



(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) 선행기술조사문현  
KR1020140024395 A\*  
US20140364338 A1  
WO2016141078 A1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자  
더 리젠크 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아  
미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 5층 프랭  
클린 스트리트 1111

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

(74) 대리인  
특허법이와이에스자

(74) 대리인  
특허법이와이에스장

전체 청구항 수 : 총 12 항

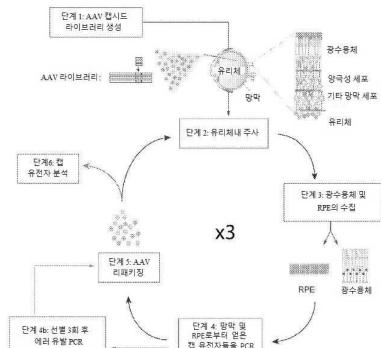
심사관 : 전명숙

#### (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 이종 핵산 을 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 퍼.

미국 캘리포니아 94709 버클리 텔라웨어 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 이종 웨티드의 삽입을 포함하는, 변이체 AAV 캡시드 단백질; 및
- b) 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이종 핵산  
을 포함하는 재조합 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온.

#### 청구항 2

제1 항에 있어서, 이종 웨티드의 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, 암타미 또는 폴리웨티드인 것을 특징으로 하는 rAAV 비리온.

#### 청구항 4

제3 항에 있어서, 폴리웨티드는 i) 신경보호 인자, 항-혈관형성 폴리웨티드, 항-세포자멸 인자, 또는 망막 세포의 기능을 향상시키는 폴리웨티드; 또는 ii) 아교세포 유래 신경영양 인자, 섬유모세포 성장 인자 2, 뉴트린, 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 폴리웨티드, 유형 V CRISPR/Cas 폴리웨티드, 및 유형 VI CRISPR/Cas 폴리웨티드에서 선택된 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제; b) 효소적 불활성 유형 II CRISPR/Cas 폴리웨티드; 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 부형제

를 포함하는, 안구 질환을 치료하기 위한 제약학적 조성물로서,

안구 질환은 녹내장, 망막 색소변성, 황반 변성, 망막층간분리증, 레베르 선천성 흑암시, 당뇨병성 망막병증, 전색맹, 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 인코드하는 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 이종 웨티드의 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 이종 웨티드의 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, 이를 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 통하여 신호 처리 스트립을 시작한다. 광수용체 아래에 있는 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 광수용체 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: 렙(rep) 및 캡(cap)을 가진 4.7kb 단일 가닥 DNA 게놈을 포함하는 25nm 정이십면체 캡시드로 구성된다. 비-구조적 렙 유전자는 바이러스 복제에 필수적인 4 개의 조절 단백질을 인코드하는 반면, 캡은 60량체 캡시드 외피로 조립되는 3 개의 구조 단백질 (VP1-3)을 인코드한다. 이 바이러스 캡시드는 AAV 벡터가 세포 표면 수용체 결합, 세포내 섭취, 세포내 교환 (intracellular trafficking) 및 핵에서의 언팩키징(unpackaging)을 비롯한 바이러스 형질도입의 많은 생물학적 장벽을 극복 할 수 있는 능력을 매개한다.

### 발명의 내용

#### 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 이종 핵산을 포함한다. 본 발명은 유전자 산물을 개체의 망막 세포에 전달하는 방법을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

#### 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 웨티드 삽입 및 웨티드 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 이종 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

#### 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; 물려 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 폴리뉴클레오티드 (즉, AAV에 이종인 폴리뉴클레오티드) 서열을 포함하는 AAV 벡터를 지칭한다. 일반적으로, 이종 폴리뉴클레오티드는 최소한 하나에 의해, 그리고 일반적으로 두 개의 AAV 전환된 말단 반복 서열 (ITRs)에 의해 연접된다. 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 폴리뉴클레오티드 rAAV 벡터로 구성된 바이러스 입자를 지칭한다. 상기 입자가 이종 폴리뉴클레오티드 (즉, 야생형 AAV 계놈 이외의 폴리뉴클레오티드, 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 "렙" 및 "캡" 유전자들은 아데노-부속 바이러스의 복제 및 캡시드화 단백질들을 인코드하는 폴리뉴클레오티드 서열들을 지칭한다. AAV 렙 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 앱스 타인-바 바이러스 (EBV), 뿐만 아니라 거대세포바이러스 (CMV) 및 거짓광전병 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 계놈에 인코드되는 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 인코드하는 폴리뉴클레오티드 서열들을 제공하는 것을 비롯한, 수많은 방법들로 제공될 수 있다.

[0021] "감염성" 바이러스 또는 바이러스 입자는 바이러스 종들이 자극성인 세포들 내부로 전달될 수 있는 폴리뉴클레오티드 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 계놈 (vg) 복제수로 표현될 수 있다. 세포에서 이종 핵산을 발현시키는 바이러스 입자의 능력은 "형질도입"으로 지칭될 수 있다.

세포에서 이종 핵산을 발현시키는 바이러스 입자의 능력은 마커 유전자, 가령, 녹색 형광 단백질 (GFP) 분석 (예컨대, 바이러스는 GFP를 인코드하는 뉴클레오티드 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 제재는 임의의 복제 가능 AAV (rcAAV, 또한 RCA로도 지칭됨)가 거의 함유되어 있지 않은 제재이다 (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 "폴리뉴클레오티드"는 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 또는 이의 유사체를 비롯하여, 임의의 길이의 뉴클레오티드들의 폴리머 형태를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 가령, 메틸화된 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 유사체를 포함할 수 있고, 비-뉴클레오티드 성분들에 의해 불연속될 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형들은 폴리머 조립 전 또는 이후에 부여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 폴리뉴클레오티드는 이중- 및 단일-가닥 분자들을 호환적으로 지칭한다. 달리 특정되거나 또는 요구되지 않는 한, 폴리뉴클레오티드인 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] 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 또 다른 폴리뉴클레오티드 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 방식들로 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 캡들을 허용하는 정렬 프로그램들이 관심 대상이다. Smith-Waterman은 서열 정렬에서 캡을 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. 캡 생성 페널티는 일반적으로 1 내지 5 범위, 통상적으로 2 내지 4 범위가 될 것이며 많은 구체예들에서는 3이 될 것이다. 캡 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] 캡 페널티: 1.00;
- [0029] 캡 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 계통에서 자연적으로 인코드되는 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 결찰 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 돋는 경우 코딩 영역에 작동적으로 연결된다. 프로모터와 코딩 영역 사이에 개입 잔기들 (intervening residues)이 존재할 수 있다.

[0038] "발현 벡터"는 관심 폴리펩티드를 인코드하는 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 인코드하는 이종 핵산을 포함하는 rAAV는 자연-발생의, 야생형 AAV에 통상적으로 포함되지 않는 핵산을 포함하는 rAAV이며, 인코드된 이종 유전자 생성물을 자연-발생, 야생형 AAV에 의해 통상적으로 인코드되지 않는 유전자 생성물이다. 또 다른 예로서, 캡시드 단백질의 GH 루프에 삽입되는 이종 웨이드를 포함하는 변이체 AAV 캡시드 단백질은 자연-발생, 야생형 AAV에 통상적으로 포함되지 않는 웨이드의 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 이종일 수 있고, 또는 이는 상기 세포에 이미 존재하는 요소의 또 다른 복제본 또는 개선된 형態일 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 인코드하는 핵산, 신경보호성 폴리펩티드를 인코드하는 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 인코드하는 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 간접 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 약동작적 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 이를 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 문현들 및 특허들은 본 명세서에 참고문현으로 포함되며, 인용되는 문현들과 관련된 방법들 및/또는 재료들을 개시 및 기재하기 위하여 참고문현으로 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 것으로

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

#### [0052] 상세한 설명

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 이종 핵산을 포함한다. 본 발명은 유전자 산물을 개체의 망막 세포에 전달하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 망막 세포에 존재하는 표적 핵산을 변형시키는 방법을 제공한다.

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 이종 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), 뎁터 세포 (呸 펩티드 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 5-배 증가된 국소화를 나타내며, 이 때 rAAV 비리온은 이종 핵산을 포함한다.

#### [0055] 변이체 AAV 캡시드 펩티드

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.

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 이종 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 뎁터 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, 이종 펩티드 삽입)으로 지정된다. "상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질"은 이종 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 이종 펩티드 삽입을 포함한다.

AAV 캡시드에서의 변형은 또한 교환, 예컨대, 인접한 아미노산 스트레치의 이종 펩티드로의 대체가 될 수 있다. 그러므로, 대체는 인접한 아미노산 스트레치 대신 이종 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 이종 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 뎁터 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 이종 펩티드로의 대체)으로도 지칭된다. "상응하는 모체 AAV 캡시드 단백질"은 이종 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 이종 펩티드 대체를 포함한다.

[0059] 하기 논의와 관련하여, "삽입"은 인접한 아미노산 스트레치의 대체가 없는 이종 펩티드의 삽입, 그리고 인접한 아미노산 스트레치를 대체하는 이종 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-접근 가능한 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 AAV4 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 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 AAV5 캡시드 단백질의 아미노산 575와 576 사이, 또는 상이한 혈청형의 AAV 내 상응하는 삽입 부위이다. 일부 사례들에서, 대체 부위는 AAV2 캡시드 단백질의 아미노산 584와 598 사이, 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 이종 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 이종 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 밀줄표시되고; 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 이종 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 세포와 매트릭스, 및 망막 세포들 자체의 세포막을 포함한다. "약 5개의 연속 아미노산 내지 약 25개의 연속 아미노산의 대체"는 또한 본 명세서에서 "Loop Swap" (즉, 이종 웨티드 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 이종 웨티드 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 이종 웨티드는 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 이종 웨티드는 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 이종 웨티드는 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 이종 웨티드는 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 웨티드

[0068]

상기 기재한 바와 같이, 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이의 이종 웨티드가 AAV 캡시드의 GH 루프 내부에 삽입되거나, 또는 AAV 캡시드의 GH 루프 내 동일한 수의 연속 아미노산을 대체한다. 간결하게 하기 위해, 용어 "삽입 웨티드"는 이하에서 모체 AAV 캡시드에 삽입되는 웨티드 및 AAV 캡시드의 GH 루프 내 인접 아미노산들의 분절을 대체하는 웨티드 모두를 기재하기 위해 사용된다. 일부 사례들에서, 삽입 웨티드는 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 웨티드는 7개 아미노산 내지 15개 아미노산의 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 웨티드는 9개 아미노산 내지 15개 아미노산의 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 웨티드는 9개 아미노산 내지 12개 아미노산의 길이를 가진다. 삽입 웨티드는 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 웨티드는 7개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 웨티드는 8개 아미노산 길이를 가진다. 일부 사례들에서, 삽입 웨티드는 9개 아미노산 길이를 가진다. 일

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

[0069] 웨티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 I의 웨티드이다:

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

[0072] 웨티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 II의 웨티드이다:

[0073] TX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GLX<sub>9</sub> (서열 번호: 137), 이 때:

[0074] X<sub>1</sub>은 G, V, 또는 S이고;

[0075] X<sub>2</sub>는 V, E, P, G, D, M, A, 또는 S이고;

[0076] X<sub>3</sub>는 M, V, Y, H, G, S, 또는 D이고;

[0077] X<sub>4</sub>는 R, D, S, G, V, Y, T, H, 또는 M이고;

[0078] X<sub>5</sub>는 S, L, G, T, Q, P, 또는 A이고;

[0079] X<sub>6</sub>는 T, A, S, M, D, Q, 또는 H이고;

[0080] X<sub>7</sub>은 N, G, S, L, M, P, G, 또는 A이고;

[0081] X<sub>8</sub>은 S, G, D, N, A, I, P, 또는 T이고; 그리고

[0082] X<sub>9</sub>은 S 또는 N이다.

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

[0084] 웨티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 III의 웨티드이고:

[0085] TGX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>GLS (서열 번호: 138), 이 때:

[0086] X<sub>1</sub>은 V, E, P, G, D, M, A, 또는 S이고;

[0087] X<sub>2</sub>는 M, V, Y, H, G, S, 또는 D이고;

[0088] X<sub>3</sub>는 R, D, S, G, V, Y, T, H, 또는 M이고;

[0089] X<sub>4</sub>는 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 웨티드 삽입은 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7); (4) TGGHDSSLGGLS (서열 번호: 9); (5) TGDGGTMNGGLS (서열 번호: 98); (6) TGGHGSAPDGLS (서열 번호: 99); (8) TGASYLDNSGLS (서열 번호: 101); (10) TGVMHSQASGLS (서열 번호: 21); (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22); 및 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23).
- [0094] 웨티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 IV의 웨티드이고:
- [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 웨티드 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, 웨티드 삽입은 (13) TGLDATRDHGLSPVTGT (서열 번호: 24)이다. 일부 사례들에서, 웨티드 삽입은 (14) TGSDGTRDHGLSPVTWT (서열 번호: 25)이다. 일부 사례들에서, 웨티드 삽입은 (15) NGAVADYTRGLSPATGT (서열 번호: 26)이다. 일부 사례들에서, 웨티드 삽입은 (16) TGGDPTRGTGLSPVTGA (서열 번호: 27)이다.
- [0108] 웨티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 V의 웨티드이고:
- [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 웨티드 삽입은 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (13) TGLDATRDHGLSPVTGT (서열 번호: 24); (14) TGSDGTRDHGLSPVTWT (서열 번호: 25); 및 (16) TGGDPTRGTGLSPVTGA (서열 번호: 27).

[0115] 웨티드 삽입은, 일부 사례들에서, 식 VI의 웨티드이고:

[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 웨티드는 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: (17)  $LQKNARPASTESVNQ$  (서열 번호: 28); (18)  $LQRGVRIPSVLEVNGQ$  (서열 번호: 29); (19)  $LQRGNRPVTTADVNTQ$  (서열 번호: 30); 및 (20)  $LQKADRQPGVVVNCQ$  (서열 번호: 31). 일부 사례들에서, 웨티드 삽입은 (17)  $LQKNARPASTESVNQ$  (서열 번호: 28)이다. 일부 사례들에서, 웨티드 삽입은 (18)  $LQRGVRIPSVLEVNGQ$  (서열 번호: 29)이다. 일부 사례들에서, 웨티드 삽입은 (19)  $LQRGNRPVTTADVNTQ$  (서열 번호: 30)이다. 일부 사례들에서, 웨티드 삽입은 (20)  $LQKADRQPGVVVNCQ$  (서열 번호: 31)이다.

