



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월13일

(11) 등록번호 10-2766238

(24) 등록일자 2025년02월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/86 (2006.01) **A61K 48/00** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) **A61P 27/00** (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) **C07K 14/005** (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 48/0075 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7027085
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월28일
 심사청구일자 2021년06월23일
- (85) 번역문제출일자 2019년09월17일
- (65) 공개번호 10-2020-0022372
- (43) 공개일자 2020년03월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/040115
- (87) 국제공개번호 WO 2019/006182
 국제공개일자 2019년01월03일

- (30) 우선권주장
 62/527,871 2017년06월30일 미국(US)
 62/535,042 2017년07월20일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020140024395 A*
 US20140364338 A1
 WO2016141078 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 더 리첸츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
 미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 5층 프랭클린 스트리트 1111

- (72) 발명자
 샤퍼 데이비드 브이.
 미국 캘리포니아 94526 덴빌 리마 코트 19번 리 씨.
 미국 캘리포니아 94110 샌프란시스코 도랜드 스트리트 #3 32
 (뒷면에 계속)

- (74) 대리인
 특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 12 항

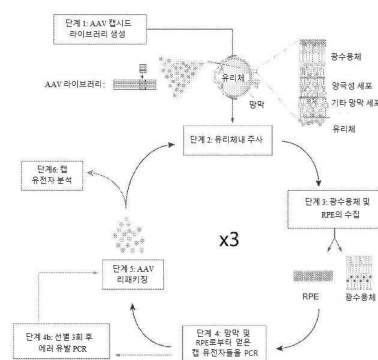
심사관 : 전명숙

(54) 발명의 명칭 변이체 캡시드를 보유한 아데노-부속 바이러스 비리온 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 변형된 캡시드 단백질을 보유한 재조합 아데노-부속 바이러스 (AAV) 비리온을 제공하고, 이 때 재조합 AAV (rAAV) 비리온은 보다 큰 유리체내 체액과 망막 세포들 사이의 장벽 통과 능력, 그리고 그에 따른 야생형 AAV에 비해 보다 큰 망막 세포의 감염력을 나타내며, rAAV 비리온은 이중 핵산을 포함한다. 본 발명은 유전자 산물을 개체의 망막 세포에 전달하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/00 (2018.01)

A61P 27/02 (2018.01)

C07K 14/005 (2013.01)

C12N 15/63 (2013.01)

C12N 2750/14122 (2013.01)

C12N 2750/14143 (2013.01)

C12N 2750/14145 (2013.01)

(72) 발명자

데이 티모시 피.

미국 캘리포니아 94709 버클리 델라웨어 스트리트
2032 아파트먼트 1

플래너리 존 지.

미국 캘리포니아 94708 버클리 크래그몬트 애비뉴
1054

명세서

청구범위

청구항 1

a) 변이체 AAV 캡시드 단백질로서, 변이체 AAV 캡시드 단백질은 AAV2의 VP1의 아미노산 587 및 588에 상응하는 아미노산들 사이에, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치에 서열: LALIQDSMRA (서열 번호: 35)을 포함하는 이중 펩티드의 삽입을 포함하는, 변이체 AAV 캡시드 단백질; 및

b) 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이중 핵산을 포함하는 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온.

청구항 2

제1 항에 있어서, 이중 펩티드의 삽입은 모체 AAV 캡시드 단백질의 5개의 아미노산 내지 20개의 아미노산의 인접 스트레치를 대체하는 것을 특징으로 하는 rAAV 비리온.

청구항 3

제1 항에 있어서, 유전자 생성물은 간접 RNA, 압타머 또는 폴리펩티드인 것을 특징으로 하는 rAAV 비리온.

청구항 4

제3 항에 있어서, 폴리펩티드는 i) 신경보호 인자, 항-혈관형성 폴리펩티드, 항-세포자멸 인자, 또는 망막 세포의 기능을 향상시키는 폴리펩티드; 또는 ii) 아교세포 유래 신경영양 인자, 섬유모세포 성장 인자 2, 뉴투린, 속눈썹 신경영양 인자, 신경 성장 인자, 뇌 유래 신경영양 인자, 표피 성장 인자, 로돕신, 세포자멸의 X-연관 저해제, 레티노쉬신, RPE65, 망막 색소변성 GTPase-상호작용 단백질-1, 페리페린, 페리페린-2, 로돕신, RdCVF, 망막 색소변성 GTPase 조절인자 (RPGR), 소닉 헤지호그(Sonic hedgehog); 또는 iii) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제인 것을 특징으로 하는 rAAV 비리온.

청구항 5

제1 항에 있어서, 유전자 생성물은:

a) 유형 II CRISPR/Cas 폴리펩티드, 유형 V CRISPR/Cas 폴리펩티드, 및 유형 VI CRISPR/Cas 폴리펩티드에서 선택된 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; b) 효소적 불활성 유형 II CRISPR/Cas 폴리펩티드; 또는 c) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA인 것을 특징으로 하는 rAAV 비리온.

청구항 6

a) 제1 항 내지 제5 항 중 어느 한 항의 재조합 아데노-부속 바이러스 비리온; 및

b) 제약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 안구 질환을 치료하기 위한 제약학적 조성물로서,

안구 질환은 녹내장, 망막 색소변성, 황반 변성, 망막층간분리증, 레베르 선천성 흑암시, 당뇨병성 망막병증, 전색막, 또는 색맹인, 제약학적 조성물.

청구항 7

제6 항에 있어서, 상기 조성물은 안구내 주사, 유리체내 주사, 또는 맥락막위 주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 8

개체의 망막 세포에 유전자 생성물을 전달하는 방법으로서, 제1 항 내지 제5 항 중 어느 한 항에 따른 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 세포는 인간을 제외한 대상체의 생

체내, 또는 시험관내에 있는, 방법.

청구항 9

개체의 망막 세포에 유전자 생성물을 전달하는 방법으로서, 제6 항의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 세포는 인간을 제외한 대상체의 생체내, 또는 시험관내에 있는, 방법.

청구항 10

변이체 아데노-부속 바이러스 (AAV) 캡시드 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산으로서, 변이체 AAV 캡시드 단백질은 AAV2의 VP1의 아미노산 587 및 588에 상응하는 아미노산들 사이에, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치에 서열: LALIQDSMRA (서열 번호: 35)을 포함하는 이중 펩티드의 삽입을 포함하는, 단리된 핵산.

청구항 11

제10 항의 핵산을 포함하는, 단리된 유전자 변형 숙주 세포.

청구항 12

변이체 아데노-부속 바이러스 (AAV) 캡시드 단백질로서, 변이체 AAV 캡시드 단백질은 AAV2의 VP1의 아미노산 587 및 588에 상응하는 아미노산들 사이에, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치에 서열: LALIQDSMRA (서열 번호: 35)을 포함하는 이중 펩티드의 삽입을 포함하는, 변이체 AAV 캡시드 단백질.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 6월 30일 출원된 미국 가특허 출원 제 62/527,871호, 및 2017년 7월 20일 출원된 제 62/535,042호의 이익을 주장하며, 이들 출원들은 본 명세서에 그 전문이 참고문헌으로 포함된다.

[0003] 연방 후원 연구에 관한 진술

[0004] 본 발명은 국립 보건원 (National Institutes of Health)에 의해 수여된 허가 번호 1R01EY022975-01A1하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 일정한 권리를 가진다.

배경 기술

[0005] 도입

[0006] 시력은 망막에 위치한 세포에 의해 매개되며, 눈의 뒤쪽을 감싸는 얇은 층 구조이다. 망막의 뒷면에 있는 광수용체는 광자 흡수에 반응하여 양극 (bipolar), 수평 및 무축삭 세포를 포함한 망막의 2차 및 3 차 뉴런을 통과하여 신호 처리 스트림을 시작한다. 광수용체 아래에있는 망막 색소 상피 (RPE) 세포는 시각 사이클 경로를 통해 광자-탐지 분자, 11-시스 망막의 재생을 촉진하므로, 이 광수용체 기능을 촉진하는데 필수적이다. 내부 망막의 망막 신경절 세포 (RGC)는 3차 뉴런으로부터 시각 신호를 수신하고 뇌에 활동 전위의 형태로 시각 신호를 전달한다.

[0007] 광수용체, RPE, 양극성 세포 및 기타 세포의 전사체를 포함하여 망막 세포에서 발현된 유전자의 돌연변이는 시각 신호 처리 및 망막 변성을 파괴시킨다. 망막 퇴행성 질환의 근간이 되는 많은 돌연변이는 광 수용체 및 RPE

세포의 사멸을 초래한다.

[0008] 아데노-부속 바이러스 (AAV)는 파르보리비다에 (Parvoviridae) 과 및 데펜도바이러스 (Dependovirus) 속에 속하며, 이들의 구성원은 복제를 촉진하기 위해 아데노바이러스와 같은 헬퍼 바이러스와의 공동 감염이 필요하며, AAV는 헬퍼가 없는 경우 잠재적 감염을 확립한다. 비리온은 두 개의 개방 해독틀: 랩(*rep*) 및 캡(*cap*)을 가진 4.7kb 단일 가닥 DNA 게놈을 포함하는 25nm 정이십면체 캡시드로 구성된다. 비-구조적 랩 유전자는 바이러스 복제에 필수적인 4 개의 조절 단백질을 인코딩하는 반면, 캡은 60량체 캡시드 외피로 조립되는 3 개의 구조 단백질 (VP1-3)을 인코딩한다. 이 바이러스 캡시드는 AAV 벡터가 세포 표면 수용체 결합, 세포내섭취, 세포내 교환 (intracellular trafficking) 및 핵에서의 언패키징(unpackaging)을 비롯한 바이러스 형질도입의 많은 생물학적 장벽을 극복 할 수 있는 능력을 매개한다.

발명의 내용

[0009] 요약

[0010] 본 발명은 변형된 캡시드 단백질을 보유한 재조합 아데노-부속 바이러스 (AAV) 비리온을 제공하고, 이 때 재조합 AAV (rAAV) 비리온은 보다 큰 유리체내 체액과 망막 세포들 사이의 장벽 통과 능력, 그리고 그에 따른 야생형 AAV에 비해 보다 큰 망막 세포의 감염력을 나타내며, rAAV 비리온은 이중 핵산을 포함한다. 본 발명은 유전자 산물을 개체의 망막 세포에 전달하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도면의 간단한 설명

도 1은 영장류 망막 AAV 변이체를 개발하기 위해 사용된 유도 진화 방법 (directed evolution methodology)에 관한 도식도를 제공한다.

도 2는 변이체 AAV 캡시드 내 펩티드 삽입 및 펩티드 치환에 관한 표를 제공한다.

도 3A-3C는 예시적인 가이드-RNA-유도된 엔도뉴클레아제의 아미노산 서열들을 제공한다.

도 4는 AAV2 캡시드 단백질 VP1의 아미노산 서열을 제공한다. 아미노산 587 및 588 (NP)은 볼드체로 밀줄표시 된다.

도 5는 다양한 AAV 혈청형의 AAV 캡시드 단백질 VP1의 아미노산 570-610에 상응하는 아미노산 서열들을 제공한다.

도 6A-6C는 AAV 캡시드 단백질 루프 IV (GH 루프) 영역의 아미노산 서열들의 정렬을 제공한다. 삽입 부위는 볼드체로 밀줄표시 된다.

도 7A-7V는 예시적인 이중 유전자 생성물의 아미노산 서열들을 제공한다.

도 8A-8B는 AAV4 캡시드 (도 8A) 및 선구 AAV 캡시드 (도 8B)의 아미노산 서열들을 제공한다.

도 9는 표 1을 제공한다. 표 1은 녹색 형광 단백질 (GFP)-바코드 라이브러리의 주사 후 광 수용체로부터 회수된 영장류-유래 변이체 및 대조의 순위를 제공한다.

도 10은 표 2를 제공한다. 표 2는 GFP-바코드 라이브러리의 주사 후 RPE 세포들로부터 회수된 영장류-유래 변이체와 대조의 순위를 제공한다.

도 11은 영장류 망막에서 GFP-바코드화된 라이브러리의 GFP 발현을 도시한다.

도 12A-12F는 영장류 망막에서 AAV의 관련 진화를 도시한다. 도 12F에서 상부에서 하부로의 서열들은 서열 번호 :117-135에 제시된다.

도 13A-13Q는 영장류 망막에서 진화된 AAV 변이체의 확인을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 정의

[0013] 용어 "망막 세포"는 본 명세서에서 망막, 가령, 망막 신경절 세포; 무축삭 세포; 수평 세포; 양극성 세

포; 간상 및 원추를 포함하는 광수용체 세포; 물러 신경교세포; 별아교세포 (예컨대, 망막 별아교세포); 및 망막 색소 상피를 포함하는 임의의 세포 유형들을 지칭할 수 있다.

[0014] "AAV"는 아데노-부속 바이러스의 약어이며, 바이러스 그 자체 또는 이의 유도체를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 상기 용어는 달리 필요한 경우를 제외하고 모든 아형들 및 자연 발생 및 재조합 형태들 모두를 포함한다. 약어 "rAAV"는 재조합 AAV 벡터 (또는 "rAAV 벡터")로도 지칭되는, 재조합 아데노-부속 바이러스를 지칭한다. 용어 "AAV"는 AAV 유형 1 (AAV-1), AAV 유형 2 (AAV-2), AAV 유형 3 (AAV-3), AAV 유형 4 (AAV-4), AAV 유형 5 (AAV-5), AAV 유형 6 (AAV-6), AAV 유형 7 (AAV-7), AAV 유형 8 (AAV-8), AAV 유형 9 (AAV-9), AAV 유형 10 (AAV-10), AAV 유형 11 (AAV-11), 조류 AAV, 소 AAV, 개 AAV, 말 AAV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 및 양 AAV를 포함한다. 예컨대, Mori 외. (2004) *Virology* 330:375를 참고하라. 용어 "AAV"는 또한 키메라 AAV를 포함한다. "영장류 AAV"는 영장류로부터 단리된 AAV를 지칭하고, "비-영장류 AAV"는 비-영장류 포유동물로부터 단리된 AAV를 지칭하고, "소 AAV"는 소과 포유동물 (예컨대, 암소) 등으로부터 단리된 AAV를 지칭한다.

[0015] 본 명세서에서 사용되는 "rAAV 벡터"는 통상적으로 세포의 유전자 형질전환을 위한 관심 서열인, AAV 기원이 아닌 폴리뉴클레오타이드 (즉, AAV에 이종인 폴리뉴클레오타이드) 서열을 포함하는 AAV 벡터를 지칭한다. 일반적으로, 이종 폴리뉴클레오타이드는 최소한 하나에 의해, 그리고 일반적으로 두 개의 AAV 전환된 말단 반복 서열 (ITRs)에 의해 연결된다. 용어 rAAV 벡터는 rAAV 벡터 입자들 및 rAAV 벡터 플라스미드 모두를 포함한다.

[0016] "AAV 바이러스" 또는 "AAV 바이러스 입자" 또는 "rAAV 벡터 입자"는 최소한 하나의 AAV 캡시드 단백질 (통상적으로 야생형 AAV의 캡시드 단백질들 모두) 및 캡시드화된 폴리뉴클레오타이드 rAAV 벡터로 구성된 바이러스 입자를 지칭한다. 상기 입자가 이종 폴리뉴클레오타이드 (즉, 야생형 AAV 게놈 이외의 폴리뉴클레오타이드, 가령, 포유동물 세포에 전달되는 트랜스진)를 포함하는 경우, 이는 전형적으로 "rAAV 벡터 입자" 또는 간단히 "rAAV 벡터"로 지칭된다. 그러므로, rAAV 입자의 생성은 반드시 rAAV 벡터의 생성을 포함하는데, 이러한 벡터가 rAAV 입자 내부에 내포되기 때문이다.

[0017] "패키징"은 AAV 입자의 조립 및 캡시드화를 가져오는 일련의 세포내 사건들을 지칭한다.

[0018] AAV "랩" 및 "캡" 유전자들은 아데노-부속 바이러스의 복제 및 캡시드화 단백질들을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열들을 지칭한다. AAV 랩 및 캡은 본 명세서에서 AAV "패키징 유전자들"로서 지칭된다.

[0019] AAV를 위한 "헬퍼 바이러스"는 AAV (예컨대, 야생형 AAV)가 포유동물 세포에 의해 복제되고 패키징될 수 있게 하는 바이러스를 지칭한다. AAV를 위한 다양한 이러한 헬퍼 바이러스들은 해당 분야에 공지되어 있으며, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스 및 폭스바이러스, 가령, 백시니아가 포함된다. 아데노바이러스는 수많은 상이한 하위그룹들을 포함하지만, 하위그룹 C의 아데노바이러스 유형 5가 가장 통상적으로 사용된다. 인간, 비-인간 포유동물 및 조류 기원의 수많은 아데노바이러스가 공지되어 있으며 ATCC와 같은 기탁기관으로부터 이용가능하다. 헤르페스 과의 바이러스들에는, 예를 들어, include, 단순 헤르페스 바이러스 (HSV) 및 엡스타인-바 바이러스 (EBV), 뿐만 아니라 거대세포바이러스 (CMV) 및 거짓광견병 바이러스 (PRV)가 포함되며; 이들 또한 ATCC와 같은 기탁기관으로부터 이용가능하다.

[0020] "헬퍼 바이러스 기능(들)"은 AAV 복제 및 패키징 (본 명세서에 기재된 복제 및 패키징에 대한 다른 요구 사항들과 함께)을 가능하게 하는 헬퍼 바이러스 게놈에 인코딩되는 기능(들)을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 "헬퍼 바이러스 기능"은 생산자 세포에게 헬퍼 바이러스를 제공하는 것, 또는, 예를 들면, 트랜스로 (in trans) 필요한 기능(들)을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열들을 제공하는 것을 비롯한, 수많은 방법으로 제공될 수 있다.

[0021] "감염성" 바이러스 또는 바이러스 입자는 바이러스 종들이 자극성인 세포들 내부로 전달될 수 있는 폴리뉴클레오타이드 성분을 포함하는 입자이다. 상기 용어가 반드시 바이러스의 복제 성능을 의미하는 것은 아니다. 본 명세서에서 사용되는 "감염성" 바이러스 또는 바이러스 입자는 표적 세포에 접근할 수 있고, 표적 세포를 감염시킬 수 있고, 그리고 표적 세포에서 이종 핵산을 발현시킬 수 있는 입자이다. 그러므로, "감염력"은 표적 세포에 접근하고, 표적 세포를 감염시키고, 그리고 표적 세포에서 이종 핵산을 발현시키는 바이러스 입자의 능력을 지칭한다. 감염력은 시험관내 감염력 또는 생체내 감염력을 지칭할 수 있다. 감염성 바이러스 입자들을 계수하기 위한 분석법들은 본 명세서의 다른 부분 및 해당 분야에 잘 설명되어 있다. 바이러스 감염력은 감염성 바이러스 입자 대 총 바이러스 입자의 비율로 표현될 수 있다. 총 바이러스 입자들은 바이러스 게놈 (vg) 복제수로 표현될 수 있다. 세포에서 이종 핵산을 발현시키는 바이러스 입자의 능력은 "형질도입"으로 지칭될 수 있다.

세포에서 이중 핵산을 발현시키는 바이러스 입자의 능력은 마커 유전자, 가령, 녹색 형광 단백질 (GFP) 분석 (예컨대, 바이러스는 GFP를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함함)의 평가, 이 때 GFP는 바이러스 입자로 감염된 세포에서 생성되어 탐지되고 및/또는 측정되며; 또는 생성된 단백질의 측정, 예를 들면, 효소-결합 면역흡착 측정법 (ELISA)에 의한 측정을 비롯한 수많은 기술들을 사용하여 분석될 수 있다. 바이러스 감염력은 감염성 바이러스 입자 대 총 바이러스 입자의 비율로 표현될 수 있다. 감염성 바이러스 입자 대 총 바이러스 입자의 비율을 결정하는 방법들은 해당 분야에 공지되어 있다. 예컨대, Grainger 외. (2005) *Mol. Ther.* 11:S337 (TCID50 감염성 역가 측정법을 기술); 및 Zolotukhin 외. (1999) *Gene Ther.* 6:973을 참고하라.

[0022] "복제-가능" 바이러스 (예컨대, 복제-가능 AAV)는 감염성이고, 또한 감염된 세포에서 (즉, 헬퍼 바이러스 또는 헬퍼 바이러스 기능의 존재시) 복제될 수 있는 표현형적 야생형 바이러스를 지칭한다. AAV의 경우, 복제 능력은 일반적으로 기능적 AAV 패키징 유전자들의 존재를 필요로 한다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 rAAV 벡터는 하나 이상의 AAV 패키징 유전자들이 없음으로 인해 포유동물 세포들에서 (특히 인간 세포들에서) 복제-불능이다. 전형적으로, AAV 패키징 유전자들과 유입하는 rAAV 벡터 사이의 재조합에 의해 복제 가능 AAV가 생성될 가능성을 최소화하기 위하여 이러한 rAAV 벡터는 임의의 AAV 패키징 유전자 서열들이 없다. 많은 구체예들에서, 본 명세서에 기재된 rAAV 벡터 제제는 임의의 복제 가능 AAV (rcAAV, 또한 RCA로도 지칭됨)가 거의 함유되어 있지 않은 제제이다 (예컨대, 10^2 개의 rAAV 입자 당 약 1 rcAAV 미만, 10^4 개의 rAAV 입자 당 약 1 rcAAV 미만, 10^8 개의 rAAV 입자 당 약 1 rcAAV 미만, 10^{12} 개의 rAAV 입자 당 약 1 rcAAV 미만, 또는 rcAAV 없음).

[0023] 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 이의 유사체를 비롯하여, 임의의 길이의 뉴클레오타이드들의 폴리머 형태를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 가령, 메틸화된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있고, 비-뉴클레오타이드 성분들에 의해 불연속될 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형들은 폴리머 조립 전 또는 이후에 부여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 폴리뉴클레오타이드는 이중- 및 단일-가닥 분자들을 호환적으로 지칭한다. 달리 특정되거나 또는 요구되지 않는 한, 폴리뉴클레오타이드인 본 명세서에 기재된 본 발명의 임의의 구체예는 이중-가닥 형태 및 이중-가닥 형태를 구성하는 것으로 공지되거나 예상되는 2개의 상보적 단일-가닥 형태들 각각을 모두 포함한다.

[0024] 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드는 또 다른 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩티드에 대한 일정한 퍼센트 "서열 동일성"을 가지며, 서열 동일성은 정렬될 때, 2개의 서열들을 비교할 때 염기 또는 아미노산의 백분율이 동일함을 의미한다. 서열 유사성은 상이한 많은 방식으로 결정될 수 있다. 서열 동일성을 결정하기 위하여, 서열들은 ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/의 월드 와이드 웹을 통해 이용가능한, BLAST를 비롯한 방법 및 컴퓨터 프로그램들을 사용하여 정렬될 수 있다. 또 다른 정렬 알고리즘은, Oxford Molecular Group, Inc의 전액 출자회사인 미국 위스콘신 주 Madison사의 Genetics Computing Group (GCG) 패키지로 제공되는 FASTA이다. 다른 정렬 기술들은 *Methods in Enzymology*, vol. 266: Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis (1996), ed. Doolittle, Academic Press, Inc., 미국 캘리포니아주, 샌디에고의 Harcourt Brace & Co.사에 기재되어 있다. 특히 서열 내 갭들을 허용하는 정렬 프로그램들이 관심 대상이다. Smith-Waterman은 서열 정렬에서 갭을 허용하는 알고리즘의 한 유형이다. *Meth. Mol. Biol.* 70: 173-187 (1997)을 참고하라. 또한, Needleman and Wunsch 정렬 방법을 사용한 GAP 프로그램을 이용하여 서열들을 정렬할 수 있다. *J. Mol. Biol.* 48: 443-453 (1970)을 참고하라.

[0025] 서열 동일성을 결정하기 위해 Smith Waterman의 로컬 상동성 알고리즘을 사용하는 BestFit 프로그램 (*Advances in Applied Mathematics* 2: 482-489 (1981))이 관심 대상이 된다. 갭 생성 페널티는 일반적으로 1 내지 5 범위, 통상적으로 2 내지 4 범위가 될 것이며 많은 구체예들에서는 3이 될 것이다. 갭 확장 페널티는 일반적으로 약 0.01 내지 0.20 범위가 될 것이며 많은 예들에서는 0.10이 될 것이다. 상기 프로그램은 비교를 위해 입력되는 서열들에 의해 결정되는 기본 매개변수를 가진다. 바람직하게는, 서열 동일성은 상기 프로그램에 의해 결정된 기본 매개변수를 사용하여 결정된다. 이 프로그램은 또한 미국 위스콘신 주 Madison 사의, Genetics Computing Group (GCG) 패키지로부터도 이용가능하다.

[0026] 또 다른 관심 프로그램은 FastDB 알고리즘이다. FastDB는 Sequence Comparison and Analysis, Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp. 127-149, 1988, Alan R. Liss, Inc에서 Current Methods 부분에 기재되어 있다. 퍼센트 서열 동일성은 다음 매개변수들에 기초하여 FastDB에 의해 계산된다:

- [0027] 미스매치 페널티: 1.00;
- [0028] 갭 페널티: 1.00;
- [0029] 갭 크기 페널티: 0.33; 및
- [0030] 페널티: 30.0.
- [0031] "유전자"는 전사 및 번역 후 특정 단백질을 인코딩할 수 있는 최소한 하나의 개방 해독틀을 내포하는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 용어 "가이드 RNA"는 다음을 포함하는 RNA를 지칭한다: i) 가이드 RNA-유도된 엔도뉴클레아제 (예컨대, 클래스 2 CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제, 가령, 유형 II, 유형 V, 또는 유형 VI CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제)에 결합하여 상기 RNA-유도된 엔도뉴클레아제를 활성화시키는 "활성화인자" 뉴클레오티드 서열; 및 ii) 표적 핵산과 혼성화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 "표적자" 뉴클레오티드 서열. "활성화인자" 뉴클레오티드 서열 및 "표적자" 뉴클레오티드 서열은 별도의 RNA 분자들 (예컨대, "이중-가이드 RNA") 상에 존재할 수 있거나; 동일한 RNA 분자 ("단일-가이드 RNA") 상에 존재할 수 있다.
- [0033] "작은 간섭" 또는 "짧은 간섭 RNA" 또는 siRNA는 관심 유전자 ("표적 유전자")에 표적되는 뉴클레오티드들의 RNA 이중나선이다. "RNA 이중나선"은 RNA 분자의 2개 영역 사이의 상보적 쌍에 의해 형성된 구조를 지칭한다. siRNA는 siRNA의 이중나선 부분의 뉴클레오티드 서열이 표적되는 유전자의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 경우 유전자에 "표적"된다. 일부 구체예들에서, siRNA의 이중나선의 길이는 30개 미만 뉴클레오티드이다. 일부 구체예들에서, 이중나선은 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11 또는 10개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 일부 구체예들에서, 이중나선의 길이는 19-25개 뉴클레오티드 길이이다. siRNA의 RNA 이중나선 부분은 헤어핀 구조의 일부일 수 있다. 이중나선 부분 이외에도, 헤어핀 구조는 상기 이중나선을 형성하는 두 개의 서열들 사이에 위치한 루프 부분을 내포할 수 있다. 루프는 길이가 변화할 수 있다. 일부 구체예들에서 루프는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개 뉴클레오티드 길이이다. 헤어핀 구조는 또한 3' 또는 5' 오버행 부분을 내포할 수 있다. 일부 구체예들에서, 오버행은 3' 또는 5' 오버행 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개 뉴클레오티드 길이이다.
- [0034] 본 명세서에서 사용되는 용어 "마이크로RNA"는 내인성 마이크로RNA 및 인공 마이크로RNA (예컨대, 합성 miRNA)를 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 임의의 유형의 간섭 RNA를 지칭한다. 내인성 마이크로RNA는 mRNA의 생성 이용을 조절할 수 있는 계놈에서 자연적으로 인코딩되는 작은 RNA이다. 인공 마이크로RNA는 내인성 마이크로RNA가 아닌, mRNA의 활성을 조절할 수 있는 임의의 유형의 RNA 서열일 수 있다. 마이크로RNA 서열은 이들 서열들 중 하나 이상으로 구성된 RNA 분자일 수 있다. 마이크로RNA (또는 "miRNA") 서열들은 간행물들, 가령, Lim, 외, 2003, Genes & Development, 17, 991-1008, Lim 외, 2003, Science, 299, 1540, Lee 및 Ambrose, 2001, Science, 294, 862, Lau 외, 2001, Science 294, 858-861, Lagos-Quintana 외, 2002, Current Biology, 12, 735-739, Lagos-Quintana 외, 2001, Science, 294, 853-857, 및 Lagos-Quintana 외, 2003, RNA, 9, 175-179에 기재된 바 있다. 마이크로RNA의 예들에는 보다 큰 RNA의 절편이거나 또는 miRNA, siRNA, stRNA, sncRNA, tncRNA, snoRNA, smRNA, shRNA, snRNA, 또는 다른 작은 비-코딩 RNA인 임의의 RNA를 포함한다. 예컨대, 미국 특허 출원 20050272923, 20050266552, 20050142581, 및 20050075492를 참고하라. "마이크로RNA 전구물질" (또는 "전구-miRNA")은 내부에 혼입된 마이크로RNA 서열과 스템-루프 구조를 가지는 핵산을 지칭한다. "성숙 마이크로RNA" (또는 "성숙 miRNA")는 마이크로RNA 전구물질 ("전구-miRNA")로부터 절단되거나, 또는 합성 (예컨대, 무세포 합성에 의해 실험실에서 합성)되고, 약 19개 뉴클레오티드 내지 약 27개 뉴클레오티드 길이를 가지는 마이크로RNA를 포함하며, 예컨대, 성숙 마이크로RNA는 19 nt, 20 nt, 21 nt, 22 nt, 23 nt, 24 nt, 25 nt, 26 nt, 또는 27 nt 길이를 가질 수 있다. 성숙 마이크로RNA는 표적 mRNA에 결합하여 표적 mRNA의 번역을 저해할 수 있다.
- [0035] 폴리뉴클레오티드에 적용되는 "재조합"은 폴리뉴클레오티드가 클로닝, 제한 또는 절찰 단계들, 그리고 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오티드와 구별되는 구조체를 생성하는 다른 절차들의 다양한 조합의 생성물임을 의미한다. 재조합 바이러스는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 바이러스 입자이다. 상기 용어는 각각 원래 폴리뉴클레오티드 구조체의 복제물 및 원래 바이러스 구조체의 자손을 포함한다.
- [0036] "대조 요소" 또는 "대조 서열"은 폴리뉴클레오티드의 복제 (replication), 복제 (duplication), 전사, 스플라이싱, 번역, 또는 분해를 비롯한 폴리뉴클레오티드의 기능적 조절에 기여하는 분자들의 상호작용에 관여하는 뉴클레오티드 서열이다. 상기 조절은 특정 과정의 빈도, 속도, 또는 특이성에 영향을 미칠 수 있으며, 본

질적으로 향상되거나 저해될 수 있다. 해당 분야에 공지된 조절 요소들에는, 예를 들면, 전사 조절 서열, 가령, 프로모터 및 인핸서가 포함된다. 프로모터는 특정 조건하에서 RNA 중합효소에 결합하여 프로모터로부터 통상적으로 하류 (3' 방향으로)에 위치한 코딩 영역의 전사를 개시할 수 있는 DNA 영역이다.

[0037] "작동적으로 연결된" 또는 "작동가능하게 연결된"은 유전자 구성요소들의 근접위치를 지칭하며, 이 때 상기 요소들은 예상된 방식으로 유전자 구성요소들을 작동시킬 수 있게 하는 관계로 존재한다. 예를 들어, 프로모터는 프로모터가 코딩 서열의 전사 개시를 돕는 경우 코딩 영역에 작동적으로 연결된다. 프로모터와 코딩 영역 사이에 개입 잔기들 (intervening residues)이 존재할 수 있다.

[0038] "발현 벡터"는 관심 폴리펩티드 를 인코딩하는 영역을 포함하는 벡터로서, 원하는 표적 세포에서 단백질의 발현을 수행하기 위해 사용된다. 발현 벡터는 또한 표적에서 단백질의 발현을 용이하게 하는 인코딩 영역에 작동적으로 연결된 제어 요소들을 포함한다. 발현을 위해 작동가능하게 연결되는 유전자 또는 유전자들과 조절 요소들의 조합물은 때때로 "발현 카세트"로 지칭되며 많은 수의 발현 카세트들이 해당 분야에 공지되어 있고 이용가능하거나, 해당 분야에서 이용가능한 성분들로부터 용이하게 제작될 수 있다.

[0039] "이종 (heterologous)"은 비교 대상이 되는 엔터티의 나머지와 유전적으로 별개인 엔터티로부터 유도된다는 것을 의미한다. 예를 들면, 상이한 종들에서 유래한 플라스미드 또는 벡터에 유전자 조작 기술에 의해 도입되는 폴리뉴클레오티드는 이종 폴리뉴클레오티드이다. 그 고유의 코딩 서열로부터 제거되고 자연적으로 발견되지 않는 코딩 서열에 작동적으로 연결된 프로모터는 이종 프로모터이다. 그러므로, 예를 들면, 이종 유전자 생성물을 인코딩하는 이종 핵산을 포함하는 rAAV는 자연-발생의, 야생형 AAV에 통상적으로 포함되지 않는 핵산을 포함하는 rAAV이며, 인코딩된 이종 유전자 생성물은 자연-발생, 야생형 AAV에 의해 통상적으로 인코딩되지 않는 유전자 생성물이다. 또 다른 예로서, 캡시드 단백질의 GH 루프에 삽입되는 이종 펩티드를 포함하는 변이체 AAV 캡시드 단백질은 자연-발생, 야생형 AAV에 통상적으로 포함되지 않는 펩티드의 삽입을 포함하는 변이체 AAV 캡시드 단백질이다.

[0040] 용어 "유전자 변경" 및 "유전자 변형" (및 이의 문법적 변화형)은, 유사분열 또는 감수분열 이외에, 유전적 요소 (예컨대, 폴리뉴클레오티드)가 세포 내부에 도입되는 과정을 지칭하기 위해 본 명세서에서 호환적으로 사용된다. 해당 요소는 상기 세포에 대해 이중일 수 있고, 또는 이는 상기 세포에 이미 존재하는 요소의 또 다른 복제본 또는 개선된 형태일 수 있다. 유전자 변경은 예를 들면, 해당 분야에 공지된 임의의 방법, 가령, 전기 천공, 인산 칼슘 침전 또는 폴리뉴클레오티드-리포좀 복합체와의 접촉을 통해 재조합 플라스미드 또는 다른 폴리뉴클레오티드로 세포를 형질 감염시킴으로써 수행될 수 있다. 유전자 변경은 또한, 예를 들면, DNA 또는 RNA 바이러스 또는 바이러스 벡터의 형질도입 또는 감염에 의해 이루어질 수도 있다. 일반적으로, 유전자 요소는 세포내 염색체 또는 미니-염색체에 도입되지만; 해당 세포 및 이의 자손의 표현형 및/또는 유전자형을 변화시키는 임의의 변경이 이러한 용어에 포함된다.

[0041] 해당 서열이 시험관내에서 연장된 세포 배양 동안 그 기능을 수행할 수 있는 경우 세포는 유전자 서열로 "안정하게" 변형되었다, 형질도입되었다, 유전자 변형되었다, 또는 형질전환되었다고 언급된다. 일반적으로, 이러한 세포는 변형된 세포의 자손에 의해 또한 유전될 수 있는 유전자 변경이 도입된다는 점에서 "유전적으로 (heritably)" 변형 (유전자 변형)된다.

[0042] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산 폴리머들을 지칭하기 위해 본 명세서에서 호환적으로 사용된다. 상기 용어는 또한 예를 들어, 이황화물 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 인산화 또는 라벨링 성분과의 접합(conjugation)으로 변형되어 있는 아미노산 중합체를 포함한다. 유전자 생성물을 포유 동물 대상체에게 전달하는 것과 관련하여 논의될 때 항-혈관형성 폴리펩티드, 신경보호성 폴리펩티드 등과 같은 폴리펩티드, 및 이의 조성물은 각각의 온전한 폴리펩티드 또는 그의 임의의 단편 또는 유전자 조작된 유도체를 지칭하고, 이는 온전한 단백질의 원하는 생화학적 기능을 유지한다. 유사하게, 항-혈관형성 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산, 신경보호성 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산, 및 포유동물 대상체로의 유전자 생성물 전달에 사용하기 위한 다른 이러한 핵산들 (이는 수용체 세포로 전달되는 "트랜스진"으로 지칭될 수 있음)에 대한 지칭은, 온전한 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 원하는 생화학적 기능을 보유하는 임의의 절편 또는 유전자 조작 유도체를 포함한다.

[0043] "단리된" 플라스미드, 핵산, 벡터, 바이러스, 비리온, 숙주 세포, 또는 다른 물질은 또한 제공될 수 있는 다른 성분들의 최소한 일부가 없는 물질의 제조를 지칭하며 이 때 이러한 물질 또는 유사 물질은 자연적으로 발생하거나 이로부터 처음에 제조된다. 그러므로, 예를 들면, 단리된 물질은 정제 기술을 사용하여 원료 혼합물로부터 이를 농축시켜 제조될 수 있다. 농축은 용액의 부피 당 중량과 같은 절대 기준으로 측정될 수 있거나,

또는 원료 혼합물에 존재하는 제 2의, 잠재적 간섭 물질과 관련하여 측정될 수 있다. 본 발명의 구체예들에서 농축이 증가될 수록 보다 더 단리된다. 단리된 플라스미드, 핵산, 벡터, 바이러스, 숙주 세포, 또는 다른 물질은, 일부 구체예들에서, 예컨대, 약 80% 내지 약 90% 순도, 최소한 약 90% 순도, 최소한 약 95% 순도, 최소한 약 98% 순도, 또는 최소한 약 99%, 또는 그 이상의 순도로 정제된다.

[0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는 것" 등은 원하는 약동학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 이러한 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 것과 관련하여서는 예방일 수 있으며 및/또는 질환 및/또는 질환에 기여하는 유해 효과에 대한 부분적 또는 완전한 치유와 관련하여서는 치료일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "치료"는, 포유동물에서, 특히 인간에서의 질환의 치료를 포괄하며, 다음을 포함한다: (a) 해당 질환에 취약하거나 해당 질환에 걸릴 위험이 있을 수 있으나 아직 질환에 걸린 것으로 진단받지 않은 대상체에서 질환이 발생하지 않도록 예방하는 것; (b) 질환을 저해하는 것, 즉, 질환의 발달을 정지시키는 것; 및 (c) 질환을 완화하는 것, 즉, 질환의 퇴행을 유발하는 것.

[0045] 용어 "개체", "숙주", "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에서 호환적으로 사용되며, 유인원 및 인간을 비롯한 인간 및 비-인간 영장류; 포유류 스포츠 동물 (예컨대, 말, 낙타 등); 포유류 가축 (예컨대, 양, 염소, 암소 등); 포유류 애완동물 (개, 고양이 등); 및 설치류 (예컨대, 생쥐, 쥐 등)을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 포유동물을 지칭한다. 일부 사례에서, 개체는 인간이다.

[0046] 본 발명을 더욱 상세히 기재하기에 앞서, 본 발명은 상기 기재된 특정 구체예들에 제한되지 않으며, 이러한 구체예들은 물론 변화가능함을 이해하여야 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 특정 구체예들을 오직 설명하기 위한 것이며, 제한을 하고자 하는 것이 아니므로, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것임을 또한 이해하여야 한다.

[0047] 수치 범위가 제공될 경우, 내용상 명백히 달리 언급이 없는 한 상기 범위의 상한과 하한 사이의 각 중간 수치는 하한 단위의 10분의 1까지, 그리고 상기 언급된 범위 내의 그 외 임의의 언급된 또는 중간 수치는 본 발명에 포함됨을 이해하여야 한다. 이러한 보다 작은 범위들의 상한과 하한은 독립적으로 보다 작은 범위들에 포함될 수 있으며, 또한 언급된 범위에서 명시적으로 제외되는 한도를 조건으로 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 한도값 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 포함되는 이들 한도값들 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위 또한 본 발명에 포함된다.

[0048] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 균등한 방법들 및 재료들 또한 본 발명을 실시 또는 테스트함에 사용될 수 있으나, 본 명세서에는 바람직한 방법들 및 재료들이 기재되어 있다. 본 명세서에서 인용된 모든 문헌들 및 특허들은 본 명세서에 참고문헌으로 포함되며, 인용되는 문헌들과 관련된 방법들 및/또는 재료들을 개시 및 기재하기 위하여 참고문헌으로 본 명세서에 포함된다.

[0049] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는, 단수형 "하나" 및 "그것"은 문맥에서 달리 명확히 언급이 없는 한 복수형을 포함함을 유념하여야 한다. 그러므로, 예를 들면, "rAAV 비리온"에 대한 지칭은 복수의 이러한 비리온들을 포함하며 "변이체 캡시드 단백질"에 대한 지칭은 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 공지된 하나 또는 그 이상의 변이체 캡시드 단백질 및 이의 균등물들, 등에 대한 지칭을 포함한다. 또한 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외시키도록 작성될 수 있음을 유념하여야 한다. 그러므로 이러한 표현은 청구범위 구성들을 언급하는 것과 관련하여 "단독으로", "오직" 등과 같은 제외 의미의 용어를 사용하기 위한 또는 "부정적" 제한을 사용하기 위한 선행사로서의 기능을 한다.

[0050] 명확히 하기 위해, 별도의 구체예들에 관한 내용에 기재되어 있는 본 발명의 특정 특징들은 또한 하나의 구체예에서 조합으로 제공될 수도 있는 것으로 이해된다. 역으로, 간결함을 위해 하나의 구체예에 관한 내용에 기재되어 있는 본 발명의 다양한 특징들은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다. 본 발명과 관련된 구체예들의 모든 조합이 특히 본 발명에 포함되며 각각의 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명확하게 개시되었던 것처럼 본 명세서에 개시된다. 또한, 다양한 구체예들과 이의 구성요소들의 모든 하위-조합들 또한 본 발명에 구체적으로 포함되며 각각의 그리고 모든 이러한 하위-조합들이 개별적으로 그리고 명확하게 본 출원에 개시되었던 것처럼 본 출원에 개시된다.

[0051] 본 출원에서 논의되는 간행물들은 본 출원의 출원일 이전에 이들이 공개되었음을 위해서만 제공된다. 본 출원에서 어떤 것도 본 발명이 이러한 개시내용을 선행 발명보다 선행시키는 것에 대한 자격이 없음을 인정하는 것으

로 해석되어서는 안된다. 또한, 제공된 문헌의 공개일자는 실제 공개 일자와 상이할 수 있으며 따로 확인할 필요가 있을 수 있다.

[0052] **상세한 설명**

[0053] 본 발명은 변형된 캡시드 단백질을 보유한 재조합 아데노-부속 바이러스 (AAV) 비리온을 제공하고, 이 때 재조합 AAV (rAAV) 비리온은 보다 큰 유리체내 체액과 망막 세포들 사이의 장벽 통과 능력, 그리고 그에 따른 야생형 AAV에 비해 보다 큰 망막 세포의 감염력을 나타내며, rAAV 비리온은 이중 핵산을 포함한다. 본 발명은 유전자 산물을 개체의 망막 세포에 전달하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 망막 세포에 존재하는 표적 핵산을 변형시키는 방법을 제공한다.

[0054] 본 발명은 변형된 캡시드 단백질을 보유한 재조합 아데노-부속 바이러스 (AAV) 비리온을 제공하고, 이 때 재조합 AAV (rAAV) 비리온은 야생형 AAV에 비해 보다 큰 망막 세포의 감염력을 나타내며, rAAV 비리온은 이중 핵산을 포함한다. rAAV 비리온은 유리체내 체액과 망막 세포들 사이의 장벽을 통과하는 능력의 증가를 나타낸다. rAAV 비리온은 망막 세포에 대하여 상응하는 야생형 AAV의 감염력에 비해 더 큰 망막 세포의 감염력을 나타낸다. 망막 세포는 광수용체 (예컨대, 간상; 원추), 망막 신경절 세포 (RGC), 뮐러 세포 (뮐러 신경아교 세포), 별아교세포 (예컨대, 망막 별아교세포), 양극성 세포, 무축삭 세포, 수평 세포, 또는 망막 색소 상피 (RPE) 세포일 수 있다. 본 발명은 유전자 생성물을 개체의 망막 세포에 전달하는 방법, 및 안구 질환 치료 방법을 추가로 제공한다. 본 발명은 변형된 캡시드 단백질을 보유한 rAAV 비리온을 제공하고, 여기서 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 내부 핵층, 외부 핵층, 광수용체층, 신경절 세포층, 또는 망막 색소 상피에 대한 국소화 정도와 비교하여, 내부 핵층, 외부 핵층, 광수용체층, 신경절 세포층, 및 망막 색소 상피 중 하나 이상에 대한 최소한 5배 증가된 국소화를 나타내며, 이 때 rAAV 비리온은 이중 핵산을 포함한다.

[0055] **변이체 AAV 캡시드 폴리펩티드**

[0056] 본 발명은 변이체 AAV 캡시드 단백질을 제공한다. 상기 설명한 바와 같이, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 단백질은 야생형 또는 다른 기준 AAV 캡시드 단백질과 비교하여 변형된다. 변형은 삽입 및 교환 (예컨대, 인접한 아미노산 스트레치의 다른 인접한 아미노산 스트레치로의 치환)을 포함한다.

[0057] 일부 사례들에서, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 단백질은 모체 AAV 캡시드 단백질의 표면-접근가능한 (예컨대, 용매-접근가능한) 부분 내 삽입 부위에 5개 아미노산 내지 20개 아미노산 길이의 이중 펩티드의 삽입을 포함하므로, 변이체 캡시드 단백질이 AAV 비리온에 존재하는 경우, 특히 AAV 비리온이 유리체내 주사될 때, 이는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 증가된 망막 세포의 감염력을 부여한다. 그러므로, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 단백질은, AAV 비리온에 존재하는 경우, 유리체내 체액 ("유리체")과 망막 세포 사이의 장벽을 통과하는 AAV 비리온의 능력 증가를 부여하며, 이 때 이러한 장벽은, 예컨대, 내부 제한막 (ILM), 망막의 세포외 매트릭스, 망막 세포들 자체의 세포막, 내부 핵층, 외부 핵층, 광수용체층, 신경절 세포층, 및 망막 색소 상피를 포함한다. 일부 사례들에서, 망막 세포는 뮐러 세포이다. 다른 망막 세포들에는 무축삭 세포, 양극성 세포, 및 수평 세포가 포함된다. "약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 삽입"은 또한 본 명세서에서 "펩티드 삽입" (예컨대, 이중 펩티드 삽입)으로 지칭된다. "상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질"은 이중 펩티드 삽입이 없는 동일한 AAV 혈청형의 AAV 캡시드 단백질을 지칭한다. 일부 사례들에서, 변이체 AAV 캡시드는 5개 아미노산 내지 20개 아미노산 (예컨대, 5 내지 7, 7 내지 10, 10 내지 12, 12 내지 15, 또는 15 내지 20개 아미노산) 길이의 하나의 이중 펩티드 삽입을 포함한다.

[0058] AAV 캡시드에서의 변형은 또한 교환, 예컨대, 인접한 아미노산 스트레치의 이중 펩티드로의 대체가 될 수 있다. 그러므로, 대체는 인접한 아미노산 스트레치 대신 이중 펩티드의 삽입이다. 일부 사례들에서, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 단백질은 모체 AAV 캡시드 단백질의 표면-접근가능한 (예컨대, 용매-접근가능한) 부분 내 부위에 인접한 아미노산 스트레치의, 5개 아미노산 내지 20개 아미노산 길이의 이중 펩티드로의 대체를 포함하므로, 변이체 캡시드 단백질이 AAV 비리온에 존재하는 경우, 특히 AAV 비리온이 유리체내 주사될 때, 이는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 증가된 망막 세포의 감염력을 부여한다. 그러므로, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 단백질은, AAV 비리온에 존재하는 경우, 유리체내 체액 ("유리체")과 망막 세포 사이의 장벽을 통과하는 AAV 비리온의 능력 증가를 부여하며, 이 때 이러한 장벽은, 예컨대, ILM, 망막의 세포외 매트릭스, 망막 세포들 자체의 세포막, 내부 핵층, 외부 핵층, 광수용체층, 신경절 세포층, 및 망막 색소 상피를 포함한다. 일부 사례들에서, 망막 세포는 뮐러 세포이다. 다른 망막 세포들에는 무축삭 세포, 양극성 세포, 및 수평 세포가 포함된다. "약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 대체"는 또한 본 명세

서에서 "펩티드 교환" (예컨대, 인접한 아미노산 스트레치의 이중 펩티드로의 대체)으로도 지칭된다. "상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질"은 이중 펩티드가 없는 동일한 AAV 혈청형의 AAV 캡시드 단백질을 지칭한다. 일부 사례들에서, 변이체 AAV 캡시드는 5개 아미노산 내지 20개 아미노산 (예컨대, 5 내지 7, 7 내지 10, 10 내지 12, 12 내지 15, 또는 15 내지 20개 아미노산) 길이의 하나의 이중 펩티드 대체를 포함한다.

[0059] 하기 논의와 관련하여, "삽입"은 인접한 아미노산 스트레치의 대체가 없는 이중 펩티드의 삽입, 그리고 인접한 아미노산 스트레치를 대체하는 이중 펩티드의 삽입 모두를 지칭한다.

[0060] 삽입 부위는 AAV 캡시드 단백질의 GH 루프, 또는 루프 IV에, 예컨대, AAV 캡시드 단백질의 GH 루프, 또는 루프 IV의 용매-접근가능한 부분에 존재한다. AAV 캡시드의 GH 루프/루프 IV에 관하여, 예컨대, van Vliet 외 (2006) *Mol. Ther.* 14:809; Padron 외 (2005) *J. Virol.* 79:5047; 및 Shen 외 (2007) *Mol. Ther.* 15:1955를 참고하라. 예를 들면, 도 6A-6C에 도시된 바와 같이, 삽입 부위는 AAV 캡시드 단백질의 아미노산 411-650 내부에 존재할 수 있다. 예를 들면, 도 5에 도시된 바와 같이 삽입 부위는 AAV2의 아미노산 570-611 내부, AAV1의 아미노산 571-612 내부, AAV5의 아미노산 560-601 내부, AAV6의 아미노산 571 내지 612 내부, AAV7의 아미노산 572 내지 613 내부, AAV8의 아미노산 573 내지 614 내부, AAV9의 아미노산 571 내지 612 내부, 또는 AAV10의 아미노산 573 내지 614 내부에 존재할 수 있다. 일부 사례들에서, 삽입 부위는 AAV2 캡시드 단백질의 아미노산 588과 589 사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 삽입 부위는 AAV2 캡시드 단백질의 아미노산 587과 588 사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 삽입 부위는 AAV2 캡시드 단백질의 아미노산 575와 576 사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 삽입 부위는 AAV2 캡시드 단백질의 아미노산 584와 585 사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 삽입 부위는 AAV2 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 삽입 부위는 AAV4 캡시드 단백질의 아미노산 584와 585사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 삽입 부위는 AAV5 캡시드 단백질의 아미노산 575와 576사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 대체 부위는 AAV2 캡시드 단백질의 아미노산 584와 598사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다.

