^{10} vg/mL。在一些实施方案中,所述药物组合物的病毒滴度为至少 9.0×10^{10} vg/mL。

[0041] 在一些实施方案中,当所述药物组合物经过五个冷冻/解冻循环后,与所述五个冷冻/解冻循环之前的病毒效价相比,所述药物组合物保留了至少 60% 的病毒滴度。

[0042] 本文公开了一种根据本文所述的药物组合物在制备用于治疗眼部疾病的药物中的用途。

[0043] 本文公开了一种治疗眼部疾病的方法,包含向患者施用有效剂量的根据本文所述的药物组合物。

[0044] 在一些实施方案中,所述眼部疾病是莱伯氏遗传性视神经病变(LHON)。在一些实施方案中,通过眼内或玻璃体内注射来施用所述药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物通过玻璃体内注射给药。在一些实施方案中,在每个眼中施用 0.01-0.1mL 的所述药物组合物。在一些实施方案中,在每个眼中施用 0.045-0.055mL 的所述药物组合物。在一些实施方案中,在每个眼中施用至少 1.5×10^9 vg 剂量的腺相关病毒;优选地,施用至少 3.0×10^9 vg 剂量的腺相关病毒。在一些实施方案中,在每个眼中施用至少 4.5×10^9 vg 剂量的腺相关病毒。

[0045] 在一些实施方案中,所述的用途或方法包括对患者施用皮质类固醇。在一些实施方案中,所述皮质类固醇包含泼尼松或甲基泼尼松。在一些实施方案中,所述皮质类固醇为泼尼松。在一些实施方案中,在施用所述药物组合物之前大约 2 天开始施用所述皮质类固醇。在一些实施方案中,口服所述皮质类固醇。在一些实施方案中,在开始施用所述皮质类固醇后,持续施用大约 28 天。在一些实施方案中,在开始施用所述类固醇后,每天施用,并且每次持续一周施用后减少施用剂量。在一些实施方案中,所述皮质类固醇的用量为:在开始施用时,每日给药 40 mg,持续一周,然后每日给药 30 mg,持续一周,然后每日给药 20 mg,持续一周,然后每日给药 10 mg,持续一周。

[0046] 在一些实施方案中,所述的用途或方法包括对患者施用磷酸肌酸钠。在一些实施方案中,所述磷酸肌酸钠是通过静脉注射给药的。在一些实施方案中,与没有施用含有所述重组核酸的药物组合物相比,施用所述药物组合物产生更高的平均视力恢复水平。

[0047] 另一方面,本文公开了用于治疗 LHON 的重组核酸、药物组合物和方法。

[0048] 一方面,本文公开了一种重组核酸,其包含:线粒体靶向序列;线粒体蛋白编码序列,其包含与选自 SEQ ID NO: 7、8、10 和 12 组成的组的序列具有至少 99% 同一性的序列;和 3'UTR 核酸序列。

[0049] 在一些情况下,所述线粒体靶向序列编码多肽,所述多肽包含与选自 SEQ ID NO: 129-159 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的肽序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 2 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 3 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 4 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 5 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。

[0050] 在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 7 或 8 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 10 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 12 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。

[0051] 在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与选自 SEQ ID NO: 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与 SEQ ID NO: 13 或 SEQ ID NO: 14 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 同一性的序列。

[0052] 在一些情况下,所述重组核酸包含与选自 SEQ ID NO: 17-20、23-24、27-28、31-34、37-38、41-

42、45-48、51-52、55-56、59-62、65-66、69-70、73-76、79-80 和 83-84 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0053] 另一方面,本文公开了一种重组核酸,其包含:线粒体靶向序列,其包含与选自 SEQ ID NO: 2、3、4 和 5 组成的组的序列具有至少 90%同一性的序列;线粒体蛋白编码序列,其中所述线粒体蛋白编码序列编码包含线粒体蛋白的多肽;和 3'UTR 核酸序列。

[0054] 在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 2 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 3 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 4 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 5 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0055] 在一些情况下,所述线粒体蛋白选自由以下组成的组: NADH 脱氢酶 4 (ND4)、NADH 脱氢酶 6 (ND6)、NADH 脱氢酶 1 (ND1) 及其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包括 NADH 脱氢酶 4 (ND4) 或其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包含与 SEQ ID NO: 160 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6、7 或 8 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白包括 NADH 脱氢酶 6 (ND6) 或其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包含与 SEQ ID NO: 161 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 9 或 10 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白包括 NADH 脱氢酶 1 (ND1) 或其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包含与 SEQ ID NO: 162 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 11 或 12 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0056] 在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列位于所述线粒体靶向序列的 3'。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含选自由以下组成的组的序列: hsACO2、hsATP5B、hsAK2、hsALDH2、hsCOX10、hsUQCRCFS1、hsNDUFV1、hsNDUFV2、hsSOD2、hsCOX6c、hsIRP1、hsMRPS12、hsATP5J2、rnSOD2 和 hsOXA1L。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与选自 SEQ ID NO: 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与 SEQ ID NO: 13 或 SEQ ID NO: 14 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0057] 在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述 3'UTR 核酸序列的 5'。在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述线粒体靶向序列的 3'。

[0058] 在一些情况下,所述重组核酸包含与选自 SEQ ID NO: 29-84 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0059] 另一方面,本文公开了一种重组核酸,其包含:线粒体靶向序列;线粒体蛋白编码序列,其包含与选自 SEQ ID NO: 7、8、10 和 12 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列;和 3'UTR 核酸序列。

[0060] 在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含编码选自由以下组成的组的多肽的序列: hsCOX10、hsCOX8、scRPM2、lcSirt5、tbNDUS7、ncQCR2、hsATP5G2、hsLACTB、spilv1、gmCOX2、crATP6、hsOPA1、hsSDHD、hsADCK3、osP0644B06.24-2、粗糙脉孢菌 (*Neurospora crassa*) ATP9 (ncATP9)、hsGHITM、hsNDUFAB1、hsATP5G3、crATP6_hsADCK3、ncATP9_ncATP9、zmLOC100282174、ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_ncATP9、zmLOC100282174_hsADCK3_crATP6_hsATP5G3、

zmLOC100282174_hsADCK3_hsATP5G3 、 ncATP9_zmLOC100282174 、
hsADCK3_zmLOC100282174_crATP6_hsATP5G3 、 crATP6_hsADCK3_zmLOC100282174_hsATP5G3 、
hsADCK3_zmLOC100282174 、 hsADCK3_zmLOC100282174_crATP6 、
ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_GNFP_ncATP9 和
ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_lcSirt5_osP0644B06.24-2_hsATP5G2_ncATP9。在一些情况下,所述线粒体靶向序列编码多肽,所述多肽包含与选自 SEQ ID NO: 129-159 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的肽序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 2 或 3 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 4 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 5 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0061] 在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 7 或 8 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 10 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 12 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0062] 在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列位于所述线粒体靶向序列的 3'。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含选自以下组成的组的序列:hsACO2、hsATP5B、hsAK2、hsALDH2、hsCOX10、hsUQCIFS1、hsNDUFV1、hsNDUFV2、hsSOD2、hsCOX6c、hsIRP1、hsMRPS12、hsATP5J2、rnSOD2 和 hsOXA1L。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与选自 SEQ ID NO: 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与 SEQ ID NO: 13 或 SEQ ID NO: 14 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0063] 在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述 3'UTR 核酸序列的 5'。在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述线粒体靶向序列的 3'。

[0064] 在一些情况下,所述重组核酸包含与选自 SEQ ID NO: 17-20、23-24、27-28、31-34、37-38、41-42、45-48、51-52、55-56、59-62、65-66、69-70、73-76、79-80 和 83-84 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0065] 另一方面,本文公开了一种重组核酸,其包含与选自 SEQ ID NO: 2、3 和 4 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的线粒体靶向序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 2 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 3 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 4 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0066] 在一些情况下,所述重组核酸进一步包含线粒体蛋白编码序列,其中所述线粒体蛋白编码序列编码包含线粒体蛋白的多肽。在一些情况下,所述线粒体蛋白选自以下组成的组:NADH 脱氢酶 4 (ND4)、NADH 脱氢酶 6 (ND6)、NADH 脱氢酶 1 (ND1) 及其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包括 NADH 脱氢酶 4 (ND4) 或其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包含与 SEQ ID NO: 160 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的肽序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6、7 或 8 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白包括 NADH 脱氢酶 6 (ND6) 或其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包含与 SEQ ID NO: 161 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 9 或 10 中列出的序列具

有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白包括 NADH 脱氢酶 1 (ND1) 或其变体。在一些情况下,所述线粒体蛋白包含与 SEQ ID NO: 162 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 11 或 12 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0067] 在一些情况下,所述重组核酸进一步包含 3'UTR 核酸序列。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列位于所述线粒体靶向序列的 3'。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含选自以下组成的组的序列: hsACO2、hsATP5B、hsAK2、hsALDH2、hsCOX10、hsUQCFS1、hsNDUFV1、hsNDUFV2、hsSOD2、hsCOX6c、hsIRP1、hsMRPS12、hsATP5J2、rnSOD2 和 hsOXA1L。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与选自 SEQ ID NO: 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与 SEQ ID NO: 13 或 SEQ ID NO: 14 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述 3'UTR 核酸序列的 5'。在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述线粒体靶向序列的 3'。

[0068] 在一些情况下,所述重组核酸包含与选自 SEQ ID NO: 29-70 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0069] 另一方面,本文公开了一种重组核酸,其包含线粒体蛋白编码序列,其中所述线粒体蛋白编码序列编码包含线粒体蛋白的多肽,其中所述线粒体蛋白编码序列包含与选自 SEQ ID NO: 7、8、10 和 12 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0070] 在一些情况下,所述重组核酸进一步包含线粒体靶向序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含编码选自以下组成的组的多肽的序列: hsCOX10、hsCOX8、scRPM2、lcSirt5、tbNDUS7、ncQCR2、hsATP5G2、hsLACTB、spilv1、gmCOX2、crATP6、hsOPA1、hsSDHD、hsADCK3、osP0644B06.24-2、粗糙脉孢菌 ATP9 (ncATP9)、hsGHITM、hsNDUFAB1、hsATP5G3、crATP6_hsADCK3、ncATP9_ncATP9、zmLOC100282174、ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_ncATP9、zmLOC100282174_hsADCK3_crATP6_hsATP5G3、zmLOC100282174_hsADCK3_hsATP5G3、ncATP9_zmLOC100282174、hsADCK3_zmLOC100282174_crATP6_hsATP5G3、crATP6_hsADCK3_zmLOC100282174_hsATP5G3、hsADCK3_zmLOC100282174、hsADCK3_zmLOC100282174_crATP6、ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_GNFP_ncATP9 和 ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_lcSirt5_osP0644B06.24-2_hsATP5G2_ncATP9。在一些情况下,所述线粒体靶向序列编码多肽,所述多肽包含与选自 SEQ ID NO: 129-159 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的肽序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 2 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 3 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 4 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 5 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0071] 在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 7 或 8 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 10 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 12 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0072] 在一些情况下,所述重组核酸进一步包含 3'UTR 核酸序列。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序

列位于所述线粒体靶向序列的 3'。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含选自以下组成的组的序列: hsACO2、hsATP5B、hsAK2、hsALDH2、hsCOX10、hsUQCRRS1、hsNDUFV1、hsNDUFV2、hsSOD2、hsCOX6c、hsIRP1、hsMRPS12、hsATP5J2、mSOD2 和 hsOXA1L。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与选自 SEQ ID NO: 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100% 同一性的序列。在一些情况下,所述 3'UTR 核酸序列包含与 SEQ ID NO: 13 或 SEQ ID NO: 14 中列出的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述 3'UTR 核酸序列的 5'。在一些情况下,所述线粒体靶向序列位于所述线粒体靶向序列的 3'。

[0073] 在一些情况下,所述重组核酸包含与选自 SEQ ID NO: 17-20、23-24、27-28、31-34、37-38、41-42、45-48、51-52、55-56、59-62、65-66、69-70、73-76、79-80 和 83-84 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0074] 另一方面,本文公开了包含本文公开的重组核酸的病毒载体。在一些情况下,所述病毒载体是腺相关病毒(AAV)载体。在一些情况下,所述 AAV 载体选自以下组成的组: AAV1 载体、AAV2 载体、AAV3 载体、AAV4 载体、AAV5 载体、AAV6 载体、AAV7 载体、AAV8 载体、AAV9 载体、AAV10 载体、AAV11 载体、AAV12 载体、AAV13 载体、AAV14 载体、AAV15 载体和 AAV16 载体。在一些情况下,所述 AAV 载体是重组 AAV(rAAV)载体。在一些情况下,所述 rAAV 载体是 rAAV2 载体。

[0075] 另一方面,本文公开了治疗眼部病症的方法,其包括向有需要的患者施用本文公开的任何药物组合物。在一些情况下,所述眼部病症是莱伯氏遗传性视神经病变(LHON)。在一些情况下,所述方法包括向所述患者的单眼或双眼施用所述药物组合物。在一些情况下,经由眼内注射或玻璃体内注射施用所述药物组合物。在一些情况下,经由玻璃体内注射施用所述药物组合物。在一些情况下,经由玻璃体内注射施用约 0.01-0.1 mL 的所述药物组合物。在一些情况下,经由玻璃体内注射施用约 0.05 mL 的所述药物组合物。

[0076] 在一些情况下,所述方法进一步包括向所述患者施用甲泼尼龙。在一些情况下,在所述药物组合物的玻璃体内注射之前施用甲泼尼龙。在一些情况下,口服施用甲泼尼龙。在一些情况下,在所述药物组合物的玻璃体内注射之前每日施用甲泼尼龙持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天或 7 天。在一些情况下,每日施用甲泼尼龙。在一些情况下,施用约 32 mg/60 kg 的甲泼尼龙的日剂量。在一些情况下,在所述药物组合物的玻璃体内注射后施用甲泼尼龙。在一些情况下,所述方法进一步包括向所述患者施用磷酸肌酸钠。在一些情况下,静脉内施用磷酸肌酸钠。在一些情况下,静脉内或口服施用甲泼尼龙。在一些情况下,所述方法包括静脉内施用甲泼尼龙持续至少一天,接着口服施用甲泼尼龙持续至少一周。在一些情况下,所述方法包括静脉内施用甲泼尼龙持续约 3 天,接着口服施用甲泼尼龙持续至少约 6 周。在一些情况下,以约 80 mg/60 kg 的日剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一些情况下,施用所述药物组合物比没有所述重组核酸的相当的药物组合物产生更高的平均视力恢复。在一些情况下,施用所述药物组合物比包含 SEQ ID NO: 15 中列出的重组核酸的相当的药物组合物产生更高的平均视力恢复。

[0077] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗眼部病症的方法,其包括向有需要的患者施用(a)包含腺相关病毒(AAV)的第一药物组合物,所述腺相关病毒包含重组核酸,所述重组核酸包含:(i)编码线粒体靶向肽的核酸序列;(ii)编码线粒体蛋白的核酸序列,所述核酸序列包含与选自 SEQ ID NO: 6-12 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的核酸序列;和(iii) 3'UTR 核酸序列;以及(b)包含类固醇的第二药物组合物。

[0078] 在一些实施方案中,编码所述线粒体蛋白的所述核酸序列编码多肽,所述多肽包含与选自 SEQ ID NO: 160-162 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,编码线粒体靶向肽的核酸序列编码多肽,所述多肽包含与选自 SEQ ID NO: 126-159 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,编码线粒体靶向肽的核酸序列包含与选自 SEQ ID NO: 1-5 组成的组的序列具有至少

90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述 3'UTR 核酸序列包含与选自由 SEQ ID NO: 13、14 和 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的核酸序列 (nucleic sequence)。

[0079] 在一些实施方案中，本公开提供了治疗眼部病症的方法，其包括向有需要的患者施用 (a) 包含腺相关病毒 (AAV) 的第一药物组合物，所述腺相关病毒包含重组核酸，所述重组核酸包含：(i) 编码线粒体靶向肽的核酸序列，所述线粒体靶向肽包含与选自由 SEQ ID NO: 126-159 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的氨基酸序列 (amino sequence)；(ii) 编码线粒体蛋白的核酸序列；和 (iii) 3'UTR 核酸序列；以及 (b) 包含类固醇的第二药物组合物。

[0080] 在一些实施方案中，所述线粒体蛋白选自由以下组成的组：NADH 脱氢酶 4 (ND4)、NADH 脱氢酶 6 (ND6)、NADH 脱氢酶 1 (ND1) 及其变体。在一些实施方案中，编码线粒体蛋白的核酸序列包含与选自由 SEQ ID NO: 6-12 组成的组的核酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，编码线粒体蛋白的核酸序列编码多肽，所述多肽包含与选自由 SEQ ID NO: 160-162 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，编码线粒体靶向肽的核酸序列包含与选自由 SEQ ID NO: 1-5 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的核酸序列。在一些实施方案中，所述 3'UTR 核酸序列包含与选自由 SEQ ID NO: 13、14 和 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0081] 在一些实施方案中，本公开提供了治疗眼部病症的方法，包括向有需要的患者施用 (a) 包含腺相关病毒 (AAV) 的第一药物组合物，所述腺相关病毒包含重组核酸，所述重组核酸包含：(i) 编码线粒体靶向肽的核酸序列，所述线粒体靶向肽包含与选自由 SEQ ID NO: 126-159 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的氨基酸序列；(ii) 编码线粒体蛋白的核酸序列，所述核酸序列包含与选自由 SEQ ID NO: 6-12 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的核酸序列；和 (iii) 与选自由 SEQ ID NO: 13、14 和 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的 3'UTR 核酸序列；以及 (b) 包含类固醇的第二药物组合物。

[0082] 在一些实施方案中，本公开提供了治疗眼部病症的方法，其包括向有需要的患者施用 (a) 包含腺相关病毒 (AAV) 的第一药物组合物，所述腺相关病毒包含重组核酸，所述重组核酸包含：(i) 编码线粒体靶向肽的核酸序列；和 (ii) 编码线粒体蛋白的核酸序列；以及 (b) 包含类固醇的第二药物组合物。在一些实施方案中，所述线粒体蛋白选自由以下组成的组：NADH 脱氢酶 4 (ND4)、NADH 脱氢酶 6 (ND6)、NADH 脱氢酶 1 (ND1) 及其变体。在一些实施方案中，所述 3'UTR 核酸序列包含与选自由 SEQ ID NO: 13、14 和 111-125 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的核酸序列。

[0083] 在一些实施方案中，所述重组核酸包含与选自由 SEQ ID NO: 15-84 组成的组的序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。在一些实施方案中，所述重组核酸包含与 SEQ ID NO: 15 具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%同一性的序列。

[0084] 在一些实施方案中，经由眼内注射或玻璃体内注射施用所述第一药物组合物。在一些实施方案中，经由玻璃体内注射施用约 0.01-0.1 mL 的所述第一药物组合物。在一些实施方案中，经由玻璃体内注射施用约 0.05 mL 的所述第一药物组合物。在一些实施方案中，向所述患者的单眼或双眼施用所述第一药物组合物。

[0085] 在一些实施方案中，所述类固醇选自由以下组成的组：二丙酸阿氯米松、安西奈德、二丙酸倍氯米松、倍他米松、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠和醋酸钠、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、新戊酸氯可托龙、皮质醇 (氢化可的松)、醋酸皮质醇 (氢化可的松)、丁酸皮质醇 (氢化可的松)、环戊丙酸皮质醇 (氢化可的松)、皮质醇 (氢化可的松) 磷酸钠、皮质醇 (氢化可的

松)琥珀酸钠、戊酸皮质醇(氢化可的松)、醋酸可的松、地奈德、去氧米松、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、二醋酸二氟拉松、醋酸氟氢可的松、氟尼缩松、醋酸肤轻松、氟轻松醋酸酯、氟米龙、氟氢缩松、哈西奈德、甲羟松、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、糠酸莫米松、醋酸帕拉米松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、丁乙酸泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙、曲安奈德、二醋酸曲安西龙和己曲安奈德或其合成类似物。

[0086] 在一些实施方案中,所述类固醇是糖皮质激素。在一些实施方案中,所述糖皮质激素是甲泼尼龙或泼尼松。

[0087] 在一些实施方案中,甲泼尼龙被配制为片剂或用于静脉内施用的液体。在一些实施方案中,口服或静脉内施用所述类固醇。

[0088] 在一些实施方案中,在施用所述第一药物组合物之前施用所述类固醇。在一些实施方案中,在施用所述第一药物组合物之前每日施用所述类固醇持续至少1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天。在一些实施方案中,所述类固醇是甲泼尼龙,并且以约30 mg/60 kg至约40 mg/60 kg或约30 mg至约40 mg的日剂量施用。在一些实施方案中,甲泼尼龙的日剂量为约32 mg/60 kg或32 mg。在一些实施方案中,所述类固醇是泼尼松,并且以约50 mg/60 kg至约70 mg/60 kg的日剂量施用。在一些实施方案中,泼尼松的日剂量为约60 mg/60 kg。

[0089] 在一些实施方案中,在施用所述第一药物组合物后施用所述类固醇。在一些实施方案中,在施用所述第一药物组合物后每日施用所述类固醇持续至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少1周、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少8周、至少9周、至少10周、至少11周、至少12周、至少13周、至少14周或至少15周。

[0090] 在一些实施方案中,所述类固醇是甲泼尼龙,并且以介于约70 mg/60 kg与90 mg/60 kg之间或介于约70 mg与90 mg之间的日剂量施用。在一些实施方案中,甲泼尼龙的日剂量为约80 mg/60 kg或80 mg。在一些实施方案中,在施用所述第一药物组合物后施用甲泼尼龙持续至少两天。在一些实施方案中,在施用所述第一药物组合物后每日施用甲泼尼龙的后续剂量持续至少7周,并且其中甲泼尼龙的剂量逐周减少。

[0091] 在一些实施方案中,所述类固醇是泼尼松,并且以介于约50 mg/60 kg与70 mg/60 kg之间或介于约50 mg与约70 mg之间的日剂量施用。在一些实施方案中,泼尼松的日剂量为约60 mg/60 kg或约60 mg。在一些实施方案中,在施用所述第一药物组合物后施用泼尼松持续至少七天。在一些实施方案中,其中七天后,以介于约30 mg/60 kg与约50 mg/60 kg之间或介于约30 mg与50 mg之间的日剂量施用泼尼松。在一些实施方案中,泼尼松的日剂量为约40 mg/60 kg或40 mg。在一些实施方案中,每日施用泼尼松的后续剂量持续至少4天,并且其中泼尼松的剂量逐日减少。

[0092] 在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物之前和之后施用所述类固醇。

[0093] 在一些实施方案中,所述类固醇是甲泼尼龙,并且在施用所述第一药物化合物之前每日施用持续至少七天,并且在施用所述第一药物化合物后每日施用持续至少7周。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物之前以约32 mg/60 kg或32 mg的日剂量施用甲泼尼龙。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后以约80 mg/60 kg或80 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至少2天。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后三天开始,以约40 mg/60 kg或40 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至少4天。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后一周开始,以约32 mg/60 kg或32 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至少一周。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后两周开始,以约24 mg/60 kg或24 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至少一周。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后三周开始,以约16 mg/60 kg或16 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至少一周。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后四周开始,以约8 mg/60 kg或8 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至少一周。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后五周开始,以约6 mg/60 kg或6 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至少一周。在一些实施方案中,在施用所述第一药物化合物后六周开始,以约4 mg/60 kg或4 mg的日剂量施用甲泼尼龙持续至

少一周。

[0094] 在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松，并且在施用所述第一药物化合物之前每日施用持续至少两天，并且在施用所述第一药物化合物后每日施用持续至少十一天。在一些实施方案中，在施用所述第一药物化合物之前以约 60 mg/60 kg 或 60 mg 的日剂量施用泼尼松。在一些实施方案中，在施用所述第一药物化合物后以约 60 mg/60 kg 或 60mg 的日剂量施用泼尼松持续至少七天。在一些实施方案中，在施用所述第一药物化合物后八天，以约 40 mg/60 kg 或 40mg 的日剂量施用泼尼松持续至少一天。在一些实施方案中，在施用所述第一药物化合物后九天，以约 20 mg/60 kg 或 20mg 的日剂量施用泼尼松持续至少一天。在一些实施方案中，在施用所述第一药物化合物后十天，以约 10 mg/60 kg 或 10mg 的日剂量施用泼尼松持续至少一天。

[0095] 在一些实施方案中，所述方法进一步包括向所述患者施用磷酸肌酸钠。在一些实施方案中，在施用所述第一药物组合物之前和/或之后静脉内施用磷酸肌酸钠。

[0096] 在一些实施方案中，施用所述第一药物组合物和第二药物组合物比在没有所述第二药物组合物情况下施用的相当的药物组合物产生更高的平均视力恢复。在一些实施方案中，施用所述第一药物组合物和第二药物组合物比在没有所述第二药物组合物情况下施用的相当的药物组合物产生更低的不良事件发生率。在一些实施方案中，所述不良事件选自前房炎症、玻璃体炎、高眼压、白内障摘除、角膜炎、玻璃体出血、过敏性结膜炎和眼痛。在一些实施方案中，在患有所述眼部病症的患者群体中确定所述更高的平均视力恢复和所述更低的不良事件发生率。在一些实施方案中，所述患者群体是种族匹配的。在一些实施方案中，所述患者群体是中国人或阿根廷人。

[0097] 在一些实施方案中，所述眼部病症是莱伯氏遗传性视神经病变 (LHON)。在一些实施方案中，所述 AAV 选自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AA8、AAV9 和 AAV10。在一些实施方案中，所述 AAV 是 AAV2。

[0098] 在一些实施方案中，本公开提供了筛选治疗眼部病症的患者的方法，所述方法包括：(a) 获得来自患者的血清样品；(b) 在所述血清样品存在下将靶细胞群与包含腺相关病毒 (AAV) 的组合物一起培养，所述腺相关病毒包含编码可检测标记的重组核酸；并且 (c) 在所述培养后检测所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平，其中如果所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平高于预定阈值，则选择所述患者进行所述治疗。

[0099] 在一些实施方案中，本公开提供了筛选治疗眼部病症的患者的方法，所述方法包括：(a) 在来自患者的血清样品存在下将靶细胞群与包含腺相关病毒 (AAV) 的组合物一起培养，所述腺相关病毒包含编码可检测标记的重组核酸；并且 (b) 在所述培养后检测所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平，其中如果所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平高于预定阈值，则选择所述患者进行所述治疗。

[0100] 在一些实施方案中，本公开提供了治疗有需要的患者的眼部病症的方法，其包括：(a) 获得来自患者的血清样品；(b) 在所述血清样品存在下将靶细胞群与包含第一腺相关病毒 (AAV) 的组合物一起培养，所述第一腺相关病毒包含编码可检测标记的第一重组核酸；(c) 检测所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平；并且 (d) 向所述患者施用包含第二 AAV 的药物组合物，所述第二 AAV 包含第二重组核酸，其中所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平高于预定阈值。

[0101] 在一些实施方案中，本公开提供了治疗有需要的患者的眼部病症的方法，其包括：(a) 在来自患者的血清样品存在下将靶细胞群与包含第一腺相关病毒 (AAV) 的组合物一起培养，所述第一腺相关病毒包含编码可检测标记的第一重组核酸；(b) 检测所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平；并且 (c) 向所述患者施用包含第二 AAV 的药物组合物，所述第二 AAV 包含第二重组核酸，其中所述靶细胞群中所述可检测标记的表达水平高于预定阈值。

[0102] 在一些实施方案中，所述可检测标记是荧光蛋白。在一些实施方案中，所述荧光蛋白是绿色荧光蛋白 (GFP)。在一些实施方案中，通过流式细胞术或 qPCR 检测所述可检测标记。在一些实施方案中，所述培养步骤为至少 12 小时、1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天或更长。

[0103] 在一些实施方案中,当通过流式细胞术检测时,所述预定阈值是表达所述可检测标记的细胞的约40%。在一些实施方案中,当通过qPCR检测时,所述预定阈值是约0.6的所述可检测标记的相对表达水平。在一些实施方案中,所述靶细胞是HEK-293 T细胞。

[0104] 在一些实施方案中,所述治疗是包含编码线粒体蛋白的核酸序列的重组AAV。在一些实施方案中,所述线粒体蛋白选自自由以下组成的组:NADH脱氢酶4(ND4)、NADH脱氢酶6(ND6)、NADH脱氢酶1(ND1)及其变体。在一些实施方案中,所述患者包含选自以下的突变:ND4基因中的G11778A、ND1基因中的G3460A和ND6基因中的T14484C。

[0105] 在一些实施方案中,本公开提供了一种试剂盒,其包含:包含编码可检测标记的重组核酸的腺相关病毒(AAV)、靶细胞群和一种或多种用于检测所述可检测标记的试剂。在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包含用于用所述AAV转染所述靶细胞群的转染试剂。在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包含第二AAV,所述第二AAV包含编码线粒体蛋白的重组核酸。在一些实施方案中,用于检测可检测标记的一种或多种试剂选自与所述可检测标记结合的抗体和一种或多种对编码所述可检测标记的所述重组核酸具有特异性的引物寡核苷酸。

附图说明

[0106] 在所附权利要求中特别列出了本发明的新颖特征。通过参考以下列举说明性实施方案(其中利用了本发明的原理)的详细描述及附图将会更好地理解本发明的特征和优点,其中:

[0107] 图1显示pAAV-CMV-ND4-3'Flag-COX10UTR-SV40载体图谱。

[0108] 图2显示pAAV-CMV-ND4-3'Flag-COX10UTR-bGH载体图谱。

[0109] 图3显示pAAV-CMV-ND4-3'Flag-COX10UTR载体图谱。

[0110] 图4显示质粒在HEK293细胞中的表达效率-mRNA。

[0111] 图5显示2-8°C处方稳定性实验结果。

[0112] 图6显示处方稳定性冻融实验结果。

[0113] 图7显示ND4表达组件的设计。

[0114] 图8显示第一示例性类固醇给药方案。

[0115] 图9显示第二示例性类固醇给药方案。

具体实施方式

定义

[0116] 除另有定义外,本文使用的所有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所理解的含义相同的含义。虽然在实施或测试本文的制剂或单位剂量时可以使用与本文所述的方法和材料类似或等同的任何方法和材料,但现在要对一些方法和材料进行描述。除另有说明外,本文所采用或考虑的技术是标准方法。所述材料、方法和实例仅是说明性而非限制性的。

[0117] 除非上下文明确另有规定,否则在本文和所附权利要求书中所用的单数形式“一个(种)”、“和”以及“该(所述)”包括复数个指代项。因此,例如提到“化合物”包括多种这类剂,并且提到“所述盐”包括提到一种或多种盐(或提到多种盐)及其本领域技术人员已知的等同物,等等。

[0118] 如本文所用,除另指出外,术语“或”可以是连接词或反意连接词。如本文所用,除另指出外,任何实施方案可与任何其它实施方案组合。

[0119] 如本文所用,除另指出外,本文的一些发明实施方案考虑了数值范围。当存在范围时,所述范围包括范围端点。另外,所述范围内的每个子范围和值如同明确写出一样存在。

[0120] 术语“约”及其与参考数值相关的语法对等词以及其如本文所用的语法对等词可包括值的范围加上或减去该值的10%,如值的范围加上或减去该值的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。例如,量“约10”包括9至11的量。

[0121] 术语“包含”(及相关术语如“包含”或“具有”或“包括”)并不旨在排除在其它某些实施方案(例如本文所述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案)中可“由所描述的特征组成”或“基本上由所描述的特征组成”。

[0122] 术语“受试者”是指已经或将成为治疗、观察或实验的对象的哺乳动物。术语“哺乳动物”旨在具有其标准含义，并且涵盖例如人、狗、猫、绵羊和母牛。本文所述的方法可用于人的治疗和兽医应用。在一些实施方案中，受试者是人。

[0123] 术语“治疗”涵盖将至少一种本文公开的化合物或其药学上可接受的盐施用给需要这种施用的哺乳动物受试者，特别是人受试者，并且包括(i)遏制疾病如癌症的临床症状的发展，(ii)使疾病如癌症的临床症状消退，和/或(iii)防止疾病如癌症发作的预防性治疗。

[0124] 本文所述的化学实体的术语“治疗有效量”是指当向人或非人受试者施用时有提供治疗益处的量，所述治疗益处如改善症状、减缓疾病进展或预防疾病。

[0125] 如本文所用，除另指出外，术语“核酸”和“多核苷酸”可互换使用。

[0126] 如本文所用，除另指出外，X mg/60 kg 的药物剂量是指每 60 kg 患者体重使用 X mg 的药物。例如，100 mg/60 kg 的药物剂量意指要求体重 60 kg 的患者服用 100 mg 药物，并且相应地，要求体重 30 kg 的另一患者服用 50 mg 药物。

[0127] 如本文所用，除另指出外，术语“可操作地连接”表示两个或更多个序列之间的功能性连接。例如，目的多核苷酸与调节序列(例如启动子)之间的可操作连接是允许表达目的多核苷酸的功能性连接。在这个意义上，术语“可操作地连接”是指调节区和待转录编码序列的定位，使得调节区对于调节目的编码序列的转录或翻译是有效的。在本文公开的一些实施方式中，术语“可操作地连接”表示这样的构型，其中调节序列相对于编码多肽或功能性 RNA 的序列置于适当的位置，使得控制序列指导或调节编码多肽的 mRNA、多肽和/或功能性 RNA 的表达或细胞定位，如果它可以介导核酸序列的转录，则启动子与核酸序列可操作地连接。可操作连接的元件可以是连续的或非连续的。用于将两个或更多个 DNA 序列可操作地连接在一起的基本技术对于本领域普通技术人员来说是熟悉的，并且这些方法已在许多书中描述用于标准分子生物学操作(参见例如 Maniatis 等人，“Molecular Cloning: A Laboratory Manual” 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY)。

核酸和多肽序列

[0128] 在本文的一个方面，提供了一种重组核酸，包含选自以下序列的一个或多个序列：第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列、和第二 ITR 序列。在一些实施方案中，所述的重组核酸包含所有这些序列。在一些实施方案中，所述的重组核酸包含（由 5'端至 3'端依次排列）：第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列、第二 ITR 序列。在一些实施方案中，所述的各个序列相互可操作地连接。在一些实施方案中，所述的各个调控序列与线粒体蛋白编码序列可操作地连接。

[0129] 表 1 为本文公开的核酸和多肽序列。第一列显示每个序列的 SEQ ID NO。第二列描述核酸或多肽构建体。例如，构建体 COX10-ND4-3'UTR (SEQ ID NO: 15)是结合 COX10 (SEQ ID NO: 1)、ND4 (SEQ ID NO: 6)和 3'UTR (SEQ ID NO: 13)的核酸序列的核酸。

表 1：核酸和多肽序列及 SEQ ID NO

SEQ ID NO	描述	序列
1	COX10	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACT

SEQ ID NO	描述	序列
2	opt_COX1 0	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACA
3	opt_COX1 0*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACC
4	COX8	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTCTGTG
5	OPA1	GTGCTGCCCCGCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATTCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTGCGGCCG CTGTGGCCTG
6	ND4	ATGCTAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTT CCAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTA GCATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTG TTCCCAACCTTTTCTCCGACCCCTAACAACCCCTCCTAATGCTAACT ACCTGGCTCCTACCCCTACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTG AACCACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAAT CTCCTTAATTATGACATTACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTC TTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACC AGCCAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAG GCTCCCTTCCCTACTCATCGCACTAATTTACTCACAACACCCTAGGCTC ACTAAACATTCTACTACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGG GCCAACAACCTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATG CCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGCAAGCCCCCA TCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAACTAGGCGGCTATG GTATGATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTA CCCCCTCCTTGTAATATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGC CTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCAC ATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCACCG GCGCAGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTG CCTAGCAAACCTCAAACACGAACGCACCTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCT CAAGGACTTCAAACCTCACTCCCACTAATGGCTTTTGGTGGCTTCTAGCAA GCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTC TGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGA CTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACAC AATGGGGCTCACTACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTACAC GAGAAAACACCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCATTCTCCTCCTATCCCT CAACCCCGACATCATTACCGGGTTTCTCTTAA

SEQ ID NO	描述	序列
7	opt_ND4	ATGCTGAAGCTGATCGTGCCCAACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGA GCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCA GCATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTACAGCTG CAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACC ACCTGGCTGCTGCCCCCTACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGC GAGCCCCCTGAGCCGGAAGAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAG ATCTCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCT TTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCA ACCAGCCTGAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGT GGGCAGCCTGCCACTGCTGATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGG CTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAG CTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAA GATGCCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGC CCCTATCGCCGGCTCTATGGTGTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGC TACGGCATGATGCGGCTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATG GCCTATCCATTTCTGGTGTGAGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCA TCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCTACAGTCCATCAG CCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCCTTGAGCTTT ACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTG TTTTGTCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATC CTGTCTCAGGGCCTGCAGACCCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTGGTGGCTGC TGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGA GCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCACCCTGCTGCTC ACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTACCA CCACACAGTGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCT TCACCCGCGAGAACACCCTGATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCT GTCCCTGAATCCTGATATCATCACCGGCTTCTCCAGCTGA
8	opt_ND4*	ATGCTGAAGCTGATCGTGCCCAACCATCATGCTGCTGCCCCCTGACCTGGCTGA GCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCA GCATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTACAGCTG CAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCCTGACCACCCCTGCTGATGCTGACC ACCTGGCTGCTGCCCCCTGACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGC GAGCCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAG ATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCT TCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAA CCAGCCCAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTG GGCAGCCTGCCCCCTGCTGATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGC AGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACCGCCAGGAGCTGAGCAACAGC TGGGCCAACAACCTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAG ATGCCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCACGTGGAGGCC

SEQ ID NO	描述	序列
		CCCATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGC TACGGCATGATGCGCCTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATG GCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGC ATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATC AGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGC TTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTG CTGTTCTGCCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATG ATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACCCTGCTGCCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGC TGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGG GCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCTGC TGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTT CACCACCACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCC CAGCTTCACCCGCGAGAACACCCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTG CTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACCGGCTTCAGCAGCTAA
9	ND6	ATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGG GGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGC GGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTT TAATGGTTTTTTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACT ACAGCGATGGCTATTGAGGAGTATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAG GTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGT GGGTAAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAATAGTGTAG GAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATC CTATTGGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTAC TGGTTGGACATTGTTTGTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGG AATTAG
10	opt_ND6	ATGATGTACGCCCTGTTCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGG GCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGA GCGGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACCTTCGGCGGCGGCTACATGG GCCTGATGGTGTTCCTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTA CACCACCGCCATGGCCATCGAGGAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGT GGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGT GCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAG CGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCG AGGACCCCATCGGCGCCGCGGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGG TGGTGACCGGCTGGACCCTGTTCTGTTGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCG CCCGCGGCAACTAA
11	ND1	ATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCC TAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGAAAGGCC CCAACGTTGTAGGCCCTACGGGCTACTACAACCCTTCGCTGACGCCATAA AACTCTTCACCAAAGAGCCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTA

SEQ ID NO	描述	序列
		CATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCC CTCCCCATGCCCAACCCCTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTC TAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATC AAACCTCAAACCTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAAT CTCATATGAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGT GGCTCCTTTAACCTCTCCACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTAC TCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGA GACCAACCGAACCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAACCTAGTCTC AGGCTTCAACATCGAATACGCCGACAGGCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCC GAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCCTACAATCTTCCTAG GAACAACATATGACGCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTAC CAAGACCCTACTTCTAACCTCCCTGTTCTTATGGATTGGAACAGCATACCCC CGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTATGGAAAACTTCCTACCAC TCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAG CATTCCCCCTCAAACCTAA
12	opt_ND1	ATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCC TGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCC CCAACGTGGTGGGCCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCA AGCTGTTACCAAGGAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCTGT ACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCC CCTGCCCATGCCCAACCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTTCATC CTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCC AGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCAGACC ATCAGCTACGAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCTGCTGATG AGCGGCAGCTTCAACCTGAGCACCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGG CTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCCTGGCCATGATGTGGTTTCATCAGCACCTGG CCGAGACCAACCGCACCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGG TGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCGGCCCTTCGCCCTGTTCTTCAT GGCCGAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTT CCTGGGCACCACCTACGACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTT CGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCC TACCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCC TGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCAT CAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAA
13	3'UTR	GAGCACTGGGACGCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGT TGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGAT TATAAACGAATTCCGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAA TATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAA TACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCC AACCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACAC

SEQ ID NO	描述	序列
		AGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCT TCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCCCCACCCCACACAT TCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTG CACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACT GCCAGCCCCTGTCCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTC CAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTG GAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATAC CTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCC ACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAG TTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTG TCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAA TTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTAC CTGCAGCTTTTGTAGTCCTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGC CCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGG CACTACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACA TTTAAACAGAGTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACA TCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGT ATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAAC TTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
14	3'UTR*	GAGCACTGGGACGCCACCAGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGT TGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGAT TATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAA TATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAA TACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCC AACCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCCTCCTCACATGGGGGTACACATACAC AGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCT TCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCCCCACCCCACACAT TCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTG CACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACT GCCA