[0128] 상기 임의의 웨티드 삽입들은 AAV 캡시드 폴리웨티드의 GH 루프 내 동일한 수의 인접 아미노산을 대체할 수 있다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 다음 식 VI의 웨티드는:

[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 폴리웨티드의 GH 루프 내 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 인접 스트레치를 대체한다. 달리 말하면, 일부 사례들에서, "삽입 웨티드"는 AAV 캡시드 폴리웨티드의 GH 루프 내 존재하는 내인성 웨티드 (예컨대, 인접한 5개 아미노산 내지 20개 아미노산의 스트레치)를 대체하여, GH 루프 내 이종 웨티드를 포함하는 변이체

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

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

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

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

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

[0146] 일부 사례들에서, 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 폴리웨티드는 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.

#### 재조합 AAV 비리온

[0148] 본 발명은 다음을 포함하는 재조합 AAV (rAAV) 비리온을 제공한다: i) 본 발명의 변이체 AAV 캡시드 폴리웨티드; 및 ii) 이종 폴리웨티드 (즉, 비-AAV 폴리웨티드)를 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이종 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 나타낸 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 인코드되는 이종 유전자 생성물의 망막 세포에서의 발현을 탐지함으로써 결정될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 rAAV 비리온은 a) 상기 기재한 바와 같은 웨티드 삽입 또는 웨티드 대체를 포함하는 본 발명의 변이체 캡시드; 및 b) 이종 유전자 생성물을 인코드하는 이종 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 이는 유리체내 투여시, 망막 세포에서, a) 상기 웨티드 삽입 또는 웨티드 대체를 포함하지 않는 대조 AAV 캡시드; 및 b) 상기 이종 유전자 생성물을 인코드하는 이종 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, 이종 유전자 생성물 수준을 생성한다.

[0155] 주어진 rAAV 비리온이 증가된 망막 세포의 감염력을 나타내는지 여부는 망막 세포에서 rAAV 비리온에 의해 인코드되는 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 웨티드 삽입 또는 웨티드 대체를 포함하는 본 발명의 변이체 캡시드; 및 b) 이종 치료 유전자 생성물을 인코드하는 이종 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 이는 유리체내 투여시, 망막 세포에서, a) 상기 웨티드 삽입 또는 웨티드 대체를 포함하지 않는 대조 AAV 캡시드; 및 b) 상기 이종 치료 유전자 생성물을 인코드하는 이종 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 웨티드 또는 대체 웨티드가 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 뮤러 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 뮤러 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 뮤러 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 뮤러 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 월리 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 월리 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 상응하는 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 상응하는 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 상응하는 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 상응하는 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 상응하는 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 상응하는 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, 뮬러 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 상응하는 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.

#### 유전자 생성물

[0184] 본 발명의 rAAV 비리온은 하나 이상의 유전자 생성물 (하나 이상의 이종 유전자 생성물)을 인코드하는 뉴클레오티드를 포함하는 이종 핵산을 포함한다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 RNA이다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 이종 핵산 유전자 생성물과 이종 폴리펩티드 유전자 생성물 모두를 인코드하는 이종 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 유전자 생성물이 RNA인 경우, 일부 사례들에서, RNA 유전자 생성물은 폴리펩티드를 인코드한다. 유전자 생성물이 RNA인 경우, 일부 사례들에서, RNA 유전자 생성물은 폴리펩티드를 인코드하지 않는다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 단일 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단일 이종 핵산을 포함한다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 2개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단일 이종 핵산을 포함한다. 단일 이종 핵산이 2개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 경우, 일부 사례들에서, 2개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열들은 2개의 상이한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 사례들에서, 본 발명의 rAAV 비리온은 3개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단일 이종 핵산을 포함한다. 단일 이종 핵산이 3개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 경우, 일부 사례들에서, 3개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열들은 동일한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 단일 이종 핵산이 3개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 경우, 일부 사례들에서, 3개의 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열들은 2

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

[0186] 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드-인코딩 RNA이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 간접 RNA이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 암타머이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 폴리펩티드이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 치료적 폴리펩티드, 예컨대, 임상적 이점을 제공하는 폴리펩티드이다. 일부 구체 예들에서, 유전자 생성물은 유전자 기능의 부위-특이적 녹다운을 제공하는 부위-특이적 핵산분해효소이다. 일부 구체 예들에서, 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.

### 간접 RNA

[0188] 유전자 생성물이 간접 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] 간접 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.

### 암타머

[0191] 유전자 생성물이 암타머인 경우, 예시적인 관심 암타머는 VEGF에 대항하는 암타머를 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 암타머는 뉴클레오티드 서열 5'-cgcaaucagugaaugcuuauacauccg-3' (서열 번호:3)을 포함할 수 있다. 또한 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF)-특이적 암타머, 예컨대, E10030이 사용하기에 적합하며; 예컨대, Ni 및 Hui (2009) *Ophthalmologica* 223:401; 및 Akiyama 외 (2006) *J. Cell Physiol.* 207:407을 참고하라.

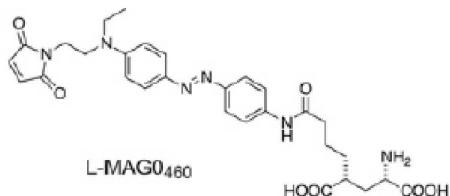
### 폴리펩티드

[0193] 유전자 생성물이 폴리펩티드인 경우, 일부 사례들에서, 폴리펩티드는 망막 세포의 기능, 예컨대, 간상 또는 원추 광수용체 세포, 망막 신경절 세포, 릴러 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 뉴트린 (NTN)); 항-혈관형성 폴리펩티드 (예컨대, 가용성 VEGF 수용체; VEGF-결합 항체; VEGF-결합 항체 절편 (예컨대, 단일쇄 항-VEGF 항체); 엔도스타틴; 톰스타틴; 안지오스타틴; 가용성 F1t 폴리펩티드 (Lai 외 (2005) *Mol. Ther.* 12:659); 가용성 F1t 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 저해체; 광-반응성 옵신, 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; 뉴트린 (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.

적합한 광-반응성 옵신에는, 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 옵신이 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.

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 반응성하게 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 (MAGO<sub>460</sub>) 말레이미드-아조벤젠-글루타메이트 0을 포함한다. MAGO<sub>460</sub>은 다음 구조를 가진다:



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; 폐리페린-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); 폐리페린 (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. 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  $\alpha$ ), 간상 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 1 (PDE6 $\hat{\alpha}$  아이소형 1), 간상 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 2 (PDE6 $\hat{\alpha}$  아이소형 2), 간상 cGMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 3 (PDE6 $\hat{\alpha}$  아이소형 3)을 포함한다. 예를 들면, 적합한 PDE6  $\alpha$  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 $\hat{\alpha}$  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 $\hat{\alpha}$  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 $\hat{\alpha}$  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 70에 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.

### 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 카페를 인코드하는 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 인코드되는 단백질의 기능적 카페를 인코드하는 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 카페를 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 인코드하는 이종 뉴클레오티드 서열; 및 결손 대립유전자의 기능적 카페를 인코드하는 이종 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 기능적 카페는 기능적 망막 단백질을 인코드 한다. 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 평거 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-Sce1 (예컨대, Bellaiche 외 (1999) *Genetics* 152:1037 참고); 및 I-Cre1 (예컨대, Heath 외 (1997) *Nature Structural Biology* 4:468 참고)을 포함한다.

#### RNA-가이드된 엔도뉴클레아제

[0207] 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제이다. 일부 사례들에서, 유전자 생성물은 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제를 인코드하는 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

[0208] 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.

[0209] 일부 사례들에서, 게놈 편집 핵산분해효소는 이종 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.

[0210] 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 염색체외 서열, 예컨대, 에피좀 서열, 미니서클 서열, 미토콘드리아 서열, 염록체 서열 등) 내 표적 부위로 가이드된다 (예컨대, 표적 부위에서 안정화됨). 일부 사례들에서, Cas9 폴리펩티드는 도 3A에 도시된 스트랩토코쿠스 피오제네스 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.

#### 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 피오케네스 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 피오케네스 Cas9 의 D10, E762, H840, N854, N863, 및 D986 (또는 Cas9 상동체의 상응하는 아미노산) 중 둘 이상이 치환된다. 일부 사례들에서, 스트렙토코쿠스 피오케네스 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) 이종 융합 폴리펩티드. 적합한 이종 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 뉴클레오티드 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 뉴클레오티드를 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 뉴클레오티드 서열을 포함하는 공여자 핵산 (예컨대, 결손 대립유전자에 의해 인코드되는 단백질의 기능적 카페를 인코드하는 뉴클레오티드 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 이종 핵산을 포함한다: i) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cas9 엔도뉴클레아제)를 인코드하는 뉴클레오티드 서열; ii) 표적 핵산에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 인코드하는 뉴클레오티드 서열; 및 iii) 결실 돌연변이를 교정하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 공여자 DNA 주형을 인코드하는 뉴클레오티드 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 이종 핵산을 포함한다: i) RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 (예컨대, Cas9 엔도뉴클레아제)를 인코드하는 뉴클레오티드 서열; ii) 표적 핵산 내 제 1 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 인코드하는 뉴클레오티드 서열; 및 iii) 표적 핵산 내 제 2 서열에 상보적인

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

#### [0230] 조절 서열들

일부 사례들에서, 관심 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열은 전사 대조 요소에 작동가능하게 연결된다. 예를 들면, 일부 사례들에서, 관심 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열은 항시적 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 다른 사례들에서, 관심 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열은 유도성 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 예들에서, 관심 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열은 조직-특이적 또는 세포 유형-특이적 조절 요소에 작동가능하게 연결된다. 예를 들면, 일부 예들에서, 관심 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열은 망막 세포-특이적 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 예를 들면, 일부 예들에서, 관심 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 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

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.

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, 프로페온산염, 말론산염, 벤조산염, 등이 제약학적 조성물에 포함될 수 있다. 추가적으로, 보강 물질, 가령, 습윤 또는 유화제, pH 완충 물질, 등이 이러한 비허클에 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., 7<sup>th</sup> ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe 외, eds., 3<sup>rd</sup> ed. Amer. Pharmaceutical Assoc를 비롯한 여러 간행물들에 상세히 기재되어 있다.

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

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, 릴러 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.

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 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이종 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 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이종 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 개놈 (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 혀혈 시신경병증; 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능이상; 망막층간분리증; 망막 색소변성; 녹내장; 어셔 증후군, 원추세포-간상세포 이상증; 스타가르트 질환 (노란점 안저); 유전성 황반 변성; 맥락망막 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 비에띠 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 안과의 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

본 발명은 상기 기재된 본 발명의 변이체 아데노-부속 바이러스 (AAV) 캡시드 단백질을 인코드하는 뉴클레오티드 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 이종 웨프티드로의 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 웨프티드

대상 핵산에 의해 인코드되는 변이체 AAV 캡시드 단백질은 AAV 캡시드의 GH 루프에 삽입되는 약 5개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이의 삽입 웨프티드를 가진다. 삽입 웨프티드는 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 웨프티드는 상기 기재한 바와 같다. 적합한 삽입 웨프티드는 상기 기재한 바와 같은 식 I-VI 중 어느 하나의 웨프티드를 포함한다. 모체 AAV 캡시드 내부로의 삽입 웨프티드의 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 인코드되는 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 이종 웨프티드로의 대체를 포함하며, 이 때 적합한 이종 웨프티드는 상기 기재한 바와 같은 식 I-VI 중 어느 하나의 웨프티드를 포함한다.

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.

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.

대상 핵산은 전기천공, 칼슘 포스페이트 침전, 리포좀-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.

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 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 이외에도, 하나 이상의 AAV 렙 단백질들을 인코드하는 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 아데노-부속 바이러스 (rAAV) 비리온: a) 변이체 AAV 캡시드 단백질, 이 때 변이체 AAV 캡시드 단백질은 식 I-VI 중 어느 하나의 이종 웨პ티드의 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) 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이종 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, 이종 웨პ티드의 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 암타머인, rAAV 비리온.
- [0262] 양상 8. 양상 1-6 중 어느 하나에 있어서, 유전자 생성물은 폴리웨პ티드인, rAAV 비리온.
- [0263] 양상 9. 양상 8에 있어서, 폴리웨პ티드는 신경보호성 폴리웨პ티드, 항-혈관형성 폴리웨პ티드, 또는 망막 세포의 기능을 향상시키는 폴리웨პ티드인, rAAV 비리온.
- [0264] 양상 10. 양상 8에 있어서, 폴리웨პ티드는 유형 II CRISPR/Cas 폴리웨პ티드, 유형 V CRISPR/Cas 폴리웨პ티드, 및 유형 VI CRISPR/Cas 폴리웨პ티드에서 선택된 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제인, rAAV 비리온.
- [0265] 양상 11. 양상 10에 있어서, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제는 효소적 불활성 유형 II CRISPR/Cas 폴리웨პ티드인, 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, 이종 웨პ티드는 식 I의 웨პ티드인, 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, 이종 웨პ티드는 (21) LALIQDSMRA (서열 번호: 35) 또는 (22) LANQEHVKN (서열 번호: 2)를 포함하는, rAAV 비리온.
- [0269] 양상 15. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이종 웨პ티드는 식 II의 웨პ티드인 rAAV 비리온: TX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>GLX<sub>9</sub>

(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, 이종 웨티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (1) TGVMRSTNSGLN (서열 번호: 6); (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7); (3) TSPYSGSSDGLS (서열 번호: 8); (4) TGGHDSSLGDS (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) TGVMHSQASGLS (서열 번호: 21); (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22); 또는 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23)

[0280] 양상 17. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이종 웨티드는 식 III의 웨티드인 rAAV 비리온:  $TGX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7GLS$  (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, 이종 웨티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (2) TGEVDLAGGGLS (서열 번호: 7); (4) TGGHDSSLGDS (서열 번호: 9); (5) TGDGGTTMNGLS (서열 번호: 98); (6) TGGHGSAPDGLS (서열 번호: 99); (8) TGASYLDNSGLS (서열 번호: 101); (10) TGVMHSQASGLS (서열 번호: 21); (11) TGDGSPAAPGLS (서열 번호: 22); 또는 (12) TGSDMAHGTGLS (서열 번호: 23).

