



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114606267 A

(43) 申请公布日 2022.06.10

(21) 申请号 202210436783.2

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2016.09.28

C12N 15/864 (2006.01)

(30) 优先权数据

C12N 15/35 (2006.01)

62/234016 2015.09.28 US

(62) 分案原申请数据

201680056241.5 2016.09.28

(71) 申请人 北卡罗来纳-查佩尔山大学

地址 美国北卡罗来纳州

申请人 佛罗里达大学研究基金会有限公司

(72) 发明人 A·阿索肯 M·阿邦杰-麦肯纳

L·P·V·谢 B·古尔达

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理人 权陆军 初明明

权利要求书2页 说明书74页

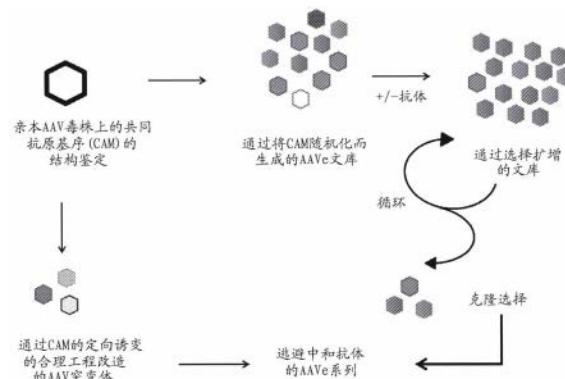
序列表271页 附图36页

(54) 发明名称

逃避抗体的病毒载体的方法和组合物

(57) 摘要

本发明涉及逃避抗体的病毒载体的方法和组合物。本发明提供了包含氨基酸序列中的修饰的AAV衣壳蛋白和包含修饰的AAV衣壳蛋白的病毒载体。本发明还提供了将本发明的病毒载体和病毒衣壳施用于细胞或体内施用于受试者的方法。



1. 重组腺相关病毒 (AAV) 载体, 所述载体包含衣壳蛋白和由所述衣壳蛋白包裹的核酸; 其中所述核酸编码异源多肽或异源RNA序列; 且其中所述衣壳蛋白包含下述取代中的一个或多个, 其中氨基酸根据SEQ ID NO:8的氨基酸序列编号:
- a) 对应于具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的氨基酸455-460的氨基酸的取代、对应于具有序列VNTSING (SEQ ID NO:489) 的氨基酸455-461的氨基酸的取代或对应于具有序列IRGAGAV (SEQ ID NO:490) 的氨基酸455-461的氨基酸的取代;
 - b) 对应于具有序列YPGGNYK (SEQ ID NO:491) 的氨基酸494-501的氨基酸的取代; 和/或
 - c) 对应于具有序列KQKNVN (SEQ ID NO:492) 或RMSSIK (SEQ ID NO:493) 的氨基酸586-591的氨基酸的取代。
2. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述一个或多个取代抑制所述AAV载体的感染性的中和和/或抑制抗体与所述AAV载体的结合, 其中所述抗体结合包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的衣壳蛋白。
3. 权利要求2的重组AAV载体, 其中所述抗体选自HL2381、HL2383和ADK8。
4. 权利要求3的重组AAV载体, 其中所述抗体是HL2381。
5. 权利要求3的重组AAV载体, 其中所述抗体是HL2383。
6. 权利要求3的重组AAV载体, 其中所述抗体是ADK8。
7. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述衣壳蛋白进一步包含在氨基酸453、454、502、592、593、594、595、596、597、598、599和/或600的取代, 以任何组合。
8. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述衣壳蛋白包含具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的氨基酸455-460的取代。
9. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述衣壳蛋白包含具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的氨基酸455-460的取代和具有序列YPGGNYK (SEQ ID NO:491) 的氨基酸494-501的取代。
10. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述衣壳蛋白包含具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的氨基酸455-460的取代和具有序列KQKNVN (SEQ ID NO:492) 的氨基酸494-501的取代。
11. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述异源多肽是治疗多肽。
12. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述异源RNA是功能RNA。
13. 权利要求1的重组AAV载体, 其中所述核酸包含来自AAV2或AAV4的末端重复 (TR) 序列。
14. 重组腺相关病毒 (AAV) 载体, 所述载体包含衣壳蛋白和由所述衣壳蛋白包裹的核酸; 其中所述核酸编码异源多肽或异源RNA序列; 且其中所述衣壳蛋白包含下述取代中的一个或多个, 其中氨基酸根据SEQ ID NO:8的氨基酸序列编号:
- a) 对应于具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的氨基酸455-460的氨基酸的取代、对应于具有序列VNTSING (SEQ ID NO:489) 的氨基酸455-461的氨基酸的取代或对应于具有序列IRGAGAV (SEQ ID NO:490) 的氨基酸455-461的氨基酸的取代;

- b) 对应于具有序列YPGGNYK (SEQ ID NO:491) 的氨基酸494-501的氨基酸的取代;和/或
- c) 对应于具有序列KQKNVN (SEQ ID NO:492) 或RMSSIK (SEQ ID NO:493) 的氨基酸586-591的氨基酸的取代,且

其中所述具有a)-c)的一个或多个的取代的衣壳蛋白与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少约90%同一性。

15. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少约95%同一性的序列。

16. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少约97%同一性的序列。

17. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少约98%同一性的序列。

18. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少约99%同一性的序列。

19. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述一个或多个取代抑制所述AAV载体的感染性的中和和/或抑制抗体与所述AAV载体的结合,其中所述抗体结合包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的衣壳蛋白。

20. 权利要求19的重组AAV载体,其中所述抗体选自HL2381、HL2383和ADK8。

21. 权利要求20的重组AAV载体,其中所述抗体是HL2381。

22. 权利要求20的重组AAV载体,其中所述抗体是HL2383。

23. 权利要求20的重组AAV载体,其中所述抗体是ADK8。

24. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含在对应于SEQ ID NO:8的氨基酸453-461和495-502的氨基酸的一个或多个取代。

25. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含在对应于SEQ ID NO:8的氨基酸453-461和590-600的氨基酸的一个或多个取代。

26. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含在对应于SEQ ID NO:8的氨基酸495-502和590-600的氨基酸的一个或多个取代。

27. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含在对应于SEQ ID NO:8的氨基酸453-461、495-502和590-600的氨基酸的一个或多个取代。

28. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的SEQ ID NO:8的氨基酸455-460的取代。

29. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的SEQ ID NO:8的氨基酸455-460的取代和具有序列YPGGNYK (SEQ ID NO:491) 的SEQ ID NO:8的氨基酸494-501的取代。

30. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述衣壳蛋白包含具有序列SNGRGV (SEQ ID NO:488) 的SEQ ID NO:8的氨基酸455-460的取代和具有序列KQKNVN (SEQ ID NO:492) 的SEQ ID NO:8的氨基酸494-501的取代。

31. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述异源多肽是治疗多肽。

32. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述异源RNA是功能RNA。

33. 权利要求14的重组AAV载体,其中所述核酸包含来自AAV2或AAV4的末端重复(TR)序列。

逃避抗体的病毒载体的方法和组合物

[0001] 优先权声明

本申请是国际申请日为2016年9月28日的国际申请PCT/US2016/054143进入中国、申请号为201680056241.5的题为“逃避抗体的病毒载体的方法和组合物”的发明专利申请的分案申请。本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2015年9月28日提交的美国临时申请号62/234,016的权益，所述美国临时申请的完整内容通过引用并入本文。

[0002] 政府支持声明

本发明根据由美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 授予的授权号HL112761、HL089221和GM082946在政府资助下进行。政府在本发明中拥有一定权利。

技术领域

[0003] 本发明涉及来自腺相关病毒 (AAV) 的修饰的衣壳蛋白和包含其的病毒衣壳和病毒载体。具体而言，本发明涉及修饰的AAV衣壳蛋白和包含其的衣壳，其可以并入病毒载体中以赋予逃避中和抗体的表型而不降低转导效力。

背景技术

自然遇到AAV或重组AAV载体后生成的宿主来源的预先存在的抗体首次防止以及重复施用作为疫苗和/或用于基因疗法的AAV载体。血清学研究揭示了全世界人群中抗体的高流行率，其中约67%的人具有针对AAV1的抗体，约72%的人具有针对AAV2的抗体，以及约40%的人具有针对AAV5至AAV9的抗体。

[0005] 此外，在基因疗法中，涉及基因沉默或组织变性的某些临床情况可能需要多次AAV载体施用以维持转基因的长期表达。为了绕开这些问题，需要逃避抗体识别的重组AAV载体 (AAVe)。本发明将有助于a) 扩大适用于基于AAV的基因疗法的患者的合格组群，和b) 允许基于AAV的基因治疗载体的多次、重复施用。

[0006] 本发明通过提供包含腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白的方法和组合物克服了本领域先前的缺点，所述腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白包含一个或多个氨基酸取代，其中所述取代在包含这些修饰的衣壳蛋白的AAV载体中引入逃避宿主抗体的能力。

发明内容

在一个方面，本发明提供了包含一个或多个氨基酸取代的腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述取代修饰AAV衣壳蛋白上的一个或多个先前存在的抗原位点。

[0008] 在一些实施方案中，所述氨基酸取代在通过基于AAV1、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV 8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、禽AAV或牛AAV的含有衣壳的AAV-抗体复合物的肽表位作图或低温-电子显微镜术研究鉴定的抗原足迹中。

[0009] 在一些实施方案中，修饰的抗原位点可以防止抗体结合或识别或中和AAV衣壳，其中所述抗体是IgG (包括IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3)、IgM、IgE或IgA。

[0010] 在一些实施方案中，修饰的抗原位点可以防止来自不同动物物种的抗体结合或识

别或中和AAV衣壳，其中所述动物是人、犬科动物、猫科动物或马科动物。

[0011] 在一些实施方案中，修饰的抗原位点是共同抗原基序，其中特异性抗体或交叉反应抗体可以结合、识别或中和AAV衣壳。

[0012] 在一些实施方案中，取代将来自第一AAV血清型的修饰的抗原位点引入第二AAV血清型的衣壳蛋白内，所述第二AAV血清型不同于所述第一AAV血清型。

[0013] 本发明还提供了包含本发明的AAV衣壳蛋白的AAV衣壳。本文进一步提供的是包含本发明的AAV衣壳的病毒载体，以及包含在药学上可接受的载体中的本发明的AAV衣壳蛋白、AAV衣壳和/或病毒载体的组合物。

[0014] 本发明另外提供了在针对AAV衣壳的抗体存在的情况下将核酸引入细胞内的方法，其包括使细胞与本发明的病毒载体接触。细胞可以在受试者中，并且在一些实施方案中，受试者可以是人受试者。

[0015] 本发明的这些及其他方面在下文阐述的本发明的说明书中更详细地描述。

附图说明

图1.通过表5中列出的共同抗原基序 (CAM) 的结构测定而生成AAVe毒株和通过抗原基序的合理或组合工程改造、随后扩增和选择而生成逃避抗体的AAV衣壳 (AAVe) 的方法。

[0017] 图2.通过表5中列出的共同抗原基序 (CAM) 内的氨基酸残基的随机诱变而生成AAVe文库。通过将每个共同抗原基序内的不同氨基酸残基随机化而生成的不同文库的理论多样性。经由AAV1e质粒 (SEQ ID NO:439-442) 的DNA测序证实AAV1e文库的成功生成。黑色实心条代表不同AAV1e文库的随机化序列的位置。理论多样性通过以下方程计算：理论多样性=20^n，其中n是所示CAM内的随机化氨基酸的数量。

[0018] 图3.AAV1e-系列的体外抗体中和测定。通过萤光素酶活性测量转导效力。AAV1(最左边)被4E4(顶部)和5H7(底部)两者中和，并且两种抗体的50%抑制浓度分别为<1:64000和1:16000。4E4和5H7是中和亲本AAV1的抗体。克隆AAV1e6(中左)对4E4中和完全耐受(在最高抗体浓度下转导水平没有降低)并且对5H7部分耐受(50%抑制浓度降低至1:4000)。克隆AAV1e8(中右)显示对4E4和5H7中和的完全耐受性，其中最高抗体浓度显示对转导水平没有影响。AAV1e9(最右边)显示对5H7的耐受性；然而，它与AAV1一样对4E4敏感。

[0019] 图4.在注射至小鼠骨骼肌后4周时AAV1e-系列的体内抗体中和测定。显示每个病毒和治疗组的代表性图像。所有病毒在没有抗体添加的情况下显示相似水平的转导效力。AAV1e6和AAV1e8显示对4E4的耐受性，而AAV1e9显示对5H7的耐受性。AAV1e8也显示对5H7的部分耐受性。4E4和5H7是完全中和亲本AAV1的抗体。将萤光素酶活性定量并概述于条形图中 (AAV1在最左边；AAV1e6在中左；AAV1e8在中右；AAV1e9在最右边)。这些结果证实，AAV1e系列可以逃避中和抗体的子集。其他AAV毒株可以进行该工程改造和选择方案，并且可以使用该方法从任何衣壳模板生成类似的AAVe载体系列。

[0020] 图5.通过从AAV1e6、AAV1e8和AAV1e9获得的氨基酸残基的合理组合得到的AAV1e克隆的体外抗体中和测定。通过萤光素酶活性测量转导效力。AAV1(最左边)被4E4(顶部)和5H7(底部)以及含有多克隆抗体的人血清样品完全中和。人血清样品的50%抑制稀释度>1:800倍稀释度。4E4和5H7是中和亲本AAV1的抗体。克隆AAV1e18(中左)对4E4、5H7以及人血清部分耐受。克隆AAV1e19和AAV1e20(中间和最右边)显示对4E4和5H7中和以及人血清样品

的完全耐受性。

[0021] 图6.比较通过表5中列出的CAM区域内的残基S472R、V473D和N500E的合理的位点特异性诱变得到的亲本AAV1和AAV1e克隆27、28和29的天然斑点印迹测定。测定确定AAV1e克隆逃避抗体检测的能力。ADK1a是检测亲本AAV1衣壳的单克隆抗体。

[0022] 图7.比较通过表5中列出的CAM区域内的残基S472R、V473D和N500E的合理的位点特异性诱变得到的亲本AAV1和AAV1e克隆27、28和29的ELISA测定。测定确定AAV1e克隆逃避抗体检测的能力。ADK1a是检测亲本AAV1衣壳的单克隆抗体。

[0023] 图8.显示AAV1e27克隆逃避ADK1a(其为针对亲本AAV1的抗衣壳抗体)中和的能力的转导测定。

[0024] 图9.比较通过表5中概述的CAM区域内的合理的多位点特异性诱变得到的亲本AAV1和克隆AAV1e30-36的天然斑点印迹测定。测定确定AAV1e克隆逃避抗体检测的能力。4E4和5H7是抗AAV1衣壳抗体。

[0025] 图10.比较通过表5中概述的CAM区域内的合理的多位点特异性诱变得到的亲本AAV1和克隆AAV1e30-36的转导测定。测定确定AAV1e克隆逃避抗体检测的能力。4E4和5H7是针对亲本AAV1衣壳的单克隆抗体，并且人血清样品含有针对AAV1的多克隆抗体。克隆AAV1e30-36完全逃脱4E4，而亲本AAV1被中和。克隆AAV1e34和AAV1e35显示逃脱5H7的显著能力，而AAV1e36展现逃避5H7的部分能力。克隆AAV1e36在人患者血清样品中逃避多克隆抗体(亲本AAV1的50%中和是1:320稀释度，而AAV1e36被偏移至1:40至1:80稀释度范围)。

[0026] 图11.比较通过表5中概述的CAM区域内列举的残基的合理的位点特异性诱变得到的亲本AAV9和克隆AAV9e1和AAV9e2的天然斑点印迹测定。测定确立工程改造另一种血清型AAV9逃避抗体的能力和AAV9e克隆逃避抗体检测的能力。ADK9、HL2368、HL2370和HL2372是检测亲本AAV9衣壳的单克隆抗体。

[0027] 图12A-12D.抗原高级的AAV变体的基于结构的进化的路线图。(A)低温重建的与多种单克隆抗体复合的AAV1衣壳的三维模型。该模型描绘沿着2倍轴观察的与4种不同单克隆抗体(ADK1a、ADK1b、4E4、5H7)的Fab区域复合的AAV1。(B)显示通过RIVEM生成的衣壳上的四种抗AAV1抗体的接触残基和共同抗原基序(CAM)。每种抗体的颜色代码与上述相同，此外，抗体之间的重叠残基分别着色，ADK1a和4E4，4E4和5H7。(C)选择用于工程改造和AAV文库生成的AAV1衣壳上的单独抗原足迹。三种不同的AAV文库在与腺病毒共感染的血管内皮细胞上进行五轮的进化，以得到单区域AAV-CAM变体。(D)然后将来自每个文库的新进化的抗原足迹组合并通过迭代过程重新工程改造，合并并进行第二轮定向进化3个循环。该方法得到抗原高级的AAV-CAM变体，其具有自然界中尚未出现的新足迹。

[0028] 图13A-13H.新型抗原足迹的文库多样性分析、定向进化和富集。亲本和进化文库进行使用Illumina MiSeq平台的高通量测序。用自定义Perl脚本分析后，对于(A)区域4、(B)区域5、(C)区域8和(D)组合区域5+8的亲本文库和进化文库在R中绘制富集的氨基酸序列。每个泡代表不同的衣壳氨基酸序列，其面积与相应文库中该变体的读数数目成正比。(E-H)计算进行进化后每个文库中具有最高代表性的前十种变体的氨基酸序列代表。百分比代表针对含有目标抗原区域的读数的总数均一化的进化文库中变体的读数数目。“其他”序列代表未包含在前十个命中物中的所有其他进化的文库氨基酸序列。

[0029] 图14A-14I.AAV1和单一区域CAM变体针对小鼠单克隆抗体(MAb)在体外和体内的

中和概况。(A-C) 在杂交瘤培养基的不同稀释度下针对MAb 4E4、5H7和ADK1a评估的不同的AAV毒株AAV1、CAM106、CAM108和CAM109。将由与MAb混合的不同载体介导的相对萤光素酶转基因表达针对无抗体对照均一化。误差条代表标准偏差($n=4$)。(D) 每种CAM突变体的3倍轴的路线图图像,其显示新进化的抗原足迹的位置-CAM106、CAM108和CAM109。(E-H) 用剂量为 2×10^{10} vg的包装ssCBA-Luc的AAV1、CAM106、CAM108和CAM109载体注射并与不同MAb混合的小鼠后肢肌肉中的萤光素酶表达。在注射后4周时的代表性活动物图像显示于以下亚组(E)无抗体对照、(F) 4E4 (1:500)、(G) 5H7 (1:50) 和 (H) ADK1a (1:5) 中。(I) 相对于亲本AAV1的由不同CAM变体介导的萤光素酶活性的定量。萤光素酶活性被表示为光子数/秒/cm²/sr,如通过Living Image 3.2软件所计算。误差条代表S.D. ($n=3$)。

[0030] 图15A-15E. 免疫前小鼠抗血清中AAV1和CAM变体的中和概况。(A) 每种抗原高级的CAM变体的路线图图像,其显示在3倍对称轴处的新进化的足迹-CAM117 (区域4+5)、CAM125 (区域5+8, 青色) 和CAM130 (区域4+5+8)。(B-D) 来自三只个体动物的抗AAV1小鼠血清和(E) 对照小鼠血清从1:50-1:3200以2倍增量连续稀释并在体外与AAV载体共孵育。虚线代表NAb介导的AAV转导抑制50%。实线代表AAV1、CAM117、CAM125和CAM130在抗血清的不同稀释度下的相对转导效力。误差条代表S.D. ($n=3$)。

[0031] 图16A-16I. AAV1和CAM130在非人灵长类动物抗血清中的中和概况。从免疫前(未处理)和免疫后(4周和9周)收集的从三只个体恒河猴收集的血清样品从1:5-1:320以2倍增量连续稀释,并在体外与AAV载体共孵育。虚线代表NAb介导的AAV转导抑制50%。实线代表AAV1和CAM130在抗血清的不同稀释度下的相对转导效力。误差条代表S.D. ($n=3$)。

[0032] 图17A和17B. AAV1和CAM130针对个体灵长类动物和人血清样品的中和概况。包装CBA-Luc的AAV1和CAM130 (MOI 10,000) 以1:5稀释度针对(A) 灵长类动物和(B) 人血清进行测试以反映临床相关排除标准。虚线代表NAb介导的AAV转导抑制50%。实心条代表AAV1和CAM130的相对转导效力。误差条代表S.D. ($n=3$)。

[0033] 图18A-18D. CAM130变体的体内表征。在静脉内施用 1×10^{11} vg/小鼠 ($n=5$) 后2周的(A) 心脏和(C) 肝脏中的AAV1和CAM130的萤光素酶转基因表达概况。虚线显示模拟物注射对照中萤光素酶活性的背景水平。(B) 心脏和(D) 肝脏中的AAV1和CAM130载体基因组的生物分布。计算每个细胞的载体基因组拷贝数并减去来自模拟物注射对照的值以获得最终值。每个点代表来自单个动物的一式两份实验 ($n=5$),且虚线代表平均值。

[0034] 图19A-19C. CAM变体与AAV1相比的物理和生物特性。(A) 在HEK293细胞(四个150mm培养皿)中使用三重质粒转染方案产生的纯化的CAM变体的滴度。(B) 单一CAM变体和(C) 组合CAM变体与AAV1相比在血管内皮细胞(MB114)上的转导概况。

[0035] 图20. 映射至目标区域的测序读数。对于未选择和选择的文库CAM5、CAM8、CAM58和CAM4,映射至目标诱变区域的测序读数的百分比。将去多重化的FASTQ文件处理并用自定义Perl脚本映射。

[0036] 图21. 未选择和选择的文库中领先变体的代表。未选择和选择的文库中领先变体的氨基酸序列的百分比代表,其通过用含有诱变区域的总读数除以含有目标区域的读数来计算。

[0037] 图22. AAV8e突变体对人肝癌细胞Huh7的转导。测定Huh7细胞的AAV8e突变体AAV8e01、AAV8e04和AAV8e05的转导效力,并与野生型AAV8对Huh7细胞的转导进行比较。

[0038] 图23A-23C.AAV8e突变体对针对AAV8的小鼠单克隆抗体的中和的逃避。使用mAbs HL2381 (A)、HL2383 (B) 和ADK8 (C) 检查AAV8e突变体逃避中和的能力。

具体实施方式

本发明现在参考附图进行描述,其中显示了本发明的代表性实施方案。然而,本发明可以以不同形式体现,并且不应解释为限制于本文阐述的实施方案。相反,提供这些实施方案,以便本公开内容将是彻底和完整的,并且将本发明的范围完全传达给本领域技术人员。

[0040] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解相同的含义。在本文中本发明的说明书中使用的术语仅用于描述具体实施方案的目的,并且不预期间限制本发明。

[0041] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利、GenBank登录号及其他参考文献通过引用以其整体并入本文。

[0042] 在本发明描述和所附权利要求书中在AAV衣壳蛋白中的所有氨基酸位置的命名都是关于VP1衣壳亚基编号。本领域技术人员将理解,如果插入AAV cap基因中,本文描述的修饰可以导致VP1、VP2和/或VP3衣壳亚基中的修饰。或者,可以独立地表达衣壳亚基以在仅一种或两种衣壳亚基(VP1、VP2、VP3、VP1+VP2、VP1+VP3或VP2+VP3)中实现修饰。

【0043】定义

下述术语用于本文说明书和所附的权利要求中:

单数形式“一个/种(a)”、“一个/种(an)”和“该/所述”预期还包括复数形式,除非上下文另有明确说明。

[0044] 此外,如本文所用,当提及可测量值诸如多核苷酸或多肽序列的长度的量、剂量、时间、温度等时,术语“约”意欲涵盖指定量±20%、±10%、±5%、±1%、±0.5%或甚至±0.1%的变化。

[0045] 还如本文所用,“和/或”是指且涵盖相关列出项中的一种或多种的任何和所有可能组合,以及当以替代(“或”)解释时的组合缺乏。

[0046] 除非上下文另有说明,特别预期本文描述的本发明的各种特征可以以任何组合使用。

[0047] 此外,本发明还考虑了在本发明的一些实施方案中,可以排除或省略本文阐述的任何特征或特征的组合。

[0048] 为了进一步举例说明,如果例如说明书指示特定氨基酸可以选自A、G、I、L和/或V,则该措辞还指示氨基酸可以选自这些氨基酸的任何子集,例如A、G、I或L;A、G、I或V;A或G;仅L;等,如同每种此类子组合在本文中明确阐述一样。此外,此类措辞还指示指定氨基酸中的一个或多个可以被放弃。例如,在具体实施方案中,氨基酸不是A、G或I;不是A;不是G或V;等,如同每种此类可能弃权者在本文中明确阐述一样。

[0049] 如本文所用,术语“降低(reduce)”、“降低(reduces)”、“降低(reduction)”和相似术语意指至少约10%、15%、20%、25%、35%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或更多的减少。