[0061] 일부 사례들에서, 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5 내지 7, 7 내지 10, 10 내지 12, 12 내지 15, 또는 15 내지 20개 아미노산) 길이의 이중 펩티드는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 대해 상기 캡시드 단백질의 GH 루프 또는 루프 IV 내 삽입 부위에 삽입된다. 예를 들면, 삽입 부위는 AAV2의 아미노산 587과 588 사이, 또는 AAV2의 아미노산 588과 589 사이, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 소단위의 상응하는 위치들일 수 있다. 삽입 부위 587/588은 AAV2 캡시드 단백질이 기준임을 유의하여야 한다. 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5 내지 7, 7 내지 10, 10 내지 12, 12 내지 15, 또는 15 내지 20개 아미노산) 길이의 이중 펩티드는 AAV2 이외의 AAV 혈청형 (예컨대, AAV8, AAV9, 등)에서 상응하는 부위에 삽입될 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 다양한 AAV 혈청형의 캡시드 단백질들의 아미노산 서열 비교에 근거하여, 임의의 주어진 AAV 혈청형의 캡시드 단백질에서 "AAV2의 아미노산 587-588에 상응하는" 삽입 부위가 어디인지를 알 것이다. 다양한 AAV 혈청형에서 AAV2의 캡시드 단백질 VP1의 아미노산 570-611에 상응하는 서열들 (도 4 참고)이 도 5에 제시된다. 예컨대, AAV1은 GenBank 접근 번호 NP_049542; AAV4는 GenBank 접근 번호 NP_044927; AAV5는 GenBank 접근 번호 AAD13756; AAV6은 GenBank 접근 번호 AAB95459; AAV7은 GenBank 접근 번호 YP_077178; AAV8은 GenBank 접근 번호 YP_077180; AAV9는 GenBank 접근 번호 AAS99264; AAV10은 GenBank 접근 번호 AAT46337; 및 AAVrh10은 GenBank 접근 번호 AA088208. 예컨대, 선구 AAV 캡시드는 Santiago-Ortiz 외 (2015) *Gene Ther.* 22:934를 참고하라.

[0062] 예를 들면, 삽입 부위는 AAV2의 아미노산 587과 588 사이, AAV1의 아미노산 590과 591 사이, AAV5의 아미노산 575와 576 사이, AAV6의 아미노산 590과 591 사이, AAV7의 아미노산 589와 590 사이, AAV8의 아미노산 590과 591 사이, AAV9의 아미노산 588과 589 사이, AAV10의 아미노산 588과 589 사이, 또는 AAV4의 아미노산 585와 586 사이일 수 있다. 삽입 부위는 도 5에서 밑줄표시되고; 아미노산 넘버링은 도 5에 도시된 넘버링에 기초한다.

[0063] 일부 사례들에서, 대상 캡시드 단백질은 도 6A-6C에 제시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지며; 5 내지 20개 아미노산 (예컨대, 5 내지 7, 7 내지 10, 10 내지 12, 12 내지 15, 또는 15 내지 20개 아미노산) 길이의 이중 펩티드 삽입을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 GH 루프를 포함한다.

[0064] 일부 사례들에서, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 단백질은 모체 AAV 캡시드의 표면-접근가능한 (예컨대, 용매-접근가능한) 부분에서, 연속 아미노산의 분절 또는 서열의 대체 또는 치환을 포함하므로, 변이체 캡시드 단백질이 AAV 비리온에 존재하는 경우, 특히 AAV 비리온이 유리체내 주사될 때, 이는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 증가된 망막 세포의 감염력을 부여한다. 그러므로, 상기 서열 치환을 포함하는 대상 변이체 AAV 캡시드 단백질은, AAV 비리온에 존재하는 경우, ("유리체와 망막 세포 사이의 장벽을 통과하는 AAV 비리온의 능력 증가를 부여하며, 이 때 이러한 장벽은, 예컨대, 내부 제한막, 망막의 세포외 매트릭스, 및 망막 세포들 자체의 세포막을 포함한다. "약 5개의 연속 아미노산 내지 약 25개의 연속 아미노산의 대체"는 또한 본 명세서에서 "Loop Swap" (즉, 이중 펩티드 치환)으로도 지칭된다. 이러한 예에서 "상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질"은 대상 Loop Swap이 없는, 동일한 AAV 혈청형의 AAV 캡시드 단백질을 지칭한다. 일부 예들에서, 변이체 AAV 캡시드는 5개 인접 아미노산 내지 25개 인접 아미노산, 예컨대 5 내지 9, 9 내지 11, 10 내지 15개, 15 내지 20개, 또는 20 내지 25개 아미노산 길이의 이중 펩티드 치환을 포함한다.

[0065] 일부 사례들에서, 약 5개 아미노산 내지 약 25개 아미노산 (예컨대, 5 내지 9, 9 내지 11, 10 내지 15, 15 내지 20, 또는 20 내지 25개 아미노산) 길이의 이중 펩티드는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에서 동일한 수의 연속 아미노산에 대해 치환된다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 대략 AAV2의 아미노산 588, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 소단위의 상응하는 위치에서 시작하여, 대략 AAV2의 아미노산 598 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 소단위의 상응하는 위치에서 끝난다. 잔기 588-598은 AAV2 VP1 캡시드 단백질이 기준임을 유의하여야 한다. 5개 아미노산 내지 약 25개 아미노산 길이의 이중 펩티드는 AAV2 이외의 AAV 혈청형 (예컨대, AAV8, AAV9 등)에서 상응하는 부위 내부에 치환될 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 다양한 AAV 혈청형의 캡시드 단백질들의 아미노산 서열 비교에 근거하여, 임의의 주어진 AAV 혈청형의 캡시드 단백질에서 "AAV2의 아미노산 588-598에 상응하는" 치환 부위가 어디인지를 알 것이다. 다양한 AAV 혈청형에서 AAV2의 캡시드 단백질 VP1의 아미노산 588-598에 상응하는 아미노산 잔기 (도 4 참고)가 도 5에 제시된다. 예컨대, AAV1은 GenBank 접근 번호 NP_049542; AAV4는 GenBank 접근 번호 NP_044927; AAV5는 GenBank 접근 번호 AAD13756; AAV6은 GenBank 접근 번호 AAB95459; AAV7은 GenBank 접근 번호 YP_077178; AAV8은 GenBank 접근 번호 YP_077180; AAV9는 GenBank 접근 번호 AAS99264, AAV10은 GenBank 접근 번호 AAT46337, 및 AAVrh10은 GenBank 접근 번호 AA088208.

[0066] 일부 사례들에서, 약 5개 아미노산 내지 약 25개 아미노산 (예컨대, 5 내지 9, 9 내지 11, 10 내지 15, 15 내지 20, 또는 20 내지 25개 아미노산) 길이의 이중 펩티드는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에서 동일한 수의 연속 아미노산에 대해 치환된다. 일부 구체예들에서, 상기 치환은 대략 AAV2의 아미노산 585, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 소단위의 상응하는 위치에서 시작하여, 대략 AAV2의 아미노산 598 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 소단위의 상응하는 위치에서 끝난다. 잔기 585-598은 AAV2 VP1 캡시드 단백질이 기준임을 유의하여야 한다. 5개 아미노산 내지 약 25개 아미노산 길이의 이중 펩티드는 AAV2 이외의 AAV 혈청형 (예컨대, AAV8, AAV9 등)에서 상응하는 부위 내부에 치환될 수 있다. 해당 분야의 숙련된 기술자는 다양한 AAV 혈청형의 캡시드 단백질들의 아미노산 서열 비교에 근거하여, 임의의 주어진 AAV 혈청형의 캡시드 단백질에서 "AAV2의 아미노산 585-598에 상응하는" 치환 부위가 어디인지를 알 것이다. 다양한 AAV 혈청형에서 AAV2의 캡시드 단백질 VP1의 아미노산 585-598에 상응하는 아미노산 잔기 (도 4 참고)가 도 5에 제시된다. 예컨대, AAV1은 GenBank 접근 번호 NP_049542; AAV4는 GenBank 접근 번호 NP_044927; AAV5는 GenBank 접근 번호 AAD13756; AAV6은 GenBank 접근 번호 AAB95459; AAV7은 GenBank 접근 번호 YP_077178; AAV8은 GenBank 접근 번호 YP_077180; AAV9는 GenBank 접근 번호 AAS99264, AAV10은 GenBank 접근 번호 AAT46337, 및 AAVrh10은 GenBank 접근 번호 AA088208.

[0067] 삽입/대체 펩티드

[0068] 상기 기재한 바와 같이, 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이의 이중 펩티드가 AAV 캡시드의 GH 루프 내부에 삽입되거나, 또는 AAV 캡시드의 GH 루프 내 동일한 수의 연속 아미노산을 대체한다. 간결하게 하기 위해, 용어 "삽입 펩티드"는 이하에서 모체 AAV 캡시드에 삽입되는 펩티드 및 AAV 캡시드의 GH 루프 내 인접 아미노산들의 분절을 대체하는 펩티드 모두를 기재하기 위해 사용된다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 7개 아미노산 내지 15개 아미노산의 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 9개 아미노산 내지 15개 아미노산의 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 9개 아미노산 내지 12개 아미노산의 길이를 가진다. 삽입 펩티드는 5개 아미노산, 6개 아미노산, 7개 아미노산, 8개 아미노산, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 12개 아미노산, 13개 아미노산, 14개 아미노산, 15개 아미노산, 16개 아미노산, 17개 아미노산, 18개 아미노산, 19개 아미노산, 또는 20개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 7개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 8개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 9개 아미노산 길이를 가진다. 일

부 사례들에서, 삽입 펩티드는 10개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 11개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 12개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 13개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 14개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 펩티드는 15개 아미노산 길이를 가진다.

[0069] 펩티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 I의 펩티드이다:

[0070] LA(L/N)(I/Q)(Q/E)(D/H)(S/V)(M/K)(R/N)A. (서열 번호: 136)

[0071] 일부 사례들에서, 식 I의 펩티드는 다음 아미노산 서열을 포함한다: (21) LALIQDSMRA (서열 번호: 35). 일부 사례들에서, 식 I의 펩티드는 다음 아미노산 서열을 포함한다: (22) LANQEHVKNA (서열 번호: 2).

[0072] 펩티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 II의 펩티드이다:

[0073] TX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈GLX₉ (서열 번호: 137), 이 때:

[0074] X₁은 G, V, 또는 S이고;

[0075] X₂는 V, E, P, G, D, M, A, 또는 S이고;

[0076] X₃는 M, V, Y, H, G, S, 또는 D이고;

[0077] X₄는 R, D, S, G, V, Y, T, H, 또는 M이고;

[0078] X₅는 S, L, G, T, Q, P, 또는 A이고;

[0079] X₆는 T, A, S, M, D, Q, 또는 H이고;

[0080] X₇은 N, G, S, L, M, P, G, 또는 A이고;

[0081] X₈은 S, G, D, N, A, I, P, 또는 T이고; 그리고

[0082] X₉은 S 또는 N이다.

[0083] 식 II의 펩티드 삽입은 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (1) TGVMRSTNSGLN (서열 번호: 6); (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7); (3) TSPYSGSSDGLS (서열 번호: 8); (4) TGGHDSSLDGLS (서열 번호: 9); (5) TGDGGTTMNGLS (서열 번호: 98); (6) TGGHGSAPDGLS (서열 번호: 99); (7) TGMHVTMMAGLN (서열 번호: 100); (8) TGASYLDNSGLS (서열 번호: 101); (9) TVVSTQAGIGLS (서열 번호: 135); (10) TGMHVSQASGLS (서열 번호: 21); (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22); 및 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23). 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (1) TGVMRSTNSGLN (서열 번호: 6)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (3) TSPYSGSSDGLS (서열 번호: 8)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (4) TGGHDSSLDGLS (서열 번호: 9)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (5) TGDGGTTMNGLS (서열 번호: 98)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (6) TGGHGSAPDGLS (서열 번호: 99)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (7) TGMHVTMMAGLN (서열 번호: 100)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (8) TGASYLDNSGLS (서열 번호: 101)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (9) TVVSTQAGIGLS (서열 번호: 20)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (10) TGMHVSQASGLS (서열 번호: 21)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23)이다.

[0084] 펩티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 III의 펩티드이고:

[0085] TGX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇GLS (서열 번호: 138), 이 때:

[0086] X₁은 V, E, P, G, D, M, A, 또는 S이고;

[0087] X₂는 M, V, Y, H, G, S, 또는 D이고;

[0088] X₃는 R, D, S, G, V, Y, T, H, 또는 M이고;

[0089] X₄는 S, L, G, T, Q, P, 또는 A이고;

- [0090] X_5 는 T, A, S, M, D, Q, 또는 H이고;
- [0091] X_6 는 N, G, S, L, M, P, G, 또는 A이고; 그리고
- [0092] X_7 은 S, G, D, N, A, I, P, 또는 T이다.
- [0093] 식 III의 펩티드 삽입은 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7); (4) TGGHDSSLDGLS (서열 번호: 9); (5) TGDGGTTMNGLS (서열 번호: 98); (6) TGGHGSAPDGLS (서열 번호: 99); (8) TGASYLDNSGLS (서열 번호: 101); (10) TGVMSQASGLS (서열 번호: 21); (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22); 및 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23).
- [0094] 펩티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 IV의 펩티드이고:
- [0095] $X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8GLSPX_9TX_{10}X_{11}$ (서열 번호: 139), 여기서
- [0096] X_1 은 T 또는 N이고;
- [0097] X_2 는 L, S, A, 또는 G이고;
- [0098] X_3 는 D 또는 V이고;
- [0099] X_4 는 A, G, 또는 P이고;
- [0100] X_5 는 T 또는 D이고;
- [0101] X_6 는 R 또는 Y이고;
- [0102] X_7 은 D, T, 또는 G이고;
- [0103] X_8 은 H, R, 또는 T이고;
- [0104] X_9 은 V 또는 A이고;
- [0105] X_{10} 은 G 또는 W이고; 그리고
- [0106] X_{11} 은 T 또는 A이다.
- [0107] 식 IV의 펩티드 삽입은 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (13) TGLDATRDHGLSPVTGT (서열 번호: 24); (14) TGSDGTRDHGLSPVTWT (서열 번호: 25); (15) NGAVADYTRGLSPATGT (서열 번호: 26); 및 (16) TGGDPTRGTGLSPVTGA (서열 번호: 27). 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (13) TGLDATRDHGLSPVTGT (서열 번호: 24)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (14) TGSDGTRDHGLSPVTWT (서열 번호: 25)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (15) NGAVADYTRGLSPATGT (서열 번호: 26)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (16) TGGDPTRGTGLSPVTGA (서열 번호: 27)이다.
- [0108] 펩티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 V의 펩티드이고:
- [0109] $TGX_1DX_2TRX_3X_4GLSPVTGT$ (서열 번호: 140), 여기서
- [0110] X_1 은 L, S, A, 또는 G이고;
- [0111] X_2 는 A, G, 또는 P이고;
- [0112] X_3 는 D, T, 또는 G이고; 그리고
- [0113] X_4 는 H, R, 또는 T이다.
- [0114] 식 화학식 V의 펩티드 삽입은 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (13) TGLDATRDHGLSPVTGT (서열 번호: 24); (14) TGSDGTRDHGLSPVTWT (서열 번호: 25); 및 (16) TGGDPTRGTGLSPVTGA (서열 번호: 27).

- [0115] 펩티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 VI의 펩티드이고:
- [0116] $LQX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7X_8X_9VNX_{10}Q$ (서열 번호: 141), 여기서
- [0117] X_1 은 K 또는 R이고;
- [0118] X_2 는 N, G, 또는 A이고;
- [0119] X_3 는 A, V, N, 또는 D이고;
- [0120] X_4 는 P, I, 또는 Q이고;
- [0121] X_5 는 A, P, 또는 V이고;
- [0122] X_6 는 S, T, 또는 G이고;
- [0123] X_7 은 T 또는 V이고;
- [0124] X_8 은 E, L, A, 또는 V이고;
- [0125] X_9 은 S, E, D, 또는 V이고; 그리고
- [0126] X_{10} 은 F, G, T, 또는 C이다.
- [0127] 식 VI의 펩티드는 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (17) LQKNARPASTESVNFQ (서열 번호: 28); (18) LQRGVRIPSVLEVNGQ (서열 번호: 29); (19) LQRGNRPVTTADVNTQ (서열 번호: 30); 및 (20) LQKADRPQGVVVVNCQ (서열 번호: 31). 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (17) LQKNARPASTESVNFQ (서열 번호: 28)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (18) LQRGVRIPSVLEVNGQ (서열 번호: 29)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (19) LQRGNRPVTTADVNTQ (서열 번호: 30)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (20) LQKADRPQGVVVVNCQ (서열 번호: 31)이다.
- [0128] 상기 임의의 펩티드 삽입들은 AAV 캡시드 폴리펩티드의 GH 루프 내 동일한 수의 인접 아미노산을 대체할 수 있다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 다음 식 VI의 펩티드는:
- [0129] $LQX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7X_8X_9VNX_{10}Q$ (서열 번호: 141), 여기서
- [0130] X_1 은 K 또는 R이고;
- [0131] X_2 는 N, G, 또는 A이고;
- [0132] X_3 는 A, V, N, 또는 D이고;
- [0133] X_4 는 P, I, 또는 Q이고;
- [0134] X_5 는 A, P, 또는 V이고;
- [0135] X_6 는 S, T, 또는 G이고;
- [0136] X_7 은 T 또는 V이고;
- [0137] X_8 은 E, L, A, 또는 V이고;
- [0138] X_9 은 S, E, D, 또는 V이고; 그리고
- [0139] X_{10} 은 F, G, T, 또는 C이고,
- [0140] AAV 캡시드 폴리펩티드의 GH 루프 내 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 인접 스트레치를 대체한다. 달리 말하면, 일부 사례들에서, "삽입 펩티드"는 AAV 캡시드 폴리펩티드의 GH 루프 내 존재하는 내인성 펩티드 (예컨대, 인접한 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 스트레치)를 대체하여, GH 루프 내 이중 펩티드를 포함하는 변이체

AAV 캡시드를 생성한다. 일부 사례들에서, "삽입 펩티드"는 삽입 펩티드와 동일한 길이의 내인성 인접 아미노산들의 스트레치를 대체한다. 그러므로, 예를 들면, "삽입 펩티드"가 16개 아미노산 길이를 가지는 경우, 일부 사례들에서, 16개 아미노산의 내인성 인접 스트레치가 삽입 펩티드에 의해 대체된다.

[0141] 식 VI의 펩티드는 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (17) LQKNARPASTESVNFQ (서열 번호: 28); (18) LQGVRIIPSVLEVNGQ (서열 번호: 29); (19) LQGNRPVTTADVNTQ (서열 번호:30); 및 (20) LQKADRQPGVVVNCQ (서열 번호: 31). 일부 사례들에서, AAV 캡시드의 GH 루프 내 내인성 아미노산 서열을 대체하는 펩티드는 (17) LQKNARPASTESVNFQ (서열 번호: 28)이다. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 (18) LQGVRIIPSVLEVNGQ (서열 번호: 29)이다. 일부 사례들에서, AAV 캡시드의 GH 루프 내 내인성 아미노산 서열을 대체하는 펩티드는 (19) LQGNRPVTTADVNTQ (서열 번호: 30)이다. 일부 사례들에서, AAV 캡시드의 GH 루프 내 내인성 아미노산 서열을 대체하는 펩티드는 (20) LQKADRQPGVVVNCQ (서열 번호: 31)이다.

[0142] 일부 사례들에서, 식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드 삽입은 펩티드의 N-말단에 하나 또는 두 개의 링커 아미노산 및/또는 펩티드의 C-말단에 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함한다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 다음을 포함한다: Thr-Gly-[식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드]-Gly-Leu-Ser (서열 번호: 142). 또 다른 예로서, 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 다음을 포함한다: Leu-Ala-[식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드]-Ala (서열 번호: 143). 또 다른 예로서, 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 다음을 포함한다: Leu-Gln-[식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드]-Gln. 일부 사례들에서, 펩티드 삽입은 임의의 링커 아미노산을 포함하지 않는다.

[0143] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온 캡시드는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV 내에 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입 이외에, 임의의 다른 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 포함하지 않는다. 다른 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온 캡시드는 모체 AAV 캡시드 단백질과 비교하여, 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV 내에, 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입 이외에, 1 내지 약 25개 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온 캡시드는 모체 AAV 캡시드 단백질과 비교하여, 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV 내에, 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입 이외에, 1 내지 약 5, 약 5 내지 약 10, 약 10 내지 약 15, 약 15 내지 약 20, 또는 약 20 내지 약 25개 아미노산 삽입, 결실 또는 치환을 포함한다. 특정 구체예들에서, 모체 AAV 캡시드 단백질과 비교하여 하나 이상의 아미노산 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산)의 결실이 펩티드 삽입 부위에서 발생한다.

[0144] 일부 사례들에서, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 폴리펩티드는 다음 아미노산 치환들 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함하지 않는다: Y273F, Y444F, Y500F, 및 Y730F.

[0145] 일부 사례들에서, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 폴리펩티드는 상기 기재한 삽입 펩티드 이외에도, 다음 아미노산 치환들 중 1, 2, 3, 또는 4개를 포함한다: Y273F, Y444F, Y500F, and Y730F.

[0146] 일부 사례들에서, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 폴리펩티드는 키메라 캡시드이고, 예컨대, 이러한 캡시드는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질과 비교하여 GH 루프 또는 루프 IV에 제 1 AAV 혈청형의 AAV 캡시드의 일부분 및 제 2 혈청형의 AAV 캡시드의 일부분을 포함하고; 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입을 포함한다.

[0147] 재조합 AAV 비리온

[0148] 본 발명은 다음을 포함하는 재조합 AAV (rAAV) 비리온을 제공한다: i) 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 폴리펩티드; 및 ii) 이중 폴리펩티드 (즉, 비-AAV 폴리펩티드)를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이중 핵산.

[0149] 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 도 4에 제공되는 아미노산 서열에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열; 그리고 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV에서 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산

(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입을 포함하는 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 도 4에 제공되는 아미노산 서열에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열; 그리고 도 4에 도시된 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 587과 588 사이에, 또는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 대한 상응하는 부위에 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입을 포함하는 캡시드 단백질을 포함한다.

[0150] 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 도 4에 제공되는 아미노산 서열에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열; 그리고 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV에서 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입을 포함하는 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 도 4에 제공되는 아미노산 서열에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열; 그리고 도 4에 도시된 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 585와 598 사이에, 또는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 대한 상응하는 부위에 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입을 포함하는 캡시드 단백질을 포함한다.

[0151] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 도 5에 제시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 볼드체 표시와 밑줄표시 아미노산들 사이에 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입을 포함하는 GH 루프를 포함하는 캡시드 단백질을 포함한다.

[0152] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 도 6A-6C에 제공되는 아미노산 서열들 중 어느 하나에 대해 최소한 약 85%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열; 그리고 AAV2의 아미노산 587과 588 사이에, 또는 또 다른 AAV 유전자형에 대한 상응하는 부위에 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산; 예컨대, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 또는 12개 아미노산)의 삽입을 포함하는 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 사례들에서, 상응하는 삽입 부위는 도 6B에서 볼드체 및 밑줄표시로 나타난 부위이다.

[0153] 본 발명의 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력과 비교하여 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상의, 증가된 망막 세포의 감염력을 나타낸다.

[0154] 주어진 rAAV 비리온이 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는지 여부는 해당 rAAV 비리온의 유리체내 투여 후 해당 rAAV 비리온에 의해 인코딩되는 이중 유전자 생성물의 망막 세포에서의 발현을 탐지함으로써 결정될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 rAAV 비리온은 a) 상기 기재한 바와 같은 펩티드 삽입 또는 펩티드 대체를 포함하는 본 발명의 변이체 캡시드; 및 b) 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 이중 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 이는 유리체내 투여시, 망막 세포에서, a) 상기 펩티드 삽입 또는 펩티드 대체를 포함하지 않는 대조 AAV 캡시드; 및 b) 상기 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 이중 뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조 rAAV 비리온이 유리체내 투여될 때 생성되는 망막 세포에서의 유전자 생성물 수준 보다 최소한 2-배, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 더 큰, 이중 유전자 생성물 수준을 생성한다.

[0155] 주어진 rAAV 비리온이 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는지 여부는 망막 세포에서 rAAV 비리온에 의해 인코딩되는 치료적 유전자 생성물의 치료 효과를 평가함으로써 결정될 수 있다. 치료 효과는, 예컨대, a) 시각 기능, 예컨대, 시야, 시력의 소실 속도의 감소; b) 시각 기능의 개선, 예컨대, 시야 또는 시력의 개선; c) 빛에 대한 민감성, 즉, 눈부심 감소; 눈떨림의 감소; 등을 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 rAAV 비리온은 a)

상기 기재한 바와 같은 펩티드 삽입 또는 펩티드 대체를 포함하는 본 발명의 변이체 캡시드; 및 b) 이중 치료 유전자 생성물을 인코딩하는 이중 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 이는 유리체내 투여시, 망막 세포에서, a) 상기 펩티드 삽입 또는 펩티드 대체를 포함하지 않는 대조 AAV 캡시드; 및 b) 상기 이중 치료 유전자 생성물을 인코딩하는 이중 뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조 rAAV 비리온이 유리체내 투여될 때 생성되는 망막 세포에서의 치료 효과 보다 최소한 2-배, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 더 큰, 치료 유전자 생성물의 치료 효과를 생성한다. 시각 기능 테스트는 해당 분야에 공지되어 있으며; 본 발명의 rAAV 비리온이 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는지 여부를 결정하기 위해 임의의 이러한 테스트가 사용될 수 있다.

- [0156] 본 발명의 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질 (즉, 삽입 펩티드 또는 대체 펩티드가 없는 AAV 캡시드 단백질)을 포함하는 대조 rAAV 비리온과 비교하여, 유리체내 체액과 망막 세포 사이의 장벽 통과 능력의, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상의 증가를 나타낸다.
- [0157] 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사를 통해 투여시, 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사를 통해 투여시 이에 의한 망막 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 망막 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0158] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 광수용체 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 광수용체 (간상 또는 원추) 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0159] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 광수용체 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 광수용체 (간상 또는 원추) 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0160] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 RGC의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 RGC의 감염력을 나타낸다.
- [0161] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 RGC의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 RGC의 감염력을 나타낸다.
- [0162] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 RPE 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 RPE 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0163] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 RPE 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 RPE 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0164] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 뮐러 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 뮐러 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0165] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 뮐러 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 뮐러 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0166] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 양극성 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 양극성 세포의 감염력을 나타낸다.

- [0167] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 양극성 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 양극성 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0168] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 무축삭 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 무축삭 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0169] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 무축삭 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 무축삭 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0170] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 수평 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 수평 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0171] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 수평 세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 수평 세포의 감염력을 나타낸다.
- [0172] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 별아교세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 망막 별아교세포의 감염력을 나타낸다.
- [0173] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 망막 별아교세포의 감염력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 망막 별아교세포의 감염력을 나타낸다.
- [0174] 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막의 세포외 매트릭스 (ECM) 통과 능력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 망막의 ECM 통과 능력을 나타낸다.
- [0175] 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시, 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시 이에 의한 망막의 세포외 매트릭스 (ECM) 통과 능력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 망막의 ECM 통과 능력을 나타낸다.
- [0176] 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 내부 제한막 (ILM) 통과 능력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 ILM 통과 능력을 나타낸다.
- [0177] 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시, 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시 이에 의한 ILM 통과 능력에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 ILM 통과 능력을 나타낸다.
- [0178] 대상 rAAV 비리온은 ILM을 통과할 수 있고, 또한 뮐러 세포, 무축삭 세포 등을 비롯한 세포층들을 가로질러, 광수용체 세포 및 또는 RPE 세포들에 도달할 수도 있다. 예를 들면, 대상 rAAV 비리온은, 유리체내 주사로 투여시, ILM을 통과할 수 있고, 그리고 뮐러 세포, 무축삭 세포, 등을 비롯한 세포층들을 가로질러, 광수용체 세포 및 또는 RPE 세포에 도달할 수도 있다.
- [0179] 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 내부 핵층, 외부 핵층, 광수용체층, 신경절 세포층, 또는 망막 색소 상피에 대한 국소화 정도와 비교하여, 내부 핵층, 외부 핵층, 광수용체층, 신경절 세포층, 및 망막 색소 상피 중 하나 이상에 대한 최소한 5-배, 최소한 10-배,

최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 국소화를 나타낸다.

[0180] 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사시 반응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 유리체내 주사된 대조 AAV 비리온에 의한 ILM 통과 국소화 정도에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 ILM 통과 국소화를 나타낸다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사시 반응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 유리체내 주사된 대조 AAV 비리온에 의한 망막 색소 상피 (RPE)로의 국소화 정도에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 RPE 층으로의 국소화를 나타낸다. 또 다른 예로서, 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사시 반응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 유리체내 주사된 대조 AAV 비리온에 의한 광수용체 (PR) 층으로의 국소화 정도에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 PR 층으로의 국소화를 나타낸다. 또 다른 예로서, 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사시 반응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 유리체내 주사된 대조 AAV 비리온에 의한 내부 핵층으로의 국소화 정도에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 내부 핵층으로의 국소화를 나타낸다. 또 다른 예로서, 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사시 반응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 유리체내 주사된 대조 AAV 비리온에 의한 외부 핵층으로의 국소화 정도에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 외부 핵층으로의 국소화를 나타낸다. 또 다른 예로서, 일부 사례들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사시 반응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 유리체내 주사된 대조 AAV 비리온에 의한 신경절 세포층으로의 국소화 정도에 비해, 최소한 5-배, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 신경절 세포층으로의 국소화를 나타낸다.

[0181] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 망막 세포를 선택적으로 감염시키는데, 예컨대, 대상 rAAV 비리온은 비-망막 세포, 예컨대, 눈 외부의 세포보다 10-배, 15-배, 20-배, 25-배, 50-배, 또는 50-배 이상의 특이성으로 망막 세포를 감염시킨다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 망막 세포를 선택적으로 감염시키는데, 예컨대, 대상 rAAV 비리온은 비-망막 세포, 예컨대, 눈 외부의 세포보다 10-배, 15-배, 20-배, 25-배, 50-배, 또는 50-배 이상의 특이성으로 광수용체 세포를 감염시킨다.

[0182] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 광수용체 세포를 선택적으로 감염시키는데, 예컨대, 대상 rAAV 비리온은 눈에 존재하는 비-광수용체 세포, 예컨대, 망막 신경절 세포, 밀러 세포 등 보다 10-배, 15-배, 20-배, 25-배, 50-배, 또는 50-배 이상의 특이성으로 광수용체 세포를 감염시킨다.

[0183] 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 유리체내 주사로 투여시 반응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온을 유리체내 주사로 투여시의 이에 의한 광수용체 세포의 감염력에 비해, 최소한 10-배, 최소한 15-배, 최소한 20-배, 최소한 25-배, 최소한 50-배, 또는 50-배 이상 증가된 광수용체 세포의 감염력을 나타낸다.

[0184] 유전자 생성물

[0185] 본 발명의 rAAV 비리온은 하나 이상의 유전자 생성물 (하나 이상의 이중 유전자 생성물)을 인코딩하는 뉴클레오타이드를 포함하는 이중 핵산을 포함한다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 RNA이다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 이중 핵산 유전자 생성물과 이중 폴리펩티드 유전자 생성물 모두를 인코딩하는 이중 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 유전자 생성물이 RNA인 경우, 일부 사례들에서, RNA 유전자 생성물은 폴리펩티드를 인코딩한다. 유전자 생성물이 RNA인 경우, 일부 사례들에서, RNA 유전자 생성물은 폴리펩티드를 인코딩하지 않는다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 단일 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단일 이중 핵산을 포함한다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 2개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단일 이중 핵산을 포함한다. 단일 이중 핵산이 2개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 경우, 일부 사례들에서, 2개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열들은 동일한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 단일 이중 핵산이 2개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 경우, 일부 사례들에서, 2개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열들은 2개의 상이한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 3개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단일 이중 핵산을 포함한다. 단일 이중 핵산이 3개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 경우, 일부 사례들에서, 3개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열들은 동일한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 단일 이중 핵산이 3개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 경우, 일부 사례들에서, 3개의 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열들은 2

또는 3개의 상이한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 2개의 이중 핵산을 포함하며, 각각의 이중 핵산은 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0186] 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드-인코딩 RNA이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 간섭 RNA이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 압타머이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 치료적 폴리펩티드, 예컨대, 임상정 이점을 제공하는 폴리펩티드이다. 일부 구체예들에서, 유전자 생성물은 유전자 기능의 부위-특이적 knockdown을 제공하는 부위-특이적 핵산분해효소이다. 일부 구체예들에서, 유전자 생성물은 표적 핵산의 변형을 제공하는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 다음과 같다: i) 표적 핵산의 변형을 제공하는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; 및 ii) 표적 핵산에서 표적 서열에 결합하는 제 1 분절 및 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제에 결합하는 제 2 분절을 포함하는 가이드 RNA. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 다음과 같다: i) 표적 핵산의 변형을 제공하는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; ii) 표적 핵산에서 제 1 표적 서열에 결합하는 제 1 분절 및 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제에 결합하는 제 2 분절을 포함하는 제 1 가이드 RNA; 및 iii) 표적 핵산에서 제 2 표적 서열에 결합하는 제 1 분절 및 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제에 결합하는 제 2 분절을 포함하는 제 1 가이드 RNA.

[0187] 간섭 RNA

[0188] 유전자 생성물이 간섭 RNA (RNAi)인 경우, 적합한 RNAi는 세포 내 세포자멸 또는 혈관형성 인자 수준을 감소시키는 RNAi를 포함한다. 예를 들면, RNAi는 세포 내 세포자멸을 유도 또는 촉진시키는 유전자 생성물 수준을 감소시키는 shRNA 또는 siRNA 일 수 있다. 그 유전자 생성물이 세포자멸을 유도 또는 촉진시키는 유전자들은 본 명세서에서 "전구-세포자멸 유전자"로 지칭되며 이들 유전자들의 생성물 (mRNA; 단백질)은 "전구-세포자멸 유전자 생성물"로 지칭된다. 전구-세포자멸 유전자 생성물은, 예컨대, *Bax*, *Bid*, *Bak*, 및 *Bad* 유전자 생성물을 포함한다. 예컨대, 미국 특허 제 7,846,730을 참고하라.

[0189] 간섭 RNA는 또한 혈관형성 생성물, 예를 들면 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) (예컨대, Cand5; 예컨대, 미국 공개 특허출원 제 2011/0143400; 미국 공개 특허출원 제 2008/0188437; 및 Reich 외 (2003) *Mol. Vis.* 9:210 참고); VEGF 수용체-1 (VEGFR1) (예컨대, Sirna-027; 예컨대, Kaiser 외 (2010) *Am. J. Ophthalmol.* 150:33; 및 Shen 외 (2006) *Gene Ther.* 13:225 참고); 또는 VEGF 수용체-2 (VEGFR2) (Kou 외 (2005) *Biochem.* 44:15064)에 대항하는 것일 수 있다. 또한, 미국 특허 제 6,649,596, 6,399,586, 5,661,135, 5,639,872, 및 5,639,736; 및 미국 특허 제 7,947,659 및 7,919,473을 참고하라.

[0190] 압타머

[0191] 유전자 생성물이 압타머인 경우, 예시적인 관심 압타머는 VEGF에 대항하는 압타머를 포함한다. 예컨대, Ng 외 (2006) *Nat. Rev. Drug Discovery* 5:123; 및 Lee 외 (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:18902를 참고하라. 예를 들면, VEGF 압타머는 뉴클레오티드 서열 5'-cgcaaucagugaaugcuuauacauccg-3' (서열 번호:3)을 포함할 수 있다. 또한 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF)-특이적 압타머, 예컨대, E10030이 사용하기에 적합하며; 예컨대, Ni 및 Hui (2009) *Ophthalmologica* 223:401; 및 Akiyama 외 (2006) *J. Cell Physiol.* 207:407을 참고하라.

[0192] 폴리펩티드

[0193] 유전자 생성물이 폴리펩티드인 경우, 일부 사례들에서, 폴리펩티드는 망막 세포의 기능, 예컨대, 간상 또는 원추 광수용체 세포, 망막 신경절 세포, 뮐러 세포, 양극성 세포, 무축삭 세포, 수평 세포, 또는 망막 색소 상피 세포의 기능을 향상시키는 폴리펩티드이다. 예시적인 폴리펩티드에는 신경보호성 폴리펩티드 (예컨대, 신경아교 세포 유래 신경영양 인자 (GDNF), 속눈썹 신경영양 인자 (CNTF), 뉴로트로핀-4 (NT4), 신경 성장 인자 (NGF), 및 뉴투린 (NTN)); 항-혈관형성 폴리펩티드 (예컨대, 가용성 VEGF 수용체; VEGF-결합 항체; VEGF-결합 항체 절편 (예컨대, 단일쇄 항-VEGF 항체); 엔도스타틴; 톱스타틴; 안지오스타틴; 가용성 Flt 폴리펩티드 (Lai 외 (2005) *Mol. Ther.* 12:659); 가용성 Flt 폴리펩티드를 포함하는 Fc 융합 단백질 (예컨대, Pechan 외 (2009) *Gene Ther.* 16:10 참고); 색소 내피-유래 인자 (PEDF); 가용성 Tie-2 수용체; 등); 금속단백분해효소-3 (TIMP-3)의 조직 저해제; 광-반응성 오픈, 예컨대, 로돕신; 항-세포자멸 폴리펩티드 (예컨대, Bcl-2, Bcl-X1; XIAP); 등이 포함된다. 적합한 폴리펩티드에는, 아교세포 유래 신경영양 인자 (GDNF); 섬유모세포 성장 인자; 섬유모세포 성장 인자 2; 뉴투린 (NTN); 속눈썹 신경영양 인자 (CNTF); 신경 성장 인자 (NGF); 뉴로트로핀-4 (NT4); 뇌 유래 신경영양 인자 (BDNF; 예컨대, 도 7B에 도시된 아미노산 서열의 약 200 아미노산 내지 247 아미노산의 인접 스트레치 (서열 번호:11)에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드); 표피 성장 인자; 로돕신; 세포자멸의 X-연

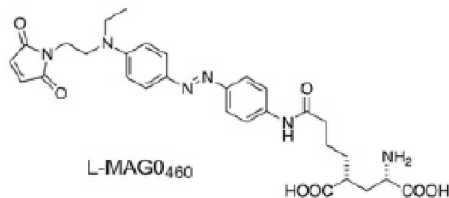
관 저해제; 및 소닉 헤지호그 (Sonic hedgehog)가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0194]

적합한 광-반응성 읍신에는, 예컨대, 미국 공개 특허출원 제 2007/0261127 (예컨대, 채널로돕신-2; ChR2; Chop2); 미국 공개 특허출원 제 2001/0086421; 미국 공개 특허출원 제 2010/0015095; 미국 공개 특허출원 제 2016/0002302; 미국 공개 특허출원 제 2013/0347137; 미국 공개 특허출원 제 2013/0019325; 및 Diester 외 (2011) *Nat. Neurosci.* 14:387에 기재된 광-반응성 읍신이 포함된다. Thyagarajan 외 (2010) *J Neurosci.* 30(26):8745-8758; Lagali 외 (2008) *Nat Neurosci.* 11(6):667-675; Doroudchi 외 (2011) *Mol Ther.* 19(7):1220-1229; Henriksen 외 (2014) *J. Ophthalmic Vis. Res.* 9:374; Tomita 외 (2014) *Mol. Ther.* 22:1434를 참고하라.

[0195]

적합한 폴리펩티드는 광-개폐 이온 채널 폴리펩티드를 포함한다. 예컨대, Gaub 외 (2014) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111:E5574를 참고하라. 예를 들면, 적합한 폴리펩티드는 광-개폐 이온성 글루타메이트 수용체 (LiGluR)이다. 광이성질체화가능 화합물의 존재시 망막 신경절 세포 및 온(ON)-양극성 세포에서 LiGluR의 발현은 세포들을 빛에 반응성있게 한다. LiGluR은 L439C 치환을 포함하고; Caporale 외 (2011) *Mol Ther.* 19:1212-1219; Volgraf 외 (2006) *Nat Chem Biol.* 2:47-52; 및 Gorostiza 외 (2007) *Proc Natl Acad Sci USA.* 104:10865-10870을 참고하라. 광이성질체화가능 화합물들은 예컨대, 460 nm에서 피크 효능을 가지는 (MAGO₄₆₀) 말레이미드-아조벤젠-글루타메이트 0을 포함한다. MAGO₄₆₀은 다음 구조를 가진다:



[0196]

[0197]

적합한 폴리펩티드는 또한 레티노쉬신 (예컨대, 도 7A에 도시된 아미노산 서열(서열 번호:10)의 약 200 아미노산 내지 224 아미노산의 인접 스트레치에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드)를 포함한다. 적합한 폴리펩티드에는, 예컨대, 망막 색소변성 GTPase 조절인자 (RPGR)상호작용 단백질-1 (예컨대, GenBank 접근 번호 Q96KN7, Q9EPQ2, 및 Q9GLM3 참고) (예컨대, 도 7F에 도시된 아미노산 서열(서열 번호:15)의 약 1150 아미노산 내지 약 1200 아미노산, 또는 약 1200 아미노산 내지 1286 아미노산의 인접 스트레치에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드; 페리페린-2 (Prph2) (예컨대, GenBank 접근 번호 NP_000313 참고 (예컨대, 도 7D에 도시된 아미노산 서열(서열 번호:13)의 약 300 아미노산 내지 약 346 아미노산의 인접 스트레치에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드; 및 Travis 외 (1991) *Genomics* 10:733); 페리페린 (예컨대, 도 7E에 도시된 아미노산 서열(서열 번호:14)의 약 400 아미노산 내지 약 470 아미노산의 인접 스트레치에 대한 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드; 망막 색소 상피-특이적 단백질 (RPE65), (예컨대, 도 7C에 도시된 아미노산 서열(서열 번호:12)의 약 200 아미노산 내지 247 아미노산의 인접 스트레치에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드) (예컨대, GenBank AAC39660; 및 Morimura 외 (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:3088 참고); 간상세포 유래 원추세포 생존능 인자 (RdCVF) (예컨대, 도 7H, 7I, 및 7J 중 어느 하나에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드; Rab 에스코트 단백질 1 (REP1) (예컨대, 도 7G에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드); 망막 색소변성 GTPase 조절인자 (RPGR) (예컨대, 도 7S-7V 중 어느 하나에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드); 등이 포함된다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 적합한 RPGR 폴리펩티드는 도 7S에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예로서, 일부 사례들에서, 적합한 RPGR 폴리펩티드는 도 7T에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 적합한 RPGR 폴리펩티드는 도 7U에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 적합한 RPGR 폴리펩티드는 도 7V에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0198] 적합한 폴리펩티드는 또한 다음을 포함한다: CHM (범맥락막위축 (Rab 에스코트 단백질 1 (REP1))), 결손 또는 소실시, 범맥락막위축을 유발하는 폴리펩티드 (예컨대, Donnelly 외 (1994) *Hum. Mol. Genet.* 3:1017; 및 van Bokhoven 외 (1994) *Hum. Mol. Genet.* 3:1041 참고); 및 Crumbs 상동체 1 (CRB1), 결손 또는 소실시, 레베르 선천성 흑암시 및 망막 색소변성을 유발하는 폴리펩티드 (예컨대, den Hollander 외 (1999) *Nat. Genet.* 23:217; 및 GenBank 접근 번호 CAM23328을 참고). 예를 들면, 적합한 REP1 폴리펩티드는 도 7G에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0199] 적합한 폴리펩티드는 간상 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 알파 (PDE6 α), 간상 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 1 (PDE6 β 아이소형 1), 간상 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 2 (PDE6 β 아이소형 2), 간상 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 3 (PDE6 β 아이소형 3)을 포함한다. 예를 들면, 적합한 PDE6 α 폴리펩티드는 도 7K에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 적합한 PDE6 β 아이소형 1 폴리펩티드는 도 7L에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 적합한 PDE6 β 아이소형 2 폴리펩티드는 도 7M에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 적합한 PDE6 β 아이소형 3 폴리펩티드는 도 7N에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0200] 적합한 폴리펩티드는 또한 결손 또는 소실시, 전색맹을 초래하는 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 이러한 폴리펩티드는, 예컨대, 원추 광수용체 cGMP-개폐 채널 소단위 알파 (CNGA3)를 포함한다 (예컨대, GenBank 접근 번호 NP_001289; 및 Booij 외 (2011) *Ophthalmology* 118:160-167 참고); 원추 광수용체 cGMP-개폐 양이온 채널 베타-소단위 (CNGB3) (예컨대, Kohl 외(2005) *Eur J Hum Genet.* 13(3):302 참고); 구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질 (G 단백질), 알파 형질도입 활성 폴리펩티드 2 (GNAT2) (ACHM4); 및 ACHM5; 및 결손 또는 부재시 다양한 형태의 색맹을 가져오는 폴리펩티드 (예컨대, L-옵신, M-옵신, 및 S-옵신)를 포함한다. Mancuso 외 (2009) *Nature* 461(7265):784-787을 참고하라.

[0201] 예를 들면, 적합한 CNGA3 (ACHM2로도 공지됨) 아이소형 1 폴리펩티드는 도 7O에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 적합한 CNGA3 (ACHM2로도 공지됨) 아이소형 2 폴리펩티드는 도 7P에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0202] 또 다른 예로서, 적합한 CNGB3 (ACHM3로도 공지됨) 폴리펩티드는 도 7Q에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 적합한 GNAT2 (ACHM4로도 공지됨)는 도 7R에 도시된 아미노산 서열에 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 최소한 약 98%, 최소한 약 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0203] 부위-특이적 엔도뉴클레아제

[0204] 일부 사례들에서, 관심 유전자 생성물은 유전자 기능의 부위-특이적 녹다운을 제공하는 부위-특이적 엔도뉴클레아제로, 예컨대, 상기 엔도뉴클레아제는 망막 질환과 관련된 대립유전자를 녹아웃 시킨다. 예를 들면, 야생형이, 망막 구조 단백질이거나 및/또는 정상 망막 기능을 제공하는 유전자의 결손 카피를 인코딩하는 경우,

부위-특이적 엔도뉴클레아제는 상기 결손 대립유전자에 표적화되어 결손 대립유전자를 녹아웃 시킬 수 있다. 일부 사례들에서, 부위-특이적 엔도뉴클레아제는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제이다.

[0205] 결손 대립유전자를 녹아웃시키는 것 이외에도, 부위-특이적 핵산분해효소는 또한 결손 대립유전자에 의해 인코딩되는 단백질의 기능적 카피를 인코딩하는 공여자 DNA와의 상동성 재조합을 자극하기 위해 사용될 수도 있다. 그러므로, 예컨대, 대상 rAAV 비리온은 결손 대립유전자를 녹아웃시키는 부위-특이적 엔도뉴클레아제를 전달하기 위해서 사용될 수도, 그리고 결손 대립유전자의 기능적 카피를 전달하기 위하여 사용될 수도 있으며, 이는 결손 대립유전자를 복구시킴으로써, 기능적 망막 단백질 (예컨대, 기능적 레티노쉬신, 기능적 RPE65, 기능적 페리페린, 등)의 생성을 제공한다. 예컨대, Li 외 (2011) *Nature* 475:217을 참고하라. 일부 구체예들에서, 대상 rAAV 비리온은 부위-특이적 엔도뉴클레아제를 인코딩하는 이중 뉴클레오티드 서열; 및 결손 대립유전자의 기능적 카피를 인코딩하는 이중 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 기능적 카피는 기능적 망막 단백질을 인코딩한다. 기능적 망막 단백질들은, 예컨대, 레티노쉬신, RPE65, 망막 색소변성 GTPase 조절인자 (RGPR) 상호작용 단백질-1, 페리페린, 페리페린-2, RdCVF, 등을 포함한다.

[0206] 사용하기에 적합한 부위-특이적 엔도뉴클레아제는, 예컨대, 아연 핑거 핵산분해효소 (ZFNs); 메가핵산분해효소; 및 전사 활성화인자-유사 효과기 핵산분해효소 (TALENs)를 포함하고, 이 때 이러한 부위-특이적 엔도뉴클레아제는 자연 발생하지 않으며 특정 유전자를 표적하기 위해 변형된다. 이러한 부위-특이적 핵산분해효소는 게놈 내 특정 위치들을 자르도록 조작될 수 있고, 이후 비-상동성 단부 결합은 여러 뉴클레오타이드를 삽입하거나 결실시키면서 파단을 복구 할 수 있다. 이러한 부위-특이적 엔도뉴클레아제 (또한 "INDELs"로도 지칭됨)는 단백질을 프레임 밖으로 내보내고 유전자를 효과적으로 녹아웃시킨다. 예컨대, 미국 공개 특허출원 제 2011/0301073을 참고하라. 적합한 부위-특이적 엔도뉴클레아제는 유전자조작된 메가핵산분해효소 및 재-유전자조작된 호밍 엔도뉴클레아제 (re-engineered homing endonucleases)를 포함한다. 적합한 엔도뉴클레아제는 I-TevI 핵산분해효소를 포함한다. 적합한 메가핵산분해효소는 I-SceI (예컨대, Bellaiche 외 (1999) *Genetics* 152:1037 참고); 및 I-CreI (예컨대, Heath 외 (1997) *Nature Structural Biology* 4:468 참고)을 포함한다.

[0207] RNA-가이드된 엔도뉴클레아제

[0208] 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 RNA이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 가이드 RNA, 예컨대, 단일-가이드 RNA이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 다음과 같다: 1) 가이드 RNA; 및 2) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제. 상기 가이드 RNA는 다음을 포함할 수 있다: a) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제에 결합하는 단백질-결합 영역; 및 b) 표적 핵산에 결합하는 영역. RNA-가이드된 엔도뉴클레아제는 또한 본 명세서에서 "게놈 편집 핵산분해효소"로도 지칭된다

[0209] 적합한 게놈 편집 핵산분해효소의 예들은 CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제 (예컨대, 클래스 2 CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제, 가령, 유형 II, 유형 V, 또는 유형 VI CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제)이다. 적합한 게놈 편집 핵산분해효소는 CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제 (예컨대, 클래스 2 CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제, 가령, 유형 II, 유형 V, 또는 유형 VI CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제)이다. 일부 사례들에서, 게놈 표적화 조성물은 클래스 2 CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제를 포함한다. 일부 사례들에서, 게놈 표적화 조성물은 클래스 2 유형 II CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cas9 단백질)를 포함한다. 일부 사례들에서, 게놈 표적화 조성물은 클래스 2 유형 V CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cpf1 단백질, C2c1 단백질, 또는 C2c3 단백질)를 포함한다. 일부 사례들에서, 게놈 표적화 조성물은 클래스 2 유형 VI CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제 (예컨대, C2c2 단백질; 또한 "Cas13a" 단백질로도 지칭됨)를 포함한다. CasX 단백질 또한 사용하기 적합하다. CasY 단백질 또한 사용하기 적합하다.