[0289] 양상 19. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이종 웨티드는 식 IV의 웨티드인 rAAV 비리온:  $X_1GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8GLSPX_9TX_{10}X_{11}$  (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 D이고;
- [0295]  $X_6$ 는 R 또는 Y이고;
- [0296]  $X_7$ 은 D, T, 또는 G이고;
- [0297]  $X_8$ 은 H, R, 또는 T이고;
- [0298]  $X_9$ 은 V 또는 A이고;
- [0299]  $X_{10}$ 은 G 또는 W이고; 그리고
- [0300]  $X_{11}$ 은 T 또는 A이다.
- [0301] 양상 20. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이종 웨티드는 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, 이종 웨티드는 식 V의 웨티드인 rAAV 비리온: TGX<sub>1</sub>DX<sub>2</sub>TRX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GLSPVTGT (서열 번호: 140), 이 때
- [0303]  $X_1$ 은 L, S, A, 또는 G이고;
- [0304]  $X_2$ 는 A, G, 또는 P이고;
- [0305]  $X_3$ 는 D, T, 또는 G이고; 그리고
- [0306]  $X_4$ 는 H, R, 또는 T이다.
- [0307] 양상 22. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이종 웨티드는 식 VI의 웨티드인 rAAV 비리온: LQX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>RX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>VNX<sub>10</sub>Q (서열 번호: 141), 이 때
- [0308]  $X_1$ 은 K 또는 R이고;
- [0309]  $X_2$ 는 N, G, 또는 A이고;
- [0310]  $X_3$ 는 A, V, N, 또는 D이고;
- [0311]  $X_4$ 는 P, I, 또는 Q이고;
- [0312]  $X_5$ 는 A, P, 또는 V이고;
- [0313]  $X_6$ 는 S, T, 또는 G이고;
- [0314]  $X_7$ 은 T 또는 V이고;
- [0315]  $X_8$ 은 E, L, A, 또는 V이고;
- [0316]  $X_9$ 은 S, E, D, 또는 V이고; 그리고
- [0317]  $X_{10}$ 은 F, G, T, 또는 C이다.
- [0318] 양상 23. 양상 1-12 중 어느 하나에 있어서, 이종 웨티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (17) LQKNARPATESVNQF (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 간접 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, 뉴트린, 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, 폐리페린, 폐리페린-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, 망막총간분리증, 레베르 선천성 흑암시, 당뇨병성 망막병증, 전색맹, 또는 색맹인, 방법.
- [0332] 양상 35. 변이체 아데노-부속 바이러스 (AAV) 캡시드 단백질을 인코드하는 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 웨პ티드인, 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 웨პ티드인 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 이종 웨პ티드의 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) 이종 유전자 생성물을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 이종 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, 이종 웨პ티드의 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, 이종 웨프티드는 다음을 포함하는 rAAV 비리온: (17) LQKNARPASTESVNFO (서열 번호: 28); (18) LQRGVRIPSVLEVNGQ (서열 번호: 29); (19) LQRGNRPVTADVNTQ (서열 번호: 30); 또는 (20) LQKADRQPGVVVNCQ (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, 뉴트린, 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, 폐리페린, 폐리페린-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, 망막총간분리증, 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 균방이다. 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, 뉴클레오티드(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 중심화를 가지고 있는, 인간 망막 질환에 대한 중요한 전임상 모델이다.

### AAV 패키징

[0370] 변이체 AAV 캡시드들을 포함하는 AAV 비리온은 스크리닝에 의해 식별되었다. 이러한 선별을 위해 다음 5개 라이브러리들이 사용되었다: 1) 아미노산 ~588에서 7량체 웨티드 삽입을 내포하며 5' LA 링커 및 3'A 링커에 의해 둘러싸인, AAV2에 기반한 7량체 웨티드 디스플레이 라이브러리; 2) 아미노산 ~584에 7량체 웨티드 삽입, 5'TG 링커 및 3'GLS 링커를 보유한, AAV4에 기반한 7량체 웨티드 디스플레이 라이브러리; 3) 아미노산 ~575에 7량체 웨티드 삽입, 5'TG 링커 및 3'GLS 링커를 보유한, AAV5에 기반한 7량체 웨티드 디스플레이 라이브러리; 4) 아미노산 위치 ~591에서 7량체 웨티드 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 계놈이 그 계놈이 인코드한 캡시드 단백질 외피 내에 캡시드화되도록 패키징되었다. 그러므로 선별을 통해 식별된 기능적 개선은 바이러스 캡시드 내 내포된 계놈 서열로 연결될 수 있다. 요약하면, AAV 벡터들은 HEK293T 세포의 3회 일과성 형질감염에 의해 생성되고, 아이오디타놀 밀도 원심분리를 통해 정제되고, Amicon 여과에 의해 PBS로 완충제 교환되었다. DNase-내성 바이러스 계놈 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  $\mu$ L의  $1 \times 10^{13}$  (1E13) -  $1 \times 10^{14}$  (1E14) vg/mL 역가 바이러스를 주사하였다. 주사 3주 후, 눈을 적출하고, 망막 편치들을 망막의 중심 및 말초 영역으로부터 망막 편치들을 채취하였다 (도 1). 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 수화된 세포들로부터 캡시드 서열들을 회수하였다. 이후 PCR 앰플리콘을 소화시키고, 골격 내부에 재클로닝하였다. RPE 세포들을 망막 조직으로부터 분리하고, 조직을 동결시켰다. 망막 조직이 외부 핵증 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. 웨티드 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 에러 유발 PCR하고, 추가 선별 회차가 후속되었다.

### 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 수화된 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). 웹티드 삽입의 아미노산 서열들은 도 2에 도시된다.

[0376] 이러한 접근법을 통해 생성된 변이체는 영장류 망막에서 유리체내 주사를 사용한 비-침습적 맴막 유전자 치료 전략을 가능하게 한다. 이들 AAV 벡터는 망막 색소변성, 레베르 선천성 흑암시, 간상-원추세포 이상증, 원추세포 이상증, 완전색맹, X-연관 망막충간분리증, 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 또 다른 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., Gourreau, 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>
- Petr-Silva, H., Dinulescu, 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 패키지된 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. 풀링된, 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

### 영장류 연구

[0389] 모든 연구에 4-10 년령의 시노몰구스 원숭이들을 사용하였으며, 유리체내 주사가 이루어졌다. 형광단 발현을 위해 사용된 원숭이에게 면역 억제를 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<sup>-1</sup>)을 투여함으로써 구현되었다. 이후 고유 형광단 발현의 공초점 현미경 영상을 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), 땅콩 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.

### 결과

#### 영장류 망막에서 AAV의 유도 진화

[0390] 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 중심화를 보유한 유일한 대형 동물 모델이다. 개 연구에서 관찰된 종 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, 이를 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**

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-바코드화된 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).

**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 과다표현된다. (C) 산점도는 영장류 망막에 주사된 각 라이브러리들에 대한 최종 회차 선별에서 개개 변이체의 거동을 보여준다. 최초 라이브러리에서 과다표현된 변이체들을 청색으로 표시한다. 최종 회차의 선별에서 표현의 배수 증가가 최대였던 변이체는 마젠타 색으로 도시된다. 최초 라이브러리에서 과다표현되고 선별 회차들에 걸쳐 표현이 유의하게 증가한 변이체들은 주황색으로 표시된다. (D) 영장류 망막의 맵은 선별 회차들 동안 수집된 샘플들 및 GFP-바코드화된 라이브러리의 분포를 보여준다. 변이체의 색상 코드화는 도 2와 동일하다. (E) 바코드화된 라이브러리로부터 생성된 GFP 발현은 발현이 선별된 변이체들에서 외부 망막으로 이동된 향성을 나타내었다. (F) 영장류 외부 망막에 대한 GFP-바코드화된 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**

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

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 인코드하는 벡터를 동일한 비율 (~1.5E+12 vg/구조체/눈)로 혼합하고 시노몰구스 원숭이에 유리체내 주사하였다. 동일한 구조체의 동일한 역가로 패키징된, 기존에 기재된 변이체 7m8 (상기 Dalkara 외. (2013))이 반대쪽 눈의 유리체에 주사되었다. RGC에서 tdTomato 리포터의 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 확증하였다.

[0401] 다음으로, 적은 수의 바이러스 입자가 생성되었으나, GFP 바코드 스크린에서 최고 순위 변이체인 LoopSwap 변이체 ~588-LQRGVRIPSVLEVNGQ (서열 번호 118; NHP#26으로 표시됨)도 검증을 위해 테스트되었다. NHP#26-scCAG-eGFP의 ~ 5E+10개 입자를 시노몰구스 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 안저 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 확증하였다. GFP 발현의 점 부위는 종종 망막 혈관 주위에서 가장 강했으며 (도 13I), 망막의 확장부에 걸쳐 위치하였다. 망막에서 촬영한 저온유지장치 섹션의 영상은 GFP+ 신경절 세포 축삭 결핍으로 표시된 바와 같이 신경절 세포에서 GFP 발현이 거의 없었던 반면, 망막 전반에 걸쳐 뭘러 세포, 내부 핵층 내 또 다른

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

[0402]

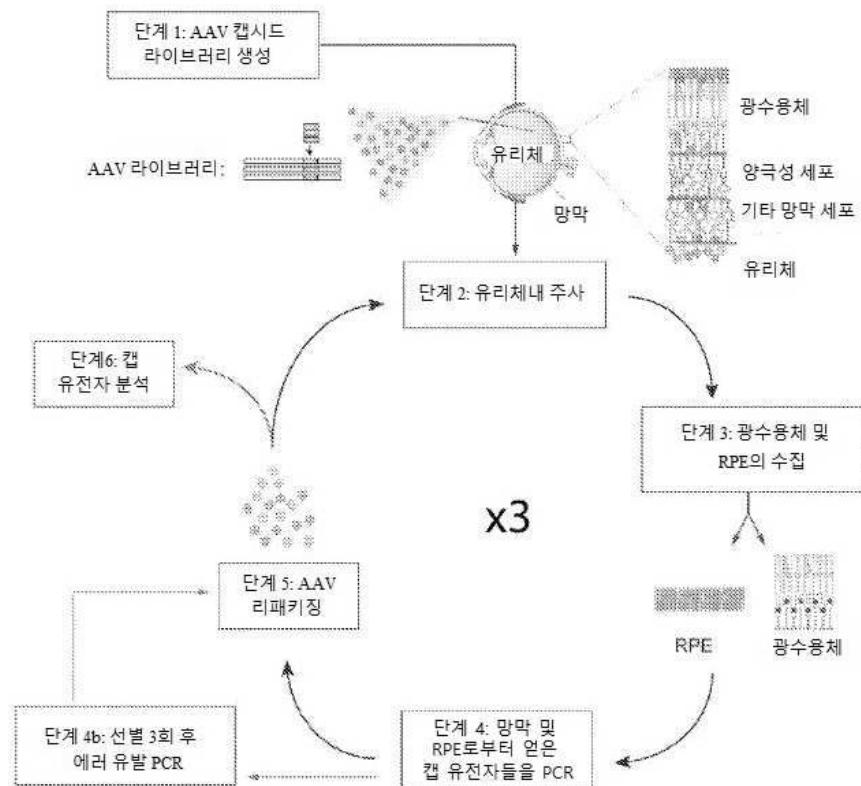
도 13A-13Q. 영장류 망막에서 진화된 AAV 변이체의 검증. (A-F) 영장류 망막에서 7m8 및 변이체 NHP#9에 패키징된 ~1.5E+12개 입자의 SCNG-tdTomato 및 ~1.5E+12개 pR1.7-eGFP의 공동-주사. 7m8 (A, C, E)의 유리체내 주사는 신경절 세포에서 강력한 tdTomato 발현 및 중심와 원추세포에서의 GFP의 발현을 가져왔다. 대조적으로, 동일한 수의 NHP#9 입자의 주사는 7m8에 비해 신경절 세포 발현을 감소시키고 원추세포에서의 GFP 발현을 증가시켰다(B, D, F). (G) NHP#26-scCAG-GFP의 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) 플랫마운트상 중심와에서 고유 GFP 발현의 공초점 영상. (I) 혈관 아케이드 외부 영역에서 고유 GFP 발현의 공초점 영상. (J) 저온 유지장치 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 뛸러 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 뛸러 세포에서, 뿐만 아니라 개재뉴런일 수 있는, 수평 과정에 있는 내부 핵층의 세포에서 GFP 발현을 나타내었다. (M) 중심와 절편에서의 항-GFP 표지화는 추가적인 형질감염된 원추세포, 뛸러 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	TGEVDSLGGGLS	2	7
AAV4-7mer	TSPYSGSSDGLS	3	8
AAV4-7mer	TGGHDSSLGGLS	4	9
AAV4-7mer	TGDGGTTMNGLS	5	98
AAV4-7mer	TGGHGSAAPDGLS	6	99
AAV5-7mer	TGMHVTMMAGLN	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	TGLDATRDHGGLSPVTGT	13	24
Anc-7mer	TGSDGTRDHGLSPVTWT	14	25
Anc-7mer	NGAVADYTRGLSPATGT	15	26
Anc-7mer	TGGDPTRGTGLSPVTGA	16	27
LoopSwap588	LQKNARPATESVNQFQ	17	28
LoopSwap588	LQRGVRIPSVLEVNGQ	18	29
LoopSwap588	LQRGNRPVTTADVNTQ	19	30
LoopSwap588	LQKADRQPGVVVNCQ	20	31

## 도면3a

## 스트립토코쿠스 II/오거네스 Cas9

1 mdkkysigld igtnsvgwaw itdeykvpks kfkvlqntdr hsikknliga llfdsgetae  
 61 atrlkrtarr rytrrknric ylqeifsnem akvddsfhr leesflveed kkherhpifg  
 121 nivdevayhe kyptiyhlrk kldstdkad lrliylalah mikfrghfli egdlnpdnsd  
 181 vdklfiglvq tynqlifeenp inasgvdaka ilsarlsksr rlenliaqlp gekknqlfgn  
 241 lialslgtp nfksnfldae daklqlskdt ydddldnlla qigdqyadlf laaknlsdai  
 301 llsdilrvnt eitkaplsas mikrydehhq dltllkalvr qqlpekykei ffdqskngya  
 361 gyidggasqe efykfikpil ekmdgteell vklnredllr kqrtfdngsi phqihlgelh  
 421 ailrrqedfy pflkdnnreki ekltfripy yvgplargns rfawmtrkse etitpwnfee  
 481 vvdkgasaqs fiermtnfdk nlpnekvlpk hsllyeyftv yneltkvkyv tegmrkpaf1  
 541 sgeqkkaivd llfktnrkv vkqlkedyfk kiecfdsvei sgvedrfnas lgtyhndlki  
 601 ikdkdfldne enedilediv ltltdfedre mieerlktya hlfddkvmkq lkrerrtgwg  
 661 rlsrklingi rdkqsgkti dflksdgsfan rnfmqqlihdd sltfkediqk aqvsgqgds1  
 721 hehianlags paikkgilqt vkvvdelvkv mgrhkpeniv iemarenqtt qkgqknsrer  
 781 mkrriegike lgsqilkehp ventqlqnek lylyylqngr dmyvdqeldi nrlsdydvdh  
 841 ipqqlflkdd sidnkvltrs dknrgksdnv pseevvkkmk nywrqllnak litqrkfdnl  
 901 tkaergglse ldkagfikrq lvetrqitkh vaqildsrmn tkydendkli revkvitlks  
 961 klvsdfrkdf qfykvreinn yhhahdayln avvgtalikk ypklesefvy gdykvydvrk  
 1021 miaksegeig katakyffys nimmffktei t langeirkr plietngtget eivwdkgrdf  
 1081 atvrkvlsmq qvnivkktev qtggfskesi lpkcrnsdkli arkkdwdpkk yggfdsptva  
 1141 ysvlvvakve kgkskklksv kellgitime rssfeknpid fleakgykev kkdliiklpk  
 1201 yslfelengr krmlasagel qkgnelalps kyvnflylas hyeklkgspe dneqkqlfve  
 1261 qhkhyldeii eqisefskrv iladanldkv lsaynhhrdk pireqaenii hlflltnlg  
 1321 paafkyfdtt idrkrytstk evldatlihq sitglyetri dlsqlggd ( 서열 번호: 32)