[0050] 如本文所用,术语“增强(enhance)”、“增强(enhances)”、“增强(enhancement)”和

相似术语指示至少约10%、15%、20%、25%、50%、75%、100%、150%、200%、300%、400%、500%或更多的增加。

[0051] 如本文所用的术语“细小病毒 (parvovirus)”涵盖细小病毒科 (Parvoviridae) , 包括自主性复制细小病毒和依赖病毒。自主性细小病毒包括属原细小病毒 (Protoparvovirus)、Erythroparvovirus、Bocaparvirus、浓核病毒属 (Densovirus) 亚科的成员。示例性自主性细小病毒包括但不限于小鼠的微小病毒、牛细小病毒、犬细小病毒、鸡细小病毒、猫泛白细胞减少症病毒、猫细小病毒、鹅细小病毒、H1细小病毒、番鸭细小病毒、B19病毒和现在已知或后来发现的任何其他自主性细小病毒。其他自主性细小病毒是本领域技术人员已知的。参见例如BERNARD N.FIELDS等人, VIROLOGY, 第2卷, 第69章(第4版, Lippincott-Raven出版商; Cotmore等人Archives of Virology DOI 10.1007/s00705-013-1914-I)。

[0052] 如本文所用,术语“腺相关病毒” (AAV) 包括但不限于AAV 1型、AAV 2型、AAV 3型 (包括3A和3B型)、AAV 4型、AAV 5型、AAV 6型、AAV 7型、AAV 8型、AAV 9型、AAV 10型、AAV 11型、AAV 12型、AAV 13型、AAV rh32.33型、AAV rh8型、AAV rh10型、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、绵羊AAV及任何其他目前已知或以后发现的AAV。参见例如FIELDS等人VIROLOGY, 第2卷, 第69章(第4版, Lippincott-Raven出版商)。许多AAV血清型和进化枝已得到鉴定(参见例如Gao等人, (2004) J.Virology 78:6381-6388; Moris等人, (2004) Virology 33-:375-383; 和表1)。

[0053] 多种AAV和自主性细小病毒的血清型的基因组序列,以及天然末端重复 (TRs)、Rep蛋白和衣壳亚基的序列是本领域已知的。此类序列可以在文献或公共数据库诸如GenBank中找到。参见例如,GenBank登录号NC_002077、NC_001401、NC_001729、NC_001863、NC_001829、NC_001862、NC_000883、NC_001701、NC_001510、NC_006152、NC_006261、AF063497、U89790、AF043303、AF028705、AF028704、J02275、J01901、J02275、X01457、AF288061、AH009962、AY028226、AY028223、NC_001358、NC_001540、AF513851、AF513852、AY530579;其公开内容通过引用并入本文用于教导细小病毒和AAV核酸和氨基酸序列。还参见例如 Srivistava等人, (1983) J.Virology 45:555; Chiorini等人, (1998) J.Virology 71:6823; Chiorini等人, (1999) J.Virology 73:1309; Bantel-Schaal等人, (1999) J.Virology 73: 939; Xiao等人, (1999) J.Virology 73:3994; Muramatsu等人, (1996) Virology 221:208; Shade等人, (1986) J.Virol.58:921; Gao等人, (2002) Proc.Nat.Acad.Sci.USA 99:11854; Moris等人, (2004) Virology 33-:375-383; 国际专利公开WO 00/28061, WO 99/61601, WO 98/11244; 和美国专利号6,156,303; 其公开内容通过引用并入本文用于教导细小病毒和AAV核酸和氨基酸序列。还参见表1。自主性细小病毒和AAV的衣壳结构更详细地描述于 BERNARD N.FIELDS等人, VIROLOGY, 第2卷, 第69&70章(第4版, Lippincott-Raven出版商)。还参见AAV2 (Xie等人, (2002) Proc.Nat.Acad.Sci.99:10405-10)、AAV9 (DiMatta等人, (2012) J.Virol.86:6947-6958)、AAV8 (Nam等人, (2007) J.Virol.81:12260-12271)、AAV6 (Ng等人, (2010) J.Virol.84:12945-12957)、AAV5 (Govindasamy等人, (2013) J.Virol.87, 11187-11199)、AAV4 (Govindasamy等人, (2006) J.Virol.80:11556-11570)、AAV3B (Lerch等人, (2010) Virology 403:26-36)、BPV (Kailasan等人, (2015) J.Virol.89:2603-2614) 和CPV (Xie等人, (1996) J.Mol.Biol.6:497-520和Tsao等人, (1991) Science 251:1456-64) 的

晶体结构的描述。

[0054] 表1

AAV 血清型/分离株	GenBank 登录号	AAV 血清型/分离株	GenBank 登录号	AAV 血清型/分离株	GenBank 登录号
克隆分离株		Hu S17	AY695376	Cy3	AY243019
禽 AAV ATCC VR-865	AY186198, AY629583, NC_004828	Hu T88	AY695375	Cy5	AY243017
禽 AAV 毒株 DA-1	NC_006263, AY629583	Hu T71	AY695374	Rh13	AY243013
牛 AAV	NC_005889, AY388617	Hu T70	AY695373		
AAV4	NC_001829	Hu T40	AY695372	进化枝E	
AAV5	AY18065, AF085716	Hu T32	AY695371	Rh38	AY530558
Rh34	AY243001	Hu T17	AY695370	Hu66	AY530626
Rh33	AY243002	Hu LG15	AY695377	Hu42	AY530605
Rh32	AY243003			Hu67	AY530627
		进化枝C		Hu40	AY530603
进化枝A		AAV3	NC_001729	Hu41	AY530604
AAV1	NC_002077, AF063497	AAV3B	NC_001863	Hu37	AY530600
AAV6	NC_001862	Hu9	AY530629	Rh40	AY530559
Hu48	AY530611	Hu10	AY530376	Rh2	AY243007
Hu43	AY530606	Hu11	AY530577	Bb1	AY243023
Hu44	AY530607	Hu53	AY530615	Bb2	AY243022
Hu46	AY530609	Hu55	AY530617	Rh10	AY243015
		Hu54	AY530616	Hu17	AY530582
进化枝B		Hu7	AY530628	Hu6	AY530621
Hu19	AY530584	Hu18	AY530583	Rh25	AY530557
Hu20	AY530586	Hu15	AY530580	Pi2	AY530534
Hu23	AY530589	Hu16	AY530581	Pi1	AY530553
Hu22	AY530588	Hu25	AY530591	Pi3	AY530555
Hu24	AY530590	Hu60	AY530622	Rh57	AY530569
Hu21	AY530587	Ch5	AY243021	Rh50	AY530563
Hu27	AY530592	Hu3	AY530595	Rh49	AY530562
Hu28	AY530593	Hu1	AY530575	Hu39	AY530601
Hu29	AY530594	Hu4	AY530602	Rh58	AY530570
Hu63	AY530624	Hu2	AY530585	Rh61	AY530572
Hu64	AY530625	Hu61	AY530623	Rh52	AY530565
Hu13	AY530578			Rh53	AY530566
Hu56	AY530618	进化枝D		Rh51	AY530564
Hu57	AY530619	Rh62	AY530573	Rh64	AY530574
Hu49	AY530612	Rh48	AY530561	Rh43	AY530560
Hu58	AY530620	Rh54	AY530567	AAV8	AF513832
Hu34	AY530598	Rh55	AY530368	Rh8	AY242997
Hu35	AY530599	Cy2	AY243020	Rh1	AY530556
AAV2	NC_001401	AAV7	AF313851		
Hu45	AY530608	Rh35	AY243000	进化枝F	
Hu47	AY530610	Rh37	AY242998	AAV9 (Hu4)	AY530579
Hu51	AY530613	Rh36	AY242999	Hu31	AY530596
Hu52	AY530614	Cy6	AY243016	Hu32	AY530597
Hu T41	AY695378	Cy4	AY243018		

。

[0055] 如本文所用的术语“向性 (tropism)”是指病毒优先进入某些细胞或组织内，任选随后为由病毒基因组携带的序列在细胞中的表达(例如转录和任选翻译)，例如对于重组病毒，异源目标核酸的表达。

[0056] 本领域技术人员应当理解来自病毒基因组的异源核酸序列的转录在不存在反式作用因子的情况下可能不起始，例如对于诱导型启动子或另外调节的核酸序列。在rAAV基因组的情况下，来自病毒基因组的基因表达可以来自稳定整合的原病毒，来自未整合的附加体，以及其中病毒可以在细胞内采取的任何其他形式。

[0057] 如本文所用，“全身性向性”和“全身性转导”(和等同术语)表明，本发明的病毒衣壳或病毒载体分别表现出对全身的组织(例如，脑、肺、骨骼肌、心脏、肝脏、肾脏和/或胰腺)的向性或转导全身的组织(例如，脑、肺、骨骼肌、心脏、肝脏、肾脏和/或胰腺)。在本发明的实施方案中，观察到肌肉组织(例如骨骼肌、膈肌和心肌)的全身性转导。在其他实施方案中，实现骨骼肌组织的全身性转导。例如，在具体实施方案中，全身的基本上所有骨骼肌都被转导(尽管转导的效力可以因肌肉类型而不同)。在具体实施方案中，实现肢体肌肉、心肌和膈肌的全身性转导。任选地，病毒衣壳或病毒载体经由全身性途径(例如全身性途径，诸如静脉内、关节内或淋巴内)施用。或者，在其他实施方案中，衣壳或病毒载体被局部递送(例如，递送至足垫，肌肉，皮内，皮下，局部)。

[0058] 除非另外指出，否则“有效转导”或“有效向性”或类似术语，可通过参考合适的对照而确定(例如，分别为对照的至少约50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%或更多的转导或向性)。在具体实施方案中，病毒载体有效地转导骨骼肌、心肌、膈肌、胰腺(包括 β -胰岛细胞)、脾、胃肠道(例如上皮和/或平滑肌)、中枢神经系统的细胞、肺、关节细胞和/或肾或对骨骼肌、心肌、膈肌、胰腺(包括 β -胰岛细胞)、脾、胃肠道(例如上皮和/或平滑肌)、中枢神经系统的细胞、肺、关节细胞和/或肾具有有效的向性。合适的对照将取决于各种因素，包括期望的向性概况。例如，AAV8和AAV9在转导骨骼肌、心脏肌肉和膈肌中非常有效，但具有也以高效转导肝脏的缺点。因此，可以实施本发明以鉴定本发明的病毒载体，其证明AAV8或AAV9的骨骼、心脏和/或隔肌的有效转导，但对肝脏的转导效力低得多。进一步地，因为目标向性概况可以反映向多种目标组织的向性，所以应当理解，合适的载体可能代表一些折衷。为了举例说明，本发明的病毒载体在转导骨骼肌、心肌和/或膈肌中可能没有AAV8或AAV9那样有效，但由于肝脏的低水平转导，可能是非常合意的。

[0059] 类似地，通过参考合适对照可以确定病毒对于靶组织是否“未有效转导”或“不具有有效向性”或类似术语。在具体实施方案中，所述病毒载体未有效转导肝、肾、性腺和/或生殖细胞(即已对其不具有有效向性)。在具体实施方案中，不期望的组织(例如肝)转导是所需靶组织(例如，骨骼肌、膈肌、心肌和/或中枢神经系统的细胞)的转导水平的20%或更少、10%或更少、5%或更少、1%或更少、0.1%或更少。

[0060] 如本文所用，术语“多肽”涵盖肽和蛋白两者，除非另有说明。

[0061] “多核苷酸”是核苷酸碱基的序列，并且可以是RNA、DNA或DNA-RNA杂合序列(包括天然存在和非天然存在的核苷酸两者)，但在代表性实施方案中，是单链或双链DNA序列。

[0062] 如本文所用，“分离的”多核苷酸(例如“分离的DNA”或“分离的RNA”)意指至少部分与天然存在的生物或病毒的至少一些其他组分，例如通常发现与多核苷酸结合的细胞或病毒结构组分或者其他多肽或核酸分开的多核苷酸。在代表性实施方案中，与原材料相比，“分离的”核苷酸富集至少约10倍、100倍、1000倍、10,000倍或更多倍。

[0063] 同样地，“分离的”多肽意指至少部分与天然存在的生物或病毒的至少一些其他组分，例如通常发现与多肽结合的细胞或病毒结构组分或者其他多肽或核酸分开的多肽。在代表性实施方案中，与原材料相比，“分离的”多肽富集至少约10倍、100倍、1000倍、10,000倍或更多倍。

[0064] 如本文所用，“分离”或“纯化”(或语法等价物)病毒载体意指病毒载体至少部分与原材料中的至少一些其他组分分开。在代表性实施方案中，与原材料相比，“分离的”或“纯

化的”病毒载体富集至少约10倍、100倍、1000倍、10,000倍或更多倍。

[0065] “治疗多肽”是可以减轻、降低、预防、延迟和/或稳定症状的多肽，所述症状产生于蛋白在细胞或受试者中的不存在或缺陷，和/或是以其他方式对受试者赋予利益，例如抗癌效应或移植存活中的改善的多肽。

[0066] 术语“治疗 (treat)”、“治疗 (treating)”或“……的治疗”(及其语法变化)意指受试者状况的严重性降低，至少部分改善或稳定，和/或实现至少一种临床症状中的一定减轻、缓和、减少或稳定，和/或在疾病或病症的进展中存在延迟。

[0067] 术语“预防 (prevent)”、“预防 (preventing)”和“预防 (prevention)”(及其语法变化)是指相对于在不存在本发明的方法的情况下出现的那种，受试者中的疾病、病症和/或临床症状的发作预防和/或延迟，和/或疾病、病症和/或临床症状的发作严重性中的降低。预防可以是完全的，例如疾病、病症和/或临床症状的完全不存在。预防还可以是部分的，使得受试者中的疾病、病症和/或临床症状的出现和/或发作的严重性小于在不存在本发明的情况下出现的那种。

[0068] 如本文所用，“治疗有效”量是足以对受试者提供一定改善或利益的量。或者说，“治疗有效”量是提供受试者中的至少一种临床症状中的一定减轻、缓和、减少或稳定的量。本领域技术人员应当理解疗效无需是完全或治愈的，只要对受试者提供一定利益。

[0069] 如本文所用，“预防有效”量是相对于在不存在本发明的方法的情况下出现的那种，足以预防和/或延迟受试者中的疾病、病症和/或临床症状的发作，和/或降低和/或延迟受试者中的疾病、病症和/或临床症状的发作严重性的量。本领域技术人员应当理解预防水平无需是完全的，只要对受试者提供一定利益。

[0070] 术语“异源核苷酸序列”和“异源核酸”在本文中可互换使用，并且是指在病毒中并非天然存在的序列。通常，异源核酸包含编码目标多肽或非翻译RNA(例如用于递送至细胞或受试者)的开放读码框。

[0071] 如本文所用，术语“病毒载体”、“载体”或“基因递送载体”是指病毒(例如AAV)颗粒，其充当核酸递送媒介物，并且包含在病毒粒子内包装的载体基因组(例如病毒DNA[vDNA])。或者，在一些背景下，术语“载体”可以用于指单独的载体基因组/vDNA。

[0072] “rAAV载体基因组”或“rAAV基因组”是包含一种或多种异源核酸序列的AAV基因组(即vDNA)。rAAV载体一般仅需要顺式(in cis)的末端重复(TR(s))，以生成病毒。所有其他病毒序列是可有可无的，并且可以以反式(in trans)供应(Muzyczka, (1992) Curr. Topics Microbiol. Immunol. 158:97)。通常，rAAV载体基因组将仅保留一种或多种TR序列，以便使可以由载体有效包装的转基因大小最大化。结构和非结构蛋白编码序列可以以反式提供(例如由载体，诸如质粒，或通过将序列稳定整合到包装细胞内)。在本发明的实施方案中，rAAV载体基因组包含至少一种TR序列(例如AAV TR序列)，任选两个TR(例如两个AAV TR)，其通常将在载体基因组的5'和3'端处，并且侧接异源核酸，但无需与之邻接。TR可以彼此相同或不同。

[0073] 术语“末端重复”或“TR”包括任何病毒末端重复或合成序列，其形成发夹结构且充当反向末端重复(即，介导所需功能诸如复制、病毒包装、整合和/或原病毒拯救等等)。TR可以是AAV TR或非AAV TR。例如，非AAV TR序列诸如其他细小病毒(例如犬细小病毒(CPV)、小鼠细小病毒(MVM)、人细小病毒B-19)的那些，或任何其他合适的病毒序列(例如充当SV40复

制起点的SV40发夹)可以用作TR,其可以进一步通过截短、取代、缺失、插入和/或添加进行修饰。进一步地,TR可以部分或完全是合成的,诸如如给予Samulski等人的美国专利号5,478,745中所述的“双重D序列”。

[0074] “AAV末端重复”或“AAV TR”可以来自任何AAV,包括但不限于血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或任何其他目前已知或以后发现的AAV(参见例如表1)。AAV末端重复无需具有天然末端重复序列(例如天然AAV TR序列可以通过插入、缺失、截短和/或错义突变进行改变),只要末端重复介导所需功能,例如复制、病毒包装、整合和/或原病毒拯救等等。

[0075] 本发明的病毒载体可以进一步是“靶向的”病毒载体(例如具有指定向性)和/或“杂合”细小病毒(即,其中病毒TR和病毒衣壳来自不同细小病毒),如国际专利公开WO 00/28004和Chao等人(2000)Molecular Therapy 2:619中所述。

[0076] 本发明的病毒载体可以进一步是双链体细小病毒颗粒,如国际专利公开WO 01/92551(其公开内容通过引用以其整体并入本文)中所述。因此,在一些实施方案中,双链(双链体)基因组可以包装到本发明的病毒衣壳内。

[0077] 进一步地,病毒衣壳或基因组元件可以含有其他修饰,包括插入、缺失和/或取代。

[0078] 如本文所用,术语“氨基酸”涵盖任何天然存在的氨基酸、其修饰形式和合成氨基酸。

[0079] 天然存在的左旋(L-)氨基酸显示于表2中。

[0080] 表2

氨基酸残基	缩写	
	三字母代码	单字母代码
丙氨酸	Ala	A
精氨酸	Arg	R
天冬酰胺	Asn	N
天冬氨酸(天冬氨酸)	Asp	D
半胱氨酸	Cys	C
谷氨酰胺	Gln	Q
谷氨酸(谷氨酸)	Glu	E
甘氨酸	Gly	G
组氨酸	His	H
异亮氨酸	Ile	I
亮氨酸	Leu	L
赖氨酸	Lys	K
甲硫氨酸	Met	M
苯丙氨酸	Phe	F
脯氨酸	Pro	P
丝氨酸	Ser	S
苏氨酸	Thr	T
色氨酸	Trp	W
酪氨酸	Tyr	Y
缬氨酸	Val	V

[0081] 或者,氨基酸可以是修饰的氨基酸残基(非限制性实例显示于表3中)和/或可以是

通过翻译后修饰(例如乙酰化、酰胺化、甲酰化、羟基化、甲基化、磷酸化或硫酸化)修饰的氨基酸。

[0082] 表3

修饰的氨基酸残基 氨基酸残基衍生物	缩写
2-氨基己二酸	Aad
3-氨基己二酸	bAad
β -丙氨酸, β -氨基丙酸	bAla
2-氨基丁酸	Abu
4-氨基丁酸, 嘧啶酸	4Abu
6-氨基己酸	Acp
2-氨基庚酸	Ahe
2-氨基异丁酸	Aib
3-氨基异丁酸	bAib
2-氨基庚二酸	Apm
叔丁基丙氨酸	t-BuA
瓜氨酸	Cit
环己基丙氨酸	Cha
2,4-二氨基丁酸	Dbu
锁链素	Des
2,2'-二氨基庚二酸	Dpm
2,3-二氨基丙酸	Dpr
N-乙基甘氨酸	EtGly
N-乙基天冬酰胺	EtAsn
高精氨酸	hArg
高半胱氨酸	hCys
高丝氨酸	hSer
羟基赖氨酸	Hyl
别羟基赖氨酸	aHyl
3-羟基脯氨酸	3Hyp
4-羟基脯氨酸	4Hyp
异锁链素	Ide
别异亮氨酸	alle
甲硫氨酸亚砜	MSO
N-甲基甘氨酸, 肌氨酸	MeGly
N-甲基异亮氨酸	Melle
6-N-甲基赖氨酸	MeLys
N-甲基缬氨酸	MeVal
2-羧基丙氨酸	2-Nal
正缬氨酸	Nva
正亮氨酸	Nle
鸟氨酸	Orn
4-氯苯丙氨酸	Phe(4-Cl)
2-氟苯丙氨酸	Phe(2-F)
3-氟苯丙氨酸	Phe(3-F)
4-氟苯丙氨酸	Phe(4-F)
苯基甘氨酸	Phg
β -2-噻吩基丙氨酸	Thi

[0083] 进一步地,非天然存在的氨基酸可以是如Wang等人,Annu Rev Biophys Biomol Struct.35:225-49 (2006)所述的“非天然”氨基酸。这些非天然氨基酸可以有利地用于将目标分子化学连接至AAV衣壳蛋白。

[0084] 修饰的AAV衣壳蛋白以及包含其的病毒衣壳和病毒载体。

[0085] 本发明提供了在氨基酸序列中包含修饰(例如,取代)的AAV衣壳蛋白(VP1、VP2和/或VP3)以及包含修饰的AAV衣壳蛋白的病毒衣壳和病毒载体。本发明人已经发现,本发明的修饰可以对包含修饰的AAV衣壳蛋白的病毒载体赋予一种或多种所需特性,包括但不限于逃避中和抗体的能力。因此,本发明解决了与常规AAV载体相关的一些限制。

[0086] 因此,在一个方面,本发明提供了包含一个或多个氨基酸取代的腺相关病毒(AAV)衣壳蛋白,其中所述一个或多个取代修饰AAV衣壳蛋白上的一个或多个抗原位点。一个或多个抗原位点的修饰导致抗体与一个或多个抗原位点的结合的抑制和/或包含所述AAV衣壳蛋白的病毒颗粒的感染性的中和的抑制。一个或多个氨基酸取代可以在通过含有AAV衣壳蛋白的AAV-抗体复合物的肽表位作图和/或低温-电子显微镜术研究鉴定的一个或多个抗原足迹中。在一些实施方案中,一个或多个抗原位点是共同抗原基序或CAM(参见例如,表5)。本发明的衣壳蛋白被修饰以产生存在于具有避免中和抗体表型的AAV病毒颗粒或AAV病毒载体中的AAV衣壳。除了逃避中和抗体的表型之外,本发明的AAV病毒颗粒或载体还可以具有增强或维持的转导效力的表型。

[0087] 在一些实施方案中,一个或多个抗原位点的一个或多个取代可以将来自第一AAV血清型的衣壳蛋白的一个或多个抗原位点引入第二AAV血清型的衣壳蛋白,所述第二AAV血清型不同于所述第一AAV血清型。

[0088] 本发明的AAV衣壳蛋白可以是选自AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh.32.33、牛AAV、禽AAV或现在已知或后来鉴定的任何其他AAV的AAV血清型的衣壳蛋白。

[0089] 本文提供了本发明的修饰的AAV衣壳蛋白的几个实例。在以下实例中,衣壳蛋白可以包含所述的具体取代,并且在一些实施方案中可以包含比所述的那些更少或更多的取代。例如,在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个等取代。

[0090] 此外,在本文所述的其中氨基酸残基被除了野生型或天然氨基酸序列中存在的氨基酸残基以外的任何氨基酸残基取代的实施方案中,所述任何其他氨基酸残基可以是本领域已知的任何天然或非天然氨基酸残基(参见例如,表2和3)。在一些实施方案中,取代可以是保守取代,并且在一些实施方案中,取代可以是非保守取代。

[0091] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1(VP1编号;CAM1)的氨基酸残基262-268,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6或7个)处的取代。

[0092] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1(VP1编号;CAM 3)的氨基酸残基370-379,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或10个)处的取代。

[0093] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 4-1) 的氨基酸残基451-459,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或9个)处的取代。

[0094] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 4-2) 的氨基酸残基472-473,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2个)处的取代。

[0095] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 5) 的氨基酸残基493-500,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7或8个)处的取代。

[0096] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 6) 的氨基酸残基528-534,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6或7个)处的取代。

[0097] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 7) 的氨基酸残基547-552,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5或6个)处的取代。

[0098] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 8) 的氨基酸残基588-597,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9或10个)处的取代。

[0099] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 9-1) 的氨基酸残基709-710,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2个)处的取代。

[0100] 在一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白可以包含AAV1 (VP1编号;CAM 9-2) 的氨基酸残基716-722,以任何组合,或AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV或禽AAV中的等效氨基酸残基的一个或多个(例如,2、3、4、5、6或7个)处的取代。

[0101] 在本发明的具体实施方案中,本文提供了腺相关病毒(AAV)衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含一个或多个取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV1衣壳蛋白的氨基酸位置262至268 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:18),其中X¹是除了S以外的任何氨基酸;其中X²是除了A以外的任何氨基酸;其中X³是除了S以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了A以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。在其中X¹至X⁷中的任一个未被取代的实施方案中,在未取代位置处的氨基酸残基是野生

型氨基酸残基。

[0102] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV1衣壳蛋白的氨基酸位置370至379 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9X^{10}$ (SEQ ID NO:19), 其中 X^1 是除了V以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了F以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了M以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了I以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了P以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了Q以外的任何氨基酸; 其中 X^7 是除了Y以外的任何氨基酸; 其中 X^8 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^9 是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中 X^{10} 是除了L以外的任何氨基酸。

[0103] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV1衣壳蛋白的氨基酸位置451至459 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9$ (SEQ ID NO:20), 其中 X^1 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了Q以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了S以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了S以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了A以外的任何氨基酸; 其中 X^7 是除了Q以外的任何氨基酸; X^8 是除了N以外的任何氨基酸且 X^9 是除了K以外的任何氨基酸。在具体实施方案中, $X^6-X^7-X^8-X^9$ (SEQ ID NO:21) 可以是: (a) QVRG (SEQ ID NO:22); (b) ERPR (SEQ ID NO:23); (c) GRGG (SEQ ID NO:24); (d) SGGR (SEQ ID NO:25); (e) SERR (SEQ ID NO:26); 或 (f) LRGG (SEQ ID NO:27)。

