



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202242124 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：111101402

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 13 日

(51)Int. Cl.：

*C12N15/861 (2006.01)**C07K14/075 (2006.01)**A61K48/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/01/14

美國

63/137,497

(71)申請人：美商史崔德生物公司 (美國) STRIDEBIO, INC. (US)

美國

(72)發明人：史密斯 詹姆斯 肯農 SMITH, JAMES KENNON (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：6 共 208 頁

(54)名稱

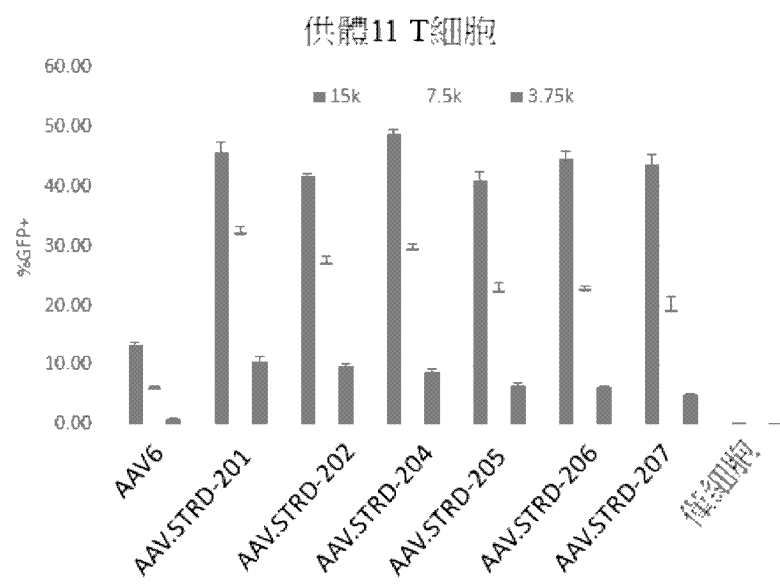
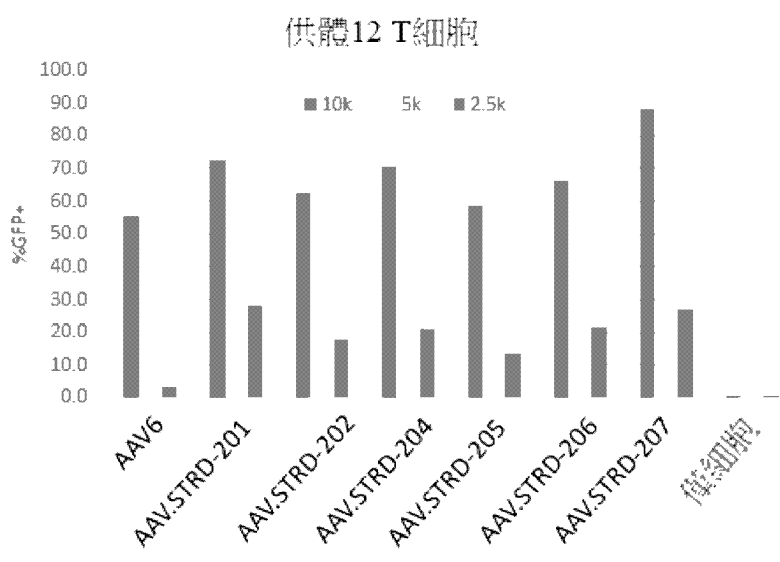
靶向 T 細胞之 A A V 載體

(57)摘要

本發明提供變異體 AAV 衣殼蛋白及包含其之 AAV 衣殼及病毒載體。與天然 AAV 衣殼序列相比，本文所述之病毒載體在所關注靶細胞，諸如 T 細胞中可具有增加的轉導。本發明亦提供將本發明之病毒載體及病毒衣殼投與至細胞或有需要之患者的方法。

The disclosure provides variant AAV capsid proteins and AAV capsids and virus vectors comprising the same. The virus vectors described herein may have increased transduction in a target cell of interest, such as a T-cell, compared to native AAV capsid sequences. The disclosure also provides methods of administering the virus vectors and virus capsids of the disclosure to a cell or to a patient in need thereof.

指定代表圖：



【圖 4】



【發明摘要】

【中文發明名稱】 靶向T細胞之AAV載體

【英文發明名稱】 AAV VECTORS TARGETING T-CELLS

【中文】

本發明提供變異體AAV衣殼蛋白及包含其之AAV衣殼及病毒載體。與天然AAV衣殼序列相比，本文所述之病毒載體在所關注靶細胞，諸如T細胞中可具有增加的轉導。本發明亦提供將本發明之病毒載體及病毒衣殼投與至細胞或需要之患者的方法。

【英文】

The disclosure provides variant AAV capsid proteins and AAV capsids and virus vectors comprising the same. The virus vectors described herein may have increased transduction in a target cell of interest, such as a T-cell, compared to native AAV capsid sequences. The disclosure also provides methods of administering the virus vectors and virus capsids of the disclosure to a cell or to a patient in need thereof.

【指定代表圖】 圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 靶向T細胞之AAV載體

【英文發明名稱】 AAV VECTORS TARGETING T-CELLS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於來自腺相關病毒(AAV)之變異體衣殼蛋白及包含其之病毒衣殼及病毒載體。特定言之，本發明係關於變異體AAV衣殼蛋白及包含其之AAV衣殼，其可併入病毒載體中以賦予增強T細胞之活體內及/或離體細胞轉導的表型。

【先前技術】

【0002】 腺相關病毒(AAV)係一種小型單股DNA病毒，其屬於細小病毒科之依賴病毒屬。由於AAV能夠感染多種細胞及組織類型、缺乏致病性、免疫原性低以及能夠有效轉導非分裂細胞，因此AAV係用於基因療法之有前景的病毒載體。每種已知的AAV血清型均具有不同的感染特定細胞類型之能力。

【0003】 人們對使用AAV靶向T細胞感興趣。例如，AAV靶向T細胞可用於基因療法，以預防、限制及/或逆轉T細胞耗竭。T細胞耗竭係在許多慢性感染及癌症期間出現的一種T細胞功能障礙狀態，且亦已被證明會降低CAR-T療法的有效性。然而，AAV通常不以高水準轉導T細胞。

【0004】 因此，此項技術中需要能夠以增強的轉導效率靶向T細胞之經改良AAV載體。

【發明內容】

【0005】 本發明係關於包含一或多種轉導相關肽之腺相關病毒(AAV)衣殼蛋白，以及包含其之AAV衣殼及病毒載體。所揭示之轉導相關肽可增強AAV載體向所需細胞類型，諸如T細胞的細胞轉導。

【0006】 本發明提供包含衣殼蛋白之重組腺相關病毒(AAV)載體，其中該衣殼蛋白包含具有SEQ ID NO: 17至23中任一者之序列的轉導相關肽。在一些實施

方案中，衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 1具有至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，轉導相關肽取代對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸454-460的胺基酸。在一些實施例中，衣殼蛋白包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12及14，或與其至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。

【0007】 本發明提供包含衣殼蛋白之重組AAV載體，其中衣殼蛋白包含SEQ ID NO: 1之序列，其中SEQ ID NO: 1之胺基酸454-460經包含序列X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 24)之轉導相關肽取代。在一些實施例中，X1不為G，X2不為S，X3不為A，X4不為Q，X5不為N，X6不為K，及/或X7不為D。在一些實施例中，X1為H、M、A、Q、V或S。在一些實施例中，X2為A或T。在一些實施例中，X3為P或T。在一些實施例中，X4為R或D。在一些實施例中，X5為V、Q、C、S或D。在一些實施例中，X6為E、A或P。在一些實施例中，X7為E、G、N、T或A。在一些實施例中，X1為H，X2為A，X3為P，X4為R，X5為V，X6為E，且X7為E。在一些實施例中，X1為M，X2為A，X3為P，X4為R，X5為Q，X6為E，且X7為G。在一些實施例中，X1為H，X2為T，X3為T，X4為D，X5為C，X6為A，且X7為N。在一些實施例中，X1為A，X2為A，X3為P，X4為R，X5為S，X6為E，且X7為T。在一些實施例中，X1為Q，X2為A，X3為P，X4為R，X5為Q，X6為E，且X7為G。在一些實施例中，X1為V，X2為A，X3為P，X4為R，X5為D，X6為P，且X7為A。在一些實施例中，X1為S，X2為A，X3為P，X4為R，X5為S，X46為E，且X7為N。

【0008】 在一些實施例中，衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 1具有至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 1具有約99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，衣殼蛋白包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID

NO: 2、4、6、8、10、12及14。

【0009】 本發明提供包含衣殼蛋白之重組AAV載體，其中衣殼蛋白包含具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的轉導相關肽，其中該轉導相關肽相對於SEQ ID NO: 1取代胺基酸454-460。在一些實施例中，轉導相關肽具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列。

【0010】 本發明提供編碼具有SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12及14中任一者之序列之重組AAV衣殼蛋白的核酸。在一些實施例中，核酸包含選自由SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13及15組成之群的序列。在一些實施例中，核酸為DNA序列。在一些實施例中，核酸為RNA序列。本發明提供包含本文揭示之任一種核酸的表現載體。本發明進一步提供包含本文揭示之任一種核酸或本文揭示之任一種表現載體的細胞。

【0011】 在一些實施例中，本文揭示之任一種重組AAV載體進一步包含經衣殼蛋白包裹之貨物核酸。在一些實施例中，貨物核酸編碼治療性蛋白質或治療性RNA。在一些實施例中，與不包含轉導相關肽之AAV載體相比，AAV載體展現增加的向細胞中之轉導。在一些實施例中，細胞為T細胞。在一些實施例中，與不包含轉導相關肽之AAV載體相比，AAV載體展現增加的向T細胞之細胞核中之轉導。在一些實施例中，與不包含轉導相關肽之AAV載體相比，AAV載體展現增加的向T細胞之胞質液中之轉導。

【0012】 本發明提供組合物，其包含本文揭示之任一種重組AAV載體、本文揭示之任一種核酸、本文揭示之任一種表現載體或本文揭示之任一種細胞。本發明進一步提供醫藥組合物，其包含本文揭示之任一種細胞或本文揭示之任一種重組AAV載體；及醫藥學上可接受之載體。

【0013】 本發明提供將AAV載體遞送至細胞中之方法，其包含使細胞與本文揭示之任一種AAV載體接觸。在一些實施例中，細胞接觸係在活體外、離體或活體內進行。在一些實施例中，細胞為T細胞。本發明提供治療有需要之個體

的方法，其包含向該個體投與有效量的本文揭示之任一種AAV載體。本發明提供治療有需要之個體的方法，其包含向該個體投與已與本文揭示之任一種AAV載體離體接觸的細胞。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，個體為人類。本發明提供用作藥劑的本文揭示之任一種AAV載體。本發明亦提供本文揭示之任一種AAV載體，用於治療有需要之個體的方法。

【0014】 此等及其他實施例將在下文所述之實施方式中更詳細地闡述。

【圖式簡單說明】

【0015】

圖1示出與野生型AAV6相比，對於包含變異體衣殼之各種AAV載體，使用實例2中所述之製造方法獲得的總載體基因體(vg)體積產量。

圖2示出來自野生型AAV6或包含指定AAV6衣殼變異體之AAV載體轉導之T細胞之顯微分析的影像。各AAV載體均包裝有一個GFP轉殖基因。如所指示，使用不同感染複數(MOI)在經AAV載體轉導細胞後獲得影像。

圖3A-3C示出用野生型AAV6或包含變異體衣殼之指定AAV轉導之T細胞之流動式細胞測量術分析的結果，各AAV均包裝有GFP轉殖基因。圖3A示出所測試細胞樣品之大小及粒度(亦即，前向散射及側向散射)，從中鑑別了所關注細胞群體(在圖中圈出)。圖3B僅示出選擇用於分析之細胞群體的大小及粒度。圖3C示出對於所關注細胞群體量測之螢光(FITC)信號。與用野生型AAV6轉導之細胞相比，用包含STRD-207衣殼之AAV載體轉導之細胞的螢光增加。

圖4示出獲自用野生型AAV6或包含所指示衣殼變異體之各AAV進行之流動式細胞測量術實驗的GFP陽性T細胞百分比圖。T細胞源自兩個不同的人類供體(供體11及供體12)。如所指示，使用不同的MOI (供體12 T細胞為10,000、5,000及2,500，且供體11 T細胞為15,000、7,500及3,750)。

圖5A及5B為氣泡圖，其描繪在如實例1中所述之針對T細胞轉導的三輪進化及選擇之後，自活化T細胞之細胞核部分(圖5A)及細胞質部分(圖5B)獲得的包含變

異體衣殼之個別AAV的分離物。各氣泡代表不同的衣殼蛋白胺基酸序列，其中氣泡之半徑與對應文庫中該變異體之讀段數目成正比。y軸代表絕對讀段數目。為便於可視化，資料沿x軸分佈。選擇優勢分離物進行定序分析。

圖6示出在富含T細胞之細胞核部分或細胞質部分之AAV載體中鑑別之轉導相關肽的序列。此等轉導相關肽位於衣殼蛋白之胺基酸464-456處，其中胺基酸編號對應於野生型AAV6 (SEQ ID NO: 1)。圖6中示出之序列從上至下依次對應於SEQ ID NO: 17-23。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0016】 本申請案主張2021年1月14日申請之美國臨時申請案第63/137,497號的優先權，該申請案之內容以引用之方式整體併入本文中。

電子提交之文字檔案之描述

【0017】 本文電子提交之文字檔案的內容以引用方式整體併入：序列表之電腦可讀格式複本(檔案名稱：STRD_022_01WO Sequence Listing.txt，記錄日期為2022年1月4日，檔案大小為163.4千位元組)。

【0018】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬技術領域之一般技術者通常所理解相同的含義。在本文之實施方式中使用之術語僅出於描述特定實施例之目的且不意欲進行限制。

【0019】 本文提及之所有出版物、專利申請案、專利、GenBank或其他寄存編號及其他參考文獻出於所有目的以引用方式整體併入。

【0020】 在本發明及所附申請專利範圍中，AAV衣殼蛋白中之所有胺基酸位置的指定係相對於VP1衣殼次單元編號。熟習此項技術者應理解，若將本文所述之修飾插入AAV cap基因中，則可能引起VP1、VP2及/或VP3衣殼次單元之修飾。替代地，衣殼次單元可獨立地表現以僅在衣殼次單元中之一或兩者(VP1、VP2、VP3、VP1 + VP2、VP1 + VP3或VP2 + VP3)中達成修飾。

定義

【0021】 在本文之描述及所附申請專利範圍中使用以下術語：

【0022】 除非上下文另有明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該」亦欲包括複數形式。

【0023】 此外，如本文所用之術語「約」在提及可量測之值(例如多核苷酸或多肽序列之長度、劑量、時間、溫度及諸如此類之量)時意欲涵蓋指定值之 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 或甚至 $\pm 0.1\%$ 之變化。

【0024】 同樣，如本文所用之「及/或」係指且涵蓋一或多個相關所列條目之任何及所有可能的組合，以及當在替代方案中解釋時缺少組合(「或」)。

【0025】 除非上下文另有指示，否則本文所述之各種特徵可明確旨在以任何組合使用。

【0026】 此外，本發明亦考慮在一些實施例中，可排除或省略本文所述之任一特徵或特徵組合。為進一步說明，例如，若說明書指示特定胺基酸可選自A、G、I、L及/或V，則該語言亦指示該胺基酸可選自該(等)胺基酸之任何子集，例如A、G、I或L；A、G、I或V；A或G；僅L等，如同此類子組合各自在本文中明確闡述一般。此外，此類語言亦指示，可放棄一或多個指定之胺基酸。舉例而言，在一些實施例中，胺基酸不為A、G或I；不為A；不為G或V等，如同每個該可能之放棄在本文中明確闡述一般。

【0027】 如本文所用之術語「減少(reduce/reduces/reduction)」及類似術語意謂減少至少約10%、約15%、約20%、約25%、約35%、約50%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約97%或更多。

【0028】 如本文所用之術語「增強(enhance/enhances/enhancement)」及類似術語指示增加至少約10%、約15%、約20%、約25%、約35%、約50%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%或更多。

【0029】 如本文所用之術語「細小病毒」涵蓋細小病毒科(Parvoviridae)，包括自主複製細小病毒及依賴病毒。自主細小病毒包括原細小病毒屬(*Protoparvovirus*)、紅細小病毒屬(*Erythroparvovirus*)、博卡病毒屬(*Bocaparvovirus*)及濃核病毒屬(*Densovirus*)亞科之成員。例示性自主細小病毒包括但不限於小鼠微小病毒、牛細小病毒、犬細小病毒、雞細小病毒、貓泛白血球症病毒、貓細小病毒、鵝細小病毒、H1細小病毒、番鴨細小病毒、B19病毒及現在已知或後來發現之任何其他自主細小病毒。其他自主細小病毒為熟習此項技術者已知的。參見例如BERNARD N. FIELDS等人, VIROLOGY, 第2卷, 第69章(第4版, Lippincott-Raven Publishers；Cotmore等人Archives of Virology DOI 10.1007/s00705-013-1914-I)。術語「個體(subject)」、「個體(individual)」及「患者」在本文中可互換使用以指脊椎動物，諸如哺乳動物。哺乳動物可為例如小鼠、大鼠、兔、貓、狗、豬、羊、馬、非人靈長類動物(例如食蟹猴、黑猩猩)或人類。亦考慮活體內獲得或活體外培養之個體的組織、細胞或其衍生物。人類個體可為成人、青少年、兒童(2歲至14歲)、嬰兒(1個月至24個月)或新生兒(最多1個月)。在一些實施例中，成人為約65歲或以上、或約60歲或以上的老年人。在一些實施例中，個體為孕婦或打算懷孕的婦女。在一些實施例中，個體「需要」本文所述之方法。

【0030】 如本文所用之術語「腺相關病毒」(AAV)包括但不限於1型AAV、2型AAV、3型(包括3A型及3B型) AAV、4型AAV、5型AAV、6型AAV、7型AAV、8型AAV、9型AAV、10型AAV、11型AAV、12型AAV、13型AAV、rh32.33型AAV、rh8型AAV、rh10型AAV、rh74型AAV、hu.68型AAV、禽AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、羊AAV、蛇AAV、髭頰蜥AAV、AAV2i8、AAV2g9、AAV-LK03、AAV7m8、AAV Anc80、AAV PHP.B及現在已知或後來發現之任何其他AAV。例如，參見BERNARD N. FIELDS等人，VIROLOGY，第2卷，第69章(第4版，Lippincott-Raven Publishers)。已鑑別出多

種AAV血清型及演化支(例如，參見Gao等人(2004) J. Virology 78:6381-6388；Moris等人(2004) Virology 333:375-383；及表2)。

[(0031)] 如本文所用之術語「嵌合AAV」係指包含衣殼蛋白之AAV，該衣殼蛋白具有衍生自兩種或更多種不同AAV血清型之區、域及/或個別胺基酸。在一些實施例中，嵌合AAV包含衣殼蛋白，該衣殼蛋白包含衍生自第一AAV血清型之第一區及衍生自第二AAV血清型之第二區。在一些實施例中，嵌合AAV包含衣殼蛋白，該衣殼蛋白包含衍生自第一AAV血清型之第一區、衍生自第二AAV血清型之第二區及衍生自第三AAV血清型之第三區。在一些實施例中，嵌合AAV可包含衍生自AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11及/或AAV12中之兩者或更多者的區、域、個別胺基酸。舉例而言，嵌合AAV可包括如下文(表1)所示之來自第一及第二AAV血清型之區、域及/或個別胺基酸，其中AAVX:Y指示包括衍生自AAVX及AAVY之序列的嵌合AAV。

表1：嵌合AAV

		第 2 AAV血清型											
		AAV1	AAV2	AAV3	AAV4	AAV5	AAV6	AAV7	AAV8	AAV9	AAV10	AAV11	AAV12
第 1 AAV血清型	AAV1	NC	AAV1:2	AAV1:3	AAV1:4	AAV1:5	AAV1:6	AAV1:7	AAV1:8	AAV1:9	AAV1:10	AAV1:11	AAV1:12
	AAV2	AAV2:1	NC	AAV2:3	AAV2:4	AAV2:5	AAV2:6	AAV2:7	AAV2:8	AAV2:9	AAV2:10	AAV2:11	AAV2:12
	AAV3	AAV3:1	AAV3:2	NC	AAV3:4	AAV3:5	AAV3:6	AAV3:7	AAV3:8	AAV3:9	AAV3:10	AAV3:11	AAV3:12
	AAV4	AAV4:1	AAV4:2	AAV4:3	NC	AAV4:5	AAV4:6	AAV4:7	AAV4:8	AAV4:9	AAV4:10	AAV4:11	AAV4:12
	AAV5	AAV5:1	AAV5:2	AAV5:3	AAV5:4	NC	AAV5:6	AAV5:7	AAV5:8	AAV5:9	AAV5:10	AAV5:11	AAV5:12
	AAV6	AAV6:1	AAV6:2	AAV6:3	AAV6:4	AAV6:5	NC	AAV6:7	AAV6:8	AAV6:9	AAV6:10	AAV6:11	AAV6:12
	AAV7	AAV7:1	AAV7:2	AAV7:3	AAV7:4	AAV7:5	AAV7:6	NC	AAV7:8	AAV7:9	AAV7:10	AAV7:11	AAV7:12
	AAV8	AAV8:1	AAV8:2	AAV8:3	AAV8:4	AAV8:5	AAV8:6	AAV8:7	NC	AAV8:9	AAV8:10	AAV8:11	AAV8:12
	AAV9	AAV9:1	AAV9:2	AAV9:3	AAV9:4	AAV9:5	AAV9:6	AAV9:7	AAV9:8	NC	AAV9:10	AAV9:11	AAV9:12
	AAV10	AAV10:1	AAV10:2	AAV10:3	AAV10:4	AAV10:5	AAV10:6	AAV10:7	AAV10:8	AAV10:9	NC	AAV10:11	AAV10:12
	AAV11	AAV11:1	AAV11:2	AAV11:3	AAV11:4	AAV11:5	AAV11:6	AAV11:7	AAV11:8	AAV11:9	AAV11:10	NC	AAV11:12
	AAV12	AAV12:1	AAV12:2	AAV12:3	AAV12:4	AAV12:5	AAV12:6	AAV12:7	AAV12:8	AAV12:9	AAV12:10	AAV12:11	NC

[(0032)] 藉由在一個衣殼蛋白中包括來自多種AAV血清型之個別胺基酸或區域，可獲得具有單獨衍生自多種AAV血清型之多種所需性質的衣殼蛋白。

[(0033)] 各種AAV血清型及自主細小病毒之基因體序列以及天然末端重複(TRL)、Rep蛋白及衣殼蛋白之序列為此項技術中已知的。此類序列可參見文獻或諸如GenBank之公共資料庫。例如，參見GenBank寄存編號NC_002077、

NC_001401 、 NC_001729 、 NC_001863 、 NC_001829 、 NC_001 862 、 AAB95450.1 、 NC_000883 、 NC_001701 、 NC_001510 、 NC_006152 、 NC_006261 、 AF063497 、 U89790 、 AF043303 、 AF028705 、 AF028704 、 J02275 、 J01901 、 J02275 、 X01457 、 AF288061 、 AH009962 、 AY028226 、 AY028223 、 NC_001358 、 NC_001540 、 AF513851 、 AF513852 、 AY530579 ；其關於教示細小病毒以及AAV核酸及胺基酸序列之揭示內容以引用方式併入本文中。亦參見例如Srivistava等人(1983) J. Virology 45:555 ； Chiorini等人(1998) J Virology 71:6823 ； Chiorini等人(1999) J. Virology 73: 1309 ； Bantel-Schaal等人(1999) J Virology 73:939 ； Xiao等人(1999) J Virology 73:3994 ； Muramatsu等人(1996) Virology 221:208 ； Shade等人(1986) J. Virol. 58:921 ； Gao等人(2002) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 99:11854 ； Moris等人(2004) Virology 33:375-383 ； 國際專利公開案WO 00/28061 、 WO 99/61601 、 WO 98/11244 ； 及美國專利第6,156,303號 ； 其關於教示細小病毒以及AAV核酸及胺基酸序列之揭示內容以引用方式併入本文中。亦參見表2。自主細小病毒及AAV之衣殼結構更詳細描述於BERNARD N. FIELDS 等人， VIROLOGY， 第2卷， 第69及70章(第4版， Lippincott-Raven Publishers)中。亦參見AAV2 (Xie等人(2002) Proc. Nat. Acad. Sci. 99: 10405-10) 、 AAV9 (DiMattia等人(2012) J. Virol. 86:6947-6958) 、 AAV8 (Nam 等人(2007) J. Virol. 81: 12260-12271) 、 AAV6 (Ng 等人(2010) J. Virol. 84:12945-12957) 、 AAV5 (Govindasamy等人(2013) J. Virol. 87, 11187-11199) 、 AAV4 (Govindasamy等人(2006) J. Virol. 80:11556-11570) 、 AAV3B (Lerch等人(2010) Virology 403:26-36) 、 BPV (Kailasan等人(2015) J. Virol. 89:2603-2614)及CPV (Xie等人(1996) J. Mol. Biol. 6:497-520及Tsao等人(1991) Science 251:1456-64)之晶體結構的描述。