## 도면3b

## 스타플로코쿠스 아우레우스 Cas9

```

1 mkrnyilgld igitsvgygi idyetrdvid agvrlfkean vennegrrsk rgarrlkrrr
61 rhriqrvkkl lfdynlltdh selsginpye arvkglsqkl seeefsaall hlakrrgvhn
121 vneeedtgn elstkeqisr nskaleekyy aelqlerlkk dgevrgsinr fktstdyvkea
181 kqlkvqkay hqldqsfidt yidlletrrt yyegpgegsp fgwkdikewy emlmghctyf
241 peelrsvkya ynadlynaln dlnnlvitrd enekleyyek fqienfvkq kkkptlkqia
301 keilvneedi kgyrvtstgk peftnlkyh dikditarke iienaelldq iakiltiyqs
361 sediqeeltn lnseltqeei eqisnlkgyt gthnlslkai nlildelwht ndnqiaifnr
421 lklvpkkvdl sqqkeiptt vddfilspvv krsfiqskv inaiikkyl pndiiielar
481 eknskdaqkm inemqkrnrq tnerieeir ttgkenakyl iekiklhdmq egkclyslea
541 ipledllnnp fnyevdhiip rsvsfdnsfn nkvlvkqeen skkgnrtpfq ylsssdskis
601 yetfkkhln lakgkgrisk tkkeylleer dinrfsvqkd finrnlvdtr yatrglmnll
661 rsyfrvnnld vkvksinggf tsflrrkwkf kkernkgykh haedalian adfifkewkk
721 ldkakkvmen qmfeekqaes mpeieteqey keifitphqi khikdfkdyk yshrvdkkpn
781 relindtlys trkddkgntl ivnnlnglyd kdndkllkli nkspekkly hhdptqyqkl
841 klimeqygde knplykyyee tgnyltkysk kdngpvikki kyygnklnah lditddypns
901 rnkvvklslk pyrfdvyldm gvykfvtvkn ldvikkenyy evnskcyeeaa kklkkisnqa
961 efiasfynnd likingelyr vigvnndlln rievnmidit yreylenmnd krpprikti
1021 asktqsikky stdilgnlye vkskkhpqii kkg (서열 번호: 33)

```

## 도면3c

## 프란시셀라 툴라렌시스 Cpfl

```

1 msiyqefvnk yslsktlrfe lipqgktlen ikarglildd ekrakdykka kqiidkyhqf
61 fieeilssvc isedllqny dvyfklkkksd ddnlqkdfks akdtikkqis eyikdsekfk
121 nlfqnqlida kkgqesdlil wlqskdngi elfkansdit didealeiik sfkgwttyfk
181 ghenrnvy ssndiptsii yrivddnlpk flenkakyes lkdkapecain yeqikkdlae
241 eltdidyykt sevnqrsvfsl devfeianfn nylnqsgitk fntiiggkfv ngentkrkgi
301 neyinlysqq indktlkkyk msvlfkqils dtesksfvid kleddsdvvt tmqsfyeqia
361 afktveeksi ketlsslfd lkaqkldlsk iyfkndkslt dlsqqvfddy svigtagley
421 itqqiapknl dnpskqeqel iakktekaky lsletiklal eefnkhrdid kqcrfeeila
481 nfaiapmifd eiaqnkdnla qisikyqnqg kkdllqasae ddvkaikdl dqtnnlhkl
541 kifhisqsed kanildkdeh fylvfeecyf elanivplyn kirnyitqkp ysdekfklnf
601 enstlangwd knkepdntai lfikddkyyl gvmnknnki fddkaikenk gegykkivyk
661 llpgankmlp kvffsaksik fynpsedilr irnhsthtkn gspqkgyekf efniedcrkf
721 idfykqsisk hpewkdfgfr fsdtqrynsi defyrevenq gykltfenis esyidsvvnq
781 gklylfqiy kdfsayskgr pnltlywka lfdernlqdv vyklngeael fyrkqsipkk
841 ithpakeaia nknkdnpkke svfeydlikd krftedkfff hcptinfks sgankfnbei
901 nllikekand vhilsidrge rhlawaytvd gkgnikqdt fniigndrmk tnyhdklaai
961 ekdrdsarkd wkkinnikem kegylsqvvh eiaklvieyn aivvfedlnf gfkrgfckve
1021 kqvyqklekm lieklnylvf kdnefdktgg vlrqyqltap fetfkkmgkq tgiiyyvpag
1081 ftskicpvtg fvnqlypkye svsksqeffs kfdkicynld kgyfefsfy knfgdkaakg
1141 kwtiasfgsr linfrnsdkn hnwdtrevp tkeleklkd ysieyghgec ikaaicgesd
1201 kkffakltsv lntilqmrns ktgteldyli spvadvngnf fdsrqapknm pqdadangay
1261 higlkgmll griknnqegk klnlviknee yfefvqnrnn (서열 번호: 34)

```

## 도면4

<b>AAV2 VP1</b>	1	MAADGILPDWLEDTLSEGIQWWKLKPGPPPKAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD
<b>AAV2 VP1</b>	61	KGEPVNEADAALAHDKAYDRQLDSDNPNYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFG
<b>AAV2 VP1</b>	121	AKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFQQTGDAD
<b>AAV2 VP1</b>	181	SVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDRV
<b>AAV2 VP1</b>	241	TTSTRTWALPTYNHHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDNFRFHCHFSPRDWQRLI
<b>AAV2 VP1</b>	301	NNNWGFRPKRLNFKLNFNIQVKEVTQNDTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHOG
<b>AAV2 VP1</b>	361	CLPPFPADVFMPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTfedVPF
<b>AAV2 VP1</b>	421	HSSYAHQSIDLRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPG
<b>AAV2 VP1</b>	481	PCYRQQRVSCTSADNNNSEY SWTGATKYHLNGRDSLVPGPAMASHKDDEKFFPQSGVL
<b>AAV2 VP1</b>	541	IFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRG <u>NR</u> QAATADVNTQGV
<b>AAV2 VP1</b>	601	LPGMVWQDRDVYLQGPPIWAKIPTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPAWPSTT
<b>AAV2 VP1</b>	661	FSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSYNKSVNVDFTVDTNGV
<b>AAV2 VP1</b>	721	SEPRPIGTRYLTR ( 서열 번호: 1)

## 도면5

AAV-2	570	PVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDV	611	( 서열 번호: 36)
AAV-1	571	PVATERFGTVAVNFQSSST <u>DP</u> ATGDVHAMGALPGMVWQDRDV	612	( 서열 번호: 37)
AAV-5	560	RVAYNVGGQMATNNQ <u>SS</u> TTAPATGTYNLQEIVPGSVWMERDV	601	( 서열 번호: 38)
AAV-6	571	PVATERFGTVAVNLQSSST <u>DP</u> ATGDVHVMGALPGMVWQDRDV	612	( 서열 번호: 39)
AAV-7	572	PVATEEYGYIVSSNLQAA <u>NT</u> AAQTQVNVNQGALPGMVWQNRDV	613	( 서열 번호: 40)
AAV-8	573	PVATEEYGYIVADNLQ <u>QQ</u> NTAPQIGTVNSQGALPGMVWQNRDV	614	( 서열 번호: 41)
AAV-9	571	PVATESYGVQATNHQS <u>AO</u> QAQTGTVWVNQNGILPGMVWQDRDV	612	( 서열 번호: 42)
AAV-10	573	PVATEQYGVWADNLQ <u>Q</u> ANTGPIVGTVNNSQGALPGMVWQNRDV	614	( 서열 번호: 43)
AAV-4	569	ATDTDMWGNLPGGDQS <u>NS</u> NLPTVDRLTALGAVPGMVWQNRDI	610	( 서열 번호: 44)
선구	573	PVATEXYGVVAXNLQ <u>S</u> NTAPXTGXVNSQGALPGMVWQNRDV	613	( 서열 번호: 45)

도면6a

## 도면6b

## 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 111fqyeatl glsstedege dpwyqkackc dcqggpnalw sagatsldci  
61 pecpyhkplg fesgevtpdq itcsnpeqyv gwysswtank arlnsqgfgc awlskfqfdss  
121 qwlqidlkei kvsgiltqg rcdidewmtk ysvqyrtder 1nwiiykdqt gnnrvfygns  
181 drtstvgnll rppiisrfir liplqwhvri airmellecy skca (서열 번호: 10)

도면7b

## BDNF 호모 사파이에스

1 mtiflftmvi syfgcmkaap mkeanirgqg glaypgvrth gtlesvngpk agsrgltsla  
61 dtfehvieel ldedhkvprn eennkadally tsrvmlssqv plepllfli eeyknyldaa  
121 nmsmmvlrhs dparrgelsv cdsisewvtv adkktavdms ggtvtvlekv pvskgqlkqy  
181 fyetkcnpmg ytkegcrgid krhwnsqcrt tqsyvraltm dskkrigwrf iridtscvct  
241 ltikrar (서명번호: 11)

## 도면7c

RPE65

호모 사파엔스

```

1 msiqvehpag gykklfetve elssplatahv tgriplwlgt sllrcgpgif evgsepfyhl
61 fdggallhkf dfkeghvtyh rrfirtdayv ramtekrivi tefgtcafpd pcknifsrff
121 syfrgvevtd nalvnvypvg edyyactetn fitkinpetl etikqvdlcn yvsvngatah
181 phiendgtvy nigncfgknf siaynivkip plqadkedpi skseivvqfp csdrfkpsv
241 hsfgltpnyi vfvetpvkin lfkflsswsl wganymdcfe snetmgvwlh iadkkrkyl
301 nnkyrtspfn lfhintyed ngflivdlcc wkgfefvny lylanlrenw eevkknarka
361 pppevrryvl plnidkadgt knlvtlpntt atailcsdet iwelepevlfs gprqafefpq
421 inyqkycgkp ytyayglgn hfvpdrckl nvktketww qepdsypsep ifvshpdale
481 eddgvv1svv vspgaggkpa yllilnakdl sevaraevei niptvhg1f kks (서열 번호: 12)

```

## 도면7d

페리페린-2

호모 사파엔스

```

1 mallkvkfdq kkrvklaggl wlmmwfsvla giiifslglf lkielrkrsd vmmnseshfv
61 pnsligmgv1 scvfnslagk icydaldpak yarwkpwlkp ylaicvlfni ilflvalccf
121 llrgslemtl gqglkngmky yrdtdtpgrc fmkktdm1q iefkccgnng frdwfeiqwi
181 snryldfssk evkdriksnv dgrylvdgvp fsccnppsspr pciqyqitnn sahysydhq
241 eelnlwvrgc raallsyyss lmnsmgvv1 liwlfevtit 1glrylqts1 dgvsnpeese
301 sesqgwller svpetwkaf1 esvkk1gkgn qveaegadag qapeag (서열 번호: 13)

```

## 도면7e

페리페린

호모 사파엔스

```

1 mshhpsqlra gfsstsyrrt fgpppslspg afsyssssrf sssrl1gsas psssvrlgsf
61 rspragagal lrlpserldf smaealnqef latrsnekqe lqelndrfan fiekvrfleq
121 qnaalrgels qargqepara dqlcqqlre lrrelellgr erdrvqverd glaedlaalk
181 qrleeeetrkr edaehnlvlf rkdvdatt1s rlelerkies lmdeieflkk lheelrldlq
241 vsvesqqvqq veveatvkpe ltaalrdira qyesiaaknl qeaeewyksk yadlsdaanr
301 nhealrqakq emnesrrqiqsltcevdg1r gtneallrql releeqfale aggyqagaar
361 leeelrqlke emarhlreyq ellnvkmald ieiatykll egeesrisvp vhsfaslnik
421 ttvpeveppq dshsrktvli ktietrngev vtesqkeqrs eldkssahsy (서열 번호: 14)

```

## 도면7f

RPGR-상호작용 단백질-1

호모 사파엔스

```

1 msh1vdptsg dlpvrdidai plvlpaskgk nmktqpp1sr mnreeledsf frlredhmlv
61 kelswkqgde ikrlrttllr ltaagrd1rv aeeeaplset arrgqkagwr qrlsmhqrpq
121 mhrlqghfhc vgpasprraq prqvghrql htagapvpek pkrgprdr1s ytappsfkeh
181 atnenrgeva skpselvsgs nsiisfssvi smakpiglcm pnsahimasn tmqveeppks
241 pekmwpkden feqrssleca qkaaelrasi kekvelirlk kllhernasl vmtkagltev
301 qeayetllqk nqjilsaahe allkqvnelerl aelkeeskka vslksqledv silqmtl1kef
361 qervedleke rk1lndnydk llesmldssd sssqphwsne liaeqlqqv sqldqldae
421 ledkrkv1le lsrekaqned lklevtnilq khkqevellq naatisqppd rqsepathpa
481 v1qentqiep sepkngeekk lsqvlne1qv shaettlele ktrdmlilqr kinvcyqeel
541 eammtkadnd nrdrkekler ltr1l1knn rikqlegilr shdlptseql kdvaygtrpl
601 s1cletlpah gdedkvdisl lhqgenlfel hihqaf1tsa alaqagdtqp ttfc1tysfyd
661 fethctplsv gqp1plydfts qyvmetds1f lhylqeasar ldihqamase hstlaagwic
721 fdrv1etvek vhglatliga ggeefgvley wmr1rfp1k slqachkrkk aqvlstdv1
781 ggrkaqeeef rseswepgne lwieitkccg lrsrw1gtqp spyavyrfft fsdhdtaiip
841 asnnpyfrd1 arfp1vlvtsd l1dhylrreal sihvfdded1 ep5sylgrar vpl1plakne
901 sikgdfn1td paekpn1siq vql1dkf1pyi ppef1kpea qtkgkdtkds skisseeeka
961 sfpsqdqmas pev1peagqy rskrkpphgg erkekehqv1 sysrrkhgkr 1gvqgk1nrme
1021 y1sln1lgn1 tpeqvn1tew kfsetnsfig dgfk1nqheee emtlshsalk qkeplhpvn1
1081 kesseqgsev seaqttdsdd vivppmsqky pkadsekmci e1vslaf1ype aevmsdenik
1141 qvyveykfyd 1plsetetpv slrkpragee ihf1fskvid 1dpqeqgrr r1f1dmlngq
1201 d1pdggh1kft vvsdp1deek keceevgyay l1qlwq1lesg rdileqeldi vspedlatpi
1261 gr1kv1lqaa avlhaiy1kem ted1fs (서열 번호: 15)