[0104] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV1衣壳蛋白的氨基酸位置493至500 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8$ (SEQ ID NO:28), 其中 X^1 是除了K以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了T以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了D以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^7 是除了S以外的任何氨基酸; 且 X^8 是除了N以外的任何氨基酸。在具体实施方案中, $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7$ (SEQ ID NO:29) 可以是PGGNATR (SEQ ID NO:30)。

[0105] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV1衣壳蛋白的氨基酸位置588至597 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}$ (SEQ ID NO:31), 其中 X^1 是除了S以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了T以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了D以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了P以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了A以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了T以外的任何氨基酸; 其中 X^7 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^8 是除了D以外的任何氨基酸; 其中 X^9 是除了V以外的任何氨基酸; 且其中 X^{10} 是除了H以外的任何氨基酸。在具体实施方案中, $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}$ (SEQ ID NO:31) 可以是: (a) TADHDTKGVL (SEQ ID NO:32); (b) VVDPPDKKGVL (SEQ ID NO:33); (c) AKDTGPLNVM (SEQ ID NO:34); (d) QTDAKDNGVQ (SEQ ID NO:35); (e) DKDPWLNDVI (SEQ ID NO:36); (f) TRDGSTESVL (SEQ ID NO:37); (g) VIDPDQKGVL (SEQ ID NO:38); 或 (h) VNDMSNYMVH (SEQ ID NO:39)。

[0106] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV1衣壳蛋白的氨基酸位置709至710 (VP1编号) 的氨基酸处的 X^1-X^2 , 其中 X^1 是除了A以外的任何氨基酸; 且其中 X^2 是除了N以外的任何氨基酸。

[0107] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV1衣壳蛋白的氨基酸位置716至722 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:40), 其中X¹是除了D以外的任何氨基酸; 其中X²是除了N以外的任何氨基酸; 其中X³是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了L以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了T以外的任何氨基酸。

[0108] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置262至267 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶ (SEQ ID NO:41), 其中X¹是除了S以外的任何氨基酸; 其中X²是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X³是除了S以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了A以外的任何氨基酸; 且其中X⁶是除了S以外的任何氨基酸。

[0109] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置369至378 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:42), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸; 其中X²是除了F以外的任何氨基酸; 其中X³是除了M以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了V以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0110] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置455至458 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:43), 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸; 其中X²是除了T以外的任何氨基酸; 其中X³是除了Q以外的任何氨基酸; 且其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸。

[0111] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置492至498 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:44), 其中X¹是除了S以外的任何氨基酸; 其中X²是除了A以外的任何氨基酸; 其中X³是除了D以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0112] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置587至596 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:45), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸; 其中X²是除了R以外的任何氨基酸; 其中X³是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了D以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸; 且其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸。

[0113] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸

位置708至709 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸;且其中X²是除了N以外的任何氨基酸。

[0114] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置715至721 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:46), 其中X¹是除了D以外的任何氨基酸;其中X²是除了T以外的任何氨基酸;其中X³是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0115] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAV3衣壳蛋白的氨基酸位置262至267 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶ (SEQ ID NO:47), 其中X¹是除了S以外的任何氨基酸;其中X²是除了Q以外的任何氨基酸;其中X³是除了S以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了A以外的任何氨基酸;且其中X⁶是除了S以外的任何氨基酸。

[0116] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAV3衣壳蛋白的氨基酸位置369至378 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:48), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸;其中X²是除了F以外的任何氨基酸;其中X³是除了M以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0117] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAV3衣壳蛋白的氨基酸位置456至459 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:49), 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸;其中X²是除了N以外的任何氨基酸;其中X³是除了Q以外的任何氨基酸;且其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸。

[0118] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAV3衣壳蛋白的氨基酸位置493至499 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:50), 其中X¹是除了A以外的任何氨基酸;其中X²是除了N以外的任何氨基酸;其中X³是除了D以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0119] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAV3衣壳蛋白的氨基酸位置588至597 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:57), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;其中X²是除了T以外的任何氨基酸;其中X³是除了A以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸。

[0120] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV3衣壳蛋白的氨基酸位置709至710 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸; 且其中X²是除了N以外的任何氨基酸。

[0121] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV3衣壳蛋白的氨基酸位置716至722 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:52), 其中X¹是除了D以外的任何氨基酸; 其中X²是除了T以外的任何氨基酸; 其中X³是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了V以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0122] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV4衣壳蛋白的氨基酸位置253至260 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:53), 其中X¹是除了R以外的任何氨基酸; 其中X²是除了L以外的任何氨基酸; 其中X³是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了E以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了S以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了L以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了Q以外的任何氨基酸; 且其中X⁸是除了S以外的任何氨基酸。

[0123] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV4衣壳蛋白的氨基酸位置360至369 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:54), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸; 其中X²是除了F以外的任何氨基酸; 其中X³是除了M以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了V以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X¹⁰是除了C以外的任何氨基酸。

[0124] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV4衣壳蛋白的氨基酸位置450至453 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:55), 其中X¹是除了A以外的任何氨基酸; 其中X²是除了G以外的任何氨基酸; 其中X³是除了T以外的任何氨基酸; 且其中X⁴是除了A以外的任何氨基酸。

[0125] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV4衣壳蛋白的氨基酸位置487至498 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO:56), 其中X¹是除了A以外的任何氨基酸; 其中X²是除了N以外的任何氨基酸; 其中X³是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了Y以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了K以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了I以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了A以外的任何氨基酸; 其中X¹⁰是除了T以外的任何氨基酸; 其中X¹¹是除了G以外的任何氨基酸; 且其中X¹²是除了S以外的任何氨基酸。

[0126] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV4衣壳蛋白的氨基酸

位置586至595 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:57) , 其中X¹是除了S以外的任何氨基酸;其中X²是除了N以外的任何氨基酸;其中X³是除了L以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了D以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了R以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了L以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了T以外的任何氨基酸。

[0127] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV4衣壳蛋白的氨基酸位置707至708 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;且其中X²是除了S以外的任何氨基酸。

[0128] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV4衣壳蛋白的氨基酸位置714至720 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:58) , 其中X¹是除了D以外的任何氨基酸;其中X²是除了A以外的任何氨基酸;其中X³是除了A以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了K以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了T以外的任何氨基酸。

[0129] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV5衣壳蛋白的氨基酸位置249至258 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:59) , 其中X¹是除了E以外的任何氨基酸;其中X²是除了I以外的任何氨基酸;其中X³是除了K以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了S以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了D以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了G以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了S以外的任何氨基酸。

[0130] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV5衣壳蛋白的氨基酸位置360至369 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:60) , 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸;其中X²是除了F以外的任何氨基酸;其中X³是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了L以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了A以外的任何氨基酸。

[0131] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV5衣壳蛋白的氨基酸位置443至446 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:61) , 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;其中X²是除了T以外的任何氨基酸;其中X³是除了G以外的任何氨基酸;且其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸。

[0132] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV5衣壳蛋白的氨基酸位置479至485 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:62) , 其中X¹是除了S以外的任何氨基酸;其中X²是除了G以外的任何氨基酸;其中X³是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了R以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了A以外

的任何氨基酸；且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0133] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV5衣壳蛋白的氨基酸位置577至586 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:63), 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸; 其中X²是除了T以外的任何氨基酸; 其中X³是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸。

[0134] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV5衣壳蛋白的氨基酸位置697至698 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了Q以外的任何氨基酸; 且其中X²是除了F以外的任何氨基酸。

[0135] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV5衣壳蛋白的氨基酸位置704至710 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:64), 其中X¹是除了D以外的任何氨基酸; 其中X²是除了S以外的任何氨基酸; 其中X³是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了E以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了R以外的任何氨基酸。

[0136] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV6衣壳蛋白的氨基酸位置262至268 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:65), 其中X¹是除了S以外的任何氨基酸; 其中X²是除了A以外的任何氨基酸; 其中X³是除了S以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了A以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0137] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV6衣壳蛋白的氨基酸位置370至379 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:66), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸; 其中X²是除了F以外的任何氨基酸; 其中X³是除了M以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0138] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV6衣壳蛋白的氨基酸位置456至459 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:67), 其中X¹是除了A以外的任何氨基酸; 其中X²是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X³是除了N以外的任何氨基酸; 且其中X⁴是除了K以外的任何氨基酸。

[0139] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV6衣壳蛋白的氨基酸位置493至499 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:68), 其中X¹是除了

K以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了D以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0140] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV6衣壳蛋白的氨基酸位置588至597 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:69)，其中X¹是除了S以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了D以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了D以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了H以外的任何氨基酸。

[0141] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV6衣壳蛋白的氨基酸位置709至710 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²，其中X¹是除了A以外的任何氨基酸；且其中X²是除了N以外的任何氨基酸。

[0142] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV6衣壳蛋白的氨基酸位置716至722 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:70)，其中X¹是除了D以外的任何氨基酸；其中X²是除了N以外的任何氨基酸；其中X³是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了L以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了T以外的任何氨基酸。

[0143] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV7衣壳蛋白的氨基酸位置263至269 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:71)，其中X¹是除了S以外的任何氨基酸；其中X²是除了E以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了S以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了T以外的任何氨基酸。

[0144] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV7衣壳蛋白的氨基酸位置371至380 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:72)，其中X¹是除了V以外的任何氨基酸；其中X²是除了F以外的任何氨基酸；其中X³是除了M以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0145] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV7衣壳蛋白的氨基酸位置458至461 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:73)，其中X¹是除了A以外的任何氨基酸；其中X²是除了G以外的任何氨基酸；其中X³是除了N以外的任何氨基酸；且其中X⁴是除了R以外的任何氨基酸。

[0146] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于

所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV7衣壳蛋白的氨基酸位置495至501(VP1编号)的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷(SEQ ID NO:74),其中X¹是除了L以外的任何氨基酸;其中X²是除了D以外的任何氨基酸;其中X³是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0147] 本文还提供了腺相关病毒(AAV)衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV7衣壳蛋白的氨基酸位置589至598(VP1编号)的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰(SEQ ID NO:75),其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;其中X²是除了T以外的任何氨基酸;其中X³是除了A以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了A以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸。

[0148] 本文还提供了腺相关病毒(AAV)衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV7衣壳蛋白的氨基酸位置710至711(VP1编号)的氨基酸处的X¹-X²,其中X¹是除了T以外的任何氨基酸;且其中X²是除了G以外的任何氨基酸;

本文还提供了腺相关病毒(AAV)衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV7衣壳蛋白的氨基酸位置717至723(VP1编号)的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷(SEQ ID NO:76),其中X¹是除了D以外的任何氨基酸;其中X²是除了S以外的任何氨基酸;其中X³是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0149] 本文还提供了腺相关病毒(AAV)衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV8衣壳蛋白的氨基酸位置263至270(VP1编号)的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸(SEQ ID NO:77),其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;其中X²是除了G以外的任何氨基酸;其中X³是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了A以外的任何氨基酸;且其中X⁸是除了T以外的任何氨基酸。

[0150] 本文还提供了腺相关病毒(AAV)衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV8衣壳蛋白的氨基酸位置372至381(VP1编号)的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰(SEQ ID NO:78),其中X¹是除了V以外的任何氨基酸;其中X²是除了F以外的任何氨基酸;其中X³是除了M以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0151] 本文还提供了腺相关病毒(AAY)衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV8衣壳蛋白的氨基酸位置458至461(VP1编号)的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴(SEQ ID NO:79),其中X¹是除了A以外的任何氨基酸;其中X²是除了N以外的任何氨基酸;其中X³是除了T以外的任何氨基酸;且其中

X⁴是除了Q以外的任何氨基酸。

[0152] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV8衣壳蛋白的氨基酸位置495至501 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:80), 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸; 其中X²是除了G以外的任何氨基酸; 其中X³是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0153] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV8衣壳蛋白的氨基酸位置590至600 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹ (SEQ ID NO:81), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸; 其中X²是除了T以外的任何氨基酸; 其中X³是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了I以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸; 其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸; 且其中X¹¹是除了S以外的任何氨基酸。

[0154] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV8衣壳蛋白的氨基酸位置711至712 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸; 且其中X²是除了S以外的任何氨基酸。

[0155] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV8衣壳蛋白的氨基酸位置718至724 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:82), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸; 其中X²是除了T以外的任何氨基酸; 其中X³是除了E以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了V以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0156] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV9衣壳蛋白的氨基酸位置262至269 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:83), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸; 其中X²是除了S以外的任何氨基酸; 其中X³是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸; 且其中X⁸是除了S以外的任何氨基酸。

[0157] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV9衣壳蛋白的氨基酸位置371至380 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:84), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸; 其中X²是除了F以外的任何氨基酸; 其中X³是除了M以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0158] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV9衣壳蛋白的氨基酸位置456至459 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4$ (SEQ ID NO:85), 其中 X^1 是除了Q以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了Q以外的任何氨基酸; 且其中 X^4 是除了Q以外的任何氨基酸。

[0159] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV9衣壳蛋白的氨基酸位置493至499 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7$ (SEQ ID NO:86), 其中 X^1 是除了V以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了T以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了Q以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了N以外的任何氨基酸; 且其中 X^7 是除了S以外的任何氨基酸。

[0160] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV9衣壳蛋白的氨基酸位置588至597 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}$ (SEQ ID NO:87), 其中 X^1 是除了Q以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了A以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了Q以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了A以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了Q以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了T以外的任何氨基酸; 其中 X^7 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^8 是除了W以外的任何氨基酸; 其中 X^9 是除了V以外的任何氨基酸; 且其中 X^{10} 是除了Q以外的任何氨基酸。

[0161] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV9衣壳蛋白的氨基酸位置709至710 (VP1编号) 的氨基酸处的 X^1-X^2 , 其中 X^1 是除了N以外的任何氨基酸; 且其中 X^2 是除了N以外的任何氨基酸。

[0162] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV9衣壳蛋白的氨基酸位置716至722 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7$ (SEQ ID NO:88), 其中 X^1 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了T以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了E以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了V以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中 X^7 是除了S以外的任何氨基酸。

[0163] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAVrh10衣壳蛋白的氨基酸位置263至270 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8$ (SEQ ID NO:89), 其中 X^1 是除了N以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了T以外的任何氨基酸; 其中 X^4 是除了S以外的任何氨基酸; 其中 X^5 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^6 是除了G以外的任何氨基酸; 其中 X^7 是除了S以外的任何氨基酸; 且其中 X^8 是除了T以外的任何氨基酸。

[0164] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAVrh10衣壳蛋白的氨基酸位置372至381 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}$ (SEQ ID NO:90), 其中 X^1 是除了V以外的任何氨基酸; 其中 X^2 是除了F以外的任何氨基酸; 其中 X^3 是除了M以外

的任何氨基酸；其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0165] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh10衣壳蛋白的氨基酸位置458至461 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:91)，其中X¹是除了A以外的任何氨基酸；其中X²是除了G以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；且其中X⁴是除了Q以外的任何氨基酸。

[0166] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh10衣壳蛋白的氨基酸位置495至501 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:92)，其中X¹是除了L以外的任何氨基酸；其中X²是除了S以外的任何氨基酸；其中X³是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0167] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh10衣壳蛋白的氨基酸位置590至599 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:93)，其中X¹是除了N以外的任何氨基酸；其中X²是除了A以外的任何氨基酸；其中X³是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了V以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸。

[0168] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh10衣壳蛋白的氨基酸位置711至712 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²，其中X¹是除了T以外的任何氨基酸；且其中X²是除了N以外的任何氨基酸。

[0169] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh10衣壳蛋白的氨基酸位置718至724 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:94)，其中X¹是除了N以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了D以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0170] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh8衣壳蛋白的氨基酸位置262至269 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:95)，其中X¹是除了N以外的任何氨基酸；其中X²是除了G以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸；且其中X⁸是除了T以外的任何氨基酸。

[0171] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于

所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh8衣壳蛋白的氨基酸位置371至380 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:96), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸;其中X²是除了F以外的任何氨基酸;其中X³是除了M以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0172] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh8衣壳蛋白的氨基酸位置456至459 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:97), 其中X¹是除了G以外的任何氨基酸;其中X²是除了G以外的任何氨基酸;其中X³是除了T以外的任何氨基酸;且其中X⁴是除了Q以外的任何氨基酸。

[0173] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh8衣壳蛋白的氨基酸位置493至499 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:98), 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸;其中X²是除了N以外的任何氨基酸;其中X³是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0174] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh8衣壳蛋白的氨基酸位置588至597 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:99), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;其中X²是除了T以外的任何氨基酸;其中X³是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了A以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了L以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了H以外的任何氨基酸。

[0175] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh8衣壳蛋白的氨基酸位置709至710 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸;且其中X²是除了N以外的任何氨基酸。

[0176] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh8衣壳蛋白的氨基酸位置716至722 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:100), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;其中X²是除了T以外的任何氨基酸;其中X³是除了E以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0177] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白,其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代,导致氨基酸序列:在对应于天然AAV10衣壳蛋白的氨基酸位置263至270 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:101), 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;其中X²是除了G以外的任何氨基酸;其中X³是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了G以外的任何氨基酸;

以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸；且其中X⁸是除了T以外的任何氨基酸。

[0178] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV10衣壳蛋白的氨基酸位置372至381 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:102)，其中X¹是除了V以外的任何氨基酸；其中X²是除了F以外的任何氨基酸；其中X³是除了M以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了L以外的任何氨基酸。

[0179] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV10衣壳蛋白的氨基酸位置458至461 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:103)，其中X¹是除了Q以外的任何氨基酸；其中X²是除了G以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；且其中X⁴是除了Q以外的任何氨基酸。

[0180] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV10衣壳蛋白的氨基酸位置495至501 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:104)，其中X¹是除了L以外的任何氨基酸；其中X²是除了S以外的任何氨基酸；其中X³是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0181] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV10衣壳蛋白的氨基酸位置590至599 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:105)，其中X¹是除了N以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了V以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸。

[0182] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV10衣壳蛋白的氨基酸位置711至712 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²，其中X¹是除了T以外的任何氨基酸；且其中X²是除了N以外的任何氨基酸。

[0183] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV10衣壳蛋白的氨基酸位置718至724 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:106)，其中X¹是除了N以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了E以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0184] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV11衣壳蛋白的氨基酸

位置253至260 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8$ (SEQ ID NO:107) , 其中 X^1 是除了R以外的任何氨基酸;其中 X^2 是除了L以外的任何氨基酸;其中 X^3 是除了G以外的任何氨基酸;其中 X^4 是除了T以外的任何氨基酸;其中 X^5 是除了T以外的任何氨基酸;其中 X^6 是除了S以外的任何氨基酸;其中 X^7 是除了S以外的任何氨基酸;且其中 X^8 是除了S以外的任何氨基酸。

[0185] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV11衣壳蛋白的氨基酸位置360至369 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}$ (SEQ ID NO:108) , 其中 X^1 是除了V以外的任何氨基酸;其中 X^2 是除了F以外的任何氨基酸;其中 X^3 是除了M以外的任何氨基酸;其中 X^4 是除了V以外的任何氨基酸;其中 X^5 是除了P以外的任何氨基酸;其中 X^6 是除了Q以外的任何氨基酸;其中 X^7 是除了Y以外的任何氨基酸;其中 X^8 是除了G以外的任何氨基酸;其中 X^9 是除了Y以外的任何氨基酸;且其中 X^{10} 是除了C以外的任何氨基酸。

[0186] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV11衣壳蛋白的氨基酸位置449至452 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4$ (SEQ ID NO:109) , 其中 X^1 是除了Q以外的任何氨基酸;其中 X^2 是除了G以外的任何氨基酸;其中 X^3 是除了N以外的任何氨基酸;且其中 X^4 是除了A以外的任何氨基酸。

[0187] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV11衣壳蛋白的氨基酸位置486至497 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}$ (SEQ ID NO:110) , 其中 X^1 是除了A以外的任何氨基酸;其中 X^2 是除了S以外的任何氨基酸;其中 X^3 是除了Q以外的任何氨基酸;其中 X^4 是除了N以外的任何氨基酸;其中 X^5 是除了Y以外的任何氨基酸;其中 X^6 是除了K以外的任何氨基酸;其中 X^7 是除了I以外的任何氨基酸;其中 X^8 是除了P以外的任何氨基酸;其中 X^9 是除了A以外的任何氨基酸;其中 X^{10} 是除了S以外的任何氨基酸;其中 X^{11} 是除了G以外的任何氨基酸;且其中 X^{12} 是除了G以外的任何氨基酸。

[0188] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV11衣壳蛋白的氨基酸位置585至594 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}$ (SEQ ID NO:111) , 其中 X^1 是除了T以外的任何氨基酸;其中 X^2 是除了T以外的任何氨基酸;其中 X^3 是除了A以外的任何氨基酸;其中 X^4 是除了P以外的任何氨基酸;其中 X^5 是除了I以外的任何氨基酸;其中 X^6 是除了T以外的任何氨基酸;其中 X^7 是除了G以外的任何氨基酸;其中 X^8 是除了N以外的任何氨基酸;其中 X^9 是除了V以外的任何氨基酸;且其中 X^{10} 是除了T以外的任何氨基酸。

[0189] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV11衣壳蛋白的氨基酸位置706至707 (VP1编号) 的氨基酸处的 X^1-X^2 , 其中 X^1 是除了S以外的任何氨基酸;且其中 X^2 是除了S以外的任何氨基酸。

[0190] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然AAV11衣壳蛋白的氨基酸位置713至719 (VP1编号) 的氨基酸处的 $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7$ (SEQ ID NO:112) , 其中 X^1 是除

了D以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了K以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了T以外的任何氨基酸。

[0191] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸位置262至269 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:113)，其中X¹是除了R以外的任何氨基酸；其中X²是除了I以外的任何氨基酸；其中X³是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了N以外的任何氨基酸；且其中X⁸是除了S以外的任何氨基酸。

[0192] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸位置369至378 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:114)，其中X¹是除了V以外的任何氨基酸；其中X²是除了F以外的任何氨基酸；其中X³是除了M以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了V以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了C以外的任何氨基酸。

[0193] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸位置458至461 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:115)，其中X¹是除了Q以外的任何氨基酸；其中X²是除了G以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；且其中X⁴是除了A以外的任何氨基酸。

[0194] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸位置495至506 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO:116)，其中X¹是除了A以外的任何氨基酸；其中X²是除了N以外的任何氨基酸；其中X³是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了K以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了A以外的任何氨基酸；其中X¹⁰是除了S以外的任何氨基酸；其中X¹¹是除了G以外的任何氨基酸；且其中X¹²是除了G以外的任何氨基酸。

[0195] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸位置594至601 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:117)，其中X¹是除了T以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了H以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了L以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了D以外的任何氨基酸。

[0196] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸

位置715至716 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了N以外的任何氨基酸;且其中X²是除了S以外的任何氨基酸。

[0197] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAV12衣壳蛋白的氨基酸位置722至728 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:118), 其中X¹是除了D以外的任何氨基酸;其中X²是除了N以外的任何氨基酸;其中X³是除了A以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X⁷是除了H以外的任何氨基酸。

[0198] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh32.33衣壳蛋白的氨基酸位置253至260 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:119), 其中X¹是除了R以外的任何氨基酸;其中X²是除了L以外的任何氨基酸;其中X³是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了S以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了N以外的任何氨基酸;且其中X⁸是除了S以外的任何氨基酸。

[0199] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh32.33衣壳蛋白的氨基酸位置360至369 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:120), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸;其中X²是除了F以外的任何氨基酸;其中X³是除了M以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了V以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸;且其中X¹⁰是除了C以外的任何氨基酸。

[0200] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh32.33衣壳蛋白的氨基酸位置449至452 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:121), 其中X¹是除了Q以外的任何氨基酸;其中X²是除了G以外的任何氨基酸;其中X³是除了N以外的任何氨基酸;且其中X⁴是除了A以外的任何氨基酸。

[0201] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh32.33衣壳蛋白的氨基酸位置486至497 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO:122), 其中X¹是除了A以外的任何氨基酸;其中X²是除了S以外的任何氨基酸;其中X³是除了Q以外的任何氨基酸;其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸;其中X⁵是除了Y以外的任何氨基酸;其中X⁶是除了K以外的任何氨基酸;其中X⁷是除了I以外的任何氨基酸;其中X⁸是除了P以外的任何氨基酸;其中X⁹是除了A以外的任何氨基酸;其中X¹⁰是除了S以外的任何氨基酸;其中X¹¹是除了G以外的任何氨基酸;且其中X¹²是除了C以外的任何氨基酸。

[0202] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列:在对应于天然AAVrh32.33衣壳蛋白的氨基酸位置585至594 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:123), 其中X¹是除了T以外的任何氨基酸;其中X²是除了T以外的任何氨基酸;其中X³是除了A

以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了T以外的任何氨基酸。

[0203] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh32.33衣壳蛋白的氨基酸位置706至707 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²，其中X¹是除了S以外的任何氨基酸；且其中X²是除了S以外的任何氨基酸。

[0204] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然AAVrh32.33衣壳蛋白的氨基酸位置713至719 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:124)，其中X¹是除了D以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了K以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了T以外的任何氨基酸。

[0205] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然牛AAV衣壳蛋白的氨基酸位置255至262 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:125)，其中X¹是除了R以外的任何氨基酸；其中X²是除了L以外的任何氨基酸；其中X³是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了S以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了A以外的任何氨基酸；且其中X⁸是除了S以外的任何氨基酸。