表2

	GenBank 寄存編號		GenBank 寄存編號		GenBank 寄存編號
完整基因體		演化支 C		Rh57	AY530569
腺相關病毒1	NC_002077, AF063497	Hu9	AY530629	Rh50	AY530563
腺相關病毒2	NC_001401	Hu10	AY530576	Rh49	AY530562
腺相關病毒3	NC_001729	Hu11	AY530577	Hu39	AY530601
腺相關病毒3B	NC_001863	Hu53	AY530615	Rh58	AY530570
腺相關病毒4	NC_001829	Hu55	AY530617	Rh61	AY530572
腺相關病毒5	Y18065, AF085716	Hu54	AY530616	Rh52	AY530565
腺相關病毒6	NC_001862, AAB95450.1	Hu7	AY530628	Rh53	AY530566
禽 AAV ATCC VR-865	AY186198, AY629583, NC_004828	Hu18	AY530583	Rh51	AY530564
禽 AAV 株 DA-1	NC_006263, AY629583	Hu15	AY530580	Rh64	AY530574
牛 AAV	NC_005889, AY388617, AAR26465	Hu16	AY530581	Rh43	AY530560
AAV11	AAT46339, AY631966	Hu25	AY530591	AAV8	AF513852
AAV12	ABI16639, DQ813647	Hu60	AY530622	Rh8	AY242997
演化支 A		Ch5	AY243021	Rh1	AY530556
AAV1	NC_002077, AF063497	Hu3	AY530595	演化支 F	
AAV6	NC_001862	Hu1	AY530575	Hu14 (AAV9)	AY530579
Hu.48	AY530611	Hu4	AY530602	Hu31	AY530596
Hu 43	AY530606	Hu2	AY530585	Hu32	AY530597
Hu 44	AY530607	Hu61	AY530623	HSC1	MI332400.1
Hu 46	AY530609	演化支 D		HSC2	MI332401.1
演化支 B		Rh62	AY530573	HSC3	MI332402.1
Hu. 19	AY530584	Rh48	AY530561	HSC4	MI332403.1
Hu. 20	AY530586	Rh54	AY530567	HSC5	MI332405.1
Hu 23	AY530589	Rh55	AY530568	HSC6	MI332404.1
Hu22	AY530588	Cy2	AY243020	HSC7	MI332407.1
Hu24	AY530590	AAV7	AF513851	HSC8	MI332408.1

Hu21	AY530587	Rh35	AY243000	HSC9	MI332409.1
Hu27	AY530592	Rh37	AY242998	HSC11	MI332406.1
Hu28	AY530593	Rh36	AY242999	HSC12	MI332410.1
Hu 29	AY530594	Cy6	AY243016	HSC13	MI332411.1
Hu63	AY530624	Cy4	AY243018	HSC14	MI332412.1
Hu64	AY530625	Cy3	AY243019	HSC15	MI332413.1
Hu13	AY530578	Cy5	AY243017	HSC16	MI332414.1
Hu56	AY530618	Rh13	AY243013	HSC17	MI332415.1
Hu57	AY530619	演化支 E		Hu68	
Hu49	AY530612	Rh38	AY530558	選 殖 分 離 物	
Hu58	AY530620	Hu66	AY530626	AAV5	Y18065, AF085716
Hu34	AY530598	Hu42	AY530605	AAV 3	NC_001729
Hu35	AY530599	Hu67	AY530627	AAV 3B	NC_001863
AAV2	NC_001401	Hu40	AY530603	AAV4	NC_001829
Hu45	AY530608	Hu41	AY530604	Rh34	AY243001
Hu47	AY530610	Hu37	AY530600	Rh33	AY243002
Hu51	AY530613	Rh40	AY530559	Rh32	AY243003
Hu52	AY530614	Rh2	AY243007	其他	
Hu T41	AY695378	Bb1	AY243023	Rh74	
Hu S17	AY695376	Bb2	AY243022	鬍 頰 蜥 AAV	
Hu T88	AY695375	Rh10	AY243015	蛇AAV	NC_006148.1
Hu T71	AY695374	Hu17	AY530582		
Hu T70	AY695373	Hu6	AY530621		
Hu T40	AY695372	Rh25	AY530557		
Hu T32	AY695371	Pi2	AY530554		
Hu T17	AY695370	Pi1	AY530553		
Hu LG15	AY695377	Pi3	AY530555		

【0034】 重組AAV (rAAV)載體可使用病毒產生細胞株在培養物中產生。術語「病毒產生細胞(viral production cell)」、「病毒產生細胞株(viral production cell line)」或「病毒產生細胞(viral producer cell)」係指用於產生病毒載體之細胞。HEK293及239T細胞係常用的病毒產生細胞株。下表8列出用於各種病毒載體之例示性病毒產生細胞株。rAAV之產生通常需要在細胞中存在三種元件：1) 側接有AAV反向末端重複(ITR)序列之轉殖基因，2) AAV rep及cap基因，及3)輔

助病毒蛋白序列。此三種元件可提供於一或多種質體上，且轉染或轉導至細胞中。

表8：例示性病毒產生細胞株

病毒載體	例示性病毒產生細胞株
腺病毒	HEK293、911、pTG6559、PER.C6、GH329、N52.E6、HeLa-E1、UR、VLI-293
腺相關病毒(AAV)	HEK293、Sf9
反轉錄病毒	HEK293
慢病毒	293T

【0035】 如本文所用之術語「感染複數」或「MOI」係指與細胞接觸之病毒粒子數。例如，經培養細胞可以介於約 1×10^2 至約 1×10^5 個病毒粒子/細胞範圍內之MOI與AAV接觸。

【0036】 如本文所用，術語「轉導」係指藉由病毒載體將核酸(例如轉殖基因)引入細胞中之過程。本文描述經修飾AAV衣殼蛋白(例如，變異體衣殼蛋白)及包含其之衣殼，其可併入病毒載體中以賦予增強活體內或離體細胞轉導的表型。如本文所用，「增強的轉導」、「增強的細胞轉導」及類似術語可指轉導增加約1.5倍至約100倍或更多倍。例如，轉導可增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍或更多倍。相對於野生型或天然AAV載體，可增強經修飾AAV (例如，包含衣殼變異體之AAV)的轉導。在一些實施例中，相對於在其他方面相同但缺少轉導相關肽之AAV載體，可增強包含轉導相關肽之AAV載體的轉導。

【0037】 術語「轉殖基因」係指用於細胞轉導之任何核酸序列，該細胞可為離體維持之細胞或生物體中之細胞。轉殖基因可為編碼序列、非編碼序列、cDNA、基因或其片段或部分、基因體序列、調控元件及諸如此類。「轉殖基因」生物體，諸如轉殖基因植物或轉殖基因動物係一種生物體，轉殖基因已被

遞送或引入至其中且轉殖基因可在轉殖基因生物體中表現以產生產物，該產物之存在可在生物體中賦予作用(例如，治療或有益作用)及/或表型(例如，期望的或改變的表型)。

【0038】 如本文所用之術語「向性」係指病毒優先進入某些細胞或組織中，隨後視情況表現(例如轉錄及視情況轉譯)細胞中之病毒基因體攜帶的序列，例如對於重組病毒，表現所關注異源核酸。

【0039】 熟習此項技術者應理解，自病毒基因體轉錄異源核酸序列可能不會在不存在反式作用因子之情況下啟動，例如，對於誘導型啟動子或以其他方式調節的核酸序列。在rAAV基因體之情況下，來自病毒基因體之基因表現可來自穩定整合的原病毒、來自非整合的游離基因體，以及病毒在細胞內可採取之任何其他形式。

【0040】 如本文所用之「全身向性」及「全身性轉導」(及等效術語)指示，本發明之病毒衣殼或病毒載體分別對全身組織(例如腦、肺、骨骼肌、心臟、肝、腎及/或胰臟)展現向性或轉導。在一些實施例中，觀測到肌肉組織(例如骨骼肌、膈肌及心肌)之全身性轉導。在一些實施例中，達成骨骼肌組織之全身性轉導。舉例而言，在一些實施例中，轉導基本上全身所有的骨骼肌(但轉導之效率可因肌肉類型而不同)。在一些實施例中，達成四肢肌肉、心肌及膈肌之全身性轉導。視情況，病毒衣殼或病毒載體係經由全身性途徑(例如諸如靜脈內、關節內或淋巴內之全身性途徑)來投與。

【0041】 替代地，在一些實施例中，衣殼或病毒載體係經局部遞送(例如至足墊、肌內、皮內、皮下、局部)。

【0042】 除非另有指示，否則「有效轉導」或「有效向性」或類似術語可藉由參考適宜對照來確定(例如轉導或向性分別為對照之至少約50%、約60%、約70%、約80%、約85%、約90%、約95%或更多)。在一些實施例中，病毒載體有效地轉導T細胞、骨骼肌、心肌、膈肌、胰臟(包括 β -胰島細胞)、脾、胃腸道

(例如上皮及/或平滑肌)、中樞神經系統細胞、肺、關節細胞及/或腎或對其具有有效向性。適宜對照將取決於多種因素，包括期望向性特徵。在一些實施例中，適宜對照為野生型或天然病毒。

【0043】 類似地，藉由參考適宜對照，可確定病毒是否「不能有效地轉導靶組織」或「對靶組織不具有有效向性」，或類似術語。在一些實施例中，病毒載體不能有效地轉導肝、腎、性腺及/或生殖細胞(亦即對其不具有有效向性)。在一些實施例中，組織(例如肝)之不期望轉導為期望靶組織(例如骨骼肌、膈肌、心肌及/或中樞神經系統細胞)之轉導水準的20%或更小、10%或更小、5%或更小、1%或更小、0.1%或更小。

【0044】 如本文所用，除非另有說明，否則術語「多肽」包括肽及蛋白質。

【0045】 「多核苷酸」為核苷酸鹼基之序列，且可為RNA、DNA或DNA-RNA雜合序列(包括天然存在及非天然存在之核苷酸二者)，但在代表性實施例中為單股或雙股DNA序列。

【0046】 如本文所用之「經分離」多核苷酸(例如「經分離DNA」或「經分離RNA」)意謂至少部分地與天然生物體或病毒之至少一些其他組分(例如細胞或病毒結構組分或通常發現與多核苷酸相關之其他多肽或核酸)分離的多核苷酸。在代表性實施例中，「經分離」核苷酸與起始材料相比富集至少約10倍、約100倍、約1000倍、約10,000倍或更多倍。

【0047】 同樣，「經分離」多肽意謂至少部分地與天然生物體或病毒之至少一些其他組分(例如細胞或病毒結構組分或通常發現之與多肽相關之其他多肽或核酸)分離的多肽。在一些實施例中，「經分離」多肽與起始材料相比富集至少約10倍、約100倍、約1000倍、約10,000倍或更多倍。

【0048】 如本文所用之「分離」或「純化」(或語法等效物)病毒載體意謂病毒載體至少部分地與起始材料中之至少一些其他組分分離。在一些實施例中，「經分離」或「經純化」之病毒載體與起始材料相比富集至少約10倍、100

倍、1000倍、10,000倍或更多倍。

【0049】 如本文所用，術語「轉導相關肽」係指可併入AAV載體中以改變AAV載體向任何細胞中之轉導的短胺基酸序列。轉導相關肽可能對AAV載體的轉導產生任何影響。例如，在一些實施例中，轉導相關肽增加AAV載體向所關注靶細胞中之轉導。在一些實施例中，轉導相關肽降低AAV載體向未經靶向之細胞中之轉導。轉導相關肽可插入至現有AAV衣殼序列中(亦即在序列中產生淨添加的胺基酸)，或其可替換AAV衣殼序列之現有部分(亦即不產生序列中之胺基酸數量的淨變化或減少)。

【0050】 「治療性多肽」或「治療性蛋白質」為可緩解、減輕、預防、延遲及/或穩定由細胞或個體中蛋白質缺失或缺陷引起之症狀的多肽，及/或為以其他方式賦予個體益處(例如抗癌效應或移植存活性之改良)的多肽。

【0051】 術語「治療(treat/treating/treatment of)」(及其語法變化形式)意謂個體病況之嚴重程度降低、至少部分地改良或穩定，及/或至少一種臨床症狀達成一定程度之緩解、減輕、減少或穩定，及/或疾病或病症之進展有所延遲。術語「個體」及術語「患者」在本文中可互換使用。

【0052】 術語「預防(prevent/preventing/prevention)」(及其語法變化形式)係指預防及/或延遲個體之疾病、病症及/或臨床症狀之發作，及/或相對於在無本發明之方法之情況下會發生的疾病、病症及/或臨床症狀之發作嚴重程度有所降低。預防可為完全的，例如完全無疾病、病症及/或臨床症狀。預防亦可為部分的，使得個體之疾病、病症及/或臨床症狀之發生及/或發作之嚴重程度小於無本發明時會發生的情況。

【0053】 如本文所用，「治療有效量」係指當投與至個體以治療疾病或疾病之至少一種臨床症狀時，足以影響對疾病或其症狀之此類治療的量。「治療有效量」可視例如疾病及/或疾病之症狀、疾病及/或疾病或病症之症狀之嚴重程度、欲治療患者之年齡、體重及/或健康狀況以及開處方醫師之判斷而變化。在

任何給定情況下，合適之量可由熟習此項技術者確定，或能夠藉由常規實驗來確定。

【0054】 如本文所用之術語「病毒載體」、「載體」或「基因遞送載體」係指病毒(例如AAV)粒子，其用作核酸遞送媒劑且包含包裝在病毒粒子內之載體基因體(例如病毒DNA [vDNA])。替代地，在一些情況下，術語「載體」可用於單獨指載體基因體/vDNA。

【0055】 「腺相關病毒載體」或「AAV載體」通常包含AAV衣殼及經AAV衣殼包裹之核酸(例如包含轉殖基因之核酸)。「AAV衣殼」係一種近球形的蛋白質殼，其包含約60個以T = 1二十面體對稱性締合及排列的「AAV衣殼蛋白」(在本文中可互換地稱為「AAV衣殼蛋白次單元」或「衣殼蛋白」)。本文所述之AAV載體的AAV衣殼包含複數個AAV衣殼蛋白。當AAV載體描述為包含AAV衣殼蛋白時，應理解，AAV載體包含AAV衣殼，其中AAV衣殼包含一或多個AAV衣殼蛋白。術語「病毒樣粒子(viral-like particle/virus-like particle)」係指不含有包含轉移卡匣或轉殖基因之任何載體基因體或核酸的蛋白質衣殼。術語「AAV載體」、「AAV衣殼」及「AAV衣殼蛋白」有時在本文中可互換使用。基於上下文，一般熟習此項技術者將能夠容易地推斷出所用特定術語的含義。

【0056】 在一些實施例中，AAV載體可含有包含「轉移卡匣」之核酸，亦即包含一或多個可藉由AAV遞送至細胞之序列的核酸。在一些實施例中，核酸為自互補的(亦即雙股)。在一些實施例中，核酸不為自互補的(亦即單股)。

【0057】 「rAAV載體基因體」或「rAAV基因體」為包含一或多個異源核酸序列之AAV基因體(亦即vDNA)。rAAV載體通常僅需要順式反向末端重複序列(TR)來生成病毒。所有其他病毒序列係可有可無的且可以反式供應(Muzyczka, (1992) Curr. Topics Microbiol. Immunol. 158:97)。通常，rAAV載體基因體將僅保留一或多個TR序列以最大化可經載體有效包裝之轉殖基因的大小。結構及非結

構蛋白編碼序列可以反式提供(例如自諸如質體之載體，或藉由將序列穩定整合至包裝細胞中)。在實施例中，rAAV載體基因體包含至少一個TR序列(例如AAV TR序列)，視情況兩個TR (例如兩個AAV TR)，其通常將在載體基因體之5'端及3'端且側接異源核酸，但無需與其鄰接。TR可彼此相同或不同。

【0058】 術語「末端重複序列」或「TR」包括任何病毒末端重複序列或合成序列，其形成髮夾結構且起反向末端重複序列的作用(亦即，介導所需功能，諸如復制、病毒包裝、整合及/或原病毒救援及諸如此類)。TR可為AAV TR或非AAV TR。例如，非AAV TR序列，諸如其他細小病毒(例如犬細小病毒(CPV)、小鼠細小病毒(MVM)、人類細小病毒B-19)序列或任何其他適合之病毒序列(例如作為SV40複製起點之SV40髮夾)可用作TR，其可藉由截短、取代、缺失、插入及/或添加進一步修飾。此外，TR可為部分或完全合成的，諸如授予Samulski等人之美國專利第5,478,745號中所述之「雙D序列」。

【0059】 「AAV末端重複序列」或「AAV TR」可來自任何AAV，包括但不限於血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或任何現在已知或後來發現之其他AAV (參見例如表2)。AAV末端重複序列不需要具有天然末端重複序列(例如，天然AAV TR序列可藉由插入、缺失、截短及/或錯義突變來改變)，只要末端重複序列介導所需功能，例如復制、病毒包裝、整合及/或原病毒救援及諸如此類即可。

【0060】 本發明之病毒載體另外可為如國際專利公開案WO00/28004及Chao等人(2000) Molecular Therapy 2:619中所述之「靶向」病毒載體(例如具有定向向性)及/或「雜合」細小病毒(亦即其中病毒TR及病毒衣殼來自不同的細小病毒)。

【0061】 本發明之病毒載體另外可為如國際專利公開案WO 01/92551 (其揭示內容以全文引用方式併入本文中)中所述之雙螺旋細小病毒粒子。因此，在一些

實施例中，雙股(雙螺旋)基因體可包裝至本發明之病毒衣殼中。

【0062】 此外，病毒衣殼或基因體元件可含有其他修飾，包括插入、缺失及/或取代。

【0063】 如本文所用之術語「胺基酸」涵蓋任何天然胺基酸、其經修飾形式及合成胺基酸。

【0064】 天然存在之左旋(L-)胺基酸顯示於表3中。

表3：胺基酸殘基及縮寫。

胺基酸殘基	縮寫	
	三字母代碼	單字母代碼
丙胺酸	Ala	A
精胺酸	Arg	R
天冬醯胺	Asn	N
天冬胺酸(天冬胺酸鹽)	Asp	D
半胱胺酸	Cys	C
麩醯胺酸	Gln	Q
麩胺酸(麩胺酸鹽)	Glu	E
甘胺酸	Gly	G
組胺酸	His	H
異白胺酸	Ile	I
白胺酸	Leu	L
離胺酸	Lys	K
甲硫胺酸	Met	M
苯丙胺酸	Phe	F
脯胺酸	Pro	P
絲胺酸	Ser	S
蘇胺酸	Thr	T
色胺酸	Trp	W
酪胺酸	Tyr	Y
纈胺酸	Val	V

【0065】 替代地，胺基酸可為經修飾胺基酸殘基(非限制性實例顯示於表4中)及/或可為藉由轉譯後修飾(例如乙醯化、醯胺化、甲醯化、羥基化、甲基化、磷酸化或硫酸化)修飾之胺基酸。

表4：經修飾胺基酸殘基

經修飾胺基酸殘基	縮寫
胺基酸殘基衍生物	
2-胺基己二酸	Aad
3-胺基己二酸	bAad
β-丙胺酸，β-胺基丙酸	bAla
2-胺基丁酸	Abu
4-胺基丁酸，六氫吡啶酸	4Abu
6-胺基己酸	Acp
2-胺基庚酸	Ahe
2-胺基異丁酸	Aib
3-胺基異丁酸	bAib
2-胺基庚二酸	Apm
第三丁基丙胺酸	t-BuA
瓜胺酸	Cit
環己基丙胺酸	Cha
2,4-二胺基丁酸	Dbu
鎖鏈素	Des
2,21-二胺基庚二酸	Dpm
2,3-二胺基丙酸	Dpr
N-乙基甘胺酸	EtGly
N-乙基天冬醯胺	EtAsn
高精胺酸	hArg
高半胱胺酸	hCys
高絲胺酸	hSer
羥離胺酸	Hyl
別-羥離胺酸	aHyl
3-羥脯胺酸	3Hyp
4-羥脯胺酸	4Hyp
異鎖鏈素	Ide
別-異白胺酸	alle
甲硫胺酸亞砷	MSO
N-甲基甘胺酸，肌胺酸	MeGly
N-甲基異白胺酸	MeIle
6-N-甲基離胺酸	MeLys
N-甲基纈胺酸	MeVal
2-萘基丙胺酸	2-Nal
正纈胺酸	Nva

正白胺酸	Nle
鳥胺酸	Orn
4-氯苯丙胺酸	Phe(4-Cl)
2-氟苯丙胺酸	Phe(2-F)
3-氟苯丙胺酸	Phe(3-F)
4-氟苯丙胺酸	Phe(4-F)
苯基甘胺酸	Phg
β-2-噻吩基丙胺酸	Thi

【0066】 此外，非天然存在之胺基酸可為「非天然」胺基酸(如Wang等人，Annu Rev Biophys Biomol Struct. 35:225-49 (2006)所述)。此等非天然胺基酸可有利地用於將所關注分子化學連接至AAV衣殼蛋白。

【0067】 「主動免疫反應」或「主動免疫性」之特徵在於「在遇到免疫原後宿主組織及細胞之參與。其涉及淋巴網狀組織中免疫勝任細胞之分化及增殖，從而導致抗體之合成或細胞介導之反應性之發展，或兩者皆有」。Herbert B. Herscovitz, Immunophysiology: Cell Function and Cellular Interactions in Antibody Formation, IMMUNOLOGY: BASIC PROCESSES 1 17 (Joseph A. Bellanti 編，1985)。換言之，在藉由感染或接種暴露于免疫原後，宿主產生主動免疫反應。主動免疫可與被動免疫形成對比，被動免疫係經由將預成型物質(抗體、轉移因子、胸腺移植物、介白素-2)自經主動免疫之宿主轉移至非免疫宿主來獲得。

【0068】 如本文所用之「保護性」免疫反應或「保護性」免疫性指示，免疫反應賦予個體一定之益處在於，其預防或減少疾病之發生。替代地，保護性免疫反應或保護性免疫性可用於治療及/或預防疾病，尤其癌症或腫瘤(例如藉由預防癌症或腫瘤形成、藉由使癌症或腫瘤消退及/或藉由預防轉移及/或藉由預防轉移性結節之生長)。保護效應可為完全的或部分的，只要治療之益處超過其任何缺點即可。

【0069】 如本文所用之術語「癌症」涵蓋腫瘤形成癌症。同樣，術語「癌性組織」涵蓋腫瘤。「癌細胞抗原」涵蓋腫瘤抗原。

【0070】術語「癌症」在此項技術中具有其理解之含義，例如，有可能擴散至身體之遠端位點之組織不受控生長(亦即轉移)。例示性癌症包括但不限於黑色素瘤、腺癌、胸腺瘤、淋巴瘤(例如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤)、肉瘤、肺癌、肝癌、結腸癌、白血病、子宮癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌、腎癌、胰臟癌、腦癌及現在已知或後來鑑別之任何其他癌症或惡性病況。在代表性實施例中，本發明提供治療及/或預防腫瘤形成癌症之方法。

【0071】術語「腫瘤」在此項技術中亦理解為例如多細胞生物體內未分化細胞之異常團塊。腫瘤可為惡性或良性的。在代表性實施例中，本文所揭示之方法用於預防及治療惡性腫瘤。

【0072】術語「治療癌症」、「癌症之治療」及等效術語欲指降低或至少部分地消除癌症之嚴重程度、及/或減緩及/或控制疾病之進展、及/或使疾病穩定。在一些實施例中，此等術語指示，防止或減少或至少部分地消除癌症之轉移、及/或防止或減少或至少部分地消除轉移性結節之生長。

【0073】術語「癌症之預防」或「預防癌症」及等效術語欲指該等方法至少部分地消除或減少及/或延遲癌症發作之發生率及/或嚴重程度。換言之，個體之癌症發作的可能性或概率可降低及/或個體之癌症發作可延遲。

經修飾AAV衣殼蛋白及包含其之衣殼

【0074】本發明提供AAV衣殼蛋白(VP1、VP2及/或VP3)變異體，以及包含其之病毒衣殼及病毒載體。各衣殼變異體包含一或多個轉導相關肽。轉導相關肽不存在於天然存在之AAV衣殼蛋白中，且在一些實施例中可賦予包含衣殼蛋白之AAV載體增強的向所關注靶細胞(例如T細胞)中之轉導。本文揭示之AAV衣殼蛋白變異體可為相對於現在已知或以後發現之任何AAV血清型之衣殼蛋白的變異體。在一些實施例中，AAV衣殼蛋白變異體為來自選自以下之AAV血清

型之衣殼蛋白的變異體：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛AAV及禽AAV。

a. AAV衣殼蛋白之修飾

【0075】 在一些實施例中，本文所述之轉導相關肽可賦予包含經修飾AAV衣殼蛋白之病毒載體一或多種所需特性，包括但不限於在活體外、活體內或離體增強各種細胞類型(例如T細胞)中之細胞轉導。在一些實施例中，本發明之衣殼蛋白可併入AAV載體中。在一些實施例中，與野生型AAV或包含不包含轉導相關肽之AAV衣殼蛋白的AAV病毒粒子或AAV病毒載體相比，包含衣殼蛋白之AAV載體具有增強的細胞轉導(例如增強的T細胞轉導)。在一些實施例中，本發明之AAV病毒粒子或載體亦可逃避中和抗體。