[0210] 일부 사례들에서, 게놈 편집 핵산분해효소는 이중 폴리펩티드 (또한 "융합 파트너"로도 지칭됨)에 융합되는 융합 단백질이다. 일부 사례들에서, 게놈 편집 핵산분해효소는 하위세포 국소화를 제공하는 아미노산 서열 (융합 파트너)에 융합되는데, 즉, 융합 파트너는 하위세포 국소화 서열 (예컨대, 핵을 표적화하기 위한 하나 이상의 핵 국소화 신호 (NLSs), 둘 이상의 NLS, 셋 이상의 NLS, 등)이다.

[0211] 일부 사례들에서, 게놈-편집 엔도뉴클레아제는 유형 II CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제이다. 일부 사례들에서, 게놈-편집 엔도뉴클레아제는 Cas9 폴리펩티드이다. Cas9 단백질은 Cas9 가이드 RNA의 단백질-결합 분절과의 결합에 의해 표적 핵산 서열 (예컨대, 염색체 서열 또는 염색체의 서열, 예컨대, 에피솜 서열, 미니서클 서열, 미토콘드리아 서열, 염색체 서열 등) 내 표적 부위로 가이드된다 (예컨대, 표적 부위에서 안정화됨). 일부 사례들에서, Cas9 폴리펩티드는 도 3A에 도시된 스트렙토코쿠스 피오케네스 Cas9에 대해 최소한 50%, 최소한 60%, 최소한 70%, 최소한 80%, 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 98%, 최소한 99%, 또는 99% 이상의 아미노산

서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 사례들에서, 본 발명의 조성물 또는 방법에서 사용되는 Cas9 폴리펩티드는 *스타필로코쿠스 아우레우스* Cas9 (saCas9) 폴리펩티드이다. 일부 사례들에서, saCas9 폴리펩티드는 도 3B에 도시된 saCas9 아미노산 서열에 대해 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 98%, 최소한 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0212] 일부 사례들에서, 적합한 Cas9 폴리펩티드는 고-충실도 (HF) Cas9 폴리펩티드이다. Kleinstiver 외 (2016) *Nature* 529:490. 예를 들면, 도 3A에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 N497, R661, Q695, 및 Q926은, 예컨대, 알라닌으로 치환된다. 예를 들면, HF Cas9 폴리펩티드는 도 3A에 도시된 아미노산 서열에 대해 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 98%, 최소한 99%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 이 때 아미노산 N497, R661, Q695, 및 Q926은, 예컨대, 알라닌으로 치환된다.

[0213] 일부 사례들에서, 적합한 Cas9 폴리펩티드는 변경된 PAM 특이성을 나타낸다. 예컨대, Kleinstiver 외 (2015) *Nature* 523:481을 참고하라.

[0214] 일부 사례들에서, 게놈-편집 엔도뉴클레아제는 유형 V CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제이다. 일부 사례들에서 유형 V CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제는 Cpf1 단백질이다. 일부 사례들에서, Cpf1 단백질은 도 3C에 도시된 Cpf1 아미노산 서열에 대해 최소한 30%, 최소한 35%, 최소한 40%, 최소한 45%, 최소한 50%, 최소한 55%, 최소한 60%, 최소한 65%, 최소한 70%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 최소한 90%, 또는 100%, 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다.

[0215] 일부 사례들에서, 게놈-편집 엔도뉴클레아제는 CasX 또는 CasY 폴리펩티드이다. CasX 및 CasY 폴리펩티드는 Burstein 외 (2017) *Nature* 542:237에 기재되어 있다.

[0216] 효소적 불활성화 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제

[0217] 감소된 효소 활성을 가지는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 또한 사용하기에 적합하다. 이러한 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제는 "사멸" RNA-가이드된 엔도뉴클레아제로 지칭되며; 예를 들면, 실질적으로 엔도뉴클레아제 활성을 전혀 나타내지 않도록, 그러나 가이드 RNA와 복합체를 형성시에 표적 핵산에 여전히 결합하도록 하는 특정 아미노산 치환들을 포함하는 Cas9 폴리펩티드는, "사멸" Cas9 또는 "dCas9"로서 지칭된다. 일부 사례들에서, "사멸" Cas9 단백질은 이중 가닥 표적 핵산의 상보적 및 비-상보적 가닥 모두의 절단 능력이 감소된다. 예를 들면, "핵산분해효소 결손" Cas9는 기능하는 RuvC 도메인이 없고 (즉, 이중 가닥 표적 DNA의 비-상보적 가닥을 절단하지 않음) 기능하는 HNH 도메인이 없다 (즉, 이중 가닥 표적 DNA의 상보적 가닥을 절단하지 않음). 비-제한적 예로서, 일부 사례들에서, 핵산분해효소 결손 Cas9 단백질은 서열 번호: 15의 잔기 D10 및 H840 (예컨대, D10A 및 H840A)에 상응하는 아미노산 위치들 (또는 Cas9의 상동체의 상응하는 잔기들)에서 돌연변이를 보유하여, 이러한 폴리펩티드는 표적 핵산의 상보적 및 비-상보적 가닥들 모두를 절단하는 능력이 감소된다 (예컨대, 절단하지 않는다). 이러한 Cas9 단백질은 표적 핵산 (예컨대, 단일 가닥 또는 이중 가닥 표적 핵산)을 절단하는 능력이 감소되지만 표적 핵산에 결합하는 능력은 유지한다. (예컨대, 예컨대, RuvC의 촉매 도메인들 및 HNH 도메인들에서의 하나 이상의 돌연변이로 인해) 표적 핵산을 절단할 수 없는 Cas9 단백질은 "핵산분해효소 결손 Cas9", "사멸 Cas9" 또는 간단히 "dCas9"로 지칭된다. 다른 잔기들이 돌연변이 되어 상기 효과를 구현할 수 있다 (즉, 하나 또는 또 다른 핵산분해효소 부위들을 불활성화). 비-제한적 예로서, *스트렙토코쿠스 피오게네스* Cas9의 잔기 D10, G12, G17, E762, H840, N854, N863, H982, H983, A984, D986, 및/또는 A987 (또는 Cas9 상동체의 상응하는 아미노산)은 변경 (즉, 치환) 될 수 있다. 일부 사례들에서, *스트렙토코쿠스 피오게네스* Cas9 의 D10, E762, H840, N854, N863, 및 D986 (또는 Cas9 상동체의 상응하는 아미노산) 중 둘 이상이 치환된다. 일부 사례들에서, *스트렙토코쿠스 피오게네스* Cas9의 D10 및 N863 (또는 Cas9 상동체의 상응하는 아미노산)은 Ala으로 치환된다. 또한, 알라닌 치환들 이외의 돌연변이가 적합하다.

[0218] 일부 사례들에서, 게놈-편집 엔도뉴클레아제는 Cas9-상승작용적 활성화 매개인자 (Cas9-SAM)로 공지된 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 (그리고 상응하는 가이드 RNA)이다. Cas9-SAM 시스템의 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cas9)는 전사 활성화 도메인 (이 때 적합한 전사 활성화 도메인들은, 예컨대, VP64, p65, MyoD1, HSF1, RTA, 및 SET7/9를 포함한다) 또는 전사 억제인자 도메인 (이 때 적합한 전사 억제인자 도메인들은, 예컨대, KRAB 도메인, NuE 도메인, NcoR 도메인, SID 도메인, 및 SID4X 도메인을 포함한다)에 융합된 "사멸" Cas9이다. Cas9-SAM 시스템의 가이드 RNA는 전사 활성화인자 도메인 (예컨대, VP64, p65, MyoD1, HSF1, RTA, 또는 SET7/9) 또는 전사 억제인자 도메인 (예컨대, KRAB 도메인, NuE 도메인, NcoR 도메인, SID 도메인, 또는 SID4X 도메인)에 융합된 어댑터 단백질에 결합하는 루프를 포함한다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 sgRNA의 하나 또는 두 개의 루프들에 삽입된 MS2 RNA 압타머를 포함하는 단일-가이드 RNA이고; dCas9는 VP64에

융합된 dCas9를 포함하는 융합 폴리펩티드이고; 그리고 어댑터/기능적 단백질은 다음을 포함하는 융합 폴리펩티드이다: i) MS2; ii) p65; 및 iii) HSF1. 예컨대, 미국 공개 특허출원 제 2016/0355797을 참고하라.

[0219] 다음을 포함하는 키메라 폴리펩티드 또한 사용하기에 적합하다: a) 사멸 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; 및 b) 이중 융합 폴리펩티드. 적합한 이중 융합 폴리펩티드의 예들은, 예컨대, 메틸화효소 활성, 탈메틸화효소 활성, 전사활성화 활성, 전사 억제 활성, 전사 방출 인자 활성, 히스톤 변형 활성, RNA 절단 활성, DNA 절단 활성, DNA 통합 활성, 또는 핵산 결합 활성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다.

[0220] 가이드 RNA

[0221] 클래스 2 CRISPR/Cas 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cas9 단백질; 유형 V 또는 유형 VI CRISPR/Cas 단백질; Cpf1 단백질; 등)에 결합하여 해당 복합체를 표적 핵산 내부의 특정 위치로 표적하는 핵산은 본 명세서에서 "가이드 RNA" 또는 "CRISPR/Cas 가이드 핵산" 또는 "CRISPR/Cas 가이드 RNA"로 지칭된다. 가이드 RNA는 표적 핵산의 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열인, 가이드 서열 (또한 본 명세서에서 표적화 서열로도 지칭됨)을 포함하는 표적화 분절을 포함함으로써, 상기 복합체 (RNP 복합체)에 대한 표적 특이성을 제공한다.

[0222] 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 2개의 별도의 핵산 분자들: "활성화인자" 및 "표적자"를 포함하며 본 명세서에서 "이중 가이드 RNA", "이중-분자 가이드 RNA", "2-분자 가이드 RNA", 또는 "dgRNA"로 지칭된다. 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 하나의 분자이고 (예컨대, 일부 클래스 2 CRISPR/Cas 단백질에 있어서, 상응하는 가이드 RNA는 단일 분자이고; 일부 사례들에서, 활성화인자 및 표적자는 서로에 공유적으로 결합되고, 예컨대, 중간 뉴클레오타이드를 통해), 및 가이드 RNA는 "단일 가이드 RNA", "단일-분자 가이드 RNA", "1-분자 가이드 RNA", 또는 간단히 "sgRNA"로 지칭된다.

[0223] 이 때 유전자 생성물은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제이거나, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA 모두이고 유전자 생성물은 표적 핵산을 변형시킬 수 있다. 일부 사례들에서, 예컨대, 표적 핵산이 결손 대립유전자에서 결실 돌연변이 (예컨대, 망막 세포 표적 핵산에서의 결실 돌연변이)를 포함하는 경우, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제/가이드 RNA 복합체는, 결실 돌연변이를 교정하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 공여자 핵산 (예컨대, 결손 대립유전자에 의해 인코딩되는 단백질의 기능적 카피를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 공여자 핵산)과 함께, 예컨대, 상동성-유도된 복구 (HDR)를 통해 결실 돌연변이를 교정하기 위해 사용될 수 있다.

[0224] 일부 사례들에서, 유전자 생성물들은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 및 2개의 별도의 sgRNA이며, 이 때 2개의 별도 sgRNA는 비-상동성 말단 결합 (NHEJ)에 의해 표적 핵산의 결실을 제공한다.

[0225] 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 다음과 같다: i) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; 및 ii) 하나의 가이드 RNA. 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 단일-분자 (또는 "단일 가이드") 가이드 RNA ("sgRNA")이다. 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 이중-분자 (또는 "이중-가이드") 가이드 RNA ("dgRNA")이다.

[0226] 일부 사례들에서, 유전자 생성물들은 i) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; 및 ii) 2개의 별도의 sgRNA이며, 이 때 2개의 별도 sgRNA는 비-상동성 말단 결합 (NHEJ)에 의해 표적 핵산의 결실을 제공한다. 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 sgRNA이다. 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 dgRNA이다.

[0227] 일부 사례들에서, 유전자 생성물은: i) Cpf1 폴리펩티드; 및 ii) 가이드 RNA 전구물질이며; 이 사례들에서, 전구물질은 Cpf1 폴리펩티드에 의해 절단되어 2 이상의 가이드 RNA를 생성할 수 있다.

[0228] 본 발명은 개체의 망막 세포에서 표적 핵산의 변형 방법을 제공하며, 이 때 표적 핵산은 결실 돌연변이를 포함하고, 이 방법은 개체에게 (예컨대, 안구내; 유리체내; 등의 투여에 의해) 본 발명의 rAAV 비리온을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 rAAV 비리온은 다음을 포함하는 이중 핵산을 포함한다: i) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cas9 엔도뉴클레아제)를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열; ii) 표적 핵산에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 sgRNA를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열; 및 iii) 결실 돌연변이를 교정하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 공여자 DNA 주형을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열. rAAV 비리온의 투여는 HDR에 의해 표적 핵산 내 결실 돌연변이를 교정시킨다.

[0229] 본 발명은 개체의 망막 세포에서 표적 핵산의 변형 방법을 제공하며, 이 때 표적 핵산은 결실 돌연변이를 포함하고, 이 방법은 개체에게 (예컨대, 안구내; 유리체내; 등의 투여에 의해) 본 발명의 rAAV 비리온을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 rAAV 비리온은 다음을 포함하는 이중 핵산을 포함한다: i) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cas9 엔도뉴클레아제)를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열; ii) 표적 핵산 내 제 1 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 sgRNA를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열; 및 iii) 표적 핵산 내 제 2 서열에 상보적인

뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제 2 sgRNA를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열. rAAV 비리온의 투여는 NHEJ에 의해 표적 핵산 내 결실 돌연변이를 절삭한다.

[0230] 조절 서열들

[0231] 일부 사례들에서, 관심 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 대조 요소에 작동가능하게 연결된다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 관심 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 항시적 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 다른 사례들에서, 관심 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 유도성 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 예들에서, 관심 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 조직-특이적 또는 세포 유형-특이적 조절 요소에 작동가능하게 연결된다. 예를 들면, 일부 예들에서, 관심 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 망막 세포-특이적 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 예를 들면, 일부 예들에서, 관심 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 광수용체-특이적 조절 요소 (예컨대, 광수용체-특이적 프로모터), 예컨대, 광수용체 세포에서 작동가능하게 연결된 유전자의 선택적 발현을 부여하는 조절 요소에 작동가능하게 연결된다. 적합한 광수용체-특이적 조절 요소들은, 예컨대, 로돕신 프로모터; 로돕신 키나아제 프로모터 (Young 외 (2003) *Ophthalmol. Vis. Sci.* 44:4076); 베타 포스포다이에스테라제 유전자 프로모터 (Nicoud 외 (2007) *J. Gene Med.* 9:1015); 망막 색소변성 유전자 프로모터 (상기 Nicoud 외 (2007)); 광수용체간 레티노이드-결합 단백질 (IRBP) 유전자 인핸서 (Nicoud 외 (2007) *supra*); IRBP 유전자 프로모터 (Yokoyama 외 (1992) *Exp Eye Res.* 55:225)를 포함한다.

[0232] 제약학적 조성물

[0233] 본 발명은 다음을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다: a) 상기 기재한 바와 같은 대상 rAAV 비리온; 및 b) 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 또는 완충제. 일부 구체예들에서, 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 또는 완충제는 인간에 사용하기에 적합하다.

[0234] 이러한 부형제, 담체, 희석제, 및 완충제는 과도한 독성없이 투여될 수 있는 임의의 제약학적 물질을 포함한다. 제약학적으로 허용가능한 부형제들에는, 액체, 가령, 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 제약학적으로 허용가능한 염, 예를 들면, 무기산 염, 가령, 염산염, 브롬산염, 인산염, 황산염, 등; 그리고 유기산의 염, 가령, 아세트산염, 프로피온산염, 말론산염, 벤조산염, 등이 제약학적 조성물에 포함될 수 있다. 추가적으로, 보강 물질, 가령, 습윤 또는 유화제, pH 완충 물질, 등이 이러한 비히클에 존재할 수 있다. 널리 다양한 제약학적으로 허용가능한 부형제들이 해당 분야에 공지되어 있으므로 본 명세서에서 상세히 논의할 필요는 없다. 제약학적으로 허용가능한 부형제들은, 예를 들면, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel 외, eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe 외, eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc를 비롯한 여러 간행물들에 상세히 기재되어 있다.

[0235] 망막 세포에 유전자 생성물을 전달하는 방법 및 치료 방법

[0236] 본 발명은 개체의 망막 세포에 유전자 생성물을 전달하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 기재한 대상 rAAV 비리온을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 유전자 생성물은 상기 기재된 바와 같은 폴리펩티드 또는 간접 RNA (예컨대, shRNA, siRNA, 등), 압타머, 또는 부위-특이적 엔도뉴클레아제 (예컨대, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제)일 수 있다. 유전자 생성물을 망막 세포에 전달하는 것은 망막 질환의 치료를 제공할 수 있다. 망막 세포는 광수용체, 망막 신경절 세포, 뮐러 세포, 양극성 세포, 무축삭 세포, 수평 세포, 또는 망막 색소침착된 상피 세포일 수 있다. 일부 사례들에서, 망막 세포는 광수용체 세포, 예컨대, 간상 또는 원추 세포이다.

[0237] 본 발명은 망막 세포에서 표적 핵산을 변형시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 망막 세포를 다음과 접촉시키는 것을 포함한다: 1) 본 발명의 rAAV 비리온, 이 때 rAAV 비리온은 가이드 RNA에 결합하는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 이중 핵산; 및 2) 가이드 RNA를 포함한다. 본 발명은 망막 세포에서 표적 핵산을 변형시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 본 발명의 rAAV 비리온과 망막 세포를 접촉시키는 것을 포함하고, 이 때 rAAV 비리온은 다음을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 이중 핵산을 포함한다: i) 가이드 RNA에 결합하는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; 및 ii) 가이드 RNA. 일부 사례들에서, 상기 방법은 망막 세포를 공여자 DNA 주형과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 사례들에서, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제는 Cas9 폴리펩티드이다. 일부 사례들에서, 가이드 RNA는 단일-가이드 RNA이다.

- [0238] 본 발명은 안구 질환 (예컨대, 망막 질환) 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 기재된 유효량의 대상 rAAV 비리온을 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 대상 rAAV 비리온은 안구내 주사를 통해, 예컨대, 유리체내 주사에 의해, 망막하 주사에 의해, 맥락막위 주사에 의해, 또는 임의의 다른 용이한 투여 방식 또는 경로에 의해 투여될 수 있다. 다른 용이한 투여 방식 또는 경로는, 예컨대, 정맥내, 비강내, 등을 포함한다.
- [0239] "치료적 유효량"은 실험 및/또는 임상 시험을 통해 결정될 수 있으며 비교적 넓은 범위에 속할 것이다. 예를 들면, 생체내 주사, 즉, 눈으로의 직접 주사에 있어서, 치료적 유효 용량은 약 10^6 내지 약 10^{15} 개 rAAV 비리온, 예컨대, 약 10^8 내지 10^{12} 개 rAAV 비리온 규모일 것이다. 예를 들면, 생체내 주사, 즉, 눈으로의 직접 주사에 있어서, 치료적 유효 용량은 약 10^6 개 바이러스 게놈 (vg) 내지 약 10^{15} 개 vg의 rAAV 비리온, 예컨대, 약 10^8 내지 10^{12} 개 vg 규모일 것이다. 시험관내 형질도입에 있어서, 세포로 전달되는 rAAV 비리온의 유효량은 약 10^8 내지 약 10^{13} 개의 rAAV 비리온 규모가 될 것이다. 예를 들면, 시험관내 형질도입에 있어서, 세포로 전달되는 rAAV 비리온의 유효량은 약 10^8 내지 약 10^{13} 개 vg의 rAAV 비리온 규모가 될 것이다. 또 다른 예로서, 시험관내 형질도입에 있어서, 세포로 전달되는 rAAV 비리온의 유효량은 약 10 vg/세포 내지 약 10^4 개 vg/세포 규모가 될 것이다. 그밖의 유효 투여량은 해당 분야의 숙련된 기술자가 용량 반응 곡선을 생성하는 관례적인 시험들을 통해 용이하게 정할 수 있다.
- [0240] 일부 구체예들에서, 원하는 유전자 발현 수준을 구현하기 위하여 1회 이상의 투여 (예컨대, 2, 3, 4, 또는 그 이상의 투여)가 이용될 수 있다. 일부 사례들에서, 1회 이상의 투여는 다양한 간격, 예컨대, 매일, 매주, 월 2회, 매월, 3개월 마다, 6개월 마다, 매년 등으로 투여된다. 일부 사례들에서, 1 개월 내지 2 개월, 2 개월 내지 4 개월, 4 개월 내지 8 개월, 8 개월 내지 12 개월, 1년 내지 2년, 2년 내지 5년, 또는 5년 이상의 시기에 걸쳐 다회 투여가 투여된다.
- [0241] 본 발명의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 안구 질환들에는, 급성 황반 시신경망막병증; 베체트 병; 맥락막 혈관신생; 당뇨병성 포도막염; 히스토플라스마증; 황반 변성, 가령, 급성 황반 변성, 연령 관련된 비삼출성 황반 변성 및 연령 관련된 삼출성 황반 변성; 부종, 가령, 황반 부종, 낭포 황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종; 다초점 맥락막염; 후면 안구 부위 또는 위치에 영향을 주는 안구 외상; 안구 종양; 망막 장애, 가령, 중심 망막 정맥 폐쇄, 당뇨병성 망막병증 (증식성 당뇨병성 망막병증 포함), 증식성 유리체망막병증 (PVR), 망막 동맥 폐쇄 질환, 망막 박리, 포도막염 망막 질환; 교감성 안염; 보그트-고야나기-하라다 증후군 (Vogt Koyanagi-Harada (VKH) syndrome); 포도막 확산; 안구 레이저 치료에 의해 유발 또는 영향 받는 후면 안구 병태; 광역학 요법에 의해 유발되거나 영향 받는 후면 안구 병태; 광응고, 방사선 망막병증; 상망막 막 장애; 망막 분지 정맥 폐쇄; 전면 허혈 시신경병증; 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능이상; 망막층간분리증; 망막 색소변성; 녹내장; 어서 증후군, 원추세포-간상세포 이상증; 스타가르트 질환 (노란점 안저); 유전성 황반 변성; 맥락막 변성; 레베르 선천성 흑암시; 선천성 정지형 야맹증; 범맥락막위축; 바르데-비들 증후군 (Bardet-Biedl syndrome); 황반 모세혈관확장증; 레베르 유전성 시신경병증; 미숙아 망막병증; 완전색맹, 적색맹, 녹색맹, 및 청색맹을 비롯한 색각 장애; 및 비에피 결정색소망막 이영양증이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0242] 본 발명은 망막 질환 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 본 발명의 rAAV 비리온, 또는 본 발명의 rAAV 비리온을 포함하는 조성물을, 필요로 하는 개체의 눈에 투여하는 것을 포함한다. 망막 질환의 치료를 평가하는 비-제한적 방법들에는, 기능적 변화, 예컨대, 시력 (예컨대 BCVA), 시야 (예컨대 시야 시야측정법), 명암에 대한 전기생리학적 반응 (예컨대 ERG, VEP), 색각, 및/또는 대비 감도의 변화를 측정; 해부학적 및/또는 촬영 측정법, 예컨대 OCT, 안저 촬영, 및/또는 자가형광을 사용한 해부학 또는 건강상의 변화 측정; 및 안구 운동성 (예컨대 눈떨림, 고정 우선, 및 안정성) 측정이 포함된다.
- [0243] 예를 들면, 해당 분야의 숙련된 기술자는 하나 이상의 매개변수들, 예컨대 시력, 시야, 명암에 대한 전기생리학적 반응, 색각, 대비 감도, 해부학, 망막 건강 및 혈관구조, 안구 운동성, 고정 우선, 및 안정성에 대한 효과를 테스트함으로써 rAAV 비리온의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다. 일부 사례들에서, 본 발명의 유효량의 rAAV 비리온을 투여하는 것은 망막 기능, 해부학적 완전성, 또는 망막 건강의 소실 속도를 감소, 예컨대, 소실 속도를 2-배, 3-배, 4-배, 또는 5-배 또는 그 이상 감소시키며, 그에 따른 질환 진행은, 예컨대, 소실 및 그에 따른 질환 진행 속도를 10-배 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 사례들에서, 본 발명의 유효량의 rAAV 비리온 투여는 망막 기능의 증가, 망막 해부학 또는 건강, 및/또는 안구 운동성의 안정화에 있어서의 개선, 예컨대, 망막 기능, 망막 해부학 또는 건강, 및/또는 안와의 안정성에 있어서 예컨대, 2-배, 3-배, 4-배 또는 5-배 또는 그

이상의 개선, 예컨대, 망막 기능, 망막 해부학 또는 건강, 및/또는 안와의 안정성에 있어서 10-배 또는 그 이상의 개선을 가져온다.

[0244] **핵산 및 숙주 세포**

[0245] 본 발명은 상기 기재된 본 발명의 변이체 아데노-부속 바이러스 (AAV) 캡시드 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리된 핵산을 제공하고, 이 때 변이체 AAV 캡시드 단백질은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV에서 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 삽입을 포함하고, 또는 변이체 AAV 캡시드 단백질은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV에서 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의, 약 5 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 이중 펩티드로의 대체를 포함하고; 그리고 변이체 캡시드 단백질이 AAV 비리온에 존재하는 경우, 이는 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 증가된 망막 세포의 감염력을 제공한다. 대상의 분리된 핵산은 AAV 벡터, 예컨대, 재조합 AAV 벡터일 수 있다.

[0246] **삽입 펩티드**

[0247] 대상 핵산에 의해 인코딩되는 변이체 AAV 캡시드 단백질은 AAV 캡시드의 GH 루프에 삽입되는 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이의 삽입 펩티드를 가진다. 삽입 펩티드는 5개 아미노산, 6개 아미노산, 7개 아미노산, 8개 아미노산, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 12개 아미노산, 13개 아미노산, 14개 아미노산, 15개 아미노산, 16개 아미노산, 17개 아미노산, 18개 아미노산, 19개 아미노산, 또는 20개 아미노산 길이를 가진다. 적합한 삽입 펩티드는 상기 기재한 바와 같다. 적합한 삽입 펩티드는 상기 기재한 바와 같은 식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드를 포함한다. 모체 AAV 캡시드 내부로의 삽입 펩티드의 삽입은 일부 사례들에서 GH 루프 또는 루프 IV 내 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 내인성 스트레치를 대체할 것이다. 그러므로, 일부 사례들에서, 대상 핵산에 의해 인코딩되는 변이체 AAV 캡시드 단백질은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 GH 루프 또는 루프 IV에서 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의, 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 이중 펩티드로의 대체를 포함하며, 이 때 적합한 이중 펩티드는 상기 기재한 바와 같은 식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드를 포함한다.

[0248] 대상 재조합 AAV 벡터는 상기 기재한 바와 같은 대상 재조합 AAV 비리온을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 적합한 세포 내에 도입될 때, 대상 재조합 AAV 비리온의 제조를 제공할 수 있는 재조합 AAV 벡터를 제공한다.

[0249] 본 발명은 숙주 세포들, 예컨대, 대상 핵산을 포함하는 단리된 (유전자 변형된) 숙주 세포들을 추가로 제공한다. 대상 숙주 세포는 단리된 세포, 예컨대, *시험관내* 배양물 내 세포일 수 있다. 대상 숙주 세포는 하기 기재되는 대상 rAAV 비리온을 제조함에 유용하다. 대상 숙주 세포가 대상 rAAV 비리온을 제조하기 위해 사용될 때, 이는 "패키징 세포"로 지칭된다. 일부 구체예들에서, 대상 숙주 세포는 대상 핵산으로 안정하게 유전자 변형된다. 다른 구체예들에서, 대상 숙주 세포는 대상 핵산으로 일과성으로 유전자 변형된다.

[0250] 대상 핵산은 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전, 리포솜-매개된 형질감염, 등을 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 기존의 기술들을 사용하여 숙주 세포 내부에 안정하게 또는 일과성으로 도입된다. 안정한 형질전환을 위해, 대상 핵산은 일반적으로 선별 표지자, 예컨대, 몇 가지 널리 공지된 선별 표지자 중 하나, 가령, 네오마이신 저항성, 등을 추가로 포함할 것이다.

[0251] 대상 숙주 세포는 임의의 다양한 세포들, 예컨대, 쥐과 세포, 및 영장류 세포 (예컨대, 인간 세포)를 비롯한 예컨대, 포유동물 세포들 중 어느 하나에 대상 핵산을 도입함으로써 생성된다. 적합한 포유동물 세포들에는, 일차 세포 및 세포주들이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니며, 이 때 적합한 세포주들에는, 293 세포, 293T 세포, COS 세포, HeLa 세포, Vero 세포, 3T3 생쥐 섬유모세포, C3H10T1/2 섬유모세포, CHO 세포, 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 숙주 세포들의 비-제한적 예들에는, 예컨대, HeLa 세포 (예컨대, 미국 균주 은행 (American Type Culture Collection, ATCC) No. CCL-2), CHO 세포 (예컨대, ATCC Nos. CRL9618, CCL61, CRL9096), 293 세포 (예컨대, ATCC No. CRL-1573), Vero 세포, NIH 3T3 세포 (예컨대, ATCC No. CRL-1658), Huh-7 세포, BHK 세포 (예컨대, ATCC No. CCL10), PC12 세포 (ATCC No. CRL1721), COS 세포, COS-7 세포 (ATCC No. CRL1651), RAT1 세포, 생쥐 L 세포 (ATCC No. CCL1.3), 인간 배아 신장 (HEK) 세포 (ATCC No. CRL1573), HLHepG2 세포, 등이 포함된다. 대상 숙주 세포는 또한 AAV를 생성하는 곤충 세포, 가령, Sf9 세포들을 감염시키기 위하여 배콜로바이러스를 사용하여 제조될 수도 있다 (예컨대, 미국 특허 제 7,271,002; 미국 특허 출원 12/297,958 참고)

- [0252] 일부 구체예들에서, 대상 유전자 변형 숙주 세포는, 상기 기재한 바와 같은 변이체 AAV 캡시드 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 이외에도, 하나 이상의 AAV 랩 단백질들을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 다른 구체예들에서, 대상 숙주 세포는 rAAV 벡터를 추가로 포함한다. rAAV 비리온은 대상 숙주 세포를 사용하여 생성될 수 있다. rAAV 비리온의 생성 방법들은 예컨대, 미국 공개 특허출원 제 2005/0053922 및 미국 공개 특허출원 제 2009/0202490에 기재되어 있다.
- [0253] **본 발명의 비-제한적 양상들의 예**
- [0254] 상기 기재된 본 발명의 구체예들을 비롯한 양상들은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 양상들 또는 구체예들과 조합시 유리할 수 있다. 전술한 설명을 제한함이 없이, 번호 1-63의 본 발명의 특정한 비-제한적 양상들이 이하에서 제공된다. 해당 분야의 숙련된 기술자가 본 명세서를 읽을 때 자명하게 알게 되는 바와 같이, 개개 번호의 양상들 각각은 이전 또는 이후의 개개 번호의 양상들 중 어느 하나와 함께 사용되거나 조합될 수 있다. 이러한 예는 이러한 양상들의 조합 모두에 대한 뒷받침을 제공하고자 하는 것이며 양상들의 조합은 명백하게 이하에 제공되는 것에 제한되지 않는다:
- [0255] 양상 1. 다음을 포함하는 재조합 아테노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온: a) 변이체 AAV 캡시드 단백질, 이 때 변이체 AAV 캡시드 단백질은 식 I-VI 중 어느 하나의 이중 펩티드의 삽입을 포함하고, 그리고 이 때 변이체 캡시드 단백질은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 대조 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 증가된 망막 세포의 감염력을 부여하며; 그리고 b) 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이중 핵산.
- [0256] 양상 2. 양상 1에 있어서, 상기 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 대조 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 최소한 5-배 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는, rAAV 비리온.
- [0257] 양상 3. 양상 1에 있어서, 상기 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 최소한 10-배 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는, rAAV 비리온.
- [0258] 양상 4. 양상 1에 있어서, 이중 펩티드의 삽입은 모체 AAV 캡시드 단백질의 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 인접 스트레치를 대체하는, rAAV 비리온.
- [0259] 양상 5. 양상 1에 있어서, 삽입 부위는 AAV2의 VP1의 아미노산 570 및 611에 상응하는 아미노산들 사이, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치인, rAAV 비리온.
- [0260] 양상 6. 양상 4에 있어서, 삽입 부위는 AAV2의 VP1의 아미노산 587 및 588에 상응하는 아미노산들 사이, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치에 위치하며; 또는 삽입 부위는 AAV2의 VP1의 아미노산 585 및 598에 상응하는 아미노산들 사이, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치에 위치하는, rAAV 비리온.
- [0261] 양상 7. 양상 1-6 중 어느 하나에 있어서, 유전자 생성물은 간접 RNA 또는 압타머인, rAAV 비리온.
- [0262] 양상 8. 양상 1-6 중 어느 하나에 있어서, 유전자 생성물은 폴리펩티드인, rAAV 비리온.
- [0263] 양상 9. 양상 8에 있어서, 폴리펩티드는 신경보호성 폴리펩티드, 항-혈관형성 폴리펩티드, 또는 망막 세포의 기능을 향상시키는 폴리펩티드인, rAAV 비리온.
- [0264] 양상 10. 양상 8에 있어서, 폴리펩티드는 유형 II CRISPR/Cas 폴리펩티드, 유형 V CRISPR/Cas 폴리펩티드, 및 유형 VI CRISPR/Cas 폴리펩티드에서 선택된 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제인, rAAV 비리온.
- [0265] 양상 11. 양상 10에 있어서, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제는 효소적 불활성 유형 II CRISPR/Cas 폴리펩티드인, rAAV 비리온.
- [0266] 양상 12. 양상 10에 있어서, 유전자 생성물은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA인, rAAV 비리온.
- [0267] 양상 13. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 식 I의 펩티드인, rAAV 비리온: LA(L/N)(I/Q)(Q/E)(D/H)(S/V)(M/K)(R/N)A (서열 번호: 136).
- [0268] 양상 14. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 (21) LALIQDSMRA (서열 번호: 35) 또는 (22) LANQEHVKNA (서열 번호: 2)를 포함하는, rAAV 비리온.
- [0269] 양상 15. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 식 II의 펩티드인 rAAV 비리온: TX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈GLX₉

(서열 번호: 137), 이 때:

- [0270] X_1 은 G, V, 또는 S이고;
- [0271] X_2 는 V, E, P, G, D, M, A, 또는 S이고;
- [0272] X_3 는 M, V, Y, H, G, S, 또는 D이고;
- [0273] X_4 는 R, D, S, G, V, Y, T, H, 또는 M이고;
- [0274] X_5 는 S, L, G, T, Q, P, 또는 A이고;
- [0275] X_6 는 T, A, S, M, D, Q, 또는 H이고;
- [0276] X_7 은 N, G, S, L, M, P, G, 또는 A이고;
- [0277] X_8 은 S, G, D, N, A, I, P, 또는 T이고; 그리고
- [0278] X_9 은 S 또는 N이다.
- [0279] 양상 16. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (1) TGVMRSTNSGLN (서열 번호: 6); (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7); (3) TSPYSGSSDGLS (서열 번호: 8); (4) TGGHDSSLDGLS (서열 번호: 9); (5) TGDGGTTMNGLS (서열 번호: 98); (6) TGGHGSAPDGLS (서열 번호: 99); (7) TGMHVTTMAGLN (서열 번호: 100); (8) TGASYLDNSGLS (서열 번호: 101); (9) TVVSTQAGIGLS (서열 번호: 135); (10) TGMHSQASGLS (서열 번호: 21); (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22); 또는 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23)
- [0280] 양상 17. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 식 III의 펩티드인 rAAV 비리온: TGX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇GLS (서열 번호: 138), 이 때:
- [0281] X_1 은 V, E, P, G, D, M, A, 또는 S이고;
- [0282] X_2 는 M, V, Y, H, G, S, 또는 D이고;
- [0283] X_3 는 R, D, S, G, V, Y, T, H, 또는 M이고;
- [0284] X_4 는 S, L, G, T, Q, P, 또는 A이고;
- [0285] X_5 는 T, A, S, M, D, Q, 또는 H이고;
- [0286] X_6 는 N, G, S, L, M, P, G, 또는 A이고; 그리고
- [0287] X_7 은 S, G, D, N, A, I, P, 또는 T이다.
- [0288] 양상 18. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7); (4) TGGHDSSLDGLS (서열 번호: 9); (5) TGDGGTTMNGLS (서열 번호: 98); (6) TGGHGSAPDGLS (서열 번호: 99); (8) TGASYLDNSGLS (서열 번호: 101); (10) TGMHSQASGLS (서열 번호: 21); (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22); 또는 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23).
- [0289] 양상 19. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 식 IV의 펩티드인 rAAV 비리온: X₁GX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈GLSPX₉TX₁₀X₁₁ (서열 번호: 139), 이 때
- [0290] X_1 은 T 또는 N이고;
- [0291] X_2 는 L, S, A, 또는 G이고;
- [0292] X_3 는 D 또는 V이고;
- [0293] X_4 는 A, G, 또는 P이고;

- [0294] X_5 는 **T** 또는 **D**이고;
- [0295] X_6 는 **R** 또는 **Y**이고;
- [0296] X_7 은 **D**, **T**, 또는 **G**이고;
- [0297] X_8 은 **H**, **R**, 또는 **T**이고;
- [0298] X_9 은 **V** 또는 **A**이고;
- [0299] X_{10} 은 **G** 또는 **W**이고; 그리고
- [0300] X_{11} 은 **T** 또는 **A**이다.
- [0301] 양상 20. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (13) TGLDATRDHGLSPVTGT (서열 번호: 24); (14) TGSDGTRDHGLSPVTWT (서열 번호: 25); (15) NGAVADYTRGLSPATGT (서열 번호: 26); 또는 (16) TGGDPTRGTGLSPVTGA (서열 번호: 27).
- [0302] 양상 21. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 식 V의 펩티드인 rAAV 비리온: TGX₁DX₂TRX₃X₄GLSPVTGT (서열 번호: 140), 이 때
- [0303] X_1 은 **L**, **S**, **A**, 또는 **G**이고;
- [0304] X_2 는 **A**, **G**, 또는 **P**이고;
- [0305] X_3 는 **D**, **T**, 또는 **G**이고; 그리고
- [0306] X_4 는 **H**, **R**, 또는 **T**이다.
- [0307] 양상 22. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 식 VI의 펩티드인 rAAV 비리온: LQX₁X₂X₃RX₄X₅X₆X₇X₈X₉VNX₁₀Q (서열 번호: 141), 이 때
- [0308] X_1 은 **K** 또는 **R**이고;
- [0309] X_2 는 **N**, **G**, 또는 **A**이고;
- [0310] X_3 는 **A**, **V**, **N**, 또는 **D**이고;
- [0311] X_4 는 **P**, **I**, 또는 **Q**이고;
- [0312] X_5 는 **A**, **P**, 또는 **V**이고;
- [0313] X_6 는 **S**, **T**, 또는 **G**이고;
- [0314] X_7 은 **T** 또는 **V**이고;
- [0315] X_8 은 **E**, **L**, **A**, 또는 **V**이고;
- [0316] X_9 은 **S**, **E**, **D**, 또는 **V**이고; 그리고
- [0317] X_{10} 은 **F**, **G**, **T**, 또는 **C**이다.
- [0318] 양상 23. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (17) LQKNARPASTESVNFQ (서열 번호: 28); (18) LQRGVRIPSVLEVNGQ (서열 번호: 29); (19) LQRGNRPVTTADVNTQ (서열 번호: 30); 또는 (20) LQKADRQPGVVVNCQ (서열 번호: 31).
- [0319] 양상 24. 다음을 포함하는 제약학적 조성물:
- [0320] a) 양상 1-23 중 어느 하나의 재조합 아데노-부속 바이러스 비리온; 및

- [0321] b) 제약학적으로 허용가능한 부형제.
- [0322] 양상 25. 양상 1-23 중 어느 하나에 따른 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온 또는 양상 24의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체의 망막 세포에 유전자 생성물을 전달하는 방법.
- [0323] 양상 26. 양상 25에 있어서, 유전자 생성물은 폴리펩티드인 방법.
- [0324] 양상 27. 양상 25에 있어서, 유전자 생성물은 짧은 간섭 RNA 또는 압타머인 방법.
- [0325] 양상 28. 양상 26에 있어서, 폴리펩티드는 신경보호 인자, 항-혈관형성 폴리펩티드, 항-세포자멸 인자, 또는 망막 세포의 기능을 향상시키는 폴리펩티드인, 방법.
- [0326] 양상 29. 양상 26에 있어서, 폴리펩티드는 아교세포 유래 신경영양 인자, 섬유모세포 성장 인자 2, 뉴투린, 속눈썹 신경영양 인자, 신경 성장 인자, 뇌 유래 신경영양 인자, 표피 성장 인자, 로돕신, X-연관 저해제 of 세포자멸, 레티노쉬신, RPE65, 망막 색소변성 GTPase상호작용 단백질-1, 페리페린, 페리페린-2, 로돕신, RdCVF, 망막 색소변성 GTPase 조절인자 (RPGR), 또는 소닉 헤지호그 (Sonic hedgehog)인, 방법.
- [0327] 양상 30. 양상 26에 있어서, 폴리펩티드는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제인, 방법.
- [0328] 양상 31. 양상 1-23 중 어느 하나에 따른 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온 또는 양상 24의 조성물의 유효량을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 안구 질환 치료 방법.
- [0329] 양상 32. 양상 31에 있어서, 상기 투여는 안구내 주사에 의하는, 방법.
- [0330] 양상 33. 양상 31에 있어서, 상기 투여는 유리체내 주사 또는 맥락막위 주사에 의하는, 방법.
- [0331] 양상 34. 양상 31-33 중 어느 하나에 있어서, 안구 질환은 녹내장, 망막 색소변성, 황반 변성, 망막층간분리증, 레베르 선천성 흑암시, 당뇨병성 망막병증, 전색맹, 또는 색맹인, 방법.
- [0332] 양상 35. 변이체 아데노-부속 바이러스 (AAV) 캡시드 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산으로서, 변이체 AAV 캡시드 단백질은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질에 비해 캡시드 단백질 GH 루프에 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 삽입을 포함하고, 상기 변이체 캡시드 단백질이 AAV 비리온에 존재할 때, 이는 망막 세포의 AAV 비리온의 감염력을 증가시키고, 이 때 아미노산 삽입은 고유 AAV 캡시드의 GH 루프에 존재하고, 이 때 삽입은 식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드인, 단리된 핵산.
- [0333] 양상 36. 양상 35에 있어서, 삽입 부위는 AAV2의 아미노산 587과 588 사이, AAV2의 아미노산 585와 598 사이, AAV1의 아미노산 590과 591 사이, AAV5의 아미노산 575와 576 사이, AAV6의 아미노산 590과 591 사이, AAV7의 아미노산 589와 590 사이, AAV8의 아미노산 590과 591 사이, AAV9의 아미노산 588과 589 사이, 또는 AAV10의 아미노산 588과 589 사이에 존재하는, 단리된 핵산.
- [0334] 양상 37. 양상 35 또는 양상 36의 핵산을 포함하는 단리된, 유전자 변형 숙주 세포.
- [0335] 양상 38. 변이체 아데노-부속 바이러스 (AAV) 캡시드 단백질로서, 변이체 AAV 캡시드 단백질은 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산의 삽입을 포함하고 이 때 아미노산 삽입은 고유 AAV 캡시드의 GH 루프에 존재하며, 삽입은 식 I-VI 중 어느 하나의 펩티드인 단백질.
- [0336] 양상 39. 다음을 포함하는 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온:
- [0337] a) 변이체 AAV 캡시드 단백질, 이 때 변이체 AAV 캡시드 단백질은 식 VI의 이중 펩티드의 삽입을 포함하고, 그리고 이 때 변이체 캡시드 단백질은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 대조 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 증가된 망막 세포의 감염력을 부여하며; 그리고
- [0338] b) 이중 유전자 생성물을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이중 핵산.
- [0339] 양상 40. 양상 39에 있어서, 상기 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 대조 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 최소한 5-배 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는, rAAV 비리온.
- [0340] 양상 41. 양상 39에 있어서, 상기 rAAV 비리온은 상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 비리온에 의한 망막 세포의 감염력에 비해 최소한 10-배 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는, rAAV 비리온.
- [0341] 양상 42. 양상 39-41 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드의 삽입은 모체 AAV 캡시드 단백질의 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 인접 스트레치를 대체하는, rAAV 비리온.

- [0342] 양상 43. 양상 39-42 중 어느 하나에 있어서, 삽입 부위는 AAV2의 VP1의 아미노산 570 및 611에 상응하는 아미노산들 사이, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치인, rAAV 비리온.
- [0343] 양상 44. 양상 43에 있어서, 삽입 부위는 AAV2의 VP1의 아미노산 587 및 588에 상응하는 아미노산들 사이, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치에 위치하며; 또는 삽입 부위는 AAV2의 VP1의 아미노산 585 및 598에 상응하는 아미노산들 사이, 또는 또 다른 AAV 혈청형의 캡시드 단백질 내 상응하는 위치에 위치하는, rAAV 비리온.
- [0344] 양상 45. 양상 39-44 중 어느 하나에 있어서, 유전자 생성물은 간접 RNA인, rAAV 비리온.
- [0345] 양상 46. 양상 39-44 중 어느 하나에 있어서, 유전자 생성물은 압타머인, rAAV 비리온.
- [0346] 양상 47. 양상 39-44 중 어느 하나에 있어서, 유전자 생성물은 폴리펩티드인, rAAV 비리온.
- [0347] 양상 48. 양상 47에 있어서, 폴리펩티드는 신경보호성 폴리펩티드, 항-혈관형성 폴리펩티드, 또는 망막 세포의 기능을 향상시키는 폴리펩티드인, rAAV 비리온.
- [0348] 양상 49. 양상 47에 있어서, 폴리펩티드는 유형 II CRISPR/Cas 폴리펩티드, 유형 V CRISPR/Cas 폴리펩티드, 및 유형 VI CRISPR/Cas 폴리펩티드에서 선택된 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제인, rAAV 비리온.
- [0349] 양상 50. 양상 49에 있어서, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제는 효소적 불활성 유형 II CRISPR/Cas 폴리펩티드인, rAAV 비리온.
- [0350] 양상 51. 양상 39-44 중 어느 하나에 있어서, 유전자 생성물은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA인, rAAV 비리온.
- [0351] 양상 52. 양상 39-51 중 어느 하나에 있어서, 이중 펩티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (17) LQKNARPASTESVNFQ (서열 번호: 28); (18) LQGRVRIPSVLEVNGQ (서열 번호: 29); (19) LQGRNPVTADVNTQ (서열 번호: 30); 또는 (20) LQKADRPQGVVVNCQ (서열 번호: 31).
- [0352] 양상 53. 다음을 포함하는 제약학적 조성물:
- [0353] a) 양상 39-52 중 어느 하나의 재조합 아데노-부속 바이러스 비리온; 및
- [0354] b) 제약학적으로 허용가능한 부형제.
- [0355] 양상 54. 양상 39-52 중 어느 하나에 따른 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온 또는 양상 53의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체의 망막 세포에 유전자 생성물을 전달하는 방법.
- [0356] 양상 55. 양상 54에 있어서, 유전자 생성물은 폴리펩티드인 방법.
- [0357] 양상 56. 양상 54에 있어서, 유전자 생성물은 짧은 간접 RNA 또는 압타머인 방법.
- [0358] 양상 57. 양상 55에 있어서, 폴리펩티드는 신경보호 인자, 항-혈관형성 폴리펩티드, 항-세포자멸 인자, 또는 망막 세포의 기능을 향상시키는 폴리펩티드인, 방법.
- [0359] 양상 58. 양상 57에 있어서, 폴리펩티드는 아교세포 유래 신경영양 인자, 섬유모세포 성장 인자 2, 뉴투린, 속눈썹 신경영양 인자, 신경 성장 인자, 뇌 유래 신경영양 인자, 표피 성장 인자, 로돕신, X-연관 저해제 of 세포자멸, 레티노쉬신, RPE65, 망막 색소변성 GTPase상호작용 단백질-1, 페리페린, 페리페린-2, 로돕신, RdCVF, 망막 색소변성 GTPase 조절인자 (RPGR), 또는 소닉 헤지호그 (Sonic hedgehog)인, 방법.
- [0360] 양상 59. 양상 55에 있어서, 폴리펩티드는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제인, 방법.
- [0361] 양상 60. 양상 39-52 중 어느 하나에 따른 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온 또는 양상 53의 조성물의 유효량을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 안구 질환 치료 방법.
- [0362] 양상 61. 양상 60에 있어서, 상기 투여는 안구내 주사에 의하는, 방법.
- [0363] 양상 62. 양상 60에 있어서, 상기 투여는 유리체내 주사 또는 맥락막위 주사에 의하는, 방법.
- [0364] 양상 63. 양상 60-62 중 어느 하나에 있어서, 안구 질환은 녹내장, 망막 색소변성, 황반 변성, 망막층간분리증, 레베르 선천성 흑암시, 당뇨병성 망막병증, 전색맹, 또는 색맹인, 방법.
- [0365] 실시예

[0366] 다음의 실시예들은 본 발명을 제조하는 방법 및 사용하는 방법에 관한 완전한 개시 및 설명을 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 제공하기 위해 제시되며, 발명자들이 자신의 발명이라고 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니며 또한 다음의 실험들이 실시되는 모든 실험들임을 또는 단 하나의 실험임을 나타내고자 하는 것도 아니다. 사용되는 값들 (예컨대, 양, 온도, 등)에 관하여 정확도를 보장하기 위하여 노력을 하였으나, 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 언급이 없는 한, 부분은 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근방이다. 표준 약어들, 예컨대, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로베이스(들); pl, 피코리터(들); s 또는 초, 초(들); min, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로베이스(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근육내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로); 등이 사용될 수 있다.

[0367] 실시예 1: 변이체 AAV 캡시드를 포함하는 AAV 비리온

[0368] 수많은 AAV 캡시드들의 변이체는 유도 진화 접근법을 통해 유도되었으며; 변이체 AAV 캡시드를 포함하는 AAV 비리온은, 예컨대, 유리체내 주사로 투여시 영장류 망막을 감염시킨다. 영장류는 인간과 유사한 높은 정밀 시력을 위한 중심와를 가지고 있는, 인간 망막 질환에 대한 중요한 전임상 모델이다.