```

## 도면7g

### Rab 에스코트 단백질-1

```

1 madtlpsefd vivigtglpe siiiaacsrs grrvlhvdsr syyggwnwasf sfsdllswlk
61 eyqensdivs dspvwqdqil eneeaialsr kdktiqhvvev fcyasqdihe dveeagalqk
121 nhalvtsans teaadsaflp tedeslstms cemlteqtps sdpenealevn gaevtgeken
181 hdddktcvps tsaedmsenv piaedttecq kknritysqi ikegrrfnid lvsckllysrg
241 llidlliksn vsryaefkni trilafregr veqvpcsrav vfnskqltmv ekrmlmkflt
301 fcmeyekypd eykgyeefitf yeylktqklt pnlqyivmhs iamsetass tidglkatkn
361 flhclgrygn tpflfpolygq gelpqcfcrm cavfgiycl rhsvqclvvd kesrkckaii
421 dqfgqriise hflvedsyfp enmcsvrqyr qisravltid rsvlkttdsdq qisiltpae
481 epgtfavrv elcssttmtcm kgtylvhltc tssktaredl esvvqklfvp ytemeieneq
541 vekprilwal yfnmrddssdi srscyndlps nvyvcsgpdc glgndnavkq aetlfqeicp
601 nedfcppppn pediildgds lqpeasessa ipeansetfk estnlgnlee sse (서열 번호: 16)

```

## 도면7h

### RdCVF의 212개-아미노산 아이소형

```

1 maslfsgril irnnsdqdel dteaevsrrl enrlvlfq agacpqcqaf vpilkdffvr
61 ltdefyvlra aqlalvyvsq dsteeqqdflf lkdmpkkwlf lpfeddlrrd lgrqfsverl
121 pavvvlkpdg dvltrdgade iqrlgtacfa nwqeaeevld rnqfqlpedle dqeprsltec
181 lrrhkyrvek aarggrdpagg gggeeggagg lf (서열 번호: 17)

```

## 도면7i

### RdCVF의 156개-아미노산 아이소형 (아이소형 1)

```

1 mvdlgerhl vtckgatvea eaalqnkvvya lyfaaarcap srdftpllc fytalvaear
61 rpapfevvfv sadgssqeml dfmrelhgaw lalpfhdpyr helrkrynt aipklvivkq
121 ngevitnkgr kqirerglac fqdwveaadi fqnfsv (서열 번호: 18)

```

## 도면7j

### RdCVF의 135개-아미노산 아이소형 (아이소형 2)

```

1 mvdlgerhl vtckgatvea eaalqnkvvya lyfaaarcap srdftpllc fytalvaear
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 mgevttaevee kfldsnigfa kqyynlhya klsdillgak eaavdfsnyh spssmeesei
61 ifdlrlrdqfge nlqtekciifn vmkklcflilq adrmslifmyr trngiaelat rlfnvhkdav
121 ledclvmpdq eivfpfdmgi vghvahskki anypnteede hfcdfdiilt eyktknillas
181 pimngkdvva iimavnkvdg shftkrdeei llkylnfanl imkvyhlsyl hncetrrgqi
241 llwsgskvfe eltdierqff kalytvrafi ncdrysvgll dmtkqkeffd vwpvlmgevp
301 pysgrptpdg reinfykvld yilhgkedik vlpnpppdhw alvsglpavv aqnglicnim
361 npaendifaf qkepldesgw miknvlsmpl vnkkeeivgv atfynrkdgk pfdemdetlm
421 esltqflgws vlnpdtysm nklenrkdiif qdinvkyhvc dneelgkilk trevykepw
481 eceeeelaei lqaelpdadk yeinkfhfsd lpltelelvk cqiqmyyelk vvdkfhipe
541 alvrfmysis kgyrkityhn wrhgfnnvqqt mfsllvtgkl kryftddeal amytaafchd
601 idhrgtnnly qmksqnpak lhgsslerlk hlefqktlls deslnifqnl nrqhehah
661 mmdiaiatiad lalyfkkrmt fqkivdqskt yeseqewtqy mmleqtirkei vnammmmtacd
721 lsaitkpwev qsqvalvaa efweqgdler tvlqgnpim mdrnkadelp klgvgfifdv
781 ctfvykefsr fheoitpmls gitnnrkwk aladedyakm kvgeekkqk qaksaaagn
841 qpggnpspgg attskscciq (서열 번호: 102)

```

## 도면71

간상 cCMP-특이적 3', 5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 1 (PDE6 $\beta$  아이소형 1)  
GenBank NP\_000274

```

1 ms1seeqars fldqnlpdfar qyfgkklspe nvaaccedgc ppdcslrdl cqveestall
61 elvqdmqesi nmervvfkvl rrlctllqad rcs1fmyrqr ngvaelatrl fsvqpdsvle
121 dclvppdsei vfp1digvvg hvaqtkmvn vedvaecphf ssfadetdy ktknmlatpi
181 mngkdvvavi mavnklnpgf ftsevedvfl kylnfatlyl kiyhlsylhn cetrrgqvll
241 wsankvfeel tdiervfhka fytvraylnc erysvglldm tkekeffdvw sv1mggespwy
301 sgrtpdgrevfkykvidyi lhgkeeikvi ptpsadhwal asglpsyvae sgficnimma
361 sademfkfge galddsgwli knvlsmpivn kkeeivgvat fynrkdgkpf deqdevlmes
421 ltqflgwsym ntdtydkmnk lenrkdiaqd mvlyhvkcdrl deiqlilptr arlgkepadc
481 dedelgeilk eelpgpttfi iyefhfsdle cteldlvkcg iqmyyelgvv rkfqpqevl
541 vrlflsiskg yrrityhnwr hgfnvaqtmf tllmtgkllks yytdeafam vtaglchdid
601 hrgrtnlyqm ksqnplaklh gssilerhhl efgkfl1see tlniyqnlnr rghehviilm
661 diaiatiatlal yfkkrkramf kivdesknq dkkswveyls lettkeivm ammmmtacdl
721 aitkpwevqs kvalvaaef weqgdlertv ldqppipmmd rnkaelpkl qvgfidfvct
781 fvykefsrfh eeilpmfdrl qnrrkewkal adeyeakvka leekeeeeerv aakkvgteic
841 nggpkssst ccil (서열 번호: 103)

```

## 도면72

간상 cCMP-특이적 3', 5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 1 (PDE6 $\beta$  아이소형 2)  
GenBank NP\_001138763

```

1 ms1seeqars fldqnlpdfar qyfgkklspe nvaaccedgc ppdcslrdl cqveestall
61 elvqdmqesi nmervvfkvl rrlctllqad rcs1fmyrqr ngvaelatrl fsvqpdsvle
121 dclvppdsei vfp1digvvg hvaqtkmvn vedvaecphf ssfadetdy ktknmlatpi
181 mngkdvvavi mavnklnpgf ftsevedvfl kylnfatlyl kiyhlsylhn cetrrgqvll
241 wsankvfeel tdiervfhka fytvraylnc erysvglldm tkekeffdvw sv1mggespwy
301 sgrtpdgrevfkykvidyi lhgkeeikvi ptpsadhwal asglpsyvae sgficnimma
361 sademfkfge galddsgwli knvlsmpivn kkeeivgvat fynrkdgkpf deqdevlmes
421 ltqflgwsym ntdtydkmnk lenrkdiaqd mvlyhvkcdrl deiqlilptr arlgkepadc
481 dedelgeilk eelpgpttfi iyefhfsdle cteldlvkcg iqmyyelgvv rkfqpqevl
541 vrlflsiskg yrrityhnwr hgfnvaqtmf tllmtgkllks yytdeafam vtaglchdid
601 hrgrtnlyqm ksqnplaklh gssilerhhl efgkfl1see tlniyqnlnr rghehviilm
661 diaiatiatlal yfkkrkramf kivdesknq dkkswveyls lettkeivm ammmmtacdl
721 aitkpwevqs kvalvaaef weqgdlertv ldqppipmmd rnkaelpkl qvgfidfvct
781 fvykefsrfh eeilpmfdrl qnrrkewkal adeyeakvka leekeeeeerv aakkvgteicn
841 ggpapksstc cil (서열 번호: 104)

```

## 도면73

간상 cCMP-특이적 3', 5'-사이클릭 포스포다이에스테라제 소단위 베타 아이소형 3 (PDE6 $\beta$  아이소형 3)  
GenBank NP\_001138764

```

1 mtkekeffdv ws1mggesp ysgprtpdgr eivfykvidy ilhgkeeikv iptpsadhwa
61 lasglpsyva esgficnimma asademfkfge galddsgwl iknvlsmpliv nkkei1vgva
121 tfynrkdgkpf deqdevlme sltqflgwsym mntdtydkmn klenrkdiaq dmvlhvkcd
181 rdeiqlilpt rarlgepad cdedelgeil keelpgpttf diyefhfsdl ecteldlvkc
241 gicqmyyelgv vrkfqipqev lvrflfsisk yrrityhnw rhgfnvaqtmf tllmtgkllk
301 syytdleafa mvtaglchdi hrgrtnlyq mksqnplaklh gssilerhhl efgkfl1se
361 etlniyqnln rrghehviilm mdiaiatiatlal yfkkrkramf qkivdesknq qdkkswveyl
421 slettrkeiv ammmmtacdl saitkpwevq skvalvaaef weqgdlert vldqppipmmd
481 drnkaelpk lqvgfidfvct tfvykefsrf heeilpmfdrl qnrrkewkal adeyeakvk
541 aleekeeeeerv vaakkvgtei cnggpkss tecil (서열 번호: 105)

```

## 도면7o

사이클릭 뉴클레오티드-개폐 양이온 채널 알파-3 아이소형 1 (CNGA3 아이소형 1)  
GenBank NP\_001289

```

1 makintqysh psrthlkvkt sdrdlraen glsrahssse etssvlqpgi ametrlglads
61 gqgsftgqgi arlsrlifll rrwaarvhvh qdggpdsfpd rfrgaelkev ssqesnaqan
121 vgsqepadrg rsawplakcn tntsnnntee kktkkdai vdpssnlyyrr wltaiapvf
181 ynwyllicra cfdelqseyi mlwlvlvdy a dvlyvlvly rartqfleqg lmvsdtndl
241 qhykttqfk ldvlslvptd laylkvgtny pevrfnrlk fsrlfeffdr tetrtnypnm
301 frignllyi liihwnci yfaiskfigf gtdswvpni sipehgrlsr kyiyslywst
361 ltlitigetp ppvkdeeylf vvdflvgnv ifativgnv smisnmnasr aefqakidsi
421 kqymqfrkv k dletrvirw fdylwankt vdekevlksl pdlkkaeiai nvhldtlkkv
481 rifqdceagl lvelvlklrp tvfspgdyic kkgdigkemy iinegklavv addgvtqfvv
541 lsdgsyfgei silnikgks gnrrtanirs igysdlfcls kddmealte ypeakkalee
601 kgrqilmkd lideelarag adpkdleekv eqlgssldtl qtrfarllae ynatqmkmkq
661 rlsqlesqvk gggdkpladg evpgdatk (서열 번호: 106)

```

## 도면7p

사이클릭 뉴클레오티드-개폐 양이온 채널 알파-3 아이소형 2 (CNGA3 아이소형 2)  
GenBank NP\_001073347

```

1 makintqysh psrthlkvkt sdrdlraen glsrahssse etssvlqpgi ametrlglads
61 gqgsftgqgi arlsrlifll rrwaarvhvh qdggpdsfpd rfrgaelkev ssqesnaqan
121 vgsqepadrg rrrkktkkda ivvdpsnly yrltaialp vfylnwyllic racfdelgse
181 ymlwlvlvdy sadvlyvlv lvrartgfile qglmvdsdnw lwhqhykttq fkldvlslv
241 tdlaylkvgt npevrfnrlk lksrlfeff drtetrtnp nmfrignlly yliihwna
301 ciyfaiskf gftdswwvp nisipehgrl srkyiysly stlttige tpppvkdeey
361 lfvvvdflvg vifativgn vgsmissmna sraefqakid sikkymqfrk vtdkletrv
421 rwdylwank ktdvekevlk slpdllkai ainvhldtl kvrifqdcea gllvelvkl
481 rptvfpqdy ickkgdigke myiinegkla vvaddgvtqf vvlsgsyf g eislnikgs
541 ksgnrrtani rsigysdlfc lskddmeal teypeakkal eekgrqilmk dnlideelar
601 agadpkdlee kveqlgssld tlqtrfarll aeynatqmk kqrlsqqlesq vkgggdkpla
661 dgevpgdatk (서열 번호: 107)

```

## 도면7q

사이클릭 뉴클레오티드-개폐 양이온 채널 베타-3 (CNGB3)  
GenBank NP\_061971

```

1 mfksltkvnk vpkigennen eqssrrneeg shpsnqssqt taqeenkgee kslktkstpv
61 tseephtniq dklskknssg dltnpdpqn aaeptgtvpe qkemdpkqeg pnsqpkppa
121 apvineyada qlhnlvkrmr qrtalykkkl vegdsspea spqtakptav ppvkesddkp
181 tehyrllwf kvkkmpltey lkriklpnsi dsytdrlyll wllvtlayn wncfciplrl
241 vfpqytadni hywliadiic diiylydmlf iqprlqfvrg gdiivdsnel rkhyrtstkf
301 qldvasiipf dicylffgfn pmfranrmlk ytsffefnhh lesimdkayi yrvirttgyl
361 lflhinacy ywasnyegi gttrwvdg gneylrcyyw avrlitig lpepqtlfei
421 vflqnnffsg vfvfssligq mrdvigaata nqnyfracmd dtiaymnny ipk1vqkrvr
481 twyeytwdsq rmldesdlk tlpttvqlal aidvnfsiis kvdlfkqcdt qmiydmllrl
541 ksvlylpgdf vckkgceigke myiikhgevq vlggpdgk vltlkagsvf geisllaagg
601 gnrrtanvva hgfanllt kktlqeilv ypdserilmk karvllkqka ktaeatpprk
661 dlallfppke etpklfkll ggtgkaslar llklkreqaa qkensegge eegkenedkq
721 kenedkgken edkgkenedk dkgrpeepk ldrpectasp iaveeephsv rrtvlprgts
781 rgsliismap saeggeevlt ievkekakq (서열 번호: 108)