SEQ ID NO	描述	序列
15	COX10- ND4- 3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTAAAACTAATCGTCC CAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAAAACACATGATTTG GATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATTT TTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCCTCCG ACCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCAC AATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAA ACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCA CAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTCGAAACCACACTTATCCC CACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACGC AGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATC GCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCA CTCTCACTGCCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGGGCCAACAACCTAATGTGGCT AGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTACGGACTCCACTTA TGGCTCCCTAAAGCCCATGTGGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACTTG CCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTCAT TCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCTTGTTACTATCCCTA TGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAA TCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCA TTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGC CCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACGAA CGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTACTCC CACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACC CCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCC TGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCC TATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACCCACCA CATTAACAACATGAAACCCCTATTACACGAGAAAAACACCCTCATGTTTCAT GCACCTATCCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGG TTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCA GGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTT TAGAACAAGATTATAAACGAATTCCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTT TTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCT CAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATA CATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACG CACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGC CTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCG GAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCC ACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTC

SEQ ID NO	描述	序列
		AAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCAT TTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAG ACACTGTTGGAAGCAGTTCCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCA GCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTG TGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAG AAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTC ACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAA TTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGG TTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTACCAAA TACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGT CCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGT CTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTTCGATTGGTTCGGGGTAGGAGAGT TAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGG TAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCT GCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAG CTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
16	COX10- ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTAAAACATAATCGTCC CAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAAAACACATGATTTG GATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATTT TTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCTCCG ACCCCTAACAACCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCAC AATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAA ACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCA CAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCC CACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACGC AGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATC GCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCA CTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGGGCCAACAACCTAATGTGGCT AGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTACGGACTCCACTTA TGGCTCCCTAAAGCCCATGTGGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACTTG CCGCAGTACTCTTAAACTAGGCGGTATGGTATGATGCGCCTCACACTCAT TCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCTTGTACTATCCCTA TGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAA TCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCA TTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGC CCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACGAA CGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTTACTCC CACTAATGGCTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACC CCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCC TATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACCCACCA CATTAACAACATGAAACCCCTCATTCACACGAGAAAACACCCTCATGTTTAT GCACCTATCCCCCATTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGG TTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCA GGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTT TAGAACAAGATTATAAACGAATTTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTT TTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCT CAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATA CATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGG TACACATACACAGCTTCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACG CACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGC CTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCG GAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCC ACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACC CGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTC AAGCTGGACTGCCA
17	COX10- opt_ND4- 3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTGAAGCTGATCGTGC CCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCT GGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGTT CTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTCAAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAG CGACCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCTC ACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAG AAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCT TCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTCGAGACAACGCTGAT CCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGAA CGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGC TGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGT GGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCCGTGTACGGCCTGC ACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATGGT GCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGAC CCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTG AGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGAT CTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCA CCGCCATCCTGATTACAGACCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGAT GATTGCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAA CTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGAC CCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGG

SEQ ID NO	描述	序列
		CACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCAC ATTCAGCTGGTCCAATATCACCTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTT ACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTACACCACACACAGTGGGGAAGCCTG ACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTG ATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCA TCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTC CGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATT GCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTG ACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAAT GCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTC ACATGGGGGTACACATACACAGCTTCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAA AGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCA AAGGCCTCGGAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGTG GTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAAATACCAATA GCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTT GGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCG TATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTATAGTTCACGTT AACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGAC TTAATACCAGCCGATACCTCTGGCCCCCACCCATTACTGTACCTCTGGAG TCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGC TGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACAGCCC ACAGAGCTCACATTCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATA TCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAG AAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCG GTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCCTTGTGCTCCCACGGGT CTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTAATCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTTCGGGGT AGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGG ATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCC TCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTG GAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

SEQ ID NO	描述	序列
18	COX10- opt_ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAAGCTATGCTGAAGCTGATCGTGC CCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCT GGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGTT CTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTACAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAG CGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCTC ACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAG AACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCT TCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTCGAGACAACGCTGAT CCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGAA CGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTG ATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGC TGACACTGACAGCCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGT GGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCTGC ACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATGGT GCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGAC CCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTG AGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGAT CTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCA CCGCCATCCTGATTAGACCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGAT GATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAA CTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGAC CCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGG CACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCAC ATTAGCTGGTCCAATATCACCCTGCTGCTCACCAGCCTGAACATGCTGGTT ACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTTACCACCACACAGTGGGGAAGCCTG ACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTG ATGTTTATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCA TCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTC CGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATT GCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCCGGTGCTCAGTGATCACTTG ACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAAT GCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTC ACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAA AGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCA AAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTG GTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATA

SEQ ID NO	描述	序列
		GCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTT GGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
19	COX10- opt_ND4*- 3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCTGAAGCTGATCGTGC CCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCT GGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGTT CTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTCAAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAG CGACCCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTG ACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAG AAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACC TTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTTCGAGACCACCCTGA TCCCCACCCTGGCCATCATCACCCGCTGGGGCAACCAGCCGAGCGCCTGA ACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGCT GATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCT GCTGACCCTGACCGCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGAT GTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGGCCT GCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCACGTGGAGGGCCCCATCGCCGGCAGCAT GGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCT GACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCTGGTG CTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACC GACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTG GTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTGATC CTGATGATCGCCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAAC AGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTG CAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCA ACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGG TGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAACA TGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTTACCACCACCCAGTGGG GCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCAGCTTACCCGCGAGA ACACCCTGATGTTTATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCC CGACATCATCACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCC CTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTTCGGTGCTCAGT

SEQ ID NO	描述	序列
		GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTC TTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCTGTCTCCCTTAC CCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTAT AGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGT AGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCT TTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCT AACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTGGGTGAAAAATACATGTC CATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTT TAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCT CCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGG ATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGAT TGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAAT GTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTGCACTTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATA GGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTT
20	COX10- opt_ND4*- 3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAAGTATGCTGAAGCTGATCGTGC CCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCT GGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGTT CTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTACAGCTGCAGCCCCACCTTACAGCAG CGACCCCTGACCAACCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCTG ACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGCAAG AAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACC TTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTCGAGACCACCTGA TCCCCACCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAACCAGCCGAGCGCCTGA ACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCTGCT GATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCT GCTGACCCTGACCGCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGAT GTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGGCCT

SEQ ID NO	描述	序列
		GCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCACGTGGAGGCCCCATCGCCGGCAGCAT GGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCT GACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTG CTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACC GACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTG GTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTGATC CTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAAC AGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTG CAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCA ACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGG TGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAACA TGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTACCACCACCCAGTGGG GCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTACCCGCGAGA ACACCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCC CGACATCATCACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCC CTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGT GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTT TTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTGGTTTTCCCAACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
21	COX10- ND6- 3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTATGCTTTGTTTCT GTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCT CCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTTCGGGTGTGTTA TTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTAATTTAT TTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTGAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTA GTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGAT GGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTAT GAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCT TTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTG TTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGG ACGCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAA TTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAA AATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAG GAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCC TCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTT TTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGA GTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGACTG AGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAG TCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTG GGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGT CCTCCCTTCACCCCATTGCGTATGAGCATTTTCAAGCTCCAAGGAGTCACA GGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTT CTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCAC CCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTAC ACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGG TGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAA AAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATG TGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTAC CTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGA GTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGA AGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCG TAGGATTCGATTGGTTCGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTT CTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTT GCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAG AACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTC ACATTTGTAGAAGCTTT
22	COX10- ND6- 3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTATGCTTTGTTTCT GTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCT CCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTTCGGGTGTGTTA TTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTTAT TTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTGAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTA GTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGAT GGGGTGGTGGTTGTGGTAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTAT GAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCT TTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTG TTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGG ACGCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAA TTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAA AATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAG GAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCC TCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTT TTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGA GTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGACTG AGCCAGGGCCTGCATTTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAG TCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTG GGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
23	COX10- opt_ND6- 3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTACGCCCTGTTCTT GCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAG CCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGCGT GATCATCCTGAACTTCGGCGGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGATC TACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATC GAGGAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGAGAGTGCTGGTGGGCGT GCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTA CGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATGAT CTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCCG GCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCC TGTTCTGTTGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCACTAAGAGC ACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGG TAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAA ACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTA CCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAA AAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCC CACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTT CCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCC AGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTC TGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTT GTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCA ACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACT GGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA GCCCCTGTCTCCCTTCACCCCATTCGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAG GAGTCACAGGCATCTTTATAGTTACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAG CAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTG GCCCCACCCCATTAAGTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCC TCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGG

SEQ ID NO	描述	序列
		AAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCT TGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCC TCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTG CAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCA GCTTTTGTAGTCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAA GGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTA CTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAA ACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAA TCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTA CTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTT ACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
24	COX10- opt_ND6- 3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGATGTACGCCCTGTTCTT GCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAG CCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGCGT GATCATCCTGAACTTCGGCGGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGATC TACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCATC GAGGAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGAGAGTGCTGGTGGGCGT GCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTA CGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATGAT CTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCCG GCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCC TGTTCTGTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGGCACTAAGAGC ACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGG TAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAA ACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTA CCCAAAATGCTCCCAAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAA AAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCC CACCTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTT CCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCC AGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTC TGTAATTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTT GTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCA ACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACT GGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

SEQ ID NO	描述	序列
25	COX10- ND1- 3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACCTCCTACTCCT CATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCTAATGCTTACCGAACGAAAA ATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCAACGTTGTAGGCCCTAC GGGCTACTACAACCTTCGCTGACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGCCC CTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAG CTCTACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCATGCCCAACCCCT GGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCC GTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCTGA TCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCTAG CCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCCAC CCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTG GCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCTTC GACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATAC GCCGCAGGCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACATTATTA TGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCAC TCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAAC CTCCCTGTTCTTATGGATTGGAACAGCATAACCCCGATTCCGCTACGACCAA CTCATGCACCTCCTATGGAAAACTTCCTACCACTCACCTAGCATTACTTA TGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATCCCCCTCAAACCTA AGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATG TTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGA TTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAA ATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGA ATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCT CCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATAC ACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCA CATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATC TGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCC CTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCAACCCACAC ATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTG TGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGA CTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAAC TCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTT GGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATA CCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCG CACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAA GTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCT GTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAA TTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGA

SEQ ID NO	描述	序列
		ATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTA CCTGCAGCTTTTATAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTG CCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGG GCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAAC ATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAAC ATCCAATCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAG GTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACA ACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
26	COX10- ND1- 3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACTCCTACTCCT CATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCTAATGCTTACCGAACGAAAA ATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCAACGTTGTAGGCCCTAC GGGCTACTACAACCCCTTCGCTGACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGCCC CTAACACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATACCCGCCCGACCTTAG CTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCAAACCCCT GGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCC GTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCTGA TCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCTAG CCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCCAC CCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTG GCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCTTC GACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATAC GCCGCAGGCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACATTATTA TGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCAC TCTCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAAC CTCCCTGTTCTTATGGATTCTGAACAGCATAACCCCGATTCCGCTACGACCAA CTCATGCACCTCCTATGGAAAACTTCCTACCACTCACCTAGCATTACTTA TGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATTCCTCCCTCAAACCTA AGAGCACTGGGACGCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATG TTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGA TTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAA ATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGA ATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCT CCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATAC ACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCA CATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATC TGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCC

SEQ ID NO	描述	序列
		CTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACCCACAC ATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTG TGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGA CTGCCA
27	COX10- opt_ND1- 3'UTR	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACCTGCTGCTGC TGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCCCTGATGCTGACCGAGCGCAA GATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCTA CGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTACCAAGGAGCC CCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCTGTACATCACCGCCCCACCCT GGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCATGCCAACCCC CTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTATCCTGGCCACCAGCAGCCTG GCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCC CTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACC CTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCTGATCACCAACCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGCTGG CCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCTGGCCGAGACCAACCGCACC CCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAAGCGGCTTCAACATC GAGTACGCCGCGGCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACA TCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTCCTGGGCACCACCTACGA CGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCT GCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTAC GACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCTGCCCTGACCCTGGCC CTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCC AGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAG AACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTT TTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAG TCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTATACAT CTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTCCTCCTCACATGGGGGTAC ACATACACAGCTTCTCTTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCAC ACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCTCAAAGGCCTCGGAG CACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACC CCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCG GCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAA GCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTT

SEQ ID NO	描述	序列
		CAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGA CACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAG CCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGT GGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGA AGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCA CATTCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAAT TCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGT TCTGGGAATTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAAT ACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTC CCATCTGCCCCAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTC TCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTT AAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGT AGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGCTG CCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGC TTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
28	COX10- opt_ND1- 3'UTR*	ATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAG GAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGGCCAACCTGCTGCTGC TGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCTGATGCTGACCGAGCGCAA GATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCCTA CGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTACCAAGGAGCC CCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCTGTACATCACCGCCCCCACCCT GGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCATGCCAACCCC CTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTATCCTGGCCACCAGCAGCCTG GCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCC CTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACC CTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCTGATCACCAACCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGCTGG CCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCTGGCCGAGACCAACCGCACC CCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAAGCGGCTTCAACATC GAGTACGCCGCGGCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACA TCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCTGGGCACCACCTACGA CGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCT GCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTAC GACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCTGCCCTGACCCTGGCC CTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCC AGACCTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAG AACAAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTT TTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAG TCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACAT

SEQ ID NO	描述	序列
		CTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTAC ACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCAC ACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAG CACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACC CCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCG GCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAA GCTGGACTGCCA
29	opt_COX1 0-ND4- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTAAAACTAATCGTC CCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCAAAAAACACATGATTT GGATCAACACAACCAACCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATT TTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTAGCTGTTCCCAACCTTTTCCTCC GACCCCTAACAACCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCA CAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAA AACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTC ACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCC CCACCTTGGCTATCATACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACG CAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCAT CGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTC ACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGG CTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACT TATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACT TGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTC ATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCC TATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAA AATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGC CATTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATC GCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACG AACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTCTACT CCCACTAATGGCTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTA CCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCT CCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGC CCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACCCAC CACATTAACAACATGAAACCCTCATTACACGAGAAAACACCCTCATGTTT ATGCACCTATCCCCATTCTCCTCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCG GGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGC CAGGCGAGCATGTTGTGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGG TTTAGAACAAGATTATAAACGAATTTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTT TTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAG

SEQ ID NO	描述	序列
		CTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTA TACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGG GGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACA CGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGA GCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCT CGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCC CCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGA CCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTC TCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGC ATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTACGTTAACATAT AGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATAC CAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTAC TGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTG AGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCTG AATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAG GGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCA AATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGA GTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTGATTACTCA GTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTGGGGTAGGAGA GTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTA GGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCTCTTGG CTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAA AGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
30	opt_COX1 0-ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTAAACTAATCGTC CCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAAAACACATGATTT GGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATT TTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCCTCC GACCCCTAACAACCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCA CAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAA AACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTC ACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCC CCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACG CAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCAT CGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTC ACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCTGGGCCAACAACTTAATGTGG CTAGCTTACACAATGGCTTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACT TATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACT TGCCGCAGTACTCTTAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTC

SEQ ID NO	描述	序列
		ATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCC TATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAA AATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGC CATTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATC GCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACG AACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTCTACT CCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTA CCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCT CCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGC CCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACCCAC CACATTAACAACATGAAACCCCTCATTCACACGAGAAAACACCCTCATGTTC ATGCACCTATCCCCATTCTCCTCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCG GGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTTCCCTCCGCTGC CAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGG TTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTT TTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAG CTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTA TACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGG GGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACA CGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGA GCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCT CGGAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCC CCACCCACACATTCTCAACCATAGTCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGA CCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTC TCAAGCTGGACTGCCA
31	opt_COX1 0- opt_ND4- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATC TGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCCT CACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAA GAAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACC TTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTTCGAGACAACGCTGA TCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGA ACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCT GATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTG CTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATG TGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCTGC ACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATGGT

SEQ ID NO	描述	序列
		GCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGAC CCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTG AGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGAT CTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCA CCGCCATCCTGATTACAGACCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGAT GATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAA CTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGAC CCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGG CACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCAC ATTAGCTGGTCCAATATACCCCTGCTGCTCACCAGGCTGAACATGCTGGTT ACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTACACCACACAGTGGGGAAGCCTG ACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTACCCGCGAGAACACCCTG ATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCA TCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTC CGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATT GCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTG ACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAAT GCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTC ACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAA AGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCA AAGGCCTCGGAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTG GTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATA GCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTT GGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCG TATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTATAGTTCACGTT AACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGAC TTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGTACCTCTGGAG TCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGC TGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCCAGCCC ACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATA TCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAG AAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCG GTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGT CTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGT AGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGG ATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCC

SEQ ID NO	描述	序列
		TCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTG GAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
32	opt_COX1 0- opt_ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATC TGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCCT CACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAA GAAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACC TTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTTTCGAGACAACGCTGA TCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGA ACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCT GATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTG CTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACTCTGATG TGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCTGC ACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATGGT GCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGAC CCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTG AGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGAT CTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCA CCGCCATCCTGATTGAGCCCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGAT GATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAA CTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGAC CCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGG CACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCAC ATTGAGCTGGTCCAATATCACCTGCTGCTACCGGCCTGAACATGCTGGTT ACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTACACCACACAGTGGGGAAGCCTG ACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTG ATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCA TCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTC CGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATT GCTGGGTTTGTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTG ACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAAT GCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGG

SEQ ID NO	描述	序列
		GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTC ACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCAGTTGGTGGCCAGAA AGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCA AAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGT GTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATA GCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTT GGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
33	opt_COX1 0- opt_ND4*- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATC TGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTGAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCCCTGACCACCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCT GACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGCAA GAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGAC CTTACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTCGAGACCACCTG ATCCCCACCCCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAACCAGCCGAGCGCCTG AACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGC TGATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCT GCTGACCCTGACCGCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGAT GTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGGCCT GCACCTGTGGCTGCCAAGGCCACGTGGAGGCCCCCATCGCCGGCAGCAT GGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCT GACCCTGATCCTGAACCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTG CTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACC GACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTG GTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTGATC CTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAAC AGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTG CAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCA ACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGG TGACCACCTCAGCTGGAGCAACATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAACA TGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTACCACCACCCAGTGGG GCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCAGCTTACCCGCGAGA ACACCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCC CGACATCATACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCC CTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCCGGTGCTCAGT

SEQ ID NO	描述	序列
		GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTC TTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCAC CCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTAT AGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGT AGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCT TTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCT AACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTC CATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTT TAAGAGCCAGAAGCAGGGTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCT CCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGG ATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTGAT TGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAAAT GTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATA GGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTT
34	opt_COX1 0- opt_ND4*- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATC TGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCACTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCCCTGACCACCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCT GACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGCAA GAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGAC CTTACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTCGAGACCACCTG ATCCCCACCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAACCAGCCCGAGCGCCTG AACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGC TGATCGCCCTGATCTACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCT GCTGACCCTGACCGCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGAT GTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGGCCT

SEQ ID NO	描述	序列
		GCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCACGTGGAGGCCCCATCGCCGGCAGCAT GGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCT GACCCTGATCCTGAACCCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTG CTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACC GACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTG GTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTGATC CTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAAC AGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTG CAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCA ACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGG TGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAACA TGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTACCACCACCCAGTGGG GCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTACCCGCGAGA ACACCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCC CGACATCATCACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCC CTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGT GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTT TTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCAACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
35	opt_COX1 0-ND6- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTATGCTTTGTTTC TGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTC TCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTCCGGGTGTGTT ATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTTA TTTAGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTGAGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTA GTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGAT GGGGTGGTGGTTGTGGTAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTAT GAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCT TTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTG TTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGG ACGCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAA TTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAA AATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAG GAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCAACCCACCC TCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTT TTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGA GTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGACTG AGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAG TCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTG GGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGT CCTCCCTTCACCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACA GGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTT CTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCAC CCCATTA CTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTAC ACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGG TGTGCTGGGCTAACCAGCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAA AAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATG TGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTAC CTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGA GTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGA AGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCG TAGGATTCGATTGGTTCGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTT CTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTT GCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAG AACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAAC TTGTTACAGCCTTC ACATTTGTAGAAGCTTT
36	opt_COX1 0-ND6- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTATGCTTTGTTTC TGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTC TCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTTCGGGTGTGTT ATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTTA TTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTGAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTA GTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGAT GGGGTGGTGGTTGTGGTAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTAT GAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCT TTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTG TTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGG ACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAA TTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAA AATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAG GAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCC TCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTT TTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGA GTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGACTG AGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAG TCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTG GGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
37	opt_COX1 0- opt_ND6- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTACGCCCTGTTC CTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCC AGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGC GTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGA TCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCA TCGAGGAGTACCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGAGAGTGCTGGTGAGC GTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAG TACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATG ATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCC GGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACC CTGTTCTGTGGGCGTGATACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGCAACTAAGAG CACTGGGACGCCCACCGCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAAC CCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGC TTCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGC CCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTG TCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCT CAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCA CTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCC AGCCCCGTCTCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAA GGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTTACGTTAACATATAGACACTGTTGGAA GCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCT GGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGGCACTC CTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAG

SEQ ID NO	描述	序列
		GAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCACAGAGCTCACATTCTGTCCC TTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGC CTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTT GCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGC AGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAA AGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACT ACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTA AACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCA ATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTT ACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGT TACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
38	opt_COX1 0- opt_ND6- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGATGTACGCCCTGTTC CTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCC AGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGC GTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGA TCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCA TCGAGGAGTACCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGAGAGTGCTGGTGAAGC GTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAG TACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATG ATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCATCGGCGCC GGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACC CTGTTCTGTGGGCGTGATACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGCAACTAAGAG CACTGGGACGCCCACCGCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAAC CCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGC TTCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGC CCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTG TCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCT CAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCA CTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCC A

SEQ ID NO	描述	序列
39	opt_COX1 0-ND1- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTCCTACTC CTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCCCTAATGCTTACCGAACGAA AAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCCAACGTTGTAGGCCCT ACGGGCTACTACAACCTTCGCTGACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGC CCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATACCGCCCCGACCTT AGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCAACCCC CTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAG CCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCT GATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCCT AGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCT TGGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCCCTT CGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATA CGCCGCAGGCCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACATTATT ATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCA CTCTCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAA CCTCCCTGTTCTTATGGATTGGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCA ACTCATGCACCTCCTATGGAAAACTTCCTACCACTCACCTAGCATTACTT ATGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCT AAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCAT GTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAG ATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTA AATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTG AATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCC TCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATA CACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCC CCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACCCACA CATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCT GTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGG ACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCATTGCGTATGAGCATTTTCAGAA CTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGT TGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGAT ACCTCTGGCCCCCACCCTATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCG CCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGA AGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCCAGCCCACAGAGCTCACATTCC TGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTTCAGAA ATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTAAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGG

SEQ ID NO	描述	序列
		AATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTT ACCTGCAGCTTTTGTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCT GCCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAG GGCACTACTGGTCCGTAGGATTTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAA CATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAA CATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCA GGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTAC AACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
40	opt_COX1 0-ND1- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTCCTACTC CTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCTAATGCTTACCGAACGAA AAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCCAACGTTGTAGGCCCT ACGGGCTACTACAACCCCTTCGCTGACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGC CCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATACCCGCCCCGACCTT AGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCAACCCCC CTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAG CCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCT GATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCT AGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCCTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCT TGGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCTT CGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATA CGCCGCAGGCCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACATTATT ATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCA CTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAA CCTCCCTGTTCTTATGGATTGGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCA ACTCATGCACCTCCTATGGAAAACTTCCTACCACTCACCTAGCATTACTT ATGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCT AAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCAT GTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAG ATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTTA AATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTG AATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCC TCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATA CACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCC CCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCCCCACCCACA

SEQ ID NO	描述	序列
		CATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCT GTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGG ACTGCCA
41	opt_COX1 0- opt_ND1- 3'UTR	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTGCTGCTG CTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCA AGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCCCT ACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTACCAAGGAGC CCCTGAAGCCCCGCCACCAGCACCATCACCTGTACATCACCGCCCCCACCCT GGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCATGCCAACCCCC CTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTATCCTGGCCACCAGCAGCCTG GCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCC CTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACC CTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCTGATCACACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGCTGG CCCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCTGGCCGAGACCAACCGCACC CCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAAGCGGCTTCAACATC GAGTACGCCGCCGGCCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACA TCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTCCTGGGCACCACCTACGA CGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCT GCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTAC GACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCC CTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCC AGACCTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAG AACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTT TTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAG TCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACAT CTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTCCTCCTCACATGGGGGTAC ACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCAC ACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAG CACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACC CCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCG GCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAA GCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTT CAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTACGTTAACATATAGA

SEQ ID NO	描述	序列
		CACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAG CCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGT GGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGA AGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCA CATTCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAAT TCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGT TCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAAT ACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTC CCATCTGCCCCAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTC TCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTT AAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGT AGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCTCTTGCTG CCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGC TTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
42	opt_COX1 0- opt_ND1- 3'UTR*	ATGGCCGCCTCTCCACACACACTGAGTAGCAGACTGCTGACCGGCTGTGTT GGCGGCTCTGTGTGGTATCTGGAACGGCGGACAATGGCCAACCTGCTGCTG CTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCA AGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCT ACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTACCAAGGAGC CCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCACCCT GGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCC CTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTG GCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCC CTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACC CTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGCTGG CCCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCCTGGCCGAGACCAACCGCACC CCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATC GAGTACGCCGCCGGCCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACA TCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTACGA CGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCT GCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTAC GACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCCTGCCCTGACCCTGGCC CTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCC AGACCTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAG AACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTT TTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAG TCAGTGAATACAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACAT CTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTAC

SEQ ID NO	描述	序列
		ACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCAC ACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAG CACCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACC CCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCG GCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAA GCTGGACTGCCA
43	opt_COX1 0*-ND4- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTAAACTAATCGTC CCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTCCAAAAACACATGATTT GGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATT TTTTAACCAAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCTCC GACCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCA CAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAA AACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTC ACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCC CCACCTTGGCTATCATACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACG CAGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCAT CGCACTAATTTACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTC ACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGG CTAGCTTACACAATGGCTTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACT TATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGCAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACT TGCCGCAGTACTCTTAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTC ATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCC TATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAA AATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGC CATTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATC GCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACACG AACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTCTACT CCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTA CCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCT CCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGC CCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACCCAC CACATTAACAACATGAAACCCTCATTCACACGAGAAAACACCCTCATGTTC ATGCACCTATCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCG GGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTTCCCTCCGCTGC CAGGCGAGCATGTTGTGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGG TTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTT TTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAG CTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTA

SEQ ID NO	描述	序列
		TACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGG GGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACA CGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGA GCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCT CGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTTGGTTTTCC CCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGA CCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTC TCAAGCTGGACTGCCAGCCCTGTCCCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGC ATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTAAACATAT AGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATAC CAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTAC TGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTG AGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCACAGAGC TCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTG AATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAG GGTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCA AATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGA GTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCA GTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTTCGGGGTAGGAGA GTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTA GGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCCTCTTGG CTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAA AGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
44	opt_COX1 0*-ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTAAACTAATCGTC CCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTCCAAAAACACATGATTT GGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATT TTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCCTCC GACCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCA CAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAA AACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTC ACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCC CCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACG CAGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCAT CGCACTAATTTACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTC ACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGG CTAGCTTACACAATGGCTTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACT TATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACT TGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTC ATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCC

SEQ ID NO	描述	序列
		TATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAA AATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGC CATTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATC GCCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACG AACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTCTACT CCCACTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTA CCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCT CCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGC CCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACCCAC CACATTAACAACATGAAACCCCTATTACACGAGAAAAACCCCTCATGTTT ATGCACCTATCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCG GGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGC CAGGCGAGCATGTTGTGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAAATTGCTGGG TTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTT TTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAG CTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTA TACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGG GGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACA CGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGA GCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCT CGGAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCC CCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGA CCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTC TCAAGCTGGACTGCCA
45	opt_COX1 0*- opt_ND4- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATC TGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTCACTGCTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCT CACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGGAA GAAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACC TTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTTTCGAGACAACGCTGA TCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGA ACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCT GATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTG CTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACTGTATG TGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCTGC ACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCTATCGCCGGCTCTATGGT GCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGAC

SEQ ID NO	描述	序列
		CCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTG AGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGAT CTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCA CCGCCATCCTGATTGAGACCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGAT GATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAA CTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGAC CCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGG CACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCAACCAC ATTCAGCTGGTCCAATATCACCTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTT ACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTACACCACACAGTGGGGAAGCCTG ACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTG ATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCA TCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTC CGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATT GCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTG ACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAAT GCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTCCTCCTC ACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAA AGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCA AAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTG GTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAAATACCAATA GCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTT GGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCG TATGAGCATTTGAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTATAGTTCACGTT AACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGAC TTAATACCAGCCGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAG TCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGC TGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCC ACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATA TCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAG AAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCG GTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCTTGTGCTCCACGGGT CTACAGAGTCCCATCTGCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGA TTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGT AGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGG ATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCC TCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTG GAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT

SEQ ID NO	描述	序列
46	opt_COX1 0*- opt_ND4- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGACCATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATC TGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCCT CACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGAA GAAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACC TTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTCGAGACAACGCTGA TCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGA ACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCT GATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTG CTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATG TGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCCTGTACGGCCTGC ACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATGGT GCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGAC CCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTG AGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGAT CTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCA CCGCCATCCTGATTAGACCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGAT GATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAA CTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGAC CCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGG CACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCAC ATTAGCTGGTCCAATATCACCTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTGGTT ACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTACACCACACAGTGGGGAAGCCTG ACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTG ATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCA TCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTC CGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATT GCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCCGGTGCTCAGTGATCACTTG ACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAAT GCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGG GTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTC ACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCA CACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAA AGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCA AAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTG GTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATA

SEQ ID NO	描述	序列
		GCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTT GGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
47	opt_COX1 0* opt_ND4* 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGACCATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATC TGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTGAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCCCTGACCACCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCT GACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGCAA GAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGAC CTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTCGAGACCACCTG ATCCCCACCCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAACCAGCCCGAGCGCTG AACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGC TGATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCT GCTGACCCTGACCGCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGAT GTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGGCCT GCACCTGTGGCTGCCAAGGCCACGTGGAGGCCCCATCGCCGGCAGCAT GGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCT GACCCTGATCCTGAACCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTG CTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACC GACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTG GTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTGATC CTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAAC AGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTG CAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCA ACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGG TGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATACCCTGCTGCTGACCGGCCTGAACA TGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTACCAACCAACCCAGTGGG GCAGCCTGACCAACCATCAACAACATGAAGCCAGCTTACCCGCGAGA ACACCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCC CGACATCATACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCC CTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCCGGTGCTCAGT

SEQ ID NO	描述	序列
		GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTC TTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCAC CCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTAT AGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGT AGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCT TTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCT AACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTC CATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTT TAAGAGCCAGAAGCAGGGTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCT CCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGG ATGTTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTGAT TGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAAT GTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATA GGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTT
48	opt_COX1 0*- opt_ND4*- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGACCATGCTGAAGCTGATCGTG CCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATC TGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGT TCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCA GCGACCCCTGACCACCCCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCT GACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAA GAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGAC CTTACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTCGAGACCACCTG ATCCCCACCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAACCAGCCCGAGCGCCTG AACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCTGC TGATCGCCCTGATCTACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCT GCTGACCCTGACCGCCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACCTGAT GTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGGCCT

SEQ ID NO	描述	序列
		GCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCACGTGGAGGCCCCATCGCCGGCAGCAT GGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCT GACCCTGATCCTGAACCCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTG CTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACC GACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTG GTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTGATC CTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAAC AGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTG CAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCA ACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGG TGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAACA TGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTACCACCACCCAGTGGG GCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTACCCGCGAGA ACACCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCC CGACATCATCACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCC CTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGT GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTT TTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCAACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
49	opt_COX1 0*-ND6- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGATGTATGCTTTGTTTC TGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTC TCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTCCGGTGTGTT ATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTTA TTTAGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTGAGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTA GTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGAT GGGGTGGTGGTTGTGGTAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTAT GAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCT TTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTG TTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGG ACGCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAA TTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAA AATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAG GAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCC TCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTT TTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGA GTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGACTG AGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAG TCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTG GGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGT CCTCCCTTCACCCCATTGCGTATGAGCATTTTCAAGACTCCAAGGAGTCACA GGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTT CTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCAC CCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTAC ACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGG TGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAA AAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATG TGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTAC CTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGA GTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGA AGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCG TAGGATTCGATTGGTTCGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTT CTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTT GCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAG AACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTC ACATTTGTAGAAGCTTT
50	opt_COX1 0*-ND6- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGATGTATGCTTTGTTTC TGTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTC TCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTTCGGGTGTGTT ATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTTA TTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAG GAGTATCCTGAGGCATGGGGGTGAGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTA GTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGAT GGGGTGGTGGTTGTGGTAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTAT GAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCT TTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTG TTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGG ACGCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAA TTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAA AATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAG GAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCC TCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTT TTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGA GTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTT CTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGACTG AGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAG TCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTG GGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
51	opt_COX1 0*- opt_ND6- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGATGTACGCCCTGTTC CTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCC AGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGC GTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGA TCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCA TCGAGGAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGAGAGTGCTGGTGAGC GTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAG TACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATG ATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCC GGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACC CTGTTCTGTGGGCGTGATCATCGTGATCGAGATCGCCCGCGCAACTAAGAG CACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAAC CCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGC TTCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGC CCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTG TCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCT CAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCA CTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCC AGCCCCGTCTCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAA GGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTTACGTTAACATATAGACACTGTTGGAA GCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCT GGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGGCACTC CTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAG

SEQ ID NO	描述	序列
		GAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCTGTCCC TTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGC CTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTT GCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGC AGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAA AGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACT ACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTA AACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCA ATCACTGTTTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTT ACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGT TACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
52	opt_COX1 0*- opt_ND6- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGACCATGATGTACGCCCTGTTC CTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCC AGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGC GTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGA TCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGGCCA TCGAGGAGTACCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGAGAGTGCTGGTGAAGC GTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAG TACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATG ATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCC GGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACC CTGTTCTGTGGGCGTGATACATCGTGATCGAGATCGCCCGCGCAACTAAGAG CACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTG GTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAAGATTATA AACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATT ACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACA AAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAAC CCCACCCTCTATTCTGTTTCTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGC TTCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGC CCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTG TCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCC TTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCT CAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCA CTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCC A
53	opt_COX1 0*-ND1- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGACCATGGCCAACCTCCTACTC CTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCTTAATGCTTACCGAACGAA AAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCAACGTTGTAGGCCCT

SEQ ID NO	描述	序列
		ACGGGCTACTACAACCCCTTCGCTGACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGC CCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATACCGCCCCGACCTT AGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCATGCCAAACCCC CTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAG CCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCT GATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCCT AGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCCCTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCT TGGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCTT CGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTAGTCTCAGGCTCAACATCGAATA CGCCGCAGGCCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACATTATT ATGATGAACACCCTCACCCTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCA CTCTCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAA CCTCCCTGTTCTTATGGATTGGAACAGCATACCCCGATTCCGCTACGACCA ACTCATGCACCTCCTATGGAAGAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTT ATGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCT AAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCAT GTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAG ATTATAAACGAATTCCGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTA AATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTG AATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCC TCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATA CACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCC CCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCCCCACCCACA CATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCT GTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGG ACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTTCAGAA CTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGT TGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGAT ACCTCTGGCCCCCACCCTATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCTG CCTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGA AGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCC TGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAA ATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGG AATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTT ACCTGCAGCTTTTGTAGTCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCT GCCCCAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAG GGCACTACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAA

SEQ ID NO	描述	序列
		CATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAA CATCCAATCACTGTTTGCACCTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCA GGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTAC AACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
54	opt_COX1 0*-ND1- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGCACCATGGCCAACCTCCTACTC CTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCTAATGCTTACCGAACGAA AAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCCAACGTTGTAGGCCCT ACGGGCTACTACAACCTTCGCTGACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGC CCCTAAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATACCGCCCCGACCTT AGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCATGCCAACCCCC CTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAG CCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCT GATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCT AGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCC ACCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCT TGGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCTT CGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATA CGCCGCAGGCCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACATTATT ATGATGAACACCCTCACCCTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCA CTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAA CCTCCCTGTTCTTATGGATTGGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCA ACTCATGCACCTCCTATGGAAGAACTTCCTACCACTCACCTAGCATTACTT ATGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCT AAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCAT GTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAG ATTATAAACGAATTTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTA AATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTG AATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCC TCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATA CACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACTCC ACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGAT CTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCC CCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCCCCACCCACA CATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCT GTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGG ACTGCCA

SEQ ID NO	描述	序列
55	opt_COX1 0*- opt_ND1- 3'UTR	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGACCATGGCCAACCTGCTGCTG CTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCA AGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCCCT ACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTCACCAAGGAGC CCCTGAAGCCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATCACCGCCCCCACCCT GGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCATGCCCAACCCC CTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTG GCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCC CTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACC CTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCTGATCACACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGCTGG CCCCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCTGGCCGAGACCAACCGCACC CCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATC GAGTACGCCGCCGGCCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACA TCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTACGA CGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCT GCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTAC GACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCC CTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCC AGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAG AACAAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTT TTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAG TCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACAT CTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTAC ACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCAC ACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAG CACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACC CCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCG GCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAA GCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTT CAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGA CACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAG CCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGT GGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGA AGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCA CATTCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAAT TCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGT

SEQ ID NO	描述	序列
		TCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAAT ACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTC CCATCTGCCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTC TCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTT AAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGT AGATAACATCCAATCACTGTTTGCACCTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTG CCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGC TTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
56	opt_COX1 0*- opt_ND1- 3'UTR*	ATGGCCGCCAGCCCCACACCCTGAGCAGCCGCTGCTGACCGGCTGCGTG GGCGGCAGCGTGTGGTACCTGGAGCGCCGACCATGGCCAACCTGCTGCTG CTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCA AGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCCCT ACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTACCAAGGAGC CCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCCTGTACATACCCGCCCCACCCT GGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCCATGCCAACCCC CTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTG GCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCC CTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACC CTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTG AGCACCTGATCACCACCCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGCTGG CCCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCTGGCCGAGACCAACCGCACC CCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATC GAGTACGCCGCCGGCCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACA TCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTACGA CGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCT GCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTAC GACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCCTGCCCTGACCCTGGCC CTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCC AGACCTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGC GAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAG AACAAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTT TTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAG TCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACAT CTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTAC ACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCAC ACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTC ATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAG CACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACC CCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCG

SEQ ID NO	描述	序列
		GCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAA GCTGGACTGCCA
57	COX8- ND4- 3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGGCGGCCAGAATCCATTGTTGATGCTAAAACTAATC GTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAAAACACATG ATTTGGATCAACACAACCAACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTAC TATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCC TCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCC TCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAA AAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGAC ATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCGAAACCACACTT ATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTG AACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTAC TCATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACT ACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGGGCCAACAACTTAAT GTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTC CACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATG GTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCA CACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGACT ATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGA CCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTA ACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCA TGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAA CTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCT CTACTCCCCTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCG CCTTACCCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCAC GTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTC ACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCA CCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTACACGAGAAAACACCCTCA TGTTTCATGCACCTATCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCGACATCATT ACCGGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTTCCCTCCG CTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGC TGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTTCGGTGCTCAGTGATCACTTGAC AGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGC ATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCAC ATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACA CCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAG TGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAA GGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCTGCATTTTGGT TTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGG GAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCCATTGCGTA TGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTATAGTTCACGTAA CATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTT AATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGTACCTCTGGAGTC ACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTG TATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCAC AGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATC TCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGA AGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGT TACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCCTTGTGCTCCACGGGTCT ACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATT ACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTTCGGGGTA GGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGA TTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCT CTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGG AAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
58	COX8- ND4- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGCTAAAATAATC GTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAAAACACATG ATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAATTATTAGCATCATCCCTCTAC TATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCC TCCGACCCCCTAACAACCCCCCTCCTAATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCC TCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACCACTATCACGAA AAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCCTTAATTATGAC ATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTCGAAACCACACTT ATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGCCAGAACGCCTG AACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTAC TCATCGCACTAATTTACTCACAACACCCTAGGCTCACTAAACATTCTACT ACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCCTGGGCCAACAACTTAAT GTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTCTTTACGGACTC CACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGCAAGCCCCCATCGCTGGGTCAATG GTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCTATGGTATGATGCGCCTCA CACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCCTTCCTTGTACT

SEQ ID NO	描述	序列
		ATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGGCCCTCGTAGTACAGCCATTCTCATCCAAACCCCCTGGAGCTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTACTCTCCCACTAATGGCTTTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTCAACATGCTAGTACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTACACGAGAAAAACACCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAAGCCTCGGAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
59	COX8-opt_ND4-3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCGCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGCTGAAGCTGATGTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGGAAGAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGACCTTACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTGATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACTGTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCTATCGCCGGCTCTATGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTG

SEQ ID NO	描述	序列
		ACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGC TGAGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCG ATCTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGT CACCGCCATCCTGATTAGACCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTG ATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGC AACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAG ACCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCT GGCACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCAC CACATTCAGCTGGTCCAATATCACCTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTG GTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTACCACCACACAGTGGGGAAGC CTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTACCCGCGAGAACACC CTGATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATA TCATCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCCACGCCCCCTTTCC CTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAA ATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCAC TTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGA AATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGA GGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCTCTATTCTGTTTCTTCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCA CCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCA GAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCC TCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTT TTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCA ATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTG CCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCTTACCCCCAT TGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTATAGTTCA CGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCT GGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCT GGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCA AGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCA GCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCT GATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAG CCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGT CTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCTTTGTGCTCCCAC GGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTT TTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTC GGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTA AAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATC TTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAAT

SEQ ID NO	描述	序列
		GTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTT T
60	COX8- opt_ND4- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGCTGAAGCTGATC GTGCCCACCATCATGCTGCTGCCTCTGACCTGGCTGAGCAAGAAACACATG ATCTGGATCAACACCACCACGCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCTCTGC TGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTCAGCTGCAGCCCCACCTTCAG CAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCC CTCACAATCATGGCCTCTCAGAGACACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGG AAGAACTGTACCTGAGCATGCTGATCTCCCTGCAGATCTCTCTGATCATGA CCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTTTTCGAGACAACGCT GATCCCCACACTGGCCATCATCACCAGATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACT GAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCTACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTG CTGATTGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGC TGCTGACACTGACAGCCCAAGAGCTGAGCAACAGCTGGGGCAACAATCTGA TGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTTCATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCT GCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCATGTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATG GTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAACTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTG ACCCTGATTCTGAATCCCCTGACCAAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGC TGAGCCTGTGGGGCATGATTATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCG ATCTGAAGTCCCTGATCGCCTACAGCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGT CACCGCCATCCTGATTGAGCCCCCTTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTG ATGATTGCCCACGGCCTGACAAGCAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGC AACTACGAGCGGACCCACAGCAGAATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAG ACCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTTTTGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCT GGCACTGCCTCCTACCATCAATCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCAC CACATTCAGCTGGTCCAATATCACCTGCTGCTCACCGGCCTGAACATGCTG GTTACAGCCCTGTACTCCCTGTACATGTTCAACCACCACACAGTGGGGAAGC CTGACACACCACATCAACAATATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACC CTGATGTTTCATGCATCTGAGCCCCATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATA TCATCACCGGCTTCTCCAGCTGAGAGCACTGGGACGCCCCACCGCCCCCTTTC CTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAA ATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCAC TTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGA AATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGA

SEQ ID NO	描述	序列
		GGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTC CTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCA CCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCA GAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCC TCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTT TTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCA ATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTG CCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
61	COX8- opt_ND4*- 3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGCTGAAGCTGATC GTGCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATG ATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGC TGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTGAGCTGCAGCCCCACCTTCAG CAGCGACCCCTGACCACCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCC CTGACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGC AAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATG ACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTTCGAGACCACCC TGATCCCCACCCCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAACCAGCCGAGCGCC TGAACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCCT GCTGATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCT GCTGCTGACCCTGACCGCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACT GATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGG CCTGCACCTGTGGCTGCCAAGGCCACGTGGAGGCCCCCATCGCCGGCAG CATGGTGTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCG CCTGACCCTGATCCTGAACCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTG GTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAG ACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTG GTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTG ATCCTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCA ACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCC TGCAGACCCTGCTGCCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGC CAACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCT GGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAA CATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTCAACACCACCCAGTGG GGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTACCCGCGAG AACACCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACC CCGACATCATACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCC CCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCCGGTGCTCAGT

SEQ ID NO	描述	序列
		GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTC TTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCAC CCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTAT AGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGT AGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCT TTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCT AACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTC CATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTT TAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCT CCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGG ATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGAT TGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAAT GTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATA GGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTT
62	COX8- opt_ND4*- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGGCGGCCAGAATCCATTGTTGATGCTGAAGCTGATC GTGCCCACCATCATGCTGCTGCCCCTGACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATG ATCTGGATCAACACCACCACCCACAGCCTGATCATCAGCATCATCCCCCTGC TGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACCTGTTTCAAGCTGCAGCCCCACCTTCAG CAGCGACCCCTGACCACCCCTGCTGATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCC CTGACCATCATGGCCAGCCAGCGCCACCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGC AAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGATCAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATG ACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATGTTCTACATCTTCTTCGAGACCACCC TGATCCCCACCCCTGGCCATCATACCCGCTGGGGCAACCAGCCGAGCGCC TGAACGCCGGCACCTACTTCTGTTCTACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCCCT GCTGATCGCCCTGATCTACACCCACAACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCT GCTGCTGACCCTGACCGCCAGGAGCTGAGCAACAGCTGGGCCAACAACT GATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCTTCATGGTGAAGATGCCCTGTACGG

SEQ ID NO	描述	序列
		CCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCCACGTGGAGGCCCCATCGCCGGCAG CATGGTGTGGCCGCCGTGCTGCTGAAGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCG CCTGACCCTGATCCTGAACCCCTGACCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTG GTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATCATGACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAG ACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTACAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTG GTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGACCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTG ATCCTGATGATCGCCACGGCCTGACCAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCA ACAGCAACTACGAGCGCACCCACAGCCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCC TGCAGACCCTGCTGCCCCTGATGGCCTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGC CAACCTGGCCCTGCCCCCACCATCAACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCT GGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAACATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAA CATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGCCTGTACATGTTACCACCACCCAGTGG GGCAGCCTGACCCACCACATCAACAACATGAAGCCCAGCTTACCCGCGAG AACACCCTGATGTTTCATGCACCTGAGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACC CCGACATCATCACCGGCTTCAGCAGCTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCC CCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGA AGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGT GATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAA TAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCC CTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTT TTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCT TACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTGGT GGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAG GTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCT GCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACA ATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACA TGTTTGCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
63	COX8- ND6- 3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGATGATGCTTTGT TTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCC TTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTCCGGTGT GTTATTATTCTGAATTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAAAT TTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATT GAGGAGTATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTT TTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTAT GATGGGGTGGTGGTTGTGGTAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATT TATGAAGGAGAGGGGTGAGGGTTGATTGCGGAGGATCCTATTGGTGCGGGG GCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGT TTGTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTG GGACGCCCCACGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAAT

SEQ ID NO	描述	序列
		TCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCA AAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAA GGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACC CTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCT TTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAG AGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAG TTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGAC TGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCAT AGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGAC TGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCCT GTCCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCA CAGGCATCTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCC TTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTIONAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCC ACCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCCACTCCTCTGCT ACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAG GGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCTGTCCCTTGGGTG AAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACA TGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGAAGTT ACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTT TAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTT GAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTC CGTAGGATTCGATTGGTGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAG TTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGT TTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGG AGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCC TTCACATTTGTAGAAGCTTT
64	COX8- ND6- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGATGTATGCTTTGT TTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATGGGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCC TTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATTGATTGTTAGCGGTGTGGTCGGGTGT GTTATTATTCTGAATTTTGGGGGAGGTTATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAAAT TTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTTTGGATATACTACAGCGATGGCTATT GAGGAGTATCCTGAGGCATGGGGGTCAGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTT TTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGGATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTAT GATGGGGTGGTGGTTGTGGTAACTTTAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATT TATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGATTGCGGAGGATCCTATTGGTGCGGGG GCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTAGTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGT TTGTTGGTGTATATATTGTAATTGAGATTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTG GGACGCCCCACGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAAT

SEQ ID NO	描述	序列
		TCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCTGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCA AAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAA GGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCTCCAACCCACC CTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCT TTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAG AGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAG TTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGAC TGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCAT AGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGAC TGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
65	COX8- opt_ND6- 3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGATGTACGCCCTG TTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGTGAGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAG CCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGC TGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCCTGATGGTGTTC TGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGG CCATCGAGGAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTG AGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGTGTGGGTGAAG GAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGG ATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGC GCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGAACGGCTGG ACCTGTTCGTGGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCCGCGCACTAA GAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGT TGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGAT TATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAA TATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAA TACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCTCC AACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGGTACACATACAC AGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCT TCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACAT TCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTG CACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACT GCCAGCCCCTGTCCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTCAGAACTC CAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTG GAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATAC CTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCC ACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAG

SEQ ID NO	描述	序列
		TTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTG TCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAA TTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTAC CTGCAGCTTTTGTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGC CCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGG CACTACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACA TTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACA TCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGT ATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAAC TTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
66	COX8- opt_ND6- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGATGTACGCCCTG TTCCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATGGGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAG CCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTGCTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGC TGCGTGATCATCCTGAACTTCGGCGGCGGCTACATGGGCCCTGATGGTGTTCC TGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTGGTGTTCGGCTACACCACCGCCATGG CCATCGAGGAGTACCCCGAGGCCTGGGGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTG AGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAGGTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAG GAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGAACCTCAACAGCGTGGGCAGCTGG ATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGGCCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGC GCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCGCTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGG ACCCTGTTCTGTTGGCGTGTACATCGTGATCGAGATCGCCCCGCGCACTAA GAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGT TGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGAT TATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAA TATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAA TACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCTCC AACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACAC AGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCT TCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACAT TCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTG CACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACT GCCA
67	COX8- ND1- 3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGGCCAACCTCCTA CTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCTAATGCTTACCGAAC GAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCAACGTTGTAGGCC

SEQ ID NO	描述	序列
		CCTACGGGCTACTACAACCCCTTCGCTGACGCCATAAACTCTTCACCAAAG AGCCCCATAAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATCACCGCCCCGAC CTTAGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCAAC CCCCCTGGTCAACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCC TAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGC CCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCAC CCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTC TCCACCCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGC CCTTGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCC CCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTAGTCTCAGGCTCAACATCG AATACGCCGCAGGCCCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACAT TATTATGATGAACACCCTCACCCTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGAC GCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTC TAACCTCCCTGTTCTTATGGATTCTGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGA CCAACTCATGCACCTCCTATGGAAAACTTCCTACCACTCACCCTAGCATT CTTATGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAA CCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAG CATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTGAAC AAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTT TTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTC AGTGAATACAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCT CTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACAC ATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACAC TCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCAT GATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCA CCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCC ACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCT GCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCT GGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTTCAG AACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACAC TGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCG GATACCTCTGGCCCCCACCCTATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGG TCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGG GAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATT CCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAG AAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTG GGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACG GTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCA TCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCC CAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAA

SEQ ID NO	描述	序列
		CAACATTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGA TAACATCCAATCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCC CAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCT ACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
68	COX8- ND1- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGGCCAACCTCCTA CTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCAATGGCATTCTAATGCTTACCGAAC GAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTACGCAAAGGCCCAACGTTGTAGGCC CCTACGGGCTACTACAACCTTTCGCTGACGCCATAAACTCTTACCAAAG AGCCCCATAAACCCGCCACATCTACCATCACCTCTACATCACCGCCCCGAC CTTAGCTCTCACCATCGCTCTTCTACTATGGACCCCCCTCCCCATGCCAAC CCCCGTGTC AACCTCAACCTAGGCCTCCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCC TAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAGGGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGC CCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAGCCCAAACAATCTCATATGAAGTCAC CCTAGCCATCATTCTACTATCAACATTACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTC TCCACCCTTATCACAACACAAGAACACCTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGC CCTTGGCCATGATGTGGTTTATCTCCACACTAGCAGAGACCAACCGAACCC CCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCGAAGTCTCAGGCTTCAACATCG AATACGCCGCAGGCCCTTCGCCCTATTCTTCATGGCCGAATACACAAACAT TATTATGATGAACACCCTCACCACTACAATCTTCCTAGGAACAACATATGAC GCACTCTCCCCTGAACTCTACACAACATATTTTGTACCAAGACCCTACTTC TAACCTCCCTGTTCTTATGGATTCTGAACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGA CCAACCTCATGCACCTCCTATGGAAAACTTCCTACCACTCACCTAGCATT CTTATGTGGTATGTCTCCATGCCATTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAA CCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAG CATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAAC AAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTT TTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTC AGTGAATACAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCT CTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACAC ATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACAC TCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCAT GATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCA CCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCC ACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCT GCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCT GGACTGCCA

SEQ ID NO	描述	序列
69	COX8- opt_ND1- 3'UTR	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTCGTTGATGGCCAACCTGCTG CTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGC GCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCC CCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTACCAAGG AGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCTGTACATACCGCCCCCA CCCTGGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCATGCCAA CCCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTTCATCCTGGCCACCAGCAGC CTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTAC GCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCAGACCATCAGCTACGAGGTG ACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAAC CTGAGCACCTGATCACCAACCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGC TGGCCCCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCTGGCCGAGACCAACCGC ACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAAC ATCGAGTACGCCGCCGGCCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCA ACATCATCATGATGAACACCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTA CGACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCT GCTGCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGC TACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTG GCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCATCACCATCAGCAGCATCCCC CCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCC AGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGT TTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTT TTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGC TCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTAT ACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGG GTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAG CCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTC GGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCC CACCCACACATTCTCAACCATAGTCCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGAC CCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCT CAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCA TTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATA GACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACC AGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACT GTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGA GAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCT CACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGA ATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGG

SEQ ID NO	描述	序列
		GTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAA ATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAG TCCCATCTGCCCCAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAG TCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAG TTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAG GTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGC TGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAA GCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
70	COX8- opt_ND1- 3'UTR*	ATGTCCGTCCTGACGCGCCTGCTGCTGCGGGGCTTGACACGGCTCGGCTCG GCGGCTCCAGTGCGGCGCGCCAGAATCCATTGTTGATGGCCAACCTGCTG CTGCTGATCGTGCCCATCTGATCGCCATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGC GCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTGCGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCC CCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCCGACGCCATCAAGCTGTTACCAAGG AGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACCATCACCTGTACATCACCGCCCCCA CCCTGGCCCTGACCATCGCCCTGCTGCTGTGGACCCCCCTGCCATGCCCAA CCCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCTGCTGTTTCATCCTGGCCACCAGCAGC CTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAGCGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTAC GCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGTGGCCAGACCATCAGCTACGAGGTG ACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCACCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAAC CTGAGCACCTGATCACCAACCAGGAGCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGC TGGCCCCCTGGCCATGATGTGGTTCATCAGCACCTGGCCGAGACCAACCGC ACCCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAGAGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAAC ATCGAGTACGCCGCCGGCCCCCTTCGCCCTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCA ACATCATCATGATGAACACCCTGACCACCACCATCTTCCTGGGCACCACCTA CGACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACACCACCTACTTCGTGACCAAGACCCT GCTGCTGACCAGCCTGTTCTGTGGATCCGCACCGCCTACCCCCGCTTCCGC TACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGGAAGAACTTCCTGCCCTGACCCTG GCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGCCATCACCATCAGCAGCATCCCC CCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCC AGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGT TTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTT TTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGC TCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTAT ACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGG GTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACAC GCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAG CCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCTCAAAGGCCCTC GGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCC CACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGAC

SEQ ID NO	描述	序列
		CCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCT CAAGCTGGACTGCCA
71	OPA1- ND4- 3'UTR	GTGCTGCCCCGCCTAGAAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATTCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGGGCCG CTGTGGCCTGATGCTAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGC CTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACC TATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCCTCCGACCCCTAACAACCCCCCTCCTA ATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACT TATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTC CCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTT TATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGAT GGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACA CCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATCGCACTAATTTACACTCACAACAC CCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCA AACTCCTGGGCCAACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGG TAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGCA AGCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGAGTACTCTTAAACTAGG CGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCCTGACAAAACAC ATGGCCTACCCCTTCCTGTACTATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCT CCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAAT CAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCAAACCCCTGGAG CTTACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTA CTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATG ATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTCTACTCCCACTAATGGCTTTTGGTGGC TTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCACTATTAACCTACTGGG AGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTA CTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTA CCACAACACAATGGGGCTCACTACCCACCACATTAACAACATGAAACCT CATTCACACGAGAAAAACCCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCATTCTCCT CCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGG GACGCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATT

SEQ ID NO	描述	序列
		CTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCA AAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAA GGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACC CTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCT TTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAG AGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAG TTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGAC TGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTTCCCAACCCACACATTCTCAACCAT AGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGAC TGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCT GTCCTCCCTTCAACCCCATTCGCGTATGAGCATTTTCAAGCTCCAAGGAGTCA CAGGCATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCC TTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTIONAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCC ACCCATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCCACTCCTCTGCT ACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAG GGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCTGTCCCTTGGGTG AAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACA TGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTGCAAGTT ACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTT TAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGTCTT GAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTC CGTAGGATTCGATTGGTGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAG TTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGT TTGCACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGG AGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCC TTCACATTTGTAGAAGCTTT
72	OPA1- ND4- 3'UTR*	GTGCTGCCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTGGGCCG CTGTGGCCTGATGCTAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTG ACATGGCTTTCCAAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCAACCCACAGC CTAATTATTAGCATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACC TATTTAGCTGTTCCCCAACCTTTTCTCCGACCCCTAACAACCCCCCTCCTA ATGCTAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACT TATCCAGTGAACCACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTC CCTACAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTT TATATCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGAT

SEQ ID NO	描述	序列
		GGGGCAACCAGCCAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACA CCCTAGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATCGCACTAATTTACACTCACAACAC CCTAGGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCAAGAAGTATCA AACTCCTGGGCCAACAACCTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGG TAAAGATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGCA AGCCCCCATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAGTAGG CGGCTATGGTATGATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCCCTGACAAAACAC ATGGCCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCT CCATCTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAAT CAGCCACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCAAACCCCCTGGAG CTTCACCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTA CTATTCTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATG ATCCTCTCTCAAGGACTTCAAACCTCTACTCCCACTAATGGCTTTTGGTGGC TTCTAGCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTAACCTACTGGG AGAACTCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTA CTTACAGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTA CCACAACACAATGGGGCTCACTACCCACCACATTAACAACATGAAACCCT CATTACACGAGAAAAACCCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCCATTCTCCT CCTATCCCTCAACCCCGACATCATTACCGGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGG GACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATT CTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGA ATTGCGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCA AAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAA GGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACC CTCTATTCTGTTTCTTCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCT TTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAG AGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAG TTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCTTCCTTGTGAC TGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCAACCCACACATTCTCAACCAT AGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCGGCTGCTGTGCACTGGGAC TGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA

SEQ ID NO	描述	序列
73	OPA1- opt_ND4- 3'UTR	GTGCTGCCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCTGTGAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCTGGGTGATTCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTGGGGCCG CTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCACCATCATGCTGCTGCCTCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGC CTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACC TGTTGAGCTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCT GATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCCTCACAATCATGGCCTCTCAGAGACA CCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAACTGTACCTGAGCATGCTGAT CTCCCTGCAGATCTCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCATG TTCTACATCTTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATACCA GATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCT ACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTGATTGCCCTGATCTACACCCACAA CACCCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACAGCCCAAGAGCT GAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTT CATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCAT GTGGAAGCCCCTATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAA CTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACC AAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATTATGA CCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCCTACA GCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCC TTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCACGGCCTGACAAG CAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAG AATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTT TGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCTACCATCAATC TGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTCAGCTGGTCCAATATCA CCCTGCTGCTACCGGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTA CATGTTACCACCACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATAT GAAGCCCAGCTTACCCGCGAGAACACCCTGATGTTTCATGCATCTGAGCCC CATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACCGGCTTCTCCAGCTGA GAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGT TGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGAT TATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAA TATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAA TACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCC AACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCCTCCTCACATGGGGGTACACATACAC AGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG

SEQ ID NO	描述	序列
		CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCCT TCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCCCCACCCCACACAT TCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTG CACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACT GCCAGCCCCTGTCCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTC CAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTAAACATATAGACACTGTTG GAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATAC CTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCC ACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAG TTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTG TCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAA TTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTAC CTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGC CCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGG CACTACTGGTCCGTAGGATTTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACA TTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACA TCCAATCACTGTTTGCACCTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGT ATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAAC TTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
74	OPA1- opt_ND4- 3'UTR*	GTGCTGCCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCTGGGTCATTCTC GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGGATGTGGCGACTACGTGGGCGG CTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCACCATCATGCTGCTGCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAACACATGATCTGGATCAACACCACCACGCACAGC CTGATCATCAGCATCATCCCTCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACC TGTTCACTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCTCTGACAACACCTCTGCT GATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCTCACAAATCATGGCCTCTCAGAGACA CCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGGAAGAACTGTACCTGAGCATGCTGAT CTCCCTGCAGATCTCTGATCATGACCTTACCGCCACCGAGCTGATCATG TTCTACATCTTTTTCGAGACAACGCTGATCCCCACACTGGCCATCATACCA GATGGGGCAACCAGCCTGAGAGACTGAACGCCGGCACCTACTTTCTGTTCT ACACCCTCGTGGGCAGCCTGCCACTGCTGATTGCCCTGATCTACCCCACAA CACCTGGGCTCCCTGAACATCCTGCTGCTGACACTGACAGCCCAAGAGCT GAGCAACAGCTGGGCCAACAATCTGATGTGGCTGGCCTACACAATGGCCTT CATGGTCAAGATGCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCTAAAGCTCAT GTGGAAGCCCCATATCGCCGGCTCTATGGTGCTGGCTGCAGTGCTGCTGAAA CTCGGCGGCTACGGCATGATGCGGCTGACCCTGATTCTGAATCCCCTGACC

SEQ ID NO	描述	序列
		AAGCACATGGCCTATCCATTTCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATTATGA CCAGCAGCATCTGCCTGCGGCAGACCGATCTGAAGTCCCTGATCGCCTACA GCTCCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTCACCGCCATCCTGATTCAGACCCC TTGGAGCTTTACAGGCGCCGTGATCCTGATGATTGCCACGGCCTGACAAG CAGCCTGCTGTTTTGTCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGGACCCACAGCAG AATCATGATCCTGTCTCAGGGCCTGCAGACCCTCCTGCCTCTTATGGCTTTT TGGTGGCTGCTGGCCTCTCTGGCCAATCTGGCACTGCCTCCTACCATCAATC TGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTCACCACATTGAGCTGGTCCAATATCA CCCTGCTGCTCACCAGCCTGAACATGCTGGTTACAGCCCTGTACTCCCTGTA CATGTTACCACCACACAGTGGGGAAGCCTGACACACCACATCAACAATAT GAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCTGATGTTTCATGCATCTGAGCCC CATTCTGCTGCTGTCCCTGAATCCTGATATCATCACCAGCTTCTCCAGCTGA GAGCACTGGGACGCCCCACGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGT TGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGAT TATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAA TATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAA TACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCC AACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACAC AGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCT TCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGTTTCCCCACCCACACAT TCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTG CACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACT GCCA
75	OPA1- opt_ND4*- 3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GGCGCTGCGTGACCTCCCCGCCGGGGATGTGGCGACTACGTCGGGCCG CTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCACCATCATGCTGCTGCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGC CTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACC TGTTCACTGTCAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCCTGACCACCCCTGCT GATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCTGACCATCATGGCCAGCCAGCGCCA CCTGAGCAGCGAGCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGAT CAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCAT GTTCTACATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATCACC CGCTGGGGCAACCAGCCGAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTC TACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCTGCTGATCGCCCTGATCTACACCCACA

SEQ ID NO	描述	序列
		ACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACCGCCCAGGAGC TGAGCAACAGCTGGGCCAACAACTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCT TCATGGTGAAGATGCCCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCCAAGGCCC ACGTGGAGGCCCCCATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGA AGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGA CCAAGCACATGGCCTACCCCTTCCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATCAT GACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTA CAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGAC CCCCTGGAGCTTCACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCACGGCCTGAC CAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAG CCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACCCTGCTGCCCTGATGGC CTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCACCATC AACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAAC ATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGC CTGTACATGTTACCAACCAACCCAGTGGGGCAGCCTGACCCACCACATCAAC AACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCCCTGATGTTTCATGCACCTG AGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATACCGGCTTCAGC AGCTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAA CAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTT TTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTC AGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCT CTCTCCAACCCCAACCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACAC ATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACAC TCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCAT GATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCA CCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTTGGTTTTTCCCCACCCC ACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCT GCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCT GGA CTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCACCCCCATTGCGTATGAGCATTTTCAG AACTCCAAGGAGTCAAGGCATCTTTATAGTTACGTTAACATATAGACAC TGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCG GATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGG TCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGG GAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATT CCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAG AAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTG GGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACG GTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCA TCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCC

SEQ ID NO	描述	序列
		CAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAA CAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGA TAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCC CAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCT ACAACTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
76	OPA1- opt_ND4*- 3'UTR*	GTGCTGCCCCGCTAGAAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCTT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGGGATGTGGCGACTACGTCGGGCCG CTGTGGCCTGATGCTGAAGCTGATCGTGCCCAACATCATGCTGCTGCCCTG ACCTGGCTGAGCAAGAAGCACATGATCTGGATCAACACCACCACCCACAGC CTGATCATCAGCATCATCCCCCTGCTGTTCTTCAACCAGATCAACAACAACC TGTTCACTGCAGCCCCACCTTCAGCAGCGACCCCTGACCACCCCCCTGCT GATGCTGACCACCTGGCTGCTGCCCTGACCATCATGGCCAGCCAGCGCCA CCTGAGCAGCGAGCCCCTGAGCCGCAAGAAGCTGTACCTGAGCATGCTGAT CAGCCTGCAGATCAGCCTGATCATGACCTTCACCGCCACCGAGCTGATCAT GTTCTACATCTTCTTCGAGACCACCCTGATCCCCACCCTGGCCATCATACC CGCTGGGGCAACCAGCCGAGCGCCTGAACGCCGGCACCTACTTCCTGTTT TACACCCTGGTGGGCAGCCTGCCCTGCTGATCGCCCTGATCTACACCCACA ACACCCTGGGCAGCCTGAACATCCTGCTGCTGACCCTGACCGCCCAGGAGC TGAGCAACAGCTGGGCCAACAACTGATGTGGCTGGCCTACACCATGGCCT TCATGGTGAAGATGCCCTGTACGGCCTGCACCTGTGGCTGCCCAAGGCC ACGTGGAGGCCCCCATCGCCGGCAGCATGGTGCTGGCCGCCGTGCTGCTGA AGCTGGGCGGCTACGGCATGATGCGCCTGACCCTGATCCTGAACCCCCTGA CCAAGCACATGGCCTACCCCTTCTGGTGCTGAGCCTGTGGGGCATGATCAT GACCAGCAGCATCTGCCTGCGCCAGACCGACCTGAAGAGCCTGATCGCCTA CAGCAGCATCAGCCACATGGCCCTGGTGGTGACCGCCATCCTGATCCAGAC CCCCTGGAGCTTACCGGCGCCGTGATCCTGATGATCGCCACGGCCTGAC CAGCAGCCTGCTGTTCTGCCTGGCCAACAGCAACTACGAGCGCACCCACAG CCGCATCATGATCCTGAGCCAGGGCCTGCAGACCCTGCTGCCCTGATGGC CTTCTGGTGGCTGCTGGCCAGCCTGGCCAACCTGGCCCTGCCCCCACCATC

SEQ ID NO	描述	序列
		AACCTGCTGGGCGAGCTGAGCGTGCTGGTGACCACCTTCAGCTGGAGCAAC ATCACCTGCTGCTGACCGGCCTGAACATGCTGGTGACCGCCCTGTACAGC CTGTACATGTTACCACCACCCAGTGCGGAGCCTGACCCACCACATCAAC AACATGAAGCCCAGCTTCACCCGCGAGAACACCTGATGTTTCATGCACCTG AGCCCCATCCTGCTGCTGAGCCTGAACCCCGACATCATCACCGGCTTCAGC AGCTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGA GCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAA CAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTT TTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTC AGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCT CTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACAC ATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACAC TCCACATGCCAGCAGAGTGCGCACTTGGTGCCAGAAAGTGAGCCTCAT GATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCA CCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCAACCC ACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCT GCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCT GGACTGCCA
77	OPA1- ND6- 3'UTR	GTGCTGCCCCGCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGGGCCG CTGTGGCCTGATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATT GATTGTTAGCGGTGTGGTGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTGGGGGAGGT TATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTT TGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAGTATCCTGAGGCATGGGGGTC AGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGG ATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTT TAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAAGGTTGAT TCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTA GTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTGTGGTGTATATATTGTAATTGAGA TTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCG CTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGC TGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGAC AGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGC ATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTC TTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCAC ATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACA

SEQ ID NO	描述	序列
		CCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAG TGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAA GGCCTCGGAGCACCCCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCTGCATTTTGGT TTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGG GAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTACCCCCATTGCGTA TGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTAA CATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTT AATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTC ACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTCAAGGCTG TATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACAGCCCAC AGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATC TCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGA AGCAGGGTTCTGGGAATTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGT TACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCCACGGGTCT ACAGAGTCCCATCTGCCCCAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCGATT ACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGATTGGTCGGGGTA GGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGA TTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAAATCTTCCCT CTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGG AAAAAGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAGCTTT
78	OPA1- ND6- 3'UTR*	GTGCTGCCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTGGGGCCG CTGTGGCCTGATGATGTATGCTTTGTTTCTGTTGAGTGTGGGTTTAGTAATG GGGTTTGTGGGGTTTTCTTCTAAGCCTTCTCCTATTTATGGGGGTTTAGTATT GATTGTTAGCGGTGTGGTCGGGTGTGTTATTATTCTGAATTTGGGGGAGGT TATATGGGTTTAATGGTTTTTTTAATTTATTTAGGGGGAATGATGGTTGTCTT TGGATATACTACAGCGATGGCTATTGAGGAGTATCCTGAGGCATGGGGGTC AGGGGTTGAGGTCTTGGTGAGTGTTTTAGTGGGGTTAGCGATGGAGGTAGG ATTGGTGCTGTGGGTGAAAGAGTATGATGGGGTGGTGGTTGTGGTAAACTT TAATAGTGTAGGAAGCTGGATGATTTATGAAGGAGAGGGGTCAGGGTTGAT TCGGGAGGATCCTATTGGTGCGGGGGCTTTGTATGATTATGGGCGTTGGTTA GTAGTAGTTACTGGTTGGACATTGTTTGTGGTGTATATATTGTAATTGAGA TTGCTCGGGGGAATTAGGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCTTTCCCTCCG CTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGC TGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGAC AGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGC

SEQ ID NO	描述	序列
		ATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTTGAGGGTC TTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTCCTCCTCAC ATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACA CCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAG TGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAA GGCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTGGT TTTCCCAACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGC TAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGG GAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
79	OPA1- opt_ND6- 3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGGGCCG CTGTGGCCTGATGATGTACGCCCTGTTCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTG CTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACCTCGGCGGC GGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCCTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTG GTGTTGCGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAGTACCCCGAGGCCTGG GGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAG GTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTGGT AACTTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGG CCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCG CTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTCTGTTGGCGTGTACATCGT GATCGAGATCGCCCGCGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCACCGCCCTT TCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGA GAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGAT CACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTT GAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTCC TCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTAC CACCACACCACACGCACACTCCACATGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGC CAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTC CCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGCCTGCA TTTTGGTTTTTCCCAACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATAC CAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTT TGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTACCCCC ATTGCGTATGAGCATTTTCAAGTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTT CACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCC CTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGTACCT

SEQ ID NO	描述	序列
		CTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTT CAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAAC CAGCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATC CTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAG AGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGGTGTG GTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGTGCTCCC ACGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATG TTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTTCGATTGG TCGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTC TAAAGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTATCTGAA ATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGG AATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGAAG CTTT
80	OPA1- opt_ND6- 3'UTR*	GTGCTGCCCCCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTGGGCCG CTGTGGCCTGATGATGTACGCCCTGTTCTGCTGAGCGTGGGCCTGGTGATG GGCTTCGTGGGCTTCAGCAGCAAGCCCAGCCCCATCTACGGCGGCCTGGTG CTGATCGTGAGCGGCGTGGTGGGCTGCGTGATCATCCTGAACCTCGGCGGC GGCTACATGGGCCTGATGGTGTTCTGATCTACCTGGGCGGCATGATGGTG GTGTTGCGCTACACCACCGCCATGGCCATCGAGGAGTACCCGAGGCCTGG GGCAGCGGCGTGGAGGTGCTGGTGAGCGTGCTGGTGGGCCTGGCCATGGAG GTGGGCCTGGTGCTGTGGGTGAAGGAGTACGACGGCGTGGTGGTGGTG AACTTCAACAGCGTGGGCAGCTGGATGATCTACGAGGGCGAGGGCAGCGG CCTGATCCGCGAGGACCCCATCGGCGCCGGCGCCCTGTACGACTACGGCCG CTGGCTGGTGGTGGTGACCGGCTGGACCCTGTTCTGTTGGCGTGATACG GATCGAGATCGCCGCGGCAACTAAGAGCACTGGGACGCCCACCGCCCCTT TCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGA GAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGAT CACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAA GAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTCCCTTT GAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCC TCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTGGTTCCATCCTTAC CACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGC CAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTC CCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGCCTGCA TTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATAC

SEQ ID NO	描述	序列
		CAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCACATGTT TGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
81	OPA1- ND1- 3'UTR	GTGCTGCCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCATTCTT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGGGCCG CTGTGGCCTGATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTA CGCAAAGGCCCAACGTTGTAGGCCCTACGGGCTACTACAACCTTCGCT GACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGCCCCTAAAACCCGCCACATCTACC ATCACCTCTACATCACCGCCCCGACCTTAGCTCTCACCATCGCTCTTCTAC TATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCTGGTCAACCTCAACCTAGGCCT CCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAG GGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAG CCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATT ACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCCACCCTTATCACAACACAAGAACAC CTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATGTGGTTTATCTCCA CACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCG AACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAAGGCCCTTCGCCCTATT CTTCATGGCCGAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCCTCACCCTAC AATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCACTCTCCCTGAACTCTACACAAC ATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAACCTCCCTGTTCTTATGGATTGCA ACAGCATACCCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTATGGAAA AACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCA TTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCACC GCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACA AGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTC AGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCC AAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTT TCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGT TTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCAT CCTTACCACCACACCACACGCACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTT GGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCT CAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAA

SEQ ID NO	描述	序列
		CAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCA CATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCCTCCCTTC ACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTT ATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGG GTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACT GTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTACACAGCACGG CTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGG CTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATG TCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGC TTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCA GGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCTTTGT GCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCCTCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGAC AGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCT GATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAA AATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCATTAT CTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGC ATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGT AGAAGCTTT
82	OPA1- ND1- 3'UTR*	GTGCTGCCC GCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGATGTGGCGACTACGTGGGCCG CTGTGGCCTGATGGCCAACCTCCTACTCCTCATTGTACCCATTCTAATCGCA ATGGCATTCTAATGCTTACCGAACGAAAAATTCTAGGCTATATGCAACTA CGCAAAGGCCCAACGTTGTAGGCCCTACGGGCTACTACAACCTTCGCT GACGCCATAAACTCTTCACCAAAGAGCCCCTAAAACCGCCACATCTACC ATCACCTCTACATACCGCCCCGACCTTAGCTCTCACCATCGCTCTTCTAC TATGGACCCCCCTCCCCATGCCCAACCCCTGGTCAACCTCAACCTAGGCCT CCTATTTATTCTAGCCACCTCTAGCCTAGCCGTTTACTCAATCCTCTGGTCAG GGTGGGCATCAAACCTCAAACCTACGCCCTGATCGGCGCACTGCGAGCAGTAG CCCAAACAATCTCATATGAAGTCACCCTAGCCATCATTCTACTATCAACATT ACTAATGAGTGGCTCCTTTAACCTCTCCACCCTTATCACAACACAAGAACAC CTCTGGTTACTCCTGCCATCATGGCCCTTGGCCATGATGTGGTTTATCTCCA CACTAGCAGAGACCAACCGAACCCCTTCGACCTTGCCGAAGGGGAGTCCG AACTAGTCTCAGGCTTCAACATCGAATACGCCGCAAGGCCCTTCGCCCTATT CTTTCATGGCCGAATACACAAACATTATTATGATGAACACCCTCACCCTAC AATCTTCCTAGGAACAACATATGACGCACTCTCCCTGAACTCTACACAAC ATATTTTGTACCAAGACCCTACTTCTAACCTCCCTGTTCTTATGGATTGCA ACAGCATACCCCGATTCCGCTACGACCAACTCATGCACCTCCTATGGAAA

SEQ ID NO	描述	序列
		AACTTCCTACCACTCACCCTAGCATTACTTATGTGGTATGTCTCCATGCCCCA TTACAATCTCCAGCATTCCCCCTCAAACCTAAGAGCACTGGGACGCCCACC GCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACA AGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTC AGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCC AAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTT TCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGT TTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCAT CCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTT GGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCT CAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGG CCTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAA CAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCA CATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
83	OPA1- opt_ND1- 3'UTR	GTGCTGCCCGCCTAGAAAAGGGTGAAAGTGGTTGTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCTGGCCGTCTC GGCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTCGGGCCG CTGTGGCCTGATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTG CGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCC GACGCCATCAAGCTGTTACCAAGGAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACC ATCACCTGTACATCACCGCCCCCACCCTGGCCCTGACCATCGCCCTGCTGC TGTGGACCCCCCTGCCCATGCCAACCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCT GCTGTTTCATCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAG CGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGT GGCCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCAC CCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGCACCCCTGATCACCACCCAGGA GCACCTGTGGCTGCTGCTGCCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATGTGGTTCATC AGCACCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAG AGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCCCTTCGCC CTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCTGACCA CCACCATCTCCTGGGCACCACCTACGACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACA CCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGCCTGTTCTGTGGAT CCGACCGCCTACCCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGG AAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGC CCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCC ACCGCCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAAC ACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTG

SEQ ID NO	描述	序列
		CTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTC CCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAGGAATTAT TTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTC TGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTC CATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCA CTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGA GCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCA GGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTC TAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATT CCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCC TTCACCCCATTTGCGTATGAGCATTTTCAAGACTCCAAGGAGTCACAGGCAT CTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAA AGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCCAT TACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGC ACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGC TGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATA CATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAA TGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTG GCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTTAGTCCT TTGTGCTCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTT GACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGA TTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTC AAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCAC TTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACA TTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACAT TTGTAGAAGCTTT
84	OPA1- opt_ND1- 3'UTR*	GTGCTGCCCCGCCTAGAAAGGGTGAAGTGGTTGTTCCGTGACGGACTGAGT ACGGGTGCCTGTCAGGCTCTTGCGGAAGTCCATGCGCCATTGGGAGGGCCT CGGCCGCGGCTCTGTGCCCTTGCTGCTGAGGGCCACTTCCTGGGTCAATCCT GGACCGGGAGCCGGGCTGGGGCTCACACGGGGGCTCCCGCGTGGCCGTCTC GCGCCTGCGTGACCTCCCCGCCGGCGGGATGTGGCGACTACGTGGGGCCG CTGTGGCCTGATGGCCAACCTGCTGCTGCTGATCGTGCCCATCCTGATCGCC ATGGCCTTCCTGATGCTGACCGAGCGCAAGATCCTGGGCTACATGCAGCTG CGCAAGGGCCCCAACGTGGTGGGCCCCCTACGGCCTGCTGCAGCCCTTCGCC GACGCCATCAAGCTGTTACCAAGGAGCCCCTGAAGCCCGCCACCAGCACC ATCACCTGTACATACCGCCCCACCCCTGGCCCTGACCATCGCCCTGCTGC TGTGGACCCCCCTGCCCATGCCCAACCCCTGGTGAACCTGAACCTGGGCCT GCTGTTCACTCCTGGCCACCAGCAGCCTGGCCGTGTACAGCATCCTGTGGAG CGGCTGGGCCAGCAACAGCAACTACGCCCTGATCGGCGCCCTGCGCGCCGT GGCCAGACCATCAGCTACGAGGTGACCCTGGCCATCATCCTGCTGAGCAC