【0076】 本發明之轉導相關肽可取代野生型AAV衣殼蛋白之胺基酸序列，使得AAV衣殼蛋白序列中之胺基酸數目無淨增加或減少。在一些實施例中，與野生型AAV衣殼蛋白序列相比，用本發明之轉導相關肽取代野生型AAV衣殼蛋白之胺基酸序列可引起胺基酸之淨損失(例如缺失)。例如，轉導相關肽可取代來自以下任一種血清型之AAV衣殼蛋白中之一或多個胺基酸：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛AAV及禽AAV。在一些實施例中，本發明之轉導相關肽可插入至野生型AAV衣殼蛋白之胺基酸序列中，使得AAV衣殼蛋白序列中之胺基酸數目增加。

【0077】 在一些實施例中，AAV衣殼蛋白之修飾使得天然AAV衣殼蛋白之一或多個胺基酸殘基經天然衣殼序列中不存在之胺基酸取代。在一些實施例中，AAV衣殼蛋白之修飾使得以下胺基酸殘基中之一或多者經天然衣殼蛋白序列中不存在之胺基酸取代：454、455、456、457、458、459及460，其中胺基

酸編號係相對於野生型AAV6衣殼蛋白之VP1序列，或任何其他AAV血清型之衣殼蛋白中之對應殘基。在一些實施例中，AAV衣殼蛋白之修飾使得以下胺基酸殘基中之一或多者經缺失：454、455、456、457、458、459及460，其中胺基酸編號係相對於野生型AAV6衣殼蛋白之VP1序列，或任何其他AAV血清型之衣殼蛋白中之對應殘基。在一些實施例中，AAV衣殼蛋白之修飾使得胺基酸454、455、456、457、458、459及/或460中之一或多者相對於天然AAV6衣殼蛋白序列(SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列經取代。

【0078】 在一些實施例中，AAV衣殼蛋白包含序列X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 24)之轉導相關肽。在一些實施方案中，AAV衣殼蛋白包含序列X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 24)之轉導相關肽，其中衣殼蛋白為以下血清型中之任一者：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛AAV或禽AAV。在一些實施例中，包含選自SEQ ID NO: 1或25-34中任一者之胺基酸序列的AAV衣殼蛋白包含序列X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 24)之轉導相關肽。在一些實施例中，AAV衣殼蛋白包含天然AAV6衣殼蛋白序列(例如SEQ ID NO: 1)之序列，且進一步包含SEQ ID NO: 24之轉導相關肽。在一些實施例中，AAV衣殼蛋白包含與野生型AAV衣殼蛋白序列，諸如SEQ ID NO: 1或25-34之胺基酸序列具有至少約80%一致性，例如至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%、至少約99.5%或約100%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，本文揭示之AAV衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 1具有約99%一致性之胺基酸序列。

【0079】 SEQ ID NO: 24之轉導相關肽可用於取代所揭示AAV衣殼蛋白之胺基酸序列中任何地方的一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，SEQ ID NO: 24

之轉導相關肽可用於取代衣殼蛋白中之序列，其中該衣殼蛋白具有選自SEQ ID NO: 1及25-34中任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，序列SEQ ID NO: 24之轉導相關肽可插入至本文揭示之AAV衣殼蛋白的胺基酸序列中。在一些實施例中，用序列SEQ ID NO: 24之轉導相關肽取代本文所述之一或多種AAV衣殼蛋白的天然序列可使得自AAV衣殼蛋白之序列中刪除一或多個胺基酸。在一些實施例中，衣殼蛋白可包含SEQ ID NO: 1之序列，除了 SEQ ID NO: 1之胺基酸454-460經包含序列SEQ ID NO: 24之轉導相關肽取代。在一些實施例中，SEQ ID NO: 24用於取代野生型AAV衣殼蛋白之序列，使得所得序列包含至少一個、兩個、三個等不存在於野生型序列中之個別胺基酸。

【0080】 在一些實施例中，SEQ ID NO: 24包含一序列，其中X1不為G，X2不為S，X3不為A，X4不為Q，X5不為N，X6不為K，及/或X7不為D。在一些實施例中，X1為H、M、A、Q、V或S。在一些實施例中，X2為A或T。在一些實施例中，X3為P或T。在一些實施例中，X4為R或D。在一些實施例中，X5為V、Q、C、S或D。在一些實施例中，X6為E、A或P。在一些實施例中，X7為E、G、N、T或A。在一些實施例中，X1為H，X2為A，X3為P，X4為R，X5為V，X6為E，且X7為E。在一些實施例中，X1為M，X2為A，X3為P，X4為R，X5為Q，X6為E，且X7為G。在一些實施例中，X1為H，X2為T，X3為T，X4為D，X5為C，X6為A，且X7為N。在一些實施例中，X1為A，X2為A，X3為P，X4為R，X5為S，X6為E，在一些實施例中，X1為Q，X2為A，X3為P，X4為R，X5為Q，X6為E，且X7為G。在一些實施例中，X1為V，X2為A，X3為P，X4為R，X5為D，X6為P，X7為A。在一些實施例中，X1為S，X2為A，X3為P，X4為R，X5為S，X46為E，且X7為N。

【0081】 在一些實施例中，轉導相關肽具有X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7之胺基酸序列，其中X1 = H、M、Q、V或S；X2 = A或T；X3 = P或T；X4 = R或D；

X5 = V、Q、C、S或D；X6 = E、A或P；且X7 = E、G、N、T或A (SEQ ID NO: 16)。在一些實施例中，轉導相關肽具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列。

【0082】 在一些實施例中，AAV衣殼蛋白包含具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列的轉導相關肽。在一些實施例中，具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列的轉導相關肽取代AAV衣殼蛋白之一或多個胺基酸。本發明提供以下任一種血清型之AAV衣殼蛋白的變異體：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛AAV及禽AAV，其中AAV衣殼蛋白變異體包含胺基酸序列，該胺基酸序列包含具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列的轉導相關肽。在一些實施例中，AAV衣殼蛋白包含選自SEQ ID NO: 1及25-34中任一者之胺基酸序列，但其中一或多個胺基酸經具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列的轉導相關肽取代。

【0083】 在一些實施例中，具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列的轉導相關肽取代以下血清型中任一者之AAV衣殼蛋白之一或多個胺基酸：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛AAV及禽AAV。在一些實施例中，具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列的轉導相關肽取代AAV衣殼蛋白之一或多個胺基酸，該AAV衣殼蛋白包含選自SEQ ID NO: 1及25-34中任一者之胺基酸序列。

【0084】 在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ ID NO: 1)之胺基酸454-460經包含序列SEQ ID NO: 17-23中之任一者的轉導相關肽取代。在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ ID NO: 1)之胺基酸454-460經序列SEQ ID NO: 17之轉導相關肽取代。在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ

ID NO: 1)之胺基酸454-460經序列SEQ ID NO: 18之轉導相關肽取代。在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ ID NO: 1)之胺基酸454-460經序列SEQ ID NO: 19之轉導相關肽取代。在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ ID NO: 1)之胺基酸454-460經序列SEQ ID NO: 20之轉導相關肽取代。在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ ID NO: 1)之胺基酸454-460經序列SEQ ID NO: 21之轉導相關肽取代。在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ ID NO: 1)之胺基酸454-460經序列SEQ ID NO: 22之轉導相關肽取代。在一些實施例中，天然AAV6衣殼蛋白(例如SEQ ID NO: 1)之胺基酸454-460經序列SEQ ID NO: 23之轉導相關肽取代。

【0085】 在一些實施例中，AAV衣殼蛋白包含選自由SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12及14組成之群的胺基酸序列，或與其至少約80%一致之序列。例如，在一些實施例中，AAV衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12或14中之任一者至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%一致、至少約99.5%或約100%一致的胺基酸序列。

b. AAV衣殼蛋白之其他修飾

【0086】 本發明考慮欲修飾之AAV衣殼蛋白可為天然存在之AAV衣殼蛋白(例如AAV2、AAV3a或3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10或AAV11衣殼蛋白或表2中所示之任一AAV)，但不限於此。熟習此項技術者應理解，對AAV衣殼蛋白之多種操縱為此項技術中已知的，且本發明不限於天然存在之AAV衣殼蛋白之修飾。舉例而言，欲修飾之衣殼蛋白與天然AAV相比可能已具有變化(例如衍生自天然AAV衣殼蛋白，例如AAV2、AAV3a、AAV3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12或現在已知或後來發現之任何其他AAV)。在一些實施例中，衣殼蛋白可為工程化AAV，諸如AAV2i8、AAV2g9、AAV-LK03、AAV7m8、

AAV Anc80、AAV PHP.B。此類AAV衣殼蛋白亦在本發明之範疇內。

【0087】 在一些實施例中，AAV衣殼蛋白為嵌合的。例如，嵌合AAV衣殼蛋白可包含衍生自兩種或更多種AAV血清型或三種或更多種AAV血清型之序列。嵌合AAV衣殼蛋白可包含衍生自兩種或更多種以下AAV血清型之序列：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛AAV及禽AAV。

【0088】 因此，在一些實施例中，欲修飾之AAV衣殼蛋白可衍生自天然AAV，但進一步包含插入及/或取代至衣殼蛋白中之一或多個外源序列(例如天然病毒之外源)及/或已藉由缺失一或多個胺基酸而改變。因此，當本文提及特定AAV衣殼蛋白(例如AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10或AAV11衣殼蛋白或來自表2中所示之任一AAV的衣殼蛋白等)時，其意欲涵蓋天然衣殼蛋白以及具有除本發明之修飾以外之變化的衣殼蛋白。此類變化包括取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，與天然AAV衣殼蛋白序列相比，衣殼蛋白包含1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個或20個、少於20個、少於30個、少於40個、少於50個、少於60個或少於70個插入其中之胺基酸(本發明之胺基酸序列取代除外)。在實施例中，與天然AAV衣殼蛋白序列相比，衣殼蛋白包含1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個或20個、少於20個、少於30個、少於40個、少於50個、少於60個或少於70個胺基酸取代(根據本發明之轉導相關肽除外)。在一些實施例中，與天然AAV衣殼蛋白序列相比，衣殼蛋白包含1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、

19個或20個、少於20個、少於30個、少於40個、少於50個、少於60個或少於70個胺基酸之缺失(本發明之轉導相關肽除外)。

【0089】 根據本發明對AAV衣殼蛋白之修飾為「選擇性」修飾。此方法與使用AAV血清型之間的整個次單元或大域交換之先前工作(例如，參見國際專利公開案WO 00/28004及Hauck等人(2003) *J. Virology* 77:2768-2774)有所不同。在一些實施例中，「選擇性」修飾產生少於或等於約20個、18個、15個、12個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個或3個鄰接胺基酸之插入及/或取代及/或缺失。本發明之經修飾衣殼蛋白及衣殼可進一步包含現在已知或後來鑑別之任何其他修飾。在本文所述之實施例(其中胺基酸殘基經除存在於野生型或天然胺基酸序列中之胺基酸殘基外之任一胺基酸殘基取代)中，該任何其他胺基酸殘基可為此項技術中已知之任何天然或非天然胺基酸殘基(例如，參見表3及表4)。在一些實施例中，取代可為保守取代，且在一些實施例中，取代可為非保守取代。

【0090】 如本文所述，來自多種AAV之衣殼蛋白之胺基酸序列及核酸序列為此項技術中已知的。因此，可容易地確定任何其他AAV之「對應於」天然AAV衣殼蛋白之胺基酸位置的胺基酸(例如藉由使用序列比對)。確定兩個或更多個胺基酸序列之間的序列相似性或一致性之方法為此項技術中已知的。序列相似性或一致性可使用此項技術中已知之標準技術確定，包括但不限於Smith及Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2, 482 (1981)之局部序列一致性演算法；Needleman及Wunsch, *J Mol. Biol.* 48,443 (1970)之序列一致性比對演算法；Pearson及Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85,2444 (1988)之相似性搜尋方法；此等演算法(Wisconsin Genetics軟體包中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, WI)之計算實施；Devereux等人，*Nucl. Acid Res.* 12, 387-395 (1984)所述之最佳擬合序列程式或檢查。

【0091】 另一適宜演算法為Altschul等人，J Mol. Biol. 215, 403-410, (1990)及Karlin等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 5873-5787 (1993)中所述之BLAST演算法。尤其適用之BLAST程式為自Altschul等人，Methods in Enzymology, 266, 460-480 (1996); blast.wustl/edu/blast/ README.html獲得之WU-BLAST-2程式。WU-BLAST-2利用若干搜尋參數，該等參數視情況設定為預設值。該等參數係動態值且由程式本身視特定序列之組成及正在搜索相關序列之特定資料庫之組成來建立；然而，可調整該等值以增加靈敏度。

【0092】 此外，另一適用之演算法係如Altschul等人(1997) Nucleic Acids Res. 25, 3389-3402報導之空位化BLAST。

【0093】 除非另有說明，否則在本發明中使用以下萬維網地址處可用之BLAST演算法進行百分比一致性計算：blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi。

c. 經修飾病毒衣殼

【0094】 本發明亦提供包含至少一種本文揭示之變異體衣殼蛋白的病毒衣殼。在一些實施例中，病毒衣殼為細小病毒衣殼，其可進一步為自主細小病毒衣殼或依賴病毒衣殼。視情況，病毒衣殼為AAV衣殼。在一些實施例中，AAV衣殼為AAV1、AAV2、AAV3a、AAV3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV衣殼、禽AAV衣殼或現在已知或後來鑑別之任何其他AAV。AAV血清型之非限制性清單顯示於表2中。本發明之AAV衣殼可為表2中所列出之任一AAV血清型或因一或多個插入、取代及/或缺失而衍生自前述任一者。經修飾的病毒衣殼可用作「衣殼媒劑」，如在例如美國專利第5,863,541號中所描述。可使用此項技術中已知之任何方法，例如藉由自桿狀病毒表現來產生根據本發明之病毒衣殼(Brown等人, (1994) Virology 198:477-488)。在一些實施例中，AAV衣殼包含約60種本文所述之變異體衣殼蛋白。

【0095】 在一些實施例中，病毒衣殼可為靶向病毒衣殼，其包含靶向序列(例如取代或插入病毒衣殼中)，該靶向序列將病毒衣殼定向至與存在於期望靶組織上之細胞表面分子相互作用(例如，參見國際專利公開案WO 00/28004及Hauck等人(2003) *J. Virology* 77:2768-2774)；Shi等人，*Human Gene Therapy* 17:353-361 (2006) [描述在AAV衣殼次單元之位置520及/或584處插入整合素受體結合模體RGD]；及美國專利第7,314,912號[描述在AAV2衣殼次單元之胺基酸位置447、534、573及587之後插入含有RGD模體之PI肽])。AAV衣殼次單元內之耐受插入之其他位置為此項技術中已知(例如Grifman等人，*Molecular Therapy* 3:964-975 (2001)所述之位置449及588)。

【0096】 例如，本發明之病毒衣殼可對某些所關注靶組織(例如肝、骨骼肌、心臟、膈肌、腎、腦、胃、腸、皮膚、內皮細胞及/或肺)具有相對無效的向性。靶向序列可有利地併入此等低轉導載體中，藉此賦予病毒衣殼期望向性，及視情況對細胞，諸如T細胞之特定組織的選擇向性。包含靶向序列之AAV衣殼蛋白、衣殼及載體描述於例如國際專利公開案WO 00/28004中。作為另一實例，如Wang等人，*Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 35:225-49 (2006)所述之一或多個非天然胺基酸可在正交位點併入本發明之AAV衣殼次單元中作為將低轉導載體重定向至期望靶組織之方式。該等非天然胺基酸可有利地用於將所關注分子化學連接至AAV衣殼蛋白，包括但不限於：聚糖(甘露糖-樹突細胞靶向)；RGD、鈴蟾素或神經肽，用於靶向遞送至特定癌細胞類型；選自靶向特定細胞表面受體(例如生長因子受體、整合素及諸如此類)之噬菌體展示之RNA適配體或肽。化學修飾胺基酸之方法為此項技術中已知的(例如，參見Greg T. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*，第1版，Academic Press, 1996)。在一些實施例中，靶向序列可為將感染定向至特定細胞類型之病毒衣殼序列(例如自主細小病毒衣殼序列、AAV衣殼序列或任何其他病毒衣殼序列)。

【0097】 作為另一非限制性實例，可將肝素或硫酸乙醯肝素(HS)結合域(例如呼吸道融合病毒肝素結合結構域)插入或取代至通常不結合HS受體之衣殼次單元(例如AAV4、AAV5)中以賦予肝素及/或硫酸乙醯肝素與所得變異體之結合。此項技術中已知，HS/肝素結合係由精胺酸及/或離胺酸中富含之「鹼性小片段(basic patch)」介導。在例示性實施例中，可採用模體BXXB之序列(SEQ ID NO: 105)，其中「B」為鹼性殘基且X為中性及/或疏水性的。作為非限制性實例，BXXB可為RGNR (SEQ ID NO: 106)。作為另一非限制性實例，用BXXB取代天然AAV2衣殼蛋白中之胺基酸位置262至265或另一AAV血清型之衣殼蛋白中之對應位置。

【0098】 細小病毒B19使用紅血球糖苷酯作為其受體來感染原代紅血球先驅細胞(Brown等人(1993) Science 262: 114)。B19之結構已確定至8 Å解析度(Agbandje-McKenna等人(1994) Virology 203: 106)。B19衣殼之結合至紅血球糖苷酯之區域已定位於胺基酸399-406之間(Chapman等人(1993) Virology 194:419)，其為β-桶結構E與F之間的環出區域(Chipman等人(1996) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 93:7502)。因此，B19衣殼之紅血球糖苷酯受體結合域可取代至本發明之AAV衣殼蛋白中以使病毒衣殼或包含其之病毒載體靶向至紅血球。

【0099】 在一些實施例中，外源靶向序列可為編碼改變包含經修飾AAV衣殼蛋白之病毒衣殼或病毒載體之向性之肽的任一胺基酸序列。在一些實施例中，靶向肽或蛋白質可為天然存在的，或替代地為完全或部分合成的。例示性靶向序列包括結合至細胞表面受體及醣蛋白之配位體及其他肽，例如ROD肽序列、緩激肽、激素、肽生長因子(例如表皮生長因子、神經生長因子、纖維母細胞生長因子、血小板源性生長因子、胰島素樣生長因子I及II等)、細胞介素、黑色素細胞刺激激素(例如α、β或γ)、神經肽及內啡肽及諸如此類，以及其保留使細胞靶向其同源受體之能力的片段。其他說明性肽及蛋白質包括物質P、角質細胞

生長因子、神經肽Y、胃泌素釋放肽、介白素2、雞蛋清溶菌酶、促紅血球生成素、促性腺素釋放素、皮質抑素、β-內啡肽、白胺腦素、強啡肽B、α-新腦啡肽、血管收縮肽、促加壓素肽(pneumadin)、血管活性腸肽、神經調壓素、腸動素及如上文所述各者之片段。作為另一替代，可將毒素(例如破傷風毒素或蛇毒素(例如α-銀環蛇毒素)及諸如此類)之結合結構域取代至衣殼蛋白中作為靶向序列。在另一代表性實施例中，AAV衣殼蛋白可藉由如Cleves (Current Biology 7:R318 (1997))所述將「非典型」輸入/輸出信號肽(例如纖維母細胞生長因子-1及-2、介白素1、HIV-1 Tat蛋白、疱疹病毒VP22蛋白及諸如此類)取代至AAV衣殼蛋白中來修飾。亦涵蓋定向經特定細胞攝取之肽模體，例如FVFLP (SEQ ID NO: 104)肽模體觸發經肝細胞攝取。

【0100】 可使用噬菌體展示技術以及此項技術中已知之其他技術來鑑別識別任一所關注細胞類型的肽。靶向序列可編碼靶向細胞表面結合位點之任一肽，包括受體(例如蛋白質、碳水化合物、醣蛋白或蛋白多醣)。細胞表面結合位點之實例包括但不限於硫酸乙醯肝素、硫酸軟骨素及其他糖胺聚糖、在黏蛋白上發現之唾液酸部分、醣蛋白及神經節苷酯、MHC 1醣蛋白、在膜醣蛋白上發現之碳水化合物組分，包括甘露糖、N-乙醯基-半乳糖胺、N-乙醯基-葡萄糖胺、岩藻醣、半乳糖及諸如此類。表7顯示適合靶向序列之其他非限制性實例。

表7：說明性靶向序列

序列	SEQ ID NO	參考文獻
NSVRDL(G/S)	35	Muller等人, Nature Biotechnology 21: 1040-1046 (2003)
PRSVTV	36	Muller等人, Nature Biotechnology 21: 1040-1046 (2003)
NSVSSX(S/A)	37	Muller等人, Nature Biotechnology 21: 1040-1046 (2003)
NGR, NGRAHA	38	Grifman等人, Molecular Therapy 3:964-975 (2001)
QPEHSST	39	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
VNTANST	40	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
HGPMQS	41	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
PHKPPLA	42	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
IKNNEMW	43	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
RNLDTPM	44	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
VDSHRQS	45	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
YDSKTKT	46	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
SQLPHQK	47	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
STMQQNT	48	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
TERYMTQ	49	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
QPEHSST	50	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
DASLSTS	51	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
DLPNKT	52	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
DLTAARL	53	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
EPHQFNY	54	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
EPQSNHT	55	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
MSSWPSQ	56	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
NPKHNAT	57	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
PDGMRTT	58	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
PNNKTT	59	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
QSTTHDS	60	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
TGSKQKQ	61	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
SLKHQAL	62	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
SPIDGEQ	63	Work等人, Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
WIFPWIQL	64	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CDCRGDCFC	65	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CNGRC	66	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CPRECES	67	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CTTHWGFTLC	68	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CGRRAGGSC	69	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CKGGRKDC	70	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CVPELGHEC	71	Hajitou等人, TCM 16:80-88 (2006)
CRRETAWAK	72	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
VSWFSHRYSPFAVS	73	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
GYRDGYAGPILYN	74	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
XXXY*XXX	75	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
Y*E/MNW	76	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
RPLPLP	77	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
APPLPPR	78	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
DVFYPYPYASGS	79	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
MYWYPY	80	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
DITWDQLWDLMK	81	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CWDD(G/L)WLC	82	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
EWCEYLGGLRCYA	83	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
YXCXXGPXTWXCXP	84	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
IEGPTLRQWLAARA	85	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
LWXX(Y/W/F/H)	86	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
XFXXYLW	87	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
RWGLCD	88	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
MSRPACPPNDKYE	89	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CLRSGRGC	90	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CHWMFSPWC	91	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
WXXF	92	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CSSRLDAC	93	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CLPVASC	94	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CGFECVRQCPERC	95	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CVALCREACGEGC	96	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
SWCEPGWCR	97	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
YSGWGW	98	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
GLSGGRS	99	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
LMLPRAD	100	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CSCFRDVCC	101	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CRDVVSVIC	102	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CNGRC	103	Koivunen等人, J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
MARSGL	104	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
MARAKE	105	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
MSRTMS	106	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
KCCYSL	107	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
MYWGDSHWLQYWY E	108	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
MQLPLAT	109	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
EWLS	110	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
SNEW	111	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
TNYL	112	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
WIFPWIQL	113	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
WDLAWMFRLPVG	114	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CTVALPGGYVRVC	115	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVPELGHEC	116	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CGRRAGGSC	117	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVAYCIEHHCWTC	118	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVFAHNYDYLC	119	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVFTSNYAFC	120	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
VHSPNKK	121	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CDCRGDCFC	122	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CRGDGWC	123	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
XRGCDX	124	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
PXX(S/T)	125	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CTTHWGFTLC	126	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
SGKGPRQITAL	127	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
A(A/Q)(N/A)(L/Y)(T/V/ M/R)(R/K)	128	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
VYMSPF	129	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
MQLPLAT	130	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
ATWLPPR	131	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
HTMYYYHHYQHHL	132	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
SEVGCRAGPLQWLCE KYFG	133	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CGLLPVGRPDNRNVW RWLC	134	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CKGQCDFRKGLPWE C	135	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
SGRSA	136	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
WGFP	137	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
LWXXAr	138	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
XFXXYLW	139	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
AEPMPHSLNFSQYLW YT	140	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
WAY(W/F)SP	141	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
IELLQAR	142	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
DITWDQLWDLMK	143	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
AYTKCSRQWRTCMT TH	144	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
PQNSKIPGPTFLDPH	145	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
SMEPALPDWWWKM FK	146	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
ANTPCGPYTHDCPVK R	147	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
TACHQHVRMVRP	148	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
VPWMEPAYQRFL	149	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
DPRATPGS	150	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
FRPNRAQDYNTN	151	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CTKNSYLMC	152	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
C(R/Q)L/RT(G/N)XXG(A/V)GC	153	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
CPIEDRPMC	154	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
HEWSYLAPYPWF	155	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
MCPKHPLGC	156	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
RMWPSSTVNLSAGRR	157	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
SAKTAVSQRVWLPSH RGGEP	158	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
KSREHVNNACPSKR ITAAL	159	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
EGFR	160	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
AGLGVR	161	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
GTRQGHTMRLGVSD G	162	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
IAGLATPGWSHWLAL	163	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
SMSIARL	164	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
HTFEPGV	165	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
NTSLKRISNKRIRRK	166	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)
LRIKRKRKRKKTRK	167	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, 第145-163頁, Springer-Verlag, Berlin (2008)