[0369] **AAV 패키징**

[0370] 변이체 AAV 캡시드들을 포함하는 AAV 비리온은 스크리닝에 의해 식별되었다. 이러한 선별을 위해 다음 5개 라이브러리들이 사용되었다: 1) 아미노산 ~588에서 7량체 펩티드 삽입을 내포하며 5' LA 링커 및 3'A 링커에 의해 둘러싸인, AAV2에 기반한 7량체 펩티드 디스플레이 라이브러리; 2) 아미노산 ~584에 7량체 펩티드 삽입, 5'TG 링커 및 3'GLS 링커를 보유한, AAV4에 기반한 7량체 펩티드 디스플레이 라이브러리; 3) 아미노산 ~575에 7량체 펩티드 삽입, 5'TG 링커 및 3'GLS 링커를 보유한, AAV5에 기반한 7량체 펩티드 디스플레이 라이브러리; 4) 아미노산 위치 ~591에서 7량체 펩티드 디스플레이 라이브러리를 내포하고 5'TG 링커 및 3'GLS 링커를 보유하는 선구 AAV 서열에 기반한 라이브러리 (Santiago-Ortiz 외, 2015); 및 5) 표면 노출된 위치 아미노산 ~588에서 반-무작위 돌연변이를 보유하는 AAV2-기반 라이브러리 (Koerber, Jang, & Schaffer, 2008). 기존에 상기 Koerber 외 (2008); Fowler 외 *Nat Protoc* **9**, 2267-2284 (2014)에 기재된 바와 같이, 바이러스는 각 바이러스 게놈이 그 게놈이 인코딩한 캡시드 단백질 외피 내에 캡시드화되도록 패키징되었다. 그러므로 선별을 통해 식별된 기능적 개선은 바이러스 캡시드 내 내포된 게놈 서열로 연결될 수 있다. 요약하면, AAV 벡터들은 HEK293T 세포의 3회 일과성 형질감염에 의해 생성되고, 아이오덕사놀 밀도 원심분리를 통해 정제되고, Amicon 여과에 의해 PBS로 완충제 교환되었다. DNase-내성 바이러스 게놈 역가는 BioRad iCycler를 사용하여 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 이러한 라이브러리로부터, 유리체로부터 영장류 망막을 감염시키는 능력을 가진 변이체를 식별하기 위해 반복 생체내 스크리닝 선별 과정이 사용되었다 (도 1). 각 회차에 영장류 눈에 ~250 μ L의 1×10^{13} (1E13) - 1×10^{14} (1E14) vg/mL 역가 바이러스를 주사하였다. 주사 3주 후, 눈을 적출하고, 망막 편치들을 망막의 중심 및 말초 영역으로부터 망막 편치들을 채취하였다 (도1). 다양한 망막 층들로부터 얻은 DNA를 분석하고, 캡시드 삽입들을 식별하였다. 각 회차 주사 후, 라이브러리 그룹들의 분리 상태를 유지하기 위해, 역 프라이머들이 고유의 AAV 골격들에 대해 특이적인, 프라이머 HindIII_F1 및 NotI_R1, AscI_R1, 또는 SpeI_R1을 사용한 PCR에 의해 수확된 세포들로부터 캡시드 서열들을 회수하였다. 이후 PCR 앰플리콘을 소화시키고, 골격 내부에 재클로닝하였다. RPE 세포들을 망막 조직으로부터 분리하고, 조직을 동결시켰다. 망막 조직이 외부 핵층 내 광수용체들을 단리하기 위해 망막 조직을 포매시키고 저온유지장치에서 절편화하였다. 이후 단리된 광수용체 또는 RPE로부터 DNA를 수집하였으며, 캡 유전자들을 PCR 증폭시켰다. 회수된 캡 유전자들을 후속 AAV 패키징에 사용하였다.

[0371] 도 1. 영장류 망막 AAV 변이체를 개발하기 위해 사용된 유도 진화 방법에 관한 예시. 펩티드 디스플레이 라이브러리들을 생성하고, AAV 벡터에 패키징하고, 유리체내 주사를 통해 영장류 눈에 주사하였다. 선별 회차를 반복하여 벡터 풀로부터 AAV 변이체를 양성 선별하였다. 3회차 선별 후 1회차 예러 유발 PCR하고, 추가 선별 회차가 후속되었다.

[0372] **선별 회차들로부터 얻은 AAV 라이브러리의 딥 시퀀싱**

[0373] 5회차 선별 후, Illumina 딥 시퀀싱을 사용하여 AAV 변이체들의 라이브러리에서의 표시와 비교하여 상기 회차들에 걸쳐 증가하였던 변이체들을 식별하였다. 상기 바이러스 라이브러리에서 표현의 증가는 유리체로부터 영장류 망막을 감염시키는 능력 및 양성 선별을 나타낸다. 7량체 삽입 또는 Loop Swap 돌연변이 부위를 내포하는 ~75-85 개 염기쌍 영역을 수확된 DNA로부터 PCR 증폭하였다. 프라이머들에는 고유한 바코드가 내포된 Illumina 어댑터 서열들이 포함되어 있어 복수 회차 선별하여 앰플리콘을 멀티플렉싱 할 수 있다. PCR 앰플리콘을 정제하고

Illumina HiSeq 2500 상에서 100회-주기 단회-리드(read) 실행으로 시퀀싱하였다. DNA 서열들을 아미노산 서열들로 번역하고, 고유한 7량체 삽입 서열들을 내포하는 리드(read)들을 식별하고 계수하기 위해 커스텀 파이썬 코드 (Custom Python code)가 기재되었다. 리드 수들은 해당 실행에서 총 리드수에 의해 정규화되었다. Python 및 Pandas를 사용하여 유도된 진화의 동역학을 분석하고 플롯을 생성하였다.

[0374] 딥 시퀀싱 분석

[0375] 라이브러리 당 $\sim 1 \times 10^7$ ($\sim 1E7$)개 변이체의 라이브러리 중에서, 상위 변이체들을 선별하였다. 최우수 성능 변이체들은 초기 플라스미드 라이브러리에 비해 최종 회차의 선별에서 배수 증가가 가장 큰 변이체들로서 선택되었다 (해당 회차에서의 총 리드수에 대해 정규화된, 최종 회차의 리드# / 해당 회차에서의 총 리드수에 대해 정규화된, 라이브러리에서의 리드#). 플라스미드 라이브러리의 시퀀싱에서 나타나지 않는 변이체들의 분석을 가능하게 하기 위해 각 개별 변이체에 대해 정규화하기 전에 1의 유사-카운트 (pseudo-count)를 추가하였다. 상기 Fowler 외 (2014). 펩티드 삽입의 아미노산 서열들은 도 2에 도시된다.

[0376] 이러한 접근법을 통해 생성된 변이체는 영장류 망막에서 유리체내 주사를 사용한 비-침습적 범망막 유전자 치료 전략을 가능하게 한다. 이들 AAV 벡터는 망막 색소변성, 레베르 선천성 흑암시, 간상-원주세포 이상증, 원주세포 이상증, 완전색맹, X-연관 망막층간분리증, CRB1, 광유전학 치료요법, 영양 및 생존 인자들, 가령, GDNF, BDNF, FGF, RdCVF, RdCVFL, XIAP의 발현, 및 혈관신생의 차단인자, 가령, sFLT의 발현을 비롯한 망막 퇴행성 질환들을 위한 유전자 보강 치료요법을 위해 사용될 수 있다. 상기 벡터는 또한 망막 질환의 또다른 모델들의 생성 또는 유전자 교정을 위한 유전자 편집 툴, 가령, CRISPR/Cas9를 전달하기 위해 사용될 수도 있다.

[0377] 참고문헌

- Dalkara, D., Byrne, L. C., Klimczak, R. R., Visel, M., Yin, L., Merigan, W. H., et al. (2013). In vivo-directed evolution of a new adeno-associated virus for therapeutic outer retinal gene delivery from the vitreous. *Science Translational Medicine*, 5(189), 189ra76. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005708>
- Dalkara, D., Goureau, O., Marazova, K., & Sahel, J.-A. (2016). Let there be light: gene and cell therapy for blindness. *Human Gene Therapy*, hum.2015.147. <http://doi.org/10.1089/hum.2015.147>
- Dalkara, D., Kolstad, K. D., Caporale, N., Visel, M., Klimczak, R. R., Schaffer, D. V., & Flannery, J. G. (2009). Inner limiting membrane barriers to AAV-mediated retinal transduction from the vitreous. *Molecular Therapy : the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 17(12), 2096-2102. <http://doi.org/10.1038/mt.2009.181>
- Koerber, J. T., Jang, J.-H., & Schaffer, D. V. (2008). DNA Shuffling of Adeno-associated Virus Yields Functionally Diverse Viral Progeny. *Molecular Therapy : the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 16(10), 1703-1709. <http://doi.org/10.1038/mt.2008.167>

[0378]

- Maguire, A. M., Simonelli, F., Pierce, E. A., Pugh, E. N., Jr., Mingozzi, F., Bennicelli, J., et al. (2008). Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis. *N Engl J Med*, 358(21), 2240-2248. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0802315>
- Nakazawa, T., Matsubara, A., Noda, K., Hisatomi, T., She, H., Skondra, D., et al. (2006). Characterization of cytokine responses to retinal detachment in rats. *Molecular Vision*, 12, 867-878.
- Nakazawa, T., Takeda, M., Lewis, G. P., Cho, K.-S., Jiao, J., Wilhelmsson, U., et al. (2007). Attenuated glial reactions and photoreceptor degeneration after retinal detachment in mice deficient in glial fibrillary acidic protein and vimentin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(6), 2760-2768. <http://doi.org/10.1167/iovs.06-1398>
- Peters-Silva, H., Dinculescu, A., Li, Q., Min, S.-H., Chiodo, V., Pang, J. J., et al. (2009). High-efficiency transduction of the mouse retina by tyrosine-mutant AAV serotype vectors. *Molecular Therapy : the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 17(3), 463-471. <http://doi.org/10.1038/mt.2008.269>
- Santiago-Ortiz, J., Ojala, D. S., Westesson, O., Weinstein, J. R., Wong, S. Y., Steinsapir, A., et al. (2015). AAV ancestral reconstruction library enables selection of broadly infectious viral variants. *Gene Therapy*, 22(12), 934-946. <http://doi.org/10.1038/gt.2015.74>

[0379]

실시예 2: GFP-바코드 라이브러리의 구성 및 시퀀싱 방법들

[0380] GFP 바코드 라이브러리 구성

[0382] eGFP를 유도하는 자기-상보적 CAG 프로모터를 내포하는 AAV ITR 구조체 뒤에 고유 25 bp DNA 바코드들을 클로닝하였다 (CAG-GFP-바코드-pA). 개개 변이체들을 별도로 패키징하였으며 구조체들은 상이한 바코드를 내포한다. 이후 변이체들을 역가 매칭하고, 동일한 비율로 혼합한 다음, 생쥐, 개, 및 영장류에 주사하였다.

[0383] GFP-바코드 라이브러리의 딥 시퀀싱

[0384] 개 또는 영장류 망막 조직들로부터 수확한, DNA 또는 cDNA (Superscript III 역전사효소를 사용하여 mRNA로부터 생성됨)로부터 곧바로 바코드들을 PCR 증폭시켰다. 망막을 통과하는 부위들, 및 ONL 또는 RPE로부터 샘플들을 수집하였다. 프라이머들은 상기 GFP 바코드를 둘러싼 ~ 50 bp 영역을 증폭하였으며 어댑터 서열 및 이차 바코드들을 내포하여, 복수의 샘플들을 멀티플렉싱할 수 있다. PCR 앰플리콘들을 정제하고 MiSeq 상에서 100회-주기

단회 리드 실행으로 시퀀싱하였다. 리드 수들은 해당 실행에서 총 리드 수에 의해 정규화되었다. 바코드 풍부도 (barcode abundance) 분석은 Python으로 작성된 커스텀 코드를 사용하여 수행한 다음 Pandas에서 플롯을 작성했다. 최우수 성능 변이체들은 주사된 라이브러리에 대한 총 라이브러리 퍼센트의 배수 증가에 기반하여 선택되었다 (회수된 샘플의 전체 %/ 주사된 라이브러리의 전체 %). 분석은 n=1 영장류에서 실시되었다.

[0385] 도 9는 표 1을 제공하고; 도 10은 표 2를 제공한다.

[0386] 표 1은 GFP-바코드 라이브러리의 주사 후 광수용체들로부터 회수된 영장류-유래 변이체와 대조의 순위를 제공한다. 표 2는 GFP-바코드 라이브러리의 주사 후 RPE 세포들로부터 회수된 영장류-유래 변이체와 대조의 순위를 제공한다. 라이브러리는 고유 DNA 바코드에 융합된 GFP와 함께 패키징된 개개의 변이체를 내포한다. 중합효소 연쇄 반응 (PCR)을 사용하여 망막 내 특정 세포 유형들로부터 회수된 DNA로부터 바코드를 증폭시켰다. 표 1 및 2에서 "구역"은 DNA를 회수한 구역을 나타낸다. 변이체들 각각에 관한 리드의 배수 증가는 회수된 세포에서 각 고유 바코드에 대한 리드수 (각 고유 변이체에 상응)를, 주사된 라이브러리에서 각 변이체에 대한 리드수로 나누어 계산하였다. 이 표는 망막 내 복수의 위치들에 걸친 배수 증가 평균을 나타낸다. 바코드의 배수 증가에 따라 변이체들에 순위를 매겼다.

[0387] 도 11. 영장류 망막에서 GFP-바코드화된 라이브러리의 GFP 발현. 폴딩된, GFP-바코드 라이브러리 (테스트되는 모든 바이러스를 내포함)의 유리체내 주사로부터 생성된 GFP 발현은 주로 외부 망막에 위치하였으며, AAV24YF의 발현에 비해 더 외부 망막 쪽으로 향해 있는 향성 (tropism)이 있었다.

[0388] 실시예 3

[0389] 영장류 연구

[0390] 모든 연구에 4-10 년령의 시노물구스 원숭이들을 사용하였으며, 유리체내 주사가 이루어졌다. 형광단 발현을 위해 사용된 원숭이에게 면역 억제제를 위해 6 mg/kg 용량의 사이클로스포린을 매일 피하 주사하였으며, 혈액 최저 수준을 기준으로 150-200 ng/ml 표적 범위 내로 조절하였다. 주사 3주 후 2개의 망막들로부터 공초점 주사 레이저 검안경 이미지 (Spectralis HRA, Heidelberg Engineering)들을 자가형광 설정하여 얻었으며, tdTomato 및 GFP를 효과적으로 가시화시켰다. 조직학을 위해, 원숭이를 안락사시키고, 두 개의 망막들을 모두 4% 파라포름알데하이드에서 살짝 고정시키고, 조직을 공초점 현미경으로 검사하였다. 실험의 결론에서, 안락사는 미국 수의학 협회의 안락사 패널에 의해 권장되는 바와 같이 소듐 펜토바르비탈의 IV 과량 (75mg kg⁻¹)을 투여함으로써 구현되었다. 이후 고유 형광단 발현의 공초점 현미경 영상화를 위해 영장류 망막 부위들을 30% 수크로스에서 준비하고, OCT 매질에 포매시키고, 급속 동결시키고, 20 μm로 절편화하였다. 표지화를 위한 항체들은 다음과 같았다: 항-GFP (A11122, Thermo, 1:250) 항-비멘틴 (Dako, 1:1000), 망궁 아글루티닌 (PNA) (Molecular Probes, 1:200), 및 항-원추 어레스틴 (7G6, 1:50). 절차는 동물 사용에 대한 ARVO 성명서와 로체스터 대학교 (University of Rochester)의 동물 실험실 지침에 따라 수행되었다.

[0391] 결과

[0392] 영장류 망막에서 AAV의 유도 진화

[0393] 개 이외에도, 비인간 영장류는 인간과 가장 근접하게 관련되고, 인간과 유사한 망막 해부학을 가지므로, 인간 치료제 개발을 위한 중요한 전임상 모델이다. 특히, 영장류는 독서와 같은 일상 활동에 가장 중요하고 삶의 질에 중요하며 많은 망막 변성에서 소실되는 망막의 특수화된 높은 시력 영역인 중심와를 보유한 유일한 대형 동물 모델이다. 개 연구에서 관찰된 중 특이성은 우리가 영장류 망막에서 유도 진화의 추가 과정을 연구하도록 동기를 부여했다. 다음 9개의 라이브러리들이 패키징되고 영장류 선별에 포함되었다: EP2, EP5, EP6, EP8, EP9, EP-선구, AAV2-7mer, Ancestral-7mer (Santiago-Ortiz 외 *Gene Ther* **22**, 934-946 (2015)) 및 LoopSwap (Koerber 외 *Mol Ther* **17**, 2088-2095 (2009)). 5회차 연속 선별을 위해 라이브러리들을 주사하고, 수집하고, 리패키징하였으며, 3회차 후 에러 유발 PCR을 1회 실시하였다. AAV 캡 유전자들을 ONL로부터, 그리고 병렬로 위에 놓인 RPE로부터 PCR 증폭시켰다. EP 라이브러리들로부터의 변이체가 망막 조직으로부터 전혀 회수되지 않았으므로, 이들 라이브러리들은 3회차에서 폐기되었다. 4회차시, 별도의 PCR 어닐링 부위 및 제한 부위에 의해 다른 라이브러리로부터 단리된 별도의 골격을 사용하여 추가 라이브러리 (AAV4-7mer 및 AAV5-7mer)를 선별에 추가하였다.

[0394] 딥 시퀀싱 결과, 개 선별에서 관찰된 것과 유사하게, 라이브러리에 ~ 1E+6 - ~ 1E+7개의 개개 변이체가 포함되어 있으며, 이는 6회차 선별 후 ~ 1E +4 - ~ 1E+5개 변이체로 수렴되었으며 다양성은 Sanger 시퀀싱을 통해 관찰할 수 없었음을 나타내었다 (도 12A). 개 선별에서 관찰된 바와 같이, 분석된 각각의 라이브러리에서, 작은

부분의 라이브러리 구성원이 초기 플라스미드 라이브러리에서 과도하게 제시되었다 (도 12B). 선별 회차들에 걸쳐 고 처리량 시퀀싱하여 얻은 결과의 분석은, 각 라이브러리에 대해, 선별 회차 동안 표현이 유의하게 증가한 하위집합의 변이체들을 나타내었다 (도 12C).

[0395] **영장류 망막에서 이차 바코드화-GFP 라이브러리 스크리닝**

[0396] 이들 5개 라이브러리들의 (도 12C) 16개 변이체가, 대조로서 AAV2, AAV2-4YF+TV, AAV4 및 AAV5와, GFP-바코드화된 라이브러리와 함께 두 번째 선별 회차에서 포함되도록 선별되었다. 이러한 새로운 라이브러리는 영장류의 양쪽 눈 모두에 주사되었으며, 주사 3주 후, 망막을 통과하는 위치들로부터 생검을 수집하였다 (도 12D). GFP-바코드 라이브러리들의 주사로 인한 GFP 발현은 주로 광수용체, 뿐만 아니라 일부 내부 망막 세포에서 발견되었으며, 이는 AAV2 또는 7m8로부터 이동된 향성으로, 보다 강한 내부 망막 발현을 생성하였다 (도 12E).

[0397] **도 12A-12F. 영장류 망막에서 AAV의 유도 진화. (A)** 변이체 라이브러리들의 딥 시퀀싱은 선별 회차들에 걸쳐 변이체의 수렴을 나타내었다. **(B)** 평가된 각각의 라이브러리에서, 작은 비율의 변이체들이 플라스미드 라이브러리에 과대표현된다. **(C)** 산점도는 영장류 망막에 주사된 각 라이브러리들에 대한 최종 회차 선별에서 개개 변이체의 거동을 보여준다. 최초 라이브러리에서 과대표현된 변이체들을 청색으로 표시한다. 최종 회차의 선별에서 표현의 배수 증가가 최대였던 변이체는 마젠타 색으로 도시된다. 최초 라이브러리에서 과대표현되고 선별 회차들에 걸쳐 표현이 유의하게 증가한 변이체들은 주황색으로 표시된다. **(D)** 영장류 망막의 맵은 선별 회차들 동안 수집된 샘플들 및 GFP-바코드 라이브러리의 분포를 보여준다. 변이체의 색상 코드화는 도 2와 동일하다. **(E)** 바코드화 라이브러리로부터 생성된 GFP 발현은 발현이 선별된 변이체들에서 외부 망막으로 이동된 향성을 나타내었다. **(F)** 영장류 외부 망막에 대한 GFP-바코드 라이브러리 주사 결과, 변이체들의 목록은, 해당 변이체가 다른 벡터와 경쟁하는 정도를 나타내는, 다음과 같이 표현되는 값과 함께, 최고 (상부)로부터 최저 (하부) 성능 벡터 순서로 정렬된다: AAV 라이브러리에서의 전체 % / 회수된 라이브러리에서의 전체 %.

[0398] **상위-성능 영장류 변이체의 검증**

[0399] 외부 망막에서 벡터 성능의 정량화는 AAV2-계 변이체들이 다른 혈청형들에 기반한 바이러스보다 우수함을 나타내었다. 하나의 벡터, Loop Swap 변이체 AAV2 588~LQGVRIIPSVLEVNGQ (서열 번호:116)은, 보다 낮은 바이러스 역가 (~5E+11 vg/mL)를 생성하였음에도 다른 변이체보다 우수하였다.

[0400] 그러므로 GFP-바코드 스크린에서 2위 변이체로서 높은 역가 (~5E+13 vg/mL)로 패키징된 AAV2-LALIQDSMRA (서열 번호:117; NHP#9로 표시)가 내부 망막의 신경절 세포 및 외부 망막의 원추세포에 초점을 둔 검증 연구의 첫 번째 회차 동안 선별되었다. 원추형 광수용체는 2040 년까지 전세계적으로 2억 8천 8백만 명의 사람들에게 영향을 줄 것으로 예상되는 선진국에서 실명의 가장 흔한 원인인 성인 황반 변성 (AMD)에 관여하며, 따라서 망막 유전자 치료의 주요 표적이다. NHP#9는 RGC에서 tdTomato를 유도하는 SNCG 프로모터 및 원추세포에서 GFP의 발현을 유도하는 pR1.7 프로모터와 함께 패키징되었다. 이들 구조체들 둘 모두를 인코딩하는 벡터를 동일한 비율 (~1.5E+12 vg/구조체/눈)로 혼합하고 시노물구스 원숭이에 유리체내 주사하였다. 동일한 구조체의 동일한 역가로 패키징된, 기존에 기재된 변이체 7m8 (상기 Dalkara 외. (2013))이 반대쪽 눈의 유리체에 주사되었다. RGC에서 tdTomato 리포트의 발현은 7m8에 비해 NHP#9-주사된 눈에서 더 낮았으며, 이는 망막의 넓은 영역에 걸쳐 신경절 세포를 효과적으로 감염시켰다; 그러나, 중심와 원추에서의 발현은 7m8에 비해 크게 증가하였으며, 이는 내부 망막으로부터 외부 망막의 광수용체 쪽으로의 향성의 이동을 나타낸다. ddCT 방법을 사용하여 실시된 qRT-PCR은 7m8에 비해 중심와 원추세포에서 GFP 발현의 11.71 (10.37-13.22) 배수 증가를 나타냈다. 플랫 마운트상 (flatmounted) 망막에서 수집한 이미지에서 Imaris 소프트웨어로 실시한, 표지된 세포의 계수는 또한, 형질도입된 신경절 세포의 수가 실질적으로 감소하고 NHP#9로 표적되는 원추세포들의 수가 증가함을 입증하였다.

[0401] 다음으로, 적은 수의 바이러스 입자가 생성되었으나, GFP 바코드 스크린에서 최고 순위 변이체인 LoopSwap 변이체 ~588-LQGVRIIPSVLEVNGQ (서열 번호 118; NHP#26으로 표시됨)도 검증을 위해 테스트되었다. NHP#26-scCAG-eGFP의 ~5E+10개 입자를 시노물구스 원숭이의 한쪽 눈에 유리체내 주사하였다. 주사된 입자의 수는 적었지만, 중심와에서 그리고 망막에 걸쳐 GFP의 효율적인 발현이 관찰되었다 (도 13G). 7m8, NHP#9 (도 13A) 및 기타 자연 발생 혈청형에서 관찰되었던 중심와-점-그리고-고리 (foveal-spot-and-ring) 발현 패턴과 대조적으로, NHP#26의 안정 영상화 결과 소와세포를 중심으로 한 GFP 발현 원반을 생성하였다 (도 13G). 플랫마운트상 망막의 공초점 영상법은 중심와를 둘러싼 이러한 원반 발현 패턴 (도 13H), 그리고 GFP 양성 신경절 세포 축삭이 매우 적었음을 입증하였다. GFP 발현의 점 부위는 종종 망막 혈관 주위에서 가장 강했으며 (도 13I), 망막의 확장부에 걸쳐 위치하였다. 망막에서 촬영한 저온유지장치 색전의 영상은 GFP+ 신경절 세포 축삭 결핍으로 표시된 바와 같이 신경절 세포에서 GFP 발현이 거의 없었던 반면, 망막 전반에 걸쳐 밀러 세포, 내부 핵층 내 또 다른

세포, 중심와 원추세포 및 간상세포에서 높은 수준의 GFP 발현이 발견되었음을 확증하였다 (도 13J-13Q).

[0402]

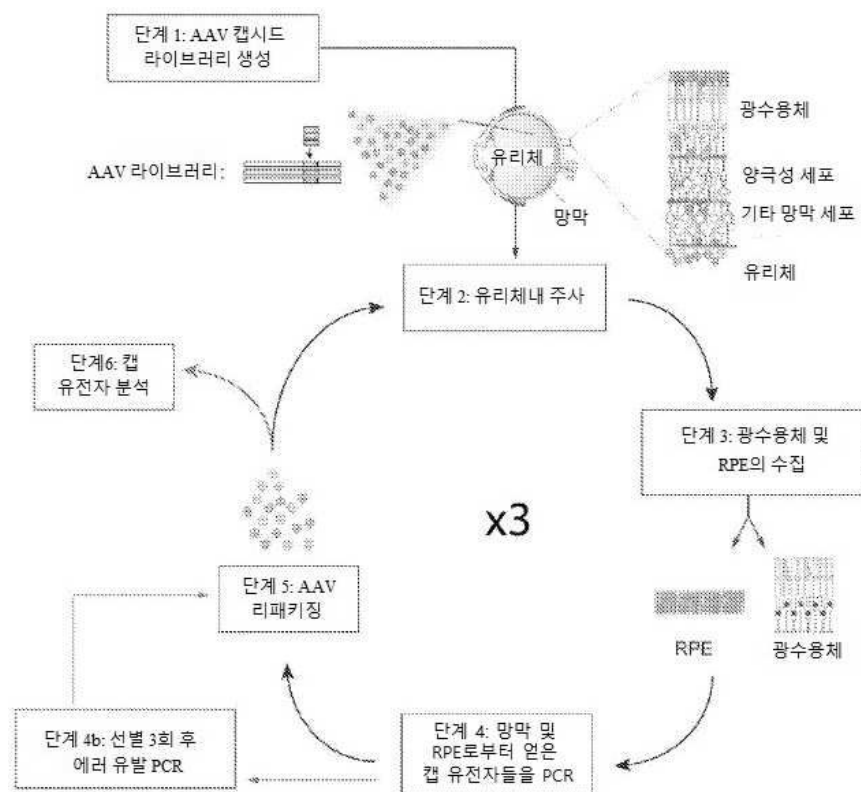
도 13A-13Q. 영장류 망막에서 진화된 AAV 변이체의 검증. (A-F) 영장류 망막에서 7m8 및 변이체 NHP#9에 패키징된 $\sim 1.5 \times 10^{12}$ 개 입자의 SCNG-tdTomato 및 $\sim 1.5 \times 10^{12}$ 개 pR1.7-eGFP의 공동-주사. 7m8 (A, C, E)의 유리체내 주사는 신경절 세포에서 강력한 tdTomato 발현 및 중심와 원추세포에서의 GFP의 발현을 가져왔다. 대조적으로, 동일한 수의 NHP#9 입자의 주사는 7m8에 비해 신경절 세포 발현을 감소시키고 원추세포에서의 GFP 발현을 증가시켰다(B, D, F). (G) NHP#26-scCAG-GFP의 5E+10개 입자의 주사 후 영장류 눈에서의 안저 영상화 결과 중심와를 중심으로 한 원반형의 GFP 발현 및 망막 전반에 걸친 점 패턴의 GFP 발현을 나타내었다. (H) 플랫폼마운트상 중심와에서 고유 GFP 발현의 공초점 영상. (I) 혈관 아케이드 외부 영역에서 고유 GFP 발현의 공초점 영상. (J) 저온유지장치 섹션에서 중심와를 통한 고유 GFP 발현의 공초점 영상.이미징. (K) 혈관 아케이드 외부의 하부 망막에서 고유 GFP 발현은, 신경절 세포에서 GFP 발현이 거의 없음을 보여주지만, 외부 망막에서 밀러 세포 및 광수용체에서는 높은 수준의 발현을 보여준다. 자가형광 또한 RPE에서 관찰되었다. (L) 저온유지장치 섹션에서의 항-GFP 표지화는 외부 분절들에 의해 명백하게 나타난 광수용체에서, 망막-스페닝 과정에 의해 명백하게 나타난 밀러 세포에서, 뿐만 아니라 개재뉴런일 수 있는, 수평 과정에 있는 내부 핵층의 세포에서 GFP 발현을 나타내었다. (M) 중심와 절편에서의 항-GFP 표지화는 추가적인 형질감염된 원추세포, 밀러 아교세포 및 개재뉴런을 나타낸다. (N) 항-원추 어레스틴 및 항-GFP를 이용한 공동-표지화는 간상 광수용체에서, 뿐만 아니라 내부 핵층의 세포에서, 시신경 유두 옆에서 취한 절편에서 GFP 발현을 나타낸다. (O) 낮은 발현 부위에서 항-원추 어레스틴 및 항-GFP 항체들로의 공동-표지화는 내부 핵층 세포에서 GFP 발현을 나타내었다. (P,Q) 혈관 아케이드 외부에서 수집된 저온유지장치 섹션으로부터 얻은 공초점 이미지들의 몽타주는 내부 핵층 및 외부 망막에서 GFP의 효율적인 발현을 보여준다.

[0403]

본 발명을 이의 특정 구체예들과 관련하여 설명하였으나, 해당 분야의 숙련된 기술자는 본 발명의 진정한 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 다양한 변화들이 이루어질 수 있고 균등구성이 치환될 수 있음을 이해하여야 한다. 또한, 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 개조하기 위해 본 발명의 목적, 사상 및 범위에 대한 많은 변형들이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 변형들은 첨부된 청구범위에 포함되는 것으로 한다.

도면

도면1



도면2

소스 라이브러리	펩티드 삽입	펩티드 번호	서열 번호
AAV2-7mer	LALIQDSMRA	21	35
AAV2-7mer	LTHQDTTKNA		4
AAV2-7mer	LANQEHVKNA	22	2
AAV2-7mer	QAHQDTTKNA		5
AAV4-7mer	TGVMRSTNSGLN	1	6
AAV4-7mer	TGEVDLAGGGLS	2	7
AAV4-7mer	TSPYSGSSDGLS	3	8
AAV4-7mer	TGGHDSSLDGLS	4	9
AAV4-7mer	TGDGGTTMNGLS	5	98
AAV4-7mer	TGGHGSAPDGLS	6	99
AAV5-7mer	TGMHVTTMMAGLN	7	100
AAV5-7mer	TGASYLDNSGLS	8	101
AAV5-7mer	TVVSTQAGIGLS	9	20
AAV5-7mer	TGVMHSQASGLS	10	21
AAV5-7mer	TGDGSPAAPGLS	11	22
AAV5-7mer	TGSDMAHGTGLS	12	23
Anc-7mer	TGLDATRDHGLSPVTGT	13	24
Anc-7mer	TGSDGTRDHGLSPVTWT	14	25
Anc-7mer	NGAVADYTRGLSPATGT	15	26
Anc-7mer	TGGDPTRGTGLSPVTGA	16	27
LoopSwap588	LQKNARPASTESVNFQ	17	28
LoopSwap588	LQRGVRIPSVLEVNGQ	18	29
LoopSwap588	LQRGNRPVTTADVNTQ	19	30
LoopSwap588	LQKADRQPGVVVNCQ	20	31

도면3a

스트렙토코쿠스 피오게네스 Cas9

```

1 mdkkysigld igtntsvgwav itdeykvpsk kfkvlgntrd hsikknliga llfdsgetae
61 atrlkrtrarr rytrrrknric ylqeifsnem akvddsffhr leesflveed kkherhpifg
121 nivdevayhe kyptiyhlrk klvdstdkad lrliylalah mikfrghfli egdlndpnsd
181 vdklfiqlvq tynqlfeenp inasgvdaka ilsarlsksr rlenliaqlp gekknlgfng
241 liaalslgltp nfksnfdlae daklqlskdt yddldnlla qigdqyadlf laaknlsdai
301 llsdilrvnt eitkaplsas mikrydehhq dltllkalvr qqlpekykei ffdqskngya
361 gyidggasqe efykfikpil ekmdgteell vklnredllr kqrtfdngsi phqihlgelh
421 ailrrqedfy pflkdnreki ekiltfrip yvgplargns rfawmtrkse etitpwnfee
481 vvdkgasaqs fiermtndfk nlpnekvlpk hsllyeyftv yneltkvk yv tegmrkpafll
541 sgeqkkaivd llfktnrkvt vkqlkedyfk kiecfdsvei sgvedrfnas lgtyhdlki
601 ikdkdfldne enedilediv ltltlfedre mieerlkyta hlfdkvmkq lkrtrytgwg
661 rlsrklingi rdkqsgktil dflksdgfan rnfmglihd sltfkedigk aqvsgggsdl
721 hehianlags paikkgilqt vkvvdelvkv mgrhkpeniv iemarenqtt qkgqknsrer
781 mkrieegike lgsqilkehp ventqlqnek lylyylqngr dmyvdgeldi nrlsdydvdh
841 ivpqsflkdd sidnkvltks dknrgksdnv pseevvkkmk nywrqlinak litqrkfdnl
901 tkaergglse ldkagfikrq lvetrqitkh vaqildsrnm tkydendkli revkvitlks
961 klvsdfrkdf qfykvreinn yhhahdayln avvgtalikk ypklesefvy gdykvydvrvk
1021 miaksegeig katakyffys nimmffktei tlangeirkr plietngetg eivwdkgrdf
1081 atvrkvlsmv qvnivkktev qtggfskesi lpkrnsdkli arkkdwdpkk yggfidsptva
1141 ysvlvvakve kgskklksv kellgitime rssfeknpid fleakgykev kkdliiklpk
1201 yslfelengr krmlasagel qkgnelalps kyvnflylas hyeklkgspe dneqqlfve
1261 qhkhyldei eiisefskrv iladanldkv lsaynkhrdk pireqaenii hlftltnlga
1321 paafkyfdtt idrkrytstk evldatlihq sitglyetri dlsqldgd ( 서열 번호: 32)

```

도면3b

스타필로코쿠스 아우레우스 Cas9

```

1 mkrnyilgld igitsvgygi idyetrdivd agvrlfkean vennegrrsk rgarrlkrrr
61 rhriqrkvkl lfdynlltdh selsginpye arvkglsqkl seeefsaall hlakrrgvhn
121 vneveedtgn elstkeqisr nskaleekyv aelqlerlkk dgevrgsinr fktstdyvkea
181 kqllkvqkay hqldqsfidt yidlletrrt yyegpgegsp fgwkdkewy emlmghctyf
241 peelrsvkya ynadlynaln dlennlvitr enekleyyek fqiienvfkq kkkptlkqia
301 keilvneedi kgyrvtstgk peftnlkvvh dikditarke iienaellldq iakiltiyqs
361 sediqeeltn inseltqeei eqisnlkgyt gthnlslkai nlildelwht ndnqiaifnr
421 lklvpkkvdl sqqkeipttl vddfilspvv krsfigsikv inaiikkygl pndiiielar
481 eknskdagqm inemqkrnrq tnerieeir ttgkenakyl iekiklhdmq egkclyslea
541 ipledllnnp fnyevdhiip rsvsfdsfn nkvlvkqeen skkgnrtpfq ylsdsdskis
601 yetfkkhiln lakggrisk tkkeylleer dinrfsvqkd finrnlvdtr yatrghmlnl
661 rsyfrvnnld kvksinggf tsflrrkwkf kkernkgykh haedaliian adfifkewkk
721 ldkakkvmen qmfeekqaes mpeieteqey keifitphqi khikdfkdyk yshrvdkkpn
781 relindtlys trkddkgnl ivnnlnglyd kdndklkli nkspeklly hhdptqyqkl
841 klimegygde knplykyee tgnyltkysk kdngpvikki kyygnklnah lditddypns
901 rnkvvklslk pyrfdvylnd gvykfvtkn ldvikkeny evnskcyeea kklkkisnqa
961 efiasfynd likingelyr vigvndlln rievnmidit yreylennmd krppriikti
1021 asktqsikky stdilgnlye vskkhhpqii kkg ( 서열 번호: 33)

```

도면3c

프란시셀라 톨라렌시스 CpfI

```

1 msyqgefwnk yslsktlrfe lipqgkltlen ikargliidd ekrakdykka kqiidkyhqf
61 fieeilssvc isedllqnys dvyfklkksd ddnlqkdfks akdtikkqis eyikdsekfk
121 nlfngnlida kkgqesdlil wlqskdngi elfkansdit didealeiik sfkgwttyfk
181 gfhenrknvy ssndiptsii yrivddnlpk flenkakyes ldkkapeain yeqikkdlae
241 eltfddidykt sevnqrsvsl devfeianfn nylngsgitk fntiiggkf ngentkrkgi
301 neyinlysqq indktlkkyk msvlfkqils dtesksfvid kledsdsvvt tmqsfyegia
361 afktveeksi ketlslldfd lkaqkldlsk iyfkndkslt dlsqqvfddy svigtavley
421 itqqiapknl dnpskkeqel iakktekaky lsletiklal eefnkhrrid kqcrfeeila
481 nfaaipmifd eiaqnkdnla qisikyqngg kkdllqasae ddvkaikdll dqtnnlhkl
541 kifhisqsed kanildkdeh fylvfeecyf elanivplyn kirnyitqkp ysdekfklnf
601 enstlangwd knkepdntai lfikddkyyl gvmnkknki fddkaikenk gegykkivyk
661 llpgankmlp kvffsaksik fynpsedilr irnhsthtkn gspqkyekf efniedcrkf
721 idfykqsisk hpewkdfgfr fsdtqrynsi defyrevenq gykltfenis esyidsvvnq
781 gklylfqiyn kdfsayskgr pnhltlywka lfdernlqdv vyklngeael fyrkqsipkk
841 ithpakeaia nknkdnpkke svfeydlikd krftedkfff hopitinfs sgankfnde
901 nlllkekand vhilsidrge rhllytlvd gkgniikqdt fniigndrmk tnyhdklaai
961 ekdrdsarkd wkkinnikem kegylsqvvh eiaklvieyn aivvfedlnf gfkrgfrkve
1021 kvvyqklekm liekllylvf kdnefdktgg vlayqltap fetfkkmgkq tgiiyyvpag
1081 ftskicpvtg fvnqlypye svskseffs kfdkicynld kgyfefsfdy knfgdkaakg
1141 kwtiasfgsr linfrnsdkn hnwtdrevyp tkelekllkd ysieyghgec ikaaicgesd
1201 kkffakltsv lntilqmrns ktgteldyli spvadvgnf fdsrqapknm pqdadangay
1261 higlkgllml griknqegk klnlviknee yfefvqnrnn ( 서열 번호: 34)

```


도면4

AAV2 VP1 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWWKLPKPPPPKPAERHKDDSRGLVLPKYKLGPFNGLD

AAV2 VP1 61 KGEFVNEADAAALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFO

AAV2 VP1 121 AKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDAD

AAV2 VP1 181 SVPDPQPLGQPPAAPSGLTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDRVI

AAV2 VP1 241 TTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDNFRFHCHFSPRDWQRLI

AAV2 VP1 301 NNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQG

AAV2 VP1 361 CLPPFPADVFMVPQYGYLTLLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVVF

AAV2 VP1 421 HSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPG

AAV2 VP1 481 PCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKDEEKFPPQSGVL

AAV2 VP1 541 IFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGV

AAV2 VP1 601 LPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPMLGGFGLKHPPPIILIKNTPVPANPSTT

AAV2 VP1 661 FSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVNDFVTDTNGVY

AAV2 VP1 721 SEPRPIGTRYLTR (서열 번호: 1)

도면5

AAV-2 570 PVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDV 611 (서열 번호: 36)

AAV-1 571 PVATERFGTVAVNFSSTDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDV 612 (서열 번호: 37)

AAV-5 560 RVAYNVGGQMATNNQSSTTAPATGTYNLQEIIVPGSVWMERDV 601 (서열 번호: 38)

AAV-6 571 PVATERFGTVAVNLQSSSTDPATGDVHVMGALPGMVWQDRDV 612 (서열 번호: 39)

AAV-7 572 PVATEEYGIVSSNLQANTAAQTQVVNNQGALPGMVWQNRDV 613 (서열 번호: 40)

AAV-8 573 PVATEEYGIVADNLQQNTAPIGTVNSQGALPGMVWQNRDV 614 (서열 번호: 41)

AAV-9 571 PVATESYQVATNHQSAQAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDV 612 (서열 번호: 42)

AAV-10 573 PVATEQYGVVADNLQQANTGPIVGNVNSQGALPGMVWQNRDV 614 (서열 번호: 43)

AAV-4 569 ATDTDMWGNLPGGDQNSNLPTVDRLTALGAVPGMVWQNRDI 610 (서열 번호: 44)

선구 573 PVATEXYGVVAXNLQSSNTAPXTGXVNSQGALPGMVWQNRDV 613 (서열 번호: 45)

도면6a

AAV1 --TFSYTFEEVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLNRTQ-NQSGSAQNKDLLFSRGS 467 (서열 번호: 46)

AAV6 --TFSYTFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLNRTQ-NQSGSAQNKDLLFSRGS 467 (서열 번호: 47)

AAV3 ---FSYTFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAG 467 (서열 번호: 48)

AAV2 ---FSYTFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLSRTN-TPSGTTTQSRLQFSQAG 466 (서열 번호: 49)

AAV8 NEQFTYTFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLSRTQT-T-GGTANTQTTLGFSQGG 469 (서열 번호: 50)

AAV8.1 NEQFTYTFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLSRTQT-T-GGTANTQTTLGFSQGG 469 (서열 번호: 51)

AAV8 rh8 FQFSYTFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLVRTQT-TGTGGTQTALFSQAGPS 469 (서열 번호: 52)

AAV10 NFEFSYTFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLSRTQST-GGTQGTQQLFSQAG 469 (서열 번호: 53)

AAV7 -FEFSYSFEDVPPHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLTARTQSNPGGTAGNRELQFYQGG 469 (서열 번호: 54)

AAV9 -FQFSYEFENVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLSKTI--NGSGQNQOTLKFSVAG 467 (서열 번호: 55)

AAV9.1 -FQFSYEFENVPFHSSYAHSQSLDRLMNLIDQYLYYLSKTI--NGSGQNQOTLKFSVAG 467 (서열 번호: 56)

AAV5 NFEFTYNFEEVPPHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFTSTN-----NTGGVQFNKNL 453 (서열 번호: 57)

*: * ****: * * *: * * *: * *: * *: *

AAV1 PAGMSVQPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTDNNNSNFTWTGASKYNLNGRESIINPGTAMASH 527 (서열 번호: 58)

AAV6 PAGMSVQPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTDNNNSNFTWTGASKYNLNGRESIINPGTAMASH 527 (서열 번호: 59)

AAV3 PQSMNLQARNWLPGPCYRQQRVSKTANDNNNSNFPWTAASKYHLNGRDSLVPNGPAMASH 527 (서열 번호: 60)

AAV2 ASDIRDSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVPNGPAMASH 526 (서열 번호: 61)

AAV8 PNTMANQAKNWLPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNFAWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATH 529 (서열 번호: 62)

AAV8.1 PNTMANQAKNWLPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNFAWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATH 529 (서열 번호: 63)

AAV8 rh8 S--MANQARNWVPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNFAWTGAKEFKLNGRDSLMPGVAMASH 527 (서열 번호: 64)

AAV10 PANMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTTTLSQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVPNGVAMATH 529 (서열 번호: 65)

AAV7 PSTMAEQAKNWLPGPCFRQQRVSKTLQDQNNNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATH 529 (서열 번호: 66)

AAV9 PSNMAVQGRNYPGPSYRQQRVSTTVTQNNNSNFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASH 527 (서열 번호: 67)

AAV9.1 PSNMAVQGRNYPGPSYRQQRVSTTVTQNNNSNFAWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASH 527 (서열 번호: 68)

AAV5 AGRYANTYKNWFGPMGRTOGWNLGSGVNRASVAFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTN 513 (서열 번호: 69)

. : : : * * * * . * . * . : . : * : * . * : :

도면6b

AAV1	KDDEKFFPMGSMIFGK--ESAGASNTALD-NVMITDEEEIKATNPVATERFGTVAVNF	584	(서열 번호: 70)
AAV6	KDDKDKFFPMGSMIFGK--ESAGASNTALD-NVMITDEEEIKATNPVATERFGTVAVNF	584	(서열 번호: 71)
AAV3	KDDEKFFPMHGNLIFGK--EGTASNAELD-NVMITDEEEIIRTNPVATEQYGTVANNL	584	(서열 번호: 72)
AAV2	KDDEKFFPMQSGVLIFGK--QGSEKTNVDIE-KVMITDEEEIIRTNPVATEQYGSVSTNL	583	(서열 번호: 73)
AAV8	KDDEERFFPSNGILIFGK--QNAARDNADYS-DVMLTSEEEIKTNPVATEEYGIVADNL	586	(서열 번호: 74)
AAV8.1	KDDEERFFPSNGILIFGK--QNAARDNADYS-DVMLTSEEEIKTNPVATEEYGIVADNL	586	(서열 번호: 75)
AAV8 rh8	KDDDDRFFPSSGVLIFGK--QGAGNDGVDYS-QVLITDEEEIKATNPVATEEYGAVAINN	584	(서열 번호: 76)
AAV10	KDDEERFFPSSGVLIFGK--QGAGNDGVDYS-QVLITDEEEIKATNPVATEEYGAVAINN	586	(서열 번호: 77)
AAV7	KDDEDRFFPSSGVLIFGK--TGAT-NKTTL-NVMTNEEEIIRTNPVATEEYGIVSSNL	585	(서열 번호: 78)
AAV9	KEGEDRFFPLSGSLIFGK--QGTGRDNVDAD-KVMITNEEEIKTNPVATESYQGVATNH	584	(서열 번호: 79)
AAV9.1	KEGEDRFFPLSGSLIFGK--QGTGRDNVDAD-KVMITNEEEIKTNPVATESYQGVATNH	584	(서열 번호: 80)
AAV5	NLQGSNTYALENTMIFNSQPANFGTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNN	573	(서열 번호: 81)
: .. :. :. :.*. . . . :.:*. * .. * * : * : *			
AAV1	QSSSTDPATGDVHMGALPGMVWQDRDVYLQGGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKNPP	644	(서열 번호: 82)
AAV6	QSSSTDPATGDVHVMGALPGMVWQDRDVYLQGGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPP	644	(서열 번호: 83)
AAV3	QSSNTAETTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYLQGGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPP	644	(서열 번호: 84)
AAV2	QRNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPP	643	(서열 번호: 85)
AAV8	QQQNTAPQIGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPP	646	(서열 번호: 86)
AAV8.1	QQQNTAPQIGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPP	646	(서열 번호: 87)
AAV8 rh8	QAANTQAQTGLVNHQGVIPGMVWQNRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPP	644	(서열 번호: 88)
AAV10	QAANTQAQTGLVNHQGVIPGMVWQNRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPP	646	(서열 번호: 89)
AAV7	QAANTQAQTQVNNQGALPGMVWQNRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPP	645	(서열 번호: 90)
AAV9	QSAQAQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPP	644	(서열 번호: 91)
AAV9.1	QSGQAQAATGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPP	644	(서열 번호: 92)
AAV5	QSSTTAPATGTYNLQEIVPGSVMERDVYLQGGPIWAKIPETGAHFHPSPAMGGFGLKHPP	633	(서열 번호: 93)
* :. :. :.*. * :*****. :.:***** :*:**			

도면6c

AAV1	PQILIK-	650	(서열 번호: 94)
AAV6	PQILIK-	650	(서열 번호: 94)
AAV3	PQIMIK-	650	(서열 번호: 95)
AAV2	PQILIKN	650	(서열 번호: 96)
AAV8	PQILIKN	653	(서열 번호: 96)
AAV8.1	PQILIKN	653	(서열 번호: 96)
AAV8 rh8	PQILIKN	651	(서열 번호: 96)
AAV10	PQILIKN	653	(서열 번호: 96)
AAV7	PQILIKN	652	(서열 번호: 96)
AAV9	PQILIK-	650	(서열 번호: 94)
AAV9.1	PQILIK-	650	(서열 번호: 94)
AAV5	PMMLIKN	640	(서열 번호: 97)
* :. :*			

도면7a

레티노쉬신-1
호모 사피엔스

1 msrkiegfll lllfgyeatl glsstedege dpwyqkackc dcqggpnalw sagatsldci
61 pecpyhkpplg fesgevtpdq itcsnpegyv gwysswtank arlnsqgfgc awlskfqdss
121 qwlqidlkei kvisgiltqg rcdidewmtk ysvgyrtder lnwiyykdqt gnnrvfygns
181 drtstvtqnll rppiisrfir liplgwhvri airmellecv skca (서열 번호: 10)

도면7b

BDNF
호모 사피엔스

1 mtilfltmvi syfgcmkaap mkeanirggg glaypgvrth gtlesvngpk agsrgltsla
61 dtfehvieel ldedhkvrpn eenkddadly tsrvmlssqv plepplflfll eeyknyldaa
121 nmsmmvlrhs dparrgelsv cdsisewvta adkktavdms ggtvtvlekv pvsqgqlkqy
181 fyetkcnpmg ytkegcrgid krhwnsqcrt tqsyvraltm dskkrigwrf iridtsvcvt
241 ltikrgr (서열 번호: 11)

도면7c

RPE65

호모 사피엔스

```

1 msiqvehpag gykkifetve elsspltahv tgriplwltg sllrcgpglf evgsepfyhl
61 fdggallhkf dfkeghvtyh rrfirtdayv ramtekrivi tefgtcafpd pcknifsrff
121 syfrgvevtd nalvnvypvg edyyactetn fitkinpetl etikgvdlcn yvsvngatah
181 phiendgtvy nigncfqknf siaynivkip plqadkedpi skseivvqfp csdrfkpsyv
241 hsfgltpnyi vfvetpvkin lfkflsswsl wganymdcfe snetmgvwlh iadkkrkkyl
301 nnkyrtspfn lfhhintyed ngflivdlcc wkgfefvyny lylanlrenw eevkknarka
361 pqpevrryvl plnidkadtg knlvtlpntt atailcsdet iwlepevlfs gprqafefpq
421 inyqkycgkp ytyayglgln hfvpdrclcl nvkktetwvw qepdsypsep ifvshpdale
481 eddgvvlsvv vspgagqkpa yllilnakdl sevaraevai nipvtfhglf kks (서열 번호: 12)