[0206] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然牛AAV衣壳蛋白的氨基酸位置362至371 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:126)，其中X¹是除了V以外的任何氨基酸；其中X²是除了F以外的任何氨基酸；其中X³是除了M以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了V以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了C以外的任何氨基酸。

[0207] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然牛AAV衣壳蛋白的氨基酸位置452至455 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:127)，其中X¹是除了Q以外的任何氨基酸；其中X²是除了G以外的任何氨基酸；其中X³是除了N以外的任何氨基酸；且其中X⁴是除了S以外的任何氨基酸。

[0208] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然牛AAV衣壳蛋白的氨基酸位置489至500 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO:128)，其中X¹是除了A以外的任何氨基酸；其中X²是除了S以外的任何氨基酸；其中X³是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了N以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了K以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了Q以外的任何氨基酸；其中X¹⁰是除了G以外的任何氨基酸；其中

X¹¹是除了R以外的任何氨基酸；且其中X¹²是除了N以外的任何氨基酸。

[0209] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然牛AAV衣壳蛋白的氨基酸位置588至597 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:129)，其中X¹是除了T以外的任何氨基酸；其中X²是除了T以外的任何氨基酸；其中X³是除了V以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了V以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了D以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了D以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了D以外的任何氨基酸。

[0210] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然牛AAV衣壳蛋白的氨基酸位置709至710 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²，其中X¹是除了D以外的任何氨基酸；且其中X²是除了S以外的任何氨基酸。

[0211] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然牛AAV衣壳蛋白的氨基酸位置716至722 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:130)，其中X¹是除了D以外的任何氨基酸；其中X²是除了N以外的任何氨基酸；其中X³是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了A以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X⁷是除了K以外的任何氨基酸。

[0212] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然禽AAV衣壳蛋白的氨基酸位置265至272 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO:131)，其中X¹是除了R以外的任何氨基酸；其中X²是除了I以外的任何氨基酸；其中X³是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了S以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了G以外的任何氨基酸；且其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸。

[0213] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然禽AAV衣壳蛋白的氨基酸位置375至384 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:132)，其中X¹是除了I以外的任何氨基酸；其中X²是除了Y以外的任何氨基酸；其中X³是除了T以外的任何氨基酸；其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸；其中X⁵是除了P以外的任何氨基酸；其中X⁶是除了Q以外的任何氨基酸；其中X⁷是除了Y以外的任何氨基酸；其中X⁸是除了G以外的任何氨基酸；其中X⁹是除了Y以外的任何氨基酸；且其中X¹⁰是除了C以外的任何氨基酸。

[0214] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然禽AAV衣壳蛋白的氨基酸位置459至462 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO:133)，其中X¹是除了S以外的任何氨基酸；其中X²是除了S以外的任何氨基酸；其中X³是除了G以外的任何氨基酸；且其中X⁴是除了R以外的任何氨基酸。

[0215] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白，其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代，导致氨基酸序列：在对应于天然禽AAV衣壳蛋白的氨基酸

位置496至507 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO: 134), 其中X¹是除了A以外的任何氨基酸; 其中X²是除了S以外的任何氨基酸; 其中X³是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了I以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了K以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了N以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸; 其中X¹⁰是除了F以外的任何氨基酸; 其中X¹¹是除了S以外的任何氨基酸; 且其中X¹²是除了V以外的任何氨基酸。

[0216] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然禽AAV衣壳蛋白的氨基酸位置595至604 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO:135), 其中X¹是除了V以外的任何氨基酸; 其中X²是除了T以外的任何氨基酸; 其中X³是除了P以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了R以外的任何氨基酸; 其中X⁷是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁸是除了A以外的任何氨基酸; 其中X⁹是除了V以外的任何氨基酸; 且其中X¹⁰是除了N以外的任何氨基酸。

[0217] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然禽AAV衣壳蛋白的氨基酸位置716至717 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X², 其中X¹是除了A以外的任何氨基酸; 且其中X²是除了D以外的任何氨基酸。

[0218] 本文还提供了腺相关病毒 (AAV) 衣壳蛋白, 其中所述衣壳蛋白在所有位置或少于所有位置的任何组合处包含取代, 导致氨基酸序列: 在对应于天然禽AAV衣壳蛋白的氨基酸位置723至729 (VP1编号) 的氨基酸处的X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO:136), 其中X¹是除了S以外的任何氨基酸; 其中X²是除了D以外的任何氨基酸; 其中X³是除了T以外的任何氨基酸; 其中X⁴是除了G以外的任何氨基酸; 其中X⁵是除了S以外的任何氨基酸; 其中X⁶是除了Y以外的任何氨基酸; 且其中X⁷是除了S以外的任何氨基酸。

[0219] 在其中标识为X¹至X¹⁰的任何氨基酸残基未被取代的实施方案中, 未取代位置处的氨基酸残基是参照氨基酸序列的野生型氨基酸残基。

[0220] 本文还提供了AAV衣壳蛋白, 其包含以任何组合在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号) 的残基488R、450Q、453S、454G、455S、456A、457Q和/或500N处的氨基酸取代。

[0221] 本文还提供了AAV衣壳蛋白, 其包含以任何组合在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号) 的残基256L、258K、259Q、261S、263A、264S、265T、266G、272H、385S、386Q、547S、709A、710N、716D、717N、718N、720L和/或722T处的氨基酸取代。

[0222] 本文还提供了AAV衣壳蛋白, 其包含在SEQ ID NO:5 (AAV5衣壳蛋白; VP1编号) 的残基244N、246Q、248R、249E、250I、251K、252S、253G、254S、255V、256D、263Y、377E、378N、453L、456R、532Q、533P、535N、536P、537G、538T、539T、540A、541T、542Y、543L、546N、653V、654P、656S、697Q、698F、704D、705S、706T、707G、708E、709Y和/或710R处的氨基酸取代。

[0223] 本文还提供了AAV衣壳蛋白, 其包含以任何组合在SEQ ID NO:5 (AAV5衣壳蛋白; VP1编号) 的残基248R、316V、317Q、318D、319S、443N、530N、531S、532Q、533P、534A、535N、540A、541T、542Y、543L、545G、546N、697Q、704D、706T、708E、709Y和/或710R处的氨基酸取代。

[0224] 本文还提供了AAV衣壳蛋白, 其包含以任何组合在SEQ ID NO:6 (AAV6衣壳蛋白;

VP1编号)的残基264S、266G、269N、272H、457Q、588S和/或589T处的氨基酸取代。

[0225] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含以任何组合在SEQ ID NO:8 (AAV8衣壳蛋白; VP1编号)的残基457T、459N、496G、499N、500N、589Q、590N和/或592A处的氨基酸取代。

[0226] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含以任何组合在SEQ ID NO:9 (AAV9衣壳蛋白; VP1编号)的残基451I、452N、453G、454S、455G、456Q、457N和/或458Q处的氨基酸取代。

[0227] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的S472R取代。

[0228] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的V473D取代。

[0229] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的N500E取代。

[0230] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的A456T、Q457T、N458Q和K459S取代。

[0231] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的T492S和K493A取代。

[0232] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的S586R、S587G、S588N和T589R取代。

[0233] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的A456T、Q457T、N458Q、K459S、T492S和K493A取代。

[0234] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的A456T、Q457T、N458Q、K459S、S586R、S587G、S588N和T589R取代。

[0235] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的T492S、K493A、S586R、S587G、S588N和T589R取代。

[0236] 本文还提供了AAV衣壳蛋白,其包含在SEQ ID NO:1 (AAV1衣壳蛋白; VP1编号)的氨基酸序列中的A456T、Q457T、N458Q、K459S、T492S、K493A、S586R、S587G、S588N和T589R取代。

[0237] 本发明进一步提供了AAV衣壳蛋白,其以任何组合包含本发明的一个或多个氨基酸取代。例如,本文所述的任何给定血清型的AAV衣壳蛋白可以单独或以任何组合包含在针对CAM1、CAM3、CAM4-1、CAM4-2、CAM5、CAM6、CAM7、CAM8、CAM9-1和/或CAM9-2标识的氨基酸残基处的取代(列于表5中)。作为一个进一步实例,第一血清型的AAV衣壳可以包含氨基酸取代,其引入定义不同AAV血清型的CAM区域的残基,所述不同AAV血清型可以是第二、第三、第四AAV血清型等。不同AAV血清型的CAM区域可以以任何组合存在于第一AAV血清型上。该累积方法生成新型AAV毒株,其呈现会逃避中和抗体的可变抗原表面拓扑结构。作为一个具体的非限制性实例,AAV1血清型衣壳蛋白可以以任何组合包含来自不同第二AAV血清型的内源或突变的CAM1区域和不同第三血清型的内源或突变的CAM3区域和不同第四血清型的内源或突变的CAM4区域,等等,如本领域普通技术人员将认识到的。

[0238] 在具体实施方案中,本发明的修饰的病毒衣壳蛋白不限于AAV衣壳蛋白,其中来自一种AAV衣壳蛋白的氨基酸被取代至另一种AAV衣壳蛋白中,并且取代和/或插入的氨基酸可以来自任何来源,并且可以进一步是天然存在的或部分或完全合成的。

[0239] 如本文所述,来自许多AAV的衣壳蛋白的核酸和氨基酸序列是本领域已知的。因

此,对于任何其他AAV,可以容易地确定“对应”于天然AAV衣壳蛋白的氨基酸位置的氨基酸(例如,通过使用序列比对)。

[0240] 本发明考虑,本发明的修饰的衣壳蛋白可以通过修饰现在已知或以后发现的任何AAV的衣壳蛋白来生产。进一步地,待修饰的AAV衣壳蛋白可以是天然存在的AAV衣壳蛋白(例如AAV2、AAV3a或3b、AAV4、AAV5、AAV8、AAV9、AAV10或AAV11衣壳蛋白或表1中所示的任何AAV),但不限于此。本领域技术人员将理解,对AAV衣壳蛋白的各种操作是本领域已知的,并且本发明不限于天然存在的AAV衣壳蛋白的修饰。例如,待修饰的衣壳蛋白与天然存在的AAV相比可能已经具有改变(例如,衍生自天然存在的AAV衣壳蛋白,例如AAV2、AAV3a、AAV3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12或现在已知或后来发现的任何其他AAV)。此类AAV衣壳蛋白也在本发明的范围内。

[0241] 因此,在具体实施方案中,待修饰的AAV衣壳蛋白可以衍生自天然存在的AAV,但进一步包含被插入和/或取代至衣壳蛋白中和/或已经通过缺失一个或多个氨基酸而被改变的一个或多个外源序列(例如,对于天然病毒是外源的)。

[0242] 因此,当在本文中提及特定AAV衣壳蛋白(例如,AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10或AAV11衣壳蛋白或来自表1中所示的任何AAV的衣壳蛋白,等)时,其意图涵盖天然衣壳蛋白以及除了本发明的修饰以外具有改变的衣壳蛋白。此类改变包括取代、插入和/或缺失。在具体实施方案中,与天然AAV衣壳蛋白序列相比,所述衣壳蛋白包含(除了本发明的插入以外)其中插入的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个、少于20个、少于30个、少于40个、少于50个、少于60个或少于70个氨基酸。在本发明的实施方案中,与天然AAV衣壳蛋白序列相比,所述衣壳蛋白包含(除了根据本发明的氨基酸取代以外)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个、少于20个、少于30个、少于40个、少于50个、少于60个或少于70个氨基酸取代。在本发明的实施方案中,与天然AAV衣壳蛋白序列相比,所述衣壳蛋白包含(除了本发明的氨基酸缺失以外)1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个、少于20个、少于30个、少于40个、少于50个、少于60个或少于70个氨基酸的缺失。

[0243] 因此,例如,术语“AAV2衣壳蛋白”包括具有天然AAV2衣壳蛋白序列(参见GenBank登录号AAC03780)的AAV衣壳蛋白以及在天然AAV2衣壳蛋白序列中包含取代、插入和/或缺失的那些(如前述段落中所述)。

[0244] 在具体实施方案中,所述AAV衣壳蛋白具有天然AAV衣壳蛋白序列或与天然AAV衣壳蛋白序列具有至少约90%、95%、97%、98%或99%相似性或同一性的氨基酸序列。例如,在具体实施方案中,“AAV2”衣壳蛋白涵盖天然AAV2衣壳蛋白序列以及与天然AAV2衣壳蛋白序列具有至少约90%、95%、97%、98%或99%相似性或同一性的序列。

[0245] 确定两个或更多个氨基酸序列之间的序列相似性或同一性的方法是本领域已知的。序列相似性或同一性可以使用本领域已知的标准技术来确定,所述标准技术包括但不限于Smith&Waterman,Adv.Appl.Math.2,482(1981)的局部序列同一性算法,Needleman&Wunsch,J.Mol.Biol.48,443(1970)的序列同一性比对算法,Pearson&Lipman,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85,2444(1988)的相似性搜索方法,这些算法的计算机化实施(Wisconsin Genetics软件包,Genetics Computer Group,575 Science Drive,Madison,WI中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA),由Devereux等人,Nucl.Acid Res.12,387-395

(1984) 描述的Best Fit序列程序,或通过检查。

[0246] 另一种合适的算法是BLAST算法,其描述于Altschul等人,J.Mol.Biol.215,403-410,(1990)和Karlin等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90,5873-5787(1993)。一种特别有用的BLAST程序是从Altschul等人,Methods in Enzymology,266,460-480(1996);<http://blast.wustl.edu/blast/README.html>获得的WU-BLAST-2程序。WU-BLAST-2使用几个搜索参数,其可以任选地被设置为默认值。所述参数是动态值,并且由程序本身根据特定序列的组成和特定数据库(针对所述特定数据库搜索目标序列)的组成来确定;然而,可以调整所述值以增加灵敏度。

[0247] 进一步地,额外有用的算法是如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25,3389-3402所报道的空位BLAST(gapped BLAST)。

[0248] 本发明还提供了包含本发明的修饰的AAV衣壳蛋白、基本上由其组成或由其组成的病毒衣壳。在具体实施方案中,所述病毒衣壳是细小病毒衣壳,其可以进一步是自主性细小病毒衣壳或依赖病毒衣壳。任选地,所述病毒衣壳是AAV衣壳。在具体实施方案中,所述AAV衣壳是AAV1、AAV2、AAV3a、AAV3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛AAV、禽AAV或现在已知或后来鉴定的任何其他AAV。AAV血清型的非限制性列表显示于表1中。本发明的AAV衣壳可以是表1中列出的任何AAV血清型或通过一个或多个插入、取代和/或缺失而衍生自前述任一种的AAV血清型。

[0249] 修饰的病毒衣壳可用作“衣壳媒介物”,如例如在美国专利号5,863,541中所述。可被修饰的病毒衣壳包装并转移到细胞中的分子包括异源DNA、RNA、多肽、有机小分子、金属或其组合。

[0250] 异源分子被定义为并未在AAV感染中天然发现的那些,例如,未被野生型AAV基因组编码的那些。进一步地,治疗有用的分子可以与嵌合病毒衣壳外面缔合,用于将分子转移至宿主靶细胞中。此类缔合的分子可以包括DNA、RNA、小有机分子、金属、碳水化合物、脂质和/或多肽。在本发明的一个实施方案中,将所述治疗有用的分子与衣壳蛋白共价连接(即缀合或化学偶联)。将分子共价连接的方法是本领域技术人员已知的。

[0251] 本发明的修饰的病毒衣壳在产生针对新的衣壳结构的抗体中也找到用途。作为进一步的替代方案,可将外源氨基酸序列插入修饰的病毒衣壳,用于将抗原呈递给细胞,例如用于施用于受试者以产生对外源氨基酸序列的免疫应答。

[0252] 在其他实施方案中,可以在施用递送编码目标多肽或功能性RNA的核酸的病毒载体之前和/或同时(例如,在彼此的数分钟或数小时内)施用病毒衣壳以阻断某些细胞位点。例如,可以递送本发明的衣壳以阻断肝细胞上的细胞受体,并且可以随后或同时施用递送载体,这可以减少肝细胞的转导,并且增强其他靶标(例如骨骼、心脏和/或膈肌)的转导。

[0253] 根据代表性实施方案,可以在根据本发明的修饰的病毒载体之前和/或同时将修饰的病毒衣壳施用于受试者。进一步地,本发明提供了包含本发明的修饰的病毒衣壳的组合物和药物制剂;任选地,所述组合物还包含本发明的修饰的病毒载体。

[0254] 本发明也提供编码本发明的修饰的病毒衣壳和衣壳蛋白的核酸(任选地,分离的核酸)。进一步提供的是包含所述核酸的载体和包含本发明的核酸和/或载体的细胞(在体内或在培养中)。作为一个实例,本发明提供了病毒载体,其包含:(a)本发明的修饰的AAV衣壳;和(b)包含至少一个末端重复序列的核酸,其中所述核酸由AAV衣壳包裹。

[0255] 其他合适的载体包括但不限于病毒载体(例如腺病毒、AAV、疱疹病毒、牛痘、痘病毒、杆状病毒等)、质粒、噬菌体、YAC、BAC等。此类核酸、载体和细胞可用作例如用于产生如本文所述的修饰的病毒衣壳或病毒载体的试剂(例如,辅助包装构建体或包装细胞)。

[0256] 可以使用本领域已知的任何方法,例如通过从杆状病毒表达(Brown等人,(1994) *Virology* 198:477-488)来产生根据本发明的病毒衣壳。

[0257] 对根据本发明的AAV衣壳蛋白的修饰是“选择性”修饰。该方法与用AAV血清型之间的整个亚基或大结构域交换的先前工作形成对比(参见例如国际专利公开WO 00/28004和Hauck等人,(2003) *J.Virology* 77:2768-2774)。在具体实施方案中,“选择性”修饰导致少于约20、18、15、12、10、9、8、7、6、5、4或3个连续氨基酸的插入和/或取代和/或缺失。

[0258] 本发明的修饰的衣壳蛋白和衣壳可以进一步包含现在已知或后来鉴定的任何其他修饰。

[0259] 例如,本发明的AAV衣壳蛋白和病毒衣壳可以是嵌合的,因为它们可以包含来自另一种病毒(任选地另一种细小病毒或AAV)的衣壳亚基的全部或一部分,例如如国际专利公开WO 00/28004中所述。

[0260] 在本发明的一些实施方案中,所述病毒衣壳可以是靶向的病毒衣壳,其包含指导病毒衣壳与存在于期望靶组织上的细胞-表面分子相互作用的靶向序列(例如,取代或插入病毒衣壳中)(参见例如,国际专利公开WO 00/28004和Hauck等人,(2003) *J.Virology* 77:2768-2774);Shi等人, *Human Gene Therapy* 17:353-361 (2006) [描述在AAV衣壳亚基的位置520和/或584插入整联蛋白受体结合基序RGD];和美国专利号7,314,912[描述在AAV2衣壳亚基的氨基酸位置447、534、573和587之后插入含有RGD基序的P1肽])。AAV衣壳亚基内耐受插入的其他位置是本领域已知的(例如,Grifman等人, *Molecular Therapy* 3:964-975 (2001) 描述的位置449和588)。

[0261] 例如,本发明的病毒衣壳可以对于某些目标靶组织(例如肝、骨骼肌、心脏、膈肌、肾、脑、胃、肠、皮肤、内皮细胞和/或肺)具有相对低效的向性。可以将靶向序列有利地并入这些低转导载体中,由此为病毒衣壳赋予期望的向性和任选对特定组织的选择性向性。包含靶向序列的AAV衣壳蛋白、衣壳和载体例如描述于国际专利公开WO 00/28004中。作为另一个实例,如Wang等人, *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 35:225-49 (2006))描述的一个或多个天然存在的氨基酸可以作为将低转导载体重新指导至期望的靶组织的方式在正交位点处并入本发明的AAV衣壳亚基中。这些非天然氨基酸可以有利地用于将目标分子化学连接至AAV衣壳蛋白,包括但不限于:聚糖(甘露糖-树突细胞靶向);用于靶向递送至特定癌细胞类型的RGD、铃蟾肽或神经肽;靶向至特定细胞表面受体诸如生长因子受体、整联蛋白等的选自噬菌体展示的RNA适体或肽。化学修饰氨基酸的方法是本领域已知的(参见例如, Greg T.Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, 第1版, Academic Press, 1996)。

[0262] 在一些实施方案中,所述靶向序列可以是指导感染至特定细胞类型的病毒衣壳序列(例如,自主性细小病毒衣壳序列、AAV衣壳序列或任何其他病毒衣壳序列)。

[0263] 作为另一个非限制性实例,可以将肝素结合结构域(例如,呼吸道合胞病毒肝素结合结构域)插入或取代至通常不结合HS受体的衣壳亚基(例如AAV4、AAV5)以便为所得突变体赋予肝素结合。

[0264] B19使用红细胞糖苷酯作为其受体来感染原代红细胞祖细胞(Brown等人,(1993)

Science 262:114)。B19的结构已被确定为8 Å分辨率(Agbandje-McKenna等人,(1994)Virology 203:106)。结合红细胞糖苷酯的B19衣壳的区域已经被定位在氨基酸399-406之间(Chapman等人,(1993)Virology 194:419),环出区域已经被定位在β-桶状结构E和F之间(Chipman等人,(1996)Proc.Nat.Acad.Sci.USA 93:7502)。因此,B19衣壳的红细胞糖苷酯受体结合结构域可被取代至本发明的AAV衣壳蛋白中,以将病毒衣壳或包含其的病毒载体靶向至红细胞样细胞。

[0265] 在一些实施方案中,所述外源靶向序列可以是编码改变包含修饰的AAV衣壳蛋白的病毒衣壳或病毒载体的向性的肽的任何氨基酸序列。在具体实施方案中,所述靶向肽或蛋白可以是天然存在的,或者可替代地是完全或部分合成的。示例性靶向序列包括结合细胞表面受体和糖蛋白的配体和其他肽,诸如RGD肽序列、缓激肽、激素、肽生长因子(例如,表皮生长因子、神经生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子I和II等)、细胞因子、黑素细胞激素(例如α、β或γ)、神经肽和内啡肽等,以及其保留将细胞靶向至其同源受体的能力的片段。其他说明性的肽和蛋白包括P物质、角质形成细胞生长因子、神经肽Y、胃泌素释放肽、白介素2、鸡蛋清溶菌酶、促红细胞生成素、促性腺激素释放激素、皮质抑素、β-内啡肽、亮内啡肽、强啡肽B、α-新-内啡肽、血管紧张素、肺炎球菌素、血管活性肠肽、神经降压素、胃动素及其片段,如上所述。作为又一个进一步替代实施方案,来自毒素(例如破伤风毒素或蛇毒素,诸如α-银环蛇毒素等)的结合结构域可以作为靶向序列被取代至衣壳蛋白中。在又另一个代表性实施方案中,AAV衣壳蛋白可以通过将如Cleves(Current Biology 7:R318(1997))所述的“非经典”输入/输出信号肽(例如,成纤维细胞生长因子-1和-2、白介素1、HIV-1 Tat蛋白、疱疹病毒VP22蛋白等)取代至AAV衣壳蛋白中来修饰。还涵盖指导特定细胞摄取的肽基序,例如FVFLP(SEQ ID NO:162)肽基序触发肝细胞摄取。

[0266] 噬菌体展示技术以及本领域已知的其他技术可用于鉴定识别任何目标细胞类型的肽。

[0267] 所述靶向序列可以编码靶向至细胞表面结合位点、包括受体(例如,蛋白、碳水化合物、糖蛋白或蛋白聚糖)的任何肽。细胞表面结合位点的实例包括但不限于硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素和其他糖胺聚糖、粘蛋白上发现的唾液酸部分、糖蛋白和神经节苷脂、MHC I糖蛋白、膜糖蛋白上发现的碳水化合物组分,包括甘露糖、N-乙酰基-半乳糖胺、N-乙酰基-葡萄糖胺、岩藻糖、半乳糖等。

[0268] 在具体实施方案中,将硫酸乙酰肝素(HS)或肝素结合结构域取代至病毒衣壳中(例如,在否则不结合HS或肝素的AAV衣壳中)。本领域已知HS/肝素结合由富含精氨酸和/或赖氨酸的“碱性贴剂”介导。在示例性实施方案中,可以采用在基序BXXB(SEQ ID NO:163)之后的序列,其中“B”是碱性残基并且X是中性和/或疏水性的。作为一个非限制性实例,BXXB可以是RGNR(SEQ ID NO:164)。作为另一个非限制性实例,用BXXB取代天然AAV2衣壳蛋白中的氨基酸位置262至265或另一种AAV血清型的衣壳蛋白中的对应位置。

[0269] 合适的靶向序列的其他非限制性实例包括由Müller等人,Nature Biotechnology 21:1040-1046(2003)鉴别的靶向冠状动脉内皮细胞的肽(共有序列NSVRDL(G/S)(SEQ ID NO:165)、PRSVTVP(SEQ ID NO:166)、NSVSSX(S/A)(SEQ ID NO:167);由Grifman等人,Molecular Therapy 3:964-975(2001)所述的肿瘤靶向肽(例如,NGR,NGRAHA,SEQ ID NO:

168) ;由Work等人,Molecular Therapy 13:683-693(2006)所述的肺或脑靶向序列(QPEHSST;SEQ ID NO:169,VNTANST;SEQ ID NO:170,HGPMQKS;SEQ ID NO:171,PHKPPLA;SEQ ID NO:172,IKNNEMW;SEQ ID NO:173,RNLDTPM;SEQ ID NO:174,VDSHRQS;SEQ ID NO:175,YDSKTKT;SEQ ID NO:176,SQLPHQK;SEQ ID NO:177,STMQQNT;SEQ ID NO:178,TERYMTQ;SEQ ID NO:179,QPEHSST;SEQ ID NO:180,DASLSTS;SEQ ID NO:181,DLPNKKT;SEQ ID NO:182,DLTAARL;SEQ ID NO:183,EPHQFNY;SEQ ID NO:184,EPQSNHT;SEQ ID NO:185,MSSWPSQ;SEQ ID NO:186,NPKHNAT;SEQ ID NO:187,PDGMRTT;SEQ ID NO:188,PNNNKTT;SEQ ID NO:189,QSTTHDS;SEQ ID NO:190,TGSKQKQ;SEQ ID NO:191,SLKHQAL;SEQ ID NO:192和SPIDGEQ;SEQ ID NO:193) ;由Hajitou等人,TCM 16:80-88(2006)描述的血管靶向序列(WIFPWIQL;SEQ ID NO:194,CDCRGDCFC;SEQ ID NO:195,CNGRC;SEQ ID NO:196,CPRECES;SEQ ID NO:197,GSL,CTTHWGFTLC;SEQ ID NO:198,CGRRAGGSC;SEQ ID NO:199,CKGGRAKDC;SEQ ID NO:200和CVPELGHEC;SEQ ID NO:201) ;由Koivunen等人,J.Nucl.Med.40:883-888(1999)所述的靶向肽(CRRETAWAK;SEQ ID NO:202,KGD,VSWFSHRYSPFAVS;SEQ ID NO:203,GYRDGYAGPILYN;SEQ ID NO:204,XXXY*XXX(SEQ ID NO:205) [其中Y*是磷酸化-Tyr],Y*E/MNW;SEQ ID NO:206,RPLPPLP;SEQ ID NO:207,APPLPPR;SEQ ID NO:208,DVFYPYPYASGS;SEQ ID NO:209,MYWYPY;SEQ ID NO:210,DITWDQLWDLMK;SEQ ID NO:211,CWDD(G/L)WLC;SEQ ID NO:212,EWCEYLGGYLRCYA;SEQ ID NO:213,YXCXXGPXTWCXCP;SEQ ID NO:214,IEGPTLRQWLAARA;SEQ ID NO:215,LWXX(Y/W/F/H);SEQ ID NO:216,XFXXYLW;SEQ ID NO:217,SSIISHFRWGLCD;SEQ ID NO:218,MSRPACPPNDKYE;SEQ ID NO:219,CLRSRGRC;SEQ ID NO:220,CHWMFSPWC;SEQ ID NO:221,WXXF;SEQ ID NO:222,CSSRLDAC;SEQ ID NO:223,CLPVASC;SEQ ID NO:224,CGFECVRQCPERC;SEQ ID NO:225,CVALCREACGEGC;SEQ ID NO:226,SWCEPGWCR;SEQ ID NO:227,YSGKWGW;SEQ ID NO:228,GLSGGRS;SEQ ID NO:229,LMLPRAD;SEQ ID NO:230,CSCFRDVCC;SEQ ID NO:231,CRDVSVIC;SEQ ID NO:232,CNGRC;SEQ ID NO:233和GSL) ;和由Newton&Deutscher,Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology,第145-163页,Springer-Verlag,Berlin(2008)所述的肿瘤靶向肽(MARSGL;SEQ ID NO:234,MARAKE;SEQ ID NO:235,MSRTMS;SEQ ID NO:236,KCCYSL;SEQ ID NO:237,WRR,WKR,WVR,WVK,VIK,WTR,WVL,WLL,WRT,WRG,WVS,WVA,MYWGDSHLQYWYE;SEQ ID NO:238,MQLPLAT;SEQ ID NO:239,EWLS;SEQ ID NO:240,SNEW;SEQ ID NO:241,TNYL;SEQ ID NO:242,WIFPWIQL;SEQ ID NO:243,WDLAWMFRLPVG;SEQ ID NO:244,CTVALPGGYVRVC;SEQ ID NO:245,CVPELGHEC;SEQ ID NO:246,CGRRAGGSC;SEQ ID NO:247,CVAYCIEHHCWTC;SEQ ID NO:248,CVFAHNYDYLVC;SEQ ID NO:249,和CVFTSNYAF;SEQ ID NO:250,VHSPNKK;SEQ ID NO:251,CDRGDCFC;SEQ ID NO:252,CRGDGWC;SEQ ID NO:253,XRGCDX;SEQ ID NO:254,PXX(S/T);SEQ ID NO:255,CTTHWGFTLC;SEQ ID NO:256,SGKGPRQITAL;SEQ ID NO:257,A(A/Q)(N/A)(L/Y)(T/V/M/R)(R/K);SEQ ID NO:258,VYMSPF;SEQ ID NO:259,MQLPLAT;SEQ ID NO:260,ATWLPPR;SEQ ID NO:261,HTMYYHYQHHL;SEQ ID NO:262,SEVGCRAGPLQWLCEKYFG;SEQ ID NO:263,CGLLPVGRPDRNVWRWLC;SEQ ID NO:264,CKGQCDRFKGLPWEC;SEQ ID NO:265,SGRSA;SEQ ID NO:266,WGFP;SEQ ID NO:267,LWXXAr[Ar=Y,W,F,H];SEQ ID NO:216,XFXXYLW;SEQ ID NO:268,AEPMPHSLNFSQYLWYT;SEQ ID NO:269,WAY(W/F)SP;SEQ ID NO:270,IELLQAR;SEQ

ID NO:271,DITWDQLWDLMK;SEQ ID NO:272,AYTKCSRQWRTCMTH;SEQ ID NO:273,PQNSKIPGPTFLDPH;SEQ ID NO:274,SMEPALPDWWWKMFK;SEQ ID NO:275,ANTPCGPYTHDCPVKR;SEQ ID NO:276,TACHQHVRMVRP;SEQ ID NO:277,VPWMEPAYQRFL;SEQ ID NO:278,DPRATPGS;SEQ ID NO:279,FRPNRAQDYNTN;SEQ ID NO:280,CTKNSYLMC;SEQ ID NO:281,C(R/Q)L/RT(G/N)XXG(A/V)GC;SEQ ID NO:282,CPIEDRPMC;SEQ ID NO:283,HEWSY LAPYPWF;SEQ ID NO:284,MCPKHPLGC;SEQ ID NO:285,RMWPSSTVNLSAGRR;SEQ ID NO:286,SAKTAVSQRVWLPSHRGGEP;SEQ ID NO:287,KSREHVNN SACPSKRITAAL;SEQ ID NO:288,EGFR;SEQ ID NO:289,RVS,AGS,AGLGVR;SEQ ID NO:290,GGR,GGL,GSV,GVS,GTRQGH TMRLGVSDG;SEQ ID NO:291,IAGLATPGWSHWLAL;SEQ ID NO:292,SMSIARL;SEQ ID NO:293,HTFEPGV;SEQ ID NO:294,NTSLKRISNKRI RRK;SEQ ID NO:295,LRIKRKRRKKTRK;SEQ ID NO:296,GGG,GFS,LWS,EGG,LLV,LSP,LBS,AGG,GRR,GGH和GTV)。

[0270] 作为又一个进一步实施方案,所述靶向序列可以是可以用于与另一种靶向进入细胞的分子化学偶联的肽(例如,可以包含可以通过它们的R基团化学偶联的精氨酸和/或赖氨酸残基)。

[0271] 作为另一个实施方案,本发明的AAV衣壳蛋白或病毒衣壳可以包含如WO 2006/066066中所述的突变。例如,所述衣壳蛋白可以包含天然AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置263、705、708和/或716处的选择性氨基酸取代或来自另一种AAV血清型的衣壳蛋白中的相应改变。

[0272] 另外或可替代地,在代表性实施方案中,衣壳蛋白、病毒衣壳或载体包含直接在AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置264之后的选择性氨基酸插入或来自其他AAV的衣壳蛋白的相应改变。“直接在氨基酸位置X之后”意指插入紧紧在指定氨基酸位置之后(例如,“氨基酸位置264之后”指示在位置265处的点插入或更大的插入,例如从位置265至268等)。

[0273] 此外,在代表性实施方案中,本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体可以包含氨基酸修饰,诸如PCT公开号WO 2010/093784(例如,2i8)和/或PCT公开号WO 2014/144229(例如,双重聚糖)中所述。

[0274] 在本发明的一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体相对于本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体来源的AAV血清型的转导效力可以具有等效或增强的转导效力。在本发明的一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体相对于本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体来源的AAV血清型的转导效力可以具有降低的转导效力。在本发明的一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体相对于本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体来源的AAV血清型的向性可以具有等效或增强的向性。在本发明的一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体相对于本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体来源的AAV血清型的向性可以具有改变或不同的向性。

[0275] 在本发明的一些实施方案中,本发明的衣壳蛋白、病毒衣壳或载体可以具有或被工程改造成具有对脑组织的向性。

[0276] 本发明的前述实施方案可用于将异源核酸递送至细胞或受试者,如本文所述。例如,修饰的载体可用于治疗如本文所述的溶酶体贮积症诸如粘多糖贮积症(例如斯莱综合征[β -葡糖醛酸苷酶]、胡尔勒综合征[α -L-艾杜糖醛酸酶]、沙伊综合征[α -L-艾杜糖醛酸酶]、胡-射二氏(Hurler-Scheie)综合征[α -L-艾杜糖醛酸酶]、亨特氏综合征[艾杜糖醛酸

硫酸酯酶]、圣菲利波综合征A[肝素碘酰胺酶]、B[N-乙酰氨基葡萄糖苷酶]、C[乙酰-CoA: α -氨基葡萄糖苷乙酰基转移酶]、D[N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶]、莫尔基奥氏综合征A[半乳糖-6-硫酸盐硫酸酯酶]、B[β -半乳糖苷酶]、马-兰二氏(Maroteaux-Lamy)综合征[N-乙酰氨基半乳糖-4-硫酸酯酶]等)、法布里病(α -半乳糖苷酶)、戈谢病(葡萄糖脑苷脂酶)、或糖原贮积症(例如庞贝氏症;溶酶体酸性 α -葡萄糖苷酶)。

[0277] 本领域技术人员将理解,对于一些AAV衣壳蛋白,相应的修饰将是插入和/或取代,这取决于相应的氨基酸位置是否部分或完全存在于病毒中,或者可替代地完全不存在。同样,当修饰除了AAV2以外的AAV时,特定氨基酸位置可能不同于AAV2中的位置(参见例如,表4)。如本文别处所讨论,使用众所周知的技术,相应的氨基酸位置对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0278] 许多其他AAV中对应位置的非限制性实例显示于表4(位置2)中。在具体实施方案中,氨基酸插入或取代是苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸或苯丙氨酸(除了在该位置分别具有苏氨酸、谷氨酸或苯丙氨酸的AAV以外)。

[0279] 在其他代表性实施方案中,本发明的修饰的衣壳蛋白或病毒衣壳进一步包含一个或多个如WO 2007/089632中所述的突变(例如,AAV2衣壳蛋白的氨基酸位置531或来自另一种AAV的衣壳蛋白的相应位置处的E→K突变)。

[0280] 在进一步实施方案中,修饰的衣壳蛋白或衣壳可以包含如WO 2009/108274中所述的突变。

[0281] 作为另一种可能性,AAV衣壳蛋白可以包含如Zhong等人(Virology 381:194-202(2008); Proc.Nat.Acad.Sci.105:7827-32(2008))所述的突变。例如,AAV衣壳蛋白可以在氨基酸位置730处包含Y→F突变。

[0282] 上述修饰可以彼此组合和/或与现在已知或后来发现的任何其它修饰组合并入本发明的衣壳蛋白或衣壳中。

[0283] 表4

血清型	位置 1	位置 2
AAV1	A263X	T265X
AAV2	Q263X	-265X
AAV3A	Q263X	-265X
AAV3B	Q263X	-265X
AAV4	S257X	-259X
AAV5	G253X	V255X
AAV6	A263X	T265X
AAV7	E264X	A266X
AAV8	G264X	S266X
AAV9	S263X	S265X
其中: (X) → 对任何氨基酸的突变; (-) → 任何氨基酸的插入		
注: 位置2插入物通过插入位置指示		

[0284] 本发明还涵盖了包含本发明的修饰的衣壳蛋白和衣壳的病毒载体。在具体实施方案中,病毒载体是细小病毒载体(例如包含细小病毒衣壳和/或载体基因组),例如AAV载体(例如包含AAV衣壳和/或载体基因组)。在代表性实施方案中,病毒载体含有包含本发明的修饰的衣壳亚基的修饰的AAV衣壳和载体基因组。

[0285] 例如,在代表性实施方案中,病毒载体包含:(a)包含本发明的修饰的衣壳蛋白的修饰的病毒衣壳(例如修饰的AAV衣壳);(b)包含末端重复序列(例如AAV TR)的核酸,其中

包含末端重复序列的所述核酸由修饰的病毒衣壳包裹。核酸可以任选包含两个末端重复(例如两个AAV TR)。

[0286] 在代表性实施方案中,病毒载体是包含编码目的多肽或功能RNA的异源核酸的重组病毒载体。重组病毒载体在下文更详细地描述。

[0287] 在具体实施方案中,本发明的病毒载体(i)与通过不含修饰的衣壳蛋白的病毒载体的转导水平相比,具有降低的肝转导;(ii)与通过不具有修饰的衣壳蛋白的病毒载体观察到的水平相比,表现出病毒载体在动物受试者中增强的全身转导;(iii)与不具有修饰的衣壳蛋白的病毒载体的运动水平相比,证明经内皮细胞的运动增强,和/或(iv)表现出肌肉组织(例如骨骼肌、心肌和/或膈肌)的转导的选择性增强,和/或(v)与不具有修饰的衣壳蛋白的病毒载体转导水平相比,脑组织(例如神经元)的转导减少。在具体实施方案中,病毒载体具有朝向肌肉的全身转导,例如转导遍及全身的多重骨骼肌群,并且任选转导心肌和/或膈肌。

[0288] 本领域技术人员应当理解本发明的修饰的衣壳蛋白、病毒衣壳和病毒载体排除在其天然状态下在指定位置处具有指示氨基酸的那些衣壳蛋白、衣壳和病毒载体(即,不是突变体)。

[0289] 生产病毒载体的方法。

[0290] 本发明进一步提供了生产本发明的病毒载体的方法。因此,在一个实施方案中,本发明提供了生产逃避中和抗体的AAV载体的方法,其包括:a)鉴定在AAV衣壳蛋白上形成三维抗原足迹的接触氨基酸残基;b)生成包含(a)中鉴定的接触氨基酸残基的氨基酸取代的AAV衣壳蛋白的文库;c)从(b)的AAV衣壳蛋白的文库产生包含衣壳蛋白的AAV颗粒;d)在可发生感染和复制的条件下使(c)的AAV颗粒与细胞接触;e)选择可以完成至少一个感染周期并复制成与对照AAV颗粒相似的滴度的AAV颗粒;f)在可发生感染和复制的条件下使(e)中选择的AAV颗粒与中和抗体和细胞接触;和g)选择未被(f)的中和抗体中和的AAV颗粒。用于鉴定接触氨基酸残基的方法的非限制性实例包括肽表位作图和/或低温-电子显微镜术。

[0291] 三维抗原足迹内的抗体接触残基的解析和鉴定允许其随后通过随机、理性和/或简并诱变进行修饰以生成可通过进一步选择和/或筛选鉴定的逃避抗体的AAV衣壳。

[0292] 因此,在一个进一步实施方案中,本发明提供了生产逃避中和抗体的AAV载体的方法,其包括:a)鉴定在AAV衣壳蛋白上形成三维抗原足迹的接触氨基酸残基;b)通过随机、理性和/或简并诱变生成包含(a)中鉴定的接触氨基酸残基的氨基酸取代的AAV衣壳蛋白;c)从(b)的AAV衣壳蛋白产生包含衣壳蛋白的AAV颗粒;d)在可发生感染和复制的条件下使(c)的AAV颗粒与细胞接触;e)选择可以完成至少一个感染周期并复制成与对照AAV颗粒相似的滴度的AAV颗粒;f)在可发生感染和复制的条件下使(e)中选择的AAV颗粒与中和抗体和细胞接触;和g)选择未被(f)的中和抗体中和的AAV颗粒。

[0293] 用于鉴定接触氨基酸残基的方法的非限制性实例包括肽表位作图和/或低温-电子显微镜术。通过随机、理性和/或简并诱变生成包含接触氨基酸残基的氨基酸取代的AAV衣壳蛋白的方法是本领域已知的。

[0294] 这种综合方法呈现了一种平台技术,其可应用于修饰任何AAV衣壳。该平台技术的应用产生衍生自原始AAV衣壳模板的AAV抗原变体,而不损失转导效力。作为一种优势和益处,该技术的应用将扩大有资格用AAV载体基因治疗的患者组群。

[0295] 在一个实施方案中,本发明提供了生产病毒载体的方法,该方法包括对细胞提供:(a)包含至少一个TR序列(例如AAV TR序列)的核酸模板,和(b)对于核酸模板复制和包入AAV衣壳内足够的AAV序列(例如编码本发明的AAV衣壳的AAV rep序列和AAV cap序列)。任选地,核酸模板进一步包含至少一种异源核酸序列。在具体实施方案中,核酸模板包含两个AAV ITR序列,其位于异源核酸序列(如果存在的话)的5' 和3',尽管它们无需与之直接邻接。

[0296] 核酸模板以及AAV rep和cap序列在这样的条件下提供,使得在细胞中产生包含在AAV衣壳内包装的核酸模板的病毒载体。该方法可以进一步包括从细胞中收集病毒载体的步骤。病毒载体可以从培养基中和/或通过使细胞裂解进行收集。

[0297] 细胞可以是对于AAV病毒复制许可的细胞。可以采用本领域已知的任何合适的细胞。在具体实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。作为另一个选项,细胞可以是反式补充包装细胞系(trans-complementing packaging cell line),其提供从复制缺陷辅助病毒中缺失的功能,例如293细胞或其他E1a反式补充细胞。

[0298] AAV复制和衣壳序列可以通过本领域已知的任何方法提供。目前方案通常在单一质粒上表达AAV rep/cap基因。AAV复制和包装序列无需一起提供,尽管这样做可以是方便的。AAV rep和/或cap序列可以通过任何病毒或非病毒载体提供。例如,rep/cap序列可以通过杂合腺病毒或疱疹病毒载体提供(例如插入缺失的腺病毒载体的E1a或E3区内)。EBV载体还可以用于表达AAV cap和rep基因。该方法的一个优点是EBV载体是附加型,在相继细胞分裂自始至终仍维持高拷贝数(即作为染色体外元件稳定整合到细胞内,指定为“基于EBV的核附加体”,参见Margolski (1992) Curr.Top.Microbiol.Immun. 158:67)。

[0299] 作为进一步的替代方案,可以将rep/cap序列稳定并入细胞内。

[0300] 通常,AAV rep/cap序列不由TR侧接,以预防这些序列的援救和/或包装。

[0301] 核酸模板可以使用本领域已知的任何方法提供给细胞。例如,模板可以由非病毒(例如质粒)或病毒载体供应。在具体实施方案中,核酸模板由疱疹病毒或腺病毒载体供应(例如插入缺失腺病毒的E1a或E3区内)。作为另一个举例说明,Palombo等人(1998) J.Virology 72:5025,描述了携带由AAV TR侧接的报道基因的杆状病毒载体。EBV载体还可以用于如上所述就rep/cap基因而言递送模板。

[0302] 在另一个代表性实施方案中,核酸模板通过复制rAAV病毒提供。在另外其他实施方案中,包含核酸模板的AAV原病毒稳定整合到细胞的染色体内。

[0303] 为了增强病毒滴度,促进生产性AAV感染的辅助病毒功能(例如腺病毒或疱疹病毒)可以提供给细胞。AAV复制所需的辅助病毒序列是本领域已知的。通常,这些序列由辅助腺病毒或疱疹病毒载体提供。或者,腺病毒或疱疹病毒序列可以通过另一种非病毒或病毒载体例如作为非感染性腺病毒小质粒提供,所述非感染性腺病毒小质粒携带促进有效AAV生产的所有辅助基因,如由Ferrari等人(1997) Nature Med. 3:1295;以及美国专利号6,040,183和6,093,570描述的。

[0304] 进一步地,辅助病毒功能可以通过包装细胞提供,所述包装细胞具有在染色体中包埋或作为稳定的染色体外元件维持的辅助序列。一般地,辅助病毒序列不能包装到AAV病毒粒子内,例如不由TR侧接。

[0305] 本领域技术人员应当理解,在单一辅助构建体上提供AAV复制和衣壳序列以及辅

助病毒序列(例如腺病毒序列)可以是有利的。该辅助构建体可以是非病毒或病毒构建体。作为一个非限制性举例说明,辅助构建体可以是包含AAV rep/cap基因的杂合腺病毒或杂合疱疹病毒。

[0306] 在一个具体实施方案中,AAV rep/cap序列和腺病毒辅助序列由单一腺病毒辅助载体供应。该载体还可以进一步包含核酸模板。AAV rep/cap序列和/或rAAV模板可以插入腺病毒的缺失区(例如E1a或E3区)内。

[0307] 在一个进一步的实施方案中,AAV rep/cap序列和腺病毒辅助序列由单一腺病毒辅助载体供应。根据该实施方案,rAAV模板可以作为质粒模板提供。

[0308] 在另一个说明性实施方案中,AAV rep/cap序列和腺病毒辅助序列由单一腺病毒辅助载体供应,并且rAAV模板作为原病毒整合到细胞内。或者,rAAV模板由EBV载体提供,所述EBV载体作为染色体外元件(例如作为基于EBV的核附加体)维持在细胞内。

[0309] 在一个进一步的示例性实施方案中,AAV rep/cap序列和腺病毒辅助序列由单一腺病毒辅助载体提供。rAAV模板可以作为分开的复制病毒载体提供。例如,rAAV模板可以由rAAV颗粒或第二重组腺病毒颗粒提供。

[0310] 根据前述方法,杂合腺病毒载体通常包含对于腺病毒复制和包装足够的腺病毒5'和3'顺式序列(即,腺病毒末端重复和PAC序列)。AAV rep/cap序列和rAAV模板(如果存在的话)包埋在腺病毒骨架中,并且由5'和3'顺式序列侧接,使得这些序列可以包装到腺病毒衣壳内。如上所述,腺病毒辅助序列和AAV rep/cap序列一般不由TR侧接,使得这些序列不包装到AAV病毒粒子内。

[0311] Zhang等人((2001) Gene Ther. 18:704-12)描述了包含腺病毒以及AAV rep和cap基因两者的嵌合辅助者。

[0312] 疱疹病毒还可以用作AAV包装方法中的辅助病毒。编码AAV Rep蛋白的杂合疱疹病毒可以有利地促进可扩大的AAV载体生产方案。表达AAV-2 rep和cap基因的杂合单纯疱疹病毒I型(HSV-1)载体已得到描述(Conway等人(1999) Gene Therapy 6:986和WO 00/17377)。

[0313] 作为进一步的替代方案,本发明的病毒载体可以使用杆状病毒载体在昆虫细胞中产生,以递送rep/cap基因和rAAV模板,如例如Urabe等人(2002) Human Gene Therapy 13: 1935-43中所述。

[0314] 不含污染性辅助病毒的AAV载体储备物可以通过本领域已知的任何方法获得。例如,AAV和辅助病毒可以基于大小容易地区分。AAV还可以基于对于肝素底物的亲和力与辅助病毒分离开(Zolotukhin等人(1999) Gene Therapy 6:973)。可以使用缺失的复制缺陷辅助病毒,使得任何污染性辅助病毒不是有复制能力的。作为进一步的替代方案,可以采用缺乏晚期基因表达的腺病毒辅助者,因为仅需要腺病毒早期基因表达以介导AAV病毒的包装。对于晚期基因表达缺陷的腺病毒突变体是本领域已知的(例如ts100K和ts149腺病毒突变体)。