```

## 도면7r

구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(t) 소단위 알파-2 (GNAT2)  
GenBank NP\_005263

```

1 mgsgasaedk elakrskele kklqedadke aktvkllllg agesgkstiv kqmkiihqdq
61 yspeeclefk aiiygnvlqs ilaiiramtt lgidyaeplc addgrqlnnl adsieegtmp
121 pelvevirrl wkdggvqacf eraeyqlnd sasyylngle ritdpeylps eqdvlrsrvk
181 ttgietkfs vkdlnfrmfd vggqrserkk wihcfevgtc iifcaalsay dmvlveddev
241 nrmheslhf nsichhkffa atsivlflnk kdlfeekikk vhlsicfpey dgnnsyddag
301 nyiksqfldl nmrvdkvkeiy shmtcatdtq nvkfvfdavt diiikenlkd cglf (서열 번호: 109)

```

## 도면7s

RPGR – 815개 아미노산  
GenBank NP\_000319

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaennpgkf wfkndpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekpvk laacgrnhtl vsteegnvyt tggnnegqlg
121 lgdteerntf hvisfftseh kikqlsagsn tsaaltdgr lfmwgdnseg qiglknvsnv
181 cvpqvtigk pswiscggyy hsafvttdge lyvfgepeng klglnqllg nhrtlpqlvse
241 ipekviqvac ggehtvvlt navytfqlgg fgqlqgtfl fetsepkvie nirdqtisyi
301 scgenhtali tdiglmytfq dgrhgkllglg lenftnhfip tlcsnflrfi vklvacggch
361 mvvfaaphrg vakeiefdei ndtclsatv lpyssltsgn vlqrtlsarm rrererspd
421 sfsmrtp lpp iegtlglas flpnsvfprc sernlqesvl seqdlnmqpee pdyldemtk
481 eaeidnsstv eslgettdil nmthimslns nekslklspv qkqkkqqtig eltdqdtalte
541 nddsdyeem semkegkack qhvsqgqifmt qpattieafs deeveipeek egaedskgng
601 ieeqeveane envkvhgggrk ekteilsddl tdkaeysash sqivsv (서열 번호: 110)
721 ddadsslei lensemtspk dmkkkkifl fkrvpsinqk ivknnneplp eiksigdqii
781 lksdnkdadq nhmsqnhqni pptntersk scbil (서열 번호: 110)

```

## 도면7t

RPGR – 646개 아미노산  
GenBank CAB54002

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaennpgkf wfkndpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekpvk laacgrnhtl vsteegnvyt tggnnegqlg
121 lgdteerntf hvisfftseh kikqlsagsn tsaaltdgr lfmwgdnseg qiglknvsnv
181 cvpqvtigk pswiscggyy hsafvttdge lyvfgepeng klglnqllg nhrtlpqlvse
241 ipekviqvac ggehtvvlt navytfqlgg fgqlqgtfl fetsepkvie nirdqtisyi
301 scgenhtali tdiglmytfq dgrhgkllglg lenftnhfip tlcsnflrfi vklvacggch
361 mvvfaaphrg vakeiefdei ndtclsatv lpyssltsgn vlqrtlsarm rrererspd
421 sfsmrtp lpp iegtlglas flpnsvfprc sernlqesvl seqdlnmqpee pdyldemtk
481 eaeidnsstv eslgettdil nmthimslns nekslklspv qkqkkqqtig eltdqdtalte
541 nddsdyeem semkegkack qhvsqgqifmt qpattieafs deeveipeek egaedskgng
601 ieeqeveane envkvhgggrk ekteilsddl tdkaeysash sqivsv (서열 번호: 111)

```

## 도면7u

RPGR – 1152개 아미노산

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaennpgkf wfkndpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekpvk laacgrnhtl vsteegnvyt tggnnegqlg
121 lgdteerntf hvisfftseh kikqlsagsn tsaaltdgr lfmwgdnseg qiglknvsnv
181 cvpqvtigk pswiscggyy hsafvttdge lyvfgepeng klglnqllg nhrtlpqlvse
241 ipekviqvac ggehtvvlt navytfqlgg fgqlqgtfl fetsepkvie nirdqtisyi
301 scgenhtali tdiglmytfq dgrhgkllglg lenftnhfip tlcsnflrfi vklvacggch
361 mvvfaaphrg vakeiefdei ndtclsatv lpyssltsgn vlqrtlsarm rrererspd
421 sfsmrtp lpp iegtlglas flpnsvfprc sernlqesvl seqdlnmqpee pdyldemtk
481 eaeidnsstv eslgettdil nmthimslns nekslklspv qkqkkqqtig eltdqdtalte
541 nddsdyeem semkegkack qhvsqgqifmt qpattieafs deeveipeek egaedskgng
601 ieeqeveane envkvhgggrk ekteilsddl tdkaeysash sqivsv (서열 번호: 112)
661 egssgaehwq deerekged krgemerpg egeklaeke ewkrdgeeq ekkereqghq
721 kernqemeeg geeegegeee eegdreeeee tegrgeek ggeveggeve egkgereeee egegegeeee
781 agkeekgeee gdggegeeee tegrgeek ggeveggeve egkgereeee egegegeeee
841 egeeeegege eeegegkgee egegegeeee ggegegege egegegeeee gegegeeee
901 egegegegeg egeeeegegk geeegegege egeeeegege gedgegegeee eegewegeeee
961 egegegeee egegegege geeegegege eeegeeee egegegeeee gegeeeege
1021 vegevegeeg egegeeeege egeerekeg egeenrrnre eeeeeegkyq etgeeeenerq
1081 dgeeykkvsk ikgsvkygkh ktyqkksvtn tqgngkeqrs kmpvqskrl1 knpgskkf
1141 wnnlphyle lk (서열 번호: 112)

```

## 도면7v

RPGR – 1020 개 아미노산

```

1 mrepeelmpd sgavftfgks kfaenngpkf wfkndvpvhl scgdehsavv tgnnklymfg
61 snnwqqlglg sksaiskptc vkalkpekvk laacgrnh1 vsteggnvya tggnnegqglg
121 lgdteerntf hvisfftseh kikqlsagsn tsaal tedgr lfmwgdnseg qiglknvsnv
181 cvpqvvtigk pswiscgyy hsafvttdge lyvfgepeng klglpnql1g nhrtqlvse
241 ipekiqvac ggehtvvltc navytfqlgq fgqlglgtfl fetsepktie nirdqtisyi
301 scgenhtali tdiglytfq dgrhgkllg lenftnhfip tlcsnflrfl vklvacggch
361 mvvfaaprhg vaselelfdei ndtclsatf lpyssltsgn vlqrtlsarn rrrererspd
421 sfsmrrtlpp iegtlqlsac flpnsvfprc sernlqesvl seqd1mqpeee pdylldemtk
481 eaeidinsstv eslgettdil nmthimslns nekslklspv qkqkkgqgtig eltdqtdalte
541 nddsdyeem semkegkack qhvsgqifmt qpattieafs deevgndtqg vgpqadtdge
601 glqkevyrhe nnngvdqlda keiekesdgg hsgkeseae idseketkla eiagmkdlre
661 rekstkkmsp ffgnlpdrqm nteseenkdf vkkresckqd vifdseresv ekpdsmega
721 sesqqgiadg fqqpeaieadg sgekeddevee tdqnmirygrk lieqgneket kpiisksmak
781 ydfkcdrlse ipeeekegaed skgngieeqe veaneenvkv hggreketei lsddltkiae
841 dhefsktele kledvdeein aenveskkkt vgddesvptg yhsktegaer tnddssaeti
901 ekkekanlee raiceyene p gzymldads ssleilense ttpsksdmkkt kkif1fkrvp
961 singkivknn neplpeiksi gdqilksdn kdadqnmhsq nhqnippnt errskstil (서열 번호: 113)

```

## 도면8a

AAV4 캡시드

GenBank NP\_044927

```

1 mtgdylpdwl ednlsegvre wwalqpgapk pkanqqhqdn argl1lpgyq ylgpgngldk
61 gepvnaadaa alehdkaydq qlkagdnpyl kynhadaefq qrlqgqtsfg gnlgravfqa
121 kkrvleplgl veqagetapg kkrpliespq qpdssgtgigk kgkqpkakk1 vfedetgagd
181 gppegstsga msddsemraa aggaaveggq gadvgvngasg dwhcdstwse ghvtttstrt
241 wvlptynn1 ykrlgeslqs ntyngfstopw gyfdfnrfhc hfsprdwqrl innnwgmrpk
301 amrvkifniq vkevttsnge ttvannltst vqifadssye lpyvmdagqe gslppfpndv
361 fmvpqygyycg lvtgntsqqq tdrnafycle yfpsqmlrtg nnfeitysfe kvpfhsmyah
421 sqsldrlmnp lidqylwglq stttgttlna gtattnftkl rptnfsnfkk nwlpqpsikq
481 qgfsktanqn ykipatgsds likyethstl dgrwsaltpg ppmataqpad skfsnsqlif
541 agpkqngnta tvpgtlifts eeelaatnat dtdmwgnlpg gdqsnsnlpt vdr1talgalv
601 pgmvwqnr1 yyqgpiwaki phtdghfhps pliggfqlkh pppqififiknt pvpnpanpattf
661 sstpvnsfit qystgqsvq idweiqkers krwnpevqft snygqqnsll wapdaagkyt
721 epraigtryl thhl (서열 번호: 114)

```

## 도면8b

선구 AAV 캡시드