```

도면7d

페리페린-2

호모 사피엔스

```

1 mallkvkfdq kkrvklaggl wlmnwfsvla giiifslglf lkielrkrsd vmnnseshfv
61 pnsligmgvl scvfnslagk icydaldpak yarwkwlpkp ylaicvlfni ilflvalccf
121 llrgslentl gqglkngmky yrdtdtpgrc fmkktdmlq iefkccgngn frdwfeiqwi
181 snryldfssk evkdriksnv dgrylvdgvp fsccnpsspr pciqygitnn sahysydhqt
241 eelnlwvrgc raallsyys lmnsmgvvtl liwlfevtit iglrylqtsl dgvsnpseese
301 sesqgwllr svpetwkaf l esvkklgkgn qveaegadag qapeag (서열 번호: 13)

```

도면7e

페리페린

호모 사피엔스

```

1 mshhpsglra gfsstsyrrt fgpppslspg afsysssrf sssrllgsas psssvrlgsf
61 rspragagal lrlpserldf smaealnqef latrsnekqe lqelndrfan fiekvrfleg
121 gnaalrgels qarqgepara dqlcqgelre lrrelellgr erdrvqverd glaedlaalk
181 qrleeetrkr edaeahnlvlf rkdvddatls rlelerkies lmdeieflkk lheeelrdlq
241 vsvesqqvqg veveatvkpe ltaalrdira gyesiaaknl geaeewyksk yadlsdaanr
301 nhealrqakq emnesrrriq sltcevdglr gtneallrql releeqfale aggyqagaar
361 leeelrqlke emarhlreyq ellnvkmald ieiatyrklil egeesrisvp vhsfaslnik
421 ttvpeveppq dshsrktvli ktietrngev vtesqkeqrs eldkssahsy (서열 번호: 14)

```

도면7f

RPGR-상호작용 단백질-1

호모 사피엔스

```

1 mshlvdptsg dlpvrldidai plvlpaskgk nmktqpplsr mnreeledsf frlredhmlv
61 kelswkqgde ikrlrttllr ltaagrldrv aeeaaplset arrgqkagwr qrlsmhqrpq
121 mhrllqghfhc vgpasprraq prqvqghrql htagapvpek pkrqprdrsl ytappsfkeh
181 atnenrgeva qkpselvsgs nsiisfssvi smakpiglcm pnsahimasn tmqveappks
241 pekmpkden feqrssleca qkaaelrasi kekvelirlk klhernasl vmtkaqltev
301 geayetllqk nggilsaah eallkqvnelr aelkeeskka vslksqledv silqmtlkef
361 qervedleke rkllndnydk llesmldssd sssqphwsne liaeqllqqv sqldqlddae
421 ledkrkvile lsrekaqned lklevtnilq khkgevellq naatisqppd rqsepathpa
481 vlqentqiep sepknqeek lsqvlnelqv shaettlele ktrdmlilqr kinvcyqeel
541 eamntkadnd nrdhkekler ltrlldlkn rikqlegilr shdlptseql kdvaqgtrpl
601 slcletlpah gdedkvdisl lhqgenlfel hihqafitsa alaqagdtqp ttftctysfyd
661 fethctplsv gpqplydfts qyvmetdsf lhlqgeasar ldihqamase hstlaagwic
721 fdrvletvek vhglatliga ggeefgvley wmlrlrfpikp slqacnkrkk aqvylstdvl
781 ggrkaqeeef rseswepqne lwieitkccg lrsrwltgtp spyavyrfft fsdhdtaiip
841 asnnpyfrdq arfpvlvtst ldhylrreal sihvfdedl epgsylgrar vpllpakne
901 sikgdfnltd paekpnsgsiq vqldwkfyi ppsfllkpea qtkgkdkds skisseeka
961 sfpsqdqmas pevpieagqy rskrkpphgg erkekehqv sysrrkhgkr igvggknrme
1021 ylslnilngn tpeqvnyte wkfsetnsfig dgfknqheee emtlshsalk qkeplhpvnd
1081 kessegqsev seaqtdsdd vivppmsqky pkadsekmc iivslafype aevmsdenik
1141 qvyveykyfd lplsetetpv slrkpragee ihfhfskvid ldpqeqqgr rlfldmlngq
1201 dpqgghlkft vvssdpldeek keceevgyay lqlwqiles rdileqeldi vspedlatpi
1261 grlkvslqaa avlhaiykem tedlfs (서열 번호: 15)

```

도면7g

Rab 에스코트 단백질-1

```

1 madtlpsefd vivigtglpe siiaaacsrs grrvlhvdsr syyggnwasf sfsqllswlk
61 eygensdivs dspvwqdqil eneeaialsr kdktiqhvev fcyasqdlhe dveeagalqk
121 nhalvtsans teaadsaflp tedeislstms cemlteqtps sdpenalevn gaevtgeken
181 hcddktcvps tsaedmsenv piaedttegp kknritysqi ikegrrrfnid lvskllysrq
241 llidlliksn vsryaefkni trilafrgr veqvpcsrar vfnsqqltmv ekrmlmkflt
301 fcmeyekypd eykgyeetf yeylktqklt pnlqyivmhs iamsetass tidglkatkn
361 flhclgrygn tpflfplygg gelpqcfcrm cavfggiycl rhsvqclvvd kesrkckaii
421 dqfgqriise hflvedsyfp enmcsrvqyr qisravlitd rsvlktddsq qisiltvpae
481 epgtfavrvl elcsstmtcm kgtylvhlto tssktaredl esvvqklfvp ytemeieneq
541 vekprilwal yfnmrdsdi srscyndlps nvyvcsqgpc glgndnavkq aetlfqeiap
601 nedfcppppn pediildgds lqpeasessa ipeansetfk estnlgnlee sse (서열 번호: 16)

```

도면7h

RdCVF의 212개-아미노산 아이소형

```

1 maslfsgril irnnsdqdel dteaevsrrl enrllvllffg agacpqcqaf vpilkdffvr
61 ltdefyvlra aqlalvyvsq dsteegqdlf lkdmppkklwf lpfeddlrrd lgrqfsverl
121 pavvvlpdpg dvltrdgade iqrlgtacfa nwqaaevld rnfqlpedle dqeprsltec
181 lrrhkyrvek aarggrdpqg gggeeggagg lf (서열 번호: 17)

```

도면7i

RdCVF의 156개-아미노산 아이소형 (아이소형 1)

```

1 mvdilgerhl vtckgatvea eaalqknvva lyfaaaarcap srdfpplldc fytalvaea
61 rpapfevvfv sadgssqeml dfmrelhgaw lalpfhdpyr helrkrynvt aipklvivkq
121 ngevitnkgv kqirerglac fqdweaadi fqnfsv (서열 번호: 18)

```

도면7j

RdCVF의 135개-아미노산 아이소형 (아이소형 2)

```

1 mvdilgerhl vtckgatvea eaalqknvva lyfaaaarcap srdfpplldc fytalvaea
61 rpapfevvfv sadgssqeml dfmrelhgaw lalpfhdpyr qrsllallprl ecsgvilahc
121 nlcllgssds lalas (서열 번호: 19)

```

도면7k

간상 cGMP-특이적 3', 5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 알파 (PDE6α)
GenBank NP_00431

```

1 mgevtaeve kfidsnigfa kqyynlhya klisdllgak eaavdfsnyh spssmeesei
61 ifdlldfge nlqtekcfm vmkklcflq adrmslfmyr trngiaelat rlfvnhkdav
121 ledclvmpdq eivfpdmgf vghvahskki anvpnteede hfcdvfdilt eytknilas
181 pimngkdvva iimavnkvdg shftkrdee llylnfanl imkvylhsyl hncetrrggi
241 llwsgskvfe eltdierqfh kalytvrafl ncdrysvgl dmtkqkeffv vwpvlmgev
301 pysgrprtdg reinfykvid yilhgkedik vipnpppdhw alvsglpayv aqnglicnm
361 napaedffaf qkepldesgw miknvlampi vnkeeiavv atfynrkdgk pfdemetlm
421 esltqflgws vinpdtyesm nklenrkdif qdivkyhvk dneeiqkik trevygkepw
481 eceeeelaei lqaelpdadk yeinkfhfsd lpltelelvk cgigmyyelk vvdckfhipq
541 alvrvmysls kgyrkityhn wrhgfngvgt mfsllvtgkl kryftdleal amvtaafchd
601 idhrgrtnnly qmksqnplak lhgsilerh hlefgktllr deslnifqn nrrqhehaih
661 mmdiaiatd lalyfkkrtm fqkivdgskt yesegewtqy mmeleqtrkei vmammmtacd
721 lsaitkpewv qsqvallvaa etweggdler tvlqgnpipm mdrnkadelp klqvgfidfv
781 ctffvykefsr fheaitpmlt gitnnrkewk aladeydakm kvgeekkkqk qsaksaag
841 qpggnpspgg attsksciq (서열 번호: 102)

```

도면7f

간상 cCMP-특이적 3', 5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 1 (PDE6β 아이소형 1)
GenBank NP_000274

```

1 mslseegars fldqnpdfr qyfgkklspe nvaaacedgc ppdcslrdl cqveestall
61 elvqdmqesi nmervvfkvl rrlctllqad rcslfmyrqr ngvaelatrl fsvqpdsvle
121 dclvppdsei vfpldigvvg hvaqtkkmvn vedvaecphf ssfadeldty ktknmlatpi
181 mngkdvvavi mavnklnpgf ftsededvfl kylvfatllyl kiyhlsylhn cetrrgqvll
241 wsankvfeel tdierqfhka fytvraylnc erysvglldm tkekeffdvw svlmgesspy
301 sgprtpdgre ivfykvidyi lhgkeekivi ptpsadhwal asglpsyvae sgfcicnimna
361 sademfkfge galddsgwli knvlsmipiv kkeevigvat fynrkdgkpf deqdevlmes
421 ltqflgwsvm ntdtydkmnk lenrkdiaqd mvlyhvkcdi deiqlilptr arlgkepadc
481 dedelgeilk eelpgpttfd iyefhfsdle cteldlvkcg iqmyyelgvv rkfqipqevl
541 vrflfsiskg yrityhnrw hgfnavqtmf tllmtgklks yytdleafam vtaglchdid
601 hrgrtnnlyqm ksqnplaklh gssilerhhl efgkflsee tlniyqnlr rghehvihlm
661 diaiaiatdla lyfkkramf qivdesknys dkkswveyls lettrkeivm ammtacdl
721 aitkpwevqs kvallvaeef weggdlertv ldqgppimmd rnkaaelplk qvgfidfvct
781 fvykefsrfh eelipmfdrl qnnrkewkal adeyeakvka leekееееerv aakkvgteic
841 nggpapksst ccil (서열 번호: 103)

```

도면7m

간상 cCMP-특이적 3', 5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 1 (PDE6β 아이소형 2)
GenBank NP_001138763

```

1 mslseegars fldqnpdfr qyfgkklspe nvaaacedgc ppdcslrdl cqveestall
61 elvqdmqesi nmervvfkvl rrlctllqad rcslfmyrqr ngvaelatrl fsvqpdsvle
121 dclvppdsei vfpldigvvg hvaqtkkmvn vedvaecphf ssfadeldty ktknmlatpi
181 mngkdvvavi mavnklnpgf ftsededvfl kylvfatllyl kiyhlsylhn cetrrgqvll
241 wsankvfeel tdierqfhka fytvraylnc erysvglldm tkekeffdvw svlmgesspy
301 sgprtpdgre ivfykvidyi lhgkeekivi ptpsadhwal asglpsyvae sgfcicnimna
361 sademfkfge galddsgwli knvlsmipiv kkeevigvat fynrkdgkpf deqdevlmes
421 ltqflgwsvm ntdtydkmnk lenrkdiaqd mvlyhvkcdi deiqlilptr arlgkepadc
481 dedelgeilk eelpgpttfd iyefhfsdle cteldlvkcg iqmyyelgvv rkfqipqevl
541 vrflfsiskg yrityhnrw hgfnavqtmf tllmtgklks yytdleafam vtaglchdid
601 hrgrtnnlyqm ksqnplaklh gssilerhhl efgkflsee tlniyqnlr rghehvihlm
661 diaiaiatdla lyfkkramf qivdesknys dkkswveyls lettrkeivm ammtacdl
721 aitkpwevqs kvallvaeef weggdlertv ldqgppimmd rnkaaelplk qvgfidfvct
781 fvykefsrfh eelipmfdrl qnnrkewkal adeyeakvka leekееееerv aakkvgteic
841 ggpapksstc cil (서열 번호: 104)

```

도면7n

간상 cCMP-특이적 3', 5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 3 (PDE6β 아이소형 3)
GenBank NP_001138764

```

1 mtkekeffdv wsvlmgessp ysgprtpdgr eivfykvidy ilhgkeekiv iptpsadhwa
61 lasglpsyva esgficnimn asademfkfge galddsgwl iknvlsmipiv nkkeevigva
121 tfynrkdgkp fdeqdevlme sltqflgwsv mntdtydkmn klenrkdiaq dmvlhvkcdi
181 rdeiqlilpt rarlgkepad cdedelgeil keelpgpttf diyefhfsdl ecteldlvkc
241 gqmyyelgv vrkfqipqev lvrflfsisk gyrrityhnrw hgfnavqtmf tllmtgklk
301 sytdleafa mvtaglchdi dhgrtnnlyq mksqnplakl hgssilerhh lefgkflse
361 etlniyqnlr rrghehvihl mdiaiaiatd alyfkkramf qivdesknys qdkkswveyl
421 slettrkeiv mammtacdl saikpwevq skvallvae fweggdlert vldqgppimmd
481 drnkaaelpk lqvgfidfvct tfvykefsrf heeilpmfdr lqnnrkewka ladeyeakvk
541 aleekееееerv vaakkvgtei cnggpapksst tccil (서열 번호: 105)

```


도면7o

사이클릭 뉴클레오타이드-개폐 양이온 채널 알파-3 아이소형 1 (CNGA3 아이소형 1)
GenBank NP_001289

```

1 makintqysh psrthlkvkt sdrdlnraen glsrahssse etssvlqpgi ametrglads
61 gqgsftgqgi arlsrlifll rrwaarhvhv qdggpdsfpd rfrgaelkev ssqesnaqan
121 vgsqepadrg rsawplakcn tntsnnteee kktkkkdaiv vdpssnlyyr wltaialpvf
181 ynwyllicra cfdelqseyl mlwlvldysa dvlyvldv lv rartgflegg lmvsdtnrlw
241 ghyktttgfk ldvlslvptd laylkvgtny pevrfrnrlk fsrlfeffdr tetrtnypnm
301 frignlvlyi liiihwnaci yfaiskfigf gtdswvypni sipehgrlsr kyislywst
361 ltlttigetp ppvkdeeylf vvvdflvgvl ifativgnvg smismnasr aefgakidsi
421 kqymqfrkvt kdletvrvirw fdylwankkt vdekevlksl pdklkaeiai nvhldtlkkv
481 rifqdceagl lvelvlklrp tvfspgdyic kkgdigkemy iinegklavv addgvtqfvv
541 lsdgsygei silnikgskx gnrrtanirs igysdlfcls kddlmealte ypeakkalee
601 kgrqilmkdn lideelarag adpkdeekv eqlgssldtl qtrfarllae ynatqmkmkq
661 rlsqlesqvk gggdkpladg evpgdatkte dkqq (서열 번호: 106)

```

도면7p

사이클릭 뉴클레오타이드-개폐 양이온 채널 알파-3 아이소형 2 (CNGA3 아이소형 2)
GenBank NP_001073347

```

1 makintqysh psrthlkvkt sdrdlnraen glsrahssse etssvlqpgi ametrglads
61 gqgsftgqgi arlsrlifll rrwaarhvhv qdggpdsfpd rfrgaelkev ssqesnaqan
121 vgsqepadrg rrkktkkkda ivvdpssnly yrwltaialp vfynwylllic racfdelqse
181 ylmwlvldy sadvlyvldv lvrrartgfle qglmvsdtnr lwqhyktttg fklvlslvlp
241 tdlaylkvgt nypevrfrnrl lkfsrlfeff drtetrtnyp nmfrignlvli yiliihwna
301 ciyfaiskfi gfgtdswvyp nisipehgrl srkyislyw stltlttigit tpppvkdeey
361 lfvvvdflvg vlifativgn vgsismnmna sraefgakid sikymqfrk vtdlettrvi
421 rwdylwank ktvdekevlk slpdklkaei ainvhldtlk kvrifqdcea gllvelvlkl
481 rptvfspgdy ickkgdigke myiinegkla vvaddgvtqf vvlsdgsyfg eisilnikgs
541 ksgnrrtani rsigysdlfc lskddlmeal teypeakkal eekgrqilmk dnlideelar
601 agadpkdee kveqlgssld tlqtrfarll aeynatqmkm kqrlslesq vkgggdkpla
661 dgevpdatk tedkqq (서열 번호: 107)

```

도면7q

사이클릭 뉴클레오타이드-개폐 양이온 채널 베타-3 (CNGB3)
GenBank NP_061971

```

1 mfksltkvkn vkpigenenn eqssrneeeg shpsnqsqqt taqeenkgee kslktkstpv
61 tseephthniq dklskknssg dltnpdqpqn aaegtgtvpe qkempgkge pnsqpnkppa
121 apvineyada qlhnlvkrmr qrtalykkkl vegdlsspea spgtakptav ppvkesddkp
181 tehyyrllwf kvkkmpltey lkriklpnsi dsytdrlyll wlllvltayn wnccfiplrl
241 vfpyqtadni hywliadiic diilydmlf iqprlqfvrq gdiivdsnel rkhyrtstkf
301 qldvasiipf dicylffgfn pmfrnrmlk ytsffefnhh lesimdkayi yrvirttgyl
361 lfihlinacv ywasnyegi gttrvvydge gneylrcyiw avrtlitigg lpepqltfei
421 vfgllnffsg vfvfssligq mrdvigaata nqnyfracmd dtiaymnys ipklvqkrvr
481 tweyetwdsq rmldesdlk tlpttvqlal aidvnfsiis kvdlfkgedt gmiydmlrl
541 ksvlylpgdf vckkgeigke myiikhgevq vlpgpdgtkv lvtlkagsvf geisllaagg
601 gnrrtanvva hgfanlltld kktlqeilvh ypdserilmk karvllkqka ktaeatpprk
661 dlallfppke etpklfktll ggtgkaslar llklkregaa qkkensegge eegkenedkq
721 kenedkqken edkgkenedk dkgrepeekp ldrpectasp iaveeephsv rrtvlpgrts
781 rqsliismap saeggeevlt ievkekakq (서열 번호: 108)

```

도면7r

구아닌 뉴클레오타이드-결합 단백질 G(t) 소단위 알파-2 (GNAT2)
GenBank NP_005263

```

1 mgsgasaedk elakrskele kklqedadke aktvkl1llg agesgkstiv kqmkiihqdg
61 yspeechlefk aiiygnvlqs ilaiiramtt lgidyaepsc addgrqlnnl adsieegtmp
121 pelvevirrl wkdgvgvqacf eraaeyqlnd sasyylnqle ritdpelyps eqdvlsrvk
181 ttgiietkfs vkdlnfmrfd vggqrserkk wihcfegvte iifcaalsay dmvlvdedev
241 nrmheslhlf nsicnhkffa atsivlflnk kdlfeekikk vhsicfpey dgnsnyddag
301 nyiksqfldl nmrkdvkeiy shmtcatdtq nvkfvdavt diiikenlkd cglf (서열 번호: 109)

```

도면7s

RPGR – 815개 아미노산
GenBank NP_000319

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaennpgkf wfkndvpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekvk laacgrnhtl vsteggnvya tggnnegqlg
121 lgdteerntf hvisfftseh kikqlsagsn tsaaltedgr lfmwgdnsseg qiglknavsnnv
181 cvpqqvvtigk pvsviscgyy hsafvttldge lyvfgepeng klglpnqllg nhrtplvlse
241 ipekviqvac ggehtvvltte navytfglgq fgqlglgtfl fetsepkvie nirdqtisyi
301 scgenhtali tdiglmtyfg dgrhgklglg lenftnhfip tlcsnflrfi vklvacggch
361 mvvfaaphrg vakeiefdei ndtclsvatf lpyssltsgn vlqrtlarm rrrererspd
421 sfsmrtrtlpp iegtlglslac flpnsvfprc sernlgesvl seqdlmqpee pdylldemtk
481 eaaidnsstsv eslgettdil nmthimslns nekslklspv qkqkkqqtig eltqdtalte
541 nddsdeyeem semkegkack qhvsqgfmt qpattieafs deeveipeek egaedskgng
601 ieegeveane envkvhggrk ekteilsddl tdkaedhefs kteelkledv deeinaenve
661 skkktvgdde svptgyhskt egaertndds saetiekkk anleeraice ynenpkgyml
721 ddadsssllei lensettpsk dmkktkkifl fkrvpsinqk ivknnneplp eiksigidqii
781 lksdnkdadq nhmsqnhqni pptnterrsk sctil (서열 번호: 110)

```

도면7t

RPGR – 646개 아미노산
GenBank CAB54002

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaennpgkf wfkndvpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekvk laacgrnhtl vsteggnvya tggnnegqlg
121 lgdteerntf hvisfftseh kikqlsagsn tsaaltedgr lfmwgdnsseg qiglknavsnnv
181 cvpqqvvtigk pvsviscgyy hsafvttldge lyvfgepeng klglpnqllg nhrtplvlse
241 ipekviqvac ggehtvvltte navytfglgq fgqlglgtfl fetsepkvie nirdqtisyi
301 scgenhtali tdiglmtyfg dgrhgklglg lenftnhfip tlcsnflrfi vklvacggch
361 mvvfaaphrg vakeiefdei ndtclsvatf lpyssltsgn vlqrtlarm rrrererspd
421 sfsmrtrtlpp iegtlglslac flpnsvfprc sernlgesvl seqdlmqpee pdylldemtk
481 eaaidnsstsv eslgettdil nmthimslns nekslklspv qkqkkqqtig eltqdtalte
541 nddsdeyeem semkegkack qhvsqgfmt qpattieafs deeveipeek egaedskgng
601 ieegeveane envkvhggrk ekteilsddl tdkaeysash sqivsv (서열 번호: 111)

```

도면7u

RPGR – 1152개 아미노산

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaennpgkf wfkndvpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekvk laacgrnhtl vsteggnvya tggnnegqlg
121 lgdteerntf hvisfftseh kikqlsagsn tsaaltedgr lfmwgdnsseg qiglknavsnnv
181 cvpqqvvtigk pvsviscgyy hsafvttldge lyvfgepeng klglpnqllg nhrtplvlse
241 ipekviqvac ggehtvvltte navytfglgq fgqlglgtfl fetsepkvie nirdqtisyi
301 scgenhtali tdiglmtyfg dgrhgklglg lenftnhfip tlcsnflrfi vklvacggch
361 mvvfaaphrg vakeiefdei ndtclsvatf lpyssltsgn vlqrtlarm rrrererspd
421 sfsmrtrtlpp iegtlglslac flpnsvfprc sernlgesvl seqdlmqpee pdylldemtk
481 eaaidnsstsv eslgettdil nmthimslns nekslklspv qkqkkqqtig eltqdtalte
541 nddsdeyeem semkegkack qhvsqgfmt qpattieafs deeveipeek egaedskgng
601 ieegeveane envkvhggrk ekteilsddl tdkaeysash sqivsv (서열 번호: 111)
661 eegssgaehwq deerekgek dkgemerpg egekelaeke ewkkrdgeeq egkeregghq
721 kernqemeeg geeehgegee eegdreeeee kegegkegee geevegerek eegerkkeer
781 agkeekgeee gdqgegeeee tegrgeekke ggevegegee egkgereeee egegeeeeeg
841 egeeegegee eeggeegkgee egeeegeeee geeggegeeee egegegeeee gegeeeeeeg
901 egegeeegeg egeeeegegk geegeeegeg egeeegegee gedgegegee eegewegeeee
961 egegegeeee egeeegegee geeegegeeg eeegeeeeee egegeeeeee gegeeeeeeg
1021 vegevegeeg egegeeeeee egeerekeeg egeenrrnre eeeeeeegkyq etgeeneerg
1081 dgeeykkvsk ikgsvkgykh ktyqkksvtn tqngngeqrs kmpvqskrl1 kngpsgskkf
1141 wnnvlphyle lk (서열 번호: 112)

```


도면7v

RPGR - 1020 개 아미노산

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaennpgkf wfkndvpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekvk laacgrnhtl vsteggnvya tggnnegqlg
121 lgdteerntf hviisfftseh kikqlsagsn tsaaltedgr lfmwgdnsseg qiglkvnsvv
181 cvpqqvtigk pvswiscgyy hsafvttedge lyvfgepeng klglpnqllg nhrtppqlvse
241 ipekviqvac ggehtvvltte navytfglgq fgqlglgtfl fetsepkvie nirdqtisiyi
301 scgenhtali tdiglmtyfg dgrhkgklglg lenftnhfip tlcsnflrfi vklvacggch
361 mvvfaaphrg vakeiefdei ndtclsatf lpyssltsgn vlqrtlarm rrrererspd
421 sfsmrtrtlpp iegtlglasac flpnsvfprc sernlqesvl seqdlmqpee pdylldemtk
481 eaeidnsstv eslgettdil nmthimsls neksklspv qkqkkqqtig eltqdtalte
541 nddsdeyeem semkegkack ghvsqgfmt qpattieafs deevgndtgq vgpqadtge
601 glqkevyrhe nnnvgdqla keiekesdgg hsqkesaeae idseketkla eiagmkdlre
661 rekstkkmsp ffgnlpdrgm nteseenkd vkkresckqd vifdseresv ekpdsymega
721 sesqggiadg fggpeaiefs sgekedeve tdqnirygrk lieqgneket kpiiskmak
781 ydfkcdrlse ipeekegae skngieeeg veaneenvkv hgrkrktei lsddltckae
841 dhesfkteel kledvdeen aenveskkkt vgddeavptg yhsktegaer tnddssaeti
901 ekkekanlee raiceynenp kgymlddads ssleilense ttpskdmkkt kkiiflkrvp
961 singkivknn neplpeiksi gdqiilkdsd kdadqnhmsq nhqnipptnt errrksctil ( 서열 번호: 113)

```

도면8a

AAV4 캡시드

GenBank NP_044927

```

1 mtdgylpdwl ednlsegvre wwalqpgapk pkanqqhqd arglvlpgyk ylgppngldk
61 gepvnaadaa alehdkaaydq qlkagdnpyl kynhadaefq qrlqgdtstfg gnlgravfqa
121 kkrvleplgl veqagetapq kkrpliespq qpdsstgigk kgkqpakkkk vfedetgagd
181 gpegstsga msddsemraa aggaaveggq gadgvgnasg dwhcdstws ghvtttstrt
241 wvlptynnhl ykrlgeslqs ntyngfstpw gyfdfnrfhc hfsprdwqrl innnwgmprk
301 amrvkifniq vkevttstnge ttvannltst vqifadssye lpyvmdagge gslppfpndv
361 fmvpggygcyg lvtgntsqqq tdrnafycle yfpsqmlrtg nnfeitysf kvpfhsmah
421 sqsldrlmnp lidqylwglq stttgttlna gtattntftkl rptnfsnfkk nwlpgpsikq
481 qgfsktanqn ykipatgsds likyethstl dgrwsaltpg ppmatagpad skfsnsqlif
541 agpkngnta tvpgtlifts eeelaatnat dtdmwgnlpg gdqsnslpt vdraltalgav
601 pgmvwgnrdi yyqgpiwaki phtdghfhs pliggfqlkh pppqifiknt pvpapattf
661 sstpvnsfit qystgqvsvq idweigkers krwnpevqft snyggqnsll wapdaagkyt
721 epraigtryl thhl ( 서열 번호: 114)

```

도면8b

전구 AAV 캡시드

```

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA
EFQERLQEDTSTFGGNLGRAVFAKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPEVPSQSRSPDSSTGIGKKGQPAKKRLNFGQTGDSESVDPQPLGEPGAP
SGLSGSTMAAGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHDSTWLGDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISSXXGXTNDNHYFGYSTPWGYFDENRFCHFS
PRDWQRLINNNGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLTSTQVFSDEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTNNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPSQMLRTGNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLXRTQSTGGTAGXXELLFSQXGFXMSXQAKNWLPGPCYRQQRV
SKTLXQNNNSNFAWTGATKYHLNGRXSLVNPVAMATHKDDEXXRFFPSSGVLIFGKXGAGXNNTXLXNVMTXEEEIKTTNVEVATEXYGVVAXNLQSS
NTAPXFGXVNSQALPGMVWQNRDVLQGGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTVPFANPFXFXAKFASFITQYSTGQVSVIEIW
ELQKENSRRWNPEIQYTSNYAKSXNVDFAVXXGXYXEPRIPIGTRYLTRNL ( 서열 번호: 115)

```

(X는 임의의 아미노산임)

도면9

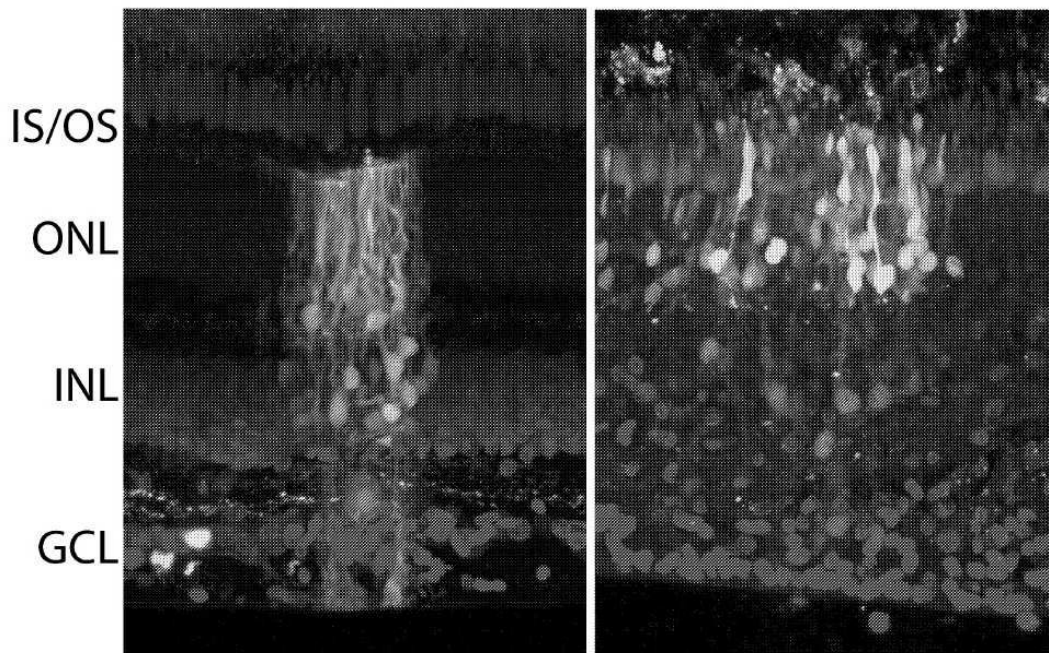
표 1				
ONL				
리드들의 배수 증가				
	삽입	소스 라이브러리	구역	
(서열 번호: 29) 63.79919679	LQRGVRIPSVLEVNGQ	LS588	중심	
(서열 번호: 30) 7.153386879	LQKADRQPGVVVNCQ	LS588	말초	
(서열 번호: 24) 2.181299886	TGLDATRDHGLSPVTGT	Anc-7mer	중심	
(서열 번호: 26) 1.975644028	NGAVADYTRGLSPATGT	Anc-7mer	말초	
1.558702536	7m8	7m8	대조	
(서열 번호: 28) 1.500800454	LQKNARPASTESVNFQ	LS588	중심	
(서열 번호: 27) 1.371471857	TGGDPTRGTGLSPVTGA	Anc-7mer	말초	
1.181900886	k916	k916	대조	
1.180138343	AAV24YF+	AAV24YF+	대조	
1.096454525	AAV2	AAV2	대조	
(서열 번호: 25) 1.040515096	TGSDGTRDHGLSPVTWT	Anc-7mer	중심	
(서열 번호: 30) 0.915832658	LQRGNRPVTTADVNTQ	LS588	말초	
(서열 번호: 5) 0.821793827	QAHQDTTKNA	AAV2-7mer	말초	
0.565046307	k912	k912	대조	
(서열 번호: 21) 0.562635287	TGVMHSQASGLS	AAV5-7mer	말초	
0.500833298	k91	k91	대조	
(서열 번호: 35) 0.387792793	LALIQDSMRA	AAV2-7mer	중심	
(서열 번호: 20) 0.377253299	TVVSTQAGIGLS	AAV5-7mer	말초	
(서열 번호: 23) 0.346854635	TGSDMAHGTGLS	AAV5-7mer most	대조	
(서열 번호: 22) 0.34669906	TGDGSPAAPGLS	어번던트	중심	
(서열 번호: 100) 0.324308359	TGMHVTMMAGLN	RPE-AAV5-7mer	중심	
(서열 번호: 2) 0.298540099	LANQEHVKNA	AAV5-7mer	말초	
0.258738252	AAV5	AAV2-7mer	대조	
(서열 번호: 4) 0.238979892	LTHQDTTKNA	AAV5	중심	
(서열 번호: 99) 0.161482878	TGGHGSAPDGLS	AAV2-7mer	중심	
(서열 번호: 9) 0.141133263	TGGHDSLDGLS	RPE-AAV4-7mer	말초	
(서열 번호: 98) 0.136923607	TGDGGTTMNGLS	AAV4-7mer	대조	
(서열 번호: 8) 0.128082381	TSPYSGSSDGLS	AAV4-7mer most	말초	
(서열 번호: 6) 0.090871196	TGVMRSTNSGLN	어번던트	중심	
0.057446852	AAV4	AAV4-7mer	대조	

도면10

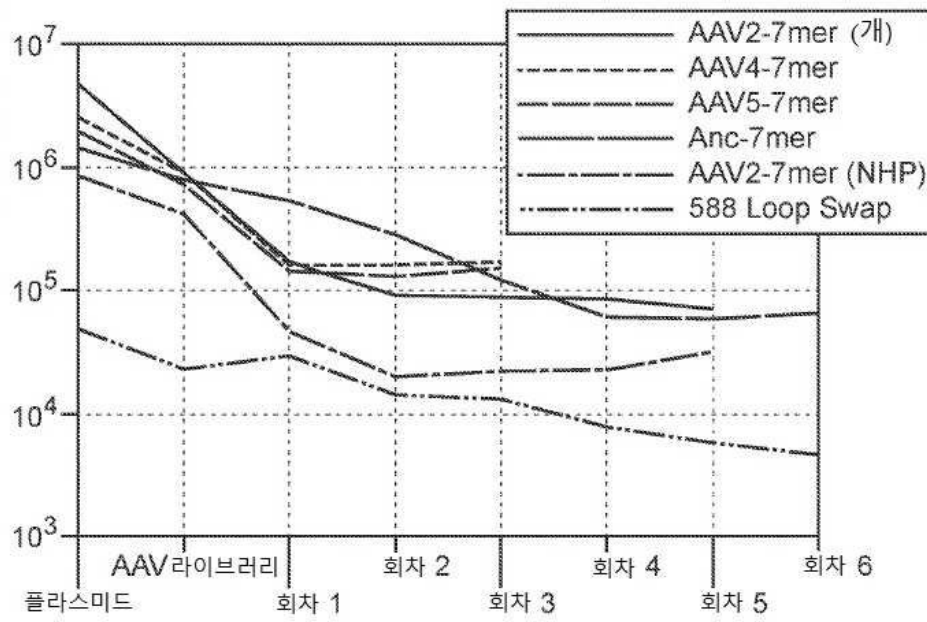
표 2

RPE		삽입	소스 라이브러리	구역
(서열 번호: 29)	33.65598086	LQRGVRIPSVLEVNGQ	LS588	중심
(서열 번호: 35)	4.627963274	LALIQDSMRA	AAV2-7mer	중심
(서열 번호: 4)	4.155171929	LTHQDTTKNA	AAV2-7mer	중심
(서열 번호: 5)	3.418111986	QAHQDTTKNA	AAV2-7mer	말초
	3.307311067	k91	k91	대조
(서열 번호: 2)	2.250383296	LANQEHVKNA	AAV2-7mer	말초
(서열 번호: 26)	1.553340346	NGAVADYTRGLSPATGT	Anc-7mer	말초
(서열 번호: 24)	1.039956858	TGLDATRDHGLSPVTGT	Anc-7mer	중심
(서열 번호: 31)	0.98426325	LQKADRQPGVVVNCQ	LS588	말초
(서열 번호: 30)	0.691860699	LQRGNRPVTTADVNTQ	LS588	말초
	0.584426815	k916	k916	대조
	0.569675877	AAV24YF+	AAV24YF+	대조
	0.563819035	AAV2	AAV2	대조
(서열 번호: 28)	0.515236441	LQKNARPASTESVNFQ	LS588	중심
(서열 번호: 27)	0.475479014	TGGDPTRGTGLSPVTGA	Anc-7mer	말초
(서열 번호: 25)	0.474443207	TGSDGTRDHGLSPVTWT	Anc-7mer	중심
(서열 번호: 21)	0.405199224	TGVMHSQASGLS	AAV5-7mer	말초
(서열 번호: 9)	0.337284091	TGGHDSLDGLS	AAV4-7mer	말초
(서열 번호: 99)	0.334179068	TGGHGSAPDGLS	RPE-AAV4-7mer	중심
(서열 번호: 8)	0.292104518	TSPYSGSSDGLS	AAV4-7mer	말초
	0.25410362	AAV5	AAV5	대조
			AAV4-7mer most	
(서열 번호: 98)	0.208508888	TGDGGTTMNGLS	어번던트	대조
	0.195373303	7m8	7m8	대조
	0.175139543	k912	k912	대조
	0.171857536	AAV4	AAV4	대조
			AAV5-7mer most	
(서열 번호: 23)	0.157923226	TGSDMAHGTGLS	어번던트	대조
(서열 번호: 20)	0.115992687	TVVSTQAGIGLS	AAV5-7mer	말초
(서열 번호: 6)	0.115792655	TGVMRSTNSGLN	AAV4-7mer	중심
(서열 번호: 22)	0.046990066	TGDGSPAAPGLS	RPE-AAV5-7mer	중심
(서열 번호: 100)	0.035004376	TGMHVTMMAGLN	AAV5-7mer	중심

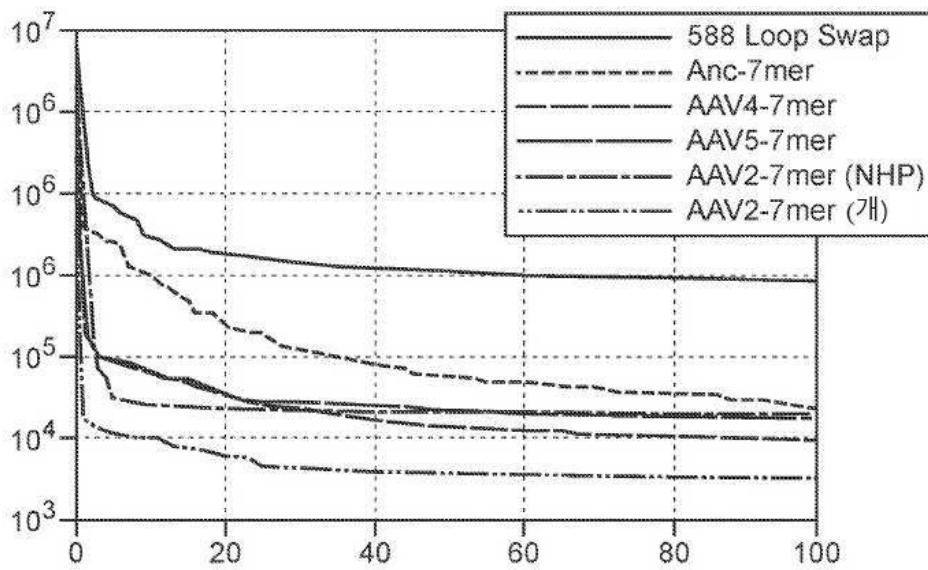
도면11



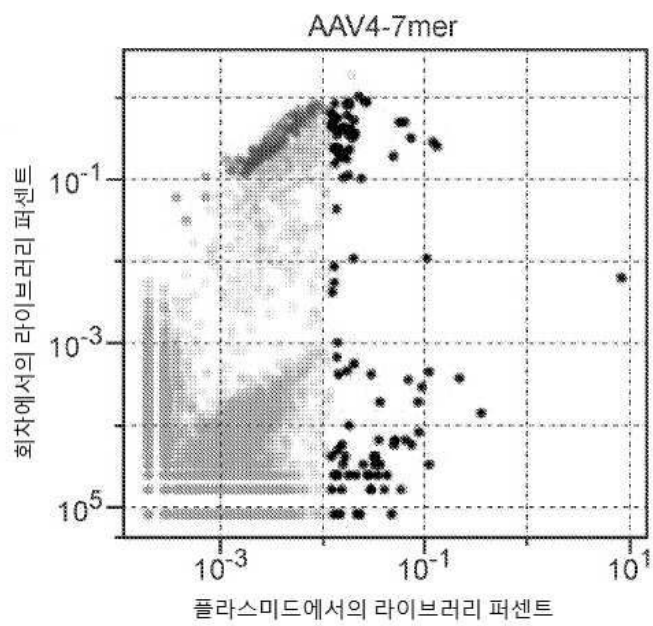
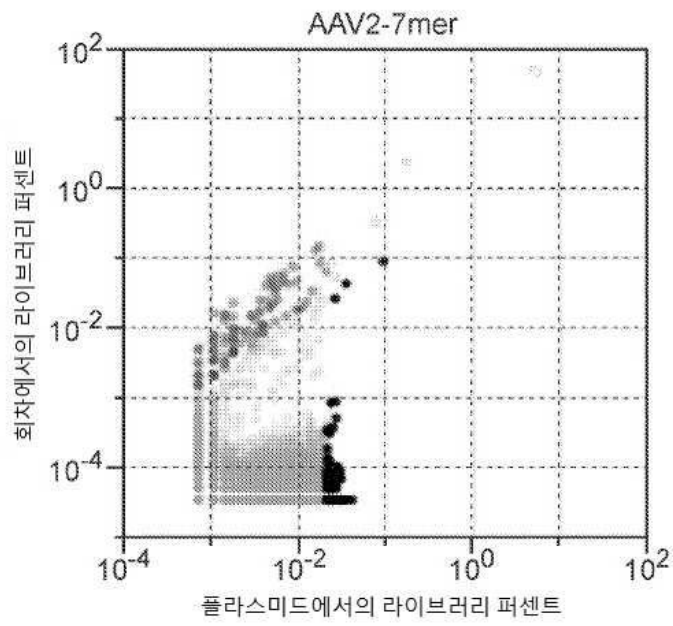
도면12a



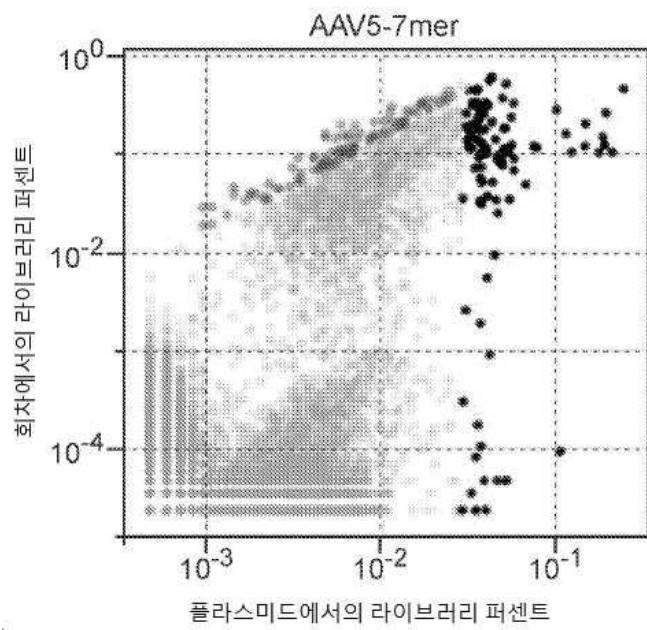
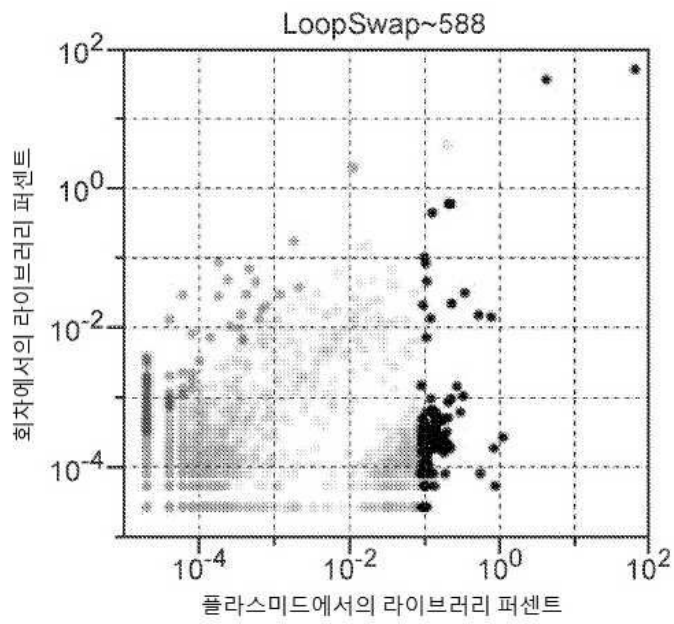
도면12b



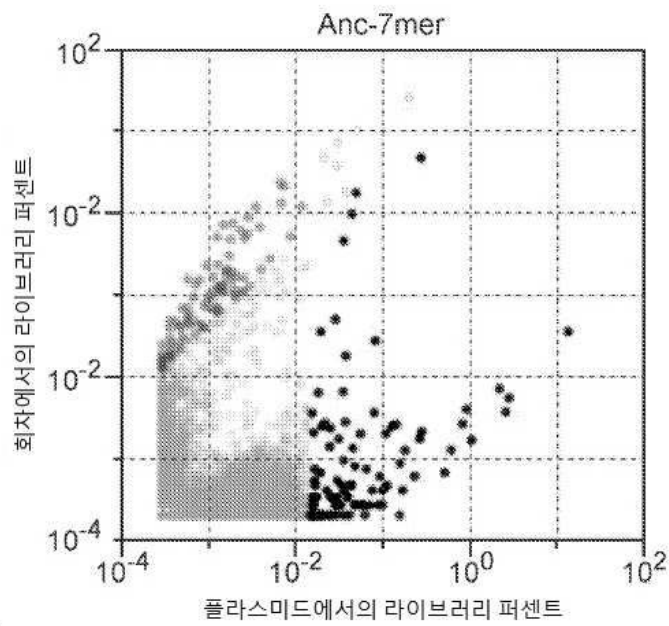
도면12ca



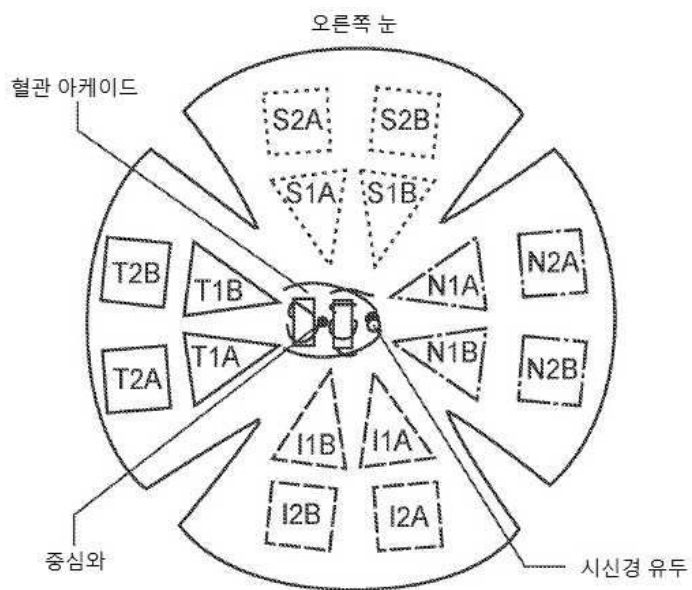
도면12cb



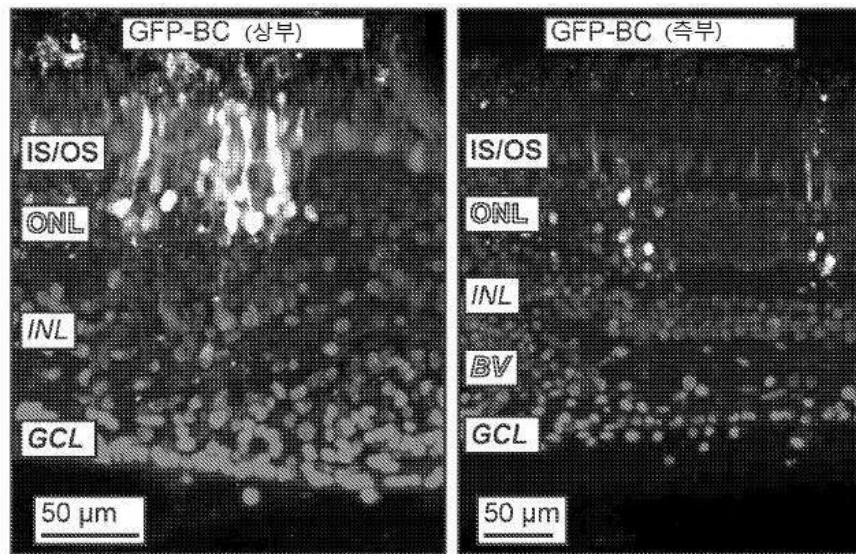
도면12cc



도면12d



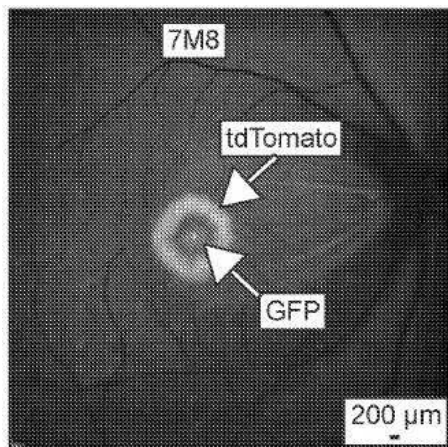
도면12e



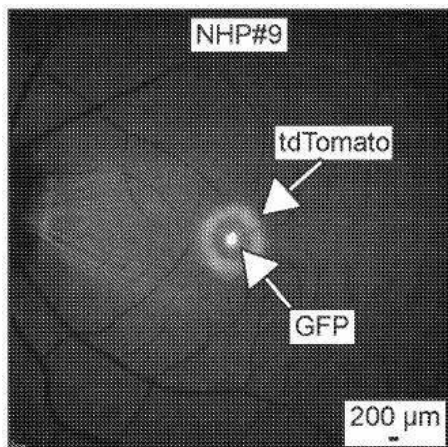
도면12f

NHP 외부 망막	
(33.66)	LQRGVRIPSVLEVNGQ
(4.63)	LALIQDSMRA
(4.16)	LTHQDTTKNA
(3.42)	QAHQDTTKNA
(3.31)	LAHQDTTKNA
(2.25)	LANQEHVKNA
(1.55)	NGAVADYTRGLSPATGT
(1.04)	TGLDATRDHGLSPVTGT
(0.98)	LQKADRQPGVVVNCQ
(0.69)	LQRGNRPVTTADVNTQ
(0.58)	PAPQDTTKKA
(0.57)	AAV24YF+
(0.56)	AAV2 대조
(0.52)	LQKNARPASTESVNFQ
(0.48)	TGGDPTRGTGLSPVTGA
(0.47)	TGSDGTRDHGLSPVTWT
(0.41)	TGVMHSQASGLS
(0.34)	TGGHDSSLDGLS
(0.25)	AAV5 대조
(0.20)	LALGETTRPA
(0.18)	LAPDSTTRSA
(0.17)	AAV4 대조
(0.12)	TVVSTQAGIGLS