Y*為磷酸基-Tyr

【0101】 在一些實施例中，靶向序列可為可用於化學偶合(例如，可包含可經由其R基團化學偶合之精胺酸及/或離胺酸殘基)至靶向進入細胞中之另一分子的肽。在一些實施例中，本發明之AAV衣殼蛋白或病毒衣殼可包含如WO 2006/066066中所述之突變。舉例而言，衣殼蛋白可包含天然AAV2衣殼蛋白之胺基酸位置263、705、708及/或716之選擇性胺基酸取代或另一AAV血清型之衣殼蛋白中之對應變化。

【0102】 另外或替代地，在一些實施例中，衣殼蛋白、病毒衣殼或載體包含

緊跟在AAV2衣殼蛋白之胺基酸位置264之後的選擇性胺基酸插入或其他AAV之衣殼蛋白中之對應變化。「緊跟在胺基酸位置X之後」欲指插入緊跟在所指示胺基酸位置之後(例如「在胺基酸位置264之後」指示位置265處之點插入或例如位置265至268之較大插入等)。此外，在一些實施例中，本發明之衣殼蛋白、病毒衣殼或載體可包含例如PCT公開案第WO 2010/093784號(例如2i8)及/或PCT公開案第WO 2014/144229號(例如雙重聚醣)中所述之胺基酸修飾。

【0103】 異源分子定義為並非天然存在於AAV感染中之彼等分子，例如不由野生型AAV基因體編碼之彼等分子。此外，治療上有用之分子可與嵌合病毒衣殼之外部締合以將分子轉移至宿主靶細胞中。此類締合之分子可包括DNA、RNA、有機小分子、金屬、碳水化合物、脂質及/或多肽。在本發明之一個實施例中，治療上有用之分子共價連接(亦即結合或化學偶合)至衣殼蛋白。共價連接分子之方法為熟習此項技術者已知。

c. 經修飾病毒載體

【0104】 本發明提供包含本發明之衣殼蛋白變異體及衣殼的病毒載體。在一些實施例中，病毒載體為細小病毒載體(例如包含細小病毒衣殼及/或載體基因體)，例如AAV載體(例如包含AAV衣殼及/或載體基因體)。在一些實施例中，病毒載體含有包含本發明之經修飾衣殼蛋白的經修飾AAV衣殼及載體基因體。

【0105】 例如，在一些實施例中，病毒載體包含：(a)病毒衣殼(例如AAV衣殼)，其包含本發明之衣殼蛋白變異體；及(b)核酸，其包含末端重複序列(例如AAV TR)，其中包含末端重複序列之核酸經病毒衣殼包裹。核酸可視情況包含兩個末端重複序列(例如兩個AAV TR)。在代表性實施例中，病毒載體為包含編碼所關注多肽或功能性RNA之異源核酸的重組病毒載體。

【0106】 AAV通常不以高水準轉導T細胞。相比之下，在一些實施例中，與野生型病毒載體或無衣殼蛋白變異體之病毒載體的轉導水準相比，本發明之病

毒載體表現出增強的一或多種細胞類型(例如T細胞)及/或組織之轉導。在一些實施例中，與野生型或天然AAV病毒載體相比，AAV病毒載體具有增加的細胞轉導。在一些實施例中，與野生型或天然AAV病毒載體或不包含本文揭示之任一種衣殼蛋白變異體的AAV病毒載體相比，AAV病毒載體在一或多種細胞類型(例如T細胞)中具有增加的轉導。在一些實施例中，AAV病毒載體可具有增加的向造血幹細胞中之轉導。在一些實施例中，AAV病毒載體可在單核球、嗜鹼性球、嗜酸性球、嗜中性球、樹突狀細胞、巨噬細胞、B細胞、T細胞及/或自然殺手細胞中具有增加的轉導。在一些實施例中，AAV病毒載體可在衛星細胞、間充質乾細胞及/或基底細胞中具有增加的轉導。在一些實施例中，AAV病毒載體可在肺上皮細胞、肝細胞及/或骨骼肌細胞中具有增加的轉導。

【0107】 AAV之已知受體及輔助受體包括硫酸乙酰肝素蛋白聚醣、整合素、O-連接之唾液酸、N-連接之唾液酸、AAV受體(AAVR、KIAA0319L)、肝細胞生長因子受體(c-Met)、CD9、FGFR-1、37/67-kDa層連結蛋白受體及血小板衍生生長因子受體。在實施例中，本發明之AAV病毒載體對此等受體及/或輔助受體中之一或多者具有增加的親和力。例如，在一些實施例中，與野生型或天然AAV病毒載體相比，AAV病毒載體具有增加的肝素及/或硫酸乙酰肝素結合。在一些實施例中，與野生型或天然AAV病毒載體相比，AAV病毒載體具有增加的唾液酸結合。在一些實施例中，與野生型或天然AAV病毒載體相比，AAV病毒載體具有增加的整合素結合。在一些實施例中，與野生型或天然AAV病毒載體相比，AAV病毒載體與包含 α 次單元及 β 次單元之整合素的結合增加。整合素可為例如 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha E\beta 7$ 、 $\alpha L\beta 2$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 6$ 、 $\alpha 5\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 8$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 11\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 3$ 、 $\alpha 11\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 、 $\alpha V\beta 6$ 、 $\alpha V\beta 8$ 。

【0108】 本發明亦提供編碼本發明之一或多種衣殼蛋白變異體(例如AAV衣

殼蛋白變異體)或一或多種包含衣殼蛋白變異體之衣殼(例如AAV衣殼)的核苷酸序列或包含其之表現載體。在一些實施例中，核酸編碼具有SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12及14中任一者之序列的重組AAV衣殼蛋白。在一些實施例中，核酸包含選自由SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13及15組成之群的序列。核苷酸序列可為DNA序列或RNA序列。表現載體不受限制，且可為病毒載體(例如腺病毒、AAV、疱疹病毒、牛痘、痘病毒、桿狀病毒及諸如此類)，或非病毒載體，諸如質體、噬菌體、YAC、BAC及諸如此類。本發明亦提供包含本發明之一或多個核苷酸序列或表現載體的細胞。細胞可為活體外的、離體的或活體內的。

產生病毒載體之方法

【0109】 本發明進一步提供產生本文揭示之病毒載體的方法。因此，在一些實施例中，本發明提供一種產生具有增加的細胞轉導(例如，增加的向T細胞之轉導)之AAV載體之方法，其包含：a)鑑別AAV衣殼蛋白上之表面暴露殘基；b)生成包含(a)中鑑別之表面暴露胺基酸殘基之胺基酸取代的AAV衣殼蛋白文庫；c)自(b)之AAV衣殼蛋白文庫中產生包含衣殼蛋白之AAV粒子；d)在可發生感染及復制之條件下使(c)之AAV粒子與細胞接觸；e)選擇能夠完成至少一個感染週期且複製至效價與對照AAV粒子相似或比其更高的AAV粒子。在一些實施例中，步驟(d)及(e)重複超過一次，例如2、3、4、5、6、7、8、9或10次。用於鑑別表面暴露殘基之方法的非限制性實例包括低溫電子顯微術。亦參見AAV2 (Xie等人(2002) Proc. Nat. Acad. Sci. 99: 10405-10)、AAV9 (DiMattia等人(2012) J. Virol. 86:6947-6958)、AAV8 (Nam等人(2007) J. Virol. 81: 12260-12271)、AAV6 (Ng等人(2010) J. Virol. 84:12945-12957)、AAV5 (Govindasamy等人(2013) J. Virol. 87, 11187-11199)、AAV4 (Govindasamy等人(2006) J. Virol. 80:11556-11570)、AAV3B (Lerch等人(2010) Virology 403:26-36)、BPV (Kailasan等人

(2015) J. Virol. 89:2603-2614)及CPV (Xie等人(1996) J. Mol. Biol. 6:497-520及Tsao等人(1991) Science 251:1456-64)之晶體結構的描述。

【0110】 解析及識別表面暴露殘基允許經由隨機、合理及/或簡併突變誘發對其進行後續修飾以產生AAV衣殼，該等衣殼可經由進一步選擇及/或篩選來鑑別。因此，在另一實施例中，本發明提供一種產生具有增加的細胞轉導(例如，增加的向T細胞之轉導)之AAV載體之方法，其包含：a)鑑別AAV衣殼蛋白上之表面暴露胺基酸殘基；b)藉由隨機、合理及/或簡併突變誘發生成包含(a)中鑑別之表面暴露胺基酸殘基之胺基酸取代的AAV衣殼蛋白；c)自(b)之AAV衣殼蛋白中產生包含衣殼蛋白之AAV粒子；d)在可發生感染及復制之條件下使(c)之AAV粒子與細胞接觸；及e)選擇能夠完成至少一個感染週期且複製至效價與對照AAV粒子相似或比其更高的AAV粒子。

【0111】 藉由隨機、合理及/或簡併突變誘發生成包含表面暴露胺基酸殘基之胺基酸取代之AAV衣殼蛋白的方法為此項技術中已知的。此綜合方法提供一種可應用於修改任何AAV衣殼的平台技術。此平台技術之應用產生衍生自原始AAV衣殼模板之AAV變異體，該等變異體具有增強的轉導效率。作為一個優點及益處，此技術之應用將擴大有資格接受AAV載體基因療法之患者群組。

【0112】 在一些實施例中，本發明提供一種產生病毒載體之方法，該方法包含向細胞提供：(a)包含至少一個TR序列(例如AAV TR序列)之核酸模板，及(b)足以使核酸模板複製並殼體化成AAV衣殼的AAV序列(例如編碼本發明之AAV衣殼的AAV rep序列及AAV cap序列)。視情況，核酸模板進一步包含至少一個異源核酸序列。在一些實施例中，核酸模板包含兩個AAV ITR序列，該兩個AAV ITR序列位於異源核酸序列(若存在)之5'及3'，但無需與其直接鄰接。

【0113】 核酸模板以及AAV rep及cap序列係在使得在細胞中產生包含包裝在AAV衣殼內之核酸模板之病毒載體的條件下提供。該方法可進一步包含自細胞

收集病毒載體之步驟。病毒載體可自培養基及/或藉由溶解細胞來收集。細胞可為容許AAV病毒複製之細胞。可採用此項技術中已知之任一適宜細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞可為提供自複製缺陷型輔助病毒缺失之功能之反式互補包裝細胞株，例如293細胞或其他E1a反式互補細胞。

【0114】 AAV複製及衣殼序列可藉由此項技術中已知之任一方法提供。目前方案通常在單一質體上表現AAV rep/cap基因。AAV複製及包裝序列無需一起提供，但其一起提供可能較為方便。AAV rep及/或cap序列可由任一病毒或非病毒載體提供。舉例而言，rep/cap序列可由雜合腺病毒或疱疹病毒載體提供(例如插入缺失腺病毒載體之E1a或E3區中)。亦可採用EBV載體來表現AAV cap及rep基因。此方法之一個優點在於，EBV載體為游離型，但在整個連續細胞分裂中將維持高複本數(亦即作為染色體外元件穩定整合至細胞中，稱為「基於EBV之核游離基因體」，參見Margolski, (1992) Curr. Top. Microbiol. Immun. 158:67)。作為另一替代方案，rep/cap序列可穩定併入細胞中。通常，AAV rep/cap序列將不由TR側接，以防止該等序列之拯救及/或包裝。

【0115】 核酸模板可使用此項技術中已知之任一方法提供至細胞。舉例而言，模板可由非病毒(例如質體)或病毒載體供應。在一些實施例中，核酸模板係由疱疹病毒或腺病毒載體提供(例如插入缺失腺病毒之E1a或E3區中)。作為另一說明，Palombo等人(1998) J. Virology 72:5025闡述攜帶側接有AAV TR之報導基因之杆狀病毒載體。亦可採用EBV載體來遞送模板，如上文關於rep/cap基因所述。

【0116】 在一些實施例中，核酸模板係藉由使rAAV病毒複製來提供。在一些實施例中，包含核酸模板之AAV原病毒穩定整合至細胞染色體中。為提高病毒效價，可向細胞提供促進生產性AAV感染之輔助病毒功能(例如腺病毒或疱

疹病毒)。AAV複製所必需之輔助病毒序列為此項技術中已知。通常，該等序列將由輔助腺病毒或疱疹病毒載體提供。替代地，腺病毒或疱疹病毒序列可由另一非病毒或病毒載體提供，例如作為攜帶促進有效AAV產生之所有輔助基因之非感染性腺病毒微質體，如Ferrari等人(1997) *Nature Med.* 3: 1295及美國專利第6,040,183號及第6,093,570號所述。

【0117】 此外，輔助病毒功能可由包裝細胞提供，其中輔助序列包埋於染色體中或維持為穩定的染色體外元件。通常，輔助病毒序列無法包裝至AAV病毒粒子中，例如不由TR側接。熟習此項技術者應理解，可能有利的是

【0118】 在單一輔助構築體上提供AAV複製及衣殼序列以及輔助病毒序列(例如腺病毒序列)。此輔助構築體可為非病毒或病毒構築體。作為一個非限制性說明，輔助構築體可為包含AAV rep/cap基因之雜合腺病毒或雜合疱疹病毒。在一些實施例中，AAV rep/cap序列及腺病毒輔助序列係由單一腺病毒輔助載體供應。此載體另外可進一步包含核酸模板。AAV rep/cap序列及/或rAAV模板可插入腺病毒之缺失區域(例如E1a或E3區)中。

【0119】 在一些實施例中，AAV rep/cap序列及腺病毒輔助序列係由單一腺病毒輔助載體供應。rAAV模板可例如作為質體模板提供。在一些實施例中，AAV rep/cap序列及腺病毒輔助序列係由單一腺病毒輔助載體提供，且rAAV模板整合至細胞中作為原病毒。替代地，rAAV模板係由作為染色體外元件(例如作為基於EBV之核游離基因體)維持在細胞內之EBV載體提供。

【0120】 在一些實施例中，AAV rep/cap序列及腺病毒輔助序列係由單一輔助腺病毒提供。rAAV模板可提供為單獨的複製病毒載體。舉例而言，rAAV模板可由rAAV粒子或第二重組腺病毒粒子提供。根據前述方法，雜合腺病毒載體通常包含足以進行腺病毒複製及包裝之腺病毒5'及3'順式序列(亦即腺病毒末端重複序列及PAC序列)。AAV rep/cap序列及(若存在) rAAV模板包埋於腺病毒

主鏈中且側接有5'及3'順式序列，以使得此等序列可包裝至腺病毒衣殼中。如上文所述，腺病毒輔助序列及AAV rep/cap序列通常不由TR側接，以使得此等序列不包裝至AAV病毒粒子中。Zhang等人((2001) Gene Ther. 18:704-12)描述包含腺病毒以及AAV rep及cap基因之嵌合輔助病毒。

【0121】 疱疹病毒亦可用作AAV包裝方法中之輔助病毒。編碼AAV Rep蛋白之雜合疱疹病毒可有利地促進可縮放的AAV載體產生方案。已描述表現AAV-2 rep及cap基因之I型雜合單純疱疹病毒(HSV-1)載體(Conway等人(1999) Gene Therapy 6:986及WO 00/17377)。在一些實施例中，本發明之病毒載體可在使用杆狀病毒載體遞送rep/cap基因及rAAV模板之昆蟲細胞中產生，如例如Urabe等人(2002) Human Gene Therapy 13: 1935-43所述。

【0122】 可藉由此項技術中已知之任一方法獲得不含污染之輔助病毒之AAV載體儲備液。舉例而言，AAV及輔助病毒可容易地基於大小來區分。AAV亦可基於對乙酰肝素受質之親和力自輔助病毒分離(Zolotukhin等人(1999) Gene Therapy 6:973)。可使用缺失的複製缺陷型輔助病毒，以使得任一污染之輔助病毒不能複製。在一些實施例中，可採用缺少晚期基因表現之輔助腺病毒，因為僅需要腺病毒早期基因表現來介導AAV病毒之包裝。晚期基因表現有缺陷之腺病毒突變體為此項技術中已知的(例如ts100K及ts149腺病毒突變體)。

重組病毒載體

【0123】 本發明提供包含本文揭示之至少一種衣殼蛋白(例如AAV衣殼蛋白)或至少一種衣殼(例如AAV衣殼)的重組病毒載體(例如重組AAV載體)，其中衣殼蛋白包含一或多種本文揭示之轉導相關肽。在一些實施例中，與野生型AAV載體或不包含轉導相關肽之AAV載體相比，AAV載體展現增加的向細胞，諸如T細胞中之轉導。在一些實施例中，與野生型AAV載體或不包含轉導相關肽之AAV載體相比，AAV載體展現增加的向T細胞之細胞核中之轉導。在一些實施

例中，與野生型AAV載體或不包含轉導相關肽之AAV載體相比，AAV載體展現增加的向T細胞之胞質液中之轉導。

【0124】 本發明之重組病毒載體可用於將核酸活體外、離體及活體內遞送至細胞。可由經修飾病毒衣殼包裝且轉移至細胞中之分子包括異源DNA、RNA、多肽、有機小分子、金屬或其組合。具體而言，病毒載體可有利地用於將核酸遞送或轉移至動物細胞，包括哺乳動物細胞。因此，在一些實施例中，核酸(「貨物核酸」)可經本發明之衣殼蛋白包裹。在本發明之病毒載體中遞送之貨物核酸序列可為任何所關注異源核酸序列。

【0125】 在一些實施例中，與由野生型AAV載體(諸如AAV6載體)或不包含本文揭示之轉導相關肽之AAV載體遞送之異源核酸的表現相比，由本文揭示之AAV載體遞送之異源核酸的表現增加。在一些實施例中，與由野生型AAV載體(諸如AAV6載體)或不包含本文揭示之轉導相關肽之AAV載體遞送之異源核酸的表現相比，由本文揭示之AAV載體遞送之異源核酸的表現增加至少約1.5倍，例如約2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍，包括位於其間之所有值及子範圍。在一些實施例中，與由野生型AAV載體(諸如AAV6載體)或不包含本文揭示之轉導相關肽之AAV載體遞送之異源核酸的表現相比，由本文揭示之AAV載體遞送之異源核酸的表現增加至少約10%，例如約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約100%，包括位於其間之所有值及子範圍。

【0126】 所關注核酸包括編碼多肽，包括治療性(例如用於醫學或獸醫用途)或免疫原性(例如用於疫苗)多肽或RNA之核酸。在一些實施例中，貨物核酸編碼治療性蛋白質或治療性RNA。

【0127】 治療性多肽可包括但不限於嵌合抗原受體(CAR)、ABCD1、 β 球蛋白(HBB)、血紅蛋白A、血紅蛋白F、囊腫纖維化跨膜調節蛋白(CFTR)、肌肉萎

縮蛋白(包括微小肌肉萎縮蛋白及微肌肉萎縮蛋白，例如參見Vincent等人(1993) Nature Genetics 5: 130；美國專利公開案第2003/017131號；國際公開案 WO/2008/088895；Wang等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 1 3714-13719 (2000)；及Gregorevic等人，Mol. Ther. 16:657-64 (2008))、肌肉生長抑制素前肽、濾泡抑素、11型活化素可溶性受體、IGF-1、抗發炎多肽(例如I κ B顯性突變體)、肌長蛋白、肌營養相關蛋白(Tinsley等人(1996) Nature 384:349)、微小肌營養相關蛋白、凝血因子(例如VIII因子、IX因子、X因子等)、促紅血球生成素、血管抑素、內皮抑素、過氧化氫酶、酪胺酸羥化酶、超氧化物歧化酶、瘦素、LDL受體、脂蛋白脂酶、鳥胺酸胺甲醯基轉移酶、 β -球蛋白、 α -球蛋白、血影蛋白、 α -1-抗胰蛋白酶、腺苷去胺酶、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶、 β -葡萄糖腦苷脂酶、鞘磷脂酶、溶酶體己糖胺酶A、具支鏈酮酸去氫酶、RP65蛋白、細胞介素(例如 α -干擾素、 β -干擾素、 γ -干擾素、介白素-2、介白素-4、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子、淋巴毒素及諸如此類)、肽生長因子、神經營養因子及激素(例如生長激素、胰島素、胰島素樣生長因子1及2、血小板源性生長因子、表皮生長因子、纖維母細胞生長因子、神經生長因子、神經營養因子-3及-4、腦源神經營養因子、骨形態發生蛋白[包括RANKL及VEGF]、神經膠質源性生長因子、轉化生長因子- α 及- β 及諸如此類)、溶酶體酸性 α -葡萄糖苷酶、 α -半乳糖苷酶A、受體(例如腫瘤壞死生長因子可溶性受體)、S100A1、小清蛋白、6型腺苷酸環化酶、調節鈣處置之分子(例如SERCA_{2A}、PP1及其片段之抑制劑1 [例如WO 2006/029319及WO 2007/100465])、實現2型G-蛋白偶聯受體激酶敲低之分子(例如截短的組成型活性bARKct)、抗發炎因子(例如IRAP)、抗肌肉生長抑制素蛋白、天冬醯轉移酶、單株抗體(包括單鏈單株抗體；例示性Mab係Herceptin[®] Mab)、神經肽及其片段(例如加蘭肽(galanin)、神經肽Y (參見U.S. 7,071,172))、血管生成抑制劑，諸如血管抑制素及其他VEGF抑制劑(例如血管

抑制素2 [參見WO JP2006/073052])。其他說明性異源核酸序列編碼自殺基因產物(例如胸苷激酶、胞嘧啶去胺酶、白喉毒素及腫瘤壞死因子)、增強或抑制宿主因子轉錄之蛋白質(例如連接至轉錄增強子或抑制元件之核酸酶死亡Cas9、連接至轉錄增強子或抑制元件之鋅指蛋白、連接至轉錄增強子或抑制元件之轉錄活化劑樣(TAL)效應物)、賦予癌症療法中所用之藥物抗性之蛋白質、腫瘤抑制基因產物(例如p53、Rb、Wt-1)、TRAIL、FAS配位體及在有需要之個體中具有治療效應之任何其他多肽。AAV載體亦可用於遞送單株抗體及抗體片段，例如針對肌肉生長抑制素之抗體或抗體片段(例如，參見Fang等人，Nature Biotechnology 23:584-590 (2005))。編碼多肽之異源核酸序列包括編碼報導基因多肽(例如酶)之彼等核酸序列。報導基因多肽為此項技術中已知且包括但不限於綠色螢光蛋白、 β -半乳糖苷酶、鹼性磷酸酶、螢光素酶及氯黴素乙醯基轉移酶基因。視情況，異源核酸編碼分泌多肽(例如在其天然狀態下為分泌多肽或已工程化為分泌(例如藉由與如此項技術中已知之分泌信號序列可操作締合)的多肽)。

【0128】 替代地，在本發明之一些實施例中，異源核酸可編碼反義核酸、核酶(例如如美國專利第5,877,022號中所述)、實現剪接體介導之剪接/隨機剪接之RNA (參見Puttaraju等人(1999) Nature Biotech. 17:246；美國專利第6,013,487號；美國專利第6,083,702號)、干擾RNA (RNAi，包括調介基因沉默之siRNA、shRNA或miRNA) (參見Sharp等人(2000) Science 287:2431)及其他非轉譯RNA，例如「嚮導」RNA (Gorman等人(1998) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95 :4929；授予Yuan等人之美國專利第5,869,248號)及諸如此類。例示性非轉譯RNA包括針對多重抗藥性(MDR)基因產物之RNAi (例如用於治療及/或預防腫瘤及/或投與心臟以預防化學療法之損傷)、針對肌肉生長抑制素之RNAi (例如用於杜興氏肌營養不良症(Duchenne muscular dystrophy))、針對VEGF之RNAi (例如用於治療及/或

預防腫瘤)、針對受磷蛋白之RNAi (例如用於治療心血管疾病, 例如參見Andino等人, J. Gene Med. 10: 132-142 (2008)及Li等人, Acta Pharmacol Sin. 26:51-55 (2005)); 受磷蛋白抑制性或顯性-陰性分子, 例如受磷蛋白S 16E (例如用於治療心血管疾病, 例如參見Hoshijima等人, Nat. Med. 8:864-871 (2002))、針對腺苷激酶之RNAi (例如用於癲癇)及針對病原體生物體及病毒之RNAi (例如B型及/或C型肝炎病毒、人類免疫缺失病毒、CMV、單純皰疹病毒、人類乳頭瘤病毒等)。

【0129】 此外, 可遞送指導選擇式剪接之核酸序列。為進行說明, 與肌肉萎縮蛋白外顯子51之5'及/或3'剪接位點互補之反義序列(或其他抑制序列)可與U1或U7小核(sn) RNA啟動子結合遞送以誘導此外顯子之跳躍。舉例而言, 包含位於反義/抑制性序列之5'-之U1或U7 snRNA啟動子之DNA序列可在本發明之經修飾衣殼中包裝且遞送。