```

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA
EFQERLQEDTSFGGNLGRAVQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRVEPSPQRSPDSSTGIGKKQQPAKRLNFQGTGDSESVPDQPLGEPPAGP
SGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLQDRVITSTRTWALPTYNHHLYQISSLXEXTNDNHYFGYSTFWGYFDENRFHCHFS
PRDWQRLINNNWGGFRPKRNLNFKL FN1QVKEVTTNDGVTITIANNLSTVQVFSDEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMI PQYGYLT1LNNGSQAVGRS
SFYCLEYFPQSMLR1TGNNTFSTFEDVPHSSYAHQSQSLDRLMFLIDQYLYLXRTQSTGGTAGXXELLFSQGPXXMSXQAKNWLPGPCYRQQRV
SKTLXQNNNSNFAWTGATKYH1NGRXLVNPVGAMATHKDDEXRFPPSSGVLIIFKXGAGXNNTXLXNVMXTKEEETKTTNPVATEXYGVVAANLQSS
NTAPXGTVNSQGALPGMVWQNDRVYLQGPIWAKIPTDGNFHPSFLMGGFGLKHPQQILIKNTPVANPEXXAKFASFITQYSTGQVSVEIEW
ELQKENSKRWNPEIQTNSYAKSXNVDFAVXXGVYXEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호: 115)

```

(X는 임의의 아미노산임)

## 도면9

표 1

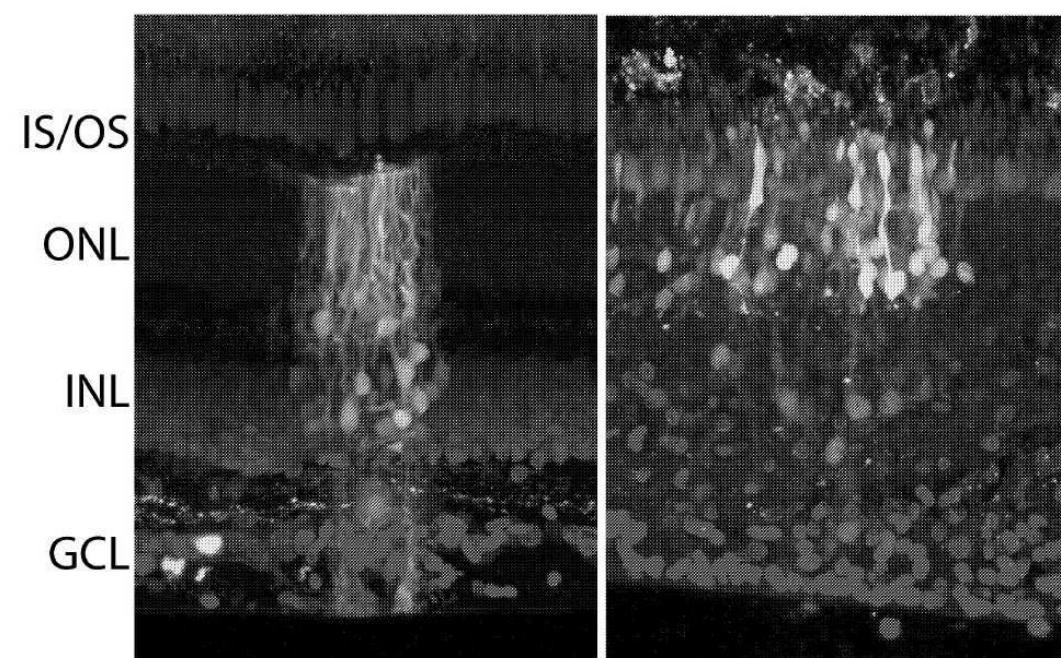
## ONL

리드들의 배수 증가	삽입	소스 라이브러리	구역
(서열 번호: 29) 63.79919679	LQRGVRIPSVLEVNGQ	LS588	중심
(서열 번호: 30) 7.153386879	LQKADRQPGVVVVNCQ	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	LQKNARPASTESVNQFQ	LS588	중심
(서열 번호: 27) 1.371471857	TGGDPTRGTLSPVTGA	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	TVVSTQAGIGL5	AAV5-7mer	말초
		AAV5-7mer most	
(서열 번호: 23) 0.346854635	TGSDMAHGTGLS	어번던트	대조
(서열 번호: 22) 0.34669906	TGDGSPAAPGLS	RPE-AAV5-7mer	중심
(서열 번호: 100) 0.324308359	TGMHVTMMAGLN	AAV5-7mer	중심
(서열 번호: 2) 0.298540099	LANQEHVKNA	AAV2-7mer	말초
	0.258738252 AAV5	AAV5	대조
(서열 번호: 4) 0.238979892	LTHQDTTKNA	AAV2-7mer	중심
(서열 번호: 99) 0.161482878	TGGHGSAPDGLS	RPE-AAV4-7mer	중심
(서열 번호: 9) 0.141133263	TGGHDSSLGGLS	AAV4-7mer	말초
		AAV4-7mer most	
(서열 번호: 98) 0.136923607	TGDGGTTMNGLS	어번던트	대조
(서열 번호: 8) 0.128082381	TSPYSGSSDGLS	AAV4-7mer	말초
(서열 번호: 6) 0.090871196	TGVMRSTNSGLN	AAV4-7mer	중심
	0.057446852 AAV4	AAV4	대조

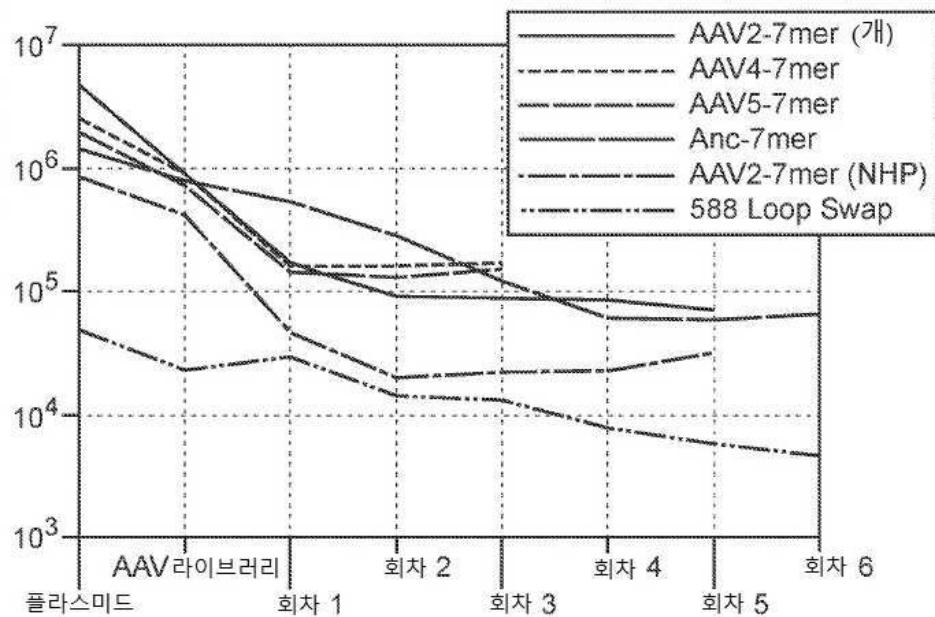
## 도면10

리드들의 배수 증가	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	LANQEHVKNNA	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	LQKNARPASTESVNQ	LS588	중심
(서열 번호: 27) 0.475479014	TGGDPTRTGGLSPVTGA	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	TGGHDSSLGGLS	AAV4-7mer	말초
(서열 번호: 99) 0.334179068	TGGHGSAAPDGLS	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	TVVSTQAGIGL	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

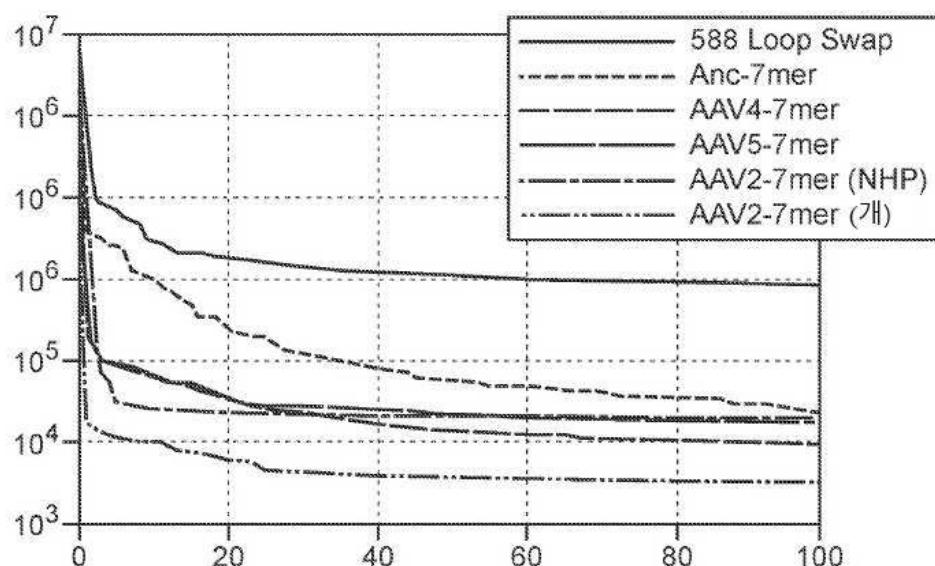
## 도면11



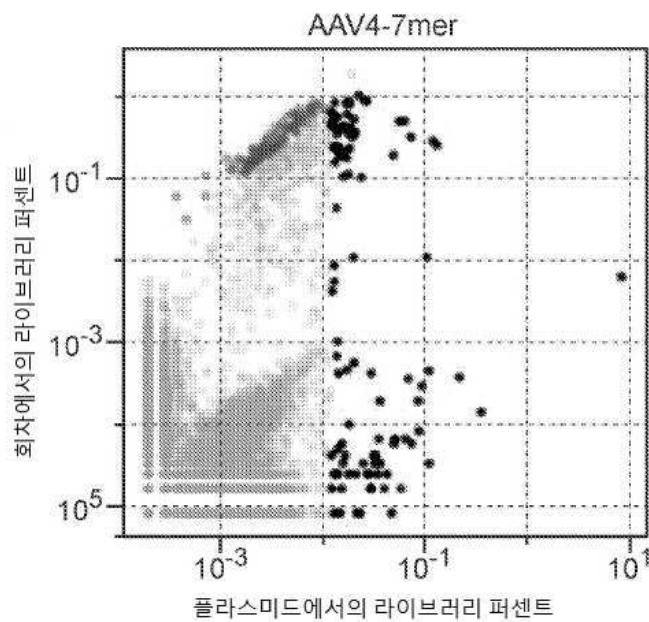
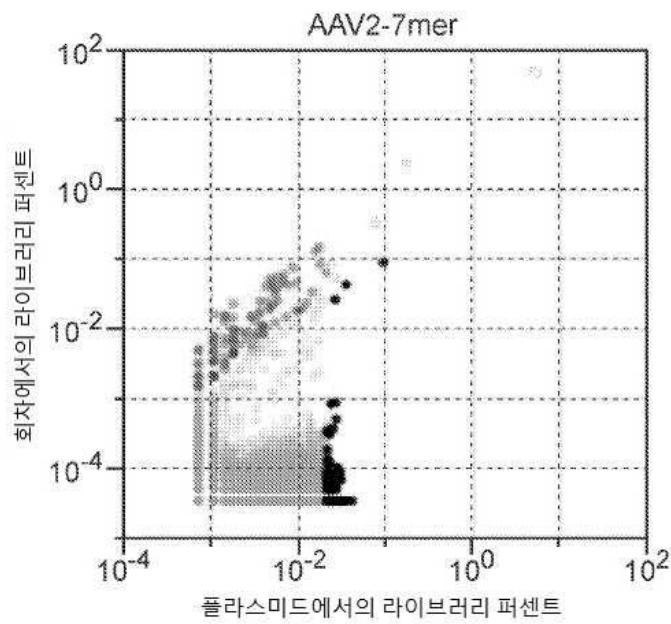
도면12a



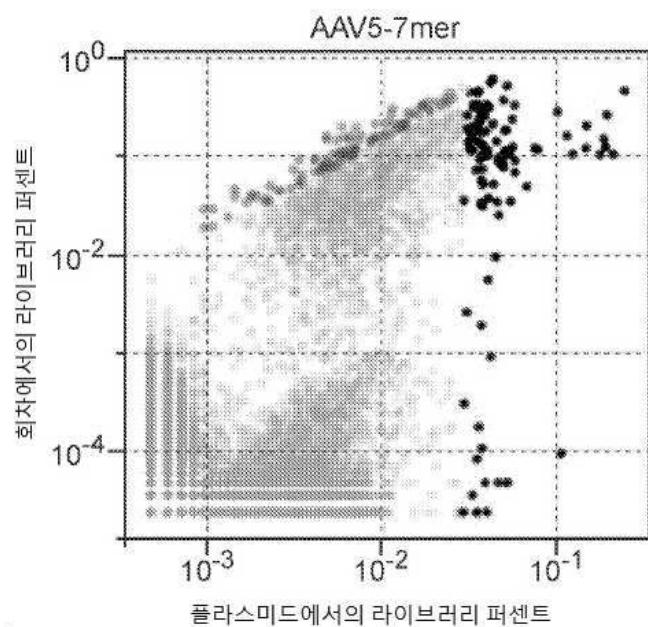
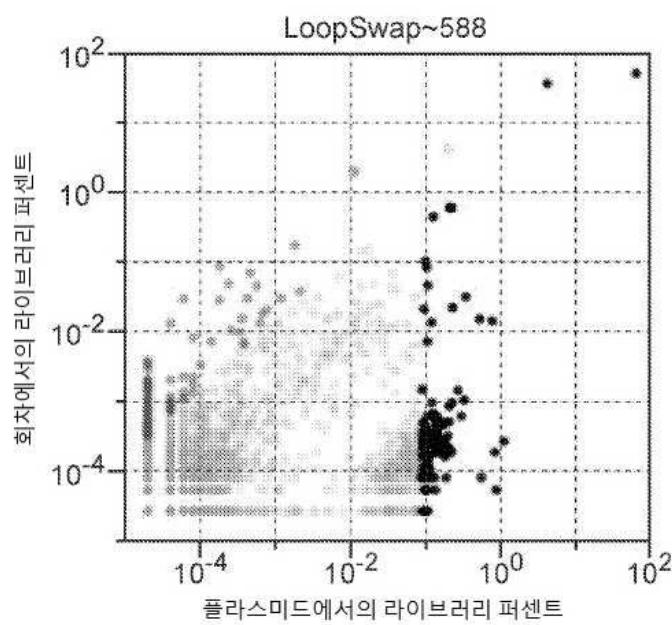
도면12b



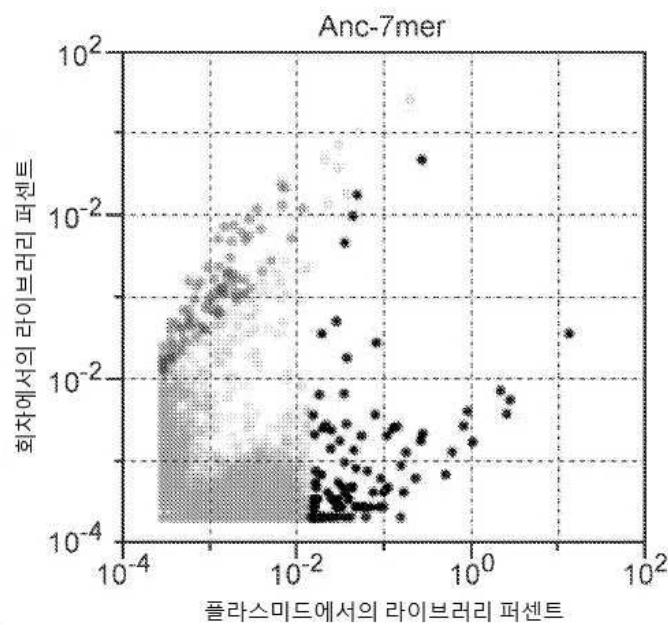
## 도면 12ca



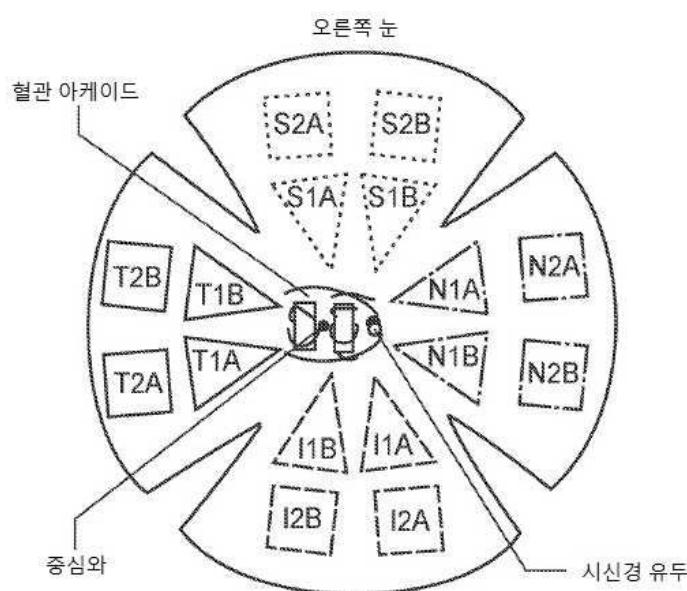
## 도면 12cb



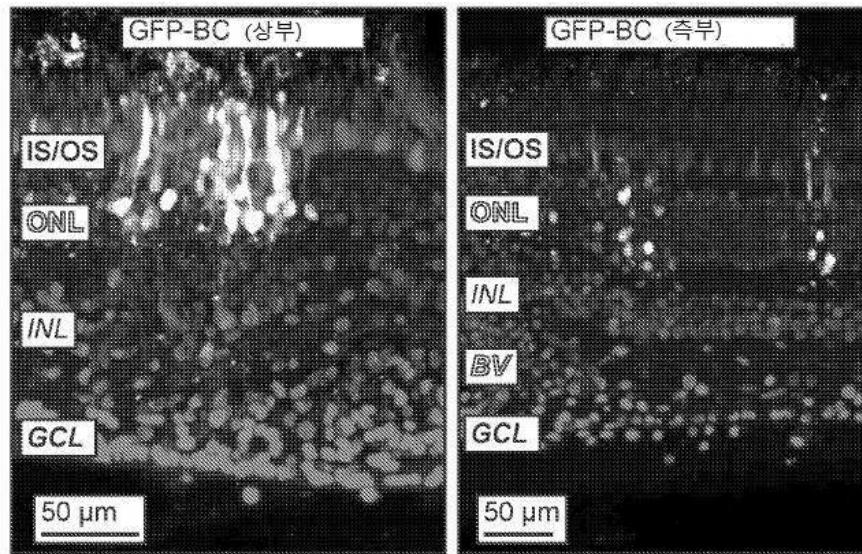
도면 12cc



도면 12d



## 도면 12e

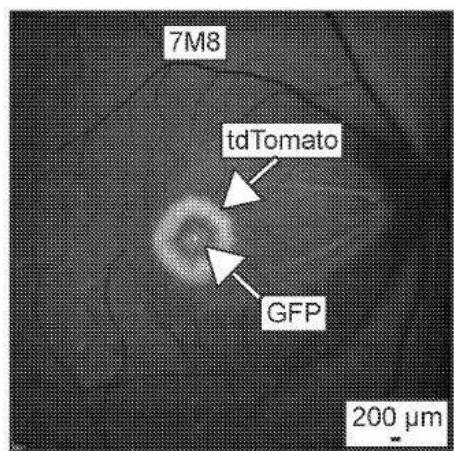


## 도면 12f

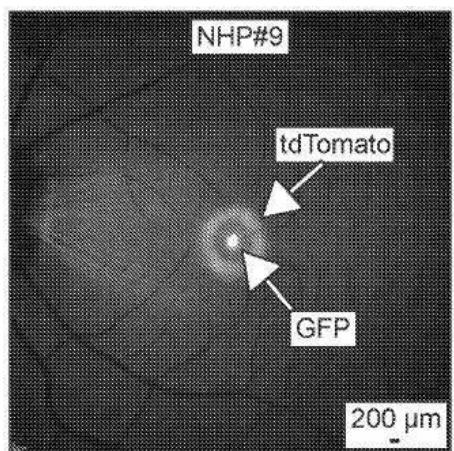
NHP 외부 망막

(33.66) LQRGVRIPSVLEVNGQ  
 (4.63) LALIQDQDSMRA  
 (4.16) LTHQDTTKNA  
 (3.42) QAHQDTTKNA  
 (3.31) LAHQDTTKNA  
 (2.25) LANQEHVVKNA  
 (1.55) NGAVADYTRGLSPATGT  
 (1.04) TGLDAATRDHGLSPVTGT  
 (0.98) LQKADRQPGVVVNCQ  
 (0.69) LQRGNRPVTTADVNTQ  
 (0.58) PAPQDTTKKA  
 (0.57) AAV24YF+  
 (0.56) AAV2 대조  
 (0.52) LQKNARPASTESVNFOQ  
 (0.48) TGGDPTRGTRGTLSPVTGA  
 (0.47) TGSDGTRDHGLSPVTWT  
 (0.41) TGVMHSQASGLS  
 (0.34) TGGHDSSLGGLS  
 (0.25) AAV5 대조  
 (0.20) LALGETTRPA  
 (0.18) LAPDSTTRSA  
 (0.17) AAV4 대조  
 (0.12) TVVSTQAGIGLS

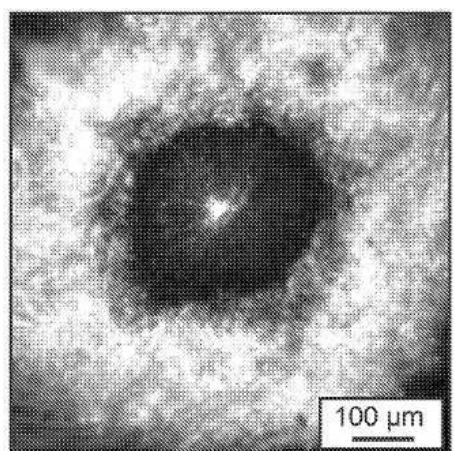
도면 13a



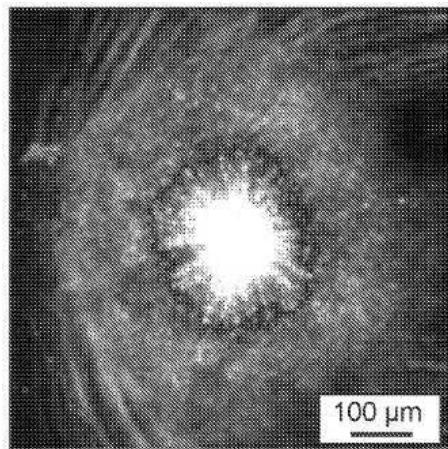
도면 13b



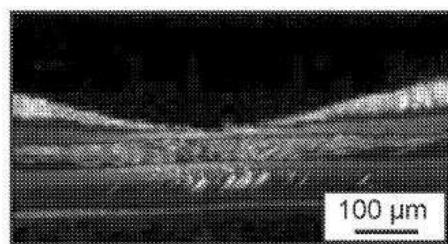
도면 13c



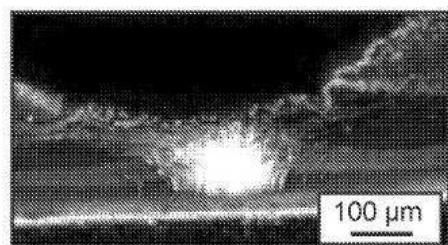
도면 13d



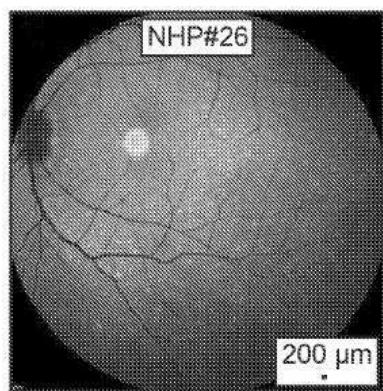
도면 13e



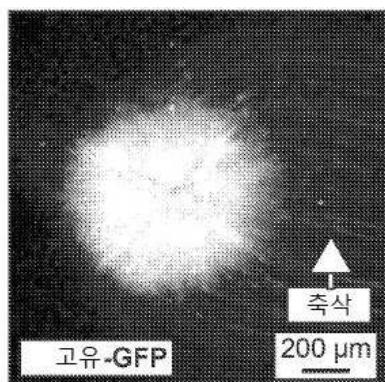
도면 13f



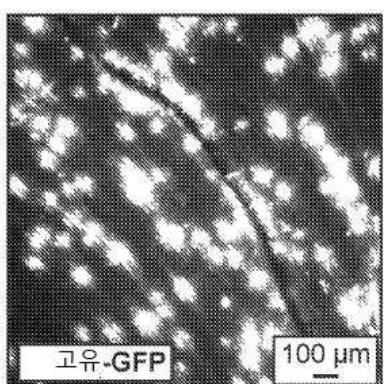
도면 13g



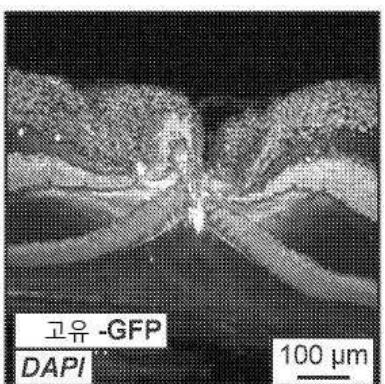
도면 13h



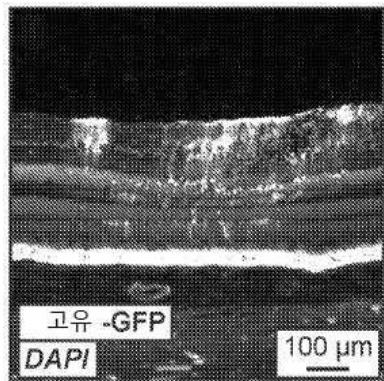
도면 13i



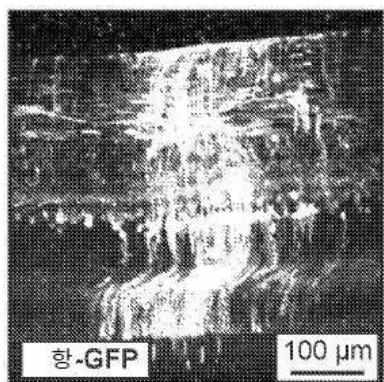
도면 13j



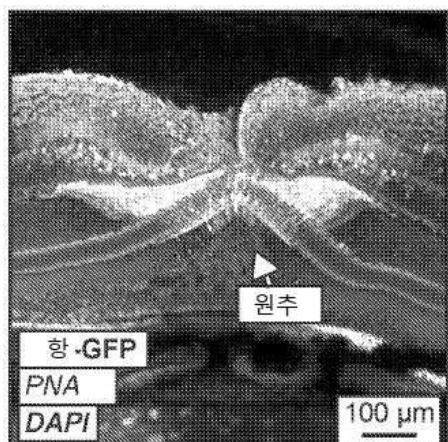
도면 13k



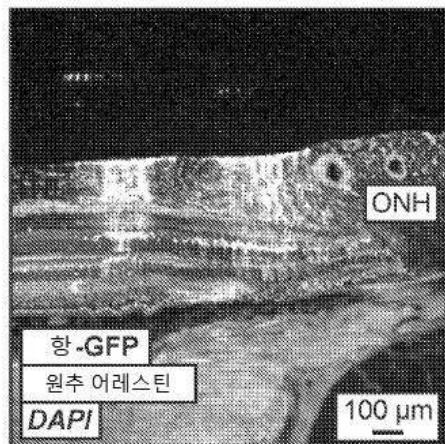
도면 13l



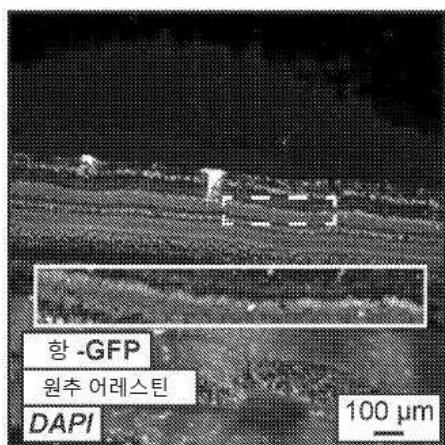
도면 13m



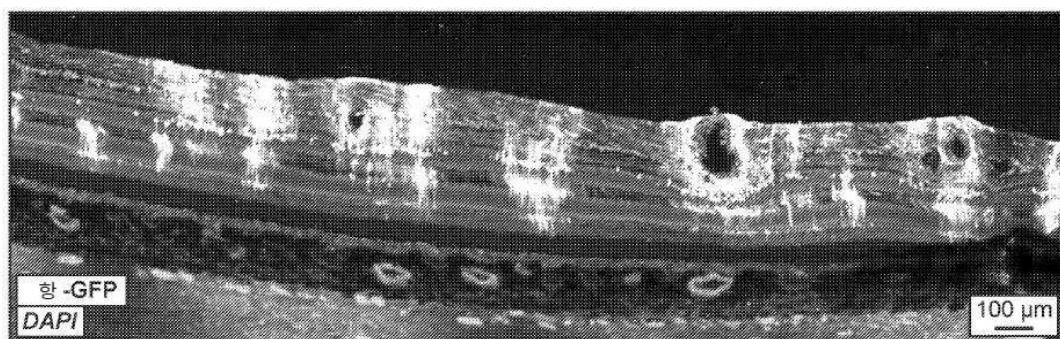
도면 13n



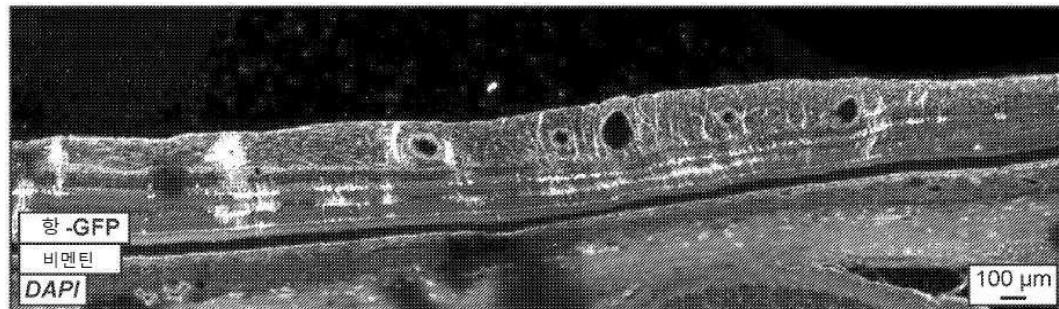
도면 13o



도면 13p



## 도면13q



## 서 열 목 록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; University of California - Berkeley

Schaffer, David V

Byrne, Leah C

Day, Timothy

Flannery, John G

&lt;120&gt; Adeno-Associated Virus Virions with Variant Capsid and Methods of

Use Thereof

&lt;130&gt; BERK-355W0

&lt;150&gt; US 62/535,042

&lt;151&gt; 2017-07-20

&lt;150&gt; US 62/527,871

&lt;151&gt; 2017-06-30

&lt;160&gt; 143

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 733

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Adeno-associated virus 2

&lt;400&gt; 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

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 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
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly 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 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 agcaacacccg 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

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 7

Thr Gly Val Asp Leu Ala Gly Gly Gly Leu Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 8

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

1 5 10

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 9

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

1 5 10

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 224

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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 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 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 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

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 1286

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 Gln Pro His Trp Ser Asn Glu  
 385 390 395 400  
 Leu Ile Ala Glu Gln Leu 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 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 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

145 150 155 160

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

225 230 235 240

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

305 310 315 320

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 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 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 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

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 135

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 20

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

1 5 10

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 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

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 25

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

1 5 10 15

Thr

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 26

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

1 5 10 15

Thr

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 27

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

1 5 10 15

Ala

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 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 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
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
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
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 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 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

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 1300

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Francisella tularensis