[0315] 重组病毒载体

本发明的病毒载体可用于在体外、先体外后体内和在体内将核酸递送至细胞。特别地,病毒载体可以有利地用于将核酸递送或转移至动物细胞,包括哺乳动物细胞。

[0316] 任何目标异源核酸序列均可在本发明的病毒载体中递送。目标核酸包括编码多肽的核酸,包括治疗(例如用于医学或兽医学用途)或免疫原性(例如用于疫苗)多肽。

[0317] 治疗多肽包括但不限于囊性纤维化跨膜调节蛋白(CFTR)、抗肌萎缩蛋白(包括小和微小抗肌萎缩蛋白,参见例如Vincent等人(1993)Nature Genetics 5:130;美国专利公开号2003/017131;国际公开WO/2008/088895,Wang等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:13714-13719(2000);和Gregorevic等人Mol.Ther.16:657-64(2008))、肌肉生长抑制素前肽、卵泡抑素、激活素II型可溶性受体、IGF-1、抗炎多肽例如I κ B显性突变体、sarcoSpan、肌营养相关蛋白(utrophin)(Tinsley等人(1996)Nature 384:349)、小肌营养相关蛋白、凝血因子、(例如因子VIII、因子IX、因子X等)、促红细胞生成素,血管抑素、内皮抑素、过氧化氢酶、酪氨酸羟化酶、超氧化物歧化酶、瘦素、LDL受体、脂蛋白脂肪酶、鸟氨酸氨甲酰基转移酶、 β -珠蛋白、 α -珠蛋白、血影蛋白、 α_1 -抗胰蛋白酶、腺苷脱氨酶、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶、 β -葡糖脑苷脂酶、鞘磷脂酶、溶酶体氨基己糖苷酶A、支链酮酸脱氢酶、RP65蛋白、细胞因子(例如 α -干扰素、 β -干扰素、干扰素- γ 、白介素-2、白介素-4、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、淋巴毒素等)、肽生长因子、神经营养因子和激素(例如生长激素、胰岛素、胰岛素样生长因子1和2、血小板来源的生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、神经生长因子、神经营养因子-3和-4、脑来源的神经营养因子、骨形态发生蛋白[包括RANKL和VEGF]、神经胶质来源的生长因子、转化生长因子- α 和- β 等)、溶酶体酸性 α -葡糖苷酶、 α -半乳糖苷酶A、受体(例如肿瘤坏死生长因子 α 可溶性受体)、S100A1、小白蛋白、腺苷酸环化酶6型、调节钙处理的分子(例如PP1的SERCA_{2A}抑制剂1及其片段[例如WO 2006/029319和WO 2007/100465])、影响G蛋白偶联受体激酶2型敲低的分子例如截短的组成型活性bARKct、抗炎因子例如IRAP、抗肌肉生长抑制素蛋白、天冬氨酸酰酶、单克隆抗体(包括单链单克隆抗体;示例性Mab是Herceptin[®]Mab)、神经肽及其片段(例如甘丙肽、神经肽Y(参见US 7,071,172)、血管生成抑制剂例如VasoHibins及其他VEGF抑制剂(例如VasoHibin 2[参见WO JP2006/073052])。其他说明性异源核酸序列编码自杀基因产物(例如胸苷激酶、胞嘧啶脱氨酶、白喉毒素和肿瘤坏死因子),赋予对在癌症疗法中使用的药物抗性的蛋白、肿瘤抑制基因产物(例如p53、Rb、Wt-1)、TRAIL、FAS-配体、以及在有需要的受试者中具有疗效的任何其他多肽。AAV受试者还可以用于递送单克隆抗体和抗体片段,例如针对肌肉生长抑制素的抗体或抗体片段(参见例如Fang等人Nature Biotechnology 23:584-590(2005))。

[0318] 编码多肽的异源核酸序列包括编码报道多肽(例如酶)的那些。报道多肽是本领域已知的,并且包括但不限于绿色荧光蛋白、 β -半乳糖苷酶、碱性磷酸酶、萤光素酶和氯霉素乙酰转移酶基因。

[0319] 任选地,异源核酸编码分泌多肽(例如作为以其天然状态的分泌多肽,或例如通过与如本领域已知的分泌信号序列可操作地结合已工程改造为被分泌的多肽)。

[0320] 或者,在本发明的具体实施方案中,异源核酸可以编码反义核酸,核酶(例如如美国专利号5,877,022中所述),实现剪接体介导的反式剪接的RNA(参见Puttaraju等人(1999)Nature Biotech.17:246;美国专利号6,013,487;美国专利号6,083,702),干扰RNA(RNAi)包括介导基因沉默的siRNA、shRNA或miRNA(参见Sharp等人(2000)Science 287:2431),以及其他非翻译RNA,例如“引导”RNA(Gorman等人(1998)Proc.Nat.Acad.Sci.USA 95:4929;给予Yuan等人的美国专利号5,869,248)等。示例性非翻译RNA包括针对多药抗性(MDR)基因产物的RNAi(例如以治疗和/或预防肿瘤和/或用于施用于心脏以预防通过化学疗法的损害)、针对肌肉生长抑制素的RNAi(例如用于杜兴肌营养不良)、针对VEGF的RNAi

(例如以治疗和/或预防肿瘤)、针对受磷蛋白的RNAi(例如以治疗心血管疾病,参见例如Andino等人J.Gene Med.10:132-142(2008)和Li等人Acta Pharmacol Sin.26:51-55(2005))；受磷蛋白抑制或显性失活分子例如受磷蛋白S16E(例如以治疗心血管疾病,参见例如Hoshijima等人Nat.Med.8:864-871(2002)),针对腺苷激酶的RNAi(例如用于癫痫症),以及针对致病性生物和病毒(例如乙型和/或丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、CMV、单纯疱疹病毒、人乳头状瘤病毒等)的RNAi。

[0321] 进一步地,可以递送指导可变剪接的核酸序列。为了举例说明,与抗肌萎缩蛋白外显子51的5'和/或3'剪接位点互补的反义序列(或其他抑制序列)可以与U1或U7小核(sn)RNA启动子结合递送,以诱导该外显子的跳跃。例如,包含位于反义/抑制序列5'的U1或U7snRNA启动子的DNA序列可以在本发明的修饰的衣壳内包装且递送。

[0322] 病毒载体还可以包含异源核酸,其与宿主染色体上的基因座共享同源性且与之重组。该方法可以例如用于校正宿主细胞中的遗传缺陷。

[0323] 本发明还提供了表达免疫原性多肽的病毒载体,例如用于疫苗接种。核酸可以编码本领域已知的任何目标免疫原,包括但不限于来自人免疫缺陷病毒(HIV)、猴免疫缺陷病毒(SIV)、流感病毒的免疫原,HIV或SIV gag蛋白,肿瘤抗原,癌抗原,细菌抗原,病毒抗原等。

[0324] 细小病毒作为疫苗载体的用途是本领域已知的(参见例如Miyamura等人,(1994)Proc.Nat.Acad.Sci USA 91:8507;给予Young等人的美国专利号5,916,563、给予Mazzara等人的美国专利号5,905,040、美国专利号5,882,652、给予Samulski等人的美国专利号5,863,541)。抗原可以存在于细小病毒衣壳内。或者,抗原可以由引入重组载体基因组内的异源核酸表达。如本文描述的和/或如本领域已知的任何目标免疫原可以由本发明的病毒载体提供。

[0325] 免疫原性多肽可以是适合于引发免疫应答和/或保护受试者不受感染和/或疾病的任何多肽,所述感染和/或疾病包括但不限于微生物、细菌、原生动物、寄生虫、真菌和/或病毒感染和疾病。例如,免疫原性多肽可以是正粘病毒免疫原(例如流感病毒免疫原,例如流感病毒血凝素(HA)表面蛋白或流感病毒核蛋白、或马流感病毒免疫原)、或慢病毒免疫原(例如马传染性贫血病毒免疫原、猴免疫缺陷病毒(SIV)免疫原、或人免疫缺陷病毒(HIV)免疫原,例如HIV或SIV包膜GP160蛋白,HIV或SIV基质/衣壳蛋白,和HIV或SIV gag、pol和env基因产物)。免疫原性多肽还可以是沙粒病毒免疫原(例如拉沙热病毒免疫原,例如拉沙热病毒核衣壳蛋白和拉沙热包膜糖蛋白)、痘病毒免疫原(例如牛痘病毒免疫原,例如牛痘L1或L8基因产物)、黄病毒免疫原(例如黄热病毒免疫原或日本脑炎病毒免疫原)、丝状病毒免疫原(例如埃博拉病毒免疫原或马尔堡病毒免疫原,例如NP和GP基因产物)、布尼亚病毒免疫原(例如RVFV、CCHF和/或SFS病毒免疫原)、或冠状病毒免疫原(例如传染性人冠状病毒免疫原例如人冠状病毒包膜糖蛋白、或猪传播性胃肠炎病毒免疫原、或禽传染性支气管炎病毒免疫原)。免疫原性多肽可以进一步是脊髓灰质炎免疫原、疱疹免疫原(例如CMV、EBV、HSV免疫原)、腮腺炎免疫原、麻疹免疫原、风疹免疫原、白喉毒素或其他白喉免疫原、百日咳抗原、肝炎(例如甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎等)免疫原、和/或本领域目前已知或后来鉴定为免疫原的任何其他疫苗免疫原。

[0326] 或者,免疫原性多肽可以是任何肿瘤或癌细胞抗原。任选地,肿瘤或癌抗原在癌细

胞的表面上表达。示例性癌症和肿瘤细胞抗原在S.A.Rosenberg (Immunity 10:281 (1991)) 中描述。其他说明性癌症和肿瘤抗原包括但不限于BRCA1基因产物、BRCA2基因产物、gp100、酪氨酸酶、GAGE-1/2、BAGE、RAGE、LAGE、NY-ESO-1、CDK-4、 β -连环蛋白、MUM-1、半胱天冬酶-8、KIAA0205、HPVE、SART-1、PRAME、p15、黑素瘤肿瘤抗原 (Kawakami 等人 (1994) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:3515; Kawakami 等人 (1994) J.Exp.Med., 180:347; Kawakami 等人 (1994) Cancer Res.54:3124)、MART-1、gp100 MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、CEA、TRP-1、TRP-2、P-15、酪氨酸酶 (Brichard 等人 (1993) J.Exp.Med.178:489); HER-2/neu基因产物 (美国专利号4,968,603)、CA 125、LK26、FB5 (内皮唾液酸蛋白)、TAG 72、AFP、CA19-9、NSE、DUPAN-2、CA50、SPan-1、CA72-4、HCG、STN (唾液酸Tn抗原)、c-erbB-2蛋白、PSA、L-CanAg、雌激素受体、乳脂球蛋白、p53肿瘤抑制蛋白 (Levine, (1993) Ann.Rev.Biochem.62:623); 粘蛋白抗原 (国际专利公开号WO 90/05142); 端粒酶; 核基质蛋白; 前列腺酸性磷酸酶; 乳头状瘤病毒抗原; 和/或目前已知或以后发现与下述癌症相关的抗原: 黑素瘤、腺癌、胸腺瘤、淋巴瘤 (例如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤)、肉瘤、肺癌、肝癌、结肠癌、白血病、子宫癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、脑癌和目前已知或后来鉴定的任何其他癌症或恶性状况 (参见例如 Rosenberg, (1996) Ann.Rev.Med.47:481-91)。

[0327] 作为进一步的替代方案, 异源核酸可以编码在体外、先体外后体内或在体内在细胞中期望地产生的任何多肽。例如, 病毒载体可以引入培养的细胞内, 并且由其分离所表达的基因产物。

[0328] 本领域技术人员应当理解, 目标异源核酸可以与适当的控制序列可操作地结合。例如, 异源核酸可以与表达控制元件可操作地结合, 所述表达控制元件例如转录/翻译控制信号、复制起点、多聚腺苷酸化信号、内部核糖体进入位点 (IRES)、启动子和/或增强子等。

[0329] 进一步地, 例如通过选择性阻断在特异性位点处的剪接活性的寡核苷酸、小分子和/或其他化合物 (例如如WO 2006/119137中所述) 的存在或不存在, 通过调节不同内含子的选择性剪接, 可以在转录后水平下实现目标异源核酸的调节表达。

[0330] 本领域技术人员应当理解, 取决于所需水平和组织特异性表达, 可以使用各种启动子/增强子元件。取决于所需表达模式, 启动子/增强子可以是组成型或诱导型的。启动子/增强子可以是天然或外源的, 并且可以是天然或合成序列。外源预期转录起始区在转录起始区引入其内的野生型宿主中未发现。

[0331] 在具体实施方案中, 启动子/增强子元件对于待处理的靶细胞或受试者可以是天然的。在代表性实施方案中, 启动子/增强子元件对于异源核酸序列可以是天然的。启动子/增强子元件一般这样进行选择, 使得它在目标靶细胞中起作用。进一步地, 在具体实施方案中, 启动子/增强子元件是哺乳动物启动子/增强子元件。启动子/增强子元件可以是组成型或诱导型的。

[0332] 诱导型表达控制元件通常在其中期望提供异源核酸序列的过表达调节的那些应用中是有利的。用于基因递送的诱导型启动子/增强子元件可以是组织特异性或优选的启动子/增强子元件, 并且包括肌肉特异性或优选的 (包括心肌、骨骼肌和/或平滑肌特异性或优选的)、神经组织特异性或优选的 (包括脑特异性或优选的)、眼特异性或优选的 (包括视网膜特异性和角膜特异性的)、肝特异性或优选的、骨髓特异性或优选的、胰腺特异性或优选的、脾特异性或优选的、和肺特异性或优选的启动子/增强子元件。其他诱导型启动子/增

强子元件包括激素诱导型和金属诱导型元件。示例性诱导型启动子/增强子元件包括但不限于Tet开/关元件、RU486诱导型启动子、蜕皮激素诱导型启动子、雷帕霉素诱导型启动子和金属硫蛋白启动子。

[0333] 在其中异源核酸序列在靶细胞中转录且随后翻译的实施方案中,一般包括特异性起始信号用于所插入的蛋白编码序列的有效翻译。这些外源翻译控制序列可以包括ATG起始密码子和邻近序列,可以具有各种起源,天然和合成的两者。

[0334] 根据本发明的病毒载体提供了用于将异源核酸递送到广泛范围的细胞包括分裂和不分裂细胞内的手段。病毒载体可以用于将目标核酸在体外递送至细胞,例如在体外产生多肽或用于先体外后体内基因疗法。病毒载体另外可用于将核酸递送至有需要的受试者的方法中,例如以表达免疫原性或治疗多肽或功能RNA。以这种方式,多肽或功能RNA可以在受试者中在体内产生。因为受试者具有多肽的缺乏,所以受试者可以需要该多肽。进一步地,因为多肽或功能RNA在受试者中的产生可以赋予一些有利效应,所以可以实践该方法。

[0335] 病毒载体还可以用于在培养的细胞或受试者中产生目标多肽或功能RNA(例如使用受试者作为生物反应器来产生多肽,或例如与筛选方法结合观察功能RNA对受试者的作用)。

[0336] 一般而言,本发明的病毒载体可以用于递送编码多肽或功能RNA的异源核酸,以治疗和/或预防对其而言递送治疗多肽或功能RNA是有利的任何疾病状态。说明性疾病状态包括但不限于:囊性纤维化(囊性纤维化跨膜调节蛋白)和肺的其他疾病、血友病A(因子VIII)、血友病B(因子IX)、地中海贫血(β -珠蛋白)、贫血(促红细胞生成素)及其他血液病症、阿尔茨海默氏病(GDF;脑啡肽酶)、多发性硬化(β -干扰素)、帕金森氏病(神经胶质细胞系来源的神经营养因子[GDNF])、亨廷顿氏病(RNAi以去除重复)、肌萎缩侧索硬化、癫痫症(甘丙肽、神经营养因子)、及其他神经病症、癌症(内皮抑素、血管抑素、TRAIL、FAS-配体、细胞因子包括干扰素;RNAi包括针对VEGF或多药抗性基因产物的RNAi、mir-26a[例如用于肝细胞癌])、糖尿病(胰岛素)、肌营养不良包括杜兴(抗肌萎缩蛋白、小抗肌萎缩蛋白、胰岛素样生长因子I、肌聚糖[例如 α 、 β 、 γ]、针对肌肉生长抑制素的RNAi、肌肉生长抑制素前肽、卵泡抑素、激活素II型可溶性受体、抗炎多肽例如I κ B显性突变体、sarcospan、肌营养相关蛋白、小肌营养相关蛋白、针对抗肌萎缩蛋白基因中的剪接点的反义或RNAi以诱导外显子跳跃[参见例如WO/2003/095647]、针对U7snRNA的反义以诱导外显子跳跃[参见例如WO/2006/021724]、或针对肌肉生长抑制素或肌肉生长抑制素前肽的抗体或抗体片段)和贝克尔、戈谢病(葡萄糖脑苷脂酶)、胡尔勒病(α -L-艾杜糖醛酸酶)、腺苷脱氨酶缺乏症(腺苷脱氨酶)、糖原贮积病(例如法布里病[- α 半乳糖苷酶]和庞贝氏症[溶酶体酸性 α 葡萄糖苷酶])及其他代谢病症、先天性肺气肿(α 1-抗胰蛋白酶)、莱-尼二氏(Lesch-Nyhan)综合征(次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶)、尼曼-皮克病(鞘磷脂酶)、泰萨克斯病(Tay-Sachs disease)(溶酶体氨基己糖苷酶A)、枫糖尿症(支链酮酸脱氢酶)、视网膜变性疾病(以及眼和视网膜的其他疾病;例如PDGF用于黄斑变性和/或vasohibin或其他VEGF抑制剂或其他血管生成抑制剂,以治疗/预防视网膜病症,例如在I型糖尿病中)、实体器官例如脑(包括帕金森氏病[GDNF]、星形细胞瘤[内皮抑素、血管抑素和/或针对VEGF的RNAi]、成胶质细胞瘤[内皮抑素、血管抑素和/或针对VEGF的RNAi])、肝、肾、心脏的疾病包括充血性心力衰竭或外周动脉疾病(PAD)(例如通过递送蛋白磷酸酶抑制剂I(I-1)及其片段(例如I1C)、serca2a、调节受磷蛋白基因

的锌指蛋白、Barkct、 β 2-肾上腺素受体、 β 2-肾上腺素受体激酶(BARK)、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3激酶)、S100A1、小白蛋白、腺苷酸环化酶6型、影响G蛋白偶联受体激酶2型敲低的分子例如截短的组成型活性bARKct; calsarcin、针对受磷蛋白的RNAi; 受磷蛋白抑制或显性失活分子例如受磷蛋白S16E等)、关节炎(胰岛素样生长因子)、关节病症(胰岛素样生长因子1和/或2)、内膜增生(例如通过递送enos、inos)、改善心脏移植的存活(超氧化物歧化酶)、AIDS(可溶性CD4)、肌萎缩(胰岛素样生长因子I)、肾虚(促红细胞生成素)、贫血(促红细胞生成素)、关节炎(抗炎因子如IRAP和TNF α 可溶性受体)、肝炎(α -干扰素)、LDL受体缺乏(LDL受体)、高氨血症(鸟氨酸氨甲酰基转移酶)、克拉伯病(半乳糖脑苷脂酶)、巴滕病、脊髓小脑性共济失调包括SCA1、SCA2和SCA3、苯丙酮尿症(苯丙氨酸羟化酶)、自身免疫疾病等。本发明可以进一步在器官移植后使用,以增加移植的成功和/或降低器官移植或辅助疗法的不良副作用(例如通过施用免疫抑制剂或抑制核酸以阻断细胞因子生产)。作为另一个实例,例如在骨折后或在癌症患者中的手术摘除后,骨形态发生蛋白(包括BNP 2、7等,RANKL和/或VEGF)可以与骨异体移植物一起施用。

[0337] 本发明还可以用于生产诱导的多能干细胞(iPS)。例如,本发明的病毒载体可以用于将干细胞相关核酸递送到非多能细胞内,例如成年成纤维细胞、皮肤细胞、肝细胞、肾细胞、脂肪细胞、心肌细胞、神经细胞、上皮细胞、内皮细胞等。编码与干细胞相关的因子的核酸是本领域已知的。与干细胞和多能性相关的此类因子的非限制性实例包括Oct-3/4、SOX家族(例如SOX1、SOX2、SOX3和/或SOX15)、Klf家族(例如Klf1、Klf2、Klf4和/或Klf5)、Myc家族(例如C-myc、L-myc和/或N-myc)、NANOG和/或LIN28。

[0338] 本发明还可以进行实践,以治疗和/或预防代谢病症例如糖尿病(例如胰岛素)、血友病(例如因子IX或因子VIII)、溶酶体贮积症例如粘多糖贮积症(例如斯莱综合征[β -葡萄糖醛酸苷酶]、胡尔勒综合征[α -L-艾杜糖醛酸酶]、沙伊综合征[α -L-艾杜糖醛酸酶]、胡-射二氏(Hurler-Scheie)综合征[α -L-艾杜糖醛酸酶]、亨特氏综合征[艾杜糖醛酸硫酸酯酶]、圣菲利波综合征A[肝素磺酰胺酶]、B[N-乙酰氨基葡萄糖苷酶]、C[乙酰-CoA: α -氨基葡萄糖乙酰基转移酶]、D[N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶]、莫尔基奥氏综合征A[半乳糖-6-硫酸盐硫酸酯酶]、B[β -半乳糖苷酶]、马-兰二氏(Maroteaux-Lamy)综合征[N-乙酰氨基半乳糖-4-硫酸酯酶]等)、法布里病(α -半乳糖苷酶)、戈谢病(葡萄糖脑苷脂酶)、或糖原贮积症(例如庞贝氏症;溶酶体酸性 α -葡萄糖苷酶)。

[0339] 基因转移具有用于理解且提供疾病状态疗法的基本潜在用途。存在其中缺陷基因是已知的且已得到克隆的许多遗传性疾病。一般而言,上述疾病状态落入两个类别内:通常为酶的缺乏状态,其一般以隐性遗传方式遗传,和不平衡状态,其可以涉及调节或结构蛋白,并且通常以显性方式遗传。对于缺乏状态疾病,基因转移可以用于将正常基因带入受累组织内用于替代疗法,以及使用反义突变产生疾病的动物模型。对于不平衡疾病状态,基因转移可以用于产生在模型系统中的疾病状态,其随后可以用于对抗疾病状态的努力中。因此,根据本发明的病毒载体允许遗传疾病的治疗和/或预防。

[0340] 根据本发明的病毒载体还可以用于在体外或在体内将功能RNA提供给细胞。功能RNA在细胞中的表达例如可以缩小特定靶蛋白通过细胞的表达。相应地,可以施用功能RNA,以减少特定蛋白在有需要的受试者中的表达。功能RNA还可以在体外施用于细胞,以调节基因表达和/或细胞生理学,例如以优化细胞或组织培养系统或筛选方法。

[0341] 另外,根据本发明的病毒载体在诊断和筛选方法中有用,由此目标核酸在细胞培养系统中或可替代的转基因动物模型中瞬时或稳定表达。

[0342] 本发明的病毒载体还可以用于各种非治疗目的,包括但不限于在评价基因靶向、清除、转录、翻译等的方案中使用,如对于本领域技术人员显而易见的。病毒载体还可以用于评估安全(传播、毒性、免疫原性等)的目的。此类数据例如由美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration)视为在临床功效评估前的监管审批过程的部分。

[0343] 作为进一步方面,本发明的病毒载体可以用于在受试者中产生免疫应答。根据该实施方案,包含编码免疫原性多肽的异源核酸序列的病毒载体可以施用于受试者,或活性免疫应答通过受试者针对免疫原性多肽产生。免疫原性多肽如上文描述。在一些实施方案中,引发保护性免疫应答。

[0344] 或者,病毒载体可以先体外后体内施用于细胞,并且将改变的细胞施用于受试者。将包含异源核酸的病毒载体引入细胞内,并且将细胞施用于受试者,编码免疫原的异源核酸可以在其中表达且在受试者中诱导针对免疫原的免疫应答。在具体实施方案中,细胞是抗原呈递细胞(例如树突细胞)。

[0345] “主动免疫应答”或“主动免疫”的特征在于“在遇到免疫原后宿主组织和细胞的参与。它涉及免疫活性细胞在淋巴网状组织中的分化和增殖,其导致抗体合成或细胞介导反应性的发展,或两者”。Herbert B.Herscowitz, Immunophysiology:Cell Function and Cellular Interactions in Antibody Formation, in IMMUNOLOGY:BASIC PROCESSES 117 (Joseph A.Bellanti编辑1985)。或者说,在通过感染或疫苗接种暴露于免疫原后,通过宿主产生主动免疫应答。主动免疫可以与被动免疫相比,所述被动免疫通过“预先形成的物质(抗体、转移因子、胸腺移植物、白介素-2)从主动免疫的宿主转移到非免疫宿主”获得。同上。

[0346] 如本文所用,“保护性”免疫应答或“保护性”免疫指示免疫应答对受试者赋予一定利益,因为它预防或降低疾病的发生率。或者,保护性免疫应答或保护性免疫可以用于治疗和/或预防疾病,特别是癌症或肿瘤(例如通过预防癌症或肿瘤形成,通过引起癌症或肿瘤消退,和/或通过预防转移和/或通过预防转移结节的生长)。保护效应可以是完全或部分的,只要治疗的利益超过其任何缺点。

[0347] 在具体实施方案中,包含异源核酸的病毒载体或细胞可以以免疫原性有效量施用,如下面描述的。

[0348] 通过施用表达一种或多种癌细胞抗原(或免疫相似分子),或产生针对癌细胞的免疫应答的任何其他免疫原的病毒载体,还可以施用本发明的病毒载体用于癌症免疫疗法。为了举例说明,通过施用包含编码癌细胞抗原的异源核酸的病毒载体,可以在受试者中产生针对癌细胞抗原的免疫应答,例如以治疗患有癌症的患者和/或预防癌症在受试者中的发展。病毒载体可以在体内或通过使用先体外后体内方法施用于受试者,如本文描述的。或者,癌抗原可以作为病毒衣壳的部分表达,或以其他方式与病毒衣壳结合(例如如上所述)。

[0349] 作为另一个替代方案,可以施用本领域已知的任何其他治疗核酸(例如RNAi)或多肽(例如细胞因子),以治疗和/或预防癌症。

[0350] 如本文所用,术语“癌症”涵盖肿瘤形成癌症。同样地,术语“癌组织”涵盖肿瘤。“癌

细胞抗原”涵盖肿瘤抗原。

[0351] 术语“癌症”具有其在本领域中理解的含义，例如不受控制的组织生长，其具有传播到机体的遥远部位（即转移）的潜力。示例性癌症包括但不限于黑素瘤、腺癌、胸腺瘤、淋巴瘤（例如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤）、肉瘤、肺癌、肝癌、结肠癌、白血病、子宫癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、肾癌、胰腺癌、脑癌和目前已知或后来鉴定的任何其他癌症或恶性状况。在代表性实施方案中，本发明提供了治疗和/或预防肿瘤形成癌症的方法。