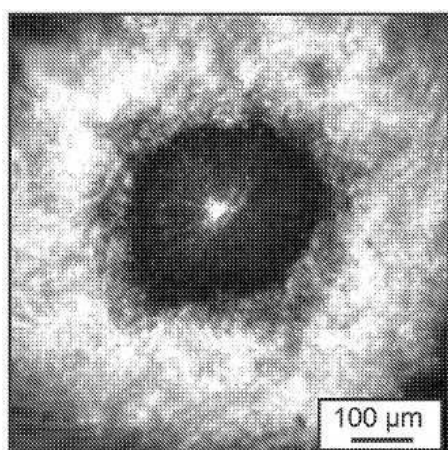
도면13a



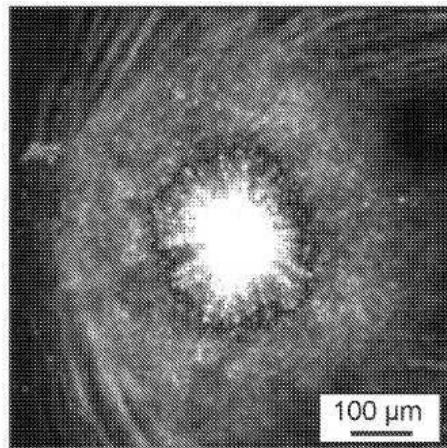
도면13b



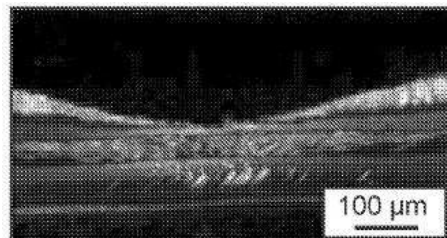
도면13c



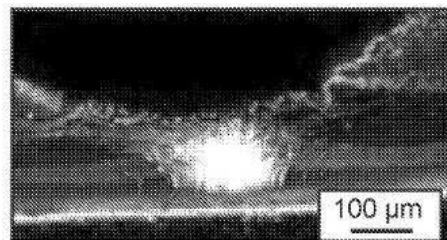
도면13d



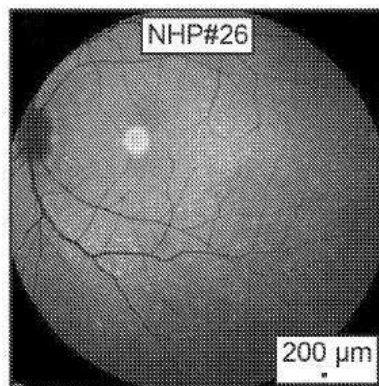
도면13e



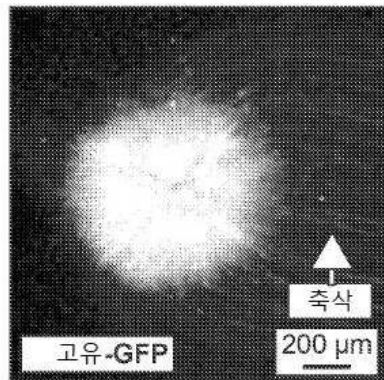
도면13f



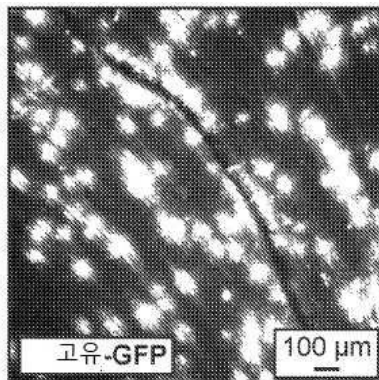
도면13g



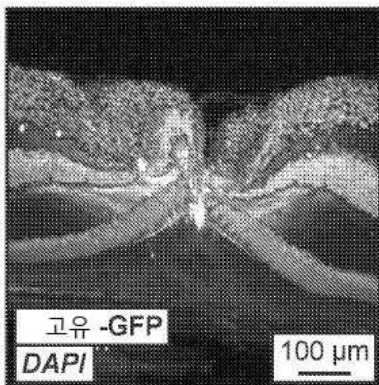
도면13h



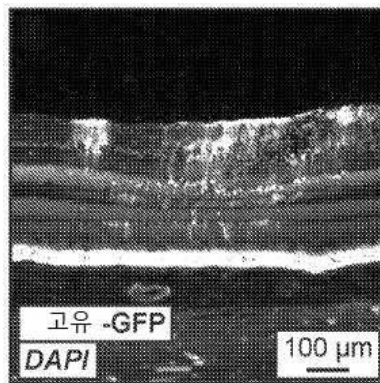
도면13i



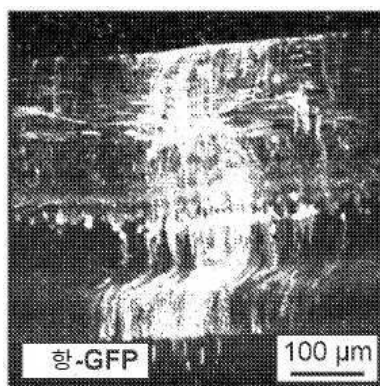
도면13j



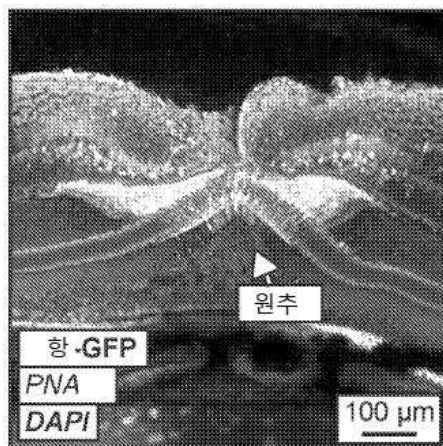
도면13k



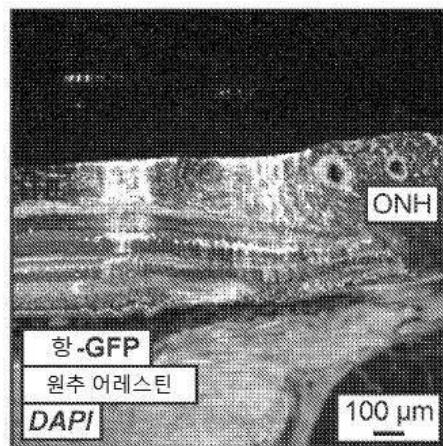
도면13l



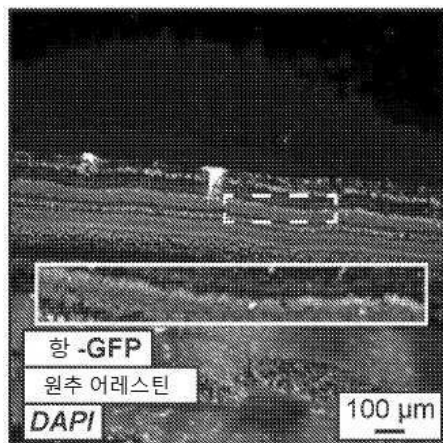
도면13m



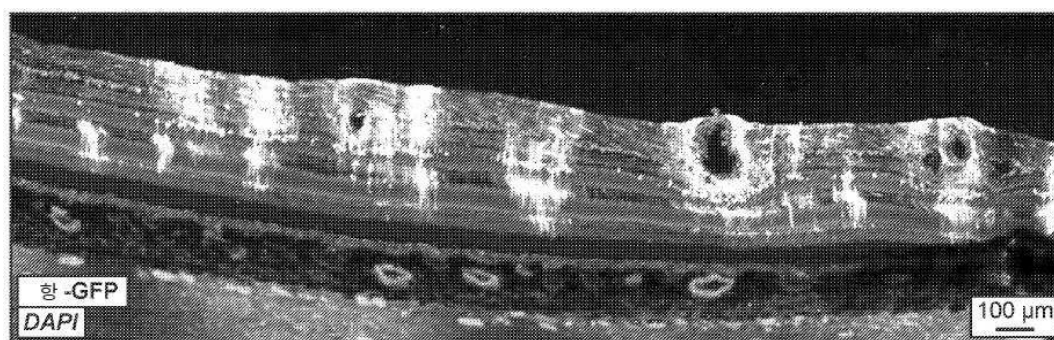
도면13n



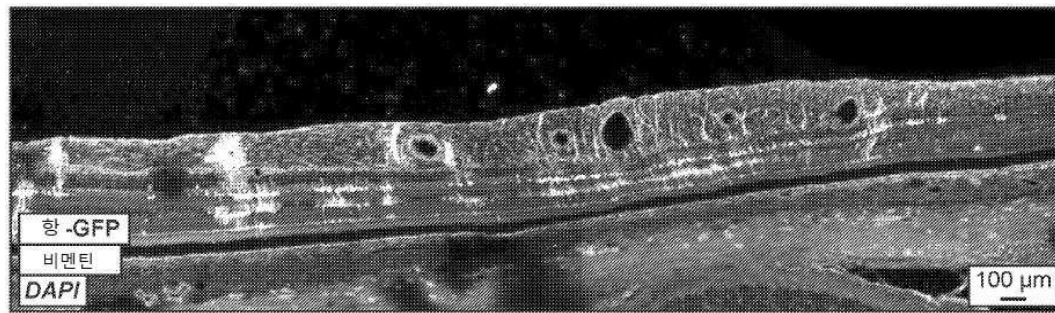
도면13o



도면13p



도면13q



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> University of California - Berkeley

Schaffer, David V

Byrne, Leah C

Day, Timothy

Flannery, John G

<120> Adeno-Associated Virus Virions with Variant Capsid and Methods of
Use Thereof

<130> BERK-355WO

<150> US 62/535,042

<151> 2017-07-20

<150> US 62/527,871

<151> 2017-06-30

<160> 143

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 733

<212> PRT

<213> Adeno-associated virus 2

<400> 1

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
725 730

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 2

Leu Ala Asn Gln Glu His Val Lys Asn Ala

1 5 10

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 3

cgcaacagga agcaacaccg

20

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 4

Leu Thr His Gln Asp Thr Thr Lys Asn Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 5

Gln Ala His Gln Asp Thr Thr Lys Asn Ala

1 5 10

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 6

Thr Gly Val Met Arg Ser Thr Asn Ser Gly Leu Asn

1 5 10

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 7

Thr Gly Glu Val Asp Leu Ala Gly Gly Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 8

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 8

Thr Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 9

Thr Gly Gly His Asp Ser Ser Leu Asp Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 10

<211> 224

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Ser Arg Lys Ile Glu Gly Phe Leu Leu Leu Leu Phe Gly Tyr

1 5 10 15

Glu Ala Thr Leu Gly Leu Ser Ser Thr Glu Asp Glu Gly Glu Asp Pro

20 25 30

Trp Tyr Gln Lys Ala Cys Lys Cys Asp Cys Gln Gly Gly Pro Asn Ala

35 40 45

Leu Trp Ser Ala Gly Ala Thr Ser Leu Asp Cys Ile Pro Glu Cys Pro

50 55 60

Tyr His Lys Pro Leu Gly Phe Glu Ser Gly Glu Val Thr Pro Asp Gln

65 70 75 80

Ile Thr Cys Ser Asn Pro Glu Gln Tyr Val Gly Trp Tyr Ser Ser Trp

85 90 95

Thr Ala Asn Lys Ala Arg Leu Asn Ser Gln Gly Phe Gly Cys Ala Trp

100 105 110

Leu Ser Lys Phe Gln Asp Ser Ser Gln Trp Leu Gln Ile Asp Leu Lys

115 120 125

Glu Ile Lys Val Ile Ser Gly Ile Leu Thr Gln Gly Arg Cys Asp Ile

130 135 140

Asp Glu Trp Met Thr Lys Tyr Ser Val Gln Tyr Arg Thr Asp Glu Arg

145 150 155 160

Leu Asn Trp Ile Tyr Tyr Lys Asp Gln Thr Gly Asn Asn Arg Val Phe

165 170 175

Tyr Gly Asn Ser Asp Arg Thr Ser Thr Val Gln Asn Leu Leu Arg Pro

180 185 190

Pro Ile Ile Ser Arg Phe Ile Arg Leu Ile Pro Leu Gly Trp His Val

195 200 205

Arg Ile Ala Ile Arg Met Glu Leu Leu Glu Cys Val Ser Lys Cys Ala

210 215 220

<210> 11

<211> 247

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Thr Ile Leu Phe Leu Thr Met Val Ile Ser Tyr Phe Gly Cys Met

1 5 10 15

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

 His Val Ile Glu Glu Leu Leu Asp Glu Asp His Lys Val Arg Pro Asn
 65 70 75 80
 Glu Glu Asn Asn Lys Asp Ala Asp Leu Tyr Thr Ser Arg Val Met Leu
 85 90 95
 Ser Ser Gln Val Pro Leu Glu Pro Pro Leu Leu Phe Leu Leu Glu Glu
 100 105 110
 Tyr Lys Asn Tyr Leu Asp Ala Ala Asn Met Ser Met Met Val Leu Arg
 115 120 125

 His Ser Asp Pro Ala Arg Arg Gly Glu Leu Ser Val Cys Asp Ser Ile
 130 135 140
 Ser Glu Trp Val Thr Ala Ala Asp Lys Lys Thr Ala Val Asp Met Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Thr Val Thr Val Leu Glu Lys Val Pro Val Ser Lys Gly Gln
 165 170 175
 Leu Lys Gln Tyr Phe Tyr Glu Thr Lys Cys Asn Pro Met Gly Tyr Thr
 180 185 190

 Lys Glu Gly Cys Arg Gly Ile Asp Lys Arg His Trp Asn Ser Gln Cys
 195 200 205
 Arg Thr Thr Gln Ser Tyr Val Arg Ala Leu Thr Met Asp Ser Lys Lys
 210 215 220
 Arg Ile Gly Trp Arg Phe Ile Arg Ile Asp Thr Ser Cys Val Cys Thr
 225 230 235 240
 Leu Thr Ile Lys Arg Gly Arg
 245

<210> 12

<211> 533

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ser Ile Gln Val Glu His Pro Ala Gly Gly Tyr Lys Lys Leu Phe

1 5 10 15

Glu Thr Val Glu Glu Leu Ser Ser Pro Leu Thr Ala His Val Thr Gly

20 25 30

Arg Ile Pro Leu Trp Leu Thr Gly Ser Leu Leu Arg Cys Gly Pro Gly

35 40 45

Leu Phe Glu Val Gly Ser Glu Pro Phe Tyr His Leu Phe Asp Gly Gln

50 55 60

Ala Leu Leu His Lys Phe Asp Phe Lys Glu Gly His Val Thr Tyr His

65 70 75 80

Arg Arg Phe Ile Arg Thr Asp Ala Tyr Val Arg Ala Met Thr Glu Lys

85 90 95

Arg Ile Val Ile Thr Glu Phe Gly Thr Cys Ala Phe Pro Asp Pro Cys

100 105 110

Lys Asn Ile Phe Ser Arg Phe Phe Ser Tyr Phe Arg Gly Val Glu Val

115 120 125

Thr Asp Asn Ala Leu Val Asn Val Tyr Pro Val Gly Glu Asp Tyr Tyr

130 135 140

Ala Cys Thr Glu Thr Asn Phe Ile Thr Lys Ile Asn Pro Glu Thr Leu

145 150 155 160

Glu Thr Ile Lys Gln Val Asp Leu Cys Asn Tyr Val Ser Val Asn Gly

165 170 175

Ala Thr Ala His Pro His Ile Glu Asn Asp Gly Thr Val Tyr Asn Ile

180 185 190

Gly Asn Cys Phe Gly Lys Asn Phe Ser Ile Ala Tyr Asn Ile Val Lys

195 200 205

Ile Pro Pro Leu Gln Ala Asp Lys Glu Asp Pro Ile Ser Lys Ser Glu

210 215 220

Ile Val Val Gln Phe Pro Cys Ser Asp Arg Phe Lys Pro Ser Tyr Val
 225 230 235 240
 His Ser Phe Gly Leu Thr Pro Asn Tyr Ile Val Phe Val Glu Thr Pro
 245 250 255

 Val Lys Ile Asn Leu Phe Lys Phe Leu Ser Ser Trp Ser Leu Trp Gly
 260 265 270
 Ala Asn Tyr Met Asp Cys Phe Glu Ser Asn Glu Thr Met Gly Val Trp
 275 280 285
 Leu His Ile Ala Asp Lys Lys Arg Lys Lys Tyr Leu Asn Asn Lys Tyr
 290 295 300
 Arg Thr Ser Pro Phe Asn Leu Phe His His Ile Asn Thr Tyr Glu Asp
 305 310 315 320

 Asn Gly Phe Leu Ile Val Asp Leu Cys Cys Trp Lys Gly Phe Glu Phe
 325 330 335
 Val Tyr Asn Tyr Leu Tyr Leu Ala Asn Leu Arg Glu Asn Trp Glu Glu
 340 345 350
 Val Lys Lys Asn Ala Arg Lys Ala Pro Gln Pro Glu Val Arg Arg Tyr
 355 360 365
 Val Leu Pro Leu Asn Ile Asp Lys Ala Asp Thr Gly Lys Asn Leu Val
 370 375 380

 Thr Leu Pro Asn Thr Thr Ala Thr Ala Ile Leu Cys Ser Asp Glu Thr
 385 390 395 400
 Ile Trp Leu Glu Pro Glu Val Leu Phe Ser Gly Pro Arg Gln Ala Phe
 405 410 415
 Glu Phe Pro Gln Ile Asn Tyr Gln Lys Tyr Cys Gly Lys Pro Tyr Thr
 420 425 430
 Tyr Ala Tyr Gly Leu Gly Leu Asn His Phe Val Pro Asp Arg Leu Cys
 435 440 445

 Lys Leu Asn Val Lys Thr Lys Glu Thr Trp Val Trp Gln Glu Pro Asp
 450 455 460
 Ser Tyr Pro Ser Glu Pro Ile Phe Val Ser His Pro Asp Ala Leu Glu

465 470 475 480
 Glu Asp Asp Gly Val Val Leu Ser Val Val Val Ser Pro Gly Ala Gly
 485 490 495
 Gln Lys Pro Ala Tyr Leu Leu Ile Leu Asn Ala Lys Asp Leu Ser Glu
 500 505 510

 Val Ala Arg Ala Glu Val Glu Ile Asn Ile Pro Val Thr Phe His Gly
 515 520 525
 Leu Phe Lys Lys Ser
 530
 <210> 13
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 Met Ala Leu Leu Lys Val Lys Phe Asp Gln Lys Lys Arg Val Lys Leu
 1 5 10 15
 Ala Gln Gly Leu Trp Leu Met Asn Trp Phe Ser Val Leu Ala Gly Ile
 20 25 30

 Ile Ile Phe Ser Leu Gly Leu Phe Leu Lys Ile Glu Leu Arg Lys Arg
 35 40 45
 Ser Asp Val Met Asn Asn Ser Glu Ser His Phe Val Pro Asn Ser Leu
 50 55 60
 Ile Gly Met Gly Val Leu Ser Cys Val Phe Asn Ser Leu Ala Gly Lys
 65 70 75 80
 Ile Cys Tyr Asp Ala Leu Asp Pro Ala Lys Tyr Ala Arg Trp Lys Pro
 85 90 95

 Trp Leu Lys Pro Tyr Leu Ala Ile Cys Val Leu Phe Asn Ile Ile Leu
 100 105 110
 Phe Leu Val Ala Leu Cys Cys Phe Leu Leu Arg Gly Ser Leu Glu Asn
 115 120 125
 Thr Leu Gly Gln Gly Leu Lys Asn Gly Met Lys Tyr Tyr Arg Asp Thr
 130 135 140

Asp Thr Pro Gly Arg Cys Phe Met Lys Lys Thr Ile Asp Met Leu Gln
145 150 155 160

Ile Glu Phe Lys Cys Cys Gly Asn Asn Gly Phe Arg Asp Trp Phe Glu
165 170 175

Ile Gln Trp Ile Ser Asn Arg Tyr Leu Asp Phe Ser Ser Lys Glu Val
180 185 190

Lys Asp Arg Ile Lys Ser Asn Val Asp Gly Arg Tyr Leu Val Asp Gly
195 200 205

Val Pro Phe Ser Cys Cys Asn Pro Ser Ser Pro Arg Pro Cys Ile Gln
210 215 220

Tyr Gln Ile Thr Asn Asn Ser Ala His Tyr Ser Tyr Asp His Gln Thr
225 230 235 240

Glu Glu Leu Asn Leu Trp Val Arg Gly Cys Arg Ala Ala Leu Leu Ser
245 250 255

Tyr Tyr Ser Ser Leu Met Asn Ser Met Gly Val Val Thr Leu Leu Ile
260 265 270

Trp Leu Phe Glu Val Thr Ile Thr Ile Gly Leu Arg Tyr Leu Gln Thr
275 280 285

Ser Leu Asp Gly Val Ser Asn Pro Glu Glu Ser Glu Ser Glu Ser Gln
290 295 300

Gly Trp Leu Leu Glu Arg Ser Val Pro Glu Thr Trp Lys Ala Phe Leu
305 310 315 320

Glu Ser Val Lys Lys Leu Gly Lys Gly Asn Gln Val Glu Ala Glu Gly
325 330 335

Ala Asp Ala Gly Gln Ala Pro Glu Ala Gly
340 345

<210> 14

<211> 470

<212>

PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

245 250 255

Val Lys Pro Glu Leu Thr Ala Ala Leu Arg Asp Ile Arg Ala Gln Tyr

260 265 270

Glu Ser Ile Ala Ala Lys Asn Leu Gln Glu Ala Glu Glu Trp Tyr Lys

275 280 285

Ser Lys Tyr Ala Asp Leu Ser Asp Ala Ala Asn Arg Asn His Glu Ala

290 295 300

Leu Arg Gln Ala Lys Gln Glu Met Asn Glu Ser Arg Arg Gln Ile Gln

305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Glu Val Asp Gly Leu Arg Gly Thr Asn Glu Ala Leu

325 330 335

Leu Arg Gln Leu Arg Glu Leu Glu Glu Gln Phe Ala Leu Glu Ala Gly

340 345 350

Gly Tyr Gln Ala Gly Ala Ala Arg Leu Glu Glu Glu Leu Arg Gln Leu

355 360 365

Lys Glu Glu Met Ala Arg His Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Asn

370 375 380

Val Lys Met Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu

385 390 395 400

Glu Gly Glu Glu Ser Arg Ile Ser Val Pro Val His Ser Phe Ala Ser

405 410 415

Leu Asn Ile Lys Thr Thr Val Pro Glu Val Glu Pro Pro Gln Asp Ser

420 425 430

His Ser Arg Lys Thr Val Leu Ile Lys Thr Ile Glu Thr Arg Asn Gly

435 440 445

Glu Val Val Thr Glu Ser Gln Lys Glu Gln Arg Ser Glu Leu Asp Lys

450 455 460

Ser Ser Ala His Ser Tyr

465 470

<210> 15

<211> 1286

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ser His Leu Val Asp Pro Thr Ser Gly Asp Leu Pro Val Arg Asp

1 5 10 15

Ile Asp Ala Ile Pro Leu Val Leu Pro Ala Ser Lys Gly Lys Asn Met

20 25 30

Lys Thr Gln Pro Pro Leu Ser Arg Met Asn Arg Glu Glu Leu Glu Asp

35 40 45

Ser Phe Phe Arg Leu Arg Glu Asp His Met Leu Val Lys Glu Leu Ser

50 55 60

Trp Lys Gln Gln Asp Glu Ile Lys Arg Leu Arg Thr Thr Leu Leu Arg

65 70 75 80

Leu Thr Ala Ala Gly Arg Asp Leu Arg Val Ala Glu Glu Ala Ala Pro

85 90 95

Leu Ser Glu Thr Ala Arg Arg Gly Gln Lys Ala Gly Trp Arg Gln Arg

100 105 110

Leu Ser Met His Gln Arg Pro Gln Met His Arg Leu Gln Gly His Phe

115 120 125

His Cys Val Gly Pro Ala Ser Pro Arg Arg Ala Gln Pro Arg Val Gln

130 135 140

Val Gly His Arg Gln Leu His Thr Ala Gly Ala Pro Val Pro Glu Lys

145 150 155 160

Pro Lys Arg Gly Pro Arg Asp Arg Leu Ser Tyr Thr Ala Pro Pro Ser

165 170 175

Phe Lys Glu His Ala Thr Asn Glu Asn Arg Gly Glu Val Ala Ser Lys

180 185 190

Pro Ser Glu Leu Val Ser Gly Ser Asn Ser Ile Ile Ser Phe Ser Ser

195 200 205

Val Ile Ser Met Ala Lys Pro Ile Gly Leu Cys Met Pro Asn Ser Ala

210 215 220

His Ile Met Ala Ser Asn Thr Met Gln Val Glu Glu Pro Pro Lys Ser
 225 230 235 240
 Pro Glu Lys Met Trp Pro Lys Asp Glu Asn Phe Glu Gln Arg Ser Ser
 245 250 255
 Leu Glu Cys Ala Gln Lys Ala Ala Glu Leu Arg Ala Ser Ile Lys Glu
 260 265 270
 Lys Val Glu Leu Ile Arg Leu Lys Lys Leu Leu His Glu Arg Asn Ala
 275 280 285

 Ser Leu Val Met Thr Lys Ala Gln Leu Thr Glu Val Gln Glu Ala Tyr
 290 295 300
 Glu Thr Leu Leu Gln Lys Asn Gln Gly Ile Leu Ser Ala Ala His Glu
 305 310 315 320
 Ala Leu Leu Lys Gln Val Asn Glu Leu Arg Ala Glu Leu Lys Glu Glu
 325 330 335
 Ser Lys Lys Ala Val Ser Leu Lys Ser Gln Leu Glu Asp Val Ser Ile
 340 345 350

 Leu Gln Met Thr Leu Lys Glu Phe Gln Glu Arg Val Glu Asp Leu Glu
 355 360 365
 Lys Glu Arg Lys Leu Leu Asn Asp Asn Tyr Asp Lys Leu Leu Glu Ser
 370 375 380
 Met Leu Asp Ser Ser Asp Ser Ser Ser Gln Pro His Trp Ser Asn Glu
 385 390 395 400
 Leu Ile Ala Glu Gln Leu Gln Gln Gln Val Ser Gln Leu Gln Asp Gln
 405 410 415

 Leu Asp Ala Glu Leu Glu Asp Lys Arg Lys Val Leu Leu Glu Leu Ser
 420 425 430
 Arg Glu Lys Ala Gln Asn Glu Asp Leu Lys Leu Glu Val Thr Asn Ile
 435 440 445
 Leu Gln Lys His Lys Gln Glu Val Glu Leu Leu Gln Asn Ala Ala Thr
 450 455 460
 Ile Ser Gln Pro Pro Asp Arg Gln Ser Glu Pro Ala Thr His Pro Ala

465	470						475						480						
Val	Leu	Gln	Glu	Asn	Thr	Gln	Ile	Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Lys	Asn	Gln				
485						490						495							
Glu	Glu	Lys	Lys	Leu	Ser	Gln	Val	Leu	Asn	Glu	Leu	Gln	Val	Ser	His				
500						505						510							
Ala	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Thr	Arg	Asp	Met	Leu	Ile	Leu				
515						520						525							
Gln	Arg	Lys	Ile	Asn	Val	Cys	Tyr	Gln	Glu	Glu	Leu	Glu	Ala	Met	Met				
530						535						540							
Thr	Lys	Ala	Asp	Asn	Asp	Asn	Arg	Asp	His	Lys	Glu	Lys	Leu	Glu	Arg				
545						550						555						560	
Leu	Thr	Arg	Leu	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Asn	Arg	Ile	Lys	Gln	Leu	Glu				
565						570						575							
Gly	Ile	Leu	Arg	Ser	His	Asp	Leu	Pro	Thr	Ser	Glu	Gln	Leu	Lys	Asp				
580						585						590							
Val	Ala	Tyr	Gly	Thr	Arg	Pro	Leu	Ser	Leu	Cys	Leu	Glu	Thr	Leu	Pro				
595						600						605							
Ala	His	Gly	Asp	Glu	Asp	Lys	Val	Asp	Ile	Ser	Leu	Leu	His	Gln	Gly				
610						615						620							
Glu	Asn	Leu	Phe	Glu	Leu	His	Ile	His	Gln	Ala	Phe	Leu	Thr	Ser	Ala				
625						630						635						640	
Ala	Leu	Ala	Gln	Ala	Gly	Asp	Thr	Gln	Pro	Thr	Thr	Phe	Cys	Thr	Tyr				
645						650						655							
Ser	Phe	Tyr	Asp	Phe	Glu	Thr	His	Cys	Thr	Pro	Leu	Ser	Val	Gly	Pro				
660						665						670							
Gln	Pro	Leu	Tyr	Asp	Phe	Thr	Ser	Gln	Tyr	Val	Met	Glu	Thr	Asp	Ser				
675						680						685							
Leu	Phe	Leu	His	Tyr	Leu	Gln	Glu	Ala	Ser	Ala	Arg	Leu	Asp	Ile	His				
690						695						700							
Gln	Ala	Met	Ala	Ser	Glu	His	Ser	Thr	Leu	Ala	Ala	Gly	Trp	Ile	Cys				
705						710						715						720	

Phe Asp Arg Val Leu Glu Thr Val Glu Lys Val His Gly Leu Ala Thr
 725 730 735

 Leu Ile Gly Ala Gly Gly Glu Glu Phe Gly Val Leu Glu Tyr Trp Met
 740 745 750
 Arg Leu Arg Phe Pro Ile Lys Pro Ser Leu Gln Ala Cys Asn Lys Arg
 755 760 765
 Lys Lys Ala Gln Val Tyr Leu Ser Thr Asp Val Leu Gly Gly Arg Lys
 770 775 780
 Ala Gln Glu Glu Glu Phe Arg Ser Glu Ser Trp Glu Pro Gln Asn Glu
 785 790 795 800

 Leu Trp Ile Glu Ile Thr Lys Cys Cys Gly Leu Arg Ser Arg Trp Leu
 805 810 815
 Gly Thr Gln Pro Ser Pro Tyr Ala Val Tyr Arg Phe Phe Thr Phe Ser
 820 825 830
 Asp His Asp Thr Ala Ile Ile Pro Ala Ser Asn Asn Pro Tyr Phe Arg
 835 840 845
 Asp Gln Ala Arg Phe Pro Val Leu Val Thr Ser Asp Leu Asp His Tyr
 850 855 860

 Leu Arg Arg Glu Ala Leu Ser Ile His Val Phe Asp Asp Glu Asp Leu
 865 870 875 880
 Glu Pro Gly Ser Tyr Leu Gly Arg Ala Arg Val Pro Leu Leu Pro Leu
 885 890 895
 Ala Lys Asn Glu Ser Ile Lys Gly Asp Phe Asn Leu Thr Asp Pro Ala
 900 905 910
 Glu Lys Pro Asn Gly Ser Ile Gln Val Gln Leu Asp Trp Lys Phe Pro
 915 920 925

 Tyr Ile Pro Pro Glu Ser Phe Leu Lys Pro Glu Ala Gln Thr Lys Gly
 930 935 940
 Lys Asp Thr Lys Asp Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Glu Glu Lys Ala
 945 950 955 960
 Ser Phe Pro Ser Gln Asp Gln Met Ala Ser Pro Glu Val Pro Ile Glu

965					970					975					
Ala	Gly	Gln	Tyr	Arg	Ser	Lys	Arg	Lys	Pro	Pro	His	Gly	Gly	Glu	Arg
980					985					990					
Lys	Glu	Lys	Glu	His	Gln	Val	Val	Ser	Tyr	Ser	Arg	Arg	Lys	His	Gly
995					1000					1005					
Lys	Arg	Ile	Gly	Val	Gln	Gly	Lys	Asn	Arg	Met	Glu	Tyr	Leu	Ser	
1010					1015					1020					
Leu	Asn	Ile	Leu	Asn	Gly	Asn	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Asn	Tyr	Thr	
1025					1030					1035					
Glu	Trp	Lys	Phe	Ser	Glu	Thr	Asn	Ser	Phe	Ile	Gly	Asp	Gly	Phe	
1040					1045					1050					
Lys	Asn	Gln	His	Glu	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Leu	Ser	His	Ser	Ala	
1055					1060					1065					
Leu	Lys	Gln	Lys	Glu	Pro	Leu	His	Pro	Val	Asn	Asp	Lys	Glu	Ser	
1070					1075					1080					
Ser	Glu	Gln	Gly	Ser	Glu	Val	Ser	Glu	Ala	Gln	Thr	Thr	Asp	Ser	
1085					1090					1095					
Asp	Asp	Val	Ile	Val	Pro	Pro	Met	Ser	Gln	Lys	Tyr	Pro	Lys	Ala	
1100					1105					1110					
Asp	Ser	Glu	Lys	Met	Cys	Ile	Glu	Ile	Val	Ser	Leu	Ala	Phe	Tyr	
1115					1120					1125					
Pro	Glu	Ala	Glu	Val	Met	Ser	Asp	Glu	Asn	Ile	Lys	Gln	Val	Tyr	
1130					1135					1140					
Val	Glu	Tyr	Lys	Phe	Tyr	Asp	Leu	Pro	Leu	Ser	Glu	Thr	Glu	Thr	
1145					1150					1155					
Pro	Val	Ser	Leu	Arg	Lys	Pro	Arg	Ala	Gly	Glu	Glu	Ile	His	Phe	
1160					1165					1170					
His	Phe	Ser	Lys	Val	Ile	Asp	Leu	Asp	Pro	Gln	Glu	Gln	Gln	Gly	
1175					1180					1185					
Arg	Arg	Arg	Phe	Leu	Phe	Asp	Met	Leu	Asn	Gly	Gln	Asp	Pro	Asp	
1190					1195					1200					

Gln Gly His Leu Lys Phe Thr Val Val Ser Asp Pro Leu Asp Glu
1205 1210 1215

Glu Lys Lys Glu Cys Glu Glu Val Gly Tyr Ala Tyr Leu Gln Leu
1220 1225 1230

Trp Gln Ile Leu Glu Ser Gly Arg Asp Ile Leu Glu Gln Glu Leu
1235 1240 1245

Asp Ile Val Ser Pro Glu Asp Leu Ala Thr Pro Ile Gly Arg Leu
1250 1255 1260

Lys Val Ser Leu Gln Ala Ala Ala Val Leu His Ala Ile Tyr Lys
1265 1270 1275

Glu Met Thr Glu Asp Leu Phe Ser
1280 1285

<210> 16

<211> 653

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ala Asp Thr Leu Pro Ser Glu Phe Asp Val Ile Val Ile Gly Thr
1 5 10 15

Gly Leu Pro Glu Ser Ile Ile Ala Ala Ala Cys Ser Arg Ser Gly Arg
20 25 30

Arg Val Leu His Val Asp Ser Arg Ser Tyr Tyr Gly Gly Asn Trp Ala
35 40 45

Ser Phe Ser Phe Ser Gly Leu Leu Ser Trp Leu Lys Glu Tyr Gln Glu
50 55 60

Asn Ser Asp Ile Val Ser Asp Ser Pro Val Trp Gln Asp Gln Ile Leu
65 70 75 80

Glu Asn Glu Glu Ala Ile Ala Leu Ser Arg Lys Asp Lys Thr Ile Gln
85 90 95

His Val Glu Val Phe Cys Tyr Ala Ser Gln Asp Leu His Glu Asp Val
100 105 110

Glu Glu Ala Gly Ala Leu Gln Lys Asn His Ala Leu Val Thr Ser Ala

115	120	125
Asn Ser Thr Glu Ala Ala Asp Ser Ala Phe Leu Pro Thr Glu Asp Glu		
130	135	140
Ser Leu Ser Thr Met Ser Cys Glu Met Leu Thr Glu Gln Thr Pro Ser		
145	150	155
Ser Asp Pro Glu Asn Ala Leu Glu Val Asn Gly Ala Glu Val Thr Gly		
165	170	175
Glu Lys Glu Asn His Cys Asp Asp Lys Thr Cys Val Pro Ser Thr Ser		
180	185	190
Ala Glu Asp Met Ser Glu Asn Val Pro Ile Ala Glu Asp Thr Thr Glu		
195	200	205
Gln Pro Lys Lys Asn Arg Ile Thr Tyr Ser Gln Ile Ile Lys Glu Gly		
210	215	220
Arg Arg Phe Asn Ile Asp Leu Val Ser Lys Leu Leu Tyr Ser Arg Gly		
225	230	235
Leu Leu Ile Asp Leu Leu Ile Lys Ser Asn Val Ser Arg Tyr Ala Glu		
245	250	255
Phe Lys Asn Ile Thr Arg Ile Leu Ala Phe Arg Glu Gly Arg Val Glu		
260	265	270
Gln Val Pro Cys Ser Arg Ala Asp Val Phe Asn Ser Lys Gln Leu Thr		
275	280	285
Met Val Glu Lys Arg Met Leu Met Lys Phe Leu Thr Phe Cys Met Glu		
290	295	300
Tyr Glu Lys Tyr Pro Asp Glu Tyr Lys Gly Tyr Glu Glu Ile Thr Phe		
305	310	315
Tyr Glu Tyr Leu Lys Thr Gln Lys Leu Thr Pro Asn Leu Gln Tyr Ile		
325	330	335
Val Met His Ser Ile Ala Met Thr Ser Glu Thr Ala Ser Ser Thr Ile		
340	345	350
Asp Gly Leu Lys Ala Thr Lys Asn Phe Leu His Cys Leu Gly Arg Tyr		
355	360	365

Gly Asn Thr Pro Phe Leu Phe Pro Leu Tyr Gly Gln Gly Glu Leu Pro
370 375 380

Gln Cys Phe Cys Arg Met Cys Ala Val Phe Gly Gly Ile Tyr Cys Leu
385 390 395 400

Arg His Ser Val Gln Cys Leu Val Val Asp Lys Glu Ser Arg Lys Cys
405 410 415

Lys Ala Ile Ile Asp Gln Phe Gly Gln Arg Ile Ile Ser Glu His Phe
420 425 430

Leu Val Glu Asp Ser Tyr Phe Pro Glu Asn Met Cys Ser Arg Val Gln
435 440 445

Tyr Arg Gln Ile Ser Arg Ala Val Leu Ile Thr Asp Arg Ser Val Leu
450 455 460

Lys Thr Asp Ser Asp Gln Gln Ile Ser Ile Leu Thr Val Pro Ala Glu
465 470 475 480

Glu Pro Gly Thr Phe Ala Val Arg Val Ile Glu Leu Cys Ser Ser Thr
485 490 495

Met Thr Cys Met Lys Gly Thr Tyr Leu Val His Leu Thr Cys Thr Ser
500 505 510

Ser Lys Thr Ala Arg Glu Asp Leu Glu Ser Val Val Gln Lys Leu Phe
515 520 525

Val Pro Tyr Thr Glu Met Glu Ile Glu Asn Glu Gln Val Glu Lys Pro
530 535 540

Arg Ile Leu Trp Ala Leu Tyr Phe Asn Met Arg Asp Ser Ser Asp Ile
545 550 555 560

Ser Arg Ser Cys Tyr Asn Asp Leu Pro Ser Asn Val Tyr Val Cys Ser
565 570 575

Gly Pro Asp Cys Gly Leu Gly Asn Asp Asn Ala Val Lys Gln Ala Glu
580 585 590

Thr Leu Phe Gln Glu Ile Cys Pro Asn Glu Asp Phe Cys Pro Pro Pro
595 600 605

Pro Asn Pro Glu Asp Ile Ile Leu Asp Gly Asp Ser Leu Gln Pro Glu

610 615 620
 Ala Ser Glu Ser Ser Ala Ile Pro Glu Ala Asn Ser Glu Thr Phe Lys
 625 630 635 640

 Glu Ser Thr Asn Leu Gly Asn Leu Glu Glu Ser Ser Glu
 645 650
 <210> 17
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 Met Ala Ser Leu Phe Ser Gly Arg Ile Leu Ile Arg Asn Asn Ser Asp
 1 5 10 15
 Gln Asp Glu Leu Asp Thr Glu Ala Glu Val Ser Arg Arg Leu Glu Asn
 20 25 30
 Arg Leu Val Leu Leu Phe Phe Gly Ala Gly Ala Cys Pro Gln Cys Gln

 35 40 45
 Ala Phe Val Pro Ile Leu Lys Asp Phe Phe Val Arg Leu Thr Asp Glu
 50 55 60
 Phe Tyr Val Leu Arg Ala Ala Gln Leu Ala Leu Val Tyr Val Ser Gln
 65 70 75 80
 Asp Ser Thr Glu Glu Gln Gln Asp Leu Phe Leu Lys Asp Met Pro Lys
 85 90 95
 Lys Trp Leu Phe Leu Pro Phe Glu Asp Asp Leu Arg Arg Asp Leu Gly

 100 105 110
 Arg Gln Phe Ser Val Glu Arg Leu Pro Ala Val Val Val Leu Lys Pro
 115 120 125
 Asp Gly Asp Val Leu Thr Arg Asp Gly Ala Asp Glu Ile Gln Arg Leu
 130 135 140
 Gly Thr Ala Cys Phe Ala Asn Trp Gln Glu Ala Ala Glu Val Leu Asp
 145 150 155 160
 Arg Asn Phe Gln Leu Pro Glu Asp Leu Glu Asp Gln Glu Pro Arg Ser

165 170 175
 Leu Thr Glu Cys Leu Arg Arg His Lys Tyr Arg Val Glu Lys Ala Ala
 180 185 190
 Arg Gly Gly Arg Asp Pro Gly Gly Gly Gly Glu Glu Gly Gly Ala
 195 200 205
 Gly Gly Leu Phe
 210
 <210> 18
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 Met Val Asp Ile Leu Gly Glu Arg His Leu Val Thr Cys Lys Gly Ala
 1 5 10 15

 Thr Val Glu Ala Glu Ala Ala Leu Gln Asn Lys Val Val Ala Leu Tyr
 20 25 30
 Phe Ala Ala Ala Arg Cys Ala Pro Ser Arg Asp Phe Thr Pro Leu Leu
 35 40 45
 Cys Asp Phe Tyr Thr Ala Leu Val Ala Glu Ala Arg Arg Pro Ala Pro
 50 55 60
 Phe Glu Val Val Phe Val Ser Ala Asp Gly Ser Ser Gln Glu Met Leu
 65 70 75 80

 Asp Phe Met Arg Glu Leu His Gly Ala Trp Leu Ala Leu Pro Phe His
 85 90 95
 Asp Pro Tyr Arg His Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Asn Val Thr Ala Ile
 100 105 110
 Pro Lys Leu Val Ile Val Lys Gln Asn Gly Glu Val Ile Thr Asn Lys
 115 120 125
 Gly Arg Lys Gln Ile Arg Glu Arg Gly Leu Ala Cys Phe Gln Asp Trp
 130 135 140

 Val Glu Ala Ala Asp Ile Phe Gln Asn Phe Ser Val
 145 150 155

<210> 19

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Val Asp Ile Leu Gly Glu Arg His Leu Val Thr Cys Lys Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Glu Ala Glu Ala Ala Leu Gln Asn Lys Val Val Ala Leu Tyr

20 25 30

Phe Ala Ala Ala Arg Cys Ala Pro Ser Arg Asp Phe Thr Pro Leu Leu

35 40 45

Cys Asp Phe Tyr Thr Ala Leu Val Ala Glu Ala Arg Arg Pro Ala Pro

50 55 60

Phe Glu Val Val Phe Val Ser Ala Asp Gly Ser Ser Gln Glu Met Leu

65 70 75 80

Asp Phe Met Arg Glu Leu His Gly Ala Trp Leu Ala Leu Pro Phe His

85 90 95

Asp Pro Tyr Arg Gln Arg Ser Leu Ala Leu Leu Pro Arg Leu Glu Cys

100 105 110

Ser Gly Val Ile Leu Ala His Cys Asn Leu Cys Leu Leu Gly Ser Ser

115 120 125

Asp Ser Leu Ala Leu Ala Ser

130 135

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 20

Thr Val Val Ser Thr Gln Ala Gly Ile Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 21

Thr Gly Val Met His Ser Gln Ala Ser Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 22

Thr Gly Asp Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 23

Thr Gly Ser Asp Met Ala His Gly Thr Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 24

Thr Gly Leu Asp Ala Thr Arg Asp His Gly Leu Ser Pro Val Thr Gly

1 5 10 15

Thr

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 25

Thr Gly Ser Asp Gly Thr Arg Asp His Gly Leu Ser Pro Val Thr Trp

1 5 10 15

Thr

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 26

Asn Gly Ala Val Ala Asp Tyr Thr Arg Gly Leu Ser Pro Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 27

Thr Gly Gly Asp Pro Thr Arg Gly Thr Gly Leu Ser Pro Val Thr Gly

1 5 10 15

Ala

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 28

Leu Gln Lys Asn Ala Arg Pro Ala Ser Thr Glu Ser Val Asn Phe Gln

1 5 10 15

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 29

Leu Gln Arg Gly Val Arg Ile Pro Ser Val Leu Glu Val Asn Gly Gln

1 5 10 15

<210> 30

<211> 16

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 30

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

1 5 10 15

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 31

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

1 5 10 15

<210> 32

<211> 1368

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes

<400> 32

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

245	250	255
Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp		
260	265	270
Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp		
275	280	285
Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp		
290	295	300
Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser		
305	310	315
		320
Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys		
325	330	335
Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe		
340	345	350
Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser		
355	360	365
Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp		
370	375	380
Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg		
385	390	395
		400
Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu		
405	410	415
Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe		
420	425	430
Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile		
435	440	445
Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp		
450	455	460
Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu		
465	470	475
		480
Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr		
485	490	495

Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
500 505 510

Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
515 520 525

Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
530 535 540

Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545 550 555 560

Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
565 570 575

Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590

Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
595 600 605

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655

Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
690 695 700

Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735

Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly

740	745	750	
Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val	Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln		
755	760	765	
Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile			
770	775	780	
Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro			
785	790	795	800
Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu			
	805	810	815
Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg			
	820	825	830
Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys			
	835	840	845
Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg			
	850	855	860
Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys			
865	870	875	880
Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys			
	885	890	895
Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp			
	900	905	910
Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr			
	915	920	925
Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp			
	930	935	940
Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser			
945	950	955	960
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg			
	965	970	975
Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val			
	980	985	990

Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe			
995	1000	1005	
Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala			
1010	1015	1020	
Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe			
1025	1030	1035	
Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala			
1040	1045	1050	
Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu			
1055	1060	1065	
Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val			
1070	1075	1080	
Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr			
1085	1090	1095	
Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys			
1100	1105	1110	
Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro			
1115	1120	1125	
Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val			
1130	1135	1140	
Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys			
1145	1150	1155	
Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser			
1160	1165	1170	
Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys			
1175	1180	1185	
Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu			
1190	1195	1200	
Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly			
1205	1210	1215	
Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val			

1220 1225 1230
Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser

1235 1240 1245
Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys

1250 1255 1260

His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys
1265 1270 1275

Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala
1280 1285 1290

Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn
1295 1300 1305

Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala
1310 1315 1320

Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser
1325 1330 1335

Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr
1340 1345 1350

Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

<210> 33

<211> 1053

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<400> 33

Met Lys Arg Asn Tyr Ile Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ile Thr Ser Val

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

Gln Arg Val Lys Lys Leu Leu Phe Asp Tyr Asn Leu Leu Thr Asp His

65 70 75 80

Ser Glu Leu Ser Gly Ile Asn Pro Tyr Glu Ala Arg Val Lys Gly Leu

85 90 95

Ser Gln Lys Leu Ser Glu Glu Glu Phe Ser Ala Ala Leu Leu His Leu

100 105 110

Ala Lys Arg Arg Gly Val His Asn Val Asn Glu Val Glu Glu Asp Thr

115 120 125

Gly Asn Glu Leu Ser Thr Lys Glu Gln Ile Ser Arg Asn Ser Lys Ala

130 135 140

Leu Glu Glu Lys Tyr Val Ala Glu Leu Gln Leu Glu Arg Leu Lys Lys

145 150 155 160

Asp Gly Glu Val Arg Gly Ser Ile Asn Arg Phe Lys Thr Ser Asp Tyr

165 170 175

Val Lys Glu Ala Lys Gln Leu Leu Lys Val Gln Lys Ala Tyr His Gln

180 185 190

Leu Asp Gln Ser Phe Ile Asp Thr Tyr Ile Asp Leu Leu Glu Thr Arg

195 200 205

Arg Thr Tyr Tyr Glu Gly Pro Gly Glu Gly Ser Pro Phe Gly Trp Lys

210 215 220

Asp Ile Lys Glu Trp Tyr Glu Met Leu Met Gly His Cys Thr Tyr Phe

225 230 235 240

Pro Glu Glu Leu Arg Ser Val Lys Tyr Ala Tyr Asn Ala Asp Leu Tyr

245 250 255

Asn Ala Leu Asn Asp Leu Asn Asn Leu Val Ile Thr Arg Asp Glu Asn

260 265 270

Glu Lys Leu Glu Tyr Tyr Glu Lys Phe Gln Ile Ile Glu Asn Val Phe

275 280 285

Lys Gln Lys Lys Lys Pro Thr Leu Lys Gln Ile Ala Lys Glu Ile Leu

290 295 300

Val Asn Glu Glu Asp Ile Lys Gly Tyr Arg Val Thr Ser Thr Gly Lys

305 310 315 320
 Pro Glu Phe Thr Asn Leu Lys Val Tyr His Asp Ile Lys Asp Ile Thr

 325 330 335
 Ala Arg Lys Glu Ile Ile Glu Asn Ala Glu Leu Leu Asp Gln Ile Ala
 340 345 350
 Lys Ile Leu Thr Ile Tyr Gln Ser Ser Glu Asp Ile Gln Glu Glu Leu
 355 360 365
 Thr Asn Leu Asn Ser Glu Leu Thr Gln Glu Glu Ile Glu Gln Ile Ser
 370 375 380
 Asn Leu Lys Gly Tyr Thr Gly Thr His Asn Leu Ser Leu Lys Ala Ile