【0130】 在一些實施例中, 可遞送指導基因編輯之核酸序列。例如, 核酸可編碼基因編輯分子, 諸如嚮導RNA或核酸酶。在一些實施例中, 核酸可編碼鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、TALEN (轉錄活化劑樣效應物核酸酶)、NgAgo (農桿菌核酸內切酶)、SGN (結構導向核酸內切酶)或RGN (RNA導向核酸酶, 諸如Cas9核酸酶或Cpf1核酸酶)。

【0131】 病毒載體亦可包含與宿主染色體上之基因座共用同源性且與其重組之異源核酸。此方法可用於例如校正宿主細胞中之遺傳缺陷。

【0132】 本發明亦提供表現例如用於疫苗接種之免疫原性多肽的病毒載體。核酸可編碼此項技術中已知之任何所關注免疫原, 包括但不限於人類免疫缺失病毒(HIV)、猿猴免疫缺失病毒(SIV)、流行性感冒病毒、HIV或SIV gag蛋白、腫瘤抗原、癌症抗原、細菌抗原、病毒抗原及諸如此類之免疫原。

【0133】 使用細小病毒作為疫苗載體為此項技術中已知(例如, 參見

Miyamura等人(1994) Proc. Nat. Acad. Sci USA 91:8507；授予Young等人之美國專利第5,916,563號、授予Mazzara等人之美國專利第5,905,040號、美國專利第5,882,652號、授予Samulski等人之美國專利第5,863,541號)。抗原可呈遞於細小病毒衣殼中。替代地，抗原可自引入重組載體基因體中之異源核酸表現。如本文所述及/或如此項技術中已知之任一所關注免疫原可由本發明之病毒載體提供。

【0134】 免疫原性多肽可為適於引發免疫反應及/或保護個體免受感染及/或疾病之任一多肽，該感染及/或疾病包括但不限於微生物、細菌、原生動物、寄生蟲、真菌及/或病毒感染及疾病。舉例而言，免疫原性多肽可為正黏液病毒免疫原(例如流行性感感冒病毒免疫原，例如流行性感感冒病毒血球凝集素(HA)表面蛋白或流行性感感冒病毒核蛋白或馬流行性感感冒病毒免疫原)或慢病毒免疫原(例如馬感染性貧血病毒免疫原、猿猴免疫缺失病毒(SIV)免疫原或人類免疫缺失病毒(HIV)免疫原，例如HIV或SIV包膜GP 160蛋白、HIV或SIV基質/衣殼蛋白及HIV或SIV gag、pol及env基因產物)。免疫原性多肽亦可為沙狀病毒免疫原(例如拉沙熱病毒(Lassa fever virus)免疫原，例如拉沙熱病毒核衣殼蛋白及拉沙熱包膜醣蛋白)、痘病毒免疫原(例如牛痘病毒免疫原，例如牛痘LI或L8基因產物)、黃病毒免疫原(例如黃熱病毒免疫原或日本腦炎病毒(Japanese encephalitis virus)免疫原)、絲狀病毒免疫原(例如伊波拉病毒(Ebola virus)免疫原或馬堡病毒(Marburg virus)免疫原，例如NP及GP基因產物)、崩芽病毒免疫原(例如RVFV、CCHF及/或SFS病毒免疫原)或冠狀病毒免疫原(例如感染性人類冠狀病毒免疫原，例如人類冠狀病毒包膜醣蛋白或豬可傳播性胃腸炎病毒免疫原或禽感染性支氣管炎病毒免疫原)。免疫原性多肽另外可為脊髓灰質炎免疫原、皰疹免疫原(例如CMV、EBV、HSV免疫原)、腮腺炎免疫原、麻疹免疫原、風疹免疫原、白喉毒素或其他白喉免疫原、百日咳抗原、肝炎(例如A型肝炎、B型肝炎、C型

肝炎等)免疫原及/或此項技術中現在已知或後來鑑別為免疫原之任何其他疫苗免疫原。

【0135】 替代地，免疫原性多肽可為任何腫瘤或癌細胞抗原。視情況，腫瘤或癌症抗原係在癌細胞之表面上表現。

【0136】 例示性癌細胞及腫瘤細胞抗原闡述於S.A. Rosenberg (Immunity 10:281 (1991))中。其他說明性癌症及腫瘤抗原包括但不限於：BRCA1基因產物、BRCA2基因產物、gp100、酪胺酸酶、GAGE- 1/2、BAGE、RAGE、LAGE、NY-ESO-1、CDK-4、 β -連環蛋白、MUM-1、半胱天冬酶-8、KIAA0205、HPVE、SART-1、FRAME、p15、黑色素瘤腫瘤抗原(Kawakami等人(1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3515；Kawakami等人(1994) J. Exp. Med., 180:347；Kawakami等人(1994) Cancer Res. 54:3124)、MART-1、gp100、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、CEA、TRP-1、TRP-2、P-15、酪胺酸酶(Brichard等人(1993) J Exp. Med. 178:489)；HER-2/neu基因產物(美國專利第4.968.603號)、CA 125、LK26、FB5 (內皮唾液酸蛋白)、TAG 72、AFP、CA 19-9、NSE、DU-PAN-2、CA50、SPan-1、CA72-4、HCG、STN (唾液醯基Tn抗原)、c-erbB-2蛋白、PSA、L-CanAg、雌激素受體、牛乳球蛋白、p53腫瘤抑制蛋白(Levine, (1993) Ann. Rev. Biochem. 62:623)；黏蛋白抗原(國際專利公開案第WO 90/05142號)；端粒酶；核基質蛋白；前列腺酸磷酸酶；乳頭瘤病毒抗原；及/或現在已知或後來發現之與以下癌症相關之抗原：黑色素瘤、腺癌、胸腺瘤、淋巴瘤(例如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤)、肉瘤、肺癌、肝癌、結腸癌、白血病、子宮癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌、腎癌、胰臟癌、腦癌及現在已知或後來鑑別之任何其他癌症或惡性病況或其轉移(例如，參見Rosenberg (1996) Ann. Rev. Med. 47:481-91)。

【0137】 熟習此項技術者應理解，所關注異源核酸可與適當控制序列可操作地締合。舉例而言，異源核酸可與表現控制元件(例如轉錄/轉譯控制信號、複製起點、多聚腺苷酸化信號、內部核糖體進入位點(IRES)、啟動子及/或增強子及諸如此類)可操作地締合。

【0138】 此外，調控相關異源核酸之表現可在轉錄後水準上、例如藉由根據選擇性阻斷特定位點之剪接活性(例如如WO 2006/119137中所述)之寡核苷酸、小分子及/或其他化合物之存在或不存在調控不同內含子之選擇性剪接來達成。

【0139】 熟習此項技術者應了解，根據期望水準及組織特異性表現，可使用多種啟動子/增強子元件。啟動子/增強子可為組成型或誘導型，此視期望的表現模式而定。啟動子/增強子可為天然(native)或外源的且可為天然(natural)或合成序列。外源欲指在其中引入轉錄起始區之野生型宿主中未發現轉錄起始區。

【0140】 在一些實施例中，啟動子/增強子元件對於靶細胞或欲治療之個體可為天然的。在代表性實施例中，啟動子/增強子元件對於異源核酸序列可為天然的。啟動子/增強子元件通常經選擇以使得其在所關注靶細胞中起作用。此外，在一些實施例中，啟動子/增強子元件為哺乳動物啟動子/增強子元件。啟動子/增強子元件可為組成型或誘導型。

【0141】 誘導型表現控制元件通常在期望對異源核酸序列之表現提供調控之彼等應用中係有利的。用於基因遞送之誘導型啟動子/增強子元件可為組織特異性或較佳啟動子/增強子元件，且包括肌肉特異性或較佳啟動子/增強子元件(包括心肌、骨骼肌及/或平滑肌特異性或較佳啟動子/增強子元件)、神經組織特異性或較佳啟動子/增強子元件(包括腦特異性或較佳啟動子/增強子元件)、眼特異性或較佳啟動子/增強子元件(包括視網膜特異性啟動子/增強子元件及角膜特異性啟動子/增強子元件)、肝特異性或較佳啟動子/增強子元件、骨髓特異性或較佳啟動子/增強子元件、胰臟特異性或較佳啟動子/增強子元件、脾特異性或較

佳啟動子/增強子元件及肺特異性或較佳啟動子/增強子元件。在一些實施例中，誘導型表現控制元件，諸如啟動子及/或增強子促進T細胞中之選擇性表現。其他誘導型啟動子/增強子元件包括激素誘導型元件及金屬誘導型元件。例示性誘導型啟動子/增強子元件包括但不限於Tet開/關元件、RU486誘導型啟動子、蛻皮激素誘導型啟動子、雷帕黴素(rapamycin)誘導型啟動子及金屬硫蛋白啟動子。

【0142】 在實施例(其中異源核酸序列在靶細胞中轉錄且然後轉譯)中，通常包括特異性起始信號以有效轉譯插入之蛋白質編碼序列。可包括ATG起始密碼子及相鄰序列之此等外源轉譯控制序列可具有多種來源，天然及合成的。

醫藥組合物及使用方法

【0143】 本發明亦提供包含本文揭示之AAV衣殼蛋白、AAV衣殼、病毒載體、核酸、表現載體及/或細胞中之至少一者的組合物。在一些實施例中，組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑中之本發明之病毒載體及/或衣殼及/或衣殼蛋白及/或病毒粒子，以及視情況選用之其他藥劑、醫藥劑、穩定劑、緩衝劑、載劑、佐劑、稀釋劑等。對於注射，載劑通常將為液體。對於其他投與模式，載劑可為固體或液體。對於吸入投與，載劑將為可吸入的，且視情況可呈固體或液體微粒形式。「醫藥學上可接受之」意謂無毒或另外非所需之材料，亦即該材料可向個體投與而不會引起任何非所需生物效應。

【0144】 本發明之病毒載體提供將異源核酸遞送至寬範圍之細胞(包括分裂細胞及非分裂細胞)中之手段。在一些實施例中，細胞為T細胞。病毒載體可用於將所關注核酸遞送至活體外細胞，例如以產生活體外多肽或用於離體基因療法。病毒載體另外可用於將核酸遞送至有需要之個體，例如以表現免疫原性或治療性多肽或功能性RNA之方法中。以此方式，多肽或功能性RNA可在個體之

活體內產生。個體可能需要多肽之原因在於，個體缺乏該多肽。此外，該方法可實踐之原因在於，個體中多肽或功能性RNA之產生可賦予一些有益效應。在一些實施例中，該等方法包含在活體外、離體或活體內細胞中表現多肽或RNA，且視情況自細胞中分離多肽或RNA。病毒載體亦可用於在經培養細胞或個體中產生所關注多肽或功能性RNA（例如使用個體作為生物反應器以產生多肽或觀察功能性RNA對個體之效應，例如結合篩選方法）。

【0145】 本發明提供向個體投與本發明之病毒載體、病毒粒子及/或組合物中之任一者的方法。因此，本發明提供治療有需要之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的本文揭示之任一種病毒載體(例如AAV載體)、任一種病毒粒子(例如AAV粒子)及/或任一種組合物。因此，本發明提供本文揭示之任一種病毒載體(例如AAV載體)、任一種病毒粒子(例如AAV粒子)及/或任一種組合物，其用作藥劑，及/或用於治療有需要之個體的方法。

【0146】 在一些實施例中，本發明之病毒載體可用於遞送編碼多肽或功能性RNA之異源核酸以治療及/或預防遞送治療性多肽或功能性RNA有益之任何疾病狀態。在一些實施例中，疾病狀態與T細胞功能障礙或T細胞增加相關、有關或由其引起。在一些實施例中，疾病狀態包括但不限於：囊腫纖維化(囊腫纖維化跨膜調控蛋白)及其他肺病、血友病A (VIII因子)、血友病B (IX因子)、地中海貧血(β -球蛋白)、貧血(促紅血球生成素)及其他血液病症。阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，GDF；腦啡肽酶)、多發性硬化(β -干擾素)、帕金森氏病(Parkinson's disease，神經膠質細胞株源性神經營養因子[GDNF])、亨廷頓氏病(Huntington's disease，移除重複之RNAi)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、癲癇(加蘭肽、神經營養因子)及其他神經病症、癌症(內皮抑素、血管抑素、TRAIL、FAS配位體、細胞介素(包括干擾素)；RNAi (包括針對VEGF或多重抗藥性基因產物之RNAi)、mir-26a [例如用於肝細胞癌])、糖尿病(胰島素)、肌營

養不良(包括杜興氏肌肉萎縮症(Duchenne)，肌肉萎縮蛋白、微小肌肉萎縮蛋白、胰島素樣生長因子I、肌聚糖[例如 α 、 β 、 γ]、針對肌靜力肌肉生長抑制素前肽之RNAi、濾泡抑素、II型活化素可溶性受體、抗發炎多肽(例如I κ B顯性突變體)、肌長蛋白、肌營養相關蛋白、微小肌營養相關蛋白、針對肌肉萎縮蛋白基因中之剪接接合處以誘導外顯子跳躍之反義或RNAi [例如，參見WO/2003/095647]、針對U7 snRNA以誘導外顯子跳躍之反義[例如，參見WO/2006/021724]及針對肌肉生長抑制素或肌肉生長抑制素前肽之抗體或抗體片段)及貝克氏、高歇氏病(葡萄糖腦苷脂酶)、赫爾勒病(α -L-艾杜糖醛酸酶)、腺苷去胺酶缺陷(腺苷去胺酶)、肝糖貯積病(例如法佈瑞氏病[α -半乳糖苷酶]及龐貝氏病[溶酶體酸性 α -葡萄糖苷酶])及其他代謝失調、先天性肺氣腫(α -1-抗胰蛋白酶)、萊-尼二氏症候群(Lesch-Nyhan Syndrome，次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶)、尼曼-匹克病(鞘磷脂酶)、泰-薩二氏病(Tay-Sachs disease，溶酶體己糖胺酶A)、楓糖漿尿病(Maple Syrup Urine Disease，具支鏈酮酸去氫酶)、視網膜變性疾病(以及眼及視網膜之其他疾病；例如PDGF用於黃斑變性及/或血管抑制素或VEGF之其他抑制劑或治療/預防視網膜病症(例如在I型糖尿病中)之其他血管生成抑制劑)、實體器官(例如腦)之疾病(包括帕金森氏病[GDNF]、星細胞瘤[內皮抑素、血管抑素及/或針對VEGF之RNAi]、神經膠母細胞瘤[內皮抑素、血管抑素及/或針對VEGF之RNAi])、肝、腎、心臟(包括鬱血性心臟衰竭或外周動脈疾病(PAD)) (例如藉由遞送蛋白質磷酸酶抑制劑I (I-1)及其片段(例如IIC)、serca2a、調控受磷蛋白基因之鋅指蛋白、Barkct、[32-腎上腺素受體、2-腎上腺素受體激酶(BARK)、磷酸肌醇-3激酶(PI3激酶)、S100A1、小清蛋白、6型腺苷酸環化酶、實現2型G-蛋白偶聯受體激酶敲低之分子(例如截短的組成型活性bARKct)；鈣調素(calsarcin)、針對受磷蛋白之RNAi；受磷蛋白抑制性或顯性-陰性分子(例如受磷蛋白S16E)等)、關節炎(胰島素樣生長因子)、關節病症(胰島

素樣生長因子1及/或2)、內膜增生(例如藉由遞送enos、inos)、改良心臟移植之存活(超氧化物歧化酶)、AIDS (可溶性CD4)、肌肉消瘦(胰島素樣生長因子I)、腎缺陷(促紅血球生成素)、貧血(促紅血球生成素)、關節炎(抗發炎因子, 例如I RAP及TNFa可溶性受體)、肝炎(a-干擾素)、LDL受體缺陷(LDL受體)、高胺血症(鳥胺酸胺甲醯基轉移酶)、克拉培氏病(Krabbe's disease, 半乳糖腦苷脂酶)、巴騰氏病(Batten's disease)、脊腦共濟失調(包括SCA1、SCA2及SCA3)、苯丙酮尿(苯丙胺酸羥化酶)、自體免疫疾病及諸如此類。本發明可進一步用於器官移植後以增加移植成功率及/或減少器官移植或附加療法之負面副作用(例如藉由投與免疫抑制劑或抑制性核酸以阻斷細胞介素產生)。作為另一實例, 骨形態發生蛋白(包括BNP 2、7等、RANKL及/或VEGF)可與骨同種異體移植物一起投與, 例如在癌症患者骨折或手術移除之後。

【0147】 在一些實施例中, 本發明之病毒載體可用於遞送編碼多肽或功能性RNA之異源核酸以治療及/或預防肝疾病或病症。肝疾病或病症可為例如原發性膽汁性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、自體免疫肝炎、B型肝炎、C型肝炎、酒精性肝病、纖維化、黃疸、原發性硬化性膽道炎(PSC)、巴-克二氏症候群(Budd-Chiari syndrome)、血色素沈著症、威爾森氏病(Wilson's disease)、酒精性纖維化、非酒精性纖維化、肝脂肪變性、吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)、膽道閉鎖、 α -1-抗胰蛋白酶缺陷、阿拉吉歐症候群(alagille syndrome)、進行性家族性肝內膽汁淤積、血友病B、遺傳性血管性水腫(HAE)、同型接合家族性高膽固醇血症(HoFH)、異型接合家族性高膽固醇血症(HeFH)、馮吉爾克病(Von Gierke's Disease, GSD I)、血友病A、甲基丙二酸血症、丙酸血症、高胱胺酸尿症、苯丙酮尿(PKU)、1型酪胺酸血症、精胺酸酶1缺陷、精胺酸琥珀酸溶解酶缺陷、磷酸胺甲醯基酯合成酶1缺陷、1型瓜胺酸血症、檸檬素缺陷、1型克-納二氏症候群(Crigler-Najjar Syndrome Type 1)、胱

胺酸病、法佈瑞氏病、1b型肝糖貯積病、LPL缺陷、N-乙醯麩胺酸合成酶缺陷、鳥胺酸胺甲醯基轉移酶缺陷、鳥胺酸移位酶缺陷、1型原發性高草酸尿症或ADA SCID。

【0148】 本文所述之病毒載體亦可用於產生經誘導之多潛能幹細胞(iPS)。舉例而言，本發明之病毒載體可用於將幹細胞相關之核酸遞送至非多潛能細胞，例如成人纖維母細胞、皮膚細胞、肝細胞、腎細胞、脂肪細胞、心臟細胞、神經細胞、上皮細胞、內皮細胞及諸如此類。

【0149】 與幹細胞相關之核酸編碼因子為此項技術中已知。該等與幹細胞及多潛能性相關之因子之非限制性實例包括Oct-3/4、SOX家族(例如SOX 1、SOX2、SOX3及/或SOX 15)、Klf家族(例如Klf1、Klf4及/或Klf5)、Myc家族(例如C-myc、L-myc及/或N-myc)、NANOG及/或LIN28。

【0150】 在一些實施例中，本文揭示之經修飾載體可用於治療如本文所述之溶酶體貯積症，例如黏多糖沈積症(例如斯賴症候群(Sly syndrome) [β-葡萄糖醛酸苷酶]、赫爾勒症候群(Hurler Syndrome) [α-L-艾杜糖醛酸酶]、沙伊症候群(Scheie Syndrome) [α-L-艾杜糖醛酸酶]、赫爾勒-沙伊二氏症候群(Hurler-Scheie Syndrome)[α-L-艾杜糖醛酸酶]、亨特氏症候群(Hunter's Syndrome) [艾杜糖醛酸硫酸酯酶]、聖菲利柏氏症候群(Sanfilippo Syndrome) (A [乙醯肝素硫酸酯酶]、B [N-乙醯葡萄糖胺酶]、C [乙醯基-CoA:α-葡萄糖胺糖苷乙醯基轉移酶]、D [N-乙醯葡萄糖胺6-硫酸酯酶])、莫奇症候群(Morquio Syndrome) (A [半乳糖-6-硫酸硫酸酯酶]、B [β-半乳糖苷酶])、馬-拉二氏症候群(Maroteaux-Lamy Syndrome) [N-乙醯半乳糖胺-4-硫酸酯酶]等)、法佈瑞氏病(Fabry disease) (α-半乳糖苷酶)、高歇氏病(Gaucher's disease) (葡萄糖腦苷脂酶)或肝糖貯積症(例如龐貝氏病(Pompe disease)；溶酶體酸性α-葡萄糖苷酶)。在一些實施例中，亦可實踐本發明以治療及/或預防代謝失調，例如糖尿病(例如胰島素)、血友病(例如IX因子或VIII因

子)、溶酶體貯積症(例如黏多糖沈積症，例如斯賴症候群[β -葡萄糖醛酸苷酶]、赫爾勒症候群[α -L-艾杜糖醛酸酶]、沙伊症候群[α -L-艾杜糖醛酸酶]、赫爾勒-沙伊二氏症候群[α -L-艾杜糖醛酸酶]、亨特氏症候群[艾杜糖醛酸硫酸酯酶]、聖菲利柏氏症候群A [乙醯肝素硫酸酯酶]、B [N-乙醯葡萄糖胺酶]、C [乙醯基-CoA: α -葡萄糖胺糖苷乙醯基轉移酶]、D [N-乙醯葡萄糖胺6-硫酸酯酶]、莫奇症候群A [半乳糖硫酸酯硫酸酯酶]、B [β -半乳糖苷酶]、馬-拉二氏症候群[N-乙醯半乳糖胺-4-硫酸酯酶]等)、法佈瑞氏病(α -半乳糖苷酶)、高歇氏病(葡萄糖腦苷脂酶)或肝糖貯積症(例如龐貝氏病；溶酶體酸性 α -葡萄糖苷酶)。

【0151】 基因轉移對於理解疾病狀態及為該等疾病狀態提供療法具有重要用途。許多遺傳病之缺陷基因係已知且已經選殖。一般而言，上述疾病狀態分為兩類：缺陷狀態(通常為酶)，其通常以隱性方式遺傳；及不平衡狀態，其可涉及調控或結構蛋白，且通常以顯性方式遺傳。對於缺陷狀態之疾病，可使用基因轉移將正常基因帶入受侵襲之組織中進行替代治療，以及使用反義突變創建該疾病之動物模型。對於不平衡的疾病狀態，可使用基因轉移在模型系統中創建疾病狀態，然後可將其用於對抗疾病狀態。因此，根據本發明之病毒載體容許治療及/或預防遺傳病。

【0152】 根據本發明之病毒載體亦可用於將功能性RNA在活體外或活體內提供至細胞。功能性RNA可為例如非編碼RNA。在一些實施例中，功能性RNA在細胞中之表現可減少細胞對特定靶蛋白之表現。因此，可投與功能性RNA以減少有需要之個體中特定蛋白質之表現。在一些實施例中，功能性RNA在細胞中之表現可增加細胞對特定靶蛋白之表現。因此，可投與功能性RNA以增加有需要之個體中特定蛋白質之表現。在一些實施例中，功能性RNA之表現可調控細胞中特定靶RNA之剪接。因此，可投與功能性RNA以調控有需要之個體中特定RNA之剪接。在一些實施例中，細胞中功能性RNA之表現可調控細胞特定靶蛋

白之功能。因此，可投與功能性RNA以調控有需要之個體中特定蛋白質之功能。亦可將功能性RNA活體外投與至細胞以調控基因表現及/或細胞生理學，例如以最佳化細胞或組織培養系統或篩選方法。

【0153】 在一些實施例中，本文揭示之病毒載體可與細胞離體接觸。在一些實施例中，細胞為T細胞，諸如活化T細胞。在一些實施例中，細胞(例如活化T細胞)係獲自個體，諸如人類患者。在一些實施例中，將與病毒載體接觸之細胞投與至有需要之個體。

【0154】 在一些實施例中，病毒載體包含編碼嵌合抗原受體(CAR)之異源核酸。因此，在一些實施例中，病毒載體與T細胞之接觸引起嵌合抗原受體(CAR)的表現以產生CAR T細胞。因此，在一些實施例中，本發明提供製備CAR T細胞之方法，其包含使本文揭示之任一種病毒載體與T細胞離體接觸。本發明進一步提供使用本文揭示之任一種方法產生的CAR T細胞，以及治療有需要之個體的方法，該等方法包含向個體投與本文揭示之CAR T細胞。在一些實施例中，CAR T細胞使用自同一個體獲得的T細胞(自體T細胞)產生，而在其他實施例中，CAR T細胞使用自健康供體個體獲得的T細胞(同種異體T細胞)產生。需要CAR T細胞投與之個體可由醫師或熟練的醫學從業者確定，且可能患有任何疾病，諸如癌症，例如急性淋巴球白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、霍奇金氏淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)或多發性骨髓瘤。

【0155】 T細胞耗竭係在許多慢性感染及癌症期間出現的一種T細胞功能障礙狀態，且亦已被證明會降低CAR-T療法的有效性。在一些實施例中，本文揭示之重組病毒載體用於基因治療方法(例如CAR-T治療方法)以預防、限制及/或逆轉T細胞耗竭。因此，本發明提供緩解、預防、限制及/或逆轉個體之T細胞耗竭的方法，其包含向該個體投與有效量的本文揭示之任一種病毒載體(例如AAV載體)、任一種病毒粒子(例如AAV粒子)及/或任一種組合物。