[0352] 术语“肿瘤”还在本领域中例如理解为在多细胞生物内的未分化细胞的异常团块。肿瘤可以是恶性的或良性的。在代表性实施方案中，本文公开的方法用于预防和治疗恶性肿瘤。

[0353] 术语“治疗癌症”、“癌症的治疗”和等价术语预期癌症的严重性得到降低或至少部分消除，和/或疾病的进展减慢和/或得到控制和/或疾病得到稳定。在具体实施方案中，这些术语指示癌症的转移得到预防或降低或至少部分消除，和/或转移结节的生长得到预防或降低或至少部分消除。

[0354] 术语“癌症的预防”或“预防癌症”和等价术语预期该方法至少部分消除或降低和/或延迟癌症的发生率和/或癌症发作的严重性。或者说，受试者中的癌症发作可以在可能性或概率中得到降低和/或延迟。

[0355] 在具体实施方案中，细胞可以从患有癌症的受试者中取出，并且与根据本发明的表达癌细胞抗原的病毒载体接触。随后将修饰的细胞施用于受试者，由此引发针对癌细胞抗原的免疫应答。该方法可以有利地对免疫妥协的受试者使用，所述免疫妥协的受试者不能在体内产生足够的免疫应答（即，不能产生足够数量的增强抗体）。

[0356] 本领域已知免疫应答可以通过免疫调节细胞因子（例如 α -干扰素、 β -干扰素、 γ -干扰素、 ω -干扰素、 τ -干扰素、白介素-1 α 、白介素-1 β 、白介素-2、白介素-3、白介素-4、白介素-5、白介素-6、白介素-7、白介素-8、白介素-9、白介素-10、白介素-11、白介素-12、白介素-13、白介素-14、白介素-18、B细胞生长因子、CD40配体、肿瘤坏死因子- α 、肿瘤坏死因子- β 、单核细胞趋化蛋白-1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和淋巴毒素）得到增强。相应地，免疫调节细胞因子（优选地CTL诱导细胞因子）可以与病毒载体结合施用于受试者。

[0357] 细胞因子可以通过本领域已知的任何方法进行施用。外源细胞因子可以施用于受试者，或可替代地，编码细胞因子的核酸可以使用合适载体递送至受试者，并且在体内产生细胞因子。

[0358] 受试者、药物制剂和施用模式

根据本发明的病毒载体和衣壳在兽医学和医学应用两者中有用。合适的受试者包括禽类和哺乳动物两者。如本文所用，术语“禽类”包括但不限于鸡、鸭、鹅、鹌鹑、火鸡、雉鸡、鹦鹉、长尾鹦鹉等。如本文所用，术语“哺乳动物”包括但不限于人、非人灵长类动物、牛、绵羊、山羊、马、猫、犬、兔类动物等。人受试者包括新生儿、婴幼儿、青少年、成人和老年受试者。

[0359] 在代表性实施方案中，受试者“需要”本发明的方法。

[0360] 在具体实施方案中，本发明提供了药物组合物，其包含在药学上可接受的载体中的本发明的病毒载体和/或衣壳和/或衣壳蛋白和/或病毒颗粒，以及任选的其他医学试剂、

药物试剂、稳定剂、缓冲剂、载体、佐剂、稀释剂等。对于注射，载体通常为液体。对于其他施用模式，载体可以是固体或液体。对于吸入施用，载体将是呼吸性的，并且任选可以采取固体或液体微粒形式。

[0361] “药学上可接受的”意指无毒或在其他方面不期望的材料，即材料可以施用于受试者，而不引起任何不期望的生物效应。

[0362] 本发明的一个方面是在体外将核酸转移至细胞的方法。根据适合于特定靶细胞的标准转导方法，病毒载体可以以适当的感染复数引入细胞内。取决于靶细胞类型和数目，以及特定的病毒载体，待施用的病毒载体滴度可以改变，并且可以由本领域技术人员无需过度实验而决定。在代表性实施方案中，将至少约 10^3 感染单位、任选至少约 10^5 感染单位引入细胞。

[0363] 病毒载体引入其内的细胞可以具有任何类型，包括但不限于神经细胞（包括外周和中枢神经系统的细胞，特别是脑细胞例如神经元和少突胶质细胞）、肺细胞、眼细胞（包括视网膜细胞、视网膜色素上皮和角膜细胞）、上皮细胞（例如肠道和呼吸道上皮细胞）、肌细胞（例如骨骼肌细胞、心肌细胞、平滑肌细胞和/或膈肌细胞）、树突细胞、胰腺细胞（包括胰岛细胞）、肝细胞、心肌细胞、骨细胞（例如骨髓干细胞）、造血干细胞、脾细胞、角化细胞、成纤维细胞、内皮细胞、前列腺细胞、生殖细胞等。在代表性实施方案中，细胞可以是任何祖细胞。作为进一步可能性，细胞可以是干细胞（例如神经干细胞、肝干细胞）。作为再进一步的替代实施方案，细胞可以是癌症或肿瘤细胞。此外，细胞可以来自任何起源的物种，如上所述。

[0364] 病毒载体可以在体外引入细胞内，用于将修饰的细胞施用于受试者的目的。在具体实施方案中，细胞已从受试者中取出，并且将病毒载体引入其内，并且随后将细胞施用回受试者。从受试者中取出细胞用于先体外后体内操作，随后引入回受试者内的方法是本领域已知的（参见例如美国专利号5,399,346）。或者，重组病毒载体可以引入来自供体受试者的细胞、培养的细胞或来自其他合适来源的细胞内，并且将细胞施用于有需要的受试者（即，“接受者”受试者）。

[0365] 用于先体外后体内核酸递送的合适细胞如上所述。待施用于受试者的细胞剂量根据受试者的年龄、状况和物种，细胞类型，由细胞表达的核酸，施用模式等而改变。通常，施用在药学上可接受的载体中的至少约 10^2 至约 10^8 细胞或至少约 10^3 至约 10^6 细胞/剂量。在具体实施方案中，用病毒载体转导的细胞以治疗有效或预防有效量与药学载体组合施用于受试者。

[0366] 在一些实施方案中，将病毒载体引入细胞内，并且将细胞施用于受试者，以引发针对所递送多肽（例如作为转基因表达或在衣壳中）的免疫应答。通常，施用表达与药学上可接受的载体组合的免疫原性有效量的多肽的细胞数量。“免疫有效量”是所表达多肽的量，其足以在药物制剂施用于其的受试者中诱发针对多肽的主动免疫应答。在具体实施方案中，剂量足以产生保护性免疫应答（例如上文定义的）。赋予的保护程度无需是完全或永久的，只要施用免疫原性多肽的利益超过其任何缺点。

[0367] 因此，本发明提供了将核酸施用于细胞的方法，所述方法包括使所述细胞与本发明的病毒载体、病毒颗粒和/或组合物接触。

[0368] 本发明的进一步方面是将本发明的病毒载体、病毒颗粒和/或病毒衣壳施用于受

试者的方法。因此,本发明还提供了将核酸递送至受试者的方法,其包括向受试者施用本发明的病毒颗粒、病毒载体和/或组合物。根据本发明的病毒载体、病毒颗粒和/或衣壳施用于有需要的人受试者或动物可以通过本领域已知的任何手段。任选地,病毒载体、病毒颗粒和/或衣壳以在药学上可接受的载体中的治疗有效或预防有效剂量递送。

[0369] 可以进一步施用本发明的病毒载体和/或衣壳,以引发免疫应答(例如作为疫苗)。通常,本发明的免疫原性组合物包含与药学上可接受的载体组合的免疫原性有效量的病毒载体和/或衣壳。任选地,剂量足以产生保护性免疫应答(例如上文定义的)。赋予的保护程度不必是完全或永久的,只要施用免疫原性多肽的益处超过其任何缺点。受试者和免疫原如上所述。

[0370] 待施用于受试者的病毒载体和/或衣壳的剂量取决于施用模式、待治疗和/或预防的疾病或状况、各个受试者的状况、特定病毒载体或衣壳和待递送的核酸等,并且可以以常规方式测定。用于实现疗效的示例性剂量是至少约 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^3 、 10^{14} 、 10^{15} 转导单位,任选约 10^8 - 10^{13} 转导单位的滴度。

[0371] 在具体实施方案中,多于一次施用(例如两次、三次、四次或更多次施用)可以用于实现在各种间隔的时期上的所需基因表达水平,例如每天一次、每周一次、每月一次、每年一次等。

[0372] 示例性施用模式包括口服、直肠、经粘膜、鼻内、吸入(例如经由气溶胶)、经颊(例如舌下)、阴道、鞘内、眼内、经皮、在子宫内(或在卵内)、肠胃外(例如静脉内、皮下、皮内、肌内[包括施用于骨骼肌、膈肌和/或心肌]、皮内、胸膜内、脑内和关节内)、局部(例如对皮肤和粘膜表面两者,包括气道表面和经皮施用)、淋巴管内等,以及直接的组织或器官注射(例如对肝、骨骼肌、心肌、膈肌或脑)。施用还可以针对肿瘤(例如在肿瘤或淋巴结中或者接近肿瘤或淋巴结)。在任何给定情况下的最合适途径取决于待治疗和/或预防状况的性质和严重性,以及使用的特定载体的性质。

[0373] 根据本发明对骨骼肌的施用包括但不限于对肢体(例如上臂、下臂、大腿和/或小腿)、背部、颈部、头部(例如舌)、胸部、腹部、骨盆/会阴、和/或手指中的骨骼肌的施用。合适的骨骼肌包括但不限于小指展肌(在手中)、小趾展肌(在足中)、拇指展肌、外展小趾肌、拇指短展肌、拇指长展肌、短收肌、拇指收肌、长收肌、大收肌、拇指内收肌、肘肌、前斜角肌、膝关节肌、肱二头肌、股二头肌、肱肌、肱桡肌、颊肌、喙肱肌、皱眉肌、三角肌、降口角肌、降下唇肌、二腹肌、背侧骨间肌(在手中)、背侧骨间肌(在足中)、桡侧腕短伸肌、桡侧腕长伸肌、尺侧腕伸肌、小指伸肌、指伸肌、趾短伸肌、趾长伸肌、短伸肌、长伸肌、食指伸肌、拇指短伸肌、拇指长伸肌、桡侧腕屈肌、尺侧腕屈肌、小指短屈肌(在手中)、小趾短屈肌(在足中)、趾短屈肌、趾长屈肌、指深屈肌、指浅屈肌、短屈肌、长屈肌、拇指短屈肌、拇指长屈肌、额肌、腓肠肌、颏舌骨肌、臀大肌、臀中肌、臀小肌、股薄肌、颈髂肋肌、腰髂肋肌、胸髂肋肌、骼肌、下孖肌、下斜肌、下直肌、冈下肌、棘突间肌、横突间肌、翼外肌、外直肌、背阔肌、提口角肌、提上唇肌、提上唇鼻翼肌、提上睑肌、肩胛提肌、长回旋肌、头最长肌、颈最长肌、胸最长肌、头长肌、颈长肌、蚓状肌(在手中)、蚓状肌(在足中)、咬肌、翼内肌、内直肌、中斜角肌、多裂肌、下颌舌骨肌、头下斜肌、头上斜肌、闭孔外肌、闭孔内肌、枕肌、肩胛舌骨肌、小指对掌肌、拇指对掌肌、眼轮匝肌、口轮匝肌、骨间掌侧肌、掌短肌、掌长肌、趾骨肌、胸大肌、胸小肌、腓骨短肌、腓骨长肌、第三腓骨肌、梨状肌、骨间足底肌、跖肌、颈阔肌、腘肌、后斜角肌、旋前方肌、旋前圆肌、腰大肌、

股方肌、跖方肌、头前直肌、头外侧直肌、头后大直肌、头后小直肌、股直肌、大菱形肌、小菱形肌、笑肌、缝匠肌、小斜角肌、半膜肌、头半棘肌、颈半棘肌、胸半棘肌、半腱肌、前锯肌、短回旋肌、比目鱼肌、头棘肌、颈棘肌、胸棘肌、头夹肌、颈夹肌、胸锁乳突肌、胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌、茎突舌骨肌、锁骨下肌、肩胛下肌、上孖肌、上斜肌、上直肌、旋后肌、冈上肌、颤肌、阔筋膜张肌、大圆肌、小圆肌、胸肌 (thoracis)、甲状腺舌骨肌、胫骨前肌、胫骨后肌、斜方肌、肱三头肌、股中间肌、股外侧肌、股内侧肌、颤大肌和颤小肌, 以及如本领域已知的任何其他合适的骨骼肌。

[0374] 病毒载体和/或衣壳可以通过静脉内施用、动脉内施用、腹膜内施用、肢体灌注(任选地, 腿和/或臂的隔离肢体灌注; 参见例如Arruda等人 (2005) Blood 105:3458-3464)、和/或直接肌内注射而递送至骨骼肌。在具体实施方案中, 病毒载体和/或衣壳通过肢体灌注, 任选隔离肢体灌注(例如通过静脉内或动脉内施用)施用于受试者(例如患有肌营养不良例如DMD的受试者)的肢体(臂和/或腿)。在本发明的实施方案中, 本发明的病毒载体和/或衣壳可以无需采用“水动力”技术而有利地施用。现有技术载体的组织递送(例如对肌肉)通常通过水动力技术(例如以大体积的静脉内/静脉内施用)得到增强, 所述水动力技术增加脉管系统中的压力, 并且促进载体跨越内皮细胞屏障的能力。在具体实施方案中, 本发明的病毒载体和/或衣壳可以在不存在水动力技术的情况下施用, 例如高体积输注和/或升高的血管内压(例如大于正常收缩压, 例如在血管内压中相对于正常收缩压的小于或等于5%、10%、15%、20%、25%增加)。此类方法可以降低或避免与水动力技术相关的副作用, 例如水肿、神经损害和/或筋膜室综合征。

[0375] 对心肌的施用包括对左心房、右心房、左心室、右心室和/或隔膜的施用。病毒载体和/或衣壳可以通过静脉内施用、动脉内施用例如主动脉内施用、直接心脏注射(例如进入左心房、右心房、左心室、右心室内)、和/或冠状动脉灌注而递送至心肌。

[0376] 对膈肌的施用可以通过任何合适的方法, 包括静脉内施用、动脉内施用和/或腹膜内施用。

[0377] 对靶组织的递送还可以通过递送包含病毒载体和/或衣壳的储库来实现。在代表性实施方案中, 将包含病毒载体和/或衣壳的储库植入骨骼肌、心肌和/或膈肌组织内, 或组织可以与包含病毒载体和/或衣壳的薄膜或其他基质接触。此类可植入基质或基底在美国专利号7,201,898中描述。

[0378] 在具体实施方案中, 根据本发明的病毒载体和/或病毒衣壳施用于骨骼肌、膈肌和/或心肌(例如以治疗和/或预防肌营养不良、心脏病[例如PAD或充血性心力衰竭])。

[0379] 在代表性实施方案中, 本发明用于治疗和/或预防骨骼肌、心肌和/或膈肌的病症。

[0380] 在代表性实施方案中, 本发明提供了治疗和/或预防有需要的受试者中的肌营养不良的方法, 该方法包括: 给哺乳动物受试者施用治疗或预防有效量的本发明的病毒载体, 其中所述病毒载体包含编码下述的异源核酸: 抗肌萎缩蛋白、小抗肌萎缩蛋白、微小抗肌萎缩蛋白、肌肉生长抑制素前肽、卵泡抑素、激活素II型可溶性受体、IGF-1、抗炎多肽如I κ B显性突变体、sarcoSpan、肌营养相关蛋白、微小肌营养不良蛋白、层粘连蛋白 α 2、 α -肌聚糖、 β -肌聚糖、 γ -肌聚糖、 δ -肌聚糖、IGF-1、针对肌肉生长抑制素或肌肉生长抑制素前肽的抗体或抗体片段、和/或针对肌抑制素的RNAi。在具体实施方案中, 病毒载体可以施用于骨骼肌、膈肌和/或心肌, 如本文其他地方描述的。

[0381] 或者,本发明可以进行实践,以将核酸递送至骨骼肌、心肌或膈肌,其用作多肽(例如酶)或功能RNA(例如RNAi、微小RNA、反义RNA)的生产平台,所述多肽或功能RNA通常在血液中循环或用于全身递送至其他组织,以治疗和/或预防病症(例如代谢病症,例如糖尿病[例如胰岛素]、血友病[例如因子IX或因子VIII]、粘多糖症[例如斯莱综合征,胡尔勒综合征,沙伊综合征,胡-射二氏综合征,亨特氏综合征,圣菲利波综合征A、B、C、D,莫尔基奥氏综合征,马-兰二氏综合征等]或溶酶体贮积症,例如戈谢病[葡糖脑苷脂酶]或法布里病[α -半乳糖苷酶A]或糖原贮积症,例如庞贝氏症[溶酶体酸性 α 葡萄糖苷酶])。用于治疗和/或预防代谢病症的其他合适蛋白在本文中描述。肌肉用作表达目标核酸的平台的用途在美国专利公开US2002/0192189中描述。

[0382] 因此,作为一个方面,本发明进一步涵盖治疗和/或预防有需要的受试者中的代谢病症的方法,该方法包括:给受试者的骨骼肌施用治疗或预防有效量的本发明的病毒载体,其中所述病毒载体包含编码多肽的异源核酸,其中所述代谢病症是多肽中的缺乏和/或缺陷的结果。说明性代谢病症和编码多肽的异源核酸在本文中描述。任选地,多肽是分泌的(例如作为以其天然状态的分泌多肽,或例如通过与如本领域已知的分泌信号序列可操作地结合已工程改造为被分泌的多肽)。不受本发明的任何具体理论束缚,根据该实施方案,对骨骼肌的施用可以导致多肽分泌到全身循环内,并且递送至靶组织。将病毒载体递送至骨骼肌的方法在本文中更详细地描述。

[0383] 本发明还可以进行实践,以产生反义RNA、RNAi或其他功能RNA(例如核酶)用于全身递送。

[0384] 本发明还提供了治疗和/或预防有需要的受试者中的先天性心力衰竭或PAD的方法,该方法包括给哺乳动物受试者施用治疗或预防有效量的本发明的病毒载体,其中所述病毒载体包含编码例如下述的异源核酸:肌浆内质网(sarcoplasmic endoreticulum) Ca^{2+} -ATP酶(SERCA2a)、血管生成因子、磷酸酶抑制剂I(I-1)及其片段(例如I1C)、针对受磷蛋白的RNAi;受磷蛋白抑制或显性失活分子例如受磷蛋白S16E、调节受磷蛋白基因的锌指蛋白、 β 2-肾上腺素受体、 β 2-肾上腺素受体激酶(BARK)、PI3激酶、calsarcan、 β -肾上腺素受体激酶抑制剂(BARKct)、蛋白磷酸酶1的抑制剂1及其片段(例如I1C)、S100A1、小白蛋白、腺苷酸环化酶6型、影响G蛋白偶联受体激酶2型敲低的分子例如截短的组成型活性bARKct、Pim-1、PGC-1 α 、SOD-1、SOD-2、EC-SOD、激肽释放酶、HIF、胸腺肽- β 4、mir-1、mir-133、mir-206、mir-208和/或miR-26a。

[0385] 注射剂可以以常规形式制备为液体溶液或悬浮液,适合于在注射前溶解或悬浮于液体中的固体形式,或制备为乳状液。或者,可以以局部方式而不是全身方式,例如在储库或持续释放制剂中,施用本发明的病毒载体和/或病毒衣壳。进一步地,病毒载体和/或病毒衣壳可以附着至可手术植入的基质进行递送(例如如美国专利公开号US-2004-0013645-A1中描述的)。

[0386] 本文公开的病毒载体和/或病毒衣壳可以通过任何合适手段施用于受试者的肺,任选通过施用受试者吸入的呼吸性颗粒的气溶胶悬浮液,所述呼吸性颗粒包含病毒载体和/或病毒衣壳。呼吸性颗粒可以是液体或固体。包含病毒载体和/或病毒衣壳的液体颗粒的气溶胶可以通过任何合适手段产生,例如使用压力驱动的气溶胶雾化器或超声波雾化器,如本领域技术人员已知的。参见例如美国专利号4,501,729。同样地可以通过药学领域

已知的技术,用任何固体微粒药剂气溶胶发生器,来产生包含病毒载体和/或衣壳的固体颗粒的气溶胶。

[0387] 病毒载体和病毒衣壳可以施用于CNS的组织(例如脑、眼),并且可以有利地导致比在不存在本发明的情况下观察到的更广泛的病毒载体或衣壳分布。

[0388] 在具体实施方案中,本发明的递送载体可以施用以治疗CNS的疾病,包括遗传病症、神经变性病症、精神障碍和肿瘤。说明性CNS疾病包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、卡纳万病、利氏病、雷弗素姆病、图雷特综合征、原发性侧索硬化、肌萎缩侧索硬化、进行性肌萎缩、皮克氏病、肌营养不良、多发性硬化、重症肌无力、宾斯万格病、由于脊髓或头部损伤的外伤、泰萨克斯病、莱-尼二氏病、癫痫症、脑梗塞、精神障碍包括情绪障碍(例如抑郁症、双相情感障碍、持续性情感障碍、继发性情感障碍)、精神分裂症、药物依赖(例如酗酒及其他物质依赖)、神经症(例如焦虑、强迫症、躯体形式障碍、分离性障碍、悲伤、产后抑郁症)、精神病(例如幻觉和妄想)、痴呆、偏执狂、注意力缺陷障碍、性心理障碍、睡眠障碍、疼痛障碍、进食障碍或体重病症(例如肥胖、恶病质、神经性厌食症、和诱吐症(bulimia))以及癌症和CNS肿瘤(例如垂体瘤)。

[0389] CNS病症包括涉及视网膜、后束和视神经的眼病症(例如色素性视网膜炎、糖尿病视网膜病变及其他视网膜变性疾病、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性、青光眼)。

[0390] 大多数(如果并非全部)眼疾病和病症与三类适应症中的一类或多类相关:(1)血管生成、(2)炎症和(3)变性。本发明的递送载体可以用于递送抗血管生成因子;抗炎因子;延缓细胞变性,促进细胞保留,或促进细胞生长和上述的组合的因子。

[0391] 例如,糖尿病视网膜病变的特征在于血管生成。糖尿病视网膜病变可以通过眼内(例如在玻璃体中)或眼周(例如在筋膜下区中)递送一种或多种抗血管生成因子进行治疗。一种或多种神经营养因子还可以眼内(例如玻璃体内)或眼周共递送。

[0392] 葡萄膜炎涉及炎症。一种或多种抗炎因子可以通过眼内(例如玻璃体或眼前房)施用本发明的递送载体进行施用。

[0393] 相比之下,色素性视网膜炎的特征在于视网膜变性。在代表性实施方案中,色素性视网膜炎可以通过编码一种或多种神经营养因子的递送载体的眼内施用(例如玻璃体施用)进行治疗。

[0394] 年龄相关性黄斑变性涉及血管生成和视网膜变性两者。该病症可以通过眼内(例如玻璃体)施用编码一种或多种神经营养因子的本发明的递送载体,和/或眼内或眼周(例如在筋膜下区中)施用编码一种或多种抗血管生成因子的本发明的递送载体进行治疗。

[0395] 青光眼的特征在于增加的眼内压和视网膜神经节细胞的丧失。青光眼的治疗包括使用本发明的递送载体施用一种或多种神经保护剂,其保护细胞免于兴奋性毒素损害。此类试剂包括眼内任选玻璃体内递送的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)拮抗剂、细胞因子和神经营养因子。

[0396] 在其他实施方案中,本发明可以用于治疗癫痫发作,例如以降低癫痫发作的发病、发病率或严重性。癫痫发作的治疗性处理的功效可以通过行为(例如摇晃、眼睛或口轻拍(ticks))和/或电子照相手段(大多数癫痫发作具有特色脑电图异常)进行评价。因此,本发明还可以用于治疗癫痫症,其通过随着时间过去的多重癫痫发作进行标记。

[0397] 在一个代表性实施方案中,生长抑素(或其活性片段)使用本发明的递送载体施用

于脑,以治疗垂体瘤。根据该实施方案,编码生长抑素(或其活性片段)的递送载体通过显微输注施用到垂体内。同样地,此类治疗可以用于治疗肢端肥大症(来自垂体的异常生长激素分泌)。生长抑素的核酸(例如GenBank登录号J00306)和氨基酸(例如GenBank登录号P01166;含有经加工的活性肽生长抑素-28和生长抑素-14)序列是本领域已知的。

[0398] 在具体实施方案中,载体可以包含如美国专利号7,071,172中所述的分泌信号。

[0399] 在本发明的代表性实施方案中,将病毒载体和/或病毒衣壳施用于CNS(例如脑或眼)。病毒载体和/或衣壳可以引入脊髓、脑干(延髓、脑桥)、中脑(下丘脑、丘脑、上丘脑、脑垂体、黑质、松果体)、小脑、端脑(纹状体,大脑包括枕叶、颞叶、顶叶和额叶,皮层,基底神经节,海马和杏仁核(portaamygdala))、边缘系统、新皮层、纹状体、大脑和下丘。病毒载体和/或衣壳还可以施用于不同眼区,例如视网膜、角膜和/或视神经。