 385 390 395 400
 Asn Leu Ile Leu Asp Glu Leu Trp His Thr Asn Asp Asn Gln Ile Ala
 405 410 415
 Ile Phe Asn Arg Leu Lys Leu Val Pro Lys Lys Val Asp Leu Ser Gln
 420 425 430
 Gln Lys Glu Ile Pro Thr Thr Leu Val Asp Asp Phe Ile Leu Ser Pro
 435 440 445
 Val Val Lys Arg Ser Phe Ile Gln Ser Ile Lys Val Ile Asn Ala Ile

 450 455 460
 Ile Lys Lys Tyr Gly Leu Pro Asn Asp Ile Ile Ile Glu Leu Ala Arg
 465 470 475 480
 Glu Lys Asn Ser Lys Asp Ala Gln Lys Met Ile Asn Glu Met Gln Lys
 485 490 495
 Arg Asn Arg Gln Thr Asn Glu Arg Ile Glu Glu Ile Ile Arg Thr Thr
 500 505 510
 Gly Lys Glu Asn Ala Lys Tyr Leu Ile Glu Lys Ile Lys Leu His Asp

 515 520 525
 Met Gln Glu Gly Lys Cys Leu Tyr Ser Leu Glu Ala Ile Pro Leu Glu
 530 535 540
 Asp Leu Leu Asn Asn Pro Phe Asn Tyr Glu Val Asp His Ile Ile Pro
 545 550 555 560

Arg Ser Val Ser Phe Asp Asn Ser Phe Asn Asn Lys Val Leu Val Lys
 565 570 575
 Gln Glu Glu Asn Ser Lys Lys Gly Asn Arg Thr Pro Phe Gln Tyr Leu
 580 585 590
 Ser Ser Ser Asp Ser Lys Ile Ser Tyr Glu Thr Phe Lys Lys His Ile
 595 600 605
 Leu Asn Leu Ala Lys Gly Lys Gly Arg Ile Ser Lys Thr Lys Lys Glu
 610 615 620
 Tyr Leu Leu Glu Glu Arg Asp Ile Asn Arg Phe Ser Val Gln Lys Asp
 625 630 635 640
 Phe Ile Asn Arg Asn Leu Val Asp Thr Arg Tyr Ala Thr Arg Gly Leu
 645 650 655
 Met Asn Leu Leu Arg Ser Tyr Phe Arg Val Asn Asn Leu Asp Val Lys
 660 665 670
 Val Lys Ser Ile Asn Gly Gly Phe Thr Ser Phe Leu Arg Arg Lys Trp
 675 680 685
 Lys Phe Lys Lys Glu Arg Asn Lys Gly Tyr Lys His His Ala Glu Asp
 690 695 700
 Ala Leu Ile Ile Ala Asn Ala Asp Phe Ile Phe Lys Glu Trp Lys Lys
 705 710 715 720
 Leu Asp Lys Ala Lys Lys Val Met Glu Asn Gln Met Phe Glu Glu Lys
 725 730 735
 Gln Ala Glu Ser Met Pro Glu Ile Glu Thr Glu Gln Glu Tyr Lys Glu
 740 745 750
 Ile Phe Ile Thr Pro His Gln Ile Lys His Ile Lys Asp Phe Lys Asp
 755 760 765
 Tyr Lys Tyr Ser His Arg Val Asp Lys Lys Pro Asn Arg Glu Leu Ile
 770 775 780
 Asn Asp Thr Leu Tyr Ser Thr Arg Lys Asp Asp Lys Gly Asn Thr Leu
 785 790 795 800
 Ile Val Asn Asn Leu Asn Gly Leu Tyr Asp Lys Asp Asn Asp Lys Leu

805	810	815	
Lys Lys Leu Ile Asn Lys Ser Pro Glu Lys Leu Leu Met Tyr His His			
820	825	830	
Asp Pro Gln Thr Tyr Gln Lys Leu Lys Leu Ile Met Glu Gln Tyr Gly			
835	840	845	
Asp Glu Lys Asn Pro Leu Tyr Lys Tyr Tyr Glu Glu Thr Gly Asn Tyr			
850	855	860	
Leu Thr Lys Tyr Ser Lys Lys Asp Asn Gly Pro Val Ile Lys Lys Ile			
865	870	875	880
Lys Tyr Tyr Gly Asn Lys Leu Asn Ala His Leu Asp Ile Thr Asp Asp			
885	890	895	
Tyr Pro Asn Ser Arg Asn Lys Val Val Lys Leu Ser Leu Lys Pro Tyr			
900	905	910	
Arg Phe Asp Val Tyr Leu Asp Asn Gly Val Tyr Lys Phe Val Thr Val			
915	920	925	
Lys Asn Leu Asp Val Ile Lys Lys Glu Asn Tyr Tyr Glu Val Asn Ser			
930	935	940	
Lys Cys Tyr Glu Glu Ala Lys Lys Leu Lys Lys Ile Ser Asn Gln Ala			
945	950	955	960
Glu Phe Ile Ala Ser Phe Tyr Asn Asn Asp Leu Ile Lys Ile Asn Gly			
965	970	975	
Glu Leu Tyr Arg Val Ile Gly Val Asn Asn Asp Leu Leu Asn Arg Ile			
980	985	990	
Glu Val Asn Met Ile Asp Ile Thr Tyr Arg Glu Tyr Leu Glu Asn Met			
995	1000	1005	
Asn Asp Lys Arg Pro Pro Arg Ile Ile Lys Thr Ile Ala Ser Lys			
1010	1015	1020	
Thr Gln Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Thr Asp Ile Leu Gly Asn Leu			
1025	1030	1035	
Tyr Glu Val Lys Ser Lys Lys His Pro Gln Ile Ile Lys Lys Gly			
1040	1045	1050	

<210> 34

<211> 1300

<212> PRT

<213> Francisella tularensis

<400> 34

Met Ser Ile Tyr Gln Glu Phe Val Asn Lys Tyr Ser Leu Ser Lys Thr

1 5 10 15

Leu Arg Phe Glu Leu Ile Pro Gln Gly Lys Thr Leu Glu Asn Ile Lys

20 25 30

Ala Arg Gly Leu Ile Leu Asp Asp Glu Lys Arg Ala Lys Asp Tyr Lys

35 40 45

Lys Ala Lys Gln Ile Ile Asp Lys Tyr His Gln Phe Phe Ile Glu Glu

50 55 60

Ile Leu Ser Ser Val Cys Ile Ser Glu Asp Leu Leu Gln Asn Tyr Ser

65 70 75 80

Asp Val Tyr Phe Lys Leu Lys Lys Ser Asp Asp Asp Asn Leu Gln Lys

85 90 95

Asp Phe Lys Ser Ala Lys Asp Thr Ile Lys Lys Gln Ile Ser Glu Tyr

100 105 110

Ile Lys Asp Ser Glu Lys Phe Lys Asn Leu Phe Asn Gln Asn Leu Ile

115 120 125

Asp Ala Lys Lys Gly Gln Glu Ser Asp Leu Ile Leu Trp Leu Lys Gln

130 135 140

Ser Lys Asp Asn Gly Ile Glu Leu Phe Lys Ala Asn Ser Asp Ile Thr

145 150 155 160

Asp Ile Asp Glu Ala Leu Glu Ile Ile Lys Ser Phe Lys Gly Trp Thr

165 170 175

Thr Tyr Phe Lys Gly Phe His Glu Asn Arg Lys Asn Val Tyr Ser Ser

180 185 190

Asn Asp Ile Pro Thr Ser Ile Ile Tyr Arg Ile Val Asp Asp Asn Leu

195 200 205

Pro Lys Phe Leu Glu Asn Lys Ala Lys Tyr Glu Ser Leu Lys Asp Lys

210	215	220	
Ala Pro Glu Ala Ile Asn Tyr Glu Gln Ile Lys Lys Asp Leu Ala Glu			
225	230	235	240
Glu Leu Thr Phe Asp Ile Asp Tyr Lys Thr Ser Glu Val Asn Gln Arg			
	245	250	255
Val Phe Ser Leu Asp Glu Val Phe Glu Ile Ala Asn Phe Asn Asn Tyr			
	260	265	270
Leu Asn Gln Ser Gly Ile Thr Lys Phe Asn Thr Ile Ile Gly Gly Lys			
	275	280	285
Phe Val Asn Gly Glu Asn Thr Lys Arg Lys Gly Ile Asn Glu Tyr Ile			
	290	295	300
Asn Leu Tyr Ser Gln Gln Ile Asn Asp Lys Thr Leu Lys Lys Tyr Lys			
305	310	315	320
Met Ser Val Leu Phe Lys Gln Ile Leu Ser Asp Thr Glu Ser Lys Ser			
	325	330	335
Phe Val Ile Asp Lys Leu Glu Asp Asp Ser Asp Val Val Thr Thr Met			
	340	345	350
Gln Ser Phe Tyr Glu Gln Ile Ala Ala Phe Lys Thr Val Glu Glu Lys			
	355	360	365
Ser Ile Lys Glu Thr Leu Ser Leu Leu Phe Asp Asp Leu Lys Ala Gln			
	370	375	380
Lys Leu Asp Leu Ser Lys Ile Tyr Phe Lys Asn Asp Lys Ser Leu Thr			
385	390	395	400
Asp Leu Ser Gln Gln Val Phe Asp Asp Tyr Ser Val Ile Gly Thr Ala			
	405	410	415
Val Leu Glu Tyr Ile Thr Gln Gln Ile Ala Pro Lys Asn Leu Asp Asn			
	420	425	430
Pro Ser Lys Lys Glu Gln Glu Leu Ile Ala Lys Lys Thr Glu Lys Ala			
	435	440	445
Lys Tyr Leu Ser Leu Glu Thr Ile Lys Leu Ala Leu Glu Glu Phe Asn			
	450	455	460

Lys His Arg Asp Ile Asp Lys Gln Cys Arg Phe Glu Glu Ile Leu Ala
465 470 475 480

Asn Phe Ala Ala Ile Pro Met Ile Phe Asp Glu Ile Ala Gln Asn Lys
485 490 495

Asp Asn Leu Ala Gln Ile Ser Ile Lys Tyr Gln Asn Gln Gly Lys Lys
500 505 510

Asp Leu Leu Gln Ala Ser Ala Glu Asp Asp Val Lys Ala Ile Lys Asp
515 520 525

Leu Leu Asp Gln Thr Asn Asn Leu Leu His Lys Leu Lys Ile Phe His
530 535 540

Ile Ser Gln Ser Glu Asp Lys Ala Asn Ile Leu Asp Lys Asp Glu His
545 550 555 560

Phe Tyr Leu Val Phe Glu Glu Cys Tyr Phe Glu Leu Ala Asn Ile Val
565 570 575

Pro Leu Tyr Asn Lys Ile Arg Asn Tyr Ile Thr Gln Lys Pro Tyr Ser
580 585 590

Asp Glu Lys Phe Lys Leu Asn Phe Glu Asn Ser Thr Leu Ala Asn Gly
595 600 605

Trp Asp Lys Asn Lys Glu Pro Asp Asn Thr Ala Ile Leu Phe Ile Lys
610 615 620

Asp Asp Lys Tyr Tyr Leu Gly Val Met Asn Lys Lys Asn Asn Lys Ile
625 630 635 640

Phe Asp Asp Lys Ala Ile Lys Glu Asn Lys Gly Glu Gly Tyr Lys Lys
645 650 655

Ile Val Tyr Lys Leu Leu Pro Gly Ala Asn Lys Met Leu Pro Lys Val
660 665 670

Phe Phe Ser Ala Lys Ser Ile Lys Phe Tyr Asn Pro Ser Glu Asp Ile
675 680 685

Leu Arg Ile Arg Asn His Ser Thr His Thr Lys Asn Gly Ser Pro Gln
690 695 700

Lys Gly Tyr Glu Lys Phe Glu Phe Asn Ile Glu Asp Cys Arg Lys Phe

705 710 715 720
 Ile Asp Phe Tyr Lys Gln Ser Ile Ser Lys His Pro Glu Trp Lys Asp
 725 730 735

 Phe Gly Phe Arg Phe Ser Asp Thr Gln Arg Tyr Asn Ser Ile Asp Glu
 740 745 750
 Phe Tyr Arg Glu Val Glu Asn Gln Gly Tyr Lys Leu Thr Phe Glu Asn
 755 760 765
 Ile Ser Glu Ser Tyr Ile Asp Ser Val Val Asn Gln Gly Lys Leu Tyr
 770 775 780
 Leu Phe Gln Ile Tyr Asn Lys Asp Phe Ser Ala Tyr Ser Lys Gly Arg
 785 790 795 800

 Pro Asn Leu His Thr Leu Tyr Trp Lys Ala Leu Phe Asp Glu Arg Asn
 805 810 815
 Leu Gln Asp Val Val Tyr Lys Leu Asn Gly Glu Ala Glu Leu Phe Tyr
 820 825 830
 Arg Lys Gln Ser Ile Pro Lys Lys Ile Thr His Pro Ala Lys Glu Ala
 835 840 845
 Ile Ala Asn Lys Asn Lys Asp Asn Pro Lys Lys Glu Ser Val Phe Glu
 850 855 860

 Tyr Asp Leu Ile Lys Asp Lys Arg Phe Thr Glu Asp Lys Phe Phe Phe
 865 870 875 880
 His Cys Pro Ile Thr Ile Asn Phe Lys Ser Ser Gly Ala Asn Lys Phe
 885 890 895
 Asn Asp Glu Ile Asn Leu Leu Leu Lys Glu Lys Ala Asn Asp Val His
 900 905 910
 Ile Leu Ser Ile Asp Arg Gly Glu Arg His Leu Ala Tyr Tyr Thr Leu
 915 920 925

 Val Asp Gly Lys Gly Asn Ile Ile Lys Gln Asp Thr Phe Asn Ile Ile
 930 935 940
 Gly Asn Asp Arg Met Lys Thr Asn Tyr His Asp Lys Leu Ala Ala Ile
 945 950 955 960

Glu Lys Asp Arg Asp Ser Ala Arg Lys Asp Trp Lys Lys Ile Asn Asn			
	965	970	975
Ile Lys Glu Met Lys Glu Gly Tyr Leu Ser Gln Val Val His Glu Ile			
	980	985	990
Ala Lys Leu Val Ile Glu Tyr Asn Ala Ile Val Val Phe Glu Asp Leu			
	995	1000	1005
Asn Phe Gly Phe Lys Arg Gly Arg Phe Lys Val Glu Lys Gln Val			
	1010	1015	1020
Tyr Gln Lys Leu Glu Lys Met Leu Ile Glu Lys Leu Asn Tyr Leu			
	1025	1030	1035
Val Phe Lys Asp Asn Glu Phe Asp Lys Thr Gly Gly Val Leu Arg			
	1040	1045	1050
Ala Tyr Gln Leu Thr Ala Pro Phe Glu Thr Phe Lys Lys Met Gly			
	1055	1060	1065
Lys Gln Thr Gly Ile Ile Tyr Tyr Val Pro Ala Gly Phe Thr Ser			
	1070	1075	1080
Lys Ile Cys Pro Val Thr Gly Phe Val Asn Gln Leu Tyr Pro Lys			
	1085	1090	1095
Tyr Glu Ser Val Ser Lys Ser Gln Glu Phe Phe Ser Lys Phe Asp			
	1100	1105	1110
Lys Ile Cys Tyr Asn Leu Asp Lys Gly Tyr Phe Glu Phe Ser Phe			
	1115	1120	1125
Asp Tyr Lys Asn Phe Gly Asp Lys Ala Ala Lys Gly Lys Trp Thr			
	1130	1135	1140
Ile Ala Ser Phe Gly Ser Arg Leu Ile Asn Phe Arg Asn Ser Asp			
	1145	1150	1155
Lys Asn His Asn Trp Asp Thr Arg Glu Val Tyr Pro Thr Lys Glu			
	1160	1165	1170
Leu Glu Lys Leu Leu Lys Asp Tyr Ser Ile Glu Tyr Gly His Gly			
	1175	1180	1185
Glu Cys Ile Lys Ala Ala Ile Cys Gly Glu Ser Asp Lys Lys Phe			

1190 1195 1200
Phe Ala Lys Leu Thr Ser Val Leu Asn Thr Ile Leu Gln Met Arg
1205 1210 1215
Asn Ser Lys Thr Gly Thr Glu Leu Asp Tyr Leu Ile Ser Pro Val
1220 1225 1230

Ala Asp Val Asn Gly Asn Phe Phe Asp Ser Arg Gln Ala Pro Lys
1235 1240 1245
Asn Met Pro Gln Asp Ala Asp Ala Asn Gly Ala Tyr His Ile Gly
1250 1255 1260
Leu Lys Gly Leu Met Leu Leu Gly Arg Ile Lys Asn Asn Gln Glu
1265 1270 1275
Gly Lys Lys Leu Asn Leu Val Ile Lys Asn Glu Glu Tyr Phe Glu
1280 1285 1290

Phe Val Gln Asn Arg Asn Asn
1295 1300

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 35

Leu Ala Leu Ile Gln Asp Ser Met Arg Ala

1 5 10

<210> 36

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 36

Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg

1 5 10 15

Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val

35 40

<210> 37

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 37

Pro Val Ala Thr Glu Arg Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe Gln Ser

1 5 10 15

Ser Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly Ala Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val

35 40

<210> 38

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 38

Arg Val Ala Tyr Asn Val Gly Gly Gln Met Ala Thr Asn Asn Gln Ser

1 5 10 15

Ser Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn Leu Gln Glu Ile Val

20 25 30

Pro Gly Ser Val Trp Met Glu Arg Asp Val

35 40

<210> 39

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 39

Pro Val Ala Thr Glu Arg Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser

1 5 10 15

Ser Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val

35 40

<210> 40

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 40

Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Ile Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala

1 5 10 15

Ala Asn Thr Ala Ala Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val

35 40

<210> 41

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 41

Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln

1 5 10 15

Gln Asn Thr Ala Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val

35 40

<210> 42

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 42

Pro Val Ala Thr Glu Ser Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser

1 5 10 15

Ala Gln Ala Gln Ala Gln Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val

35 40

<210> 43

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 43

Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln

1 5 10 15

Ala Asn Thr Gly Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val

35 40

<210> 44

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 44

Ala Thr Asp Thr Asp Met Trp Gly Asn Leu Pro Gly Gly Asp Gln Ser

1 5 10 15

Asn Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp Arg Leu Thr Ala Leu Gly Ala Val

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Ile

35 40

<210> 45

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 45

Pro Val Ala Thr Glu Xaa Tyr Gly Val Val Ala Xaa Asn Leu Gln Ser

1 5 10 15

Ser Asn Thr Ala Pro Xaa Thr Gly Xaa Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu

20 25 30

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val

35 40

<210> 46

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 46

Xaa Xaa Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr Gln Xaa Asn Gln Ser Gly Ser

35 40 45

Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser Arg Gly Ser

50 55 60

<210> 47

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 47

Xaa Xaa Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr Gln Xaa Asn Gln Ser Gly Ser

35 40 45

Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser Arg Gly Ser

50 55 60

<210> 48

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 48

Xaa Xaa Xaa Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr

35 40 45

Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser Gln Ala Gly

50 55 60

<210> 49

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 49

Xaa Xaa Xaa Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr Asn Xaa Thr Pro Ser Gly Thr

35 40 45

Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln Ala Gly

50 55 60

<210> 50

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 50

Asn Phe Gln Phe Thr Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr Gln Thr Thr Xaa Gly Gly Thr

35 40 45

Ala Asn Thr Gln Thr Leu Gly Phe Ser Gln Gly Gly

50 55 60

<210> 51

<

211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 51

Asn Phe Gln Phe Thr Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30
Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr Gln Thr Thr Xaa Gly Gly Thr

35 40 45
Ala Asn Thr Gln Thr Leu Gly Phe Ser Gln Gly Gly

50 55 60

<210> 52

<211> 59

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 52

Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr

1 5 10 15

Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln

20 25 30

Tyr Leu Tyr Tyr Leu Val Arg Thr Gln Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr

35 40 45

Gln Thr Leu Ala Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser

50 55

<210> 53

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 53

Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr Gln Ser Thr Xaa Gly Gly Thr

35 40 45

Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu Phe Ser Gln Ala Gly

50 55 60

<210> 54

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223>

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 54

Xaa Phe Glu Phe Ser Tyr Ser Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala Arg Thr Gln Ser Asn Pro Gly Gly Thr

35 40 45

Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln Phe Tyr Gln Gly Gly

50 55 60

<210> 55

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(44)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 55

Xaa Phe Gln Phe Ser Tyr Glu Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser
 1 5 10 15
 Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp
 20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Lys Thr Ile Xaa Xaa Asn Gly Ser Gly
 35 40 45
 Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser Val Ala Gly
 50 55 60

<210> 56

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(44)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 56

Xaa Phe Gln Phe Ser Tyr Glu Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser
 1 5 10 15
 Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp
 20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Lys Thr Ile Xaa Xaa Asn Gly Ser Gly
 35 40 45
 Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser Val Ala Gly
 50 55 60

<

210> 57

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(49)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 57

Asn Phe Glu Phe Thr Tyr Asn Phe Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser

1 5 10 15

Phe Ala Pro Ser Gln Asn Leu Phe Lys Leu Ala Asn Pro Leu Val Asp

20 25 30

Gln Tyr Leu Tyr Arg Phe Val Ser Thr Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40 45

Xaa Asn Thr Gly Gly Val Gln Phe Asn Lys Asn Leu

50 55 60

<210> 58

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 58

Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn Gly Arg Glu

35 40 45

Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His

50 55 60

<210> 59

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 59

Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn Gly Arg Glu

35 40 45

Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His

50 55 60

<210> 60

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 60

Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asp

35 40 45

Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His

50 55 60

<210> 61

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 61

Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asp

35 40 45

Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His

50 55 60

<210> 62

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 62

Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Gly Gln Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Ala Trp Thr Ala Gly Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asn

35 40 45

Ser Leu Ala Asn Pro Gly Ile Ala Met Ala Thr His

50 55 60

<

210> 63

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 63

Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Gly Gln Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Ala Trp Thr Ala Gly Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asn

35 40 45

Ser Leu Ala Asn Pro Gly Ile Ala Met Ala Thr His

50 55 60

<210> 64

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 64

Ser Xaa Xaa Met Ala Asn Gln Ala Arg Asn Trp Val Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Asn Gln Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Ala Lys Phe Lys Leu Asn Gly Arg Asp

35 40 45

Ser Leu Met Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Ser His

50 55 60

<210> 65

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 65

Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser Gln Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asp

35 40 45

Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr His

50 55 60

<210> 66

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 66

Pro Ser Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys

1 5 10 15

Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp Gln Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asn

35 40 45

Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr His

50 55 60

<210> 67

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 67

Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro Gly Pro Ser

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn Asn Asn Ser

20 25 30

Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn Gly Arg Asn

35 40 45

Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His

50 55 60

<210> 68

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 68

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

<

210> 69

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 69

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

 50 55 60

<210> 70

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 70

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

1 5 10 15

Gly Lys Xaa Xaa Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Xaa

20 25 30

Asn Val Met Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val

35 40 45

Ala Thr Glu Arg Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe

50 55 60

<210> 71

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 71

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

1 5 10 15

Gly Lys Xaa Xaa Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Xaa

20 25 30

Asn Val Met Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val

35 40 45

Ala Thr Glu Arg Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu

50 55 60

<210> 72

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 72

Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe

1 5 10 15

Gly Lys Xaa Xaa Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Xaa

20 25 30

Asn Val Met Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val

35 40 45

Ala Thr Glu Gln Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu

50 55 60

<210> 73

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 73

Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe

1 5 10 15

Gly Lys Xaa Xaa Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Xaa

20 25 30

Lys Val Met Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val

35 40 45

Ala Thr Glu Gln Tyr Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu

50 55 60

<210> 74

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 74

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Asn Gly Ile Leu Ile Phe

1 5 10 15

Gly Lys Xaa Xaa Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp Tyr Ser Xaa

20 25 30

Asp Val Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val

35 40 45

Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu

50 55 60

<210> 75

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 75

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Asn Gly Ile Leu Ile Phe

1 5 10 15

Gly Lys Xaa Xaa Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp Tyr Ser Xaa

20 25 30

Asp Val Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val

35 40 45

Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu

50 55 60

<210> 76

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 76

Lys Asp Asp Asp Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile Phe

1 5 10 15

Gly Lys Xaa Xaa Gln Gly Ala Gly Asn Asp Gly Val Asp Tyr Ser Xaa

20 25 30

Gln Val Leu Ile Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val

35 40 45

Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Ala Val Ala Ile Asn Asn

50 55 60

<210> 77
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 77

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

50 55 60

<210> 78
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 78

Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile Phe

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

<210> 79

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 79

Lys Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe

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

<210> 80

<211> 60

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 80

Lys Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe

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

<210> 81
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence

<400> 81

Asn Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr Ala Leu Glu Asn Thr Met Ile Phe

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

<

210> 82

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 82

Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly

1 5 10 15

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys Asn Pro Pro

50 55 60

<210> 83

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 83

Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His Val Met Gly

1 5 10 15

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro

50 55 60

<210> 84

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 84

Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr Thr Gly Thr Val Asn His Gln Gly

1 5 10 15

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro

50 55 60

<210> 85

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 85

Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly

1 5 10 15

Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro

50 55 60

<210> 86

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 86

Gln Gln Gln Asn Thr Ala Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly

1 5 10 15

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30
Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser
35 40 45
Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro
50 55 60

<210> 87

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 87

Gln Gly Gln Arg Gln Ala Ala Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly
1 5 10 15

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly
20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser
35 40 45
Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro
50 55 60

<210> 88

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 88

Gln Ala Ala Asn Thr Gln Ala Gln Thr Gly Leu Val His Asn Gln Gly

1 5 10 15

Val Ile Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly
20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser
35 40 45
Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro
50 55 60

<210> 89

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 89

Gln Gln Ala Asn Thr Gly Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly

1 5 10 15

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro

50 55 60

<

210> 90

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 90

Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly

1 5 10 15

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro

50 55 60

<210> 91

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 91

Gln Ser Ala Gln Ala Gln Ala Gln Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly

1 5 10 15

Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met Lys His Pro Pro

50 55 60

<210> 92

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 92

Gln Ser Gly Gln Ala Gln Ala Ala Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly

1 5 10 15

Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met Lys His Pro Pro

50 55 60

<210> 93

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 93

Gln Ser Ser Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn Leu Gln Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro Glu Thr Gly Ala His Phe His Pro Ser

35 40 45

Pro Ala Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro

50 55 60

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 94

Pro Gln Ile Leu Ile Lys Xaa

1 5

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 95

Pro Gln Ile Met Ile Lys Xaa

1 5

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 96

Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn

1 5

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 97

Pro Met Met Leu Ile Lys Asn

1 5

<210> 98

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 98

Thr Gly Asp Gly Gly Thr Thr Met Asn Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 99

Thr Gly Gly His Gly Ser Ala Pro Asp Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 100

<211>

> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 100

Thr Gly Met His Val Thr Met Met Ala Gly Leu Asn

1 5 10

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 101

Thr Gly Ala Ser Tyr Leu Asp Asn Ser Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 102

<211> 860

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Met Gly Glu Val Thr Ala Glu Glu Val Glu Lys Phe Leu Asp Ser Asn

1 5 10 15

Ile Gly Phe Ala Lys Gln Tyr Tyr Asn Leu His Tyr Arg Ala Lys Leu

20 25 30

Ile Ser Asp Leu Leu Gly Ala Lys Glu Ala Ala Val Asp Phe Ser Asn

35 40 45

Tyr His Ser Pro Ser Ser Met Glu Glu Ser Glu Ile Ile Phe Asp Leu

50 55 60

Leu Arg Asp Phe Gln Glu Asn Leu Gln Thr Glu Lys Cys Ile Phe Asn

65 70 75 80

Val Met Lys Lys Leu Cys Phe Leu Leu Gln Ala Asp Arg Met Ser Leu

85 90 95

Phe Met Tyr Arg Thr Arg Asn Gly Ile Ala Glu Leu Ala Thr Arg Leu

100 105 110

Phe Asn Val His Lys Asp Ala Val Leu Glu Asp Cys Leu Val Met Pro

115 120 125

Asp Gln Glu Ile Val Phe Pro Leu Asp Met Gly Ile Val Gly His Val

130 135 140

Ala His Ser Lys Lys Ile Ala Asn Val Pro Asn Thr Glu Glu Asp Glu
145 150 155 160
His Phe Cys Asp Phe Val Asp Ile Leu Thr Glu Tyr Lys Thr Lys Asn
165 170 175
Ile Leu Ala Ser Pro Ile Met Asn Gly Lys Asp Val Val Ala Ile Ile
180 185 190
Met Ala Val Asn Lys Val Asp Gly Ser His Phe Thr Lys Arg Asp Glu
195 200 205
Glu Ile Leu Leu Lys Tyr Leu Asn Phe Ala Asn Leu Ile Met Lys Val
210 215 220
Tyr His Leu Ser Tyr Leu His Asn Cys Glu Thr Arg Arg Gly Gln Ile
225 230 235 240
Leu Leu Trp Ser Gly Ser Lys Val Phe Glu Glu Leu Thr Asp Ile Glu
245 250 255
Arg Gln Phe His Lys Ala Leu Tyr Thr Val Arg Ala Phe Leu Asn Cys
260 265 270
Asp Arg Tyr Ser Val Gly Leu Leu Asp Met Thr Lys Gln Lys Glu Phe
275 280 285
Phe Asp Val Trp Pro Val Leu Met Gly Glu Val Pro Pro Tyr Ser Gly
290 295 300
Pro Arg Thr Pro Asp Gly Arg Glu Ile Asn Phe Tyr Lys Val Ile Asp
305 310 315 320
Tyr Ile Leu His Gly Lys Glu Asp Ile Lys Val Ile Pro Asn Pro Pro
325 330 335
Pro Asp His Trp Ala Leu Val Ser Gly Leu Pro Ala Tyr Val Ala Gln
340 345 350
Asn Gly Leu Ile Cys Asn Ile Met Asn Ala Pro Ala Glu Asp Phe Phe
355 360 365
Ala Phe Gln Lys Glu Pro Leu Asp Glu Ser Gly Trp Met Ile Lys Asn
370 375 380
Val Leu Ser Met Pro Ile Val Asn Lys Lys Glu Glu Ile Val Gly Val

385 390 395 400
 Ala Thr Phe Tyr Asn Arg Lys Asp Gly Lys Pro Phe Asp Glu Met Asp
 405 410 415
 Glu Thr Leu Met Glu Ser Leu Thr Gln Phe Leu Gly Trp Ser Val Leu
 420 425 430
 Asn Pro Asp Thr Tyr Glu Ser Met Asn Lys Leu Glu Asn Arg Lys Asp
 435 440 445
 Ile Phe Gln Asp Ile Val Lys Tyr His Val Lys Cys Asp Asn Glu Glu

 450 455 460
 Ile Gln Lys Ile Leu Lys Thr Arg Glu Val Tyr Gly Lys Glu Pro Trp
 465 470 475 480
 Glu Cys Glu Glu Glu Glu Leu Ala Glu Ile Leu Gln Ala Glu Leu Pro
 485 490 495
 Asp Ala Asp Lys Tyr Glu Ile Asn Lys Phe His Phe Ser Asp Leu Pro
 500 505 510
 Leu Thr Glu Leu Glu Leu Val Lys Cys Gly Ile Gln Met Tyr Tyr Glu

 515 520 525
 Leu Lys Val Val Asp Lys Phe His Ile Pro Gln Glu Ala Leu Val Arg
 530 535 540
 Phe Met Tyr Ser Leu Ser Lys Gly Tyr Arg Lys Ile Thr Tyr His Asn
 545 550 555 560
 Trp Arg His Gly Phe Asn Val Gly Gln Thr Met Phe Ser Leu Leu Val
 565 570 575
 Thr Gly Lys Leu Lys Arg Tyr Phe Thr Asp Leu Glu Ala Leu Ala Met

 580 585 590
 Val Thr Ala Ala Phe Cys His Asp Ile Asp His Arg Gly Thr Asn Asn
 595 600 605
 Leu Tyr Gln Met Lys Ser Gln Asn Pro Leu Ala Lys Leu His Gly Ser
 610 615 620
 Ser Ile Leu Glu Arg His His Leu Glu Phe Gly Lys Thr Leu Leu Arg
 625 630 635 640

Asp Glu Ser Leu Asn Ile Phe Gln Asn Leu Asn Arg Arg Gln His Glu

645 650 655

His Ala Ile His Met Met Asp Ile Ala Ile Ile Ala Thr Asp Leu Ala

660 665 670

Leu Tyr Phe Lys Lys Arg Thr Met Phe Gln Lys Ile Val Asp Gln Ser

675 680 685

Lys Thr Tyr Glu Ser Glu Gln Glu Trp Thr Gln Tyr Met Met Leu Glu

690 695 700

Gln Thr Arg Lys Glu Ile Val Met Ala Met Met Met Thr Ala Cys Asp

705 710 715 720

Leu Ser Ala Ile Thr Lys Pro Trp Glu Val Gln Ser Gln Val Ala Leu

725 730 735

Leu Val Ala Ala Glu Phe Trp Glu Gln Gly Asp Leu Glu Arg Thr Val

740 745 750

Leu Gln Gln Asn Pro Ile Pro Met Met Asp Arg Asn Lys Ala Asp Glu

755 760 765

Leu Pro Lys Leu Gln Val Gly Phe Ile Asp Phe Val Cys Thr Phe Val

770 775 780

Tyr Lys Glu Phe Ser Arg Phe His Glu Glu Ile Thr Pro Met Leu Asp

785 790 795 800

Gly Ile Thr Asn Asn Arg Lys Glu Trp Lys Ala Leu Ala Asp Glu Tyr

805 810 815

Asp Ala Lys Met Lys Val Gln Glu Glu Lys Lys Gln Lys Gln Ser

820 825 830

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Gly Asn Gln Pro Gly Gly Asn Pro Ser Pro

835 840 845

Gly Gly Ala Thr Thr Ser Lys Ser Cys Cys Ile Gln

850 855 860

<210> 103

<211> 854

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Met Ser Leu Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ser Phe Leu Asp Gln Asn Pro

1 5 10 15

Asp Phe Ala Arg Gln Tyr Phe Gly Lys Lys Leu Ser Pro Glu Asn Val

20 25 30

Ala Ala Ala Cys Glu Asp Gly Cys Pro Pro Asp Cys Asp Ser Leu Arg

35 40 45

Asp Leu Cys Gln Val Glu Glu Ser Thr Ala Leu Leu Glu Leu Val Gln

50 55 60

Asp Met Gln Glu Ser Ile Asn Met Glu Arg Val Val Phe Lys Val Leu

65 70 75 80

Arg Arg Leu Cys Thr Leu Leu Gln Ala Asp Arg Cys Ser Leu Phe Met

85 90 95

Tyr Arg Gln Arg Asn Gly Val Ala Glu Leu Ala Thr Arg Leu Phe Ser

100 105 110

Val Gln Pro Asp Ser Val Leu Glu Asp Cys Leu Val Pro Pro Asp Ser

115 120 125

Glu Ile Val Phe Pro Leu Asp Ile Gly Val Val Gly His Val Ala Gln

130 135 140

Thr Lys Lys Met Val Asn Val Glu Asp Val Ala Glu Cys Pro His Phe

145 150 155 160

Ser Ser Phe Ala Asp Glu Leu Thr Asp Tyr Lys Thr Lys Asn Met Leu

165 170 175

Ala Thr Pro Ile Met Asn Gly Lys Asp Val Val Ala Val Ile Met Ala

180 185 190

Val Asn Lys Leu Asn Gly Pro Phe Phe Thr Ser Glu Asp Glu Asp Val

195 200 205

Phe Leu Lys Tyr Leu Asn Phe Ala Thr Leu Tyr Leu Lys Ile Tyr His

210 215 220

Leu Ser Tyr Leu His Asn Cys Glu Thr Arg Arg Gly Gln Val Leu Leu

225 230 235 240
 Trp Ser Ala Asn Lys Val Phe Glu Glu Leu Thr Asp Ile Glu Arg Gln
 245 250 255
 Phe His Lys Ala Phe Tyr Thr Val Arg Ala Tyr Leu Asn Cys Glu Arg
 260 265 270
 Tyr Ser Val Gly Leu Leu Asp Met Thr Lys Glu Lys Glu Phe Phe Asp
 275 280 285
 Val Trp Ser Val Leu Met Gly Glu Ser Gln Pro Tyr Ser Gly Pro Arg

 290 295 300
 Thr Pro Asp Gly Arg Glu Ile Val Phe Tyr Lys Val Ile Asp Tyr Ile
 305 310 315 320
 Leu His Gly Lys Glu Glu Ile Lys Val Ile Pro Thr Pro Ser Ala Asp
 325 330 335
 His Trp Ala Leu Ala Ser Gly Leu Pro Ser Tyr Val Ala Glu Ser Gly
 340 345 350
 Phe Ile Cys Asn Ile Met Asn Ala Ser Ala Asp Glu Met Phe Lys Phe

 355 360 365
 Gln Glu Gly Ala Leu Asp Asp Ser Gly Trp Leu Ile Lys Asn Val Leu
 370 375 380
 Ser Met Pro Ile Val Asn Lys Lys Glu Glu Ile Val Gly Val Ala Thr
 385 390 395 400
 Phe Tyr Asn Arg Lys Asp Gly Lys Pro Phe Asp Glu Gln Asp Glu Val
 405 410 415
 Leu Met Glu Ser Leu Thr Gln Phe Leu Gly Trp Ser Val Met Asn Thr

 420 425 430
 Asp Thr Tyr Asp Lys Met Asn Lys Leu Glu Asn Arg Lys Asp Ile Ala
 435 440 445
 Gln Asp Met Val Leu Tyr His Val Lys Cys Asp Arg Asp Glu Ile Gln
 450 455 460
 Leu Ile Leu Pro Thr Arg Ala Arg Leu Gly Lys Glu Pro Ala Asp Cys
 465 470 475 480

Asp Glu Asp Glu Leu Gly Glu Ile Leu Lys Glu Glu Leu Pro Gly Pro

485 490 495

Thr Thr Phe Asp Ile Tyr Glu Phe His Phe Ser Asp Leu Glu Cys Thr

500 505 510

Glu Leu Asp Leu Val Lys Cys Gly Ile Gln Met Tyr Tyr Glu Leu Gly

515 520 525

Val Val Arg Lys Phe Gln Ile Pro Gln Glu Val Leu Val Arg Phe Leu

530 535 540

Phe Ser Ile Ser Lys Gly Tyr Arg Arg Ile Thr Tyr His Asn Trp Arg

545 550 555 560

His Gly Phe Asn Val Ala Gln Thr Met Phe Thr Leu Leu Met Thr Gly

565 570 575

Lys Leu Lys Ser Tyr Tyr Thr Asp Leu Glu Ala Phe Ala Met Val Thr

580 585 590

Ala Gly Leu Cys His Asp Ile Asp His Arg Gly Thr Asn Asn Leu Tyr

595 600 605

Gln Met Lys Ser Gln Asn Pro Leu Ala Lys Leu His Gly Ser Ser Ile

610 615 620

Leu Glu Arg His His Leu Glu Phe Gly Lys Phe Leu Leu Ser Glu Glu

625 630 635 640

Thr Leu Asn Ile Tyr Gln Asn Leu Asn Arg Arg Gln His Glu His Val

645 650 655

Ile His Leu Met Asp Ile Ala Ile Ile Ala Thr Asp Leu Ala Leu Tyr

660 665 670

Phe Lys Lys Arg Ala Met Phe Gln Lys Ile Val Asp Glu Ser Lys Asn

675 680 685

Tyr Gln Asp Lys Lys Ser Trp Val Glu Tyr Leu Ser Leu Glu Thr Thr

690 695 700

Arg Lys Glu Ile Val Met Ala Met Met Met Thr Ala Cys Asp Leu Ser

705 710 715 720

Ala Ile Thr Lys Pro Trp Glu Val Gln Ser Lys Val Ala Leu Leu Val

725 730 735
Ala Ala Glu Phe Trp Glu Gln Gly Asp Leu Glu Arg Thr Val Leu Asp

740 745 750
Gln Gln Pro Ile Pro Met Met Asp Arg Asn Lys Ala Ala Glu Leu Pro

755 760 765
Lys Leu Gln Val Gly Phe Ile Asp Phe Val Cys Thr Phe Val Tyr Lys

770 775 780
Glu Phe Ser Arg Phe His Glu Glu Ile Leu Pro Met Phe Asp Arg Leu

785 790 795 800
Gln Asn Asn Arg Lys Glu Trp Lys Ala Leu Ala Asp Glu Tyr Glu Ala

805 810 815
Lys Val Lys Ala Leu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Glu Arg Val Ala Ala

820 825 830
Lys Lys Val Gly Thr Glu Ile Cys Asn Gly Gly Pro Ala Pro Lys Ser

835 840 845
Ser Thr Cys Cys Ile Leu

850

<210> 104

<211> 853

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Met Ser Leu Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ser Phe Leu Asp Gln Asn Pro

1 5 10 15
Asp Phe Ala Arg Gln Tyr Phe Gly Lys Lys Leu Ser Pro Glu Asn Val

20 25 30
Ala Ala Ala Cys Glu Asp Gly Cys Pro Pro Asp Cys Asp Ser Leu Arg

35 40 45
Asp Leu Cys Gln Val Glu Glu Ser Thr Ala Leu Leu Glu Leu Val Gln

50 55 60
Asp Met Gln Glu Ser Ile Asn Met Glu Arg Val Val Phe Lys Val Leu

65 70 75 80
 Arg Arg Leu Cys Thr Leu Leu Gln Ala Asp Arg Cys Ser Leu Phe Met
 85 90 95
 Tyr Arg Gln Arg Asn Gly Val Ala Glu Leu Ala Thr Arg Leu Phe Ser
 100 105 110
 Val Gln Pro Asp Ser Val Leu Glu Asp Cys Leu Val Pro Pro Asp Ser
 115 120 125
 Glu Ile Val Phe Pro Leu Asp Ile Gly Val Val Gly His Val Ala Gln

 130 135 140
 Thr Lys Lys Met Val Asn Val Glu Asp Val Ala Glu Cys Pro His Phe
 145 150 155 160
 Ser Ser Phe Ala Asp Glu Leu Thr Asp Tyr Lys Thr Lys Asn Met Leu
 165 170 175
 Ala Thr Pro Ile Met Asn Gly Lys Asp Val Val Ala Val Ile Met Ala
 180 185 190
 Val Asn Lys Leu Asn Gly Pro Phe Phe Thr Ser Glu Asp Glu Asp Val

 195 200 205
 Phe Leu Lys Tyr Leu Asn Phe Ala Thr Leu Tyr Leu Lys Ile Tyr His
 210 215 220
 Leu Ser Tyr Leu His Asn Cys Glu Thr Arg Arg Gly Gln Val Leu Leu
 225 230 235 240
 Trp Ser Ala Asn Lys Val Phe Glu Glu Leu Thr Asp Ile Glu Arg Gln
 245 250 255
 Phe His Lys Ala Phe Tyr Thr Val Arg Ala Tyr Leu Asn Cys Glu Arg

 260 265 270
 Tyr Ser Val Gly Leu Leu Asp Met Thr Lys Glu Lys Glu Phe Phe Asp
 275 280 285
 Val Trp Ser Val Leu Met Gly Glu Ser Gln Pro Tyr Ser Gly Pro Arg
 290 295 300
 Thr Pro Asp Gly Arg Glu Ile Val Phe Tyr Lys Val Ile Asp Tyr Ile
 305 310 315 320

Leu His Gly Lys Glu Glu Ile Lys Val Ile Pro Thr Pro Ser Ala Asp

325 330 335

His Trp Ala Leu Ala Ser Gly Leu Pro Ser Tyr Val Ala Glu Ser Gly

340 345 350

Phe Ile Cys Asn Ile Met Asn Ala Ser Ala Asp Glu Met Phe Lys Phe

355 360 365

Gln Glu Gly Ala Leu Asp Asp Ser Gly Trp Leu Ile Lys Asn Val Leu

370 375 380

Ser Met Pro Ile Val Asn Lys Lys Glu Glu Ile Val Gly Val Ala Thr

385 390 395 400

Phe Tyr Asn Arg Lys Asp Gly Lys Pro Phe Asp Glu Gln Asp Glu Val

405 410 415

Leu Met Glu Ser Leu Thr Gln Phe Leu Gly Trp Ser Val Met Asn Thr

420 425 430

Asp Thr Tyr Asp Lys Met Asn Lys Leu Glu Asn Arg Lys Asp Ile Ala

435 440 445

Gln Asp Met Val Leu Tyr His Val Lys Cys Asp Arg Asp Glu Ile Gln

450 455 460

Leu Ile Leu Pro Thr Arg Ala Arg Leu Gly Lys Glu Pro Ala Asp Cys

465 470 475 480

Asp Glu Asp Glu Leu Gly Glu Ile Leu Lys Glu Glu Leu Pro Gly Pro

485 490 495

Thr Thr Phe Asp Ile Tyr Glu Phe His Phe Ser Asp Leu Glu Cys Thr

500 505 510

Glu Leu Asp Leu Val Lys Cys Gly Ile Gln Met Tyr Tyr Glu Leu Gly

515 520 525

Val Val Arg Lys Phe Gln Ile Pro Gln Glu Val Leu Val Arg Phe Leu

530 535 540

Phe Ser Ile Ser Lys Gly Tyr Arg Arg Ile Thr Tyr His Asn Trp Arg

545 550 555 560

His Gly Phe Asn Val Ala Gln Thr Met Phe Thr Leu Leu Met Thr Gly

565 570 575
 Lys Leu Lys Ser Tyr Tyr Thr Asp Leu Glu Ala Phe Ala Met Val Thr

 580 585 590
 Ala Gly Leu Cys His Asp Ile Asp His Arg Gly Thr Asn Asn Leu Tyr
 595 600 605
 Gln Met Lys Ser Gln Asn Pro Leu Ala Lys Leu His Gly Ser Ser Ile
 610 615 620
 Leu Glu Arg His His Leu Glu Phe Gly Lys Phe Leu Leu Ser Glu Glu
 625 630 635 640
 Thr Leu Asn Ile Tyr Gln Asn Leu Asn Arg Arg Gln His Glu His Val

 645 650 655
 Ile His Leu Met Asp Ile Ala Ile Ile Ala Thr Asp Leu Ala Leu Tyr
 660 665 670
 Phe Lys Lys Arg Ala Met Phe Gln Lys Ile Val Asp Glu Ser Lys Asn
 675 680 685
 Tyr Gln Asp Lys Lys Ser Trp Val Glu Tyr Leu Ser Leu Glu Thr Thr
 690 695 700
 Arg Lys Glu Ile Val Met Ala Met Met Met Thr Ala Cys Asp Leu Ser

 705 710 715 720
 Ala Ile Thr Lys Pro Trp Glu Val Gln Ser Lys Val Ala Leu Leu Val
 725 730 735
 Ala Ala Glu Phe Trp Glu Gln Gly Asp Leu Glu Arg Thr Val Leu Asp
 740 745 750
 Gln Gln Pro Ile Pro Met Met Asp Arg Asn Lys Ala Ala Glu Leu Pro
 755 760 765
 Lys Leu Gln Val Gly Phe Ile Asp Phe Val Cys Thr Phe Val Tyr Lys

 770 775 780
 Glu Phe Ser Arg Phe His Glu Glu Ile Leu Pro Met Phe Asp Arg Leu
 785 790 795 800
 Gln Asn Asn Arg Lys Glu Trp Lys Ala Leu Ala Asp Glu Tyr Glu Ala
 805 810 815

Lys Val Lys Ala Leu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Glu Arg Val Ala Ala
 820 825 830
 Lys Lys Gly Thr Glu Ile Cys Asn Gly Gly Pro Ala Pro Lys Ser Ser
 835 840 845
 Thr Cys Cys Ile Leu
 850
 <210> 105
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 105
 Met Thr Lys Glu Lys Glu Phe Phe Asp Val Trp Ser Val Leu Met Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Gln Pro Tyr Ser Gly Pro Arg Thr Pro Asp Gly Arg Glu Ile
 20 25 30
 Val Phe Tyr Lys Val Ile Asp Tyr Ile Leu His Gly Lys Glu Glu Ile
 35 40 45
 Lys Val Ile Pro Thr Pro Ser Ala Asp His Trp Ala Leu Ala Ser Gly
 50 55 60
 Leu Pro Ser Tyr Val Ala Glu Ser Gly Phe Ile Cys Asn Ile Met Asn
 65 70 75 80
 Ala Ser Ala Asp Glu Met Phe Lys Phe Gln Glu Gly Ala Leu Asp Asp
 85 90 95
 Ser Gly Trp Leu Ile Lys Asn Val Leu Ser Met Pro Ile Val Asn Lys
 100 105 110
 Lys Glu Glu Ile Val Gly Val Ala Thr Phe Tyr Asn Arg Lys Asp Gly
 115 120 125
 Lys Pro Phe Asp Glu Gln Asp Glu Val Leu Met Glu Ser Leu Thr Gln
 130 135 140
 Phe Leu Gly Trp Ser Val Met Asn Thr Asp Thr Tyr Asp Lys Met Asn
 145 150 155 160