【0156】 在一些實施例中，病毒載體包含編碼免疫原，諸如免疫原性多肽之異源核酸。因此，在一些實施例中，病毒載體與細胞之接觸引起免疫原之表現。在一些實施例中，可將細胞投與至個體，且因此使得在個體中誘導針對免疫原之免疫反應。在一些實施例中，引發保護性免疫反應。在一些實施例中，細胞為抗原呈遞細胞(例如樹突狀細胞)。在一些實施例中，已自個體取出細胞，將病毒載體引入該等細胞中，且接著將細胞投與回個體中。自個體取出細胞用於離體操縱、然後引入回個體中之方法為此項技術中已知的(例如，參見美國專利第5,399,346號)。替代地，可將重組病毒載體引入供體個體之細胞、經培養細胞或任何其他適宜來源之細胞中，且將細胞投與至有需要之個體(亦即「接受者」個體)。

【0157】 在一些實施例中，可自患有癌症之個體取出細胞，且與表現根據本發明之癌細胞抗原的病毒載體接觸。然後將經修飾細胞投與至個體，由此引發針對癌細胞抗原之免疫反應。此方法可有利地用於無法在活體內引起足夠免疫反應(亦即無法產生足量增強抗體)的免疫受損個體。替代地，癌症抗原可作為病毒衣殼之一部分表現，或以其他方式與病毒衣殼締合(例如如上文所述)。作為另一替代方案，可投與此項技術中已知之任何其他治療性核酸(例如RNAi)或多肽(例如細胞介素)來治療及/或預防癌症。

【0158】 此項技術中已知，免疫調節細胞介素(例如 α -干擾素、 β -干擾素、 γ -干擾素、 ω -干擾素、 τ -干擾素、介白素-1 α 、介白素-1 β 、介白素-2、介白素-3、介白素-4、介白素5、介白素-6、介白素-7、介白素-8、介白素-9、介白素-10、介白素-11、介白素-12、介白素-13、介白素-14、介白素-18、B細胞生長因子、CD40配位體、腫瘤壞死因子- α 、腫瘤壞死因子- β 、單核球化學吸引蛋白-1、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子及淋巴毒素)可增強免疫反應。因此，免疫調節細胞介素(較佳CTL誘導性細胞介素)可與病毒載體結合投與個體。細胞介素

可藉由此項技術中已知之任一方法來投與。可將外源細胞介素投與至個體，或替代地可使用適合載體將編碼細胞介素之核酸遞送至個體，且在活體內產生細胞介素。

【0159】 另外，根據本發明之病毒載體可用於診斷及篩選方法中，其中所關注核酸在細胞培養系統或者轉殖基因動物模型中瞬時或穩定表現。

【0160】 本發明之病毒載體亦可用於多種非治療目的，包括但不限於用於評估基因靶向、清除、轉錄、轉譯等的方案中，如熟習此項技術者將顯而易見。病毒載體亦可用於評估安全性(擴散、毒性、免疫原性等)之目的。例如，美國食品及藥物管理局在評估臨床療效之前將此類資料視為監管批准過程之一部分。

【0161】 在一些實施例中，本發明之經修飾病毒衣殼可用於產生針對新型衣殼結構的抗體。在一些實施例中，可將外源胺基酸序列插入經修飾病毒衣殼中用於抗原呈遞至細胞，例如投與至個體以產生針對外源胺基酸序列之免疫反應。

【0162】 在一些實施例中，可在投與遞送編碼所關注多肽或功能性RNA之核酸的病毒載體之前及/或與其同時(例如在彼此之數分鐘或數小時內)投與病毒衣殼以阻斷某些細胞位點。舉例而言，可遞送本發明之衣殼以阻斷肝細胞上之細胞受體，且可隨後或同時投與遞送載體，此可減少肝細胞之轉導，且增強其他靶標(例如骨骼肌、心肌及/或膈肌)之轉導。

劑量及投與方法

【0163】 可以適當感染複數根據適用於特定靶細胞之標準轉導方法將病毒載體引入細胞中。欲投與之病毒載體之效價可根據靶細胞類型及數量以及特定病毒載體而變化，且可由熟習此項技術者在無過度實驗之情況下確定。在代表性實施例中，將至少約 10^3 個感染單位、視情況至少約 10^5 個感染單位引入細胞

中。

【0164】 其中引入病毒載體之細胞可為任一類型，包括但不限於T細胞、神經細胞(包括外周及中樞神經系統之細胞，具體而言腦細胞，例如神經元及寡突神經膠質細胞)、肺細胞、眼細胞(包括視網膜細胞、視網膜色素上皮細胞及角膜細胞)、上皮細胞(例如腸及呼吸上皮細胞)、肌肉細胞(例如骨骼肌細胞、心肌細胞、平滑肌細胞及/或膈肌細胞)、樹突細胞、胰臟細胞(包括胰島細胞)、肝細胞、心肌細胞、骨細胞(例如骨髓幹細胞)、造血幹細胞、脾細胞、角質細胞、纖維母細胞、內皮細胞、前列腺細胞、生殖細胞及諸如此類。在代表性實施例中，細胞可為任何先驅細胞。作為另一可能性，細胞可為幹細胞(例如神經幹細胞、肝幹細胞)。作為另一替代，細胞可為癌細胞或腫瘤細胞。此外，細胞可來自任何起源物種，如上文所指示。

【0165】 適用於離體核酸遞送之細胞係如上文所述。欲投與個體之細胞之劑量將根據個體之年齡、病況及物種、細胞類型、細胞表現之核酸、投與模式及諸如此類而變化。通常，在醫藥學上可接受之載劑中，每劑量將投與至少約 10^2 至約 10^8 個細胞或至少約 10^3 至約 10^6 個細胞。在一些實施例中，經病毒載體轉導之細胞係以治療有效量與醫藥載劑組合投與個體。

【0166】 在一些實施例中，將病毒載體引入細胞中且可將細胞投與至個體以引發針對所遞送多肽(例如表現為轉殖基因或表現於衣殼中)之免疫原性反應。通常，投與一定量之表現免疫原性有效量之多肽的細胞與醫藥學上可接受之載劑的組合。「免疫原性有效量」係在投與醫藥調配物之個體中足以引發針對多肽之主動免疫反應之所表現多肽的量。在一些實施例中，該劑量足以產生保護性免疫反應。所賦予之保護程度無需為完全或永久的，只要投與免疫原性多肽之益處超過其任何缺點即可。因此，本發明提供一種將核酸投與至細胞之方法，該方法包含使細胞與本發明之病毒載體、病毒粒子及/或組合物接觸。

【0167】 欲投與至個體之病毒載體及/或衣殼之劑量視投與模式、欲治療及/或預防之疾病或病況、個別個體之病況、具體病毒載體或衣殼及欲遞送之核酸及諸如此類而定，且可以常規方式確定。用於達成治療效應之例示性劑量為以下效價：至少約 10^5 、約 10^6 、約 10^7 、約 10^8 、約 10^9 、約 10^{10} 、約 10^{11} 、約 10^{12} 、約 10^{13} 、約 10^{14} 、約 10^{15} 個轉導單位、視情況約 10^8 - 10^{13} 個轉導單位。在一些實施例中，可採用超過一次投與(例如兩次、三次、四次或更多次投與)在不同時間間隔(例如每天、每週、每月、每年等)內達成所需基因表現量。

【0168】 向有需要之人類個體或動物投與本發明之病毒載體、病毒粒子及/或衣殼可藉由此項技術中已知之任何方法來實施。視情況，病毒載體、病毒粒子及/或組合物係以治療有效劑量在醫藥學上可接受之載劑中遞送。在一些實施例中，遞送治療有效量之病毒載體、病毒粒子及/或衣殼。

【0169】 例示性投與模式包括口服、直腸、經黏膜、鼻內、吸入(例如經由氣溶膠)、經頰(例如舌下)、陰道、鞘內、眼內、經皮、子宮內(或卵內)、胃腸外(例如靜脈內、皮下、皮內、肌內[包括投與骨骼肌、膈肌及/或心肌]、皮內、胸膜內、腦內及關節內)、局部(例如投與皮膚及黏膜表面，包括氣道表面及經皮)、淋巴內及諸如此類以及直接組織或器官注入(例如投與肝、骨骼肌、心肌、膈肌或腦)。投與亦可為投與腫瘤(例如在腫瘤或淋巴結中或附近)。在任何給定情況下，最適宜途徑將視所治療及/或預防之病況之性質及嚴重程度以及所用具體載體之性質而定。亦可實踐本發明以產生用於全身性遞送之非編碼RNA，例如反義RNA、RNAi或其他功能性RNA(例如核酶)。

【0170】 可注射物可以習用形式製備，呈液體溶液或懸浮液、適合在注射前溶解或懸浮於液體中之固體形式或乳液形式。替代地，可以局部而非全身方式、例如以貯庫或持續釋放調配物之形式投與本發明之病毒載體及/或病毒衣殼。此外，病毒載體及/或病毒衣殼可黏附至手術可植入基質來遞送(例如如美國專利公開案第US-2004-0013645-A1號中所述)。

實例

【0171】 本文包括之以下實例僅用於說明目的，不欲進行限制。如本文所用，術語 STRD.201、STRD.202、STRD.203、STRD.204、STRD.205、STRD.206及STRD.207用於描述衣殼蛋白序列，且術語AAV-STRD.201、AAV-STRD.202、AAV-STRD.203、AAV-STRD.204、AAV-STRD.205、AAV-STRD.206及AAV-STRD.207用於描述包含衣殼蛋白之AAV載體。然而，術語STRD.201、STRD.202、STRD.203、STRD.204、STRD.205、STRD.206及STRD.207可在一些上下文中用於描述包含所命名衣殼之AAV載體，如熟習此項技術者將顯而易見。

實例1：包含轉導相關肽之AAV衣殼蛋白變異體的進化

【0172】 活體外進化過程用於製備AAV衣殼蛋白變異體，該等變異體在併入AAV載體中時增強載體向T細胞中之轉導。此過程之第一步涉及使用冷凍電子顯微鏡鑑別AAV衣殼表面上之表面暴露區域。然後使用簡併引子對AAV衣殼之表面暴露區域內選定之殘基進行突變誘發，各密碼子經核苷酸NNK取代且基因片段藉由吉布森組裝(Gibson assembly)及/或多步PCR組合在一起。在此，對SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基454-460進行隨機突變誘發以生成重組衣殼基因序列文庫。此簡併文庫中之各基因選殖至野生型AAV基因體中以替代原始編碼Cap之DNA序列，從而產生質體文庫。然後用腺病毒輔助質體將質體文庫轉染至293生產細胞株中以生成AAV衣殼文庫。經由DNA定序證實AAV文庫之成功生成。

【0173】 為鑑別可靶向且有效轉導T細胞之AAV載體，對上述AAV文庫進行多輪活體外選擇。特定言之，進行第一輪向混合細胞群體中之轉導，然後進行兩輪向活化供體T細胞中之轉導。在各階段，病毒DNA均經純化、PCR擴增且反向選殖至AAV載體中，且用於下一輪選擇。WO 2019/195449、WO

2019/195423及WO 2019/195444中提供了用於組合工程化及選擇AAV載體之一般方法的更多細節，該等公開案之內容各自以引用方式整體併入本文中。三輪感染後，自經培養T細胞中分離出AAV粒子。特定言之，細胞經裂解且自T細胞之細胞核及細胞質部分純化病毒DNA，PCR擴增且反向選殖至如上所述之AAV載體中。

【0174】 在實例1中描述之三輪選擇及進化之後，在T細胞之細胞核及細胞質部分中富集的AAV變異體經定序以鑑別單一AAV分離物。在圖5所示之氣泡圖中，氣泡大小與讀段數目成正比。對在細胞核部分(AAV.STRD-203、205)、細胞質部分(AAV.STRD-206、207)或細胞核及細胞質部分(AAV.STRD-201、202及204)中最富集之AAV變異體進行定序以鑑別胺基酸位置454-460處存在的胺基酸殘基。參見圖6及表5。此等結果表明，含有包含表5之轉導相關肽之變異體衣殼蛋白的重組AAV病毒粒子能夠有效地轉導T細胞。

表5：使用活體外進化過程鑑別之轉導相關肽

變異體AAV6衣殼蛋白	轉導增強肽	SEQ ID NO:	對應AAV6衣殼變異體之SEQ ID NO
STRD-201	HAPRVEE	17	2
STRD-202	MAPRQEG	18	4
STRD-203	HTTDCAN	19	6
STRD-204	AAPRSET	20	8
STRD-205	QAPRQEG	21	10
STRD-206	VAPRDPA	22	12
STRD-207	SAPRSEN	23	14

實例2：包含轉導相關肽之AAV載體的可製造性

【0175】 為確定實例1中鑑別之各種AAV載體是否可在大規模系統中製造，根據標準方法產生AAV，且比較產量與野生型AAV6載體之產量。

【0176】 根據標準三重轉染方案，在HEK293細胞中產生AAV。簡言之，用以下質體轉染細胞：(i)包含野生型AAV9衣殼序列或表5中所列之變異體衣殼序列的質體，(ii)包含5'ITR、轉殖基因及3' ITR序列之質體；及(iii)包含AAV產生所需之輔助基因的質體。自細胞培養物之上清液中純化AAV。隨後，使用基於

PCR之定量方法量測各AAV之產量。

【0177】 如圖1及表6中所示，包含STRD-201衣殼序列之重組AAV載體(此處稱為「AAV.STRD-201」)之產量高於野生型AAV6之產量。此外，AAV.STRD-204、AAV.STRD-205、AAV.STRD-206及AAV.STRD-207之產量與野生型AAV6之產量相當。

【0178】 此等資料證實，包含衣殼變異體蛋白之AAV載體適於商業製造。

表6：

重組AAV	體積(mL)	效價(載體基因體(vg)/mL)	產量(總vg)
AAV6	2.80	1.97E+11	5.52E+11
AAV.STRD-201	3.25	1.77E+11	5.75E+11
AAV.STRD-202	2.25	1.31E+11	2.95E+11
AAV.STRD-203	2.25	2.64E+09	5.94E+09
AAV.STRD-204	2.50	1.40E+11	3.50E+11
AAV.STRD-205	2.50	1.68E+11	4.20E+11
AAV.STRD-206	2.50	1.26E+11	3.15E+11
AAV.STRD-207	2.50	1.48E+11	3.70E+11

實例3：表徵T細胞中AAV變異體對GFP轉殖基因的表現

【0179】 重組AAV變異體AAV.STRD-201、AAV.STRD-202、AAV.STRD-204、AAV.STRD-205、AAV.STRD-206及AAV.STRD-207或攜帶GFP轉殖基因序列之野生型AAV6載體被轉導至經活化T細胞中。由於T細胞在擴增過程中結塊，因此在成像之前將細胞上下吸移或混合。藉由顯微鏡觀測GFP之表現且來自實驗之影像在圖2中示出。較高GFP表現表明病毒載體向T細胞中之更有效轉導。如自圖2中之影像可見，與野生型AAV6病毒載體相比，所有AAV變異體均顯示更亮的綠色螢光信號，且因此，GFP在活化T細胞中之表現更高。在重組AAV變異體中，AAV.STRD-201及AAV.STRD-207顯示特別增強的GFP表現，表明向T細胞中之轉導更加增強。為了進一步分析與野生型AAV6病毒載體相比AAV變異體之GFP表現量，對經AAV6載體或AAV.STRD-207變異體轉導之T細胞進行流動式細胞測量術，單獨使用T細胞作為陰性對照。如圖

3C所示，與經AAV6親本載體轉導之細胞群體相比，經AAV.STRD-207變異體轉導之細胞比例增加顯示更高的GFP信號(由藍線上方的FITC信號指示)。經AAV變異體(AAV.STRD-201、AAV.STRD-202、AAV.STRD-204、AAV.STRD-205、AAV.STRD-206及AAV.STRD-207)轉導之細胞中的GFP表現在圖4中進一步定量，其顯示給定群體中GFP陽性細胞之% (用條形表示)以及該群體中GFP之平均強度(用線圖表示)。結果表明，與野生型AAV6相比，GFP陽性細胞數目的增加與經AAV變異體轉導之細胞中GFP信號平均強度的增加很好地對應，表明AAV變異體向T細胞中之轉導的增強使得T細胞中之GFP表現增加。

【0180】 前述內容係對本發明之說明，且不應理解為限制本發明。本發明係由所附申請專利範圍限定，其中包括申請專利範圍之等效內容。

【序列表】

<110> 美商史崔德生物公司(StrideBio, Inc.)

<120> 靶向T細胞之AAV載體

<130> STRD-022/01WO 331843-2276

<150> US 63/137,497

<151> 2021-01-14

<160> 167

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 736

<212> PRT

<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 1

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn	Leu	Gly	Arg	Ala	Val	Phe	Gln	Ala	Lys	Lys	Arg	Val	Leu	Glu	Pro	
	115						120					125				
Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg	
	130					135					140					
Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Ile	Gly	
145					150					155					160	
Lys	Thr	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr	
				165					170					175		
Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro	
			180						185				190			
Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Gly	Pro	Thr	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly	
		195						200					205			
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala	
	210					215					220					
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile	
225					230					235					240	
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu	
				245					250					255		
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His	
			260						265					270		
Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	
		275						280					285			
His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	
	290						295					300				
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	

305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu

705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 2
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-01衣殼

<400> 2

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Phe Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg

130					135					140						
Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Ile	Gly	
145					150					155					160	
Lys	Thr	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr	
165					170					175						
Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro	
180					185					190						
Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Gly	Pro	Thr	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly	
195					200					205						
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala	
210					215					220						
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile	
225					230					235					240	
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu	
245					250					255						
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His	
260					265					270						
Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	
275					280					285						
His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	
290					295					300						
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	
305					310					315					320	
Val	Lys	Glu	Val	Thr	Thr	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	
325					330					335						

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser His Ala Pro Arg Val Glu Glu Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly

530					535					540					
Lys	Glu	Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	Leu	Asp	Asn	Val	Met	Ile
545					550					555					560
Thr	Asp	Glu	Glu	Glu	Ile	Lys	Ala	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	Glu	Arg
				565					570					575	
Phe	Gly	Thr	Val	Ala	Val	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Ser	Thr	Asp	Pro	Ala
			580					585						590	
Thr	Gly	Asp	Val	His	Val	Met	Gly	Ala	Leu	Pro	Gly	Met	Val	Trp	Gln
	595						600					605			
Asp	Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile	Pro	His
610						615					620				
Thr	Asp	Gly	His	Phe	His	Pro	Ser	Pro	Leu	Met	Gly	Gly	Phe	Gly	Leu
625					630					635					640
Lys	His	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Val	Pro	Ala
				645					650					655	
Asn	Pro	Pro	Ala	Glu	Phe	Ser	Ala	Thr	Lys	Phe	Ala	Ser	Phe	Ile	Thr
			660					665					670		
Gln	Tyr	Ser	Thr	Gly	Gln	Val	Ser	Val	Glu	Ile	Glu	Trp	Glu	Leu	Gln
	675						680					685			
Lys	Glu	Asn	Ser	Lys	Arg	Trp	Asn	Pro	Glu	Val	Gln	Tyr	Thr	Ser	Asn
690						695					700				
Tyr	Ala	Lys	Ser	Ala	Asn	Val	Asp	Phe	Thr	Val	Asp	Asn	Asn	Gly	Leu
705					710					715					720
Tyr	Thr	Glu	Pro	Arg	Pro	Ile	Gly	Thr	Arg	Tyr	Leu	Thr	Arg	Pro	Leu
				725					730					735	

<210> 3
<211> 2211
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-01衣殼

<400> 3	
atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca accctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctggtgct tcttggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag	360
gccaagaaga gggttctcga acctttttgt ctggttgagg aaggctgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcattggc	480
aagacaggcc agcagcccg ctaaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag	540
tcagtcctccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct	600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac	720
accaccagca ccggaacatg ggccttggcc acctataaca accacctcta caagcaaatc	780
tccagtgttt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccctctgg	840
gggtattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cacgtgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctctggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcattgattc cgagctacgg ctacctaacg	1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcattcctttt actgcctgga atatttccca	1200

tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcgc acgccccccg ggtggaggag	1380
ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaacaa caacagcaac	1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac ctaaatgggc gtgaatctat aatcaacct	1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc	1620
atgatttttg gaaaggagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgac	1680
acagacgaag aggaaatcaa agccactaac ccctggcca ccgaaagatt tgggactgtg	1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga	1800
gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc	1860
aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctcctc tcatgggcgg ctttggactt	1920
aagcacccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tctccggca	1980
gagttttcgg ctacaaagtt tgcttcattc atcaccagc attccacagg acaagtgagc	2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag	2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt	2160
tatactgagc ctgcgcccat tggcacccgt tacctcacc gtccctgta a	2211

- <210> 4
- <211> 736
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> CAM640-02衣殼

<400> 4

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro

202530

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
354045

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
505560

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65707580

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
859095

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100105110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115120125

Phe Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130135140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145150155160

Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165170175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180185190

Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195200205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210215220

Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile
225					230					235					240
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu
				245					250					255	
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His
			260						265					270	
Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe
		275						280					285		
His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn
	290						295					300			
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln
305						310					315				320
Val	Lys	Glu	Val	Thr	Thr	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn
				325						330				335	
Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro
			340						345					350	
Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala
		355						360					365		
Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly
	370						375					380			
Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro
385						390					395				400
Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe
				405					410					415	
Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp

420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Met Ala Pro Arg Gln Glu Gly Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 5
<211> 2211
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-02衣殼

<400> 5
atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca accctctctga gggcattcgc 60

gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccc aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120

gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180

aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240

cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300

caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360

gccaagaaga gggttctcga accttttgggt ctggttgagg aaggtgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcattggc	480
aagacaggcc agcagcccgc taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag	540
tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct	600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgcacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac	720
accaccagca cccgaacatg ggcccttggcc acctataaca accacctcta caagcaaatc	780
tccagtgttt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccacctgg	840
gggtattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cactgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attgggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggccggacgtg ttcattgatc cgcagtacgg ctacctaacg	1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcattcctttt actgcctgga atatttccca	1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcca tggccccccg gcaggagggc	1380
ttgtgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt accgycagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaac	1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac ctaaatgggc gtgaatctat aatcaaccct	1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc	1620
atgatttttg gaaaggagag cggcggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgac	1680
acagacgaag aggaaatcaa agccactaac ccctggcca ccgaaagatt tgggactgtg	1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga	1800
gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc	1860

aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctcctc tcatgggcgg ctttggactt1920

aagcaccgcg ctcctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tcttccggca1980

gagttttcgg ctacaaagtt tgcttcattc atcaccaggt attccacagg acaagtgagc2040

gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag2100

tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt2160

tatactgagc ctgcgcccat tggcaccgtg tacctcaccg gtccctgtga a2211

<210> 6

<211> 736

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CAM640-03衣殼

<400> 6

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro202530

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro354045

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro505560

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp65707580

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala859095

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly100105110

Asn	Leu	Gly	Arg	Ala	Val	Phe	Gln	Ala	Lys	Lys	Arg	Val	Leu	Glu	Pro	
	115						120					125				
Phe	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg	
	130					135					140					
Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Ile	Gly	
145				150					155					160		
Lys	Thr	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr	
			165						170					175		
Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro	
		180						185					190			
Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Gly	Pro	Thr	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly	
	195						200					205				
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala	
210					215						220					
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile	
225				230					235						240	
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu	
				245					250					255		
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His	
		260						265					270			
Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	
	275						280					285				
His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	
290						295					300					
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	

305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser His Thr Thr Asp Cys Ala Asn Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu

705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 7
<211> 2211
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-03衣殼

<400> 7
atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60

gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120

gacggccggg gtctggtgct tcttggttac aagtacctcg gacccttcaa cggaactcgac 180

aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240

cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcgagttt 300

caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360

gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aaggctgctaa gacggctcct 420

ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctctc gggcattggc 480

aagacaggcc agcagcccgc taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540

tcagtcctcg acccacaacc tctcgagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct 600

actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660

gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac 720

accaccagca ccggaacatg ggccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaata 780

tccagtgttt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag cacccttg 840

gggtattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cactgactg gcagcgactc 900

atcaacaaca attggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa 960

gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg 1020

gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctcggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggaactg ttcattgatt cgcagtacgg ctacctaacg	1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcatcctttt actgcctgga atatttccca	1200
tgcgagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
cagttacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcct acaccaccga ctgcgccaac	1380
ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaacaa caacagcaac	1500
tttacctgga ctgggtgctt aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaacct	1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc	1620
atgatttttg gaaaggagag cggcggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgac	1680
acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg	1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga	1800
gccttacctg gaatgggtgt gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc	1860
aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctcctc tcatgggcgg ctttggactt	1920
aagcaccgcg ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tctccggca	1980
gagttttcgg ctacaaagt tgccttattc atcaccagt attccacagg acaagtgagc	2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag	2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt	2160
tatactgagc ctgcgcccat tggcaccgt tacctcacc gtccctgta a	2211