SEQ ID NO	描述	序列
		CCTGCTGATGAGCGGCAGCTTCAACCTGAGCACCTGATCACCACCCAGGA GCACCTGTGGCTGCTGCTGCCAGCTGGCCCCTGGCCATGATGTGGTTCATC AGCACCTGGCCGAGACCAACCGCACCCCTTCGACCTGGCCGAGGGCGAG AGCGAGCTGGTGAGCGGCTTCAACATCGAGTACGCCGCCGGCCCTTCGCC CTGTTCTTCATGGCCGAGTACACCAACATCATCATGATGAACACCTGACCA CCACCATCTTCCTGGGCACCACCTACGACGCCCTGAGCCCCGAGCTGTACA CCACCTACTTCGTGACCAAGACCCTGCTGCTGACCAGCCTGTTCTGTGGAT CCGCACCGCCTACCCCGCTTCCGCTACGACCAGCTGATGCACCTGCTGTGG AAGAACTTCCTGCCCCTGACCCTGGCCCTGCTGATGTGGTACGTGAGCATGC CCATCACCATCAGCAGCATCCCCCCCCAGACCTAAGAGCACTGGGACGCCC ACCGCCCCTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAAC ACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTG CTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTC CCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAGGAATTAT TTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCTCTATTC TGTTTCTTCCTCCTCATATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTC CATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCA CTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGA GCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCA GGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTC TAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATT CCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCA
85	β -actin-S primer	CGAGATCGTGCGGGACAT
86	β -actin-A primer	CAGGAAGGAGGGCTGGAAC
87	ND4-S primer	CTGCCTACGACAAACAGAC
88	ND4-A primer	AGTGCGTTCGTAGTTTGAG
89	ND6-F primer	ATGATGTATGCTTTGTTTCTG
90	ND6-R primer	CTAATTCCCCCGAGCAATCTC
91	ND6-S primer	AGTGTGGGTTTAGTAATG
92	ND6-A primer	TGCCTCAGGATACTCCTC
93	β -actin-F primer	CTCCATCCTGGCCTCGCTGT

SEQ ID NO	描述	序列
94	β -actin-R primer	GCTGTCACCTTCACCGTTCC
95	ND6-F primer	GGGTTTCTTCTAAGCCTTCTCC
96	ND6-R primer	CCATCATACTCTTTCACCCACAG
97	opt_ND6-F primer	CGCCTGCTGACCGGCTGCGT
98	opt_ND6-R	CCAGGCCTCGGGGTACTCCT
99	ND1-F primer	ATGGCCGCATCTCCGCACACT
100	ND1-R primer	TTAGGTTTGAGGGGGAATGCT
101	ND1-F primer	AACCTCAACCTAGGCCTCCTA
102	ND1-R primer	TGGCAGGAGTAACCAGAGGTG
103	ND1-F primer	AGGAGGCTCTGTCTGGTATCTTG
104	ND1-R primer	TTTTAGGGGCTCTTTGGTGAA
105	opt-ND1-F primer	GCCGCCTGCTGACCGGCTGCGT
106	opt-ND1-R primer	TGATGTACAGGGTGATGGTGCTGG
107	ND4-S primer	GCCAACAGCAACTACGAGC
108	ND4-A primer	TGATGTTGCTCCAGCTGAAG
109	opt-ND4-S primer	GCCTGACCCTGATCCTGAAC
110	opt-ND4-A primer	GTGCGCTCGTAGTTGCTGTT
111	hsACO2	GGGCAGTGCCTCCCCGCCCCGCCGCTGGCGTCAAGTTCAGCTCCACGTGTG CCATCAGTGGATCCGATCCGTCCAGCCATGGCTTCCTATTCCAAGATGGTGT GACCAGACATGCTTCCTGCTCCCCGCTTAGCCACGGAGTGACTGTGGTTGT GGTGGGGGGTTCTTAAAAATACTTTTAGCCCCCGTCTTCCTATTTTGAGT TTGGTTCAGATCTTAAGCAGCTCCATGCAACTGTATTTATTTTGATGACAA GACTCCCATCTAAAGTTTTCTCCTGCCTGATCATTTATTGGTGGCTGAAG

SEQ ID NO	描述	序列
		GATTCTAGAGAACCTTTTGTTCCTTGCAAGGAAAACAAGAATCCAAAACCAG TGA CTGTTCTGTGA
112	hsATP5B	GGGGTCTTTGTCCTCTGTACTGTCTCTCTCCTTGCCCCTAACCCAAAAAGCTT CATTTTTCTGTGTAGGCTGCACAAGAGCCTTGATTGAAGATATATTCTTTCT GAACAGTATTTAAGGTTTCCAATAAAATGTACACCCCTCAG
113	hsAK2	TGTTGGGTCCAAGAAGGAATTTCTTCCATCCCTGTGAGGCAATGGGTGGG AATGATAGGACAGGCAAAGAGAAGCTTCCTCAGGCTAGCAAAAATATCATT TGATGTATTGATTA AAAAAGCACTTGCTTGATGTATCTTTGGCGTGTGTGCT ACTCTCATCTGTGTGTATGTGTGTTGTGTGTGTGTGTGTGCATGCACATA TGTGTTCACTCTGCTACTTTGTAAGTTTTAGGCTAGGTTGCTTTACCAGCTGT TTACTTCTTTTTTGTGTTGTTTTGAGACAAGGTTTCGCTCTGCCACCCTGGC TGGAGTGCAGTGGCGTGATCTTGGCTCACGGCAACCTCTGCCTCCTGGGGCT CAAGCAATTATCCACCTCAGCCTCCTGAGCAGCTGGGACTACAGGTGCAT GCCACAACACCTGGCTGATATTTGTATTTTTGTAGAGACAGGATTTTGCCA AGTTGCCCAGGCTGGTCTTGAACCTAGGCTTAAGCAATCCACCCACCTTG GCCTCCTGAAGTGCCAGGATCACAGACGTGAGCCACTACACCCAGCCAGC TGTTTACTTCTTTAACCATACTTTTGATTTTATTTTTGACCAAAATGAACTA ACCCAGGTAATCTTCCAGGGACCGCAATTCCAGAACCTCATAGTATTTCTTC CATTTCCAGCAGCTGATTAGAAGTCCAGGATCATGTGAAGTCAGGCAGGGT CACAGTTCCTGATGGCACATTATGGACAGAGAATTCCATTTTGTTTTCTAAC CCATGATGAAAACCCACGTGAGTCAGTGTGTGAACAGGGATCATTATTTT TTCCCCCTAGGTGGAAGGAAAAAGGCACTTACTTTGCAGGTTACAGAAATT ACTGGGAGAGGATATCGTCATAAAAAGAGCCAGGCCAAATTGGAATATTTT TGTGATCTGCATCATGATGCTGAAAATAGCAATTATTTGGGAATTGGGTTTG AAAAGTGAATTGTTGCCAGAGAATTAAACCAGGTGAAAGGTCTTTTGAAT TCAGATTGTCTTCTGAACATCCAGGCTGATCATCTGAGAGCAGTCAAATCTA CTTCCCCAAAAGAGACCAGGGTAGGTTTATTTGCTTTTATTTTTAATGTTT GCCTGTGTTTCCAAGTGTGAACAAAACAGTGTGTGATCTATTCTTGGATTCA TTTTGATCAGTATTTATTCAAACCCAGTCTCTCTCCAGGACATAAACTGAA ATCAGATATGTTCTTTTAAAGCCAAACCCTCTCCTTTCTAGATCCAACCCTT CACCCCTAATTTTATGATGGCTATAGCCATGGACTTCCCCAAGAAAAGATC ACCCAGAAATAAGACCACCTGTGACAGTTACCAGCTTTTATTCATAACCTTA GCTTCCCAACTATTGAGCATTTTCTAAGGTCCCTGCTGTCTTTTGGTCTCTGG TTTGATTTGTGGCAAACAGATGAAGTAACAGACTGCTATGAAGGACCACAA AAACGGCAGCCTCTGGAAAAACCATTAGAAAGTCAGTGGCAGATCCAGTA AATAATATCGCCAGCCTCAGCATAATCTGCTGCTGACTCGATTCACTGGACT CTAAAGTGCCAGCCTCCTGACCTGAGCTCTCCTGCCATCTGTGAGACTACC AGAGGTCTTATCTGCTGTCCACATGGCAACTGGGCATGAGTACCTGGCCAC CTTGCTTCCCTCTTTGCCTGGTCCAAGTGAAGTGTCTGCTGCCTCTGTCTGCC TTGTTTTCTGGCTCTAAACCAACTCCACCCACTCTTAATGGAACTCAGTC

SEQ ID NO	描述	序列
		TGGCTTTGTGTGTTTCTGGGAAGCACATGACTTCTGGGAATGGGCAAGGAA GAGGAGTGAAACAAAACTGTCAGCTATGTGTGCCTGGTCTGGGATCCTTC TCTGGGTGACAGTGGCATCATGAATCTTAGAATCAGCTCCCC
114	hsALDH2	GAATCATGCAAGCTTCTCCCTCAGCCATTGATGGAAAGTTCAGCAAGATC AGCAACAAAACCAAGAAAAATGATCCTTGCGTGCTGAATATCTGAAAAGA GAAATTTTCTACAAAATCTCTTGGGTCAAGAAAGTTCTAGAATTTGAATT GATAAACATGGTGGGTGGCTGAGGGTAAGAGTATATGAGGAACCTTTTAA ACGACAACAATACTGCTAGCTTTCAGGATGATTTTTAAAAAATAGATTCAA ATGTGTTATCCTCTCTCTGAAACGCTTCTATAACTCGAGTTTATAGGGGAA GAAAAAGCTATTGTTTACAATTATATCACCATTAAGGCAACTGCTACACCCT GCTTTGTATTCTGGGCTAAGATTCATTA AAAA ACTAGCTGCTCTTA ACTTACA
115	hsCOX10	GAGCACTGGGACGCCACCGCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGT TGTGGTAATTCTGGAACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAAGAT TATAAACGAATTCGGTGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAA TATTACCCAAAATGCTCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAA TACAAAAAAGGAATTATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTATACATCTCTCCTCC AACCCACCCCTCTATTCTGTTTCTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACAC AGCTTCCTCTTTTGGTTCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACA TGCCCAGCAGAGTGGCACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTG CTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCT TCCTGGTGACTGAGCCAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACAT TCTCAACCATAGTCCTTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTG CACTGGGACTGGGGATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACT GCCAGCCCCTGTCCTCCCTTACCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAGAACTC CAAGGAGTCACAGGCATCTTTATAGTTCACGTAAACATATAGACACTGTTG GAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATAC CTCTGGCCCCCACCCTTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGC ACTCCTCTGCTACACAGCACGGCTTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAG TTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTG TCCCTTGGGTGAAAAATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAAT TAGCCTCCACATGTGCAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAA TTTTGCAAGTTATCCTGTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTA CCTGCAGCTTTTATAGTCCTTTGTGCTCCACGGGTCTGCAGAGTCCCATCTG CCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGGATGTTTTCACTACTCAGTCTCCAGGG

SEQ ID NO	描述	序列
		CACTGCTGGTCCGTAGGGATTTCATTGGTCGGGGTGGGAGAGTTAAACAACA TTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACA TCCAATCACTGTTTGCACCTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGT ATTTACTGTGGAGAACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCCTCTACAAC TTGTTACAGCCTTCACATTTGTACAATTCATTGATTCTCTTTTCCTTCCACAA TAAAATGGTATACAAGAAC
116	hsUQCRF S1	GAGACTTGGACTCAAGTCATAGGCTTCTTTCAGTCTTTATGTCACCTCAGGA GACTTATTTGAGAGGAAGCCTTCTGTACTTGAAGTTGATTTGAAATATGTAA GAATTGATGATGTATTTGCAAACATTAATGTGAAATAAATTGAATTTAATGT TGAATACTTTCAGGCATTCACCTAATAAAGACACTGTAAAGCACTGTTATGC TCAGTCATACACGCGAAAGGTACAATGTCTTTTAGCTAATTCTAATTAATAA TTACAGACTGGTGTACAAGATACTTGTG
117	hsNDUFV 1	CCCACCACCCTGGCCTGCTGTCTGCGTCTATCCATGTGGAATGCTGGACAA TAAAGCGAGTGCTGCCCACCCTCCAGCTGCC
118	hsNDUFV 2	TTTATATTGAACTGTAAATATGTCACTAGAGAAATAAAATATGGACTTCCA ATCTACGTAAACTTA
119	hsSOD2	ACCACGATCGTTATGCTGAGTATGTAAAGCTCTTTATGACTGTTTTGTAGT GGTATAGAGTACTGCAGAATACAGTAAGCTGCTCTATTGTAGCATTCTTGA TGTTGCTTAGTCACTTATTTCAAAACAACTTAATGTTCTGAATAATTTCTTA CTAAACATTTTGTATTGGGCAAGTGATTGAAAATAGTAAATGCTTTGTGTG ATTGA
120	hsCOX6c	TCTTGGAATATAAAGAATTTCTTCAGGTTGAATTACCTAGAAGTTTGTCACT GACTTGTGTTCCCTGAACTATGACACATGAATATGTGGGCTAAGAAATAGTT CCTCTTGATAAATAAACAATTAACAAATACTTTGGACAGTAAGTCTTTCTCA GTTCTTAATGATAATGCAGGGCACTTACTAGCATAAGAATTGGTTTGGGATT TAACTGTTTATGAAGCTAAGTTGATTTCCGTGTTTTGTTAAATTTTCATTGTT CTAGCACATCTTTAACTGTGATAGTT
121	hsIRP1	GAGACGTGCACTTGGTCGTGCGCCAGGGAGGAAGCCGCACCACCAGCCA GCGCAGGCCCTGGTGGAGAGGCCTCCCTGGCTGCCTCTGGGAGGGGTGCTG CCTTGATAGATGGAGCAAGTGAGCACTGAGGGTCTGGTGCCAATCCTGTAGG CACAAAACCAGAAGTTTCTACATTCTCTATTTTGTAAATCATCTTCTCTTTT TCCAGAATTTGGAAGCTAGAATGGTGGGAATGTCAGTAGTGCCAGAAAGAG AGAACCAAGCTTGTCTTTAAAGTTACTGATCACAGGACGTTGCTTTTTCCT GTTTCCTATTAATCTTCAGCTGAACACAAGCAAACCTTCTCAGGAGGTGTCT CCTACCCTCTTATTGTTCCCTCTTACGCTCTGCTCAATGAAACCTTCTCTTGA GGGTCATTTTCCTTCTGTATTAATTATACCAGTGTTAAGTGACATAGATAA GAACTTTGCACACTTCAAATCAGAGCAGTGATTCTCTCTTCTCTCCCTTTTC CTTCAGAGTGAATCATCCAGACTCCTCATGGATAGGTGCGGTGTTAAAGTT GTTTTGATTATGTACCTTTTGATAGATCCACATAAAAAGAAATGTGAAGTTT

SEQ ID NO	描述	序列
		TCTTTTACTATCTTTTCATTTATCAAGCAGAGACCTTTGTTGGGAGGCGGTTT GGGAGAACACATTTCTAATTTGAATGAAATGAAATCTATTTTCAGTG
122	hsMRPS12	CAGAAGAAGTGACGGCTGGGGGCACAGTGGGCTGGGCGCCCCTGCAGAAC ATGAACCTTCCGCTCCTGGCTGCCACAGGGTCCTCCGATGCTGGCCTTTGCG CCTCTAGAGGCAGCCACTCATGGATTCAAGTCCTGGCTCCGCCTCTTCCATC AGGACCACT
123	hsATP5J2	AGAGGACACACTCTGCACCCCCCACCACACGACCTTGGCCCGAGCCCCCTC CGTGAGGAA
124	rnSOD2	AGCCCTTCCGCCAGGCTGTGTGTCAGGCCCGTGGTGGGTGTTTTGTAGTAGT GTAGAGCATTGCA
125	hsOXA1L	CTTATGTTCTGTGCGCATTCTGGCAGGAATTCTGTCTCTTCAGAGACTCATC CTCAAAACAAGACTTGACACTGTGTCCTTGCCCCAGTCCTAGGAAGTGTGG CACACAGAGATGTTCATTTTAAAAACGGATTTTCATGAAACACTCTTGTA CTTATGTTTATAAGAGAGCACTGGGTAGCCAAGTGATCTTCCCATTACAGAGT TAGTAAACCTCTGTACTACATGCTG
126	MTS-COX10	MAASPHTLSSRLLTGCVGGSVWYLERRT
127	MTS-COX8	MSVLTRLLLRGLTRLGSAAPVRRARIHSL
128	MTS-OPA1	MWRLRRAAVA
129	hsCOX10	MAASPHTLSSRLLTGCVGGSVWYLERRT
130	scRPM2	MAFKSFIYSKGYHRSAAQKKTATSFDDSSYQYLRQNQGLVNSDPVLHASHLHP HPVVVANVNYNVDDILHPHDLDDSSINNTNNPLTHEELLYNQNVSLRSLKQQQ STNYVNNNNNNQHRY
131	lcSirt5	MRKRSLRCHLWSANASLSPRKDEVTSRKESENLVKGKKNKKSHLHLLFTASK IGTDSVFDVQKSKECKELGLLFTSLIHSIGSFDFDEEPKAAAVFLPGSLPQLTVL VLAPGSGSCPTGKSTPHLAASGRNAELLRPQNSMIVRQFTCRGTISSHLCAHLR KPHDSRNMAP
132	tbNDUS7	MLRRTSFNFTGRAMISRGSPESHRLDLKKGKKTMMHKLGTSPNNALQYA QMTL
133	ncQCR2	MISRSALSRGSQLALRRPAAAKTAQRGFAAAAASPAASYEPTTIAG
134	hsATP5G2	MPELILYVAITLSVAERLVGPGHACAEPFRSSRCSAPLCLLCGSSSPATAPHPL KMFACSKFVSTPSLVKSTSQLLSRPLSAVVLKRPEILTDESLSLAVSCPLTSLVS SRSFQTSASRDIDTA
135	hsLACTB	MYRLMSAVTARAAAPGGLASSCGRRGVHQRAGLPPLGHGWVGGGLGLGLGLA LGVKLAGGLRGAAPAQSPAAPDPEASPLAEPPEQSLAPWSPQTPAPPCSRCA RAIESSRDLL

SEQ ID NO	描述	序列
136	spilv1	MTVLAPLRRRLHTRAAFSSYGREIALQKRFLNLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKL KNAFGVVRANSTKSTSTVTTASPIKYDSSFVGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFG YPGGAILPVFDAIYRSPHFEFILPRHEQAAGHA
137	gmCOX2	MILCPLEAFIVQHILTISVMGLLSCFRSTVLRKCSKGSSGMSRFLYTNNFQRNLIS SGGNESYYGYFNRRSYTSLYMGTTGVGGITSARIRVPNVGCEGFMCSHLSITQ RNSRLIHSTSKIVPN
138	crATP6	MALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQ AFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMMLLGKSRSGRLTGSMVPFAAQQAA MNM
139	hsOPA1	MWRLRRAAVACEVCQSLVKHSSGIKGSPLQKLHLVSRSIYHSHHPTLKLQRP QLRTSFQQFSSLTNLPLRKLKFSPIKYGYPQRN
140	hsSDHD	MAVLWRLSAVCGALGGRALLLRTPVVRPAHISAFLQDRPIPEWCGVQHIHLSPS HH
141	hsADCK3	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGM FLGKVQGGQDKHEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSL GHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPGQASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQR RF
142	osP0644B0 6.24-2	MALLLRHSPKLRRAHAILGCERGTVVRHFSSSTCSSLVKEDTVSSSNLHPEYAK KIGGSDFSHDRQSGKELQNFKVSPQEASRASNFMRASKYGPITANGVHSLFSC GQVVPSCRF
143	Neurospora crassa ATP9 (ncATP9)	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSI VNATTRQAFQKRA
144	hsGHITM	MLAARLVCLRTLPSRVFHPAFTKASPVVKNSITKNQWLLTPSRE
145	hsNDUFA B1	MASRVLSAYVSRLPAAFAPLPRVRMLAVARPLSTALCSAGTQTRLGTLQPALV LAQVPGRVTQLCRQY
146	hsATP5G3	MFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGEGSTVFNGAQNGVSQ LIQREFQTSISR
147	crATP6 _hsADCK 3	MALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQ AFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMMLLGKSRSGRLTGSMVPFAAQQAA MNMGGMAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTA VEQIGMFLGKVQGGQDKHEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPD QSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPGQASSPLGRANGRLFANPRDSFS AMGFQRRFGG
148	ncATP9_n cATP9	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSI VNATTRQAFQKRAMASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTG SPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQKRA

SEQ ID NO	描述	序列
149	zmLOC100282174	MALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTRPEPNNPHADRRHVI ALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVD KWIPEAARPY
150	ncATP9_zmLOC100282174_spi lv1_ncATP9	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSI VNATTRQAFQKRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTR PEPNNPHADRRHVIALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSS SRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMTVLAPLRLHTRAAFSSYGREIALQKRFL NLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKLKNAGVVRANSTKSTSTVTTASPIKYDSSF VGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFPGGAILPVFDAIYRSPHFEFILPRHEQAAG HAMASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQM TSIVNATTRQAFQKRA
151	zmLOC100282174_h sADCK3_crATP6 _hsATP5G3	MALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTRPEPNNPHADRRHVI ALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVD KWIPEAARPYMAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARAL QSTAVEQIGMFLGKVQGDKEEYFAENFGGPEGEFHFSPHAAGASTDFSSA SAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPQGASSPLGRANGRLFANPR DSFSAMGFQRRFMALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGS LQSVENHVYAQAFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMMLGKSRSGLRTG SMVPFAAQAMNMMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGE GSTVFNGAQNGVSQLIQREFQTSISR
152	zmLOC100282174_h sADCK3_h sATP5G3	MALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTRPEPNNPHADRRHVI ALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTWVD KWIPEAARPYMAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARAL QSTAVEQIGMFLGKVQGDKEEYFAENFGGPEGEFHFSPHAAGASTDFSSA SAPDQSAPPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPQGASSPLGRANGRLFANPR DSFSAMGFQRRFMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGEGST VFNGAQNGVSQLIQREFQTSISR
153	ncATP9_zmLOC100282174	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSI VNATTRQAFQKRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTR PEPNNPHADRRHVIALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSS SRPADKAQLTWVDKWIPEAARPY
154	hsADCK3_zmLOC100282174_crATP6 _hsATP5G3	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGM FLGKVQGDKEEYFAENFGGPEGEFHFSPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSL GHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPQGASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQ RFMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTRPEPNNPHADRRH VIALRRCPPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLTW VDKWIPEAARPYMALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGS LQSVENHVYAQAFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMMLGKSRSGLRTG SMVPFAAQAMNMMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRTGE GSTVFNGAQNGVSQLIQREFQTSISR

SEQ ID NO	描述	序列
155	crATP6 _hsADCK3 _zmLOC100282174 _hsATP5G3	MALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMMLGKSRSLRTGSMVPFAAQQA MNMMAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVE QIGMFLGKVQGGQDKHEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQS APPSLGHAHSEGPAPAYVASGPFREAGFPQGASSPLGRANGRLFANPRDSFSAM GFQRRFMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTRPEPNNPHA DRRHVIALRRCPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKA QLTWVDKWIPEAARPYMFACAKLACTPSLIRAGSRVAYRPISASVLSRPEASRT GEGSTVFNGAQNGVSQLIQREFQTSISR
156	hsADCK3 _zmLOC100282174	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGM FLGKVQGGQDKHEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSL GHASHSEGPAPAYVASGPFREAGFPQGASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQR RFGGMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTRPEPNNPHADR RHVIALRRCPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLT WVDKWIPEAARPYGG
157	hsADCK3 _zmLOC100282174_ crATP6	MAAILGDTIMVAKGLVKLTQAAVETHLQHLGIGGELIMAARALQSTAVEQIGM FLGKVQGGQDKHEEYFAENFGGPEGEFHFSVPHAAGASTDFSSASAPDQSAPPSL GHASHSEGPAPAYVASGPFREAGFPQGASSPLGRANGRLFANPRDSFSAMGFQR RFGGMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTRPEPNNPHADR RHVIALRRCPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSSSRPADKAQLT WVDKWIPEAARPYGGMALQQAAPRVFGLLGRAPVALGQSGILTGSSGFKNQGFNGSLQSVENHVYAQAFSTSSQEEQAAPSIQGASGMKLPGMAGSMMLGKSRSG LRTGSMVPFAAQAMNMGG
158	ncATP9_z mLOC100282174_spi lv1_GNFP _ncATP9	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSI VNATTRQAFQKRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTR PEPNNPHADRRHVIALRRCPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSS SRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMTVLAPLRLHTRAASFSSYGREIALQKRFL NLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKLKNAGVVRANSTKSTSTVTTASPIKYDSSF VGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFGYPGGAILPVFDAIYRSPHFEFILPRHEQAAG HAVSGEGDATYGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLYGVQCFSRYPDHMKQH DFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGN ILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPI GDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEMASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVR VAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQKRA
159	ncATP9_z mLOC100282174_spi lv1_lcSirt5 _osP0644B 06.24-	MASTRVLASRLASQMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSI VNATTRQAFQKRAMALLRAAVSELRRRGRGALTPLPALSSLLSSLSRSPASTR PEPNNPHADRRHVIALRRCPLPASAVLAPELLHARGLLPRHWSHASPLSTSSSS SRPADKAQLTWVDKWIPEAARPYMTVLAPLRLHTRAASFSSYGREIALQKRFL NLNSCSAVRRYGTGFSNNLRIKKLKNAGVVRANSTKSTSTVTTASPIKYDSSF VGKTGGEIFHDMMLKHNVKHVFGYPGGAILPVFDAIYRSPHFEFILPRHEQAAG

SEQ ID NO	描述	序列
	2_hsATP5 G2_ncATP 9	HAMRKRSRLRCHLWSANASLSPRKDEVTSRKESENLVKGKKNKKSHLHLLFT ASKIGTDSVFDVQKSKECKELGLLFTSLIHSGSFDFDEEPKAAAVFLPGSLPQL TVLV LAPGSGSCPTGKSTPHLAASGRNAELLRPQNSMIVRQFTCRGTISSHLCA HLRKPHDSRNMARPMALLLRHSPKLRRAHAILGCERGTVVRHFSSTCSSLVK EDTVSSNLHPEYAKKIGGSDFSHDRQSGKELQNFVSPQEASRASNFMRASK YGMPTANGVHSLFSCGQVVPSCFMPPELILYVAITLSVAERLVGPGHACAEP FRSSRCSAPLCLCSGSSSPATAPHPLKMFACSKFVSTPSLVKSTSQLLSRPLSAV VLKRPEILTDESSLAVSCPLTSLVSSRSFQTSISRDIIDTAMASTRVLASRLAS QMAASAKVARPAVRVAQVSKRTIQTGSPLQTLKRTQMTSIVNATTRQAFQKR A
160	ND4	MLKLIVPTIMLLPLTWLSKKHMIWINTTTTHSLIISIPLFFNQINNLFSCSPTFSS DPLTTPLLMLTTWLLPLTIMASQRHLSSEPLSRKKLYLSMLISLQISLIMTFTATE LIMFYIFFETTLIPTLAIITRWGNQPERLNAGTYFLFYTLVGSPLLLIALIYTHNTL GSLNILLTLTAQELSNSWANNLMWLAYTMAFMVKMPLYGLHLWLPKAHVE APIAGSMVLAAVLLKLGGMRLTLILNPLTKHMAYPFLVLSLWGMIMTSSI CLRQTDLKSIAIYSSISHMALVVTAILIQTWPSTGAVILMIAHGLTSSLLFCLAN SNYERTHSRIMILSQGLQTLPLMAFWWLLASLANLALPPTINLLGELSVLVTTF SWSNITLLLTGLNMLVTALYSLYMFTTTQWGSLLTHHINNMKPSFTRENTLMFM HLSPIILLSLNPDITGFSS
161	ND6	MMYALFLLSVGLVMGFVGFSSKPSPIYGGLVLIVSGVVCVILNFGGGYMGL MVFLIYLGGMMVVFYTTAMAIEEYPEAWGSGVEVLVSVLVGLAMEVGLVL WVKEYDGVVVVNFNSVGSWMIYEGEGSLIREDPIGAGALYDYGRWLVVV TGWTLFVGVIYVIEIARGN
162	ND1	MANLLLLIVPILIAMAFMLTERKILGYMQLRKGNVVGYPYGLLQPFADAIKLF TKEPLKPATSTITLYITAPTLALTIALLLWTPLPMPNPLVNLNLGLLFILATSSLA VYSILWSGWASNSNYALIGALRAVAQTISYEVTLAIILLSTLLMSGSFNLSTLIT QEHLWLLPSWPLAMMWFIETLAETNRTPFDLAEGESELVSGFNIEYAAGPFAL FFMAEYTNIIIMMNTLTITIFLGTTYDALSPELYTTYFVTKTLLLTSLFLWIRTAY PRFRYDQLMHLLWKNFLPLTLALLMWYVSMPTISSIPPQT
163	GFP-F	ACAAGTTCAGCGTGTCCG
164	GFP-R	CTCGTTGGGGTCTTTGCT
165	ND4-F	ATCTCCGCACACTCTCTCCTCA
166	ND4-R	TAGGTTGTTGTTGATTGGTT
167	B-actin-F2	CCTAGAAGCATTGCGGT
168	B-actin-R2	GAGCTACGAGCTGCCTGA
169	CMV 启动子	CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC CCGCCCATGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGG GACTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAACTGCCCACTTG GCAGTACATCAAGTGATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT

SEQ ID NO	描述	序列
		GACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGA TGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGG GATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGCACCAA AATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAA ATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCT
170	chimeric intron 内含子	GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGG CTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTT ACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAG
171	Kozak	GCCACC
172	bGH 聚腺 苷酸尾	CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCC TTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAA ATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGG GGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAGAATAGCAGGCATGCTGGG GA
173	SV40 聚 腺苷酸尾	TAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAA AATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATA AGCTGCAATAAACAAGTT
174	CMV- Kozak- MTS-ND4- 3'UTR (无 聚腺苷酸 尾)	CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC CCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGG GACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTG GCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT GACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGA TGCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGG GATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGCACCAA AATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAA ATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTA GTGAACCGTCAGATCACTAGAAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAA TTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCA GAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAG GTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTG CGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTC CACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAA TACGACTCACTATAGGCTAGCCTCGAGAATTCACGCGTGGTACCGCCACCG GATCCGCCGCCACCATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCT GACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCT AAAATAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAA AAACACATGATTTGGATCAACACAACCCACAGCCTAATTATTAGCATC ATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCC

SEQ ID NO	描述	序列
		CAACCTTTTCCTCCGACCCCTAACAACCCCTCCTAATGCTAACTACCTG GCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACC ACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCC TTAATTATGACATTACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTTCG AAACCACACTTATCCCCACCTTGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGC CAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAGGCT CCCTTCCCCTACTCATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACT AAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCTCTGGGCC AACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTC TTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGCAAGCCCCATCGC TGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAACTAGGCGGCTATGGTAT GATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCC TTCCTTGTAATATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTAC GACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGG CCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCAAACCCCTGGAGCTTACCGGCGC AGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACCTCAAACACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAA GGACTTCAAACCTCTACTCCCACTAATGGCTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCC TCGCTAACCTCGCCTTACCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGT GCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTC AACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAAT GGGGCTCACTACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTACACGAG AAAACACCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCCATTCCTCTCTATCCCTCAA CCCCGACATCATTACCGGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCACCGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAG AAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAG TGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAA ATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTC CCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTT CTTCTCTCTACATGGGGGTACACATACACAGCTTCTCTTTGGTTCCATC CTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTG GTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTC AGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCTTGTGACTGAGCCAGGGC CTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCAC ATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCA CCCCATTGCGTATGAGCATTTTCAAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTA TAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGT AGCCCTGGACTTAATACCAGCCGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTGCGCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCT

SEQ ID NO	描述	序列
		TTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCT AACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTC CATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTT TAAGAGCCAGAAGCAGGGTCTGCGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTAGTCCTTTGTGCT CCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCCAAGGTCTTGAAGCTTGACAGG ATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCTGAT TGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAAT GTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACTTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATA GGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTT
175	CMV- Kozak- MTS-ND4- 3'UTR- bGH	CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC CCGCCCATGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGG GACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTG GCAGTACATCAAGTGATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT GACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC TTTCTACTTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGA TGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGG GATTTCCAAGTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGACCAA AATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAA ATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTA GTGAACCGTCAGATCACTAGAAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAA TTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCA GAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAG GTTTAAGGAGACCAATAGAAAAGTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTG CGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTC CACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAA TACGACTCACTATAGGCTAGCCTCGAGAATTCACGCGTGGTACCGCCACCG GATCCGCGCCACCATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCT GACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCT AAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAA AAACACATGATTTGGATCAACACAACCCACAGCCTAATTATTAGCATC ATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCC CAACCTTTTCCTCCGACCCCTAACAACCCCTCCTAATGCTAACTACCTG GCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACC ACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCC TTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTCG AAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATACCCGATGGGGCAACCAGC CAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCTATTCTACACCTAGTAGGCT

SEQ ID NO	描述	序列
		CCCTTCCCCTACTCATCGCACTAATTTACACTCACAACACCCTAGGCTCACT AAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCCCAAGAAGCTATCAAACCTCTGGGCC AACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTC TTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCCATGTGGAAGCCCCCATCGC TGGGTCAATGGTACTTGCCGCACTACTCTTAAACTAGGCGGCTATGGTAT GATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCC TTCCTTGACTATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTAC GACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGG CCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTACCGGCGC AGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACCTCAAACACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAA GGACTTCAAACCTCTACTCCCACTAATGGCTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCC TCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGT GCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTC AACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAAT GGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCCTCATTCACACGAG AAAACACCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCATTCTCCTCCTATCCCTCAA CCCCGACATCATTACCGGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCACCAGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAG AAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAG TGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAA ATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTC CCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTATTCTGTTT CTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTGGTTCCATC CTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTG GTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTC AGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGC CTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCAC ATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCA CCCCCATTGCGTATGAGCATTTCAAGAACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTA TAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGT AGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCACCCATTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCT TTTTCAAGGCTGATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCT AACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTC CATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTT TAAGAGCCAGAAGCAGGGTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCTTTGTGCT CCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGG

SEQ ID NO	描述	序列
		ATGTTTTGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTGAT TGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAAT GTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACCTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATA GGAATGTCTGGAAGAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTTGCGGCCGCTTCGAGCAGACATGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCA TCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCC CACTGTCCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGG TGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT TGGGAAGAGAATAGCAGGCATGCTGGGGA
176	CMV- Kozak- MTS-ND4- 3'UTR- SV40	CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCC CCGCCCATGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGG GACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTG GCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT GACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGAC TTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGA TCGGTTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGG GATTTCCAAGTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTGTGTTTGACCAA AATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAA ATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTA GTGAACCGTCAGATCACTAGAAGCTTTATTGCGGTAGTTTATCACAGTTAAA TTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAACTTAAGCTGCA GAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTTACAAGACAG GTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTGAGACAGAGAAGACTCTTG CGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTCTCTC CACAGGTGTCCACTCCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCTAGAGTACTTAA TACGACTCACTATAGGCTAGCCTCGAGAATTCACGCGTGGTACCGCCACCG GATCCGCGCCACCATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCCTCACGCCTCCT GACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGAAGAACTATGCT AAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACATGGCTTTCCAAA AAACACATGATTTGGATCAACACAACCAACCCACAGCCTAATTATTAGCATC ATCCCTCTACTATTTTAAACCAATCAACAACAACCTATTTAGCTGTTCCC CAACCTTTTCTCCGACCCCTAACAACCCCTCCTAATGCTAACTACCTG GCTCCTACCCCTACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATCCAGTGAACC ACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTACAAATCTCC TTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATATCTTCTCG AAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGGCAACCAGC CAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCTATTCTACACCCTAGTAGGCT CCTTCCCCTACTCATCGCACTAATTTAAGTCAACAACCCCTAGGCTCACT AAACATTCTACTACTCTCACTGCCCCAAGAACTATCAAACCTCTGGGCC

SEQ ID NO	描述	序列
		AACAACTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAAGATGCCTC TTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTCGAAGCCCCCATCGC TGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAACTAGGCGGCTATGGTAT GATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGGCCTACCCC TTCCTTGTAATATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCATCTGCCTAC GACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGCCACATGG CCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCAAACCCCTGGAGCTTACCGGCGC AGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATTCTGCCTA GCAAACTCAAACACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCTCTCTCAA GGACTTCAAACCTACTCCCACTAATGGCTTTTGGTGGCTTCTAGCAAGCC TCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAACTCTCTGT GCTAGTAACACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTACAGGACTC AACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACAACACAAT GGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTACACGAG AAAACACCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCCATCTCCTCCTATCCCTCAA CCCCGACATCATTACCGGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGCCACCAGC CCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGAACACAAG AAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGGTGCTCAG TGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGCTCCCCAA ATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAAGGAATTATTTTTC CCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCCCACCTCTATTCTGTTT CTTCCTCCTCACATGGGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTTGGTTCCATC CTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGGCACTTG GTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGTGAGCTC AGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGCCAGGGC CTGCATTTTTGGTTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCCTTCTAAC AATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGGATTCCAC ATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCCTGTCTCCCTTCA CCCCCATGCGTATGAGCATTTTCAAGACTCCAAGGAGTCACAGGCATCTTTA TAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCTAAAAGGGT AGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCCTTACTGT ACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACACAGCACGGCT TTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTGTGCTGGGCT AACCAGCCCACAGAGCTCACATTCCTGTCCCTTGGGTGAAAAATACATGTC CATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTGCAATGGCTT TAAGAGCCAGAAGCAGGGTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCTGTGGCCAGG TGTGGTCTCGGTTACCAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGTCTTTGTGCT CCCACGGGTCTACAGAGTCCCCTCTGCCCAAAGGTCTTGAAGCTTGACAGG ATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCAGGGCACTACTGGTCCGTAGGATTCGAT TGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCTCTCAAAAAT

SEQ ID NO	描述	序列
		GTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTGCACCTTATCTG AAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGAACATTGCATA GGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTTGTTACAGCCTTCACATTTGTAGA AGCTTTGCGGCCGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGG ACAAACCACAACCTAGAAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTG TGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTT
177	Kozak 序 列 (含翻 译起始序 列)	GCCACCATGG
178	第一 ITR 序列	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTCCG GCGACCTTTGGTCGCCCCGACGCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC GCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCT
179	第二 ITR 序列	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT CACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGC GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
180	ITR-CMV- Kozak- MTS-ND4- 3'UTR- SV40-ITR	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTCCG GCGACCTTTGGTCGCCCCGACGCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC GCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGC GTCTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATAT ATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCG CCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAA ACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTA TTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA CCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTAT TACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTT TGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTG TTTTGCACCAAATCAACGGGACTTTCCAAATGTCGTAACAACTCCGCCCC ATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAG AGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCACTAGAAGCTTTATTGCGGTAGTTTAT CACAGTTAAATTGCTAACGCAGTCAGTGCTTCTGACACAACAGTCTCGAAC TTAAGCTGCAGAAGTTGGTCGTGAGGCACTGGGCAGGTAAGTATCAAGGTT ACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTGAGACAGAG AAGACTCTTGCGTTTCTGATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTT GCCTTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCAGTTCAATTACAGCTCTTAAGGCT AGAGTACTTAATACGACTCACTATAGGCTAGCCTCGAGAATTCACGCGTGG TACCGCCACCGGATCCGCCGCCACCATGGCCGCATCTCCGCACACTCTCTCC TCACGCCTCCTGACAGGTTGCGTAGGAGGCTCTGTCTGGTATCTTGAAAGA AGAACTATGCTAAACTAATCGTCCCAACAATTATGTTACTACCACTGACAT

SEQ ID NO	描述	序列
		GGCTTTCCAAAAACACATGATTTGGATCAACACAACCACCCACAGCCTAA TTATTAGCATCATCCCTCTACTATTTTTTAACCAAATCAACAACAACCTATTT AGCTGTTCCCCAACCTTTTCCTCCGACCCCTAACAACCCCTCCTAATGC TAACTACCTGGCTCCTACCCCTCACAATCATGGCAAGCCAACGCCACTTATC CAGTGAACCACTATCACGAAAAAACTCTACCTCTCTATGCTAATCTCCCTA CAAATCTCCTTAATTATGACATTCACAGCCACAGAACTAATCATGTTTTATA TCTTCTTCGAAACCACACTTATCCCCACCTTGGCTATCATCACCCGATGGGG CAACCAGCCAGAACGCCTGAACGCAGGCACATACTTCCTATTCTACACCCT AGTAGGCTCCCTTCCCCTACTCATCGCACTAATTTACACTCACAACCCCTA GGCTCACTAAACATTCTACTACTCACTCTCACTGCCCAAGAACTATCAAACCT CCTGGGCCAACAACCTTAATGTGGCTAGCTTACACAATGGCTTTTATGGTAAA GATGCCTCTTTACGGACTCCACTTATGGCTCCCTAAAGCCCATGTGGAAGCC CCCATCGCTGGGTCAATGGTACTTGCCGCAGTACTCTTAAAACTAGGCGGCT ATGGTATGATGCGCCTCACACTCATTCTCAACCCCTGACAAAACACATGG CCTACCCCTTCCTTGTACTATCCCTATGGGGCATGATTATGACAAGCTCCAT CTGCCTACGACAAACAGACCTAAAATCGCTCATTGCATACTCTTCAATCAGC CACATGGCCCTCGTAGTAACAGCCATTCTCATCCAAACCCCTGGAGCTTCA CCGGCGCAGTCATTCTCATGATCGCCACGGGCTTACATCCTCATTACTATT CTGCCTAGCAAACCTCAAACCTACGAACGCACTCACAGTCGCATCATGATCCT CTCTCAAGGACTTCAAACCTCTACTCCCCTAATGGCTTTTTGGTGGCTTCTA GCAAGCCTCGCTAACCTCGCCTTACCCCCCACTATTAACCTACTGGGAGAAC TCTCTGTGCTAGTAACCACGTTCTCCTGGTCAAATATCACTCTCCTACTTAC AGGACTCAACATGCTAGTCACAGCCCTATACTCCCTCTACATGTTTACCACA ACACAATGGGGCTCACTCACCCACCACATTAACAACATGAAACCCTCATTC ACACGAGAAAAACCCCTCATGTTTCATGCACCTATCCCCCATCTCCTCCTAT CCCTCAACCCCGACATCATTACCGGGTTTTCTCTTAAGAGCACTGGGACGC CCACCGCCCCTTTCCCTCCGCTGCCAGGCGAGCATGTTGTGGTAATTCTGGA ACACAAGAAGAGAAATTGCTGGGTTTAGAACAAGATTATAAACGAATTCGG TGCTCAGTGATCACTTGACAGTTTTTTTTTTTTTAAATATTACCCAAAATGC TCCCCAAATAAGAAATGCATCAGCTCAGTCAGTGAATACAAAAAGGAATT ATTTTTCCCTTTGAGGGTCTTTTATACATCTCTCCTCCAACCCACCCCTCTAT TCTGTTTCTTCTCCTCCTCATGTTGGGTACACATACACAGCTTCCTCTTTGGT TCCATCCTTACCACCACACCACACGCACACTCCACATGCCAGCAGAGTGG CACTTGGTGGCCAGAAAGTGTGAGCCTCATGATCTGCTGTCTGTAGTTCTGT GAGCTCAGGTCCCTCAAAGGCCTCGGAGCACCCCTTCCTTGTGACTGAGC CAGGGCCTGCATTTTTGGTTTTCCCCACCCACACATTCTCAACCATAGTCC TTCTAACAATACCAATAGCTAGGACCCGGCTGCTGTGCACTGGGACTGGGG ATTCCACATGTTTGCCTTGGGAGTCTCAAGCTGGACTGCCAGCCCTGTCTCT CCCTTCACCCCATTTGCGTATGAGCATTTCAGAACTCCAAGGAGTCACAGG CATCTTTATAGTTCACGTTAACATATAGACACTGTTGGAAGCAGTTCCTTCT