&lt;400&gt; 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
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
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
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 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
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
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
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 Asn 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

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (43)..(43)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (1)..(2)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (43)..(43)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (1)..(3)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (1)..(3)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (43)..(43)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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 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 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 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 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 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

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (2)..(3)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 65

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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 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

&lt;210&gt; 66

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 67

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;

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

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (19)..(20)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (32)..(32)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; 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

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (32)..(32)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (19)..(20)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (32)..(32)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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

<

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;

210&gt; 90

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 60

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 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 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 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 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 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

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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 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 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

&lt;210&gt; 104

&lt;211&gt; 853

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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
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
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
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 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 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
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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
Ile Pro Glu Lys Val Ile Gln Val Ala Cys 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
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
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 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

&lt;211&gt; 1152

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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
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
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 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
Val Leu Gln Arg Thr Leu Ser Ala Arg Met 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 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 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

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

820 825 830

Gly Glu Gly 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

850 855 860

Gly Glu Gly Glu Glu Gly Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu

865 870 875 880

Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu

885 890 895

Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly

900 905 910

Glu Glu Glu Gly Glu Gly Lys Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly

915 920 925

Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Gly

930 935 940

Glu Gly Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Trp Glu Gly Glu Glu Glu

945 950 955 960

Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu

965 970 975

Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly

980 985 990

Glu Glu Gly Glu Glu Gly Glu Glu Gly Glu Gly Glu Glu

995 1000 1005

Gly Glu Gly Glu Gly 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

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 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 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 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 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 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
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 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 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 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 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 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
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

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 121

Leu Ala His Gln Asp Thr Thr Lys Asn Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 122

Leu Ala Asn Gln Glu His Val Lys Asn Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 123

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 123

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

1 5 10 15

Thr

&lt;210&gt; 124

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 124

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

1 5 10 15

Thr

&lt;210&gt; 125

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 125

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 126

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 126

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

1 5 10 15

&lt;210&gt; 127

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 127

Pro Ala Pro Gln Asp Thr Thr Lys Lys Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 128

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 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

&lt;400&gt; 132

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

1 5 10

&lt;210&gt; 133

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 133

Leu Ala Leu Gly Glu Thr Thr Arg Pro Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 134

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 134

Leu Ala Pro Asp Ser Thr Thr Arg Ser Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 135

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;400&gt; 135

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

1 5 10

&lt;210&gt; 136

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; synthetic sequence

&lt;

220&gt;&lt;221&gt; 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 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 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 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