- <210> 8
- <211> 736
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> CAM640-04衣殼
- <400> 8

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

195200205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210215220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225230235240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245250255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
260265270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275280285

His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
290295300

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
305310315320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325330335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340345350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355360365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370375380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385390395400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Ala Ala Pro Arg Ser Glu Thr Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln

595600605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610615620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625630635640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645650655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660665670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675680685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690695700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705710715720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725730735

<210> 9
<211> 2211
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-04衣殼

<400> 9
atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc60

gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac120

gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac180

aagggggagc ccgtaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aaggtgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcattggc	480
aagacaggcc agcagccgc taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag	540
tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa ccccgctgc tgtgggacct	600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtaatg cctcaggaat ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac	720
accaccagca ccggaacatg ggccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaac	780
tccagtgtt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag cccccctgg	840
gggtattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cacgtgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attggggatt ccggccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctcggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcattgattc cgcagtacgg ctacctaacg	1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcattcctttt actgcctgga atatitccca	1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtccg ccgcccccg gtccgagacc	1380
ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt accgpcagca gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaacaa caacagcaac	1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaacct	1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc	1620
atgatttttg gaaaggagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgatc	1680

acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg 1740

gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga 1800

gccttacctg gaatgggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc 1860

aaaattcttc acacggatgg acactttcac ccgtctcttc tcatgggcgg ctttggactt 1920

aagcaccgcg ctcctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tctccggca 1980

gagttttcgg ctacaaagtt tgcttcattc atcaccaggt attccacagg acaagtgagc 2040

gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag 2100

tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt 2160

tatactgagc ctgcgcccat tggcacccgt tacctcaccg gtccctgtga a 2211

<210> 10

<211> 736

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CAM640-05衣殼

<400> 10

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser

1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro

35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro

50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp

65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala

859095

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100105110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115120125

Phe Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130135140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145150155160

Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165170175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180185190

Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195200205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210215220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225230235240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245250255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
260265270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275280285

His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	
290						295					300					
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	
305					310					315					320	
Val	Lys	Glu	Val	Thr	Thr	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	
				325						330					335	
Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro	
			340						345						350	
Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala	
		355						360						365		
Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly	
		370					375					380				
Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro	
385						390					395				400	
Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe	
				405						410					415	
Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp	
			420						425					430		
Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Asn	Arg	
		435						440					445			
Thr	Gln	Asn	Gln	Ser	Gln	Ala	Pro	Arg	Gln	Glu	Gly	Leu	Leu	Phe	Ser	
						455						460				
Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Met	Ser	Val	Gln	Pro	Lys	Asn	Trp	Leu	Pro	
465						470					475				480	
Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Lys	Thr	Lys	Thr	Asp	Asn	

485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 11
<211> 2211
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-05衣殼

<400> 11	
atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca accctctctga gggcattcgc	60
gagtggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctggtgct tectggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag	360
gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aaggtgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcattggc	480
aagacaggcc agcagcccgc taaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag	540
tcagtcctcg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct	600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac	720
accaccagca cccgaacatg ggccttggcc acctataaca accacctcta caagcaaatc	780
tccagtgctt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag cacccttg	840

gggtattttg atttcaacag attccactgc cattttctcac cacgtgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attgggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcgagactg ttcattgattc cgcagtacgg ctacctaacg	1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcattcctttt actgcctgga atatttccca	1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtccc agggcccccg gcaggagggc	1380
ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaac	1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaaccct	1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc	1620
atgatttttg gaaaggagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgac	1680
acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg	1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga	1800
gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcaagggtcc tatttgggcc	1860
aaaattcttc acacggatgg acactttcac ccgtctcttc tcattgggcgg ctttggactt	1920
aagcaccgcg ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tcttccggca	1980
gagttttcgg ctacaaagt tgccttattc atcaccaggt attccacagg acaagtgagc	2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaaaga aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag	2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt	2160
tatactgagc ctgcgccccat tggcaccctg tacctcaccg gtccctgtga a	2211

<210> 12
<211> 736
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CAM640-06衣殼

<400> 12

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Phe Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro	
			180					185					190			
Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Gly	Pro	Thr	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly	
		195					200					205				
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala	
		210				215					220					
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile	
225				230					235						240	
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu	
				245					250					255		
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His	
		260						265					270			
Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	
	275						280					285				
His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	
	290					295					300					
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	
305					310					315					320	
Val	Lys	Glu	Val	Thr	Thr	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	
				325					330					335		
Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro	
			340					345					350			
Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala	
	355						360					365				
Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly	

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

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 13
<211> 2211
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-06衣殼

<400> 13

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca accctctctga gggcattcgc	60
gagtggtagg acttgaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctggtagt tcttggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aaggtagtaa gacggctcct	420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctctc gggcattggc	480
aagacaggcc agcagcccg ctaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag	540
tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct	600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac	720
accaccagca cccgaacatg ggccttggcc acctataaca accacctcta caagcaaac	780
tccagtgttt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag cccccctgg	840
gggtattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cactgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attggggatt ccgccccag agactcaact tcaagctctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctcggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcattgattc cgcagtacgg ctacctaacg	1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcattctttt actgcctgga atatttccca	1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcg tggtcccccg ggacccccgc	1380
ttgtgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agccccaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt accgacagca gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaacaa caacagcaac	1500

tttacctgga ctgggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaaccct	1560
ggcactgcta tggccctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgtc	1620
atgatttttg gaaaggagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgac	1680
acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg	1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga	1800
gccttacctg gaatgggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc	1860
aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctcctc tcatgggcgg ctttggactt	1920
aagcacccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tcttccggca	1980
gagttttcgg ctacaaagtt tgcttcattc atcaccagt attccacagg acaagtgagc	2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag	2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt	2160
tatactgagc ctgcgcccat tggcacccgt tacctcaccc gtccctgtgta a	2211

<210> 14
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-07衣殼

<400> 14

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

Val	Asn	Ala	Ala	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Glu	His	Asp	Lys	Ala	Tyr	Asp
65				70				75						80	
Gln	Gln	Leu	Lys	Ala	Gly	Asp	Asn	Pro	Tyr	Leu	Arg	Tyr	Asn	His	Ala
			85					90						95	
Asp	Ala	Glu	Phe	Gln	Glu	Arg	Leu	Gln	Glu	Asp	Thr	Ser	Phe	Gly	Gly
			100					105						110	
Asn	Leu	Gly	Arg	Ala	Val	Phe	Gln	Ala	Lys	Lys	Arg	Val	Leu	Glu	Pro
		115						120					125		
Phe	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg
		130						135							140
Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Ile	Gly
145								150					155		160
Lys	Thr	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr
								165							175
Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro
Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Gly	Pro	Thr	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile
225															
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His

260 265 270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275 280 285

His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
290 295 300

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Ser Ala Pro Arg Ser Glu Asn Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Met	Ser	Val	Gln	Pro	Lys	Asn	Trp	Leu	Pro
465					470					475					480
Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Lys	Thr	Lys	Thr	Asp	Asn
				485					490					495	
Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Thr	Trp	Thr	Gly	Ala	Ser	Lys	Tyr	Asn	Leu	Asn
			500					505					510		
Gly	Arg	Glu	Ser	Ile	Ile	Asn	Pro	Gly	Thr	Ala	Met	Ala	Ser	His	Lys
		515					520					525			
Asp	Asp	Lys	Asp	Lys	Phe	Phe	Pro	Met	Ser	Gly	Val	Met	Ile	Phe	Gly
	530					535					540				
Lys	Glu	Ser	Ala	Gly	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	Leu	Asp	Asn	Val	Met	Ile
545					550					555					560
Thr	Asp	Glu	Glu	Glu	Ile	Lys	Ala	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	Glu	Arg
				565					570					575	
Phe	Gly	Thr	Val	Ala	Val	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Ser	Thr	Asp	Pro	Ala
			580					585						590	
Thr	Gly	Asp	Val	His	Val	Met	Gly	Ala	Leu	Pro	Gly	Met	Val	Trp	Gln
		595					600					605			
Asp	Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile	Pro	His
	610					615					620				
Thr	Asp	Gly	His	Phe	His	Pro	Ser	Pro	Leu	Met	Gly	Gly	Phe	Gly	Leu
625					630					635					640
Lys	His	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Val	Pro	Ala
				645					650					655	
Asn	Pro	Pro	Ala	Glu	Phe	Ser	Ala	Thr	Lys	Phe	Ala	Ser	Phe	Ile	Thr

660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 15
<211> 2211
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-07衣殼

<400> 15
atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60

gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120

gacggccggg gtctggtgct tcttggttac aagtacctcg gacccttcaa cgactcgcac 180

aaggggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240

cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300

caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360

gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aagtgctaa gacggctcct 420

ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctctc gggcattggc 480

aagacaggcc agcagcccgc taaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540

tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct 600

actacaatgg cttcaggcgg tggcgcacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660

gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac	720
accaccagca cccgaacatg ggccctgccc acctataaca accacctcta caagcaaadc	780
tccagtgcctt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag cccccctgg	840
gggtattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cacgtgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctctggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcgagcgtg ttcattgatt cgaggtacgg ctacctaacg	1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcattctttt actgcctgga atatttccca	1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
cagttacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcca gcgcccccg gagcgagaac	1380
ttgtctttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaac	1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaacct	1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc	1620
atgatttttg gaaaggagag cgcggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgac	1680
acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg	1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga	1800
gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcaagggtcc tatttgggcc	1860
aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctctc tcattgggcgg ctttggactt	1920
aagcaccgcg ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tcttccggca	1980
gagttttcgg ctacaaagt tgccttattc atcaccaggt attccacagg acaagtgagc	2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag	2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt	2160

tatactgagc ctcgccccat tggcaccctg tacctcaccg gtccccctgta a 2211

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 一致序列

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲His、Met、Gln、Val或Ser

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲Ala或Ser

<220>
<221> SITE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Pro或Thr

<220>
<221> SITE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Arg或Asp

<220>
<221> SITE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Val、Gln、Cys、Ser或Asp

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Glu、Ala或Pro

<220>
<221> SITE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Glu、Gly、Asn、Thr或Ala

<400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

15

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-01之454-460區

<400> 17

His Ala Pro Arg Val Glu Glu
15

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-02之454-460區

<400> 18

Met Ala Pro Arg Gln Glu Gly
15

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-03之454-460區

<400> 19

His Thr Thr Asp Cys Ala Asn
15

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-04之454-460區

<400> 20

Ala Ala Pro Arg Ser Glu Thr
1 5

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-05之454-460區

<400> 21

Gln Ala Pro Arg Gln Glu Gly
1 5

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-06之454-460區

<400> 22

Val Ala Pro Arg Asp Pro Ala
1 5

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CAM640-07之454-460區

<400> 23

Ser Ala Pro Arg Ser Glu Asn
1 5

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 454-460區

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(7)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 24

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 25
<211> 736
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 25

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
260 265 270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275 280 285

His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn
290				295				300							
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln
305				310				315				320			
Val	Lys	Glu	Val	Thr	Thr	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn
				325				330				335			
Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro
				340				345				350			
Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala
355								360				365			
Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly
370				375				380							
Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro
385				390				395				400			
Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe
				405				410				415			
Glu	Glu	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp
				420				425				430			
Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Asn	Arg
435								440				445			
Thr	Gln	Asn	Gln	Ser	Gly	Ser	Ala	Gln	Asn	Lys	Asp	Leu	Leu	Phe	Ser
450				455				460							
Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Met	Ser	Val	Gln	Pro	Lys	Asn	Trp	Leu	Pro
465				470				475				480			
Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Lys	Thr	Lys	Thr	Asp	Asn
				485				490				495			

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys Asn Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 26
<211> 735
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 26

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	Val	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg
130				135				140							
Pro	Val	Glu	His	Ser	Pro	Val	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly
145				150				155				160			
Lys	Ala	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Arg	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr
165				170				175							
Gly	Asp	Ala	Asp	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Gln	Pro	Pro
180				185				190							
Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Leu	Gly	Thr	Asn	Thr	Met	Ala	Thr	Gly	Ser	Gly
195				200				205							
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ser
210				215				220							
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Met	Gly	Asp	Arg	Val	Ile
225				230				235				240			
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu
245				250				255							
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Gln	Ser	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His	Tyr
260				265				270							
Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	His
275				280				285							
Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	Trp
290				295				300							
Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	Val
305				310				315				320			
Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Asp	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	Leu

325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
435 440 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

725730735

<210> 27
<211> 736
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 27

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
151015

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Val Pro Gln Pro
202530

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Arg Arg Gly Leu Val Leu Pro
354045

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
505560

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65707580

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
859095

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100105110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
115120125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130135140

Pro Val Asp Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Val Gly
145150155160

Lys Ser Gly Lys Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Asn Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575

Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
580 585 590

Thr Arg Thr Val Asn Asp Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 28
<211> 734
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 28

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

195200205

Gly Gln Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210215220

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225230235240

Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Leu Gly Glu
245250255

Ser Leu Gln Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260265270

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275280285

Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Met Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
290295300

Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
305310315320

Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
325330335

Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser
340345350

Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr
355360365

Cys Gly Leu Val Thr Gly Asn Thr Ser Gln Gln Gln Thr Asp Arg Asn
370375380

Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly
385390395400

Asn Asn Phe Glu Ile Thr Tyr Ser Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser
405 410 415

Met Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile
420 425 430

Asp Gln Tyr Leu Trp Gly Leu Gln Ser Thr Thr Thr Gly Thr Thr Leu
435 440 445

Asn Ala Gly Thr Ala Thr Thr Asn Phe Thr Lys Leu Arg Pro Thr Asn
450 455 460

Phe Ser Asn Phe Lys Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Ser Ile Lys Gln
465 470 475 480

Gln Gly Phe Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr
485 490 495

Gly Ser Asp Ser Leu Ile Lys Tyr Glu Thr His Ser Thr Leu Asp Gly
500 505 510

Arg Trp Ser Ala Leu Thr Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro
515 520 525

Ala Asp Ser Lys Phe Ser Asn Ser Gln Leu Ile Phe Ala Gly Pro Lys
530 535 540

Gln Asn Gly Asn Thr Ala Thr Val Pro Gly Thr Leu Ile Phe Thr Ser
545 550 555 560

Glu Glu Glu Leu Ala Ala Thr Asn Ala Thr Asp Thr Asp Met Trp Gly
565 570 575

Asn Leu Pro Gly Gly Asp Gln Ser Asn Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp
580 585 590

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Ala Val Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg

595 600 605

Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp
610 615 620

Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
625 630 635 640

Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro
645 650 655

Ala Thr Thr Phe Ser Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr
660 665 670

Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Gln Ile Asp Trp Glu Ile Gln Lys Glu
675 680 685

Arg Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly
690 695 700

Gln Gln Asn Ser Leu Leu Trp Ala Pro Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
705 710 715 720

Glu Pro Arg Ala Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr His His Leu
725 730

<210> 29
<211> 724
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 29

Met Ser Phe Val Asp His Pro Pro Asp Trp Leu Glu Glu Val Gly Glu
1 5 10 15

Gly Leu Arg Glu Phe Leu Gly Leu Glu Ala Gly Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

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

Ser Tyr Asn Asn His Gln Tyr Arg Glu Ile Lys Ser Gly Ser Val Asp
245 250 255

Gly Ser Asn Ala Asn Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260 265 270

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Ser His Trp Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275 280 285

Arg Leu Ile Asn Asn Tyr Trp Gly Phe Arg Pro Arg Ser Leu Arg Val
290 295 300

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

Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp
325 330 335

Asp Asp Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Val Gly Asn Gly Thr Glu Gly Cys
340 345 350

Leu Pro Ala Phe Pro Pro Gln Val Phe Thr Leu Pro Gln Tyr Gly Tyr
355 360 365

Ala Thr Leu Asn Arg Asp Asn Thr Glu Asn Pro Thr Glu Arg Ser Ser
370 375 380

Phe Phe Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Lys Met Leu Arg Thr Gly Asn
385 390 395 400

Asn Phe Glu Phe Thr Tyr Asn Phe Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser
405 410 415

Phe Ala Pro Ser Gln Asn Leu Phe Lys Leu Ala Asn Pro Leu Val Asp
420 425 430

Gln Tyr Leu Tyr Arg Phe Val Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
435 440 445

Phe Asn Lys Asn Leu Ala Gly Arg Tyr Ala Asn Thr Tyr Lys Asn Trp
450 455 460

Phe Pro Gly Pro Met Gly Arg Thr Gln Gly Trp Asn Leu Gly Ser Gly
465 470 475 480

Val Asn Arg Ala Ser Val Ser Ala Phe Ala Thr Thr Asn Arg Met Glu
485 490 495

Leu Glu Gly Ala Ser Tyr Gln Val Pro Pro Gln Pro Asn Gly Met Thr
500 505 510

Asn Asn Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr Ala Leu Glu Asn Thr Met Ile
515 520 525

Phe Asn Ser Gln Pro Ala Asn Pro Gly Thr Thr Ala Thr Tyr Leu Glu
530 535 540

Gly Asn Met Leu Ile Thr Ser Glu Ser Glu Thr Gln Pro Val Asn Arg
545 550 555 560

Val Ala Tyr Asn Val Gly Gly Gln Met Ala Thr Asn Asn Gln Ser Ser
565 570 575

Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn Leu Gln Glu Ile Val Pro
580 585 590

Gly Ser Val Trp Met Glu Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp
595 600 605

Ala Lys Ile Pro Glu Thr Gly Ala His Phe His Pro Ser Pro Ala Met
610 615 620

Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Met Met Leu Ile Lys Asn
625 630 635 640

Thr Pro Val Pro Gly Asn Ile Thr Ser Phe Ser Asp Val Pro Val Ser
645 650 655

Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Thr Val Glu Met Glu
660 665 670

Trp Glu Leu Lys Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln
675 680 685

Tyr Thr Asn Asn Tyr Asn Asp Pro Gln Phe Val Asp Phe Ala Pro Asp
690 695 700

Ser Thr Gly Glu Tyr Arg Thr Thr Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu
705 710 715 720

Thr Arg Pro Leu

<210> 30
<211> 737
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 30

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp

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

Thr	Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	
		275					280					285				
Phe	His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	
	290					295					300					
Asn	Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Lys	Leu	Arg	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	
305					310					315					320	
Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Thr	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	
			325						330					335		
Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Ile	Gln	Val	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	
		340						345					350			
Pro	Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	
	355						360					365				
Ala	Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	
	370					375					380					
Gly	Ser	Gln	Ser	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	
385				390						395					400	
Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Glu	Phe	Ser	Tyr	Ser	
			405						410					415		
Phe	Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	
		420						425					430			
Asp	Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Ala	
		435					440					445				
Arg	Thr	Gln	Ser	Asn	Pro	Gly	Gly	Thr	Ala	Gly	Asn	Arg	Glu	Leu	Gln	
	450					455					460					
Phe	Tyr	Gln	Gly	Gly	Pro	Ser	Thr	Met	Ala	Glu	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp	

465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
530 535 540

Phe Gly Lys Thr Gly Ala Thr Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
545 550 555 560

Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
565 570 575

Glu Tyr Gly Ile Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
580 585 590

Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
595 600 605

Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
610 615 620

His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly
625 630 635 640

Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
645 650 655

Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
660 665 670

Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
675 680 685

Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
690 695 700

Asn Phe Glu Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
705 710 715 720

Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
725 730 735

Leu

<210> 31
<211> 738
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 31

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Pro Asn Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

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

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Thr Tyr
405 410 415

Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln Thr Leu Gly
450 455 460

Phe Ser Gln Gly Gly Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Gly
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Ala Gly Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Ala Asn Pro Gly Ile Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Asn Gly Ile Leu Ile
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp Tyr Ser Asp Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Glu Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala
580 585 590

Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ser Lys Leu Asn Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Ser Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 32
<211> 736
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 32

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn	Leu	Gly	Arg	Ala	Val	Phe	Gln	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Leu	Glu	Pro
115			120			125									
Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg
130			135			140									
Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ala	Gly	Ile	Gly
145			150			155			160						
Lys	Ser	Gly	Ala	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr
165			170			175									
Gly	Asp	Thr	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Ile	Gly	Glu	Pro	Pro
180			185			190									
Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Val	Gly	Ser	Leu	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly
195			200			205									
Ala	Pro	Val	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Ser	Ser
210			215			220									
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Gln	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile
225			230			235			240						
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu
245			250			255									
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Asn	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Ser	Asn	Asp	Asn
260			265			270									
Ala	Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg
275			280			285									
Phe	His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn
290			295			300									
Asn	Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile

305						310										315													320
Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Val	Lys	Thr	Ile	Ala	Asn														
				325					330						335														
Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Asp	Tyr	Gln	Leu														
			340					345					350																
Pro	Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Glu	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro														
		355					360					365																	
Ala	Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asp														
	370					375					380																		
Gly	Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe														
385					390					395					400														
Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Gln	Phe	Ser	Tyr	Glu														
				405					410					415															
Phe	Glu	Asn	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu														
			420					425					430																
Asp	Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Ser														
		435					440						445																
Lys	Thr	Ile	Asn	Gly	Ser	Gly	Gln	Asn	Gln	Gln	Thr	Leu	Lys	Phe	Ser														
	450					455						460																	
Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Asn	Met	Ala	Val	Gln	Gly	Arg	Asn	Tyr	Ile	Pro														
465					470					475				480															
Gly	Pro	Ser	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Thr	Thr	Val	Thr	Gln	Asn														
				485					490					495															
Asn	Asn	Ser	Glu	Phe	Ala	Trp	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Trp	Ala	Leu	Asn														
			500					505					510																

Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

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

Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser
565 570 575

Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Ala Gln Ala Gln Ala Gln
580 585 590

Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val

705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 33
<211> 738
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 33

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro	Val	Glu	Pro	Ser	Pro	Gln	Arg	Ser	Pro	Asp	Ser	Ser	Thr	Gly	Ile	
145					150					155					160	
Gly	Lys	Lys	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	
				165					170					175		
Thr	Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Ile	Gly	Glu	Pro	
			180					185					190			
Pro	Ala	Gly	Pro	Ser	Gly	Leu	Gly	Ser	Gly	Thr	Met	Ala	Ala	Gly	Gly	
		195					200					205				
Gly	Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Ser	
	210					215					220					
Ser	Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	
225				230						235					240	
Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	
				245					250					255		
Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Asn	Gly	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Asp	
		260						265						270		
Asn	Thr	Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	
		275					280					285				
Arg	Phe	His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	
	290					295				300						
Asn	Asn	Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	
305				310						315					320	
Ile	Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Glu	Gly	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala	
			325						330					335		
Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Ile	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	
		340						345					350			

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415

Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Asp
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 34
<211> 733
<212> PRT
<213> 依賴細小病毒屬腺相關依賴細小病毒A (Dependoparvovirus Adeno-associated dependoparvovirus A)

<400> 34

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Leu Glu Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly Lys
145 150 155 160

Lys Gly Lys Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Glu Glu Asp Thr

165170175

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Asp Thr Ser Ala Met Ser
180185190

Ser Asp Ile Glu Met Arg Ala Ala Pro Gly Gly Asn Ala Val Asp Ala
195200205

Gly Gln Gly Ser Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210215220

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly Lys Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225230235240

Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Leu Arg Leu Gly Thr
245250255

Thr Ser Ser Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260265270

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275280285

Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Leu Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
290295300

Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
305310315320

Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
325330335

Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser
340345350

Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr
355360365

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

565 570 575

Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn Ala Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn
580 585 590

Val Thr Ala Met Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp
595 600 605

Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Ala Asp Gly
610 615 620

His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro
625 630 635 640

Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Ala
645 650 655

Thr Thr Phe Thr Ala Ala Arg Val Asp Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser
660 665 670

Thr Gly Gln Val Ala Val Gln Ile Glu Trp Glu Ile Glu Lys Glu Arg
675 680 685

Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly Asn
690 695 700

Gln Ser Ser Met Leu Trp Ala Pro Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Thr Glu
705 710 715 720

Pro Arg Val Ile Gly Ser Arg Tyr Leu Thr Asn His Leu
725 730

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Gly或Ser

<400> 35

Asn Ser Val Arg Asp Leu Xaa
1 5

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 36

Pro Arg Ser Val Thr Val Pro
1 5

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa爲Ser或Ala

<400> 37

Asn Ser Val Ser Ser Xaa Xaa
1 5

<210> 38
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 38

Asn Gly Arg Ala His Ala
1 5

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 39

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 40

Val Asn Thr Ala Asn Ser Thr
1 5

<210> 41
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 41

His Gly Pro Met Gln Ser
1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 42

Pro His Lys Pro Pro Leu Ala
1 5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 43

Ile Lys Asn Asn Glu Met Trp
1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 44

Arg Asn Leu Asp Thr Pro Met
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 45

Val Asp Ser His Arg Gln Ser
1 5

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 46

Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Thr
1 5

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 47

Ser Gln Leu Pro His Gln Lys
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 48

Ser Thr Met Gln Gln Asn Thr
1 5

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 49

Thr Glu Arg Tyr Met Thr Gln
1 5

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 50

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 51

Asp Ala Ser Leu Ser Thr Ser
1 5

<210> 52

<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 52

Asp Leu Pro Asn Lys Thr
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 53

Asp Leu Thr Ala Ala Arg Leu
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 54