SEQ ID NO	描述	序列
		AAAAGGGTAGCCCTGGACTTAATACCAGCCGGATACCTCTGGCCCCCACCC CATTACTGTACCTCTGGAGTCACTACTGTGGGTCGCCACTCCTCTGCTACAC AGCACGGCTTTTCAAGGCTGTATTGAGAAGGGAAGTTAGGAAGAAGGGTG TGCTGGGCTAACCAGCCCACAGAGCTCACATTCTGTCCCTTGGGTGAAAA ATACATGTCCATCCTGATATCTCCTGAATTCAGAAATTAGCCTCCACATGTG CAATGGCTTTAAGAGCCAGAAGCAGGGTTCTGGGAATTTTGCAAGTTACCT GTGGCCAGGTGTGGTCTCGGTTACCAAATACGGTTACCTGCAGCTTTTGTAGT CCTTTGTGCTCCCACGGGTCTACAGAGTCCCATCTGCCCAAAGGTCTTGAAG CTTGACAGGATGTTTTCGATTACTCAGTCTCCCAGGGCACTACTGGTCCGTA GGATTCGATTGGTCGGGGTAGGAGAGTTAAACAACATTTAAACAGAGTTCT CTCAAAAATGTCTAAAGGGATTGTAGGTAGATAACATCCAATCACTGTTTG CACTTATCTGAAATCTTCCCTCTTGGCTGCCCCAGGTATTTACTGTGGAGA ACATTGCATAGGAATGTCTGGAAAAAGCTTCTACAACCTGTTACAGCCTTCA CATTTGTAGAAGCTTTGCGGCCGCTTCGAGCAGACATGATAAGATACATTG ATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTT GTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAATAAGCTGCAATAA ACAAGTTAACAACAACACTCGAGTTAAGGGCGAATTCCCATAAGGATCTT CCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAATA CAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGG GCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
181	flag 扩增正向引物	AGACCATGACGGTGAT
182	flag 扩增反引物	CTTGTCATCGTCATCCT
183	actin 扩增正向引物	GGACTTCGAGCAAGAGATGG
184	actin 扩增反引物	AGGAAGGAAGGCTGGAAGAG
185	间隔序列	GCGGCCGCTTCGAGCAGACATGA

腺相关病毒 (AAV)

[0130] 腺相关病毒 (AAV) 是感染人和一些其他灵长类物种的小型病毒。本文公开的组合物首先包含腺相关病毒 (AAV) 基因组或其衍生物。

[0131] AAV 基因组是编码产生 AAV 病毒颗粒所需的功能的多核苷酸序列。这些功能包括 AAV 在宿主细胞中复制和包装循环中运行的功能，包括将 AAV 基因组衣壳化到 AAV 病毒颗粒中。天然存在的 AAV 病毒是复制缺陷型的，并且依靠反式提供辅助功能来完成复制和包装循环。因此，本发明的载体的 AAV 基因组通常是复制缺陷型的。

[0132] AAV 基因组可以呈正义或负义的单链形式，或者呈双链形式。双链形式的使用允许绕过靶细胞中的 DNA 复制步骤，从而可加速转基因表达。

[0133] AAV 基因组可来自 AAV 的任何天然来源的血清型或分离株或分化枝 (Glade)。因此，AAV 基因组可以是天然存在的 AAV 病毒的全基因组。如技术人员所知，自然界中存在的 AAV 病毒可根据各种生物

学体系进行分类。

[0134] 通常,提到 AAV 病毒是依照其血清型。血清型对应于 AAV 的变体亚种,这种变体亚种由于其衣壳表面抗原的表达谱原因而具有独特的反应性,这可用于将其与其它变体亚种区分开。通常,具有特定 AAV 血清型的病毒不与对任何其它 AAV 血清型具有特异性的中和抗体有效地发生交叉反应。AAV 血清型包括 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15 和 AAV16,以及近来从灵长类动物脑中鉴定的重组血清型,如 Rec2 和 Rec3。

[0135] 用于本发明的优选 AAV 血清型是 AAV2。用于本发明所特别关注的其它血清型包括 AAV4、AAV5 和 AAV8,它们有效地转导眼睛中的组织,如视网膜色素上皮细胞。使用的 AAV 的血清型可以为不是 AAV4 的 AAV 血清型。关于 AAV 血清型的综述可见于 Choi 等人 (Curr Gene Ther. 2005; 5 (3) ; 299-310) 和 Wu 等人 (Molecular Therapy. 2006; 14 (3) , 316-327)。用于本发明的 AAV 基因组或 AAV 基因组的元件的序列(包括 ITR 序列、rep 或 cap 基因)可来源于 AAV 整个基因组序列的以下登录号:腺相关病毒 1 NC_002077、AF063497; 腺相关病毒 2 NC_001401; 腺相关病毒 3 NC_001729; 腺相关病毒 3B NC_001863; 腺相关病毒 4 NC_001829; 腺相关病毒 5 Y18065、AF085716; 腺相关病毒 6 NC_001862; 鸟 AAV ATCC VR-865 AY186198、AY629583、NC_004828; 鸟 AAV 毒株 DA-1 NC_006263、AY629583; 牛 AAV NC_005889、AY388617。

[0136] 提到 AAV 病毒也可以是依照分化枝或克隆。这是指天然来源的 AAV 病毒的系统发生关系,并且通常是指 AAV 病毒的系统发生组,其可追溯至共同的祖先,并包括其所有的后代。另外,提到 AAV 病毒可以是依照特定的分离株,即自然界中所见的特定 AAV 病毒的遗传分离株。术语遗传分离株描述经历了与其它天然存在的 AAV 病毒的有限遗传混合的 AAV 病毒群,从而在遗传水平上定义了可识别的不同群体。

[0137] 可用于本发明的 AAV 的分化枝和分离株的实例包括:分化枝 A: AAV1 NC_002077、AF063497、AAV6 NC_001862、Hu. 48 AY530611、Hu 43 AY530606、Hu 44 AY530607、Hu 46 AY530609; 分化枝 B: Hu. 19 AY530584、Hu. 20 AY530586、Hu 23 AY530589、Hu22 AY530588、Hu24 AY530590、Hu21 AY530587、Hu27 AY530592、Hu28 AY530593、Hu 29 AY530594、Hu63 AY530624、Hu64 AY530625、Hu13 AY530578、Hu56 AY530618、Hu57 AY530619、Hu49 AY530612、Hu58 AY530620、Hu34 AY530598、Hu35 AY530599、AAV2 NC_001401、Hu45 AY530608、Hu47 AY530610、Hu51 AY530613、Hu52 AY530614、Hu T41 AY695378、Hu S17 AY695376、Hu T88 AY695375、Hu T71 AY695374、Hu T70 AY695373、Hu T40 AY695372、Hu T32 AY695371、Hu T17 AY695370、Hu LG15 AY695377; 分化枝 C: Hu9 AY530629、Hu10 AY530576、Hu11 AY530577、Hu53 AY530615、Hu55 AY530617、Hu54 AY530616、Hu7 AY530628、Hu18 AY530583、Hu15 AY530580、Hu16 AY530581、Hu25 AY530591、Hu60 AY530622、Ch5 AY243021、Hu3 AY530595、Hu1 AY530575、Hu4 AY530602 Hu2、AY530585、Hu61 AY530623; 分化枝 D: Rh62 AY530573、Rh48 AY530561、Rh54 AY530567、Rh55 AY530568、Cy2 AY243020、AAV7 AF513851、Rh35 AY243000、Rh37 AY242998、Rh36 AY242999、Cy6 AY243016、Cy4 AY243018、Cy3 AY243019、Cy5 AY243017、Rh13 AY243013; 分化枝 E: Rh38 AY530558、Hu66 AY530626、Hu42 AY530605、Hu67 AY530627、Hu40 AY530603、Hu41 AY530604、Hu37 AY530600、Rh40 AY530559、Rh2 AY243007、Bb1 AY243023、Bb2 AY243022、Rh10 AY243015、Hu17 AY530582、Hu6 AY530621、Rh25 AY530557、Pi2 AY530554、Pi1 AY530553、Pi3 AY530555、Rh57 AY530569、Rh50 AY530563、Rh49 AY530562、Hu39 AY530601、Rh58 AY530570、Rh61 AY530572、Rh52 AY530565、Rh53 AY530566、Rh51 AY530564、Rh64 AY530574、Rh43 AY530560、AAV8 AF513852、Rh8 AY242997、Rh1 AY530556; 分化枝 F: Hu14 (AAV9) AY530579、Hu31 AY530596、Hu32 AY530597、克隆分离株 AAV5 Y18065、AF085716、AAV 3 NC_001729、AAV 3B NC_001863、AAV4 NC_001829、Rh34 AY243001、Rh33 AY243002、Rh32 AY243003。

[0138] 技术人员可基于他们的公知常识选择用于本发明的 AAV 的适当的血清型、分化枝、克隆或分离株。例如,已显示 AAV5 衣壳有效地转导灵长类动物视锥光感受器,如通过成功纠正遗传的色觉缺陷所证

实 (Mancuso 等人, Nature 2009, 461:784-7)。

[0139] 然而应当理解的是, 本发明还涵盖使用可能尚未鉴定或表征的其它血清型的 AAV 基因组。AAV 血清型决定 AAV 病毒感染的组织特异性 (或向性)。因此, 用于根据本发明向患者施用的 AAV 病毒的优选 AAV 血清型是在 LHON 中对眼睛内的靶细胞有天然向性或高感染效率的血清型。因此, 用于向患者施用的 AAV 病毒的 AAV 血清型可以是感染神经感觉视网膜和视网膜色素上皮细胞的血清型。

[0140] 通常, AAV 的天然来源的血清型或分离株或分化枝的 AAV 基因组包含至少一个末端反向重复序列 (ITR)。ITR 序列顺式作用以提供复制的功能性起点, 并允许从细胞的基因组中整合及切除载体。可选择的 ITR 序列可以衍生自任何一种 AAV 血清型, 例如 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15 和 AAV16, 以及近来从灵长类 (primate) 动物脑中鉴定的重组血清型如 Rec2 和 Rec3, 非灵长类 (non-primate) AAV、禽类 (avian) AAV、牛 (bovine) AAV、犬 (canine) AAV、马 (equine) AAV、绵羊 (ovine) AAV 等。优选的 ITR 序列是 AAV2 及其变体的那些。

[0141] 在优选的实施方案中, 一个或多个 ITR 序列侧接编码 ND4 或其变体的多核苷酸序列。

[0142] AAV 基因组通常还包含编码 AAV 病毒颗粒的包装功能的包装基因, 如 rep 和/或 cap 基因。rep 基因编码蛋白质 Rep78、Rep68、Rep52 和 Rep40 或其变体中的一者或多者。cap 基因编码一种或多种衣壳蛋白, 如 VP1、VP2 和 VP3 或其变体。这些蛋白质组成 AAV 病毒颗粒的衣壳。衣壳变体在下面讨论。

[0143] 启动子将与包装基因中的每一者可操作地连接。这类启动子的具体实例包括 p5、p19 和 p40 启动子 (Laughlin 等人, 1979, PNAS, 76:5567-5571)。例如, p5 和 p19 启动子通常用于表达 rep 基因, 而 p40 启动子通常用于表达 cap 基因。

[0144] 如上面所讨论, 用于本发明的载体的 AAV 基因组因此可以是天然存在的 AAV 病毒的全基因组。例如, 包含全 AAV 基因组的载体可用于在体外制备 AAV 病毒。然而, 虽然原则上可以向患者施用这种载体, 但在实践中将很少这样做。优选地, 出于对患者施用的目的, AAV 基因组将被衍生化。这种衍生化是本领域中的标准, 并且本发明涵盖使用 AAV 基因组的任何已知衍生物以及可通过应用本领域中已知的技术产生的衍生物。Coura 和 Nardi (Virology Journal, 2007, 4:99) 以及 Choi 等人 and Wu 等人在上面引用的参考文献中对 AAV 基因组和 AAV 衣壳的衍生化进行了综述。

[0145] AAV 基因组的衍生物包括 AAV 基因组的任何截短或修饰形式, 其允许从本发明的载体在体内表达 ND4 转基因。通常, 有可能将 AAV 基因组显著截短以使其包括最小病毒序列, 但保留上述功能。出于安全原因, 这是优选的, 来降低载体与野生型病毒重组的风险, 并且也避免由于靶细胞中存在病毒基因蛋白而引发细胞免疫反应。

[0146] 通常, 衍生物将包括至少一个末端反向重复序列 (ITR), 优选多于一个 ITR, 如两个或更多个 ITR。一个或多个 ITR 可来源于具有不同血清型的 AAV 基因组, 或者可以是嵌合或突变 ITR。优选的突变 ITR 是具有 trs (末端解链位点 (terminal resolution site)) 缺失的突变 ITR。这种缺失允许持续复制基因组以产生含有编码序列和互补序列两者的单链基因组, 即自互补 AAV 基因组。这允许在靶细胞中绕过 DNA 复制, 从而能够加速转基因表达。

[0147] 一个或多个 ITR 将优选在任一端侧接编码 ND4、ND6、ND1 或其变体的多核苷酸序列。优选包含一个或多个 ITR 以协助本发明的载体在宿主细胞的细胞核中形成多联体, 例如在通过宿主细胞 DNA 聚合酶的作用将单链载体 DNA 转化成双链 DNA 之后。这类游离基因多联体的形成在宿主细胞的生命期间保护载体构建体, 从而延长了转基因在体内的表达。

[0148] 在优选的实施方案中, ITR 元件将是原 AAV 基因组保留在衍生物中的仅有序列。因此, 衍生物将优选不包括原基因组的 rep 和/或 cap 基因以及原基因组的任何其它序列。出于上述原因, 也是为了降低载体整合到宿主细胞基因组中的可能性, 这是优选的。另外, 减小 AAV 基因组的大小允许增加除了转基因之外还在载体内掺入其它序列元件 (如调控元件) 的灵活性。

[0149] 因此, 关于 AAV2 基因组, 可以在本发明的衍生物中去除以下部分: 一个末端反向重复 (ITR)

序列、复制 (rep) 和衣壳 (cap) 基因 (NB: 不应将野生型 AAV 基因组中的 rep 基因与在 LHON 中受影响的人基因 ND4 相混淆)。然而, 在包括体外实施方案在内的一些实施方案中, 衍生物可另外包括一个或多个 rep 和/或 cap 基因或 AAV 基因组的其它病毒序列。天然存在的 AAV 病毒在人染色体 19 上的特异性位点以高频率整合, 并显示出可忽略的随机整合频率, 使得在治疗环境中可以容忍载体中的整合能力的保留。

[0150] 在衍生基因组包含编码衣壳蛋白即 VP1、VP2 和/或 VP3 的基因的情况下, 衍生物可以是一种或多种天然存在的 AAV 病毒的嵌合、改组或衣壳修饰的衍生物。特别地, 本发明涵盖在同一载体内提供来自 AAV 的不同血清型、分化枝、克隆或分离株的衣壳蛋白序列, 即假型化。

[0151] 通常将选择嵌合、改组或衣壳修饰的衍生物, 以为病毒载体提供一种或多种所需的功能。因此, 与包含天然存在的 AAV 基因组如 AAV2 基因组的 AAV 病毒载体相比, 这些衍生物可显示出基因递送效率提高、免疫原性 (体液或细胞) 降低、向性范围改变和/或特定细胞类型的靶向改善。基因递送效率的提高可通过以下方式来实现: 改善在细胞表面的受体或共受体结合、改善内化、改善在细胞内和进入细胞核的转运、改善病毒颗粒的脱壳和提高单链基因组向双链形式的转化率。效率的提高也可能与向性范围改变或特定细胞群的靶向有关, 使得载体剂量不会由施用给不需要其的组织而被稀释。

[0152] 嵌合衣壳蛋白包括通过天然存在的 AAV 血清型的两个或更多个衣壳编码序列之间的重组产生的那些。这可例如通过标志补救方法来进行, 其中一种血清型的非感染衣壳序列与不同血清型的衣壳序列共转染, 并采用定向选择来选择具有所需特性的衣壳序列。可通过细胞内的同源重组来改变不同血清型的衣壳序列, 以产生新型嵌合衣壳蛋白。

[0153] 嵌合衣壳蛋白还包括通过对衣壳蛋白序列进行工程改造以在两种或更多种衣壳蛋白之间 (例如在不同血清型的两种或更多种衣壳蛋白之间) 转移特定的衣壳蛋白结构域、表面环或特定的氨基酸残基而产生的那些。

[0154] 也可通过 DNA 改组或通过易错 PCR 产生改组或嵌合衣壳蛋白。可通过如下方式来产生杂合 AAV 衣壳基因, 即随机片段化相关 AAV 基因的序列 (例如编码多种不同血清型的衣壳蛋白的序列), 然后在自引发聚合酶反应中后续重新装配片段, 这也可能在序列同源性的区域中导致交叉。可筛选以这种方式通过改组若干血清型的衣壳基因而产生的杂合 AAV 基因的文库, 以鉴定具有所需功能的病毒克隆。类似地, 易错 PCR 可用于使 AAV 衣壳基因随机突变, 以产生变体的多样文库, 然后可针对所需特性对其进行选择。

[0155] 也可以对衣壳基因的序列进行遗传修饰, 以相对于天然野生型序列引入特定的缺失、取代或插入。特别地, 可通过在衣壳编码序列的开放阅读框内或者在衣壳编码序列的 N 和/或 C 末端插入无关蛋白或肽的序列来修饰衣壳基因。

[0156] 无关蛋白或肽可有利地为充当特定细胞类型的配体的蛋白或肽, 从而改善与靶细胞的结合, 或提高载体靶向特定细胞群的特异性。一个实例可包括使用 RGD 肽来阻止视网膜色素上皮细胞中的摄取, 从而增强周围视网膜组织的转导 (Cronin 等人, 2008 ARVO 文摘: D1048)。无关蛋白也可以是有助于作为生产过程的一部分的病毒颗粒的纯化的蛋白质, 即表位或亲和标签。通常选择插入的位点, 以便不干扰病毒颗粒的其它功能, 例如病毒颗粒的内化、转运。技术人员可基于他们的公知常识来鉴定合适的插入位点。Choi 等人在上面引用的参考文献中公开了特定的位点。

[0157] 本发明另外涵盖以与天然 AAV 基因组不同的顺序和构型提供 AAV 基因组的序列。本发明还涵盖用来自另一种病毒的序列或用由来自一种以上病毒的序列组成的嵌合基因来替换一个或多个 AAV 序列或基因。这类嵌合基因可由来自不同病毒种类的两种或更多种相关病毒蛋白的序列组成。

[0158] 本发明的载体采取包含 AAV 基因组或其衍生物和编码 ND4、ND6、ND1 或其变体的序列的多核苷酸序列的形式。

[0159] 为了避免疑义, 本发明还提供包含本发明的载体的 AAV 病毒颗粒。本发明的 AAV 颗粒包括反式衣壳化形式, 其中具有一种血清型的 ITR 的 AAV 基因组或衍生物被包装在不同血清型的衣壳中。本发明的 AAV 颗粒还包括镶嵌形式, 其中来自两种或更多种不同血清型的未修饰衣壳蛋白的混合物构成病毒包

膜。AAV 颗粒还包括带有吸附至衣壳表面的配体的化学修饰形式。例如，这类配体可包括用于靶向特定细胞表面受体的抗体。

[0160] 本发明另外提供包含本发明的载体或 AAV 病毒颗粒的宿主细胞。

重组核酸序列

[0161] 本文还公开了包含编码 NADH 脱氢酶亚基-4 (ND4)、NADH 脱氢酶亚基-1 (ND1) 和 NADH 脱氢酶亚基-6 (ND6) 多肽或其变体的多核苷酸序列的重组核酸序列。

[0162] ND4 的多核苷酸序列示于 SEQ ID NO: 6，并且编码 SEQ ID NO: 160 所示的蛋白质。ND4 进一步的核酸序列为 SEQ ID NO: 7 和 8。

[0163] SEQ ID NO: 160 的变体可包括其截短物、突变体或同源物及其编码功能性 ND4 多肽的任何转录变体。本文提到的任何同源物通常与 ND4 的相关区域至少 70% 同一性，并且可以在功能上补偿多肽不足。

[0164] 可采用已知的方法来测量同源性/同一性。例如 UWGCG 软件包提供了可用于计算同源性的 BESTFIT 程序（例如按其默认设置使用）(Devereux 等人 (1984) Nucleic Acids Research 12, 387-395)。PILEUP 和 BLAST 算法可用于计算同源性或排列序列（通常按其默认设置），例如如 Altschul S. F. (1993) J Mol Evol 36:290-300; Altschul, S. F 等人 (1990) J Mol Biol 215:403-10 中所述。可通过美国国家生物技术信息中心 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 公开获得用于进行 BLAST 分析的软件。

[0165] 在优选的实施方案中，重组核酸序列可编码如下多肽，所述多肽在至少 20 个（优选至少 30 个，例如至少 40 个、60 个、100 个、200 个、300 个、400 个或更多个连续氨基酸）上或者甚至在所述重组核酸的整个序列上与 ND4 蛋白质的相关区域 (SEQ ID NO: 160) 至少 55%、65%、70%、75%、80%、85%、90% 且更优选至少 95%、97%、99%、99.5% 或 100% 相同。相关区域将是提供 ND4 的功能活性的区域。

[0166] 或者，且优选地，重组核酸序列可编码如下多肽，所述多肽在其整个序列上与全长 ND4 (SEQ ID NO: 160) 至少 70%、75%、80%、85%、90% 并且更优选至少 95%、97%、99%、99.5% 或 100% 相同。通常重组核酸序列与 ND4 (SEQ ID NO: 160) 的相关区域相差至少或少于 2 个、5 个、10 个、20 个、40 个、50 个或 60 个突变（其每个可以是取代、插入或缺失）。

[0167] 重组核酸 ND4 多肽可与 SEQ ID NO: 160 的特定区域具有一定的同一性百分比，其与跨越上述序列的任何长度的任何具体百分比同一性值相同（即其可具有至少 70%、80% 或 90% 且更优选至少 95%、97%、99% 同一性）。

[0168] ND4 (SEQ ID NO: 160) 的变体还包括截短物。可以使用任何截短物，只要变体仍然是功能性的即可。通常将使截短物去除对于蛋白质活性是非必需的和/或不影响折叠蛋白质的构象（特别是活性位点的折叠）的序列。常规上可通过从 N 或 C 末端系统性截短不同长度的序列来鉴定适当的截短物。优选的截短物是 N 末端的，并且可去除催化结构域以外的所有其它序列。

[0169] ND4 (SEQ ID NO: 160) 的变体进一步包括相对于 ND4 (SEQ ID NO: 160) 的特定区域具有一个或多个（例如 2 个、3 个、4 个、5 至 10 个、10 至 20 个、20 至 40 个或更多个氨基酸插入、取代或缺失）的突变体。如下所述优选在催化结构域以外进行缺失和插入。还通常在对于蛋白酶活性是非必需的和/或不影响折叠蛋白质的构象的区域中进行取代。

[0170] 取代优选引入一个或多个将氨基酸用化学结构类似、化学性质类似或侧链体积类似的其它氨基酸替换的保守性改变。引入的氨基酸可具有与它们替换的氨基酸类似的极性、亲水性、疏水性、碱性、酸性、中性或电荷。或者，保守性改变可引入另一种芳族或脂族的氨基酸代替预先存在的芳族或脂族氨基酸。保守性氨基酸改变是本领域中熟知的，并且可根据氨基酸的性质进行选择。

[0171] 类似地，ND4 多核苷酸序列 (SEQ ID NO: 6) 的优选变体包括与 ND4 (SEQ ID NO: 6) 的相关区域具有至少 70%、75%、80%、85%、90% 且更优选至少 95%、96%、97%、98%、99% 或 99.5% 同一性的多核苷酸。优选该变体在其整个序列上显示出与全长 ND4 (SEQ ID NO: 6) 的这些水平的同一性。

[0172] 线粒体靶向序列 (MTS) 和 3' 非翻译区 (3'UTR) 可用于将蛋白质或 mRNA 靶向至线粒体。MTS 的电荷、长度和结构对于将蛋白质输入线粒体很重要。特定的 3'UTR 可能驱动 mRNA 定位到线粒体表面，

从而促进共翻译蛋白进入线粒体。

[0173] 线粒体靶向序列的多核苷酸序列可编码选自以下的多肽：hsCOX10、hsCOX8、scRPM2、lcSirt5、tbNDUS7、ncQCR2、hsATP5G2、hsLACTB、spilv1、gmCOX2、crATP6、hsOPA1、hsSDHD、hsADCK3、osP0644B06.24-2、粗糙脉孢菌 ATP9 (ncATP9)、hsGHITM、hsNDUFAB1、hsATP5G3、crATP6_hsadck3、ncATP9_ncATP9、zmLOC100282174、ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_ncATP9、zmLOC100282174_hsadck3_crATP6_hsatp5g3、zmLOC100282174_hsadck3_hsatp5g3、ncATP9_zmLOC100282174、hsadck3_zmLOC100282174_crATP6_hsatp5g3、crATP6_hsadck3_zmLOC100282174_hsatp5g3、hsadck3_zmLOC100282174、hsadck3_zmLOC100282174_crATP6、ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_GNFP_ncATP9 和 ncATP9_zmLOC100282174_spilv1_lcSirt5_osP0644B06.24-2_hsatp5g2_ncATP9 (关于 SEQ ID NO, 参见表 1)。在一个实例中, 多核苷酸序列 COX10 (SEQ ID NO: 1、2 或 3) 可编码线粒体靶向序列 MTS-COX10 (SEQ ID NO: 126)。在另一实例中, 多核苷酸序列 COX8 (SEQ ID NO: 4) 可编码线粒体靶向序列 MTS-COX8 (SEQ ID NO: 127)。在另一实例中, 多核苷酸序列 OPA1 (SEQ ID NO: 5) 可编码线粒体靶向序列 MTS-OPA1 (SEQ ID NO: 128)。

[0174] 3'UTR 核酸序列可选自 hsACO2 (SEQ ID NO: 111)、hsATP5B (SEQ ID NO: 112)、hsAK2 (SEQ ID NO: 113)、hsALDH2 (SEQ ID NO: 114)、hsCOX10 (SEQ ID NO: 115)、hsUQCRFS1 (SEQ ID NO: 116)、hsNDUFV1 (SEQ ID NO: 117)、hsNDUFV2 (SEQ ID NO: 118)、hsSOD2 (SEQ ID NO: 119)、hsCOX6c (SEQ ID NO: 120)、hsIRP1 (SEQ ID NO: 121)、hsMRPS12 (SEQ ID NO: 122)、hsATP5J2 (SEQ ID NO: 123)、mSOD2 (SEQ ID NO: 124) 和 hsOXA1L (SEQ ID NO: 125)。3'UTR 核酸序列也可以是与此处列出的任何 3'UTR 核酸序列具有至少 70%、75%、80%、85%、90%且更优选至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或 100%同一性的变体。例如, 3'UTR 核酸序列可以是 SEQ ID NO: 13 或 14。

[0175] 本文还公开了包含线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列和 3'UTR 核酸序列的重组核酸序列。例如, 重组核酸序列可选自 SEQ ID NO: 15-84。重组核酸序列也可以是与此处列出的任何重组核酸序列具有至少 70%、75%、80%、85%、90%且更优选至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或 100%同一性的变体。

启动子和调控序列

[0176] 本发明的载体还包括允许在体外或体内表达所公开的转基因的元件。因此, 载体通常包含与编码转基因或其变体的多核苷酸序列可操作地连接的启动子序列。

[0177] 可以使用任何合适的启动子。启动子序列可以是组成型活性的, 即可以在任何宿主细胞背景中操作, 或者可仅在特定宿主细胞环境中具有活性, 从而允许在特定细胞类型中靶向表达转基因。启动子可响应于另一种因子 (例如宿主细胞中存在的因子) 而显示诱导型表达。无论如何, 在施用载体进行治疗的情况下, 启动子必须在视网膜细胞背景中具有功能。

[0178] 在一些实施方案中, 为了允许转基因仅在视网膜细胞群中表达, 优选启动子显示视网膜细胞特异性表达。因此, 来自启动子的表达可以是视网膜细胞特异性的, 例如仅局限于神经感觉视网膜和视网膜色素上皮的细胞。

[0179] ND4 转基因的优选启动子包括任选与巨细胞病毒(CMV)增强子元件组合的鸡 β -肌动蛋白(CBA)启动子。在一些情况下, ND4 转基因的优选启动子包括 CAG 启动子。特别优选的启动子是杂合 CBA/CAG 启动子, 例如用于 rAVE 表达盒的启动子。可诱导视网膜特异性基因表达的基于人序列的启动子的实例包括视杆细胞和视锥细胞的视紫红质激酶 (Allocca 等人, 2007, J Virol 81:11372-80)、仅视锥细胞的 PR2.1 (Mancuso 等人, 2009, Nature) 和/或视网膜色素上皮细胞的 RPE65 (Bainbridge 等人, 2008, N Eng J Med)。

[0180] 在一些实施方案中, 启动子包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99%或 100%相同的序列。在一些实施方案中, 启动子包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至多 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 个核苷酸差别的序列。在一

些实施方案中，启动子的序列为 SEQ ID NO: 169。

[0181] 本发明的载体还可以包含一个或多个可在转录前或转录后起作用的另外的调控序列。调控序列可以是天然 ND4 基因座的一部分，或者可以是异源调控序列。本发明的载体可包含来自天然 ND4 转录物的 5'UTR 或 3'UTR 的若干部分。

[0182] 调控序列是促进转基因的表达的任何序列，即起到增加转录物的表达、改善 mRNA 的细胞核输出或增强其稳定性的作用。这类调控序列包括例如增强子元件、调控后元件和聚腺苷酸化位点。在本发明的载体背景下，这类调控序列将是顺式作用的。然而，本发明也涵盖使用位于另外的遗传构建体上的反式作用调控序列。

[0183] 用于本发明的载体的优选调控后元件是土拨鼠肝炎调控后元件 (WPRE) 或其变体。可用于本发明的载体的另一调控序列是支架附着区 (SAR)。

内含子

[0184] 内含子 (Intron) 又称间隔顺序，指一个基因或 mRNA 分子中无编码作用的片段，是真核生物细胞 DNA 中的间插序列。这些序列被转录在前体 RNA 中，经过剪接被去除，最终不存在于成熟 RNA 分子中。

[0185] 在一些实施方案中，本发明的重组核酸包含内含子。在一些实施方案中，所述内含子位于启动子和 Kozak 序列之间。在一些实施方案中，所述内含子位于启动子和线粒体靶向序列之间。在一些实施方案中，所述内含子位于启动子和线粒体蛋白编码序列之间。

[0186] 在一些实施方案中，内含子包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 相同的序列。在一些实施方案中，内含子包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至多 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 个核苷酸差别的序列。在一些实施方案中，内含子的序列为 SEQ ID NO: 170。

Kozak 序列

[0187] kozak 序列 (Kozak consensus sequence) 存在于真核生物 mRNA 中。核糖体能够识别 mRNA 上的这段序列，并把它作为翻译起始位点。

[0188] 在一些实施方案中，本发明的重组核酸包含 kozak 序列。在一些实施方案中，所述 kozak 序列为 SEQ ID NO: 171。在一些实施方案中，所述 kozak 序列与 SEQ ID NO: 171 有至多 1, 2, 或 3 个核苷酸差别。

[0189] 在本领域内的一些技术描述中，kozak 序列是 SEQ ID NO: 171 结合其 3' 端紧接的四核苷酸长度的翻译起始序列，结合后的全序列为 GCCACCATGG (SEQ ID NO: 177)，其中倒数第四至第二核苷酸为起始密码子 ATG。因此本领域的专业人员能够理解，当 kozak 序列和编码序列连接时 (例如 Kozak 序列置于线粒体靶向序列之前时)，在编码序列之前加上的 Kozak 序列不含该四核苷酸长度的翻译起始序列。

聚腺苷酸尾

[0190] 聚腺苷酸尾 (polyA) 通常位于基因编码区域的下游，起到终止转录的作用。在一些实施方案中，所述重组核酸含有聚腺苷酸尾。在一些实施方案中，聚腺苷酸尾有 150-200 个腺苷酸残基。

[0191] 在一些实施方案中，所述重组核酸含有猴空泡病毒聚腺苷酸尾 (SV40 polyA)。在一些实施方案中，猴空泡病毒聚腺苷酸尾包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 相同的序列。在一些实施方案中，猴空泡病毒聚腺苷酸尾与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至多 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 个核苷酸差别的序列。在一些实施方案中，猴空泡病毒聚腺苷酸尾的序列为 SEQ ID NO: 173。

[0192] 在一些实施方案中，所述重组核酸含有牛生长因子聚腺苷酸尾 (bGH polyA)。在一些实施方案中，牛生长因子聚腺苷酸尾包含与 SEQ ID NO: 172 所示的序列至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、

至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 相同的序列。在一些实施方案中，牛生长因子聚腺苷酸尾与 SEQ ID NO: 172 所示的序列至多 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 个核苷酸差别的序列。在一些实施方案中，牛生长因子聚腺苷酸尾的序列为 SEQ ID NO: 172。

[0193] 在一些实施方案中，所述聚腺苷酸尾序列的长度不多于 122 个碱基对 (basepair; bp)、不多于 125 个碱基对、不多于 130 个碱基对、不多于 140 个碱基对、不多于 150 个碱基对、不多于 160 个碱基对、不多于 170 个碱基对、不多于 180 个碱基对、不多于 190 个碱基对、不多于 200 个碱基对、不多于 220 个碱基对、不多于 240 个碱基对、不多于 260 个碱基对、不多于 280 个碱基对或不多于 300 个碱基对。

载体的制备

[0194] 可通过本领域中已知的用于提供基因治疗的载体的标准方法来制备本发明的载体。因此，成熟的公共结构域转染、包装和纯化方法可用于制备合适的载体制剂。

[0195] 如上面所讨论，除了编码 ND4 或其变体的多核苷酸序列之外，本发明的载体还可以包含天然存在的 AAV 病毒的全基因组。然而，通常将使用衍生化基因组，例如具有至少一个末端反向重复序列 (ITR) 但可能缺少任何 AAV 基因如 rep 或 cap 的衍生物。

[0196] 在这类实施方案中，为了将衍生化基因组装配到 AAV 病毒颗粒中，提供 AAV 和/或辅助病毒功能的另外的遗传构建体将在宿主细胞中与衍生化基因组组合来提供。这些另外的构建体通常将含有编码结构性 AAV 衣壳蛋白即 cap、VP1、VP2、VP3 的基因和编码 AAV 生命周期所需的其它功能如 rep 的基因。在另外的构建体上提供的结构性衣壳蛋白的选择将决定包装的病毒载体的血清型。

[0197] 用于本发明的特别优选的包装病毒载体包含 AAV2 的衍生化基因组与 AAV5 或 AAV8 衣壳蛋白组合。此包装病毒载体通常包含一个或多个 AAV2 ITR。

[0198] 如上所述，AAV 病毒不具备复制能力，因此通常也将在一个或多个另外的构建体上提供辅助病毒功能，优选腺病毒辅助功能，以允许 AAV 复制。

[0199] 所有上述另外的构建体可作为宿主细胞中的质粒或其它游离基因元件提供，或者可将一个或多个构建体整合到宿主细胞的基因组中。

[0200] 在这些方面，本发明提供了产生本发明的载体的方法。所述方法包括在宿主细胞中提供包含腺相关病毒 (AAV) 基因组或其衍生物和编码 ND4 或其变体的多核苷酸序列的载体，并提供将载体复制和装配到 AAV 病毒颗粒中的方式。优选地，所述方法包括提供载体，所述载体包含 AAV 基因组的衍生物和编码 ND4 或其变体的多核苷酸序列以及一种或多种编码 AAV 和/或辅助病毒功能的另外的遗传构建体。通常，AAV 基因组的衍生物包含至少一个 ITR。任选地，所述方法进一步包括纯化装配的病毒颗粒的步骤。另外，所述方法可包括配制用于治疗用途的病毒颗粒的步骤。

治疗方法和医学用途

[0201] 如上面所讨论，本发明人已经意外地证明，本发明的载体可用于解决 LHON 潜在的细胞功能障碍问题。特别地，他们已经表明，使用所述载体可纠正与 LHON 相关的缺陷。这提供了可以藉以治疗、遏制、减轻或预防疾病的变性过程的方式。

[0202] 因此本发明提供了治疗或预防有需要的患者的 LHON 的方法，其包括通过直接视网膜注射、视网膜下注射或玻璃体内注射向患者施用治疗有效量的编码本文所述的线粒体蛋白的载体。在一些实施方案中，所述方法进一步包括在施用编码线粒体蛋白的载体之前、期间和/或之后施用类固醇。因此，从而治疗或预防患者的 LHON。

[0203] 适用于本发明方法的载体包括本文所述的载体、编码线粒体蛋白的相当的载体及其生物类似物。适用于根据本发明方法的编码线粒体蛋白的相当的载体包括本领域中描述的那些，例如 Guy 等人在 Ophthalmology 2017; 124:1621-1634 中和 Vignal 等人在 Ophthalmology 2018; 6:945-947 中描述的那些，上述文献中的每一者以引用的方式全文并入。生物类似物是生物产品，其与现有的 FDA 批准的参考产品 (“参考产品”) 高度类似，并且没有临床上有意义的差别。“高度类似的”产品是具有与参考产品类似的纯度、化

学特性和生物活性的产品。然而，参考产品与提出的生物类似物产品的临床非活性组分之间的微小差别是可以接受的。例如，这些可包括稳定剂或缓冲剂与参考产品中使用的稳定剂或缓冲剂相比的微小差别，并且在生产过程期间预期会略有差别（即，可接受的产品内变化）。FDA 会仔细评估提出的生物类似物产品与参考产品之间的任何差别，以确保生物类似物满足 FDA 的高批准标准。“无临床上有意义的差别”意指生物类似物产品与参考产品在安全性、纯度和效力（安全性和有效性）方面没有临床上有意义的差别，这通常是通过人体药代动力学（暴露）和药效动力学（反应）研究、临床免疫原性评估以及必要时另外的临床研究证实的。

[0204] 在一些实施方案中，需要根据本文提供的方法治疗的患者具有一种或多种线粒体 DNA (mtDNA) 点突变。在一些实施方案中，患者在编码线粒体的氧化磷酸化链中的复合物 I 的蛋白质的基因中具有点突变。例如，患者可在编码 NADH 脱氢酶亚基-4 蛋白 (ND4) 的 MT-ND4 基因（也称为 ND4，NCBI 基因 ID: 4538）中有一种或多种点突变。在一些实施方案中，患者在 ND4 基因中的核苷酸位置 11778 具有点突变。在一些实施方案中，点突变是 ND4 基因中的 G11778A。在一些实施方案中，需要根据本文提供的方法治疗的患者具有 ND4 基因中的 G11778A 点突变，并且具有中国人和/或阿根廷人血统。

[0205] 在一些实施方案中，需要根据本文提供的方法治疗的患者具有 ND4 基因中的 G11778A 点突变，并且具有阿根廷人血统。在一些实施方案中，需要根据本文提供的方法治疗的患者具有 ND4 基因中的 G11778A 点突变，并且具有中国人血统。

[0206] 在相关方面，本发明提供了本发明的载体在通过直接视网膜注射、视网膜下注射或玻璃体内注射向患者施用所述载体来治疗或预防 LHON 的方法中的用途。另外，本发明提供了本发明的载体在制造用于通过直接视网膜注射、视网膜下注射或玻璃体内注射来治疗或预防 LHON 的药物中的用途。