Lys Leu Glu Asn Arg Lys Asp Ile Ala Gln Asp Met Val Leu Tyr His

165 170 175

Val Lys Cys Asp Arg Asp Glu Ile Gln Leu Ile Leu Pro Thr Arg Ala

180 185 190

Arg Leu Gly Lys Glu Pro Ala Asp Cys Asp Glu Asp Glu Leu Gly Glu

195 200 205

Ile Leu Lys Glu Glu Leu Pro Gly Pro Thr Thr Phe Asp Ile Tyr Glu

210 215 220

Phe His Phe Ser Asp Leu Glu Cys Thr Glu Leu Asp Leu Val Lys Cys

225 230 235 240

Gly Ile Gln Met Tyr Tyr Glu Leu Gly Val Val Arg Lys Phe Gln Ile

245 250 255

Pro Gln Glu Val Leu Val Arg Phe Leu Phe Ser Ile Ser Lys Gly Tyr

260 265 270

Arg Arg Ile Thr Tyr His Asn Trp Arg His Gly Phe Asn Val Ala Gln

275 280 285

Thr Met Phe Thr Leu Leu Met Thr Gly Lys Leu Lys Ser Tyr Tyr Thr

290 295 300

Asp Leu Glu Ala Phe Ala Met Val Thr Ala Gly Leu Cys His Asp Ile

305 310 315 320

Asp His Arg Gly Thr Asn Asn Leu Tyr Gln Met Lys Ser Gln Asn Pro

325 330 335

Leu Ala Lys Leu His Gly Ser Ser Ile Leu Glu Arg His His Leu Glu

340 345 350

Phe Gly Lys Phe Leu Leu Ser Glu Glu Thr Leu Asn Ile Tyr Gln Asn

355 360 365

Leu Asn Arg Arg Gln His Glu His Val Ile His Leu Met Asp Ile Ala

370 375 380

Ile Ile Ala Thr Asp Leu Ala Leu Tyr Phe Lys Lys Arg Ala Met Phe

385 390 395 400

Gln Lys Ile Val Asp Glu Ser Lys Asn Tyr Gln Asp Lys Lys Ser Trp

405 410 415
Val Glu Tyr Leu Ser Leu Glu Thr Thr Arg Lys Glu Ile Val Met Ala

420 425 430
Met Met Met Thr Ala Cys Asp Leu Ser Ala Ile Thr Lys Pro Trp Glu

435 440 445
Val Gln Ser Lys Val Ala Leu Leu Val Ala Ala Glu Phe Trp Glu Gln

450 455 460
Gly Asp Leu Glu Arg Thr Val Leu Asp Gln Gln Pro Ile Pro Met Met

465 470 475 480
Asp Arg Asn Lys Ala Ala Glu Leu Pro Lys Leu Gln Val Gly Phe Ile

485 490 495
Asp Phe Val Cys Thr Phe Val Tyr Lys Glu Phe Ser Arg Phe His Glu

500 505 510
Glu Ile Leu Pro Met Phe Asp Arg Leu Gln Asn Asn Arg Lys Glu Trp

515 520 525
Lys Ala Leu Ala Asp Glu Tyr Glu Ala Lys Val Lys Ala Leu Glu Glu

530 535 540
Lys Glu Glu Glu Glu Arg Val Ala Ala Lys Lys Val Gly Thr Glu Ile

545 550 555 560
Cys Asn Gly Gly Pro Ala Pro Lys Ser Ser Thr Cys Cys Ile Leu

565 570 575

<210> 106

<211> 694

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Met Ala Lys Ile Asn Thr Gln Tyr Ser His Pro Ser Arg Thr His Leu

1 5 10 15

Lys Val Lys Thr Ser Asp Arg Asp Leu Asn Arg Ala Glu Asn Gly Leu

20 25 30

Ser Arg Ala His Ser Ser Ser Glu Glu Thr Ser Ser Val Leu Gln Pro

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

Asp Arg Thr Glu Thr Arg Thr Asn Tyr Pro Asn Met Phe Arg Ile Gly
 290 295 300
 Asn Leu Val Leu Tyr Ile Leu Ile Ile Ile His Trp Asn Ala Cys Ile
 305 310 315 320
 Tyr Phe Ala Ile Ser Lys Phe Ile Gly Phe Gly Thr Asp Ser Trp Val
 325 330 335
 Tyr Pro Asn Ile Ser Ile Pro Glu His Gly Arg Leu Ser Arg Lys Tyr
 340 345 350

 Ile Tyr Ser Leu Tyr Trp Ser Thr Leu Thr Leu Thr Thr Ile Gly Glu
 355 360 365
 Thr Pro Pro Pro Val Lys Asp Glu Glu Tyr Leu Phe Val Val Val Asp
 370 375 380
 Phe Leu Val Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr Ile Val Gly Asn Val Gly
 385 390 395 400
 Ser Met Ile Ser Asn Met Asn Ala Ser Arg Ala Glu Phe Gln Ala Lys
 405 410 415

 Ile Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Met Gln Phe Arg Lys Val Thr Lys Asp
 420 425 430
 Leu Glu Thr Arg Val Ile Arg Trp Phe Asp Tyr Leu Trp Ala Asn Lys
 435 440 445
 Lys Thr Val Asp Glu Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Pro Asp Lys Leu
 450 455 460
 Lys Ala Glu Ile Ala Ile Asn Val His Leu Asp Thr Leu Lys Lys Val
 465 470 475 480

 Arg Ile Phe Gln Asp Cys Glu Ala Gly Leu Leu Val Glu Leu Val Leu
 485 490 495
 Lys Leu Arg Pro Thr Val Phe Ser Pro Gly Asp Tyr Ile Cys Lys Lys
 500 505 510
 Gly Asp Ile Gly Lys Glu Met Tyr Ile Ile Asn Glu Gly Lys Leu Ala
 515 520 525
 Val Val Ala Asp Asp Gly Val Thr Gln Phe Val Val Leu Ser Asp Gly

530

535

540

Ser Tyr Phe Gly Glu Ile Ser Ile Leu Asn Ile Lys Gly Ser Lys Ser

545 550 555 560

Gly Asn Arg Arg Thr Ala Asn Ile Arg Ser Ile Gly Tyr Ser Asp Leu

565 570 575

Phe Cys Leu Ser Lys Asp Asp Leu Met Glu Ala Leu Thr Glu Tyr Pro

580 585 590

Glu Ala Lys Lys Ala Leu Glu Glu Lys Gly Arg Gln Ile Leu Met Lys

595 600 605

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

610 615 620

Asp Leu Glu Glu Lys Val Glu Gln Leu Gly Ser Ser Leu Asp Thr Leu

625 630 635 640

Gln Thr Arg Phe Ala Arg Leu Leu Ala Glu Tyr Asn Ala Thr Gln Met

645 650 655

Lys Met Lys Gln Arg Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln Val Lys Gly Gly

660 665 670

Gly Asp Lys Pro Leu Ala Asp Gly Glu Val Pro Gly Asp Ala Thr Lys

675 680 685

Thr Glu Asp Lys Gln Gln

690

<210> 107

<211> 676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Met Ala Lys Ile Asn Thr Gln Tyr Ser His Pro Ser Arg Thr His Leu

1 5 10 15

Lys Val Lys Thr Ser Asp Arg Asp Leu Asn Arg Ala Glu Asn Gly Leu

20 25 30

Ser Arg Ala His Ser Ser Ser Glu Glu Thr Ser Ser Val Leu Gln Pro

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

Val Leu Tyr Ile Leu Ile Ile Ile His Trp Asn Ala Cys Ile Tyr Phe
290 295 300

Ala Ile Ser Lys Phe Ile Gly Phe Gly Thr Asp Ser Trp Val Tyr Pro
305 310 315 320

Asn Ile Ser Ile Pro Glu His Gly Arg Leu Ser Arg Lys Tyr Ile Tyr
325 330 335

Ser Leu Tyr Trp Ser Thr Leu Thr Leu Thr Thr Ile Gly Glu Thr Pro
340 345 350

Pro Pro Val Lys Asp Glu Glu Tyr Leu Phe Val Val Val Asp Phe Leu
355 360 365

Val Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr Ile Val Gly Asn Val Gly Ser Met
370 375 380

Ile Ser Asn Met Asn Ala Ser Arg Ala Glu Phe Gln Ala Lys Ile Asp
385 390 395 400

Ser Ile Lys Gln Tyr Met Gln Phe Arg Lys Val Thr Lys Asp Leu Glu
405 410 415

Thr Arg Val Ile Arg Trp Phe Asp Tyr Leu Trp Ala Asn Lys Lys Thr
420 425 430

Val Asp Glu Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Pro Asp Lys Leu Lys Ala
435 440 445

Glu Ile Ala Ile Asn Val His Leu Asp Thr Leu Lys Lys Val Arg Ile
450 455 460

Phe Gln Asp Cys Glu Ala Gly Leu Leu Val Glu Leu Val Leu Lys Leu
465 470 475 480

Arg Pro Thr Val Phe Ser Pro Gly Asp Tyr Ile Cys Lys Lys Gly Asp
485 490 495

Ile Gly Lys Glu Met Tyr Ile Ile Asn Glu Gly Lys Leu Ala Val Val
500 505 510

Ala Asp Asp Gly Val Thr Gln Phe Val Val Leu Ser Asp Gly Ser Tyr
515 520 525

Phe Gly Glu Ile Ser Ile Leu Asn Ile Lys Gly Ser Lys Ser Gly Asn

530 535 540

 Arg Arg Thr Ala Asn Ile Arg Ser Ile Gly Tyr Ser Asp Leu Phe Cys
 545 550 555 560
 Leu Ser Lys Asp Asp Leu Met Glu Ala Leu Thr Glu Tyr Pro Glu Ala
 565 570 575
 Lys Lys Ala Leu Glu Glu Lys Gly Arg Gln Ile Leu Met Lys Asp Asn
 580 585 590
 Leu Ile Asp Glu Glu Leu Ala Arg Ala Gly Ala Asp Pro Lys Asp Leu
 595 600 605

 Glu Glu Lys Val Glu Gln Leu Gly Ser Ser Leu Asp Thr Leu Gln Thr
 610 615 620
 Arg Phe Ala Arg Leu Leu Ala Glu Tyr Asn Ala Thr Gln Met Lys Met
 625 630 635 640
 Lys Gln Arg Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln Val Lys Gly Gly Gly Asp
 645 650 655
 Lys Pro Leu Ala Asp Gly Glu Val Pro Gly Asp Ala Thr Lys Thr Glu
 660 665 670

 Asp Lys Gln Gln
 675
 <210> 108
 <211> 809
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 108

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

50 55 60
 Pro His Thr Asn Ile Gln Asp Lys Leu Ser Lys Lys Asn Ser Ser Gly
 65 70 75 80
 Asp Leu Thr Thr Asn Pro Asp Pro Gln Asn Ala Ala Glu Pro Thr Gly
 85 90 95
 Thr Val Pro Glu Gln Lys Glu Met Asp Pro Gly Lys Glu Gly Pro Asn
 100 105 110
 Ser Pro Gln Asn Lys Pro Pro Ala Ala Pro Val Ile Asn Glu Tyr Ala

 115 120 125
 Asp Ala Gln Leu His Asn Leu Val Lys Arg Met Arg Gln Arg Thr Ala
 130 135 140
 Leu Tyr Lys Lys Lys Leu Val Glu Gly Asp Leu Ser Ser Pro Glu Ala
 145 150 155 160
 Ser Pro Gln Thr Ala Lys Pro Thr Ala Val Pro Pro Val Lys Glu Ser
 165 170 175
 Asp Asp Lys Pro Thr Glu His Tyr Tyr Arg Leu Leu Trp Phe Lys Val

 180 185 190
 Lys Lys Met Pro Leu Thr Glu Tyr Leu Lys Arg Ile Lys Leu Pro Asn
 195 200 205
 Ser Ile Asp Ser Tyr Thr Asp Arg Leu Tyr Leu Leu Trp Leu Leu Leu
 210 215 220
 Val Thr Leu Ala Tyr Asn Trp Asn Cys Cys Phe Ile Pro Leu Arg Leu
 225 230 235 240
 Val Phe Pro Tyr Gln Thr Ala Asp Asn Ile His Tyr Trp Leu Ile Ala

 245 250 255
 Asp Ile Ile Cys Asp Ile Ile Tyr Leu Tyr Asp Met Leu Phe Ile Gln
 260 265 270
 Pro Arg Leu Gln Phe Val Arg Gly Gly Asp Ile Ile Val Asp Ser Asn
 275 280 285
 Glu Leu Arg Lys His Tyr Arg Thr Ser Thr Lys Phe Gln Leu Asp Val
 290 295 300

Ala Ser Ile Ile Pro Phe Asp Ile Cys Tyr Leu Phe Phe Gly Phe Asn

305 310 315 320

Pro Met Phe Arg Ala Asn Arg Met Leu Lys Tyr Thr Ser Phe Phe Glu

325 330 335

Phe Asn His His Leu Glu Ser Ile Met Asp Lys Ala Tyr Ile Tyr Arg

340 345 350

Val Ile Arg Thr Thr Gly Tyr Leu Leu Phe Ile Leu His Ile Asn Ala

355 360 365

Cys Val Tyr Tyr Trp Ala Ser Asn Tyr Glu Gly Ile Gly Thr Thr Arg

370 375 380

Trp Val Tyr Asp Gly Glu Gly Asn Glu Tyr Leu Arg Cys Tyr Tyr Trp

385 390 395 400

Ala Val Arg Thr Leu Ile Thr Ile Gly Gly Leu Pro Glu Pro Gln Thr

405 410 415

Leu Phe Glu Ile Val Phe Gln Leu Leu Asn Phe Phe Ser Gly Val Phe

420 425 430

Val Phe Ser Ser Leu Ile Gly Gln Met Arg Asp Val Ile Gly Ala Ala

435 440 445

Thr Ala Asn Gln Asn Tyr Phe Arg Ala Cys Met Asp Asp Thr Ile Ala

450 455 460

Tyr Met Asn Asn Tyr Ser Ile Pro Lys Leu Val Gln Lys Arg Val Arg

465 470 475 480

Thr Trp Tyr Glu Tyr Thr Trp Asp Ser Gln Arg Met Leu Asp Glu Ser

485 490 495

Asp Leu Leu Lys Thr Leu Pro Thr Thr Val Gln Leu Ala Leu Ala Ile

500 505 510

Asp Val Asn Phe Ser Ile Ile Ser Lys Val Asp Leu Phe Lys Gly Cys

515 520 525

Asp Thr Gln Met Ile Tyr Asp Met Leu Leu Arg Leu Lys Ser Val Leu

530 535 540

Tyr Leu Pro Gly Asp Phe Val Cys Lys Lys Gly Glu Ile Gly Lys Glu

545 550 555 560
 Met Tyr Ile Ile Lys His Gly Glu Val Gln Val Leu Gly Gly Pro Asp

 565 570 575
 Gly Thr Lys Val Leu Val Thr Leu Lys Ala Gly Ser Val Phe Gly Glu
 580 585 590
 Ile Ser Leu Leu Ala Ala Gly Gly Gly Asn Arg Arg Thr Ala Asn Val
 595 600 605
 Val Ala His Gly Phe Ala Asn Leu Leu Thr Leu Asp Lys Lys Thr Leu
 610 615 620
 Gln Glu Ile Leu Val His Tyr Pro Asp Ser Glu Arg Ile Leu Met Lys

 625 630 635 640
 Lys Ala Arg Val Leu Leu Lys Gln Lys Ala Lys Thr Ala Glu Ala Thr
 645 650 655
 Pro Pro Arg Lys Asp Leu Ala Leu Leu Phe Pro Pro Lys Glu Glu Thr
 660 665 670
 Pro Lys Leu Phe Lys Thr Leu Leu Gly Gly Thr Gly Lys Ala Ser Leu
 675 680 685
 Ala Arg Leu Leu Lys Leu Lys Arg Glu Gln Ala Ala Gln Lys Lys Glu

 690 695 700
 Asn Ser Glu Gly Gly Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gln
 705 710 715 720
 Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gln Lys Glu Asn Glu Asp Lys Gly Lys Glu
 725 730 735
 Asn Glu Asp Lys Asp Lys Gly Arg Glu Pro Glu Glu Lys Pro Leu Asp
 740 745 750
 Arg Pro Glu Cys Thr Ala Ser Pro Ile Ala Val Glu Glu Glu Pro His

 755 760 765
 Ser Val Arg Arg Thr Val Leu Pro Arg Gly Thr Ser Arg Gln Ser Leu
 770 775 780
 Ile Ile Ser Met Ala Pro Ser Ala Glu Gly Gly Glu Glu Val Leu Thr
 785 790 795 800

Ile Glu Val Lys Glu Lys Ala Lys Gln

805

<210> 109

<211> 354

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Met Gly Ser Gly Ala Ser Ala Glu Asp Lys Glu Leu Ala Lys Arg Ser

1 5 10 15
Lys Glu Leu Glu Lys Lys Leu Gln Glu Asp Ala Asp Lys Glu Ala Lys

20 25 30
Thr Val Lys Leu Leu Leu Leu Gly Ala Gly Glu Ser Gly Lys Ser Thr

35 40 45
Ile Val Lys Gln Met Lys Ile Ile His Gln Asp Gly Tyr Ser Pro Glu

50 55 60
Glu Cys Leu Glu Phe Lys Ala Ile Ile Tyr Gly Asn Val Leu Gln Ser

65 70 75 80
Ile Leu Ala Ile Ile Arg Ala Met Thr Thr Leu Gly Ile Asp Tyr Ala

85 90 95
Glu Pro Ser Cys Ala Asp Asp Gly Arg Gln Leu Asn Asn Leu Ala Asp

100 105 110
Ser Ile Glu Glu Gly Thr Met Pro Pro Glu Leu Val Glu Val Ile Arg

115 120 125
Arg Leu Trp Lys Asp Gly Gly Val Gln Ala Cys Phe Glu Arg Ala Ala

130 135 140
Glu Tyr Gln Leu Asn Asp Ser Ala Ser Tyr Tyr Leu Asn Gln Leu Glu

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

165 170 175
Ser Arg Val Lys Thr Thr Gly Ile Ile Glu Thr Lys Phe Ser Val Lys

180 185 190

Asp Leu Asn Phe Arg Met Phe Asp Val Gly Gly Gln Arg Ser Glu Arg

195 200 205
Lys Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Gly Val Thr Cys Ile Ile Phe Cys

210 215 220
Ala Ala Leu Ser Ala Tyr Asp Met Val Leu Val Glu Asp Asp Glu Val
225 230 235 240

Asn Arg Met His Glu Ser Leu His Leu Phe Asn Ser Ile Cys Asn His
245 250 255

Lys Phe Phe Ala Ala Thr Ser Ile Val Leu Phe Leu Asn Lys Lys Asp

260 265 270
Leu Phe Glu Glu Lys Ile Lys Lys Val His Leu Ser Ile Cys Phe Pro

275 280 285
Glu Tyr Asp Gly Asn Asn Ser Tyr Asp Asp Ala Gly Asn Tyr Ile Lys
290 295 300

Ser Gln Phe Leu Asp Leu Asn Met Arg Lys Asp Val Lys Glu Ile Tyr
305 310 315 320
Ser His Met Thr Cys Ala Thr Asp Thr Gln Asn Val Lys Phe Val Phe

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

340 345 350
Leu Phe

<210> 110

<211> 815

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Met Arg Glu Pro Glu Glu Leu Met Pro Asp Ser Gly Ala Val Phe Thr
1 5 10 15

Phe Gly Lys Ser Lys Phe Ala Glu Asn Asn Pro Gly Lys Phe Trp Phe
20 25 30

Lys Asn Asp Val Pro Val His Leu Ser Cys Gly Asp Glu His Ser Ala
 35 40 45
 Val Val Thr Gly Asn Asn Lys Leu Tyr Met Phe Gly Ser Asn Asn Trp
 50 55 60
 Gly Gln Leu Gly Leu Gly Ser Lys Ser Ala Ile Ser Lys Pro Thr Cys
 65 70 75 80
 Val Lys Ala Leu Lys Pro Glu Lys Val Lys Leu Ala Ala Cys Gly Arg
 85 90 95

 Asn His Thr Leu Val Ser Thr Glu Gly Gly Asn Val Tyr Ala Thr Gly
 100 105 110
 Gly Asn Asn Glu Gly Gln Leu Gly Leu Gly Asp Thr Glu Glu Arg Asn
 115 120 125
 Thr Phe His Val Ile Ser Phe Phe Thr Ser Glu His Lys Ile Lys Gln
 130 135 140
 Leu Ser Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ala Ala Leu Thr Glu Asp Gly Arg
 145 150 155 160

 Leu Phe Met Trp Gly Asp Asn Ser Glu Gly Gln Ile Gly Leu Lys Asn
 165 170 175
 Val Ser Asn Val Cys Val Pro Gln Gln Val Thr Ile Gly Lys Pro Val
 180 185 190
 Ser Trp Ile Ser Cys Gly Tyr Tyr His Ser Ala Phe Val Thr Thr Asp
 195 200 205
 Gly Glu Leu Tyr Val Phe Gly Glu Pro Glu Asn Gly Lys Leu Gly Leu
 210 215 220

 Pro Asn Gln Leu Leu Gly Asn His Arg Thr Pro Gln Leu Val Ser Glu
 225 230 235 240
 Ile Pro Glu Lys Val Ile Gln Val Ala Cys Gly Gly Glu His Thr Val
 245 250 255
 Val Leu Thr Glu Asn Ala Val Tyr Thr Phe Gly Leu Gly Gln Phe Gly
 260 265 270
 Gln Leu Gly Leu Gly Thr Phe Leu Phe Glu Thr Ser Glu Pro Lys Val

275 280 285
 Ile Glu Asn Ile Arg Asp Gln Thr Ile Ser Tyr Ile Ser Cys Gly Glu
 290 295 300
 Asn His Thr Ala Leu Ile Thr Asp Ile Gly Leu Met Tyr Thr Phe Gly
 305 310 315 320
 Asp Gly Arg His Gly Lys Leu Gly Leu Gly Leu Glu Asn Phe Thr Asn
 325 330 335
 His Phe Ile Pro Thr Leu Cys Ser Asn Phe Leu Arg Phe Ile Val Lys
 340 345 350

 Leu Val Ala Cys Gly Gly Cys His Met Val Val Phe Ala Ala Pro His
 355 360 365
 Arg Gly Val Ala Lys Glu Ile Glu Phe Asp Glu Ile Asn Asp Thr Cys
 370 375 380
 Leu Ser Val Ala Thr Phe Leu Pro Tyr Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asn
 385 390 395 400
 Val Leu Gln Arg Thr Leu Ser Ala Arg Met Arg Arg Arg Glu Arg Glu
 405 410 415

 Arg Ser Pro Asp Ser Phe Ser Met Arg Arg Thr Leu Pro Pro Ile Glu
 420 425 430
 Gly Thr Leu Gly Leu Ser Ala Cys Phe Leu Pro Asn Ser Val Phe Pro
 435 440 445
 Arg Cys Ser Glu Arg Asn Leu Gln Glu Ser Val Leu Ser Glu Gln Asp
 450 455 460
 Leu Met Gln Pro Glu Glu Pro Asp Tyr Leu Leu Asp Glu Met Thr Lys
 465 470 475 480

 Glu Ala Glu Ile Asp Asn Ser Ser Thr Val Glu Ser Leu Gly Glu Thr
 485 490 495
 Thr Asp Ile Leu Asn Met Thr His Ile Met Ser Leu Asn Ser Asn Glu
 500 505 510
 Lys Ser Leu Lys Leu Ser Pro Val Gln Lys Gln Lys Lys Gln Gln Thr
 515 520 525

Ile Gly Glu Leu Thr Gln Asp Thr Ala Leu Thr Glu Asn Asp Asp Ser
530 535 540

Asp Glu Tyr Glu Glu Met Ser Glu Met Lys Glu Gly Lys Ala Cys Lys
545 550 555 560

Gln His Val Ser Gln Gly Ile Phe Met Thr Gln Pro Ala Thr Thr Ile
565 570 575

Glu Ala Phe Ser Asp Glu Glu Val Glu Ile Pro Glu Glu Lys Glu Gly
580 585 590

Ala Glu Asp Ser Lys Gly Asn Gly Ile Glu Glu Gln Glu Val Glu Ala
595 600 605

Asn Glu Glu Asn Val Lys Val His Gly Gly Arg Lys Glu Lys Thr Glu
610 615 620

Ile Leu Ser Asp Asp Leu Thr Asp Lys Ala Glu Asp His Glu Phe Ser
625 630 635 640

Lys Thr Glu Glu Leu Lys Leu Glu Asp Val Asp Glu Glu Ile Asn Ala
645 650 655

Glu Asn Val Glu Ser Lys Lys Lys Thr Val Gly Asp Asp Glu Ser Val
660 665 670

Pro Thr Gly Tyr His Ser Lys Thr Glu Gly Ala Glu Arg Thr Asn Asp
675 680 685

Asp Ser Ser Ala Glu Thr Ile Glu Lys Lys Glu Lys Ala Asn Leu Glu
690 695 700

Glu Arg Ala Ile Cys Glu Tyr Asn Glu Asn Pro Lys Gly Tyr Met Leu
705 710 715 720

Asp Asp Ala Asp Ser Ser Ser Leu Glu Ile Leu Glu Asn Ser Glu Thr
725 730 735

Thr Pro Ser Lys Asp Met Lys Lys Thr Lys Lys Ile Phe Leu Phe Lys
740 745 750

Arg Val Pro Ser Ile Asn Gln Lys Ile Val Lys Asn Asn Asn Glu Pro
755 760 765

Leu Pro Glu Ile Lys Ser Ile Gly Asp Gln Ile Ile Leu Lys Ser Asp

770 775 780
 Asn Lys Asp Ala Asp Gln Asn His Met Ser Gln Asn His Gln Asn Ile
 785 790 795 800

 Pro Pro Thr Asn Thr Glu Arg Arg Ser Lys Ser Cys Thr Ile Leu
 805 810 815
 <210> 111
 <211> 646
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 111
 Met Arg Glu Pro Glu Glu Leu Met Pro Asp Ser Gly Ala Val Phe Thr
 1 5 10 15
 Phe Gly Lys Ser Lys Phe Ala Glu Asn Asn Pro Gly Lys Phe Trp Phe
 20 25 30
 Lys Asn Asp Val Pro Val His Leu Ser Cys Gly Asp Glu His Ser Ala

 35 40 45
 Val Val Thr Gly Asn Asn Lys Leu Tyr Met Phe Gly Ser Asn Asn Trp
 50 55 60
 Gly Gln Leu Gly Leu Gly Ser Lys Ser Ala Ile Ser Lys Pro Thr Cys
 65 70 75 80
 Val Lys Ala Leu Lys Pro Glu Lys Val Lys Leu Ala Ala Cys Gly Arg
 85 90 95
 Asn His Thr Leu Val Ser Thr Glu Gly Gly Asn Val Tyr Ala Thr Gly

 100 105 110
 Gly Asn Asn Glu Gly Gln Leu Gly Leu Gly Asp Thr Glu Glu Arg Asn
 115 120 125
 Thr Phe His Val Ile Ser Phe Phe Thr Ser Glu His Lys Ile Lys Gln
 130 135 140
 Leu Ser Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ala Ala Leu Thr Glu Asp Gly Arg
 145 150 155 160
 Leu Phe Met Trp Gly Asp Asn Ser Glu Gly Gln Ile Gly Leu Lys Asn

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

Arg Ser Pro Asp Ser Phe Ser Met Arg Arg Thr Leu Pro Pro Ile Glu

420 425 430

Gly Thr Leu Gly Leu Ser Ala Cys Phe Leu Pro Asn Ser Val Phe Pro

435 440 445

Arg Cys Ser Glu Arg Asn Leu Gln Glu Ser Val Leu Ser Glu Gln Asp

450 455 460

Leu Met Gln Pro Glu Glu Pro Asp Tyr Leu Leu Asp Glu Met Thr Lys

465 470 475 480

Glu Ala Glu Ile Asp Asn Ser Ser Thr Val Glu Ser Leu Gly Glu Thr

485 490 495

Thr Asp Ile Leu Asn Met Thr His Ile Met Ser Leu Asn Ser Asn Glu

500 505 510

Lys Ser Leu Lys Leu Ser Pro Val Gln Lys Gln Lys Lys Gln Gln Thr

515 520 525

Ile Gly Glu Leu Thr Gln Asp Thr Ala Leu Thr Glu Asn Asp Asp Ser

530 535 540

Asp Glu Tyr Glu Glu Met Ser Glu Met Lys Glu Gly Lys Ala Cys Lys

545 550 555 560

Gln His Val Ser Gln Gly Ile Phe Met Thr Gln Pro Ala Thr Thr Ile

565 570 575

Glu Ala Phe Ser Asp Glu Glu Val Glu Ile Pro Glu Glu Lys Glu Gly

580 585 590

Ala Glu Asp Ser Lys Gly Asn Gly Ile Glu Glu Gln Glu Val Glu Ala

595 600 605

Asn Glu Glu Asn Val Lys Val His Gly Gly Arg Lys Glu Lys Thr Glu

610 615 620

Ile Leu Ser Asp Asp Leu Thr Asp Lys Ala Glu Tyr Ser Ala Ser His

625 630 635 640

Ser Gln Ile Val Ser Val

645

<210> 112

<211> 1152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Met Arg Glu Pro Glu Glu Leu Met Pro Asp Ser Gly Ala Val Phe Thr

1 5 10 15

Phe Gly Lys Ser Lys Phe Ala Glu Asn Asn Pro Gly Lys Phe Trp Phe

20 25 30

Lys Asn Asp Val Pro Val His Leu Ser Cys Gly Asp Glu His Ser Ala

35 40 45

Val Val Thr Gly Asn Asn Lys Leu Tyr Met Phe Gly Ser Asn Asn Trp

50 55 60

Gly Gln Leu Gly Leu Gly Ser Lys Ser Ala Ile Ser Lys Pro Thr Cys

65 70 75 80

Val Lys Ala Leu Lys Pro Glu Lys Val Lys Leu Ala Ala Cys Gly Arg

85 90 95

Asn His Thr Leu Val Ser Thr Glu Gly Gly Asn Val Tyr Ala Thr Gly

100 105 110

Gly Asn Asn Glu Gly Gln Leu Gly Leu Gly Asp Thr Glu Glu Arg Asn

115 120 125

Thr Phe His Val Ile Ser Phe Phe Thr Ser Glu His Lys Ile Lys Gln

130 135 140

Leu Ser Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ala Ala Leu Thr Glu Asp Gly Arg

145 150 155 160

Leu Phe Met Trp Gly Asp Asn Ser Glu Gly Gln Ile Gly Leu Lys Asn

165 170 175

Val Ser Asn Val Cys Val Pro Gln Gln Val Thr Ile Gly Lys Pro Val

180 185 190

Ser Trp Ile Ser Cys Gly Tyr Tyr His Ser Ala Phe Val Thr Thr Asp

195 200 205

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

210 215 220
 Pro Asn Gln Leu Leu Gly Asn His Arg Thr Pro Gln Leu Val Ser Glu
 225 230 235 240
 Ile Pro Glu Lys Val Ile Gln Val Ala Cys Gly Gly Glu His Thr Val
 245 250 255
 Val Leu Thr Glu Asn Ala Val Tyr Thr Phe Gly Leu Gly Gln Phe Gly
 260 265 270
 Gln Leu Gly Leu Gly Thr Phe Leu Phe Glu Thr Ser Glu Pro Lys Val

 275 280 285
 Ile Glu Asn Ile Arg Asp Gln Thr Ile Ser Tyr Ile Ser Cys Gly Glu
 290 295 300
 Asn His Thr Ala Leu Ile Thr Asp Ile Gly Leu Met Tyr Thr Phe Gly
 305 310 315 320
 Asp Gly Arg His Gly Lys Leu Gly Leu Gly Leu Glu Asn Phe Thr Asn
 325 330 335
 His Phe Ile Pro Thr Leu Cys Ser Asn Phe Leu Arg Phe Ile Val Lys

 340 345 350
 Leu Val Ala Cys Gly Gly Cys His Met Val Val Phe Ala Ala Pro His
 355 360 365
 Arg Gly Val Ala Lys Glu Ile Glu Phe Asp Glu Ile Asn Asp Thr Cys
 370 375 380
 Leu Ser Val Ala Thr Phe Leu Pro Tyr Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asn
 385 390 395 400
 Val Leu Gln Arg Thr Leu Ser Ala Arg Met Arg Arg Arg Glu Arg Glu

 405 410 415
 Arg Ser Pro Asp Ser Phe Ser Met Arg Arg Thr Leu Pro Pro Ile Glu
 420 425 430
 Gly Thr Leu Gly Leu Ser Ala Cys Phe Leu Pro Asn Ser Val Phe Pro
 435 440 445
 Arg Cys Ser Glu Arg Asn Leu Gln Glu Ser Val Leu Ser Glu Gln Asp
 450 455 460

Leu Met Gln Pro Glu Glu Pro Asp Tyr Leu Leu Asp Glu Met Thr Lys

465 470 475 480

Glu Ala Glu Ile Asp Asn Ser Ser Thr Val Glu Ser Leu Gly Glu Thr

485 490 495

Thr Asp Ile Leu Asn Met Thr His Ile Met Ser Leu Asn Ser Asn Glu

500 505 510

Lys Ser Leu Lys Leu Ser Pro Val Gln Lys Gln Lys Lys Gln Gln Thr

515 520 525

Ile Gly Glu Leu Thr Gln Asp Thr Ala Leu Thr Glu Asn Asp Asp Ser

530 535 540

Asp Glu Tyr Glu Glu Met Ser Glu Met Lys Glu Gly Lys Ala Cys Lys

545 550 555 560

Gln His Val Ser Gln Gly Ile Phe Met Thr Gln Pro Ala Thr Thr Ile

565 570 575

Glu Ala Phe Ser Asp Glu Glu Val Glu Ile Pro Glu Glu Lys Glu Gly

580 585 590

Ala Glu Asp Ser Lys Gly Asn Gly Ile Glu Glu Gln Glu Val Glu Ala

595 600 605

Asn Glu Glu Asn Val Lys Val His Gly Gly Arg Lys Glu Lys Thr Glu

610 615 620

Ile Leu Ser Asp Asp Leu Thr Asp Lys Ala Glu Val Ser Glu Gly Lys

625 630 635 640

Ala Lys Ser Val Gly Glu Ala Glu Asp Gly Pro Glu Gly Arg Gly Asp

645 650 655

Gly Thr Cys Glu Glu Gly Ser Ser Gly Ala Glu His Trp Gln Asp Glu

660 665 670

Glu Arg Glu Lys Gly Glu Lys Asp Lys Gly Arg Gly Glu Met Glu Arg

675 680 685

Pro Gly Glu Gly Glu Lys Glu Leu Ala Glu Lys Glu Glu Trp Lys Lys

690 695 700

Arg Asp Gly Glu Glu Gln Glu Gln Lys Glu Arg Glu Gln Gly His Gln

705 710 715 720
 Lys Glu Arg Asn Gln Glu Met Glu Glu Gly Gly Glu Glu Glu His Gly

 725 730 735
 Glu Gly Glu Glu Glu Glu Gly Asp Arg Glu Glu Glu Glu Lys Glu
 740 745 750
 Gly Glu Gly Lys Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Val Glu Gly Glu Arg
 755 760 765
 Glu Lys Glu Glu Gly Glu Arg Lys Lys Glu Glu Arg Ala Gly Lys Glu
 770 775 780
 Glu Lys Gly Glu Glu Glu Gly Asp Gln Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu

 785 790 795 800
 Thr Glu Gly Arg Gly Glu Glu Lys Glu Glu Gly Gly Glu Val Glu Gly
 805 810 815
 Gly Glu Val Glu Glu Gly Lys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Glu Glu Glu
 820 825 830
 Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu Gly Glu
 835 840 845
 Gly Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Lys Gly Glu Glu Glu Gly Glu Glu

 850 855 860
 Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu
 865 870 875 880
 Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu
 885 890 895
 Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly
 900 905 910
 Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Lys Gly Glu Glu Glu Gly Glu Glu Gly

 915 920 925
 Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Asp Gly
 930 935 940
 Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu Gly Glu Trp Glu Gly Glu Glu Glu
 945 950 955 960

Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu
 965 970 975
 Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu
 980 985 990
 Glu Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu
 995 1000 1005
 Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Gly Glu Val Glu Gly
 1010 1015 1020
 Glu Val Glu Gly Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Glu
 1025 1030 1035
 Gly Glu Glu Glu Gly Glu Glu Arg Glu Lys Glu Gly Glu Gly Glu
 1040 1045 1050
 Glu Asn Arg Arg Asn Arg Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Gly Lys
 1055 1060 1065
 Tyr Gln Glu Thr Gly Glu Glu Glu Asn Glu Arg Gln Asp Gly Glu
 1070 1075 1080
 Glu Tyr Lys Lys Val Ser Lys Ile Lys Gly Ser Val Lys Tyr Gly
 1085 1090 1095
 Lys His Lys Thr Tyr Gln Lys Lys Ser Val Thr Asn Thr Gln Gly
 1100 1105 1110
 Asn Gly Lys Glu Gln Arg Ser Lys Met Pro Val Gln Ser Lys Arg
 1115 1120 1125
 Leu Leu Lys Asn Gly Pro Ser Gly Ser Lys Lys Phe Trp Asn Asn
 1130 1135 1140
 Val Leu Pro His Tyr Leu Glu Leu Lys
 1145 1150
 <210> 113
 <211> 1020
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 113

Met Arg Glu Pro Glu Glu Leu Met Pro Asp Ser Gly Ala Val Phe Thr

1 5 10 15

Phe Gly Lys Ser Lys Phe Ala Glu Asn Asn Pro Gly Lys Phe Trp Phe

20 25 30

Lys Asn Asp Val Pro Val His Leu Ser Cys Gly Asp Glu His Ser Ala

35 40 45

Val Val Thr Gly Asn Asn Lys Leu Tyr Met Phe Gly Ser Asn Asn Trp

50 55 60

Gly Gln Leu Gly Leu Gly Ser Lys Ser Ala Ile Ser Lys Pro Thr Cys

65 70 75 80

Val Lys Ala Leu Lys Pro Glu Lys Val Lys Leu Ala Ala Cys Gly Arg

85 90 95

Asn His Thr Leu Val Ser Thr Glu Gly Gly Asn Val Tyr Ala Thr Gly

100 105 110

Gly Asn Asn Glu Gly Gln Leu Gly Leu Gly Asp Thr Glu Glu Arg Asn

115 120 125

Thr Phe His Val Ile Ser Phe Phe Thr Ser Glu His Lys Ile Lys Gln

130 135 140

Leu Ser Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ala Ala Leu Thr Glu Asp Gly Arg

145 150 155 160

Leu Phe Met Trp Gly Asp Asn Ser Glu Gly Gln Ile Gly Leu Lys Asn

165 170 175

Val Ser Asn Val Cys Val Pro Gln Gln Val Thr Ile Gly Lys Pro Val

180 185 190

Ser Trp Ile Ser Cys Gly Tyr Tyr His Ser Ala Phe Val Thr Thr Asp

195 200 205

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

210 215 220

Pro Asn Gln Leu Leu Gly Asn His Arg Thr Pro Gln Leu Val Ser Glu

225 230 235 240

Ile Pro Glu Lys Val Ile Gln Val Ala Cys Gly Gly Glu His Thr Val

245 250 255
Val Leu Thr Glu Asn Ala Val Tyr Thr Phe Gly Leu Gly Gln Phe Gly

260 265 270
Gln Leu Gly Leu Gly Thr Phe Leu Phe Glu Thr Ser Glu Pro Lys Val

275 280 285
Ile Glu Asn Ile Arg Asp Gln Thr Ile Ser Tyr Ile Ser Cys Gly Glu

290 295 300
Asn His Thr Ala Leu Ile Thr Asp Ile Gly Leu Met Tyr Thr Phe Gly

305 310 315 320
Asp Gly Arg His Gly Lys Leu Gly Leu Gly Leu Glu Asn Phe Thr Asn

325 330 335
His Phe Ile Pro Thr Leu Cys Ser Asn Phe Leu Arg Phe Ile Val Lys

340 345 350
Leu Val Ala Cys Gly Gly Cys His Met Val Val Phe Ala Ala Pro His

355 360 365
Arg Gly Val Ala Lys Glu Ile Glu Phe Asp Glu Ile Asn Asp Thr Cys

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

385 390 395 400
Val Leu Gln Arg Thr Leu Ser Ala Arg Met Arg Arg Arg Glu Arg Glu

405 410 415
Arg Ser Pro Asp Ser Phe Ser Met Arg Arg Thr Leu Pro Pro Ile Glu

420 425 430
Gly Thr Leu Gly Leu Ser Ala Cys Phe Leu Pro Asn Ser Val Phe Pro

435 440 445
Arg Cys Ser Glu Arg Asn Leu Gln Glu Ser Val Leu Ser Glu Gln Asp

450 455 460
Leu Met Gln Pro Glu Glu Pro Asp Tyr Leu Leu Asp Glu Met Thr Lys

465 470 475 480
Glu Ala Glu Ile Asp Asn Ser Ser Thr Val Glu Ser Leu Gly Glu Thr

485 490 495

Thr Asp Ile Leu Asn Met Thr His Ile Met Ser Leu Asn Ser Asn Glu
500 505 510
Lys Ser Leu Lys Leu Ser Pro Val Gln Lys Gln Lys Lys Gln Gln Thr
515 520 525
Ile Gly Glu Leu Thr Gln Asp Thr Ala Leu Thr Glu Asn Asp Asp Ser
530 535 540
Asp Glu Tyr Glu Glu Met Ser Glu Met Lys Glu Gly Lys Ala Cys Lys
545 550 555 560
Gln His Val Ser Gln Gly Ile Phe Met Thr Gln Pro Ala Thr Thr Ile
565 570 575
Glu Ala Phe Ser Asp Glu Glu Val Gly Asn Asp Thr Gly Gln Val Gly
580 585 590
Pro Gln Ala Asp Thr Asp Gly Glu Gly Leu Gln Lys Glu Val Tyr Arg
595 600 605
His Glu Asn Asn Asn Gly Val Asp Gln Leu Asp Ala Lys Glu Ile Glu
610 615 620
Lys Glu Ser Asp Gly Gly His Ser Gln Lys Glu Ser Glu Ala Glu Glu
625 630 635 640
Ile Asp Ser Glu Lys Glu Thr Lys Leu Ala Glu Ile Ala Gly Met Lys
645 650 655
Asp Leu Arg Glu Arg Glu Lys Ser Thr Lys Lys Met Ser Pro Phe Phe
660 665 670
Gly Asn Leu Pro Asp Arg Gly Met Asn Thr Glu Ser Glu Glu Asn Lys
675 680 685
Asp Phe Val Lys Lys Arg Glu Ser Cys Lys Gln Asp Val Ile Phe Asp
690 695 700
Ser Glu Arg Glu Ser Val Glu Lys Pro Asp Ser Tyr Met Glu Gly Ala
705 710 715 720
Ser Glu Ser Gln Gln Gly Ile Ala Asp Gly Phe Gln Gln Pro Glu Ala
725 730 735
Ile Glu Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Asp Asp Glu Val Glu Thr Asp

740 745 750
 Gln Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Lys Leu Ile Glu Gln Gly Asn Glu Lys
 755 760 765
 Glu Thr Lys Pro Ile Ile Ser Lys Ser Met Ala Lys Tyr Asp Phe Lys

 770 775 780
 Cys Asp Arg Leu Ser Glu Ile Pro Glu Glu Lys Glu Gly Ala Glu Asp
 785 790 795 800
 Ser Lys Gly Asn Gly Ile Glu Glu Gln Glu Val Glu Ala Asn Glu Glu
 805 810 815
 Asn Val Lys Val His Gly Gly Arg Lys Glu Lys Thr Glu Ile Leu Ser
 820 825 830
 Asp Asp Leu Thr Asp Lys Ala Glu Asp His Glu Phe Ser Lys Thr Glu

 835 840 845
 Glu Leu Lys Leu Glu Asp Val Asp Glu Glu Ile Asn Ala Glu Asn Val
 850 855 860
 Glu Ser Lys Lys Lys Thr Val Gly Asp Asp Glu Ser Val Pro Thr Gly
 865 870 875 880
 Tyr His Ser Lys Thr Glu Gly Ala Glu Arg Thr Asn Asp Asp Ser Ser
 885 890 895
 Ala Glu Thr Ile Glu Lys Lys Glu Lys Ala Asn Leu Glu Glu Arg Ala

 900 905 910
 Ile Cys Glu Tyr Asn Glu Asn Pro Lys Gly Tyr Met Leu Asp Asp Ala
 915 920 925
 Asp Ser Ser Ser Leu Glu Ile Leu Glu Asn Ser Glu Thr Thr Pro Ser
 930 935 940
 Lys Asp Met Lys Lys Thr Lys Lys Ile Phe Leu Phe Lys Arg Val Pro
 945 950 955 960
 Ser Ile Asn Gln Lys Ile Val Lys Asn Asn Asn Glu Pro Leu Pro Glu

 965 970 975
 Ile Lys Ser Ile Gly Asp Gln Ile Ile Leu Lys Ser Asp Asn Lys Asp
 980 985 990

Ala Asp Gln Asn His Met Ser Gln Asn His Gln Asn Ile Pro Pro Thr
995 1000 1005

Asn Thr Glu Arg Arg Ser Lys Ser Cys Thr Ile Leu
1010 1015 1020

<210> 114
<211> 734
<212> PRT
<213> Adeno-associated virus - 4

<400> 114

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		
195	200	205
Gly Gln Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys		
210	215	220
Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr		
225	230	235
Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Leu Gly Glu		
245	250	255
Ser Leu Gln Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr		
260	265	270
Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln		
275	280	285
Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Met Arg Pro Lys Ala Met Arg Val		
290	295	300
Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu		
305	310	315
Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp		
325	330	335
Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser		
340	345	350
Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr		
355	360	365
Cys Gly Leu Val Thr Gly Asn Thr Ser Gln Gln Gln Thr Asp Arg Asn		
370	375	380
Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly		
385	390	395
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> 115

<211> 737

<212> PRT

<213> Ancestral Adeno-associated virus

<220><221> misc_feature

<222> (264)..(264)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (266)..(266)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (268)..(268)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (448)..(448)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (459)..(460)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (467)..(467)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (470)..(471)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (474)..(474)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (495)..(495)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (516)..(516)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (533)..(533)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (547)..(547)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (551)..(551)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (555)..(555)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (557)..(557)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (561)..(561)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (563)..(563)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (577)..(577)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (583)..(583)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (593)..(593)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (596)..(596)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (661)..(662)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (664)..(665)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (710)..(710)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (717)..(719)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (723)..(723)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 115

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 Leu 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 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 Xaa Ser Xaa Gly Xaa Thr Asn Asp Asn
260 265 270

His 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 Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn
 325 330 335

 Asn Leu Thr Ser Thr Val 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 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 Thr Phe Ser Tyr Thr
 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 Xaa
 435 440 445
 Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Xaa Xaa Glu Leu Leu Phe
 450 455 460

 Ser Gln Xaa Gly Pro Xaa Xaa Met Ser Xaa Gln Ala Lys Asn Trp Leu
 465 470 475 480
 Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Xaa Gln
 485 490 495
 Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu
 500 505 510
 Asn Gly Arg Xaa Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr His
 515 520 525

 Lys Asp Asp Glu Xaa Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile Phe
 530 535 540
 Gly Lys Xaa Gly Ala Gly Xaa Asn Asn Thr Xaa Leu Xaa Asn Val Met
 545 550 555 560

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

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

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

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

Leu

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 116

Leu Gln Arg Gly Val Arg Ile Pro Ser Val Leu Glu Val Asn Gly Gln
1 5 10 15

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 117

Leu Ala Leu Ile Gln Asp Ser Met Arg Ala

1 5 10

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 118

Leu Gln Arg Gly Val Arg Ile Pro Ser Val Leu Glu Val Asn Gly Gln

1 5 10 15

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 119

Leu Thr His Gln Asp Thr Thr Lys Asn Ala

1 5 10

<210> 120

<211> 10

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 120

Gln Ala His Gln Asp Thr Thr Lys Asn Ala

1 5 10

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 121

Leu Ala His Gln Asp Thr Thr Lys Asn Ala

1 5 10

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 122

Leu Ala Asn Gln Glu His Val Lys Asn Ala

1 5 10

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 123

Asn Gly Ala Val Ala Asp Tyr Thr Arg Gly Leu Ser Pro Ala Thr Gly

1 5 10 15

Thr

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 124

Thr Gly Leu Asp Ala Thr Arg Asp His Gly Leu Ser Pro Val Thr Gly

1 5 10 15

Thr

<210> 125

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 125

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

1 5 10 15

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 126

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

1 5 10 15

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 127

Pro Ala Pro Gln Asp Thr Thr Lys Lys Ala

1 5 10

<210> 128

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 128

Leu Gln Lys Asn Ala Arg Pro Ala Ser Thr Glu Ser Val Asn Phe Gln

1 5 10 15

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 129

Thr Gly Gly Asp Pro Thr Arg Gly Thr Gly Leu Ser Pro Val Thr Gly

1 5 10 15

Ala

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 130

Thr Gly Ser Asp Gly Thr Arg Asp His Gly Leu Ser Pro Val Thr Trp

1 5 10 15

Thr

<210> 131

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 131

Thr Gly Val Met His Ser Gln Ala Ser Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 132

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 132

Thr Gly Gly His Asp Ser Ser Leu Asp Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 133

Leu Ala Leu Gly Glu Thr Thr Arg Pro Ala

1 5 10

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 134

Leu Ala Pro Asp Ser Thr Thr Arg Ser Ala

1 5 10

<210> 135

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 135

Thr Val Val Ser Thr Gln Ala Gly Ile Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<

220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> The amino acid at position 3 is Leu or Asn.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> The amino acid at position 4 is Ile or Gln.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> The amino acid at position 5 is Gln or Glu.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> The amino acid at position 6 is Asp or His.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> The amino acid at position 7 is Ser or Val.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> The amino acid at position 8 is Met or Lys.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> The amino acid at position 9 is Arg or Asn.

<400> 136

Leu Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala

1 5 10

<210> 137

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa at position 2 is G, V or S.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa at position 3 is V, E, P, G, D, M, A, or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa at position 4 is M, V, Y, H, G, S, or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa at position 5 is R, D, S, G, V, Y, T, H, or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa at position 6 is S, L, G, T, Q, P, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa at position 7 is T, A, S, M, D, Q, or H

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa at position 8 is N, G, S, L, M, P, G, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa at position 9 is S, G, D, N, A, I, P, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa at position 10 is S or N.

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 137

Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Leu Xaa

1 5 10

<210> 138

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa at position 3 is V, E, P, G, D, M, A, or S.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa at position 4 is M, V, Y, H, G, S, or D.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa at position 5 is R, D, S, G, V, Y, T, H, or M.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa at position 6 is S, L, G, T, Q, P, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa at position 7 is T, A, S, M, D, Q, or H

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa at position 8 is N, G, S, L, M, P, G, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa at position 9 is S, G, D, N, A, I, P, or T

<400> 138

Thr Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Leu Ser

1 5 10

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa at position 1 is T or N.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa at position 3 is L, S, A, or G.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa at position 4 is D or V.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa at position 5 is A, G, or P.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa at position 6 is T or D.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa at position 7 is R or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa at position 8 is D, T, or G

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa at position 10 is V or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa at position 11 is G or W

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa at position 12 is T or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa at position 4 is T or A.

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 139

Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Leu Ser Pro Xaa Thr Xaa

1 5 10 15

Xaa

<210> 140

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa at position 3 is L, S, A, or G.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa at position 5 is A, G, or P.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa at position 8 is D, T, or G.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa at position 9 is H, R, or T.

<400> 140

Thr Gly Xaa Asp Xaa Thr Arg Xaa Xaa Gly Leu Ser Pro Val Thr Gly

1 5 10 15

Thr

<210> 141

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa at position 3 is K or R.
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa at position 4 is N, G, or A.

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa at position 5 is A, V, N, or D.
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa at position 7 is P, I, or Q.
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa at position 8 is A, P, or V.
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa at position 9 is S, T, or G.
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa at position 10 is T or V.
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa at position 11 is E, L, A, or V.

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa at position 12 is S, E, D, or V.
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa at position 15 is F, G, T, or C.

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 141

Leu Gln Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Asn Xaa

1 5 10 15

Gln

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> A peptide of any one of F0rmulas I-VI is present between the amino acids at position 2 and position 3.

<400> 142

Thr Gly Gly Leu Ser

1 5

<210> 143

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> A peptide of any one of Formulas I-VI is present between the

amino acids at positon 2 and position 3.

<400> 143

Leu Ala Ala

1