Glu Pro His Gln Phe Asn Tyr
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 55

Glu Pro Gln Ser Asn His Thr
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 56

Met Ser Ser Trp Pro Ser Gln
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 57

Asn Pro Lys His Asn Ala Thr
1 5

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 58

Pro Asp Gly Met Arg Thr Thr
1 5

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 59

Pro Asn Asn Asn Lys Thr Thr
1 5

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 60

Gln Ser Thr Thr His Asp Ser
1 5

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 61

Thr Gly Ser Lys Gln Lys Gln
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 62

Ser Leu Lys His Gln Ala Leu
1 5

<210> 63
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 63

Ser Pro Ile Asp Gly Glu Gln
1 5

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 64

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu
1 5

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 65

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 66

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 67

Cys Pro Arg Glu Cys Glu Ser
1 5

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 68

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 69

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 70

Cys Lys Gly Gly Arg Ala Lys Asp Cys
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 71

Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 72

Cys Arg Arg Glu Thr Ala Trp Ala Lys
1 5

<210> 73
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 73

Val Ser Trp Phe Ser His Arg Tyr Ser Pro Phe Ala Val Ser
1 5 10

<210> 74

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 74

Gly Tyr Arg Asp Gly Tyr Ala Gly Pro Ile Leu Tyr Asn
1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(3)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Y爲磷酸酪胺酸

<220>

<221> SITE

<222> (5)..(7)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 75

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 76
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Y爲磷酸酪氨酸

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲Glu或Met

<400> 76

Tyr Xaa Asn Trp
1

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 77

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 78

Ala Pro Pro Leu Pro Pro Arg

15

<210> 79
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 79

Asp Val Phe Tyr Pro Tyr Pro Tyr Ala Ser Gly Ser
1510

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 80

Met Tyr Trp Tyr Pro Tyr
15

<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 81

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1510

<210> 82
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Gly或Leu
<400> 82

Cys Trp Asp Asp Xaa Trp Leu Cys
1 5

<210> 83
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 83

Glu Trp Cys Glu Tyr Leu Gly Gly Tyr Leu Arg Cys Tyr Ala
1 5 10

<210> 84
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (8)..(8)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>

<221> SITE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>

<221> SITE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 84

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1 5 10

<210> 85

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 85

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> SITE

<222> (3)..(4)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>

<221> SITE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa爲Tyr、Trp、Phe或His

<400> 86

Leu Trp Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 87

Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Leu Trp
1 5

<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 88

Arg Trp Gly Leu Cys Asp
1 5

<210> 89
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 89

Met Ser Arg Pro Ala Cys Pro Pro Asn Asp Lys Tyr Glu
1 5 10

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 90

Cys Leu Arg Ser Gly Arg Gly Cys
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 91

Cys His Trp Met Phe Ser Pro Trp Cys
1 5

<210> 92
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(3)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 92

Trp Xaa Xaa Phe
1

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 93

Cys Ser Ser Arg Leu Asp Ala Cys
1 5

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 94

Cys Leu Pro Val Ala Ser Cys
1 5

<210> 95

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 95

Cys Gly Phe Glu Cys Val Arg Gln Cys Pro Glu Arg Cys
1 5 10

<210> 96
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 96

Cys Val Ala Leu Cys Arg Glu Ala Cys Gly Glu Gly Cys
1 5 10

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 97

Ser Trp Cys Glu Pro Gly Trp Cys Arg
1 5

<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 98

Tyr Ser Gly Trp Gly Trp
1 5

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 99

Gly Leu Ser Gly Gly Arg Ser
1 5

<210> 100
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 100

Leu Met Leu Pro Arg Ala Asp
1 5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 101

Cys Ser Cys Phe Arg Asp Val Cys Cys
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 102

Cys Arg Asp Val Val Ser Val Ile Cys
1 5

<210> 103
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 103

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 104
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 104

Met Ala Arg Ser Gly Leu
1 5

<210> 105
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 105

Met Ala Arg Ala Lys Glu
1 5

<210> 106
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 106

Met Ser Arg Thr Met Ser
1 5

<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 107

Lys Cys Cys Tyr Ser Leu
1 5

<210> 108
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 108

Met Tyr Trp Gly Asp Ser His Trp Leu Gln Tyr Trp Tyr Glu
1 5 10

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 109

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr
1 5

<210> 110
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 110

Glu Trp Leu Ser
1

<210> 111
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 111

Ser Asn Glu Trp
1

<210> 112
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 112

Thr Asn Tyr Leu
1

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 113

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu
1 5

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 114

Trp Asp Leu Ala Trp Met Phe Arg Leu Pro Val Gly
1 5 10

<210> 115
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 115

Cys Thr Val Ala Leu Pro Gly Gly Tyr Val Arg Val Cys
1 5 10

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 116

Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 117

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
1 5

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 118

Cys Val Ala Tyr Cys Ile Glu His His Cys Trp Thr Cys
1 5 10

<210> 119

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 119

Cys Val Phe Ala His Asn Tyr Asp Tyr Leu Val Cys
1 5 10

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 120

Cys Val Phe Thr Ser Asn Tyr Ala Phe Cys
1 5 10

<210> 121
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 121

Val His Ser Pro Asn Lys Lys
1 5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 122

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 123

Cys Arg Gly Asp Gly Trp Cys
1 5

<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 124

Xaa Arg Gly Cys Asp Xaa
1 5

<210> 125
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa爲Ser或Thr

<400> 125

Pro Xaa Xaa Xaa
1

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 126

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 127

Ser Gly Lys Gly Pro Arg Gln Ile Thr Ala Leu
1 5 10

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa爲Ala或Gln

<220>

<221> SITE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa爲Asn或Ala

<220>

<221> SITE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa爲Leu或Tyr

<220>

<221> SITE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa爲Thr、Val、Met或Arg

<220>

<221> SITE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa爲Arg或Lys

<400> 128

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 129
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 129

Val Tyr Met Ser Pro Phe
1 5

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 130

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr
1 5

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 131

Ala Thr Trp Leu Pro Pro Arg
1 5

<210> 132
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 132

His Thr Met Tyr Tyr His His Tyr Gln His His Leu
1 5 10

<210> 133
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 133

Ser Glu Val Gly Cys Arg Ala Gly Pro Leu Gln Trp Leu Cys Glu Lys
1 5 10 15

Tyr Phe Gly

<210> 134
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 134

Cys Gly Leu Leu Pro Val Gly Arg Pro Asp Arg Asn Val Trp Arg Trp
1 5 10 15

Leu Cys

<210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 135

Cys Lys Gly Gln Cys Asp Arg Phe Lys Gly Leu Pro Trp Glu Cys
1 5 10 15

<210> 136
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 136

Ser Gly Arg Ser Ala
1 5

<210> 137
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 137

Trp Gly Phe Pro
1

<210> 138
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> SITE

<222> (3)..(4)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 138

Leu Trp Xaa Xaa Ala Arg
1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> SITE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>

<221> SITE

<222> (3)..(4)

<223> Xaa爲任何胺基酸

<400> 139

Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Leu Trp
1 5

<210> 140

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 140

Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr

1	5	10	15
Thr			
<210>	141		
<211>	6		
<212>	PRT		
<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	靶向肽序列		
<220>			
<221>	SITE		
<222>	(4)..(4)		
<223>	Xaa爲Trp或Phe		
<400>	141		
Trp Ala Tyr Xaa Ser Pro			
1	5		
<210>	142		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	靶向肽序列		
<400>	142		
Ile Glu Leu Leu Gln Ala Arg			
1	5		
<210>	143		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	靶向肽序列		
<400>	143		

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 144

Ala Tyr Thr Lys Cys Ser Arg Gln Trp Arg Thr Cys Met Thr Thr His
1 5 10 15

<210> 145
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 145

Pro Gln Asn Ser Lys Ile Pro Gly Pro Thr Phe Leu Asp Pro His
1 5 10 15

<210> 146
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 146

Ser Met Glu Pro Ala Leu Pro Asp Trp Trp Trp Lys Met Phe Lys
1 5 10 15

<210> 147
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 147

Ala Asn Thr Pro Cys Gly Pro Tyr Thr His Asp Cys Pro Val Lys Arg
1 5 10 15

<210> 148

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 148

Thr Ala Cys His Gln His Val Arg Met Val Arg Pro
1 5 10

<210> 149

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 149

Val Pro Trp Met Glu Pro Ala Tyr Gln Arg Phe Leu
1 5 10

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 150

Asp Pro Arg Ala Thr Pro Gly Ser

15

<210> 151
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 151

Phe Arg Pro Asn Arg Ala Gln Asp Tyr Asn Thr Asn
1510

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 152

Cys Thr Lys Asn Ser Tyr Leu Met Cys
15

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa爲Arg或Gln

<220>
<221> SITE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa爲Leu或Arg

<220>
<221> SITE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa爲Gly或Asn

<220>
<221> SITE
<222> (6)..(7)
<223> Xaa爲任何胺基酸

<220>
<221> SITE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa爲Ala或Val

<400> 153

Cys Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Gly Cys
1 5 10

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 154

Cys Pro Ile Glu Asp Arg Pro Met Cys
1 5

<210> 155
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 155

His Glu Trp Ser Tyr Leu Ala Pro Tyr Pro Trp Phe
1 5 10

<210> 156

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 156

Met Cys Pro Lys His Pro Leu Gly Cys
1 5

<210> 157
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 157

Arg Met Trp Pro Ser Ser Thr Val Asn Leu Ser Ala Gly Arg Arg
1 5 10 15

<210> 158
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 158

Ser Ala Lys Thr Ala Val Ser Gln Arg Val Trp Leu Pro Ser His Arg
1 5 10 15

Gly Gly Glu Pro
20

<210> 159
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 159

Lys Ser Arg Glu His Val Asn Asn Ser Ala Cys Pro Ser Lys Arg Ile
1 5 10 15

Thr Ala Ala Leu
20

<210> 160
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 160

Glu Gly Phe Arg
1

<210> 161
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 161

Ala Gly Leu Gly Val Arg
1 5

<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 162

Gly Thr Arg Gln Gly His Thr Met Arg Leu Gly Val Ser Asp Gly
1 5 10 15

<210> 163
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 163

Ile Ala Gly Leu Ala Thr Pro Gly Trp Ser His Trp Leu Ala Leu
1 5 10 15

<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 164

Ser Met Ser Ile Ala Arg Leu
1 5

<210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 165

His Thr Phe Glu Pro Gly Val
1 5

<210> 166
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 166

Asn Thr Ser Leu Lys Arg Ile Ser Asn Lys Arg Arg Arg Lys
1 5 10

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 167

Leu Arg Ile Lys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Lys Lys Thr Arg Lys
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

- 【請求項1】 一種包含衣殼蛋白之重組腺相關病毒(AAV)載體，其中該衣殼蛋白包含具有SEQ ID NO: 17至23中任一者之序列的轉導相關肽。
- 【請求項2】 如請求項1之重組AAV載體，其中該衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 1具有至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性之胺基酸序列。
- 【請求項3】 如請求項1或2之重組AAV載體，其中該轉導相關肽取代對應於SEQ ID NO: 1之胺基酸454-460的胺基酸。
- 【請求項4】 如請求項1之重組AAV載體，其中該衣殼蛋白包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12及14，或與其至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。
- 【請求項5】 一種包含衣殼蛋白之重組AAV載體，其中該衣殼蛋白包含SEQ ID NO: 1之序列，其中SEQ ID NO: 1之胺基酸454-460經包含序列X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 24)之轉導相關肽取代。
- 【請求項6】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1不為G，X2不為S，X3不為A，X4不為Q，X5不為N，X6不為K，及/或X7不為D。
- 【請求項7】 如請求項5至6中任一項之重組AAV載體，其中X1為H、M、A、Q、V或S。
- 【請求項8】 如請求項5至7中任一項之重組AAV載體，其中X2為A或T。
- 【請求項9】 如請求項5至8中任一項之重組AAV載體，其中X3為P或T。
- 【請求項10】 如請求項5至9中任一項之重組AAV載體，其中X4為R或D。
- 【請求項11】 如請求項5至10中任一項之重組AAV載體，其中X5為V、Q、C、S或D。
- 【請求項12】 如請求項5至11中任一項之重組AAV載體，其中X6為E、A或

P。

【請求項13】 如請求項5至12中任一項之重組AAV載體，其中X7為E、G、N、T或A。

【請求項14】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1為H，X2為A，X3為P，X4為R，X5為V，X6為E，且X7為E。

【請求項15】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1為M，X2為A，X3為P，X4為R，X5為Q，X6為E，且X7為G。

【請求項16】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1為H，X2為T，X3為T，X4為D，X5為C，X6為A，且X7為N。

【請求項17】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1為A，X2為A，X3為P，X4為R，X5為S，X6為E，且X7為T。

【請求項18】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1為Q，X2為A，X3為P，X4為R，X5為Q，X6為E，且X7為G。

【請求項19】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1為V，X2為A，X3為P，X4為R，X5為D，X6為P，且X7為A。

【請求項20】 如請求項5之重組AAV載體，其中X1為S，X2為A，X3為P，X4為R，X5為S，X46為E，且X7為N。

【請求項21】 如請求項5之重組AAV載體，其中該衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 1具有至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%一致性之胺基酸序列。

【請求項22】 如請求項21之重組AAV載體，其中該衣殼蛋白包含與SEQ ID NO: 1具有約99%一致性之胺基酸序列。

【請求項23】 如請求項5之重組AAV載體，其中該衣殼蛋白包含選自由SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12及14組成之群的胺基酸序列。

- 【請求項24】 一種包含衣殼蛋白之重組AAV載體，其中該衣殼蛋白包含具有SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的轉導相關肽，其中該轉導相關肽相對於SEQ ID NO: 1取代胺基酸454-460。
- 【請求項25】 如請求項24之重組AAV載體，其中該轉導相關肽具有SEQ ID NO: 17-23中任一者之胺基酸序列。
- 【請求項26】 一種核酸，其編碼具有SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12及14中任一者之序列的重組AAV衣殼蛋白。
- 【請求項27】 如請求項26之核酸，其中該核酸包含選自由SEQ ID NO: 3、5、7、9、11、13及15組成之群的序列。
- 【請求項28】 如請求項26或27之核酸，其中該核酸為DNA序列。
- 【請求項29】 如請求項26或27之核酸，其中該核酸為RNA序列。
- 【請求項30】 一種表現載體，其包含如請求項26至29中任一項之核酸。
- 【請求項31】 一種細胞，其包含如請求項26至29中任一項之核酸或如請求項30之表現載體。
- 【請求項32】 如請求項1至25中任一項之重組AAV載體，其進一步包含經該衣殼蛋白包裹的貨物核酸。
- 【請求項33】 如請求項32之重組AAV載體，其中該貨物核酸編碼治療性蛋白質或治療性RNA。
- 【請求項34】 如請求項32至33中任一項之重組AAV載體，其中與不包含該轉導相關肽之AAV載體相比，該AAV載體展現增加的向細胞中之轉導。
- 【請求項35】 如請求項34之AAV載體，其中該細胞為T細胞。
- 【請求項36】 如請求項35之AAV載體，其中與不包含該轉導相關肽之AAV載體相比，該AAV載體展現增加的向T細胞之細胞核中之轉導。
- 【請求項37】 如請求項35之AAV載體，其中與不包含該轉導相關肽之AAV載

體相比，該AAV載體展現增加的向T細胞之胞質液中之轉導。

【請求項38】 一種組合物，其包含如請求項1至25或32至37中任一項之重組AAV載體、如請求項26至29中任一項之核酸、如請求項30之表現載體或如請求項31之細胞。

【請求項39】 一種醫藥組合物，其包含如請求項31之細胞或如請求項1至25或32至37中任一項之重組AAV載體；及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項40】 一種將AAV載體遞送至細胞中之方法，其包含使該細胞與如請求項1至25或32至37中任一項之AAV載體接觸。

【請求項41】 如請求項40之方法，其中該細胞之該接觸係在活體外、離體或活體內進行。

【請求項42】 如請求項40或41之方法，其中該細胞為T細胞。

【請求項43】 一種治療有需要之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的如請求項1至25或32至37中任一項之AAV載體。

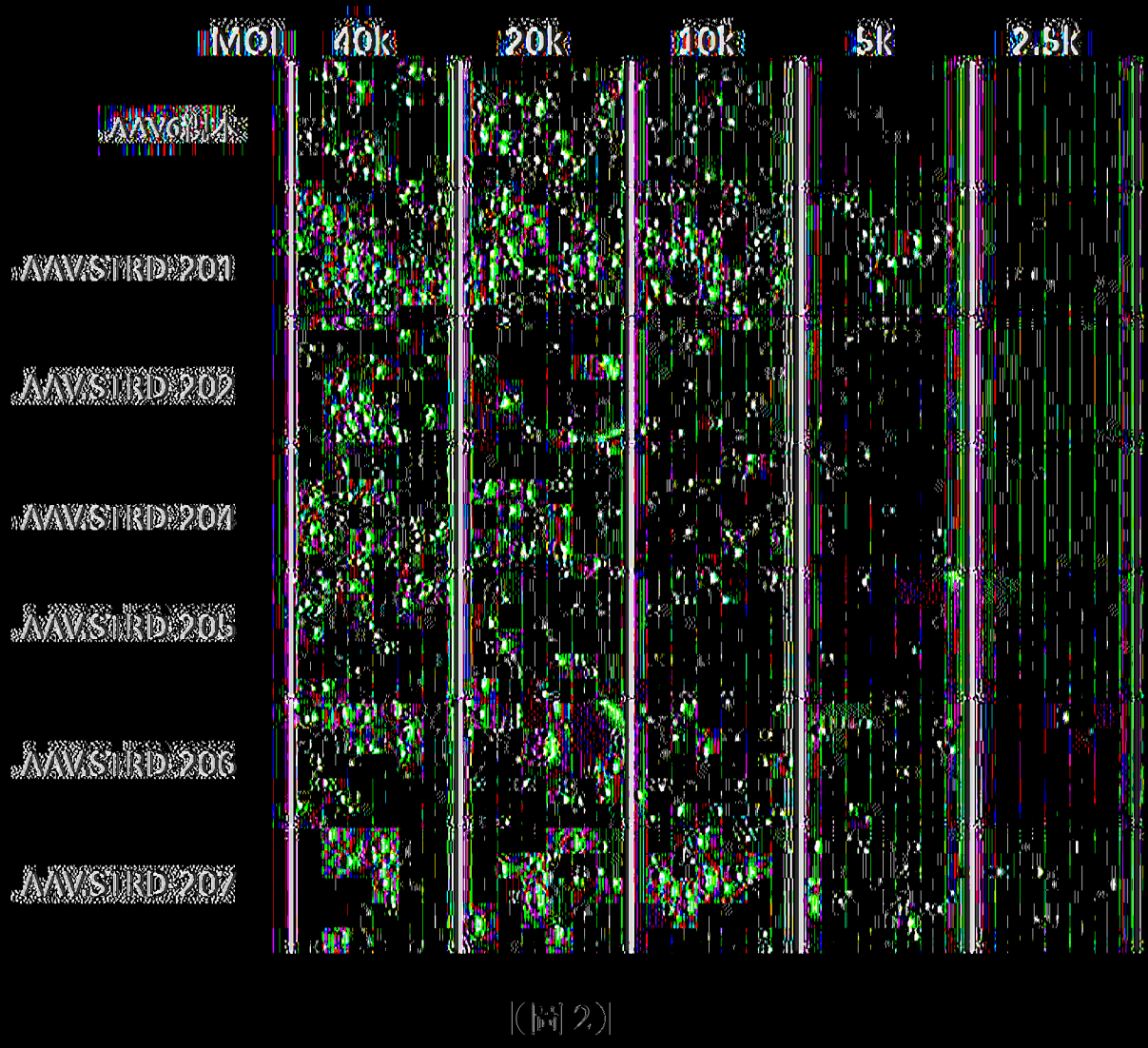
【請求項44】 一種治療有需要之個體的方法，其包含向該個體投與已與如請求項1至25或32至37中任一項之AAV載體離體接觸的細胞。

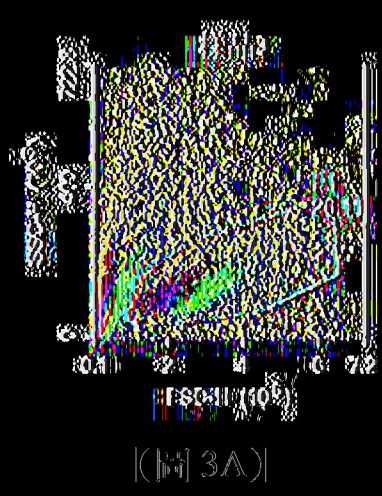
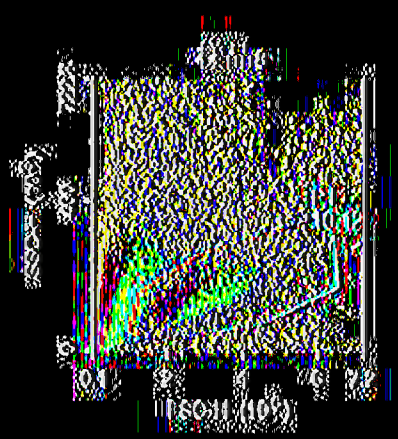
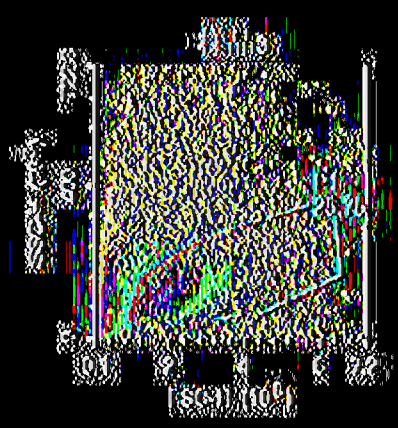
【請求項45】 如請求項43或44之方法，其中該個體為哺乳動物。

【請求項46】 如請求項45之方法，其中該個體為人類。

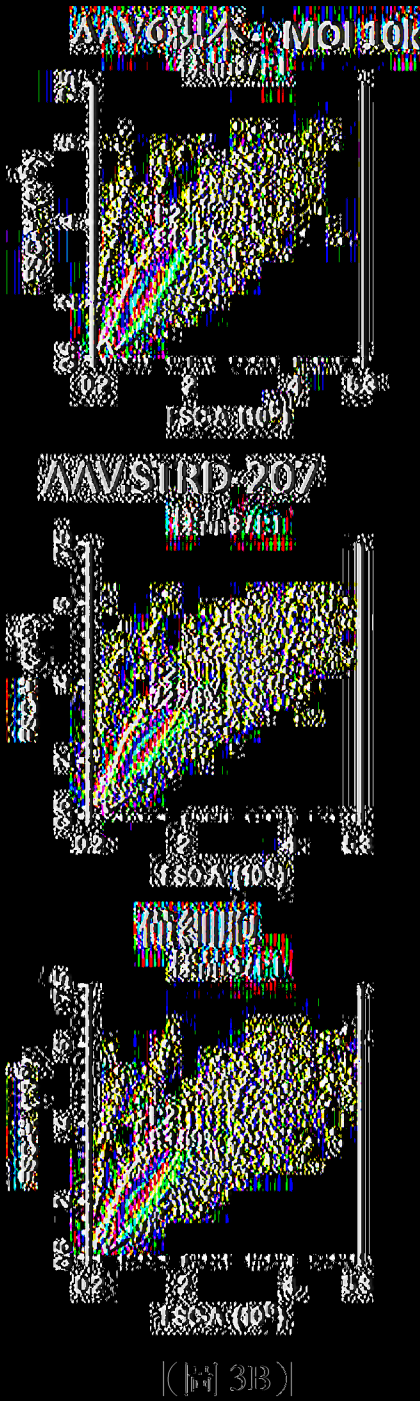
【請求項47】 如請求項1至25或32至37中任一項之AAV載體，其用作藥劑。

【請求項48】 如請求項1至25或32至37中任一項之AAV載體，其用於治療有需要之個體的方法。





$|S_{21}| \text{ (dB)}$



(圖 3B)

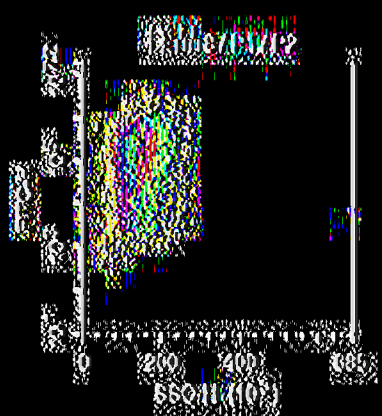
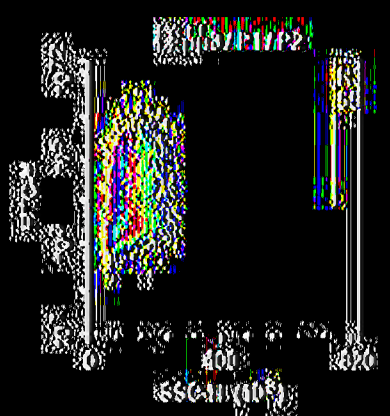


圖 11 3C)