[0207] 在所有这些实施方案中，可以施用本发明的载体，以便预防 LHON 的一种或多种症状的发作。患者可以是无症状的。受试者可能易患所述疾病。所述方法或用途可包括鉴定受试者是否有发展 LHON 的风险或患有 LHON 的步骤。向这种受试者施用预防有效量的载体。预防有效量是防止疾病的一种或多种症状发作的量。

[0208] 或者，一旦受试者已出现疾病的症状便可以施用载体，即以治愈现有的疾病症状。向这种受试者施用治疗有效量的拮抗剂。治疗有效量是有效改善疾病的一种或多种症状的量。这种量也可以遏制、减缓或逆转一些与 LHON 相关的周边视力丧失。这种量也可以遏制、减缓或逆转 LHON 的发作。

[0209] 典型的单次剂量介于 1010 个基因组颗粒与 1012 个基因组颗粒之间，这取决于需要转导的剩余视网膜组织的量。基因组颗粒在本文中定义为含有可用序列特异性方法（如实时 PCR）定量的单链 DNA 分子的 AAV 衣壳。该剂量可作为单次剂量提供，但对于对侧眼或者在载体由于无论何种原因（如手术并发症）而可能没有靶向正确的视网膜区域的情况下可重复。治疗优选为对每只眼睛的单次永久性治疗，但可以考虑重复注射，例如在未来的几年中和/或用不同的 AAV 血清型重复注射。

[0210] 本发明还提供了监测患者的 LHON 的治疗或预防的方法，其包括在通过直接视网膜注射、视网膜下注射或玻璃体内注射施用本发明的 AAV 载体之后测量得自所述患者的视网膜细胞中的离体活性。这种方法可允许测定治疗的功效。

[0211] 在一些实施方案中，本公开提供了治疗眼部病症（例如，LHON）的方法，其包括施用治疗有效量的本文所述的载体和类固醇。示例性类固醇包括但不限于二丙酸阿氯米松、安西奈德、二丙酸倍氯米松、倍他米松、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、倍他米松磷酸钠和醋酸钠、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、新戊酸氯可托龙、皮质醇（氢化可的松）、醋酸皮质醇（氢化可的松）、丁酸皮质醇（氢化可的松）、环戊丙酸皮质醇（氢化可的松）、皮质醇（氢化可的松）磷酸钠、皮质醇（氢化可的松）琥珀酸钠、戊酸皮质醇（氢化可的松）、醋酸可的松、地奈德、去氧米松、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、二醋酸二氟拉松、醋酸氟氢可的松、氟尼缩松、醋酸肤轻松、氟轻松醋酸酯、氟米龙、氟氢缩松、哈西奈德、甲羟松、甲泼尼龙、醋酸甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、糠酸莫米松、醋酸帕拉米松、泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、丁乙酸泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙、曲安奈德、二醋酸曲安西龙

和己曲安奈德或其合成类似物或其组合。在一些实施方案中，所述类固醇是糖皮质激素。在一些实施方案中，所述类固醇选自泼尼松、甲泼尼龙和甲泼尼龙琥珀酸钠。

[0212] 在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙。在一些实施方案中，甲泼尼龙被配制为用于口服施用的片剂，例如 MEDROL® 片剂。例如，在一些实施方案中，甲泼尼龙与一种或多种非活性成分如硬脂酸钙、玉米淀粉、赤藓红钠、乳糖、矿物油、山梨酸、蔗糖或 FD&C 黄 6 号一起配制为片剂。在一些实施方案中，甲泼尼龙被配制为用于通过注射施用的液体，例如 SOLU-MEDROL®。例如，在一些实施方案中，甲泼尼龙琥珀酸钠与一种或多种非活性成分如无水磷酸二氢钠、无水磷酸氢二钠或水合乳糖一起配制为液体，任选地与防腐剂如苄醇一起配制。在一些实施方案中，所述类固醇是 MEDROL® 或 SOLU-MEDROL®，包括其一般形式。

[0213] 在一些实施方案中，患者接受约 1 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg 或约 80 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg 之间的一种或多种类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 4 mg/60 kg、6 mg/60 kg、8 mg/60 kg、10 mg/60 kg、16 mg/60 kg、20 mg/60 kg、24 mg/60 kg、32 mg/60 kg、40 mg/60 kg、48 mg/60 kg、60 mg/60 kg 或 80 mg/60 kg 的一种或多种类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg 至约 96 mg 的一种或多种类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受至少约 1 mg 的一种或多种类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受至多约 96 mg 的一种或多种类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg 至约 2 mg、约 1 mg 至约 4 mg、约 1 mg 至约 8 mg、约 1 mg 至约 16 mg、约 1 mg 至约 32 mg、约 1 mg 至约 64 mg、约 1 mg 至约 96 mg、约 2 mg 至约 4 mg、约 2 mg 至约 8 mg、约 2 mg 至约 16 mg、约 2 mg 至约 32 mg、约 2 mg 至约 64 mg、约 2 mg 至约 96 mg、约 4 mg 至约 8 mg、约 4 mg 至约 16 mg、约 4 mg 至约 32 mg、约 4 mg 至约 64 mg、约 4 mg 至约 96 mg、约 8 mg 至约 16 mg、约 8 mg 至约 32 mg、约 8 mg 至约 64 mg、约 8 mg 至约 96 mg、约 16 mg 至约 32 mg、约 16 mg 至约 64 mg、约 16 mg 至约 96 mg、约 32 mg 至约 64 mg、约 32 mg 至约 96 mg 或约 64 mg 至约 96 mg 的一种或多种类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg、约 2 mg、约 4 mg、约 8 mg、约 16 mg、约 32 mg、约 64 mg 或约 96 mg 的一种或多种类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松。

[0214] 在一些实施方案中，在施用治疗性载体之前施用一个或多个类固醇的剂量（即，一个或多个术前类固醇剂量）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体前递送类固醇的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg 或约 80 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 4 mg/60 kg、6 mg/60 kg、8 mg/60 kg、10 mg/60 kg、16 mg/60 kg、20 mg/60 kg、24 mg/60 kg、32 mg/60 kg、40 mg/60 kg、48 mg/60 kg、60 mg/60 kg 或 80 mg/60 kg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg 至约 96 mg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受至少约 1 mg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受至多约 96 mg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg 至约 2 mg、约 1 mg 至约 4 mg、约 1 mg 至约 8 mg、约 1 mg 至约 16 mg、约 1 mg 至约 32 mg、约 1 mg 至约 64 mg、约 1 mg 至约 96 mg、约 2 mg 至约 4 mg、约 2 mg 至约 8 mg、约 2 mg 至约 16 mg、约 2 mg 至约 32 mg、约 2 mg 至约 64 mg、约 2

mg 至约 96 mg、约 4 mg 至约 8 mg、约 4 mg 至约 16 mg、约 4 mg 至约 32 mg、约 4 mg 至约 64 mg、约 4 mg 至约 96 mg、约 8 mg 至约 16 mg、约 8 mg 至约 32 mg、约 8 mg 至约 64 mg、约 8 mg 至约 96 mg、约 16 mg 至约 32 mg、约 16 mg 至约 64 mg、约 16 mg 至约 96 mg、约 32 mg 至约 64 mg、约 32 mg 至约 96 mg 或约 64 mg 至约 96 mg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg、约 2 mg、约 4 mg、约 8 mg、约 16 mg、约 32 mg、约 64 mg 或约 96 mg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松。

[0215] 在一些实施方案中，患者接受约 20 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg 或约 20 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg 之间的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 25 mg/60 kg、约 26 mg/60 kg、约 27 mg/60 kg、约 28 mg/60 kg、约 29 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg、约 31 mg/60 kg、约 32 mg/60 kg、约 33 mg/60 kg、约 34 mg/60 kg 或约 35 mg/60 kg 的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体前递送约 25 mg/60 kg 与约 45 mg/60 kg 之间的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体前递送约 32 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0216] 在一些实施方案中，患者接受约 50 mg/60 kg 至约 70 mg/60 kg、约 55 mg/60 kg 至约 70 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg 至约 70 mg/60 kg、约 65 mg/60 kg 至约 70 mg/60 kg、约 50 mg/60 kg 至约 65 mg/60 kg、约 55 mg/60 kg 至约 65 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg 至约 65 mg/60 kg、约 50 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 55 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg 或约 50 mg/60 kg 至约 55 mg/60 kg 之间的一个或多个术前类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 55 mg/60 kg、约 56 mg/60 kg、约 57 mg/60 kg、约 58 mg/60 kg、约 59 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg、约 61 mg/60 kg、约 62 mg/60 kg、约 63 mg/60 kg、约 64 mg/60 kg 或约 65 mg/60 kg 的一个或多个术前剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松。在一些实施方案中，在施用治疗性载体前递送约 50 mg/60 kg 与约 70 mg/60 kg 之间的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体前递送约 60 mg/60 kg 的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0217] 在一些实施方案中，在施用治疗性载体后施用一个或多个类固醇的剂量（即，一个或多个术后类固醇剂量）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送类固醇的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送类固醇的日剂量持续至少 1 周、2 周、3 周、4 周、5 天、6 周、7 周、8 周、9 周、10 周、11 周、12 周、13 周、14 周或至少 15 周。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 60 mg/60 kg、约 60 mg 至约 100 mg/60 kg、约 60 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg and 约 80 mg/60 kg 至约 100 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg 至约 96 mg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受至少约 1 mg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受至多约 96 mg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg 至约 2 mg、约 1 mg 至约 4 mg、约 1 mg 至约 8 mg、约 1 mg 至约 16 mg、约 1 mg 至约 32 mg、约 1 mg 至约 64 mg、约 1 mg 至约 96 mg、约 2 mg 至约 4 mg、约 2 mg 至约 8 mg、约 2 mg 至约 16 mg、约 2

mg 至约 32 mg、约 2 mg 至约 64 mg、约 2 mg 至约 96 mg、约 4 mg 至约 8 mg、约 4 mg 至约 16 mg、约 4 mg 至约 32 mg、约 4 mg 至约 64 mg、约 4 mg 至约 96 mg、约 8 mg 至约 16 mg、约 8 mg 至约 32 mg、约 8 mg 至约 64 mg、约 8 mg 至约 96 mg、约 16 mg 至约 32 mg、约 16 mg 至约 64 mg、约 16 mg 至约 96 mg、约 32 mg 至约 64 mg、约 32 mg 至约 96 mg 或约 64 mg 至约 96 mg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg、约 2 mg、约 4 mg、约 8 mg、约 16 mg、约 32 mg、约 64 mg 或约 96 mg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松。

[0218] 在一些实施方案中，患者接受约 70 mg/60 kg 至约 90 mg/60 kg、75 mg/60 kg 至约 90 mg/60 kg、约 80 mg/60 kg 至约 90 mg/60 kg、约 85 mg/60 kg 至约 90 mg/60 kg、约 70 mg/60 kg 至约 85 mg/60 kg、约 75 mg/60 kg 至约 85 mg/60 kg、约 80 mg/60 kg 至约 85 mg/60 kg、约 70 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg、约 75 mg/60 kg 至约 80 mg/60 kg 或约 70 mg/60 kg 至约 75 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 75 mg/60 kg、约 76 mg/60 kg、约 77 mg/60 kg、约 78 mg/60 kg、约 79 mg/60 kg、约 80 mg/60 kg、约 81 mg/60 kg、约 82 mg/60 kg、约 83 mg/60 kg、约 84 mg/60 kg 或约 85 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙琥珀酸钠（例如，SOLU-MEDROL®）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 70 mg 与约 90 mg/60 kg 之间的甲泼尼龙琥珀酸钠（例如，SOLU-MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 80 mg/60 kg 的甲泼尼龙琥珀酸钠（例如，SOLU-MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0219] 在一些实施方案中，患者接受约 30 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、35 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、约 45 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg 或约 30 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 35 mg/60 kg、约 36 mg/60 kg、约 37 mg/60 kg、约 38 mg/60 kg、约 39 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg、约 41 mg/60 kg、约 42 mg/60 kg、约 43 mg/60 kg、约 44 mg/60 kg 或约 45 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 30 mg/60 kg 与约 50 mg/60 kg 之间的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 40 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0220] 在一些实施方案中，患者接受约 20 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、25 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg 或约 20 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 25 mg/60 kg、约 26 mg/60 kg、约 27 mg/60 kg、约 28 mg/60 kg、约 29 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg、约 31 mg/60 kg、约 32 mg/60 kg、约 33 mg/60 kg、约 34 mg/60 kg 或约 35 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 20 mg/60 kg 与约 45 mg/60 kg 之间的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 32 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0221] 在一些实施方案中，患者接受约 15 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、20 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、

约 25 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 20 mg/60 kg、约 21 mg/60 kg、约 22 mg/60 kg、约 23 mg/60 kg、约 24 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg、约 26 mg/60 kg、约 27 mg/60 kg、约 28 mg/60 kg、约 29 mg/60 kg 或约 30 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 15 mg/60 kg 与约 35 mg/60 kg 之间的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 24 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0222] 在一些实施方案中，患者接受约 5 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、10 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg 或约 5 mg/60 kg 至约 10 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 10 mg/60 kg、约 11 mg/60 kg、约 12 mg/60 kg、约 13 mg/60 kg、约 14 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg、约 16 mg/60 kg、约 17 mg/60 kg、约 18 mg/60 kg、约 19 mg/60 kg 或约 20 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 5 mg/60 kg 与约 25 mg/60 kg 之间的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 16 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0223] 在一些实施方案中，患者接受约 1 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、5 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 10 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg 至约 10 mg/60 kg 或约 1 mg/60 kg 至约 5 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg/60 kg、约 2 mg/60 kg、约 3 mg/60 kg、约 4 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg、约 6 mg/60 kg、约 7 mg/60 kg、约 8 mg/60 kg、约 9 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg、约 11 mg/60 kg、约 12 mg/60 kg、约 13 mg/60 kg、约 14 mg/60 kg 或约 15 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是甲泼尼龙（例如，MEDROL®）。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 1 mg/60 kg 与约 20 mg/60 kg 之间的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 8 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 6 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 4 mg/60 kg 的甲泼尼龙（例如，MEDROL®）的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0224] 在一些实施方案中，患者接受约 30 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、35 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、约 45 mg/60 kg 至约 50 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg 至约 45 mg/60 kg、约 30 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg、约 35 mg/60 kg 至约 40 mg/60 kg 或约 30 mg/60 kg 至约 35 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 35 mg/60 kg、约 36 mg/60 kg、约 37 mg/60 kg、约 38 mg/60 kg、约 39 mg/60 kg、约 40 mg/60 kg、约 41 mg/60 kg、约 42 mg/60 kg、约 43 mg/60 kg、约 44 mg/60 kg 或约 45 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松。在一些实施方案中，在施用治疗性载体

后递送介于约 30 mg/60 kg 与约 50 mg/60 kg 之间的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 40 mg/60 kg 的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0225] 在一些实施方案中，患者接受约 10 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、15 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 25 mg/60 kg 至约 30 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg 至约 25 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg 或约 10 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 15 mg/60 kg、约 16 mg/60 kg、约 17 mg/60 kg、约 18 mg/60 kg、约 19 mg/60 kg、约 20 mg/60 kg、约 21 mg/60 kg、约 22 mg/60 kg、约 23 mg/60 kg、约 24 mg/60 kg 或约 25 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 10 mg/60 kg 与约 30 mg/60 kg 之间的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 20 mg/60 kg 的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0226] 在一些实施方案中，患者接受约 1 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、5 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 15 mg/60 kg 至约 20 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg 至约 15 mg/60 kg、约 1 mg/60 kg 至约 10 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg 至约 10 mg/60 kg 或约 1 mg/60 kg 至约 5 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 mg/60 kg、约 2 mg/60 kg、约 3 mg/60 kg、约 4 mg/60 kg、约 5 mg/60 kg、约 6 mg/60 kg、约 7 mg/60 kg、约 8 mg/60 kg、约 9 mg/60 kg、约 10 mg/60 kg、约 11 mg/60 kg、约 12 mg/60 kg、约 13 mg/60 kg、约 14 mg/60 kg 或约 15 mg/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是泼尼松。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 1 mg/60 kg 与约 20 mg/60 kg 之间的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 10 mg/60 kg 的泼尼松的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0227] 在一些实施方案中，患者接受约 1 g/60 kg 至约 15 g/60 kg、约 5 g/60 kg 至约 15 g/60 kg、约 10 g/60 kg 至约 15 g/60 kg、约 1 g/60 kg 至约 10 g/60 kg、约 5 g/60 kg 至约 10 g/60 kg 或约 1 g/60 kg 至约 5 g/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，患者接受约 1 g/60 kg、约 2 g/60 kg、约 3 g/60 kg、约 4 g/60 kg、约 5 g/60 kg、约 6 g/60 kg、约 7 g/60 kg、约 8 g/60 kg、约 9 g/60 kg、约 10 g/60 kg、约 11 g/60 kg、约 12 g/60 kg、约 13 g/60 kg、约 14 g/60 kg 或约 15 g/60 kg 的一个或多个术后类固醇剂量。在一些实施方案中，所述类固醇是磷酸肌酸钠。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送介于约 1 g/60 kg 与约 15 g/60 kg 之间的磷酸肌酸钠的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。在一些实施方案中，在施用治疗性载体后递送约 2 g/60 kg 的磷酸肌酸钠的日剂量持续至少 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天或至少 10 天。

[0228] 在一些实施方案中，患者在施用治疗性 AAV 载体的同一天接受静脉内剂量的磷酸肌酸钠（2 g/60 kg）和静脉内剂量的甲泼尼龙琥珀酸钠（例如，SOL-MEDROL®，80 mg/60 kg），并在施用治疗性 AAV 载体之后每日都接受上述药物持续 3 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 3 天，以 40 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙（例如，MEDROL®）片剂持续 4 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 7 天，以 32 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙（例如，MEDROL®）片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 14 天，以 24 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙（例如，MEDROL®）片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 21 天，以 16 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙（例如，MEDROL®）片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 28 天，以 8 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙（例如，MEDROL®）片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 35 天，以 6 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙（例如，MEDROL®）片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 42 天，以 4 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙（例如，

MEDROL®) 片剂持续 7 天。

[0229] 在一些实施方案中, 患者在施用治疗性 AAV 载体之前 7 天以 32 mg/60 kg 的剂量接受甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂。在施用治疗性 AAV 载体当天, 患者接受静脉内剂量的甲泼尼龙琥珀酸钠 (例如, SOL-MEDROL® (80 mg/60 kg), 其每日施用持续 3 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 3 天, 以 40 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂持续 4 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 7 天, 以 32 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 14 天, 以 24 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 21 天, 以 16 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 28 天, 以 8 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 35 天, 以 6 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 42 天, 以 4 mg/60 kg 的剂量向患者施用甲泼尼龙 (例如, MEDROL®) 片剂持续 7 天。关于 LHON 基因疗法的治疗方案的示例性示意图参见图 8。

[0230] 在一些实施方案中, 患者在施用治疗性 AAV 载体之前以 60 mg/60 kg 的剂量接受泼尼松片剂, 并在施用治疗性 AAV 载体之后每日接受泼尼松片剂持续 7 天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 8 天, 以 40 mg/kg 的剂量向患者施用泼尼松片剂持续一天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 9 天, 以 20 mg/kg 的剂量向患者施用泼尼松片剂持续一天。在施用治疗性 AAV 载体之后第 10 天, 以 10 mg/kg 的剂量向患者施用泼尼松片剂持续一天。关于 LHON 基因疗法的治疗方案的示例性示意图参见图 9。

[0231] 剂量和间隔可单独调整成足以维持治疗效果。技术人员将能够在不进行过多实验的情况下优化有效的局部剂量。

[0232] 在一些实施方案中, 在例如至少 10 名患者的群体中, 在施用本文所述的治疗性 AAV 载体之前、期间和/或之后施用类固醇导致比施用不含类固醇的相当的治疗性 AAV 载体实现更高的平均视力恢复。在一些实施方案中, 在例如至少 10 名患者的群体中, 在施用治疗性 AAV 载体之前、期间和/或之后施用类固醇导致比施用不含类固醇的相当的治疗性 AAV 载体实现更低的不良事件发生率。在一些实施方案中, 所述不良事件选自前房炎症、玻璃体炎、高眼压、白内障摘除、角膜炎、玻璃体出血、过敏性结膜炎和眼痛。

[0233] 在一些实施方案中, 通过与在施用治疗性 AAV 载体之前、期间和/或之后不施用类固醇而用治疗性 AAV 载体治疗眼部病症的患者群体进行比较来确定根据本发明方法实现的更高的平均视力恢复和更低的不良事件发生率。在一些实施方案中, 根据本公开的方法治疗的患者群体和用相当的治疗性 AAV 载体治疗的患者群体是种族匹配的。在一些实施方案中, 患者群体是中国人或阿根廷人。

诊断方法和试剂盒

[0234] 在一些实施方案中, 本公开提供了筛选治疗眼部病症的患者的方法。在这类实施方案中, 所述方法包括在得自患者的血清样品存在下将靶细胞群与包含 AAV 的组合物一起培养, 所述 AAV 包含编码可检测标记的重组核酸序列; 并在培养后检测靶细胞中可检测标记的表达水平, 其中如果靶细胞中可检测标记的表达水平高于预定阈值, 则选择所述患者进行所述治疗。在一些实施方案中, 所述方法进一步包括向所述患者施用包含 AAV 的药物组合物, 所述 AAV 包含编码线粒体蛋白的重组核酸序列。

[0235] 本文所述的筛选治疗眼部病症的患者的方法利用来自患者的血清样品来评估特定患者对于递送治疗性蛋白质的重组病毒载体的免疫反应。患者血清中存在的可溶性因子 (例如, 抗体) 可防止靶细胞的病毒感染, 从而减少治疗性蛋白质的递送和/或降低药物组合物的功效。本公开的方法利用编码可检测标记的 AAV, 使得可通过检测标记来测量靶细胞的感染性水平。在一些实施方案中, 本公开提供了用于鉴定对 AAV 组合物显示低免疫反应性的患者并选择这些患者用本文所述的治疗性 AAV 载体进行治疗的方法。在一些实施方案中, 本公开提供了用于鉴定对 AAV 组合物显示高免疫反应性的患者并将这些患者排除在将来用本文所述的治疗性 AAV 载体进行治疗之外的方法。

[0236] 在一些实施方案中, 靶细胞中可检测标记的表达水平与患者针对 AAV 载体的免疫反应相关。例

如,来自患者的对 AAV 显示高免疫反应性的血清含有可溶性因子,其防止编码可检测标记的 AAV 感染靶细胞,并防止可检测标记在靶细胞中表达。在这样的情况下,在患者血清存在下培养的靶细胞中可检测标记的表达水平相对于在不存在患者血清的情况下培养的靶细胞中可检测标记的表达水平降低。或者,来自患者的对 AAV 显示低免疫反应性的血清含有较少或不含防止编码可检测标记的 AAV 感染靶细胞的可溶性因子。在这样的情况下,在患者血清存在下培养的靶细胞中可检测标记的表达水平相对于在不存在患者血清的情况下培养的靶细胞中可检测标记的表达水平是相同的或没有显著降低。

[0237] 可检测标记可以是不由靶细胞和/或 AAV 载体内源性表达的任何蛋白质或核酸分子。可检测标记的实例包括但不限于 FLAG 标签、多组氨酸标签(例如 6xHis)、SNAP 标签、Halo 标签、cMyc 标签、谷胱甘肽-S-转移酶标签、抗生物素蛋白、酶、荧光蛋白、发光蛋白、化学发光蛋白、生物发光蛋白和磷光蛋白。在一些实施方案中,荧光蛋白选自由以下组成的组:蓝色/UV 蛋白(如 BFP、TagBFP、mTagBFP2、Azurite、EBFP2、mKalamal、Sirius、Sapphire 和 T-Sapphire);青色蛋白(如 CFP、eCFP、Cerulean、SCFP3A、mTurquoise、mTurquoise2、单体 Midoriishi-Cyan、TagCFP 和 mTFP1);绿色蛋白(如: GFP、eGFP、mEGFP (A208K 突变)、Emerald、Superfolder GFP、单体 Azami Green、TagGFP2、mUKG、mWasabi、Clover 和 mNeonGreen);黄色蛋白(如 YFP、eYFP、Citrine、Venus、SYFP2 和 TagYFP);橙色蛋白(如单体 Kusabira-Orange、mKOκ、mKO2、mOrange 和 mOrange2);红色蛋白(如 RFP、mRaspberry、mCherry、mStrawberry、mTangerine、tdTomato、TagRFP、TagRFP-T、mApple、mRuby 和 mRuby2);远红外蛋白(如 mPlum、HcRed-Tandem、mKate2、mNeptune 和 NirFP);近红外蛋白(如 TagRFP657、IFP1.4 和 iRFP);长斯托克斯位移蛋白(如 mKeima Red、LSS-mKate1、LSS-mKate2 和 mBeRFP);光激活型蛋白(如 PA-GFP、PA-mCherry1 和 PATagRFP);光转换型蛋白(如 Kaede (绿色)、Kaede (红色)、KikGR1 (绿色)、KikGR1 (红色)、PS-CFP2、PS-CFP2、mEos2 (绿色)、mEos2 (红色)、mEos3.2 (绿色)、mEos3.2 (红色)、PSmOrange 和 PSmOrange);以及光开关型蛋白(如 Dronpa)。在一些实施方案中,可检测标签可选自 AmCyan、AsRed、DsRed2、DsRed Express、E2-Crimson、HcRed、ZsGreen、ZsYellow、mCherry、mStrawberry、mOrange、mBanana、mPlum、mRaspberry、tdTomato、DsRed 单体和/或 AcGFP,所有这些均可得自 Clontech。在特定的实施方案中,可检测标记是 GFP。

[0238] 可通过本领域中通常已知的方法检测可检测标记,包括但不限于流式细胞术、qPCR、Western 印迹、ELISA 和免疫组织化学法。在特定的实施方案中,检测方法是高通量检测方法,如流式细胞术或 qPCR,使得可以同时分析多个患者样品。在一些实施方案中,检测方法是流式细胞术。在一些实施方案中,检测方法是 qPCR。

[0239] 在一些实施方案中,为筛选治疗眼部病症的患者设置预先确定的可检测标记的表达水平的阈值。在一些实施方案中,选择满足或超过此阈值的患者用本文所述的治疗性 AAV 载体进行治疗。在一些实施方案中,不满足此阈值的患者被排除在将来用本文所述的治疗性 AAV 载体进行治疗之外,或者必须在开始用本文所述的治疗性 AAV 载体进行治疗之前接受免疫抑制方案。

[0240] 在一些实施方案中,预先确定的阈值可表示为测试样品中可检测标记的绝对表达水平,高于该水平则患者被表征为适合基因疗法,和/或低于该水平则患者被表征为不适合基因疗法。例如,在通过 qPCR 检测可检测标记的一些实施方案中,预先确定的阈值是大于或等于 0.2 的绝对表达水平。在这样的实施方案中,如果可检测标记的绝对表达水平大于或等于 0.2,则患者被表征为适合基因疗法,并且如果可检测标记的绝对表达水平小于 0.2,则患者被表征为不适合基因疗法。在一些实施方案中,预先确定的阈值是大于或等于 0.6 的绝对表达水平。在这样的实施方案中,如果可检测标记的绝对表达水平大于或等于 0.6,则患者被表征为适合基因疗法,并且如果可检测标记的绝对表达水平小于 0.6,则患者被表征为不适合基因疗法。

[0241] 在通过流式细胞术检测可检测标记的一些实施方案中,预先确定的阈值是测试样品中大于或等于 20%标记阳性靶细胞的绝对表达水平(例如,%GFP+细胞≥20%)。在这样的实施方案中,如果可检测标记的绝对表达水平大于或等于 20%标记阳性靶细胞,则患者被表征为适合基因疗法,并且如果可检测标记的

绝对表达水平小于 20%标记阳性靶细胞, 则患者被表征为不适合基因疗法。在一些实施方案中, 预先确定的阈值是测试样品中大于或等于 40%标记阳性靶细胞的绝对表达水平(例如, %GFP+细胞 $\geq$ 40%)。在这样的实施方案中, 如果可检测标记的绝对表达水平大于或等于 40%标记阳性靶细胞, 则患者被表征为适合基因疗法, 并且如果可检测标记的绝对表达水平小于 40%标记阳性靶细胞, 则患者被表征为不适合基因疗法。

[0242] 在一些实施方案中, 预先确定的阈值可表示为测试样品中可检测标记的相对表达水平(即, 测试样品中可检测标记相对于对照样品的表达), 高于该水平则患者被表征为适合基因疗法, 和/或低于该水平则患者被表征为不适合基因疗法。在通过流式细胞术检测可检测标记的一些实施方案中, 预先确定的阈值是测试样品中大于或等于 40%标记阳性靶细胞的相对表达水平(例如, %GFP+细胞 $\geq$ 40%)。在这样的实施方案中, 如果可检测标记的绝对表达水平大于或等于 40%标记阳性靶细胞, 则患者被表征为适合基因疗法, 并且如果可检测标记的绝对表达水平小于 40%标记阳性靶细胞, 则患者被表征为不适合基因疗法。在通过流式细胞术检测可检测标记的一些实施方案中, 预先确定的阈值是测试样品中大于或等于 80%标记阳性靶细胞的相对表达水平(例如, %GFP+细胞 $\geq$ 80%)。在这样的实施方案中, 如果可检测标记的绝对表达水平大于或等于 80%标记阳性靶细胞, 则患者被表征为适合基因疗法, 并且如果可检测标记的绝对表达水平小于 80%标记阳性靶细胞, 则患者被表征为不适合基因疗法。

[0243] 在一些实施方案中, 根据本文所述的方法筛选和/或选择进行治疗的患者具有一种或多种 mtDNA 点突变。在一些实施方案中, 患者在编码线粒体的氧化磷酸化链中的复合体 I 的蛋白质的基因中具有点突变。例如, 患者可在 ND4 基因中具有一种或多种点突变。在一些实施方案中, 患者在 ND4 基因中的核苷酸位置 11778 具有点突变。在一些实施方案中, 点突变是 ND4 基因中的 G11778A。在一些实施方案中, 根据本文所述的方法筛选和/或选择进行治疗的患者具有 ND4 基因中的 G11778A 点突变, 并且具有中国人和/或阿根廷人血统。

[0244] 在一些实施方案中, 根据本文所述的方法筛选和/或选择进行治疗的患者具有 ND4 基因中的 G11778A 点突变, 并且具有阿根廷人血统。在一些实施方案中, 根据本文所述的方法筛选和/或选择进行治疗的患者具有 ND4 基因中的 G11778A 点突变, 并且具有中国人血统。

[0245] 在一些实施方案中, 本公开提供了用于筛选治疗眼部病症的患者和/或用于选择治疗眼部病症的患者的试剂盒。在这样的实施方案中, 所述试剂盒包含: 包含编码可检测标记的重组核酸的 AAV 和一种或多种用于检测所述可检测标记的试剂。在一些实施方案中, 用于检测所述可检测标记的一种或多种试剂选自与所述可检测标记结合的抗体和一种或多种对编码所述可检测标记的重组核酸具有特异性的引物寡核苷酸。

[0246] 在一些实施方案中, 所述试剂盒进一步包含一种或多种用于复原和/或稀释 AAV 载体和/或检测试剂组分的试剂。在一些实施方案中, 所述试剂盒进一步包含一种或多种另外的试剂, 如用于将 AAV 载体引入细胞的缓冲液、洗涤缓冲液和/或细胞培养基。试剂盒的组分可处于分开的容器中, 或者可合并单个容器中。

[0247] 除了上面提到的组分之外, 在一些实施方案中, 试剂盒进一步包括关于使用试剂盒的组分来实施本公开的方法的说明书。用于实施所述方法的说明书通常记录在合适的记录介质上。例如, 说明书可印刷在诸如纸或塑料等的基材上。如此, 说明书可作为包装插页存在于试剂盒中, 或者存在于试剂盒或其组分的容器的标签中(即, 与包装或子包装相关联)。在其它实施方案中, 说明书作为存在于合适的计算机可读存储介质(例如 CD-ROM、磁盘、闪存驱动器等)上的电子存储数据文件存在。又在其它实施方案中, 试剂盒中不存在实际的说明书, 而是提供例如经由因特网从远程来源获得说明书的方式。此实施方案的实例为包括网址的试剂盒, 可以在网址上查看说明书和/或可以从网址下载说明书。如同说明书一样, 此获得说明书的方式记录在合适的基材上。

药物组合物和赋形剂

[0248] 可将本发明的载体配制成药物组合物。除了载体之外, 这些组合物还可以包含药学上可接受的赋形剂、载剂、缓冲剂、稳定剂或本领域技术人员熟知的其它物质。这类物质应该是无毒的, 并且不应干扰

活性成分的功效。载剂或其他物质的确切性质可由技术人员根据施用途径（即这里为直接视网膜注射、视网膜下注射或玻璃体内注射）来确定。

[0249] 药物组合物通常呈液体形式。液体药物组合物通常包括液载体剂，如水、石油、动物或植物油、矿物油或合成油。可以包括生理盐水溶液、氯化镁、葡萄糖或其它糖溶液或二醇如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。在一些情况下，可以使用表面活性剂，如普朗尼克酸（PF68，又名泊洛沙姆 188）。

[0250] 对于在病痛部位注射，活性成分将呈无热原并具有合适的 pH、等渗性和稳定性的水溶液形式。本领域相关技术人员完全能够使用例如等渗媒介物如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸林格氏注射液来制备合适的溶液。根据需要可包括防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其它添加剂。

[0251] 对于延迟释放，载体可包括在配制成缓慢释放的药物组合物中，如根据本领域中已知的方法在由生物相容性聚合物形成的微胶囊中或在脂质体载剂系统中。

[0252] 另一方面，本文公开了包含腺相关病毒（AAV）的药物组合物，所述腺相关病毒包含本文公开的任何重组核酸。在一些情况下，所述药物组合物进一步包含其药学上可接受的赋形剂。

[0253] 在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂包括磷酸盐缓冲盐水（PBS）、 α,α -脱水海藻糖（trehalose dehydrate）、L-组氨酸单盐酸盐一水合物、聚山梨醇酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 或其任意组合。在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂选自磷酸盐缓冲盐水（PBS）、 α,α -脱水海藻糖、L-组氨酸单盐酸盐一水合物、聚山梨醇酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 及其任意组合。

[0254] 在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂包括泊洛沙姆 188。泊洛沙姆 188 是环氧乙烷-聚氧丙烯二醇共聚物，作为表面活性剂，具有分散、稳定和乳化等作用。在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂包括 0.0001%-0.01%泊洛沙姆 188。在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂包括 0.0005%-0.005%泊洛沙姆 188。在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂包括 0.0007%-0.002%泊洛沙姆 188。在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂包括 0.0008%-0.0012%泊洛沙姆 188。所述药学上可接受的赋形剂包括 0.0009%-0.0011%泊洛沙姆 188。在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂包括 0.001%（0.01 mg/mL）泊洛沙姆 188。

[0255] 在一些情况下，所述药学上可接受的赋形剂进一步包括一种或多种盐。在一些情况下，所述一种或多种盐包括 NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 。在一些情况下，所述一种或多种盐包括 80 mM NaCl、5 mM NaH_2PO_4 、40 mM Na_2HPO_4 和 5 mM KH_2PO_4 。在一些情况下，所述一种或多种盐包括 NaCl、 Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 。在一些情况下，所述一种或多种盐包括 154 mM NaCl、5.6 mM Na_2HPO_4 和 8.4 mM KH_2PO_4 。在一些情况下，所述一种或多种盐包括 NaCl、 Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 。在一些情况下，所述一种或多种盐是 NaCl、 Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 。在一些情况下，所述 NaCl 的浓度为 5-15 mg/mL。在一些情况下，所述 NaCl 的浓度为 9 mg/mL。在一些情况下，所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.1-0.5 mg/mL。在一些情况下，所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.144 mg/mL。在一些情况下，所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.5-1 mg/mL。在一些情况下，所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.795 mg/mL。

[0256] 在一些情况下，所述药物组合物的 pH 为 6-8。在一些情况下，所述药物组合物的 pH 为 7.2-7.4。在一些情况下，所述药物组合物的 pH 为 7.3。在一些情况下，所述药物组合物的病毒滴度为至少 1.0×10^{10} vg/mL。在一些情况下，所述药物组合物的病毒滴度为至少 5.0×10^{10} vg/mL。

[0257] 在一些情况下，所述药物组合物经受五个冷冻/解冻循环，与所述五个冷冻/解冻循环之前的病毒滴度相比，所述药物组合物保持至少 60%、70%、80%或 90%的病毒滴度。在一些情况下，所述药物组合物在向患有莱伯氏遗传性视神经病变的患者施用比没有所述重组核酸的相当的药物组合物产生更高的平均视力恢复。

[0258] 在一些情况下，所述药物组合物存放于特定材质的容器中。在某些实施例中，所述容器的材质为环烯烃聚合物。

样品

[0259] 适用于本文所述的方法的样品可以是来自受试者的核酸样品。如本文所用的“核酸样品”可包括 RNA 或 DNA 或其组合。在另一实施方案中，“多肽样品”（例如，肽或蛋白质或由其得到的片段）可用于确定由于遗传性突变，氨基酸已发生变化的信息。核酸和多肽可提取自一种或多种样品，包括但不限于血液、唾液、尿液、口腔内衬的粘膜刮屑、祛痰剂、血清、泪液、皮肤、组织或毛发。可对核酸样品进行核酸信息分析。如本文所用的“核酸信息”包括核酸序列本身、核酸序列中遗传变异的存在/不存在、根据核酸序列而变化的物理性质（例如， T_m ）及核酸的量（例如，mRNA 拷贝数）。“核酸”意指 DNA、RNA、包括人工核苷酸的 DNA 或包括人工核苷酸的 RNA 中的任一者。如本文所用，“纯化的核酸”包括 cDNA、基因组核酸的片段、采用聚合酶链式反应（PCR）产生的核酸、通过基因组核酸的限制性酶处理形成的核酸、重组核酸及化学合成的核酸分子。“重组”核酸分子包括通过两个以其它方式分开的序列片段的人工组合而成的核酸分子，例如通过化学合成或者通过遗传工程改造技术操纵分离的核酸片段。如本文所用，“多肽”包括蛋白质、蛋白质片段和肽，无论是分离自天然来源的、通过重组技术产生的还是化学合成的。多肽可具有一种或多种修饰，如翻译后修饰（例如，糖基化、磷酸化等）或任何其它修饰（例如，聚乙二醇化等）。多肽可含有一种或多种非天然存在的氨基酸（例如，如具有侧链修饰的氨基酸）。

[0260] 在一些实施方案中，核酸样品可包括细胞或组织，例如细胞系。可采用本文所述的方法从其中获得核酸的示例性细胞类型包括但不限于以下：血细胞，如 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、白细胞、红细胞、巨噬细胞或嗜中性粒细胞；肌肉细胞，如骨骼细胞、平滑肌细胞或心肌细胞；生殖细胞，如精子或卵子；上皮细胞；结缔组织细胞，如脂肪细胞、软骨细胞；成纤维细胞或成骨细胞；神经元；星形细胞；基质细胞；器官特异性细胞，如肾细胞、胰腺细胞、肝细胞或角质细胞；干细胞；或由其发育而来的任何细胞。可从其中获得核酸的细胞可以是血细胞或特定类型的血细胞，包括例如造血干细胞或由造血干细胞产生的细胞，如红细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞或血小板。一般地，可以使用任何类型的干细胞，包括但不限于胚胎干细胞、成体干细胞或多能干细胞。

[0261] 在一些实施方案中，可处理核酸样品以进行 RNA 或 DNA 分离，例如可以使细胞或组织样品中的 RNA 或 DNA 与核酸样品的其它组分分离。可以采用标准技术，例如通过离心细胞样品，并将沉淀的细胞重新悬浮在例如缓冲溶液（例如，磷酸盐缓冲盐水（PBS））中，由此从核酸样品中收获细胞。在一些实施方案中，在离心细胞悬浮液以获得细胞沉淀后，可将细胞裂解以提取 DNA。在一些实施方案中，可将核酸样品浓缩和/或纯化以分离 DNA。得自受试者的所有核酸样品，包括经受任何种类的进一步处理的核酸样品，都被认为是得自受试者。在一些实施方案中，本领域中已知的标准技术和试剂盒可用于从核酸样品中提取 RNA 或 DNA，包括例如苯酚提取、QIAAMP® 组织试剂盒（Qiagen, Chatsworth, Calif.）、WIZARD® 基因组 DNA 纯化试剂盒（Promega）或采用 Puregene 化学的 Qiagen Autopure 方法，它们能够纯化非常适于归档的高度稳定的 DNA。

[0262] 在一些实施方案中，确定等位基因的特性（identity）或确定拷贝数可以但不必包括自受试者获得包含 RNA 和/或 DNA 的核酸样品，和/或评估来源于核酸样品的基因组 DNA（即受试者的基因组）内的一种或多种遗传变异的特性、拷贝数、存在与否及其染色体位置。

[0263] 进行测定的个体或组织不需要实际上对来自受试者的核酸样品进行物理分析。在一些实施方案中，所述方法可以包括使用通过第三方分析核酸样品获得的信息。在一些实施方案中，所述方法可以包括在多于一个地点进行的步骤。例如，核酸样品可在第一地点得自受试者，如在医疗服务机构或者在自我检测试剂盒的情况下在受试者的家中。可以在同一地点或者在第二地点例如在实验室或其它测试场所分析核酸样品。

核酸

[0264] 本文所述的核酸和多肽可用于本公开的方法和试剂盒。在一些实施方案中，特异性结合本文所述的核酸和多肽的适体可用于本公开的方法和试剂盒。如本文所用，核酸可包含脱氧核糖核苷酸（DNA）或核糖核苷酸（RNA），无论是单一的还是在聚合物中、天然存在的还是非天然存在的、双链的还是单链的、

编码的（例如翻译的基因）还是非编码的（例如调控区）或其任何片段、衍生物、模拟物或互补物。在一些实施方案中，核酸可包括寡核苷酸、核苷酸、多核苷酸、核酸序列、基因组序列、互补 DNA（cDNA）、反义核酸、DNA 区域、探针、引物、基因、调控区域、内含子、外显子、开放阅读框、结合位点、靶核酸和等位基因特异性核酸。

[0265] 如本文所用的“探针”包括用于采用基于核酸的互补性的杂交反应来检查样本中的核酸的核酸片段。

[0266] 如本文所用的“杂交体”包括在上面提到的核酸的同一类型内或跨越不同类型的任一者之间形成的双链，包括 DNA-DNA、DNA-RNA、RNA-RNA 等。

[0267] 如本文所用的“分离的”核酸是与通常侧接基因或核苷酸序列（如在基因组序列中）和/或已从其它转录序列中（例如，如在 RNA 文库中）完全或部分纯化的核酸分离的。例如，本公开的分离的核酸相对于其天然存在的复杂细胞环境或当通过重组技术产生时的培养基或当化学合成时的化学前体或其它化学物质而言可以是基本上分离的。在一些情况下，分离的物质可形成组合物的一部分，例如含有其它物质的粗提取物、缓冲系统或试剂混合物。在一些实施方案中，可采用本领域中已知的方法将物质纯化至基本上均匀，例如通过聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）或柱色谱法（例如，HPLC）。关于基因组 DNA（gDNA），术语“分离的”也可指同与基因组 DNA 天然关联的染色体分离的核酸。例如，分离的核酸分子可含有小于约 250 kb、200 kb、150 kb、100 kb、75 kb、50 kb、25 kb、10 kb、5 kb、4 kb、3 kb、2 kb、1 kb、0.5 kb 或 0.1 kb 的核苷酸，所述核苷酸侧接核酸分子所来源的细胞的 gDNA 中的核酸分子。

[0268] 核酸可与其它编码或调控序列融合，可以被认为是分离的。例如，载体中含有的重组 DNA 包括在如本文所用的“分离”的定义中。在一些实施方案中，分离的核酸可包括异源宿主细胞或异源生物体中的重组 DNA 分子以及溶液中部分或基本上纯化的 DNA 分子。分离的核酸还涵盖本公开的 DNA 分子的体内和体外 RNA 转录物。可以化学合成或通过重组方式合成分离的核酸分子或核苷酸序列。这类分离的核苷酸序列可用于例如制造编码的多肽，作为用于分离同源序列（例如，来自其它哺乳动物物种）、用于基因作图（例如，通过与染色体原位杂交）或用于如通过 Northern 印迹分析或本文公开的其它杂交技术检测组织（例如，人体组织）中的基因表达的探针。本公开还涉及在诸如用于选择性杂交的高度严格杂交条件下与本文所述的核苷酸序列杂交的核酸序列。可通过等位基因特异性或序列特异性杂交（例如，在高度严格条件下）检测和/或分离这类核酸序列。核酸杂交的严格条件和方法是技术人员熟知的（参见例如 *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel, F. 等人, John Wiley & Sons, (1998) 以及 Kraus, M. 和 Aaronson, S., *Methods Enzymol.*, 200:546-556 (1991), 其全部教导内容以引用的方式并入本文。

[0269] 可通过为了最佳比较的目的而比对序列来确定两个或更多个核苷酸或氨基酸序列之间的“同一性”或“同一性百分比”计算（例如，可在第一序列的序列中引入缺口）。然后比较相应位置上的核苷酸，并且两个序列之间的同一性百分比是序列共有的相同位置的数目的函数（即%同一性=相同位置的数目/位置的总数目×100）。例如，第一序列中的位置被与第二序列中的相应位置相同的位置的核苷酸占据，则在该位置上分子是相同的。考虑到为了两个序列的最佳比对而需要引入的缺口的数目和每个缺口的长度，两个序列之间的同一性百分比是序列共有的相同位置的数目的函数。如本文所用，除另指出外，在描述序列相同程度时用到的“相同”和“同一性”两个词语表达的意思一致。譬如，与一个特定序列至少 99% 相同，即意味着与该序列有至少 99% 的同一性。

[0270] 在一些实施方案中，为了比较目的而比对的序列的长度为参考序列的长度的至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90% 或至少 95%。可通过熟知的方法来完成两个序列的实际比较，例如采用数学算法。Karlin, S. 和 Altschul, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 5873-5877 (1993) 中描述了这种数学算法的非限制性实例。如 Altschul, S. 等人, *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402 (1997) 中所述，这种算法被结合到 NBLAST 和 XBLAST 程序 (2.0 版) 中。当利用 BLAST 和缺口 BLAST 程序时，可以使用相应程序（例如，NBLAST）的任何相关参数。例如，用于序列比较的参数可以被设置为评分=100，字长=12，或者可以变化（例如，W=5 或 W=20）。其它实例包括 Myers 和 Miller 的算法、CABIOS (1989)、ADVANCE、ADAM、BLAT 和 FASTA。在一些实施方案中，可使用例如 GCG 软件包 (Accelrys, Cambridge,

UK) 中的 GAP 程序来完成两个氨基酸序列之间的同一性百分比。

[0271] “探针”或“引物”可以是以碱基特异性方式与核酸分子的互补链杂交的寡核苷酸。探针可包括引物，引物可以是单链寡核苷酸探针，其可作为采用包括但不限于扩增靶序列的聚合酶链式反应 (PCR) 和连接酶链式反应 (LCR) 的方法进行模板导向 DNA 合成的起始点。如本文所述的寡核苷酸可包括核酸序列或其互补序列的片段 (segment/fragment)。在一些实施方案中，DNA 片段可以是介于 5 个与 10,000 个之间的连续碱基，并且可以在 5、10、12、15、20 或 25 个核苷酸至 10、15、20、25、30、40、50、100、200、500、1000 或 10,000 个核苷酸范围内。如 Nielsen, P. 等人, *Science* 254: 1497-1500 (1991) 中所述，除了 DNA 和 RNA 之外，探针和引物还可以包括多肽核酸 (PNA)。探针或引物可包含与核酸分子的至少约 15 个、通常约 20-25 个且在某些实施方案中约 40 个、50 个、60 个或 75 个连续核苷酸杂交的核苷酸序列的区域。

[0272] 本公开还提供了分离的核酸，例如探针或引物，其含有可选择性地与包含核苷酸序列或由核苷酸序列组成的核酸杂交的片段或部分，其中所述核苷酸序列可包含至少一个本文所述的遗传变异中所含有的多态性或多态性等位基因或位于相同位置的野生型核苷酸或其互补序列。在一些实施方案中，探针或引物可与连续核苷酸序列或与连续核苷酸序列的互补序列具有至少 70% 同一性、至少 80% 同一性、至少 85% 同一性、至少 90% 同一性或至少 95% 同一性。

[0273] 在一些实施方案中，核酸探针可以是能够与含有本文所述的遗传变异的与疾患（例如，LHON）相关的基因的互补区杂交的寡核苷酸。本公开的核酸片段可在诸如本文所述的测定中用作探针或引物。

[0274] 可采用技术人员熟知的标准分子生物学技术来鉴定和分离本公开的核酸，如上述的核酸。在一些实施方案中，DNA 可以被扩增和/或可以被标记（例如，放射性标记、荧光标记），并用作筛选例如来源于生物体的 cDNA 文库的探针。cDNA 可来源于 mRNA，并且可以含在合适的载体中。例如，可以分离相应的克隆，体内切除之后获得 DNA，并且可以通过技术领域公认的方法在任一或两个方向上对克隆的插入片段进行测序，以鉴定编码适当分子量的多肽的正确阅读框。采用这些或类似的方法，多肽和编码多肽的 DNA 可以被分离、测序并进一步表征。

[0275] 在一些实施方案中，核酸可包含一种或多种多态性、变异或突变，例如单核苷酸多态性 (SNP)、单核苷酸变异 (SNV)、拷贝数变异 (CNV)，例如插入、缺失、倒位和易位。在一些实施方案中，核酸可包含类似物，例如硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性甲基膦酸酯、2-0-甲基核糖核苷酸或修饰的核酸，例如修饰的主链残基或键联，或与碳水化合物、脂质、多肽或其它物质结合的核酸，或肽核酸 (PNA)，例如染色质、核糖体和转录体。在一些实施方案中，核酸可包括各种结构的核酸，例如 A DNA、B DNA、Z 型 DNA、siRNA、tRNA 及核酶。在一些实施方案中，核酸可以是天然或非天然多态性的，例如与参考序列相比具有一个或多个序列差异，例如添加、缺失和/或取代。在一些实施方案中，参考序列可基于可公开获得的信息，例如 U.C. Santa Cruz 人类基因组浏览器网关 (genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway) 或 NCBI 网站 (www.ncbi.nlm.nih.gov)。在一些实施方案中，可由本公开的从业者采用本领域中熟知的方法来确定参考序列，例如通过对参考核酸进行测序。

[0276] 在一些实施方案中，如本文所述，探针可与等位基因、SNP、SNV 或 CNV 杂交。在一些实施方案中，探针可与如本文所述与 LHON 相关的另一标记物序列结合。

[0277] 本领域技术人员将知道如何设计探针，使得只有当来自测试核酸样品的基因组序列中存在特定的等位基因时才能发生序列特异性杂交。本公开也可被简化成采用任何方便的基因分型方法来实施，包括商业上可行的对特定遗传变异进行基因分型的技术和方法。

[0278] 也可以使用对照探针，例如结合较少可变序列的探针，例如与染色体的着丝粒相关的重复 DNA 可用作对照。在一些实施方案中，探针可得自商业来源。在一些实施方案中，探针可以是例如化学合成或体外合成的，或者是通过标准技术由染色体或基因组 DNA 制成的。在一些实施方案中，可以使用的 DNA 的来源包括基因组 DNA、克隆的 DNA 序列、含有一个人类染色体或一个人类染色体的一部分以及宿主的正常染色体互补体和通过流式细胞术或显微切割纯化的染色体的体细胞杂合体。可通过克隆或通过使用

PCR 的位点特异性扩增来分离所关注的区域。

[0279] 一种或多种核酸例如探针或引物也可以被标记，例如通过直接标记，以包含可检测标记。可检测标记可包括能够通过物理、化学或生物方法检测的任何标记，例如放射性标记，如 ³²P 或 ³H；荧光标记，如 FITC；发色团标记；亲和配体标记；酶标记，如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶或 β -半乳糖苷酶；酶辅因子标记；半抗原缀合物标记，如地高辛或二硝基苯基；拉曼信号产生标记；磁性标记；自旋标记；表位标记，如 FLAG 或 HA 表位；发光标记；重原子标记；纳米颗粒标记；电化学标记；光散射标记；球壳标记；半导体纳米晶体标记，如量子点（描述于 6,207,392 号美国专利中）和用本领域技术人员已知的任何其它信号产生标记物标记的探针，其中标记物可使探针在有或没有次级检测分子的情况下可视化。可利用标准技术例如切口平移、随机引发和 PCR 标记将核苷酸直接结合到探针中。如本文所用的“信号”包括可合适地通过适当的方式检测和测量的信号，包括荧光、放射性、化学发光等。

[0280] 可用于检测的标记部分的非限制性实例包括但不限于合适的酶，如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶；能够形成复合物的结合对的成员，如链霉亲和素/生物素、抗生物素蛋白/生物素或抗原/抗体复合物，包括例如兔 IgG 和抗兔 IgG；荧光团，如伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、四甲基罗丹明、曙红、绿色荧光蛋白、赤藓红、香豆素、甲基香豆素、芘、孔雀石绿、二苯乙烯、萤虫黄、孔雀蓝（Cascade Blue）、德克萨斯红、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯、藻红蛋白、荧光铜系元素络合物如包括铈和铥的那些、花青染料家族成员如 Cy3 和 Cy5、分子信标及其荧光衍生物，以及本领域中已知的其它物质，如在例如 Principles of Fluorescence Spectroscopy, Joseph R. Lakowicz (编), Plenum Pub Corp, 第 2 版（1999 年 7 月）和 Richard P. Hoagland 的第 6 版 Molecular Probes Handbook 中所述；发光物质，如鲁米诺；光散射或等离体共振物质，如金或银颗粒或量子点；或者放射性物质包括 ¹⁴C、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、^{Tc99m}、³²P、³³P、³⁵S 或 ³H。

[0281] 其它标记也可用于本公开的方法中，例如主链标记。主链标记包含以序列无关方式结合核酸的核酸染料。非限制性实例包括嵌入染料，如菲啶和吡啶（例如，溴化乙锭、碘化丙锭、碘化己锭、二氢乙锭、乙锭同二聚体-1 和 -2、乙锭一叠氮化物和 ACMA）；一些小沟结合剂，如吡啶和咪唑（例如，Hoechst 33258、Hoechst 33342、Hoechst 34580 和 DAPI）；以及杂类核酸染料，如吡啶橙（也能够嵌入）、7-AAD、放线菌素 D、LDS751 和羟芪巴胺。所有上面提到的核酸染料均可商购自诸如 Molecular Probes, Inc 的供应商。还有核酸染料的其它实例包括得自 Molecular Probes 的以下染料：花青染料，如 SYTOX 蓝、SYTOX 绿、SYTOX 橙、POPO-1、POPO-3、YOYO-1、YOYO-3、TOTO-1、TOTO-3、JOJO-1、LOLO-1、BOBO-1、BOBO-3、PO-PRO-1、PO-PRO-3、BO-PRO-1、BO-PRO-3、TO-PRO-1、TO-PRO-3、TO-PRO-5、JO-PRO-1、LO-PRO-1、YO-PRO-1、YO-PRO-3、PicoGreen、OliGreen、RiboGreen、SYBR Gold、SYBR 绿 I、SYBR 绿 II、SYBR DX、SYTO-40、-41、-42、-43、-44、-45（蓝色）、SYTO-13、-16、-24、-21、-23、-12、-11、-20、-22、-15、-14、-25（绿色）、SYTO-81、-80、-82、-83、-84、-85（橙色）、SYTO-64、-17、-59、-61、-62、-60、-63（红色）。

[0282] 在一些实施方案中，可以选择不同颜色的荧光团，例如 7-氨基-4-甲基香豆素-3-乙酸（AMCA）、5-（和-6）-羧基-X-罗丹明、丽丝胺罗丹明 B、5-（和-6）-羧基荧光素、荧光素-5-异硫氰酸酯（FITC）、7-二乙基氨基香豆素-3-羧酸、四甲基罗丹明-5-（和-6）-异硫氰酸酯、5-（和-6）-羧基四甲基罗丹明、7-羟基香豆素-3-羧酸、6-[荧光素 5-（和-6）-羧酰氨基]己酸、N-（4,4-二氯-5,7-二甲基-4-硼烷-3a,4a 二氮杂-3-引达省丙酸、曙红-5-异硫氰酸酯、赤藓红-5-异硫氰酸酯、TRITC、罗丹明、四甲基罗丹明、R-藻红蛋白、Cy-3、Cy-5、Cy-7、德克萨斯红、Phar-红、别藻蓝蛋白（APC）和 CASCADE™ 蓝乙酰基叠氮化物，使得在或不在一组中的每种探针可以被清楚地可视化。在一些实施方案中，可用荧光显微镜和用于每种荧光团的适当滤光片或者通过使用双或三带通滤光器组观察多个荧光团来观察荧光标记的探针。在一些实施方案中，诸如流式细胞术的技术可用于检查探针的杂交模式。

[0283] 在其它实施方案中，探针可例如用生物素或地高辛间接标记，或者用放射性同位素如 ³²P 和/或 ³H 标记。作为非限制性实例，可通过与可检测标记物缀合的抗生物素蛋白来检测用生物素间接标记的探

针。例如，抗生素蛋白可与酶标记物如碱性磷酸酶或辣根过氧化物酶缀合。在一些实施方案中，可以使用酶的底物和/或催化剂利用比色反应来检测酶标记物。在一些实施方案中，可以使用碱性磷酸酶的催化剂，例如 5-溴-4-氯-3-吲哚磷酸盐和硝基蓝四唑鎓。在一些实施方案中，催化剂可用于辣根过氧化物酶，例如二氨基苯甲酸盐。

制剂、施用途径和有效剂量

[0284] 本公开的又一方面涉及包含本公开的药剂或药剂组合的药物组合物的制剂、施用途径和有效剂量。这类药物组合物可用于治疗如上所述的疾患(例如，LHON)。

[0285] 本公开的化合物可作为药物制剂施用，包括适于口服(包括经颊和舌下)、经直肠、经鼻、局部、透皮贴剂、经肺、经阴道、栓剂或肠胃外(包括眼内、玻璃体内、肌内、动脉内、鞘内、皮内、腹膜内、皮下和静脉内)施用或呈适于通过雾化、吸入或吹入施用的形式的药物制剂。关于药物递送系统的一般信息可见于 Ansel 等人，*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999))。

[0286] 在各种实施方案中，药物组合物包括载剂和赋形剂(包括但不限于缓冲剂、碳水化合物、甘露糖醇、多肽、氨基酸、抗氧化剂、抑菌剂、螯合剂、悬浮剂、增稠剂和/或防腐剂)、水、油(包括石油、动物、植物或合成来源的油，如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等)、盐水溶液、葡萄糖水溶液和甘油溶液、调味剂、着色剂、防粘剂及其它可接受的添加剂、佐剂或粘结剂、用以接近生理条件的其它药学上可接受的辅助物质如 pH 缓冲剂、张力调节剂、乳化剂、润湿剂等。赋形剂的实例包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇等。在一些实施方案中，药物制剂基本上不含防腐剂。在其它实施方案中，药物制剂可含有至少一种防腐剂。关于药物剂型的一般方法见于 Ansel 等人，*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott, Williams, & Wilkins, Baltimore Md. (1999))。可以认识到，虽然可以使用本领域普通技术人员已知的任意合适的载体来施用本公开的组合物，但载体的类型可根据施用方式而变化。

[0287] 也可采用熟知的技术将化合物包封在脂质体内。也可以使用生物可降解的微球作为本公开的药物组合物的载剂。合适的生物可降解微球公开在例如美国专利第 4,897,268、5,075,109、5,928,647、5,811,128、5,820,883、5,853,763、5,814,344 和 5,942,252 号中。

[0288] 可以脂质体或微球(或微颗粒)形式施用化合物。用于向受试者施用的脂质体和微球的制备方法是本领域技术人员熟知的。美国专利第 4,789,734 号(其内容特此以引用的方式并入)描述了将生物物质包封在脂质体中的方法。基本上，将物质溶解在水溶液中，添加适当的磷脂和脂质，如果需要的话连同表面活性剂一起添加，并且必要时对物质进行渗析或声处理。G. Gregoriadis, 第 14 章, “Liposomes,” *Drug Carriers in Biology and Medicine*, 第 2 页、增补 87-341 页(Academic Press, 1979)提供了已知方法的综述。

[0289] 由聚合物或多肽形成的微球是本领域技术人员熟知的，并且可以被设计成通过胃肠道直接进入血流。或者，可以掺入化合物，并植入微球或微球复合物，以在数天至数月的时间段内缓慢释放。参见例如美国专利第 4,906,474、4,925,673 和 3,625,214 号以及 Jain, TIPS 19:155-157 (1998)，上述内容特此以引用的方式并入。

[0290] 可调节药物的浓度，缓冲溶液的 pH，并调节等渗性以与眼内注射或玻璃体内注射相容。

[0291] 可将本公开的化合物配制为在合适媒介物中的无菌溶液或悬浮液。药物组合物可通过常规的熟知灭菌技术进行灭菌，或者可进行无菌过滤。所得到的水溶液可原样包装使用或冻干，冻干制剂在施用之前与无菌溶液合并。Remington “The Science and Practice of Pharmacy” (第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD)中描述了合适的制剂和另外的载剂。

[0292] 剂或其药学上可接受的盐可单独或与一种或多种其它剂组合提供，或者以一种或多种其它形式提供。例如，制剂可包含特定比例的一种或多种剂，这取决于每种剂的相对效力和预期的适应症。例如，在用于靶向两种不同宿主靶标的组合物中，并且在效力相似的情况下，可以使用约 1:1 比率的剂。可将两种

形式一起配制在同一剂量单位中,例如在一种霜剂、栓剂、片剂、胶囊、气溶胶喷雾剂或要在饮料中溶解的粉末包中;或者可将每种形式配制在单独的单位中,例如两种霜剂、两种栓剂、两种片剂、两种胶囊、片剂和用于溶解片剂的液体、两种气溶胶喷雾剂或粉末包和用于溶解粉末的液体等。

[0293] 术语“药学上可接受的盐”意指那些保留了在本公开中使用的剂的生物有效性和特性并且不是生物学上或其它方面上不可取的盐。

[0294] 典型的盐为无机离子比如钠、钾、钙、镁离子等的盐。这类盐包括与无机或有机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、富马酸、琥珀酸、乳酸、扁桃酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸或马来酸形成的盐。此外,如果剂含有羧基或其它酸性基团,则可以用无机或有机碱将其转化成药学上可接受的加成盐。合适的碱的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氨、环己胺、二环己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等。

[0295] 药学上可接受的酯或酰胺是指保留了在本公开中使用的剂的生物有效性和特性并且不是生物学上或其它方面上不可取的那些酯和酰胺。典型的酯包括乙酯、甲酯、异丁酯、乙二醇酯等。典型的酰胺包括未取代的酰胺、烷基酰胺、二烷基酰胺等。

[0296] 在一些实施方案中,剂可以与一种或多种例如如上所述的其它化合物、形式和/或剂组合施用。可将含有一种或多种其它活性剂的药物组合物配制包含一定的摩尔比。例如,第一活性剂与其它活性剂的摩尔比可以是约 99:1 至约 1:99。在实施方案的一些子集中,第一活性剂:其它活性剂的摩尔比范围选自约 80:20 至约 20:80;约 75:25 至约 25:75;约 70:30 至约 30:70;约 66:33 至约 33:66;约 60:40 至约 40:60;约 50:50;和约 90:10 至约 10:90。第一活性剂:其它活性剂的摩尔比可以为约 1:9,并且在一些实施方案中可以为约 1:1。可将两种剂、形式和/或化合物一起配制在同一剂量单位中,例如在一种霜剂、栓剂、片剂、胶囊或要在饮料中溶解的粉末包中;或者可将每种剂、形式和/或化合物配制在单独的单位中,例如两种霜剂、栓剂、片剂、两种胶囊、片剂和用于溶解片剂的液体、气溶胶喷雾剂、粉末包和用于溶解粉末的液体等。

[0297] 如果必要或需要的话,剂和/或剂组合可再与其它剂一起施用。可与本公开的剂和/或剂组合共同施用的剂的选择可至少部分地取决于所治疗的疾患。

[0298] 剂(或其药学上可接受的盐、酯或酰胺)可单独或以药物组合物的形式施用,其中活性剂与一种或多种药学上可接受的载体相掺合或混合。如本文所用的药物组合物可以是制备用于向受试者施用的任何组合物。可以使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制根据本公开使用的药物组合物,所述载体包括赋形剂、稀释剂和/或助剂,其例如有助于将活性剂加工成可施用的制剂。适当的制剂可至少部分地取决于所选择的施用途径。可采用多种施用途径或模式向受试者递送用于本公开的剂或其药学上可接受的盐、酯或酰胺,包括口服、经颊、局部、经直肠、经皮、经粘膜、皮下、静脉内、眼内、玻璃体内和肌肉内施加以及通过吸入。

[0299] 在一些实施方案中,由于例如存在大的亲脂性部分,可使用油或非水溶剂将剂带入溶液中。或者,可以使用乳液、悬浮液或其它制剂,例如脂质体制剂。关于脂质体制剂,可以采用任何已知的方法制备用于治疗疾患的脂质体。参见例如以引用的方式并入本文的 Bangham 等人, J. Mol. Biol. 23: 238-252 (1965) 和 Szoka 等人, Proc. Natl Acad. Sci. USA 75: 4194-4198 (1978)。也可以使配体与脂质体衔接,以将这些组合物导向特定的作用位点。也可将本公开的剂并入到食品例如奶油干酪、黄油、色拉酱或冰淇淋中,以在某些受试者群体中促进增溶、施用和/或顺应性。

[0300] 本公开的化合物可以被配制用于肠胃外施用(例如,通过注射,例如眼内注射或玻璃体内注射),并且可以单位剂型存在于安瓿、预填充注射器、小体积输注液中,或者存在于添加有防腐剂的多剂量容器中。组合物可采取诸如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,例如在含水聚乙二醇中的溶液。

[0301] 对于可注射制剂,媒介物可选自本领域中已知合适的那些,包括水溶液或油悬浮液或乳液,以及芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酞剂、甘露糖醇、葡萄糖,或无菌水溶液及类似的药物媒介物。制剂还可以包含生物相容性可生物降解的聚合物组合物,如聚(乳酸-共-乙醇酸)。可将这些物质制成微球或

纳米球, 装载药物并进一步包衣或衍生化, 以提供优异的持续释放性能。适用于眼周或眼内注射的媒介物包括例如治疗剂在注射级水、脂质体和适用于亲脂性物质的媒介物中的悬浮液。用于眼周或眼内注射的其它媒介物是本领域中熟知的。

[0302] 在一些实施方案中, 根据常规程序将组合物配制为适于向人静脉内施用的药物组合物。通常, 用于静脉内施用的组合物是在无菌等渗水性缓冲剂中的溶液。在必要的情况下, 组合物还可包括增溶剂和局部麻醉剂如利多卡因, 以减轻注射部位的疼痛。通常, 各成分以单位剂型单独或混合在一起提供, 例如作为在密闭密封容器中的干燥的冻干粉末或无水浓缩物, 所述容器如指示活性剂的量的安瓿或小药囊。在组合物要通过输注施用的情况下, 可将其用含有无菌药物级水或盐水的输注瓶进行分配。在通过注射施用组合物的情况下, 可提供注射用无菌水或盐水的安瓿, 以便可以在施用之前将各成分混合。

[0303] 当通过注射施用时, 可将活性化合物配制在水溶液中, 特别是在生理相容的缓冲液中, 如汉克斯溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。溶液可含有配制剂, 如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者, 活性化合物可呈粉末形式, 在使用前用合适的媒介物例如无菌无热原水进行复原。在一些实施方案中, 药物组合物不包含添加以增强由肽刺激的免疫反应的佐剂或任何其它物质。在一些实施方案中, 药物组合物包含抑制对肽的免疫反应的物质。配制方法是本领域中已知的, 例如公开于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 最新版, Mack Publishing Co., Easton P 中。

[0304] 在一些实施方案中, 可用包含本公开的剂或的剂组合的眼用溶液、悬浮液、油膏或插入物来有效地治疗眼部病症。可通过将活性成分溶解在无菌水溶液如生理盐水、缓冲溶液等中或者通过在使用前将要溶解的粉末组合物合并来制备眼药水。可选择本领域中已知的其它媒介物, 包括但不限于: 平衡盐溶液、盐水溶液、水溶性聚醚如聚乙二醇、聚乙烯类化合物如聚乙烯醇和聚维酮、纤维素衍生物如甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素、石油衍生物如矿物油和白凡士林、动物脂肪如羊毛脂、丙烯酸的聚合物如羧基聚亚甲基凝胶、植物脂肪如花生油和多糖如葡聚糖以及糖胺聚糖如透明质酸钠。如果需要的话, 可以添加眼药水中常用的添加剂。这类添加剂包括等渗剂(例如, 氯化钠等)、缓冲剂(例如, 硼酸、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠等)、防腐剂(例如, 苯扎氯铵、苄索氯铵、氯丁醇等)、增稠剂(例如, 糖类, 如乳糖、甘露糖醇、麦芽糖等; 例如, 透明质酸或其盐, 如透明质酸钠、透明质酸钾等; 例如, 粘多糖, 如硫酸软骨素等; 例如, 聚丙烯酸钠、羧乙烯基聚合物、交联聚丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素或本领域技术人员已知的其它剂)。

[0305] 可通过组合物中的表面活性剂或其它适当的共溶剂来提高本发明组合物的组分的溶解度。这类共溶剂包括聚山梨醇酯 20、60 和 80; Pluronic F68、F-84 和 P-103; 环糊精或本领域技术人员已知的其它试剂。这类共溶剂的使用水平可以是约 0.01 重量%至 2 重量%。

[0306] 可按多剂量形式包装本公开的组合物。防腐剂可优选防止使用期间的微生物污染。合适的防腐剂包括: 苯扎氯铵、硫柳汞、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯乙醇、依地酸二钠、山梨酸、Onamer M 或本领域技术人员已知的其它剂。在现有技术的眼用产品中, 这类防腐剂的使用水平可以是 0.004%至 0.02%。在本申请的组合物中, 可以按 0.001 重量%至少于 0.01 重量%(例如 0.001 重量%至 0.008 重量%, 优选约 0.005 重量%)的水平使用防腐剂, 优选苯扎氯铵。已发现 0.005%浓度的苯扎氯铵足以保护本公开的组合物免受微生物攻击。

[0307] 在一些实施方案中, 以可溶性而不是悬浮液形式递送本公开的剂, 这样允许更快速和定量地吸收至作用位点。一般来说, 诸如凝胶剂、霜剂、洗剂、栓剂和油膏的制剂可提供更长时间暴露于本公开的剂的区域, 而溶液形式的制剂例如喷雾剂则提供更直接的短期暴露。

[0308] 另外可以预见, 本公开的化合物可以可释放的方式附着于生物相容性聚合物上, 用于在持续释放的制剂中使用, 所述持续释放的制剂在用于局部、眼内、眼周或全身施用的插入物之上、之中或附着于其上。从生物相容性聚合物中的受控释放也可以水溶性聚合物利用以形成可滴注的制剂。从生物相容性聚合物比如 PLGA 微球或纳米球中的受控释放可用于适于眼内植入或注射以进行持续释放施用的制剂中, 也可以使用任意合适的可生物降解且是生物相容性的聚合物。

进一步编号的实施方案

[0309] 在下面编号的各项中提供本发明进一步的实施方案：

[0310] 项 1：一种重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）线粒体靶向序列和线粒体蛋白编码序列；可选地，所述线粒体编码蛋白编码 ND4 蛋白；可选地，所述 ND4 蛋白包含与 SEQ ID NO: 160 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的氨基酸序列。

[0311] 项 2：根据项 1 所述的重组核酸，其特征在于，包含与 SEQ ID NO: 180 和 174-176 所示的任一条序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0312] 项 3：根据项 1 或 2 所述的重组核酸，其特征在于，包含与 SEQ ID NO: 180 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0313] 项 4：根据项 1-3 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包含 SEQ ID NO: 180 所示的序列。

[0314] 项 5：根据项 1-4 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括 Kozak 序列，所述 Kozak 序列置于所述线粒体靶向序列的 5'端前；可选地，所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171；可选地，所述 Kozak 序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

[0315] 项 6：根据项 1-5 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括内含子序列；可选地，所述内含子序列置于所述线粒体靶向序列的 5'端前；可选地，所述内含子序列置于所述 Kozak 序列的 5'端前；可选地，所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0316] 项 7：根据项 1-6 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括启动子序列；可选地，所述启动子序列置于所述线粒体靶向序列、所述 Kozak 序列、和/或所述内含子序列的 5'端前；可选地，所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0317] 项 8：根据项 1-7 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括 3'UTR 序列；可选地，所述 3'UTR 序列置于所述线粒体蛋白编码序列的 3'端后；可选地，所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0318] 项 9：根据项 1-8 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括聚腺苷酸尾序列；可选地，所述聚腺苷酸尾序列置于所述线粒体蛋白编码序列和/或所述 3'UTR 序列的 3'端后；可选地，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 172 或 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列；可选地，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0319] 项 10：根据项 1-9 任一项所述的重组核酸，其特征在于，所述 3'UTR 序列和所述聚腺苷酸尾序列之间包含与 SEQ ID NO: 185 所示的间隔序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或 100% 相同的序列。

[0320] 项 11：根据项 1-10 任一项所述的重组核酸，其特征在于，

[0321] 所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列；和/或

[0322] 所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0323] 项 12：根据项 1-11 任一项所述的重组核酸，其特征在于，还包括第一末端反向重复(ITR)序列和第二 ITR 序列；可选地，所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0324] 项 13：一种重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）：

[0325] 线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列；

[0326] 其中,所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0327] 项 14: 根据项 13 所述的重组核酸,其特征在于,所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0328] 项 15: 根据项 9-14 任一项所述的重组核酸,其特征在于,由所述重组核酸转录产生的包含所述线粒体蛋白编码序列的 mRNA 的表达量比缺乏所述聚腺苷酸尾序列的对照重组核酸的 mRNA 的表达量高;优选地,比所述对照重组核酸的 mRNA 的表达量高至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 150%、至少 200%、或至少 300%。

[0329] 项 16: 根据项 15 所述的重组核酸,其特征在于,所述对照重组核酸在所述聚腺苷酸尾序列的位置上由包含 SEQ ID NO: 172 的序列取代;优选地,所述重组核酸转录产生的 mRNA 的表达量比所述对照重组核酸产生的 mRNA 的表达量高至少 10%、至少 15%、或至少 20%。

[0330] 项 17: 根据项 9-16 任一项所述的重组核酸,其特征在于,由所述重组核酸翻译产生的所述线粒体蛋白的表达量比缺乏所述聚腺苷酸尾序列的对照重组核酸的所述线粒体蛋白的表达量高;优选地,比所述对照重组核酸的所述线粒体蛋白的表达量高至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 150%、至少 200%、或至少 300%。

[0331] 项 18: 根据项 17 所述的重组核酸,其特征在于,所述对照重组核酸在所述聚腺苷酸尾序列的位置上由包含 SEQ ID NO: 172 的序列取代;优选地,所述重组核酸翻译产生的所述线粒体蛋白的表达量比所述对照重组核酸产生的所述线粒体蛋白的表达量高至少 10%、至少 15%、或至少 20%。

[0332] 项 19: 根据项 9-18 任一项所述的重组核酸,其特征在于,所述聚腺苷酸尾序列的长度不多于 122 个碱基对、不多于 125 个碱基对、不多于 130 个碱基对、不多于 140 个碱基对、不多于 150 个碱基对、不多于 160 个碱基对、不多于 170 个碱基对、不多于 180 个碱基对、不多于 190 个碱基对、或不多于 200 个碱基对。

[0333] 项 20: 根据项 13-19 任一项所述的重组核酸,其特征在于,还包括 Kozak 序列,所述 Kozak 序列置于所述线粒体靶向序列的 5'端前;可选地,所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171;可选地,所述 Kozak 序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

[0334] 项 21: 根据项 13-20 任一项所述的重组核酸,其特征在于,所述 3'UTR 序列和所述聚腺苷酸尾序列之间包含与 SEQ ID NO: 185 所示的间隔序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或 100%相同的序列。

[0335] 项 22: 一种重组核酸,包括(由 5'端至 3'端依次排列):

[0336] Kozak 序列,线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列,其特征在于:

[0337] 所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171;

[0338] 所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列;

[0339] 所述 Kozak 序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

[0340] 项 23: 根据项 22 所述的重组核酸,其特征在于,还包括聚腺苷酸尾序列,所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 172 或 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0341] 项 24: 根据项 13-23 任一项所述的重组核酸,其特征在于,还包括内含子序列;可选地,所述内含子序列置于所述 Kozak 序列的 5'端前;可选地,所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%相同的序列。

[0342] 项 25: 根据项 13-24 任一项所述的重组核酸,其特征在于,还包括启动子序列;可选地,所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、

至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0343] 项 26: 根据项 25 所述的重组核酸, 其特征在于, 所述启动子序列置于所述内含子序列的 5' 端前。

[0344] 项 27: 一种重组核酸, 包括 (由 5' 端至 3' 端依次排列):

[0345] 启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列;

[0346] 所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列;

[0347] 可选的, 所述序列还包括 3'UTR 序列; 可选的, 所述序列还包括聚腺苷酸尾序列。

[0348] 项 28: 如项 13-27 任一项所述的重组核酸, 其特征在于, 还包括第一末端反向重复(ITR)序列和第二 ITR 序列; 可选地, 所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0349] 项 29: 根据项 13-28 任一项所述的重组核酸, 其特征在于, 所述线粒体蛋白编码序列与所述 3'UTR 序列之间无多余的核苷酸。

[0350] 项 30: 根据项 13-29 任一项所述的重组核酸, 其特征在于,

[0351] 所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列; 和/或

[0352] 所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0353] 项 31: 根据项 13-30 任一项所述的重组核酸, 其特征在于, 所述线粒体靶向序列与所述线粒体蛋白编码序列之间无多余的核苷酸。

[0354] 项 32: 根据项 1-31 任一项所述的重组核酸, 包含 (由 5' 端至 3' 端依次排列): 第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列, 第二 ITR 序列;

[0355] 优选地, 所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171, 所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列, 所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0356] 项 33: 根据项 1-32 任一项所述的重组核酸, 包含 (由 5' 端至 3' 端依次排列): 第一 ITR 序列, 启动子序列, 内含子序列, Kozak 序列, 线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列, 第二 ITR 序列;

[0357] 优选地, 所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列, 所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列, 所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列, 所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171, 所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列, 所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 99%、至

少 99.5% 或 100% 相同的序列, 所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列, 所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列, 所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列。

[0358] 项 34: 根据项 1-33 任一项所述的重组核酸, 包含 (由 5' 端至 3' 端依次排列): 第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列、第二 ITR 序列;

[0359] 优选地, 所述第一 ITR 序列包含 SEQ ID NO: 178 所示的序列, 所述启动子序列包含 SEQ ID NO: 169 所示的序列, 所述内含子序列包含 SEQ ID NO: 170 所示的序列, 所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171, 所述线粒体靶向序列包含 SEQ ID NO: 1 所示的序列, 所述线粒体蛋白编码序列包含 SEQ ID NO: 6 所示的序列, 所述 3'UTR 序列包含 SEQ ID NO: 13 所示的序列, 所述聚腺苷酸尾序列包含 SEQ ID NO: 173 所示的序列, 所述第二 ITR 序列包含 SEQ ID NO: 179 所示的序列。

[0360] 项 35: 根据项 13-34 任一项所述的重组核酸, 其特征在于, 包含与 SEQ ID NO: 174-176、180 所示的任一条序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

[0361] 项 36: 根据项 13-34 任一项所述的重组核酸, 其特征在于, 包含与 SEQ ID NO: 180 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列; 优选地, 包含与 SEQ ID NO: 180 相同的序列。

[0362] 项 37: 一种病毒载体, 其包含项 1-36 中任一项所述的重组核酸。

[0363] 项 38: 根据项 37 所述的病毒载体, 其特征在于, 所述病毒载体是重组腺相关病毒 (rAAV) 载体。

[0364] 项 39: 根据项 38 所述的病毒载体, 其特征在于, 所述 rAAV 载体是 rAAV2 载体。

[0365] 项 40: 一种药物组合物, 其包含项 1-36 任一项所述的重组核酸。

[0366] 项 41: 一种药物组合物, 其包含一种病毒载体, 所述病毒载体包含项 1-36 任一项所述的重组核酸。

[0367] 项 42: 根据项 41 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述病毒载体为腺相关病毒 (AAV) 载体。

[0368] 项 43: 根据项 40-42 任一项所述的药物组合物, 其进一步包含其药学上可接受的赋形剂。

[0369] 项 44: 根据项 43 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药学上可接受的赋形剂包括磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、 α,α -海藻糖脱水物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 或其任意组合。

[0370] 项 45: 根据项 43 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药学上可接受的赋形剂选自于磷酸盐缓冲盐水 (PBS)、 α,α -海藻糖脱水物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 或其任意组合。

[0371] 项 46: 根据项 43-45 任一项所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药学上可接受的赋形剂包括泊洛沙姆 188。

[0372] 项 47: 根据项 46 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药学上可接受的赋形剂包含 0.0001%-0.01% 泊洛沙姆 188。

[0373] 项 48: 根据项 46 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药学上可接受的赋形剂包含 0.001% 泊洛沙姆 188。

[0374] 项 49: 根据项 46-48 任一项所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药学上可接受的赋形剂还包含一种或多种盐。

[0375] 项 50: 根据项 49 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述一种或多种盐包括 NaCl、 Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 。

[0376] 项 51: 根据项 50 所述的药物组合物, 其特征在于,

- [0377] a) 所述 NaCl 的浓度为 5-15 mg/mL; 优选的, 所述 NaCl 的浓度为 9 mg/mL;
- [0378] b) 所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.1-0.5 mg/mL; 优选的, 所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.144 mg/mL; 和/或
- [0379] c) 所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.5-1 mg/mL; 优选的, 所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.795 mg/mL。
- [0380] 项 52: 根据项 40-51 任一项所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物的 pH 为 7.2-7.4。
- [0381] 项 53: 根据项 52 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物的 pH 为 7.3。
- [0382] 项 54: 根据项 40-53 任一项所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物的病毒滴度为至少 1.0×10^{10} vg/mL、至少 3.0×10^{10} vg/mL、至少 6.0×10^{10} vg/mL。
- [0383] 项 55: 根据项 54 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物的病毒滴度为至少 9.0×10^{10} vg/mL。
- [0384] 项 56: 根据项 40-55 任一项所述的药物组合物, 当所述药物组合物经过五个冷冻/解冻循环后, 与所述五个冷冻/解冻循环之前的病毒效价相比, 所述药物组合物保留了至少 60% 的病毒滴度。
- [0385] 项 57: 一种根据项 40-56 任一项所述的药物组合物在制备用于治疗眼部疾病的药物中的用途。
- [0386] 项 58: 一种治疗眼部疾病的方法, 包含向患者施用有效剂量的根据项 40-56 任一项所述的药物组合物。
- [0387] 项 59: 根据项 57 所述的用途或项 58 所述的方法, 其特征在于, 所述眼部疾病是莱伯氏遗传性视神经病变 (LHON)。
- [0388] 项 60: 根据项 57-59 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 通过眼内或玻璃体内注射来施用所述药物组合物。
- [0389] 项 61: 根据项 60 所述的用途或方法, 其特征在于, 所述药物组合物通过玻璃体内注射给药。
- [0390] 项 62: 根据项 57-61 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 在每个眼中施用 0.01-0.1 mL 的所述药物组合物。
- [0391] 项 63: 根据项 62 所述的用途或方法, 其特征在于, 在每个眼中施用 0.045-0.055 mL 的所述药物组合物。
- [0392] 项 64: 根据项 57-63 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 在每个眼中施用至少 1.5×10^9 vg 剂量的腺相关病毒; 优选地, 施用至少 3.0×10^9 vg 剂量的腺相关病毒。
- [0393] 项 65: 根据项 57-63 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 在每个眼中施用至少 4.5×10^9 vg 剂量的腺相关病毒。
- [0394] 项 66: 根据项 57-65 任一项所述的用途或方法, 进一步包括对患者施用皮质类固醇。
- [0395] 项 67: 根据项 66 所述的用途或方法, 其特征在于, 所述皮质类固醇包含泼尼松或甲基泼尼松。
- [0396] 项 68: 根据项 67 所述的用途或方法, 其特征在于, 所述皮质类固醇为泼尼松。
- [0397] 项 69: 根据项 66-68 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 在施用所述药物组合物之前大约 2 天开始施用所述皮质类固醇。
- [0398] 项 70: 根据项 66-69 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 口服所述皮质类固醇。
- [0399] 项 71: 根据项 66-70 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 在开始施用所述皮质类固醇后, 持续施用大约 28 天。
- [0400] 项 72: 根据项 66-71 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 在开始施用所述类固醇后, 每天施用, 并且每次持续一周施用后减少施用剂量。
- [0401] 项 73: 根据项 66-72 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 所述皮质类固醇的用量为: 在开始施用, 每日给药 40 mg, 持续一周, 然后每日给药 30 mg, 持续一周, 然后每日给药 20 mg, 持续一周, 然后每日给药 10 mg, 持续一周。
- [0402] 项 74: 根据项 57-73 任一项所述的用途或方法, 进一步包括对患者施用磷酸肌酸钠。
- [0403] 项 75: 根据项 74 所述的用途或方法, 其特征在于, 所述磷酸肌酸钠是通过静脉注射给药的。
- [0404] 项 76: 根据项 57-75 任一项所述的用途或方法, 其特征在于, 与没有施用含有所述重组核酸的

物组合物相比,施用所述药物组合物产生更高的平均视力恢复水平。

实施例

[0405] 由以下示例性实施方案进一步描述本发明。应当理解的是,这些实施例仅旨在说明本发明,而不是限制本发明的范围。除另指出外,下面的实施例中可采用例如 sambrook 等人, molecular cloning: a laboratory manual (New York: cold spring harbor laboratory press, 1989)中公开的方法和条件或制造商推荐的条件。

实施例 1 ND4 质粒构建和优化

[0406] 一、质粒构建制备

[0407] 将线粒体靶向序列 (MTS) COX10 (SEQ ID NO: 1)和人 ND4 的编码序列 (SEQ ID NO: 6), 3'UTR 序列 (SEQ ID NO: 13) 相连接,在终止子前加入 FLAG 标记肽,在 5'端添加 CMV 启动子 (SEQ ID NO: 169) 和内含子 chimeric intron (SEQ ID NO: 170),在 3'端连接 bGH (SEQ ID NO: 172) 或 SV40 (SEQ ID NO: 173) 聚腺苷酸尾(或不连接聚腺苷酸尾),插入 AAV2 质粒骨架得到: pAAV-CMV-ND4-3'Flag-COX10UTR 质粒 A (图 3; SEQ ID NO: 174)、pAAV-CMV-ND4-3'Flag-COX10UTR-bGH 质粒 B (图 2; SEQ ID NO: 175) 和 pAAV-CMV-ND4-3'Flag-COX10UTR-SV40 质粒 C (图 1; SEQ ID NO: 176)。连接产物转化大肠杆菌,挑取单菌落进行酶切验证与测序验证。

[0408] 二、质粒转染细胞

[0409] 1、转染前一天,胰酶消化 HEK293T 细胞并计数,细胞铺板,使其在转染当天汇聚度达到 70%-80%。

[0410] 2、对于每孔细胞,使用 125 μ l 无血清 DMEM 培养基稀释 2.0 μ g 质粒 DNA;使用 125 μ l DMEM 培养基稀释 6 μ l PEI (1 μ g/ μ l) 试剂。

[0411] 3、混合稀释的 DNA 和稀释的 PEI,在室温保温 20 分钟。

[0412] 4、直接将上述复合物加入到每孔中,摇动培养板,轻轻混匀。

[0413] 5、在 37°C, 5 %的 CO₂ 中培养 48 小时。

[0414] 6、弃掉培养基后用 PBS 冲洗,胰酶消化后离心收集细胞待用。

[0415] 三、qPCR 测定 mRNA 含量

[0416] 1、总 RNA 抽提 (试剂盒提取)

[0417] 1)在培养板中加入裂解液 RZ 裂解细胞,每 10 cm² 面积加 1 ml RZ,用取样器抽打若干次至溶液透明,15-30°C放置 5 min,使得核酸蛋白复合物完全分离。

[0418] 2)加入 200 μ l 氯仿,盖好管盖,剧烈振荡 15 sec,室温放置 3 min,4°C 12,000 rpm (~13,400 $\times$ g)离心 10 min,样品会分成三层:黄色的有机相,中间层和无色的水相,RNA 主要在水相中,水相的体积约为所用裂解液 RZ 试剂的 50%。把水相转移到新管中,进行下一步操作。

[0419] 3)缓慢加入 0.5 倍体积无水乙醇,混匀 (此时可能会出现沉淀)。将得到溶液和沉淀一起转入吸附柱 CR3 中,4°C 12,000 rpm (~13,400 $\times$ g)离心 30 sec,若一次不能将全部溶液和混合物加入吸附柱 CR3,请分两次转入吸附柱 CR3 中,4°C 12,000 rpm (~13,400 $\times$ g)离心 30 sec,弃掉收集管中的废液。

[0420] 4)向吸附柱 CR3 中加入 500 μ l 去蛋白液 RD,4°C 12,000 rpm (~13,400 $\times$ g)离心 30 sec,弃废液,将 CR3 放入收集管中。

[0421] 5)向吸附柱 CR3 中加入 500 μ l 漂洗液 RW,室温静置 2 min,4°C 12,000 rpm (~13,400 $\times$ g)离心 30 sec,弃废液,重复操作一次。

[0422] 6)将吸附柱放入 2 ml 收集管中,4°C 12,000 rpm (~13,400 $\times$ g)离心 2 min,去除残余液体。

[0423] 7)将吸附柱 CR3 转入一个新的 1.5 ml 离心管中,加 30-100 μ l RNase-Free ddH₂O,室温放置 2 min,4°C 12,000 rpm (~13,400 $\times$ g)离心 2 min。

[0424] 8)超微量紫外分光光度计测定 RNA 的浓度。

[0425] 2、反转录

[0426] 1) 取一 PCR 管, 加入含 2 μ g RNA 的溶液, 加入 5 $\times$ FastKing-RT SuperMix 4 μ l; 用无核糖核酸酶的去离子水补足至 20 μ l。

[0427] 2) 于 PCR 仪上 42 $^{\circ}$ C 保温 15min, 结束后 95 $^{\circ}$ C 保温 3min 灭活反转录酶。

[0428] 3、定量 PCR

[0429] 1) 取 0.2ml PCR 管, 配制如下反应体系, 每个反转录产物配制 3 管。2 $\times$ qPCR Mix 10 μ l; Rox 0.4 μ l; 10 μ M 基因引物 1 μ l; 反转录产物 2.0 μ l; ddH₂O 5.6 μ l。

[0430] 靶基因 flag 扩增引物:

[0431] 正向引物 5'-AGACCATGACGGTGAT-3' (SEQ ID NO: 181)

[0432] 反向引物 5'-CTTGTCATCGTCATCCT-3' (SEQ ID NO: 182)

[0433] 内参基因 actin 扩增引物:

[0434] 正向引物 5'-GGACTTCGAGCAAGAGATGG-3' (SEQ ID NO: 183)

[0435] 反向引物 5'-AGGAAGGAAGGCTGGAAGAG-3' (SEQ ID NO: 184)

[0436] 2) PCR 扩增:

[0437] 预变性 95 $^{\circ}$ C, 30s,

[0438] 40 个循环 95 $^{\circ}$ C, 5s $\rightarrow$ 55 $^{\circ}$ C, 30s $\rightarrow$ 72 $^{\circ}$ C, 30s,

[0439] 溶解曲线 55 $^{\circ}$ C $\rightarrow$ 95 $^{\circ}$ C, 每 10s 升温 0.5 $^{\circ}$ C。

[0440] 3) 结果处理 $\Delta\Delta$ CT 法: A=CT(目的基因, 待测样本)-CT(内标基因, 待测样本); B=CT(目的基因, 对照样本)-CT(内标基因, 对照样本); K=A-B; 表达倍数=2-K。

[0441] 四、实验结果及讨论

[0442] 从 mRNA 水平检测了 ND4 的表达情况, 结果发现: 质粒 B pAAV2-CMV-rND4-COX10UTR-bGHPolyA 和质粒 C pAAV2-CMV-rND4-COX10UTR-SV40 相比于质粒 A pAAV2-CMV-rND4-COX10UTR 大幅提升了 ND4 mRNA 在 HEK293 细胞中的丰度 (图 4), 并且质粒 C 较好于质粒 B。以上结果说明通过密码子优化和添加不同组合的转录后调控元件, 可在细胞中获得表达更多的 ND4 蛋白, 而以 SV40 polyA 作为聚腺苷酸尾的效果较好。

实施例 2 病毒包装和生产

[0443] 1、聚合度 90% 以上的 HEK293T 细胞按 1: 3 比例传盘。

[0444] 2、转质粒前 1~2h 左右, 换成无血清培养基, 用转染试剂将目的基因质粒和辅助质粒转入 HEK293T 中。

[0445] 3、质粒转化 24h 后, 换新的无血清培养基。

[0446] 4、转染 72h 收毒。带着培养基, 吹下细胞, 离心; 然后分别收获培养基上清与细胞沉淀。用 PEG8000 沉淀培养基上清中的病毒, 沉淀过夜后收集病毒沉淀。

[0447] 5、将病毒的混合液用碘克沙醇密度梯度离心进行纯化, 然后用超滤管进行浓缩。

实施例 3 配方开发

[0448] 3.1 主要成分安全性研究

[0449] 注射液的辅料包括无水磷酸二氢钾、无水磷酸氢二钠、氯化钠、注射用水、泊洛沙姆 188。其中无水磷酸二氢钾、无水磷酸氢二钠、氯化钠、注射用水作为传统眼用注射溶液处方 PBS 的组成部分, 其实用性和安全性已被证实。

[0450] 有资料显示, AAV2 病毒颗粒溶解度有限, 在较高浓度和反复冻融条件下易发生聚集。此外, AAV 病毒颗粒对容器表面有较强的吸附作用。因此, 申请人在注射液中加入泊洛沙姆 188, 使注射液维持比较稳定的状态。

[0451] 配制以下样品: PBS+0.01%泊洛沙姆 188+10mg/mL 碘克沙醇; PBS+0.01%泊洛沙姆 188; PBS+10mg/mL 碘克沙醇; PBS+0.001%泊洛沙姆 188+1mg/mL 碘克沙醇; PBS+0.001%泊洛沙姆 188。将样品通过玻璃体腔注射进新西兰兔眼内。分组见下方表 2。

表 2：分组设计

组别		眼别	给药处理	给药容量/ μ L	动物只数
1	注射操作组	右眼	-	-	3
		左眼	-	-	
2	供试品 1 组	右眼	-	-	3
		左眼	PBS+0.01%泊洛沙姆 188+10mg/mL 碘克沙醇	50	
3	供试品 2 组	右眼	-	-	3
		左眼	PBS+0.01%泊洛沙姆 188	50	
4	供试品 3 组	右眼	-	-	3
		左眼	PBS+10mg/mL 碘克沙醇	50	
5	供试品 4 组	右眼	-	-	3
		左眼	PBS+0.001%泊洛沙姆 188+1mg/mL 碘克沙醇	50	
6	供试品 5 组	右眼	-	-	3
		左眼	PBS+0.001%泊洛沙姆 188	50	

[0452] 对注射后的新西兰兔进行临床观察、眼压检测、一般眼科检查，并于试验第 22 天对试验用新西兰兔进行安乐死、大体解剖和组织病理观察。

[0453] （1）临床观察结果：试验期间，所有动物未见除眼部症状以外的全身异常临床表现。

[0454] （2）眼压：试验的第 22 天，与注射操作组相比，PBS + 10mg/mL 碘克沙醇中雌性动物左眼眼压明显下降 ($p \leq 0.05$)，其余时间点，同性别同眼别内各供试品组合注射操作组的眼压无统计学差异。以上差异无明显的时间反应关系，具有偶发性，与供试品无关。

[0455] （3）一般眼科检查：

[0456] 结膜：

[0457] 给药后第一天，大部分动物左眼均出现微球结膜充血，在第八天完全恢复。球结膜充血可见于注射操作组，且与样品无剂量关系，因此考虑与注射操作有关，与供试品无关。

[0458] 第 2、3、6 组雌性动物观察到左眼轻微结膜水肿，发生率均为 1/3 眼，在第四天完全恢复。结膜水肿发生率，无明显剂量反应关系，与供试品无关。

[0459] 晶状体、玻璃体：

[0460] 第 4 组一只雄性动物在 D8-D22 左眼观察到前部玻璃体内大小一致的灰白色点状颗粒，第 5 组一只雌性动物在 D8-D22 左眼观察到晶状体前囊灰白色点状颗粒沉着物和前部玻璃体内大小一致的灰白色点状颗粒，成都均为轻微，以上异常发生率，无明显的时间/剂量反应关系，与供试品无关。

[0461] （4）大体解剖和组织病理：

[0462] 实验第 22 天安乐死，注射操作组合各供试品组个别动物的左侧和/或右侧眼球可见轻微角膜缘散在性炎细胞浸润。由于该病变在注射操作组动物也可见，且在个别动物未给药的右侧眼球也可见，因此考虑其可能为试验动物的背景性或自发性病变，与所给供试品不相关。

[0463] 显微镜观察所有动物的眼球均未见其它明显异常病理改变。

[0464] 结论：PBS + 0.01%泊洛沙姆 188 + 10mg/mL 碘克沙醇、PBS + 0.01%泊洛沙姆 188、PBS + 10mg/mL

碘克沙醇、PBS + 0.001%泊洛沙姆 188 + 1mg/mL 碘克沙醇、PBS + 0.001%泊洛沙姆 188（50uL/眼）单次玻璃体腔注射给与新西兰兔，均未见供试品相关的眼部毒性反应。

[0465] 证明 0.01%泊洛沙姆 188 辅料用于眼内注射溶液是安全的。

[0466] 3.2 配方稳定性研究

[0467] 具体的处方设计如表 3 所示。

表 3：处方设计

序号	处方
处方 1	pH 7.2-7.4
	磷酸二氢钾：0.144 mg/mL
	氯化钠：9.00 mg/mL
	磷酸氢二钠：0.795 mg/mL
处方 2	pH 7.2-7.4
	磷酸二氢钾：0.144 mg/mL
	氯化钠：9.00 mg/mL
	磷酸氢二钠：0.795 mg/mL
	泊洛沙姆 188：0.01 mg/mL

[0468] 按以上处方进行生产，并检测产品的稳定性，处方稳定性实验方案如表 4、表 5 所示。

表 4：处方稳定性实验方案

储存条件	样品总量/规格	检测时间点
2-8℃	20 支；0.2mL/支	0 天、1 天、5 天

[0469] 分别在 0 天、1 天、5 天检测处方 1 和处方 2 中的病毒基因组滴度，以此来比较处方稳定性。

表 5：处方稳定性冻融实验方案

储存条件	样品总量/规格	检测时间点
-75±15℃	20 支；0.2mL/支	冻融 0 次、冻融 1 次、冻融 2 次、冻融 3 次、冻融 4 次、冻融 5 次

[0470] 分别在冻融 0 次、冻融 1 次、冻融 2 次、冻融 3 次、冻融 4 次、冻融 5 次检测处方 1 和处方 2 中的病毒基因组滴度，以此来比较处方稳定性。

[0471] 按以上两个方案开展处方稳定性研究，结果如图 5（2-8℃处方稳定性实验结果）和图 6（处方稳定性冻融实验结果）所示。

表 6：处方稳定性实验病毒基因组滴度检验结果（vg/mL）

处方	0 天	1 天	5 天
处方 1	1.13×10 ¹⁰	8.31×10 ⁸	1.01×10 ⁸

处方 2	4.72×10^{10}	5.87×10^{10}	4.53×10^{10}
------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

[0472] 如表 6 所示, 储存于 2-8°C 处方稳定性实验中, 处方 1 病毒基因组滴度有明细下降趋势, 处方 2 中未有显著变化, 并且处方 1 病毒基因组滴度的 RSD 为 153.67%, 处方 2 病毒基因组滴度的 RSD 为 14.39%, 因此处方 2 比处方 1 稳定。

表 7: 处方稳定性冻融实验病毒基因组滴度检验结果 (vg/mL)

处方	0 次	1 次	2 次	3 次	4 次	5 次
处方 1	1.13×10^{10}	4.62×10^9	2.25×10^9	1.25×10^9	1.01×10^9	9.48×10^8
处方 2	4.72×10^{10}	5.48×10^{10}	5.33×10^{10}	5.33×10^{10}	4.94×10^{10}	4.08×10^{10}

[0473] 如表 7 所示, 在冻融试验中, 处方 1 病毒基因组滴度有较为明显的下降趋势, 处方 2 中未有显著变化, 并且处方 1 病毒基因组的 RSD 为 113.25%, 处方 2 病毒基因组滴度的 RSD 为 10.53%, 因此处方 2 比处方 1 稳定。

[0474] 综上, 加入泊洛沙姆 188 的处方相比于未加入泊洛沙姆 188 的处方更加稳定。

实施例 4 评估基因治疗 ND4 突变相关的 Leber 遗传性视神经病变(LHON)的安全性和有效性的 1/2/3 期、单臂、多中心、二阶段的临床研究。

[0475] 本研究是一项 1/2/3 期、单臂、多中心、二阶段的临床研究, 旨在评价 NR082 眼用注射液在 ND4 突变相关 LHON 受试者中的安全性和有效性。入院后, 符合入选标准的所有受试者将接受研究药物治疗和全身免疫调节方案, 即口服规定剂量的皮质类固醇(泼尼松)治疗 28 天, 以预防或减少与 NR082 眼用注射液 IVT 注射相关的眼部炎症和可能的免疫反应。具体的泼尼松给药方案为: 从受试者注射治疗前 2 天开始, 每日给药 40 mg, 持续一周, 然后每日给药 30 mg, 持续一周, 然后每日给药 20 mg, 持续一周, 然后每日给药 10 mg, 持续一周, 然后停药。

[0476] 每例受试者的研究持续时间为包括筛选期, 52(±4)周随访期和 4 年长期安全性随访。研究将包括以下访视:

[0477] 筛选期(第-42 天至第-2 天)

[0478] 住院: 入组(第-2 天)

[0479] 住院: 治疗(第 1 天)

[0480] 住院: 安全观察(第 2 天至第 8 天)

[0481] 访视 1-访视 6: 随访(第 2 周(第 15 天)至第 52 周)

[0482] 访视 7-访视 14: 长期随访及研究结束(每 6 个月一次, 共 4 年)

[0483] 治疗组和持续时间:

[0484] 每例受试者的最长研究持续时间为 52(±4)周和 4 年的长期随访, 包括筛选期。

[0485] 使用的剂量:

[0486] 1.5×10^9 vg, 0.05 mL 眼/剂(低剂量)

[0487] 4.5×10^9 vg, 0.05 mL 眼/剂(高剂量)

[0488] 主要疗效分析

[0489] 主要疗效终点是治疗后 52(±4)周注射眼的 BCVA 与基线相比改善 ≥ 0.3 LogMAR 的受试者比例。

[0490] 次要疗效分析

[0491] 将按照治疗剂量组和访视(如适用), 通过分类变量的描述性统计(受试者计数和相关百分比), 总结注射眼的 BCVA 与基线相比改善 ≥ 0.3 LogMAR 的受试者比例(%). 按访视(如适用)计算以上反应变量的精确 Clopper-Pearson 95% CI 或基于正态近似法计算 CI(如适用)。

表 8 次要疗效分析 - 最佳矫正视力(BCVA)较基线改善 ≥ 0.3 LogMAR 的受试者比例(%)
全分析集(FAS)

访视	统计量	1.5 × 10 ⁹ vg, 0.05mL 眼/剂 (N = 6)	4.5 × 10 ⁹ vg, 0.05mL 眼/剂 (N = 6)
研究眼			
第 2 周	n (%)	1 (16.7)	4 (66.7)
	95 CI	0.4, 64.1	22.3, 95.7
第 6 周	n (%)	1 (16.7)	4 (66.7)
	95 CI	0.4, 64.1	22.3, 95.7
第 12 周	n (%)	2 (33.3)	4 (66.7)
	95 CI	4.3, 77.7	22.3, 95.7

百分比以全分析集(FAS)的受试者人数为分母计算得出。

95%置信区间将通过 Clopper-Pearson 方法估计。

n:例数; 95% CI:95%置信区间。

[0492] 如表 8 所示, 最佳矫正视力(BCVA)较基线改善≥0.3 LogMAR 的受试者为, 低剂量组在第 2 周、第 6 周、第 12 周分别为 1 例 (16.7%)、1 例 (16.7%)、2 例 (33.3%), 高剂量组在第 2 周、第 6 周、第 12 周分别为 4 例 (66.7%)、4 例 (66.7%)、4 例 (66.7%)。

[0493] 将按照治疗剂量组和访视(如适用), 通过连续变量的描述性统计(观察次数[n]、平均值、标准差[SD]、中位数、最小值[min]和最大值[max]), 总结注射眼的 BCVA(LogMAR)较基线的变化, 以及注射眼 BCVA 与最低值相比的改善; 总结注射眼和非注射眼相较于基线的视野参数(视野指数、平均视野缺损值和模式标准偏差值)、对比敏感度参数、视觉诱发电位(VEP)波形参数的变化。

表 9 次要疗效分析 - 研究眼的 BCVA(LogMAR)较基线的平均变化

全分析集(FAS)					
访视	统计量	1.5 × 10 ⁹ vg, 0.05mL 眼/剂		4.5 × 10 ⁹ vg, 0.05mL 眼/剂	
		结果 (N = 6)	较基线的变化 (N = 6)	结果 (N = 6)	较基线的变化 (N = 6)
基线	n	6		6	
	Mean (SD)	1.862 (0.3597)		2.150 (0.2324)	
	Median	1.735		2.300	
	Min	1.48		1.85	
	Max	2.30		2.30	
第 2 周	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	1.782 (0.2747)	-0.080 (0.2656)	1.783 (0.1035)	-0.367 (0.2978)
	Median	1.680	0.020	1.850	-0.450
	Min	1.52	-0.62	1.64	-0.66
	Max	2.30	0.06	1.85	0.00
第 6 周	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	1.758 (0.2960)	-0.103 (0.2544)	1.812 (0.0939)	-0.338 (0.2768)
	Median	1.670	0.000	1.850	-0.450
	Min	1.44	-0.62	1.62	-0.68
	Max	2.30	0.04	1.85	0.00
第 12 周	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	1.617 (0.0898)	-0.245 (0.3133)	1.742 (0.1202)	-0.408 (0.2707)
	Median	1.640	-0.105	1.755	-0.450

Min	1.44	-0.66	1.60	-0.70
Max	1.68	0.02	1.85	0.00

BCVA:最佳矫正视力。

n:例数; Mean:均数; SD:标准差; Median:中位数; Min:最小值; Max:最大值。

[0494] 如表 9 所示, 低剂量组的 BCVA 在第 2 周、第 6 周、第 12 周较基线的平均值分别提高了 0.080LogMAR、0.103 LogMAR、0.245 LogMAR, 高剂量的 BCVA 组在第 2 周、第 6 周、第 12 周分别提高了 0.367 LogMAR、0.338 LogMAR、0.408 LogMAR。

表 10 次要疗效分析 - 视野功能参数较基线的平均变化
全分析集(FAS)

视野指数 (%)		<u>1.5 × 10⁹ vg, 0.05mL 眼/剂</u>		<u>4.5 × 10⁹ vg, 0.05mL 眼/剂</u>	
访视	统计量	结果 (N = 6)	较基线的变化 (N = 6)	结果 (N = 6)	较基线的变化 (N = 6)
研究眼 基线	n	6		6	
	Mean (SD)	9.7 (8.33)		4.3 (4.13)	
	Median	6.0		2.5	
	Min	2		1	
	Max	22		12	
第 2 周	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	15.8 (9.81)	6.2 (9.97)	5.3 (4.32)	1.0 (2.61)
	Median	15.0	7.0	4.5	0.5
	Min	2	-8	1	-1
	Max	30	19	13	6
第 6 周	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	13.8 (10.05)	4.2 (10.63)	16.5 (31.13)	12.2 (27.41)
	Median	10.0	3.0	4.5	1.0
	Min	4	-11	2	-1
	Max	29	21	80	68
第 12 周	n	6	6	6	6
	Mean (SD)	16.3 (10.31)	6.7 (14.12)	17.8 (34.42)	13.5 (30.63)
	Median	14.0	7.0	4.0	1.0
	Min	6	-10	2	0
	Max	36	28	88	76

n:例数; Mean:均数; SD:标准差; Median:中位数; Min:最小值; Max:最大值。

[0495] 如表 10 所示, 视野指数较基线的平均变化情况为, 低剂量组在第 2 周、第 6 周、第 12 周分别提高了 6.2%、4.2%、6.7%, 高剂量组在第 2 周、第 6 周、第 12 周分别提高了 1.0%、12.2%、13.5%。

表 11 次要疗效分析 - 视野功能参数较基线的平均变化
全分析集(FAS)

平均视野缺损值变化(dB)					
访视	统计量	<u>1.5 × 10⁹ vg, 0.05mL 眼/剂</u>		<u>4.5 × 10⁹ vg, 0.05mL 眼/剂</u>	
		结果 (N = 6)	较基线 的变化 (N = 6)	结果 (N = 6)	较基线 的变化 (N = 6)
研究眼					
基线	n	6		6	
	Mean	-30.237		-32.323	
	(SD)	(3.3663)		(1.8518)	
	Median	-31.795		-32.700	
	Min	-32.96		-34.04	
	Max	-24.88		-29.03	
第 2 周	n	6	6	6	6
	Mean	-27.863	2.373	-31.635	0.688
	(SD)	(3.7715)	(3.8945)	(2.0544)	(1.4796)
	Median	-27.715	2.550	-32.165	0.080
	Min	-33.36	-3.08	-33.88	-0.29
	Max	-22.57	7.25	-28.16	3.59
第 6 周	n	6	6	6	6
	Mean	-28.730	1.507	-27.910	4.413
	(SD)	(3.6588)	(3.9301)	(10.4491)	(8.8705)
	Median	-30.045	1.080	-31.880	0.615
	Min	-32.36	-4.14	-33.57	-0.28
	Max	-23.52	7.55	-6.64	22.39
第 12 周	n	6	6	6	6
	Mean	-27.787	2.450	-27.193	5.130
	(SD)	(3.2752)	(5.1200)	(12.7169)	(11.0775)
	Median	-28.545	2.930	-32.215	0.625
	Min	-31.24	-4.10	-33.24	0.38
	Max	-21.78	9.29	-1.29	27.74

n:例数; Mean:均数; SD:标准差; Median:中位数; Min:最小值; Max:最大值。

[0496] 如表 11 所示, 平均视野缺损值变化较基线的平均变化情况为, 低剂量组在第 2 周、第 6 周、第 12 周分别提高了 2.373 dB、1.507 dB、2.450 dB, 高剂量组在第 2 周、第 6 周、第 12 周分别提高了 0.688 dB、4.413 dB、5.130 dB。

[0497] 虽然本文示出并描述了本发明优选的实施方案, 但对于本领域技术人员来说显而易见的是, 这类实施方案仅是作为示例提供的。本领域技术人员在不偏离本发明的情况下将会设想许多变动、更改和替换。应当理解的是, 在实施本发明时可采用本文所述的本发明的实施方案的各种替代方案。以下权利要求旨在限定本发明的范围, 并且由此涵盖这些权利要求及其等同表述的范围内的方法和结构。

以引用的方式并入

[0498] 本文引用的所有参考文献、文章、出版物、专利、专利公开和专利申请出于所有目的以全文引用的方式并入。然而, 提及本文引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利公开和专利申请并不被且不应被视为承认或以任何形式暗示它们在任何国家构成有效的现有技术或构成公知常识的一部分。

权利要求书

1、一种重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）线粒体靶向序列和线粒体蛋白编码序列；可选地，所述线粒体编码蛋白编码 ND4 蛋白；可选地，所述 ND4 蛋白包含与 SEQ ID NO: 160 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的氨基酸序列。

2、根据权利要求 1 所述的重组核酸，其特征在于，包含与 SEQ ID NO: 180 和 174-176 所示的任一条序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的重组核酸，其特征在于，包含与 SEQ ID NO: 180 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

4、根据权利要求 1-3 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包含 SEQ ID NO: 180 所示的序列。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括 Kozak 序列，所述 Kozak 序列置于所述线粒体靶向序列的 5'端前；可选地，所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171；可选地，所述 Kozak 序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括内含子序列；可选地，所述内含子序列置于所述线粒体靶向序列的 5'端前；可选地，所述内含子序列置于所述 Kozak 序列的 5'端前；可选地，所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

7、根据权利要求 1-6 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括启动子序列；可选地，所述启动子序列置于所述线粒体靶向序列、所述 Kozak 序列、和/或所述内含子序列的 5'端前；可选地，所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

8、根据权利要求 1-7 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括 3'UTR 序列；可选地，所述 3'UTR 序列置于所述线粒体蛋白编码序列的 3'端后；可选地，所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

9、根据权利要求 1-8 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包括聚腺苷酸尾序列；可选地，所述聚腺苷酸尾序列置于所述线粒体蛋白编码序列和/或所述 3'UTR 序列的 3'端后；可选地，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 172 或 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列；可选地，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

10、根据权利要求 1-9 任一项所述的重组核酸，其特征在于，所述 3'UTR 序列和所述聚腺苷酸尾序列之间包含与 SEQ ID NO: 185 所示的间隔序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或 100% 相同的序列。

11、根据权利要求 1-10 任一项所述的重组核酸，其特征在于，
所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列；和/或

所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

12、根据权利要求 1-11 任一项所述的重组核酸，其特征在于，还包括第一末端反向重复(ITR)序列和第二 ITR 序列；可选地，所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

13、一种重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）：

线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列；

其中，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

14、根据权利要求 13 所述的重组核酸，其特征在于，所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

15、根据权利要求 13 或 14 所述的重组核酸，其特征在于，还包括 Kozak 序列，所述 Kozak 序列置于所述线粒体靶向序列的 5'端前；可选地，所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171；可选地，所述 Kozak 序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

16、根据权利要求 13-15 任一项所述的重组核酸，其特征在于，所述 3'UTR 序列和所述聚腺苷酸尾序列之间包含与 SEQ ID NO: 185 所示的间隔序列至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或 100% 相同的序列。

17、一种重组核酸，包括（由 5'端至 3'端依次排列）：

Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列，其特征在于：

所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171；

所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列；

所述 Kozak 序列与所述线粒体靶向序列之间无多余的核苷酸。

18、根据权利要求 17 所述的重组核酸，其特征在于，还包括聚腺苷酸尾序列，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 172 或 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

19、根据权利要求 13-18 任一项所述的重组核酸，其特征在于，还包括内含子序列；可选地，所述内含子序列置于所述 Kozak 序列的 5'端前；可选地，所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

20、根据权利要求 13-19 任一项所述的重组核酸，其特征在于，还包括启动子序列；可选地，所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

21、根据权利要求 20 所述的重组核酸，其特征在于，所述启动子序列置于所述内含子序列的 5'端前。

22、一种重组核酸，包括（由 5'端至 3'端依次排列）：

启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列；

所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列；

可选的，所述序列还包括 3'UTR 序列；可选的，所述序列还包括聚腺苷酸尾序列。

23、如权利要求 13-22 任一项所述的重组核酸，其特征在于，还包括第一末端反向重复(ITR)序列和第二 ITR 序列；可选地，所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

24、根据权利要求 13-23 任一项所述的重组核酸，其特征在于，所述线粒体蛋白编码序列与所述 3'UTR 序列之间无多余的核苷酸。

25、根据权利要求 13-24 任一项所述的重组核酸，其特征在于，
所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列；和/或

所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

26、根据权利要求 13-25 任一项所述的重组核酸，其特征在于，所述线粒体靶向序列与所述线粒体蛋白编码序列之间无多余的核苷酸。

27、根据权利要求 1-26 任一项所述的重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）：第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列、第二 ITR 序列；

优选地，所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171，所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列，所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

28、根据权利要求 1-26 任一项所述的重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）：第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列、第二 ITR 序列；

优选地，所述第一 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 178 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列，所述启动子序列包含与 SEQ ID NO: 169 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列，所述内含子序列包含与 SEQ ID NO: 170 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列，所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171，所述线粒体靶向序列包含与 SEQ ID NO: 1 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列，所述线粒体蛋白编码序列包含与 SEQ ID NO: 6 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列，所述 3'UTR 序列包含与 SEQ ID NO: 13 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列，所述聚腺苷酸尾序列包含与 SEQ ID NO: 173 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列，所述第二 ITR 序列包含与 SEQ ID NO: 179 所示的序列至少 99%、至少 99.5% 或 100% 相同的序列。

29、根据权利要求 1-26 任一项所述的重组核酸，包含（由 5'端至 3'端依次排列）：第一 ITR 序列、启动子序列、内含子序列、Kozak 序列、线粒体靶向序列、线粒体蛋白编码序列、3'UTR 序列、聚腺苷酸尾序列、第二 ITR 序列；

优选地，所述第一 ITR 序列包含 SEQ ID NO: 178 所示的序列，所述启动子序列包含 SEQ ID NO: 169 所示的序列，所述内含子序列包含 SEQ ID NO: 170 所示的序列，所述 Kozak 序列为 SEQ ID NO: 171，所述线粒体靶向序列包含 SEQ ID NO: 1 所示的序列，所述线粒体蛋白编码序列包含 SEQ ID NO: 6 所示的序列，所述 3'UTR 序列包含 SEQ ID NO: 13 所示的序列，所述聚腺苷酸尾序列包含 SEQ ID NO: 173 所示的序列，所述第二 ITR 序列包含 SEQ ID NO: 179 所示的序列。

30、根据权利要求 13-29 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包含与 SEQ ID NO: 174-176、180 所示的任一条序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

31、根据权利要求 13-29 任一项所述的重组核酸，其特征在于，包含与 SEQ ID NO: 180 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 相同的序列。

32、一种病毒载体，其包含权利要求 1-31 中任一项所述的重组核酸。

33、根据权利要求 32 所述的病毒载体，其特征在于，所述病毒载体是重组腺相关病毒（rAAV）载体。

34、根据权利要求 33 所述的病毒载体，其特征在于，所述 rAAV 载体是 rAAV2 载体。

35、一种药物组合物，其包含腺相关病毒（AAV），所述腺相关病毒包含权利要求 1-31 任一项所述的重组核酸。

36、根据权利要求 35 所述的药物组合物，其进一步包含其药学上可接受的赋形剂。

37、根据权利要求 36 所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的赋形剂包括磷酸盐缓冲盐水（PBS）、 α,α -海藻糖脱水物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 或其任意组合。

38、根据权利要求 36 所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的赋形剂选自磷酸盐缓冲盐水（PBS）、 α,α -海藻糖脱水物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、聚山梨酯 20、NaCl、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 K_2HPO_4 、泊洛沙姆 188 或其任意组合。

39、根据权利要求 36-38 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的赋形剂包括泊洛沙姆 188。

40、根据权利要求 39 所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的赋形剂包含 0.0001%-0.01% 泊洛沙姆 188。

41、根据权利要求 39 所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的赋形剂包含 0.001% 泊洛沙姆 188。

42、根据权利要求 39-41 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药学上可接受的赋形剂还包含一种或多种盐。

43、根据权利要求 42 所述的药物组合物，其特征在于，所述一种或多种盐包括 NaCl、 Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 。

44、根据权利要求 43 所述的药物组合物，其特征在于，

- a) 所述 NaCl 的浓度为 5-15 mg/mL；优选的，所述 NaCl 的浓度为 9 mg/mL；
- b) 所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.1-0.5 mg/mL；优选的，所述 KH_2PO_4 的浓度为 0.144 mg/mL；和/或
- c) 所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.5-1 mg/mL；优选的，所述 Na_2HPO_4 的浓度为 0.795 mg/mL。

45、根据权利要求 35-44 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的 pH 为 7.2-7.4。

46、根据权利要求 45 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的 pH 为 7.3。

47、根据权利要求 35-46 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的病毒滴度为至少 1.0×10^{10} vg/mL、至少 3.0×10^{10} vg/mL、至少 6.0×10^{10} vg/mL。

48、根据权利要求 47 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的病毒滴度为至少 9.0×10^{10} vg/mL。

49、根据权利要求 35-48 任一项所述的药物组合物，当所述药物组合物经过五个冷冻/解冻循环后，与所述五个冷冻/解冻循环之前的病毒效价相比，所述药物组合物保留了至少 60% 的病毒滴度。

50、一种根据权利要求 35-49 任一项所述的药物组合物在制备用于治疗眼部疾病的药物中的用途。

51、根据权利要求 50 所述的用途，其特征在于，所述眼部疾病是莱伯氏遗传性视神经病变 (LHON)。

52、根据权利要求 50 或 51 所述的用途，其特征在于，通过眼内或玻璃体内注射来施用所述药物组合物。

53、根据权利要求 52 所述的用途，其特征在于，所述药物组合物通过玻璃体内注射给药。

54、根据权利要求 50-53 任一项所述的用途，其特征在于，在每个眼中施用 0.01-0.1mL 的所述药物组合物。

55、根据权利要求 54 所述的用途，其特征在于，在每个眼中施用 0.045-0.055mL 的所述药物组合物。

56、根据权利要求 50-55 任一项所述的用途，其特征在于，在每个眼中施用至少 1.5×10^9 vg 剂量的腺相关病毒；优选地，施用至少 3.0×10^9 vg 剂量的腺相关病毒。

57、根据权利要求 50-55 任一项所述的用途，其特征在于，在每个眼中施用至少 4.5×10^9 vg 剂量的腺相关病毒。

58、根据权利要求 50-57 任一项所述的用途，进一步包括对患者施用皮质类固醇。

59、根据权利要求 58 所述的用途，其特征在于，所述皮质类固醇包含泼尼松或甲基泼尼松。

60、根据权利要求 59 所述的用途，其特征在于，所述皮质类固醇为泼尼松。

61、根据权利要求 58-60 任一项所述的用途，其特征在于，在施用所述药物组合物之前大约 2 天开始施用所述皮质类固醇。

62、根据权利要求 58-61 任一项所述的用途，其特征在于，口服所述皮质类固醇。

63、根据权利要求 58-62 任一项所述的用途，其特征在于，在开始施用所述皮质类固醇后，持续施用大约 28 天。

64、根据权利要求 58-63 任一项所述的用途，其特征在于，在开始施用所述类固醇后，每天施用，并且每次持续一周施用后减少施用剂量。

65、根据权利要求 58-64 任一项所述的用途，其特征在于，所述皮质类固醇的用量为：在开始施用 时，每日给药 40 mg，持续一周，然后每日给药 30 mg，持续一周，然后每日给药 20 mg，持续一周，然后每日给药 10 mg，持续一周。

66、根据权利要求 50-65 任一项所述的用途，进一步包括对患者施用磷酸肌酸钠。

67、根据权利要求 66 所述的用途，其特征在于，所述磷酸肌酸钠是通过静脉注射给药的。

68、根据权利要求 50-67 任一项所述的用途，其特征在于，与没有施用含有所述重组核酸的药物组合物相比，施用所述药物组合物产生更高的平均视力恢复水平。