[0400] 病毒载体和/或衣壳可以递送到脑脊髓液内(例如通过腰椎穿刺术)用于递送载体的更分散施用。在其中血脑屏障已被扰乱(例如脑瘤或脑梗塞)的情况下,病毒载体和/或衣壳可以进一步血管内施用于CNS。

[0401] 病毒载体和/或衣壳可以通过本领域已知的任何途径施用于所需CNS区,包括但不限于鞘内、眼内、脑内、心室内、静脉内(例如在糖如甘露醇的存在下)、鼻内、耳内、眼内(例如玻璃体内、视网膜下、眼前房)和眼周(例如筋膜下区(sub-Tenon's region))递送以及肌内递送与逆行递送至运动神经元。

[0402] 在具体实施方案中,病毒载体和/或衣壳通过直接注射(例如立体定位注射)在液体制剂中施用于所需CNS区或区室。在其他实施方案中,病毒载体和/或衣壳可以通过局部应用提供给所需区,或通过气溶胶制剂的鼻内施用提供。对眼的施用可以通过液体小滴的局部应用。作为进一步的替代方案,病毒载体和/或衣壳可以作为固体、缓慢释放制剂进行施用(参见例如美国专利号7,201,898)。

[0403] 在再另外的实施方案中,病毒载体可以用于逆向转运,以治疗和/或预防涉及运动神经元的疾病和病症(例如肌萎缩侧索硬化(ALS);脊髓性肌萎缩(SMA)等)。例如,病毒载体可以递送至肌肉组织,它可以从其中迁移到神经元内。

[0404] 本发明已得到描述,同样在下述实施例中更详细地进行说明,所述实施例包括在本文中仅用于举例说明性目的,并且其不预期是本发明的限制。

实施例

[0405] 实施例1.逃避抗体的AAV载体(AAV1e克隆1-26)的组合工程改造和选择

生成逃避抗体的AAV突变体的方法如下。该方法的一般示意性描述提供于图1中。作为实例,第一步涉及从低温-电子显微镜术鉴定AAV衣壳表面上的构象性3D抗原表位。然后将抗原基序内的选择残基使用简并引物(其中每个密码子被核苷酸NNK取代)进行诱变,并且通过Gibson组装和/或多步骤PCR将基因片段组合在一起。将含有突变抗原基序的简并文库的衣壳编码基因克隆至野生型AAV基因组中以替代编码原始Cap的DNA序列,产生质粒文库。然后将质粒文库转染至293生产者细胞系中以生成AAV衣壳文库,然后可以对其进行选择。经由DNA测序证实AAV文库的成功生成(图2)。为了选择可以逃避中和抗体(NAbs)的新AAV毒株,AAV文库在特定细胞或组织中在辅助病毒诸如腺病毒存在、有或没有不同的单克隆抗体、多克隆抗体或含有抗AAV抗体的血清的情况下进行多轮感染。将从至少一轮成功感染和复制收获的细胞裂解物进行测序以鉴定逃避抗体中和的单一AAV分离株。

[0406] 作为一个非限制性的具体实例,将AAV1衣壳蛋白(VP1)上的共同抗原基序进行如上所述的诱变。然后使简并文库在培养的内皮细胞中感染,用于五个周期的感染和复制。细胞在第0天用AAV1文库感染,在第1天用腺病毒感染,并且在感染后第7天获得细胞裂解物以及上清液用于重复感染和复制的周期。将该程序重复5次,其后对来自每个文库的15至20个分离的克隆进行DNA序列分析(图2)。每个独特的序列被标记为AAV1e (#编号),其中数字描绘特定的克隆分离株(表6.1至6.4)。

[0407] 为了验证AAV1e突变体及其逃避中和的能力,将AAV1中和抗体4E4(图3上图)和5H7(图3下图)在96孔板上在DMEM+5%FBS中连续稀释。添加包装CBA-Luc盒的AAV1和AAV1e克隆(5e⁷vg/孔),并在室温下在96孔板上与抗体孵育30分钟。将293细胞(4e⁵细胞/孔)添加至病毒+抗体混合物中,并在37°C、5%CO₂孵育箱中孵育48小时。抗体、病毒和细胞混合物的最终体积是100ul。然后从单个孔中丢弃培养基并用25ul被动裂解缓冲液替代。在室温下孵育30分钟之后,添加25ul荧光素并使用Victor3照度计测定报告转基因表达(转导效力)。

[0408] 为了验证体内小鼠模型中的AAV1e突变体(图4),将1e⁹vg/u1的剂量与中和抗体4E4(1:500)或5H7(1:10)或与PBS在室温下预孵育1小时。通过肌内注射向每只小鼠(6-8周龄,BALB/c,雌性)的后腿的每个腓肠肌(2e¹⁰vg/腿)中注射20u1的病毒和抗体混合物。

[0409] 将小鼠用异氟烷麻醉,并以不同时间间隔腹膜内(IP)注射150u1 RediJect D-萤光素,用于活动物成像和萤光素酶报道分子表达。注射后1分钟使用Xenogen IVIS Lumina®系统对每只小鼠的萤光素酶活性进行成像。在注射后1周和4周时进行活动物萤光素酶成像,并定量萤光素酶活性以确定AAV1e克隆逃避中和抗体的能力的差异(图4)。

[0410] 为了进一步增强抗体逃避特性,将在AAV1e克隆中发现的突变在衣壳上组合以生成新的AAV1e毒株(克隆18至20)。对这些克隆进行体外转导测定以确定它们逃避抗体中和的能力。克隆AAV1e18-20证明逃避针对AAV1的单克隆抗体或含有多克隆抗体的人血清样品的能力(图5)。

[0411] 实施例2.逃避抗体的AAV载体(AAV1e系列27-36、AAV9e1和AAV9e2)的合理工程改造

目前的WT AAV载体可能具有针对衣壳表面的预先存在的抗体,其阻止有效的转导。本发明的载体克服了这些限制。

[0412] 本发明提供了保留转导效力的逃避AAV抗体的变体。将它们工程改造以克服基于衣壳相互作用位点和衣壳-抗体结构的预先存在的抗体应答,并且可以进一步工程改造以靶向特定组织。

[0413] 基于从AAV衣壳的三维结构表征、受体结合位点和通过低温-电子显微镜术和图像重建确定的AAV-抗体复合物结构获得的抗原表位信息,我们已设计了AAV1以及AAV9变体以逃避抗-AAV衣壳单克隆结合和宿主抗体中和。这些载体在衣壳的已经被确定为共同抗原基序(CAMs;表5)的可变区中含有氨基酸改变。这些CAM内的氨基酸残基已经被修饰以生成可以逃避中和抗体的新型AAV毒株(AAVe系列),以克服预先存在的免疫力(表7和8),其已被报道为在临床前动物研究和人类临床试验中对AAV转导效力有害。我们已经测试了本文所述的突变体,并且使用包括斑点印迹和ELISA的生物化学方法(图6、7、9和11)观察到这些突变体逃避靶向亲本衣壳的抗体的识别,在抗-衣壳抗体存在的情况下逃避中和(图8和10),并且展现从参与利用AAV1作为基因递送载体的临床试验的患者获得的血清的识别显著减少

(图10)。

图5 在不同AAV血清型和分离株上发现的共同抗原特异(CAM)的代表性列表(显示残基和不同的氨基酸残基的各自VP1编号)。

	CAM1 (SEQ ID NO:)	CAM3 (SEQ ID NO:)	CAM4-1 (SEQ ID NO:)	CAM4-2	CAM5 (SEQ ID NO:)
AAV1	262-SASTGAS-268 (303)	370-VFMIPQYGYL-379 (304)	451-NQSGSAQNK-459 (305)	472-SV-473	493-KTDNNNSN-500 (306)
AAV2	262-SQSGAS-267 (311)	369-VFMVPQYGYL-378 (312)	450-TPSGTTTQS-458 (313)	471-RD-472	492-SADDNNSE-499 (314)
AAV3	262-SQSGAS-267 (319)	369-VFMVPQYGYL-378 (320)	451-TTSGTTNQS-459 (321)	472-SL-473	493-ANDNNNSN-500 (322)
AAV4	253-RUGESIQLS-260 (327)	360-VFMVPQYGYC-369 (328)	445-GTTLNAGTA-453 (329)	466-SN-467	487-ANQNYKIPATGS-498 (330)
AAV5	249-EIKSGSVDCIS-258 (335)	360-VFTLPQYGYA-369 (336)	440-STINNTGGVQ-448 (337)	458-AN-459	479-SGVNRS-485 (338)
AAV6	262-SASTGAS-268 (343)	370-VFMIPQYGYL-379 (344)	451-NQSGSAQNK-459 (345)	472-SV-473	493-KTDNNNSN-500 (346)
AAV7	263-SETAGST-269 (351)	371-VFMIPQYGYL-380 (352)	453-NPGGTAGNR-461 (353)	474-AE-475	495-LDQNNNSN-502 (354)
AAV8	263-NGTSGGAT-270 (359)	372-VFMIPQYGYL-381 (360)	453-TTGGTANTQ-461 (361)	474-AN-475	495-TGQNNNSN-502 (362)
AAV9	262-NTSGQQSS-269 (367)	371-VFMIPQYGYL-380 (368)	451-INGSGQNQQ-459 (369)	472-AV-473	491-VTQNNNSN-500 (370)
AAVrh8	262-NGTSGGST-269 (375)	371-VFMVPQYGYL-380 (376)	451-QTTGGTGTQ-459 (377)	472-AN-473	493-TNQNNNSN-500 (378)
AAVrh10	263-NGTSGGST-270 (383)	372-VFMIPQYGYL-381 (384)	453-STGGTAGTQ-461 (385)	474-SA-475	495-LSQNNNSN-502 (386)
AAV10	263-NGTSGGST-270 (391)	372-VFMIPQYGYL-381 (392)	453-STGGTGTQ-461 (393)	474-SA-475	495-LSQNNNSN-502 (394)
AAV11	253-RLGTTSSS-260 (399)	360-VFMVPQYGYC-369 (400)	444-GETLNQGNA-452 (401)	465-AF-466	486-ASQNYKIPASGG-497 (402)
AAV12	262-RIGTTANS-269 (407)	369-VFMVPQYGYC-378 (408)	453-GNSLNQGTA-461 (409)	474-AY-475	495-ANQNYKIPASGG-506 (410)
AAVrh32_33	253-RLGTTNS-260 (415)	360-VFMVPQYGYC-369 (416)	444-GETLNQGNA-452 (417)	465-AF-466	486-ASQNYKIPASGG-497 (418)
AAV	255-RLGSSNAS-262 (423)	362-VFMVPQYGYC-371 (424)	447-GTTLNQGNS-455 (425)	468-SG-469	489-ASQNYKIPQGRN-500 (426)
AAV	265-RIQGPSSG-272 (431)	375-IYTIPQYGYC-384 (432)	454-VSQACSSGR-462 (433)	475-AA-476	496-ASNITKNNVFSV-507 (434)

说 明 书

表 5(续)
在不同AAV血清型和分离株上发现的共同抗原基序(CAM)的代表性列表(显示残基和不同的氨基酸残基的各自VP1编号)。

	CAM6 (SEQ ID NO:)	CAM7 (SEQ ID NO:)	CAM8 (SEQ ID NO:)	CAM9 (SEQ ID NO:)	CAM9-1	CAM9-2 (SEQ ID NO:)
AAV1	S28-KDDEDKF-534 (307)	547-SAGASN-552 (368)	588-STDPATGDVH-597 (309)	588-NRQ/AATADVN-596 (317)	709-VN-709	715-DTNGVYS-721 (318)
AAV2	S27-KDDEEKF-533 (315)	546-GSEKTN-551 (316)	587-NRQ/AATADVN-596 (317)	587-NRQ/AATADVN-597 (325)	709-VN-710	716-DNNGLYT-722 (319)
AAV3	S28-KDDEEKF-534 (323)	547-GTTASN-552 (324)	588-NTAPTTGTVN-597 (325)	588-SNLPTVDRLT-595 (333)	707-NS-708	714-DAAGKYT-720 (334)
AAV4	S27-QPADSKF-533 (331)	545-QNGNTA-560 (332)	586-SNLPTVDRLT-595 (333)	587-NTAAQTQVNVN-598 (357)	709-QF-698	704-DSTGEYR-710 (342)
AAV5	S15-LQGSNTY-521 (339)	534-ANPGTTAT-541 (340)	577-TTAPATGTYN-586 (341)	588-STDPATGDVH-597 (349)	709-AN-710	716-DNNGLYT-722 (350)
AAV6	S28-KDDDKDF-534 (347)	547-SAGASN-552 (348)	589-GATTNKT-554 (356)	589-NTAAQTQVNVN-598 (357)	710-TG-711	717-DSQGVYS-723 (358)
AAV7	S30-KDDDEDRF-536 (355)	549-NAARDN-554 (364)	590-NTAPQIGTVNS-600 (365)	590-NTAPQIGTVNS-600 (365)	711-TS-712	718-NTEGVYS-724 (366)
AAV8	S30-KDDEERF-536 (363)	547-GTGRDN-552 (372)	588-QAQAAQTGWVQ-597 (373)	588-QAQAAQTGWVQ-597 (373)	709-NP-710	716-NTEGVYS-722 (374)
AAV9	S28-KEGEDRDF-534 (371)	547-GAGNDG-552 (380)	588-NTQAQTGLVH-597 (381)	588-NTQAQTGLVH-597 (381)	709-TN-710	716-NTEGVYS-722 (382)
AAVrh8	S28-KDDDDRF-534 (379)	547-GAGNDG-552 (380)	590-NAAPIVGAVN-599 (389)	590-NAAPIVGAVN-599 (389)	711-TN-712	718-NTDGTVS-724 (390)
AAVrh10	S30-KDDEERF-536 (387)	549-GAGKDN-554 (388)	590-NTGPIVGNVNVN-599 (397)	590-NTGPIVGNVNVN-599 (397)	711-TN-712	718-NTBGTYS-724 (398)
AAV10	S30-KDDEERF-536 (395)	549-GAGRDN-554 (396)	585-TTAPITGNVT-594 (405)	585-TTAPITGNVT-594 (405)	706-SS-707	713-DTTGKYT-719 (406)
AAV11	S26-QPSDGF-532 (403)	544-VTGNTT-549 (404)	594-TTAPPHANLD-603 (413)	594-TTAPPHANLD-603 (413)	715-NS-716	722-DNAGNYH-728 (414)
AAV12	S35-GAGDSDF-541 (411)	553-PSGNTT-558 (412)	585-TTAPITGNVT-594 (421)	585-TTAPITGNVT-594 (421)	706-SS-707	713-DTTGKYT-719 (422)
AAVrh32.33	S26-GPSDGF-532 (419)	544-VTGNNT-549 (420)	588-ITVPPVDDVD-597 (429)	588-ITVPPVDDVD-597 (429)	709-DS-710	716-DNAGAYK-722 (430)
†	AAV	S29-ANDATDF-535 (427)	547-ITGNNT-552 (428)	595-VTPGTRAAVN-604 (437)	716-AD-717	723-SDTGTSYS-729 (438)
禽	AAV	533-FSGEPDR-539 (435)	552-VYDQTTAT-559 (436)	595-VTPGTRAAVN-604 (437)		

[0414] 表6.1

AAV1e1-7。在筛选和选择后分离的新型的逃避中和抗体的AAV1e毒株的列表。每种毒株被标记为AAV1eN，其中N是毒株编号。通过该方法在不同的共同抗原基序中选择的氨基

酸残基用VP1衣壳蛋白编号列出。在每种情况下,将从文库筛选中分离的15-25个克隆送去序列分析,还列出每种毒株的相对频率。

逃避中和抗体的AAV1e毒株	相应AAV1e分离株中鉴定的新型氨基酸序列	频率
AAV1e1	456-QVRG-459 (SEQ ID NO:22)	10/19
AAV1e2	456-GRGG-459 (SEQ ID NO:24)	1/19
AAV1e3	456-SGGR-459 (SEQ ID NO:25)	1/19
AAV1e4	456-ERPR-459 (SEQ ID NO:23)	1/19
AAV1e5	456-SERR-459 (SEQ ID NO:26)	1/19
AAV1e6	456-LRGG-459 (SEQ ID NO:27)	1/19
AAV1e7	456-ERPR-459 (SEQ ID NO:23) ,D595N	4/19

[0415] 表6.2

AAV1e8-16。在筛选和选择后分离的新型的逃避中和抗体的AAV1e毒株的列表(续)。

逃避中和抗体的AAV1e毒株	相应AAV1e分离株中鉴定的新型氨基酸序列	频率
AAV1e8	493-PGGNATR-499 (SEQ ID NO:30)	15/15
AAV1e9	588-TADHDTKGVL-597 (SEQ ID NO:32)	15/24
AAV1e10	588-VVDPDKKGV-597 (SEQ ID NO:33)	1/24
AAV1e11	588-AKDTGPLNV-597 (SEQ ID NO:34)	2/24
AAV1e12	588-QTDAKDNGVQ-597 (SEQ ID NO:35)	1/24
AAV1e13	588-DKDPWLNDVI-597 (SEQ ID NO:36)	1/24
AAV1e14	588-TRDGSTESVL-597 (SEQ ID NO:37)	2/24
AAV1e15	588-VIDPDQKGVL-597 (SEQ ID NO:38)	1/24
AAV1e16	588-VNDMSNYMVH-597 (SEQ ID NO:39)	1/24

[0416] 表6.3

(AAV1e17-20)。通过进行衍生自AAV1e6、AAV1e8和AAV1e9的氨基酸序列的各种合理工程改造排列和组合生成的新型的逃避中和抗体的AAV1e的列表。

逃避中和抗体的AAV1e毒株 (组合突变体毒株)	通过合理诱变组合的氨基酸序列
AAV1e17	(456-LRGG-459, SEQ ID NO:27) + (493-PGGNATR-499, SEQ ID NO:30)
AAV1e18	(456-LRGG-459, SEQ ID NO:27) + (588-TADHDTKGVL-597, SEQ ID NO:32)
AAV1e19	(493-PGGNATR-499, SEQ ID NO:30) + (588-TADHDTKGVL-597, SEQ ID NO:32)
AAV1e20	(456-LRGG-459, SEQ ID NO:27) + (493-PGGNATR-499, SEQ ID NO:30) + (588-TADHDTKGVL-597, SEQ ID NO:32)

[0417] 表6.4

AAV1e21-26。在筛选和选择后分离的新型的逃避中和抗体的AAV1e毒株的列表(续)。这些新型的AAV1e毒株除了AAV1e8序列493-PGGNATR-499以外还含有下列新序列。简言之,使用AAV1e8作为模板衣壳并将共同抗原基序CAM8(残基588-597)随机化来生成AAV1e

衣壳文库。将这些进行相似的筛选和分离方案以获得不同的新型AAV1e分离株。

使用AAV1e作为模板工程改造的逃避中和抗体的AAV1e毒株	相应AAV1e分离株中鉴定的新型氨基酸序列	频率
AAV1e21	588-CNDEM Q VQVN-597 (SEQ ID NO:297)	2/9
AAV1e22	588-SPD I VYADVC-597 (SEQ ID NO:298)	1/9
AAV1e23	588-LDDCHN I DVN-597 (SEQ ID NO:299)	1/9
AAV1e24	588-SCDCVTNSVS-597 (SEQ ID NO:300)	1/9
AAV1e25	588-TVDSNPYEVN-597 (SEQ ID NO:301)	1/9
AAV1e26	588-GDDHPNPDV L -597 (SEQ ID NO:302)	1/9

[0418] 表7

AAV1e27-36.通过在AAV衣壳蛋白上进行各种合理确定的位点特异性突变而生成的新型的逃避中和抗体的AAV1e毒株的列表。显示单一突变体和多位点突变体。

逃避中和抗体的AAV1e毒株	通过合理诱变生成的位点特异性氨基酸突变
AAV1e27	S472R
AAV1e28	V473D
AAV1e29	N500E
AAV1e30	A456T + Q457T + N458Q + K459S
AAV1e31	T492S + K493A
AAV1e32	S586R + S587G + S588N + T589R
AAV1e33	A456T + Q457T + N458Q + K459S + T492S + K493A
AAV1e34	A456T + Q457T + N458Q + K459S + S586R + S587G + S588N + T589R
AAV1e35	T492S + K493A + S586R + S587G + S588N + T589R
AAV1e36	A456T + Q457T + N458Q + K459S + T492S + K493A + S586R + S587G + S588N + T589R

[0419] 表8

AAV9e1&AAV9e2.建立新型的逃避中和抗体的AAV9e毒株的合理设计的概念验证研究。表格列出通过合理诱变在AAV9中进行的不同位点特异性点突变。

逃避抗体的AAV1e毒株	通过合理诱变生成的位点特异性氨基酸突变
AAV9e1	S454V+Q456V
AAV9e2	1451Q+G453Q+Q4565+N457A+N459插入

[0420] 实施例3.用于治疗性基因转移的抗原高级AAV变体的基于结构的迭代进化

细胞、病毒和抗体。将HEK293和MB114细胞在5%CO₂中在37℃下维持在补充有10%胎牛血清(FBS) (ThermoFisher, Waltham, MA)、100单位/ml青霉素和10μg/ml链霉素(P/S) (ThermoFisher, Waltham, MA) 的Dulbecco氏改良的Eagle培养基(DMEM)中。鼠腺病毒1(MAV-1)购自美国典型培养物保藏中心(ATCC, Mannassas, VA)并通过以1的感染复数(MOI)感染MB114细胞进行扩增。在感染后第6天(近似50%细胞病变效应(CPE))，将含有子代MAV-1病

毒的培养基收获并以3000g离心5分钟，并将上清液保存在-80°C用于随后的进化研究。先前已经描述了小鼠抗AAV1单克隆抗体ADK1a、4E4和5H7。未鉴定的和未处理的人血清样品购自Valley Biomedical, Winchester, VA。来自恒河猴的未处理血清来自Yerkes国家灵长类动物中心。通过用AAV1衣壳肌内(I.M.)免疫恒河猴生成的针对AAV1衣壳的抗血清来自Oregon国家灵长类动物中心。本研究中使用的所有小鼠、人和非人灵长类动物血清在使用前在55°C下热灭活15分钟。

[0421] 重组AAV生产、纯化和定量。根据三重质粒方案，通过使用聚乙烯亚胺(PEI)转染含有70-80%汇合度的HEK293细胞的四个150mm皿来产生重组AAV载体。使用该方法生成包装编码由鸡β-肌动蛋白启动子驱动的萤火虫萤光素酶(ssCBA-Luc)或由杂交鸡β-肌动蛋白启动子驱动的自身互补绿色荧光蛋白(scCBh-GFP)的单链基因组的重组载体。如先前所述进行涉及收获重组AAV载体和下游纯化的随后步骤。通过定量PCR(qPCR)用扩增AAV2反向末端重复(ITR)区域的引物(5'-AACATGCTACGCAGAGAGGGAGTGG-3'(SEQ ID NO:477), 5'-CATGAGACAAGGAACCCCTAGTGATGGAG-3'(SEQ ID NO:478))测定重组AAV载体滴度。

[0422] AAV抗原足迹的结构构建模和分析。AAV血清型1/6、AAV2、AAV5、AAV8和AAV9的抗原足迹使用预先解析的与不同小鼠单克隆抗体复合的AAV衣壳的结构来确定。为了限制多样性并使AAV文库生成的效力最大化，仅包括与抗体直接接触的氨基酸残基用于分析。每种血清型上的接触表面残基或者通过Clustal Omega软件进行比对，或者使用PyMOL (**Schrödinger**, New York City, N.Y.) 进行结构叠加。结构比对揭示来自多种血清型的抗体足迹在3倍对称轴密切邻近、5倍孔附近和2倍抑制处重叠。在这些所谓的共同抗原基序(CAMs)中，我们确定所分析的12/18种抗体以3倍对称性具有直接接触，这支持该区域是关键抗原决定簇的观点。对于目前的研究，在AAV1衣壳(PDB ID:3ng9)上显现三种不同单克隆抗体(4E4、5H7和ADK1a)的抗原足迹，并且使用RIVEM程序生成路线图图像。

[0423] AAV衣壳文库的生成。通过对与上述不同的单克隆抗体相关的不同抗原足迹内的氨基酸残基进行饱和诱变来设计AAV文库。简言之，对于Gibson组装，从IDT(Coralville, IA)订购12种平均长度为70个核苷酸的寡核苷酸。每种寡核苷酸含有与相邻寡核苷酸的至少15-20nt重叠的同源性。三种寡核苷酸在编码不同抗原足迹的基因组区域内含有简并核苷酸(NNK)。然后通过根据制造商说明使用High Fidelity Gibson组装混合物(NEB, Ipswich, MA)体外组装多种寡核苷酸来生成质粒文库。将组装的片段使用Phusion HF(NEB, Ipswich, MA) PCR扩增10个循环，或者直接克隆至pTR-AAV1**质粒中的BspEI和SbfI限制性位点之间。质粒pTR-AAV1**含有编码AAV2 Rep和AAV1 Cap的基因，其在位置490和491(AAV1 VP1编号)具有2个通过定点诱变(Agilent, Santa Clara, CA)引入的终止密码子。整个构建体侧接AAV2反向末端重复(ITR)，以便在辅助病毒共感染后能够包装和复制假型AAV1文库。值得注意的是，AAV1**衣壳基因在文库克隆之前被并入，以减少不同文库内的野生型AAV1污染。然后将连接反应物通过乙醇沉淀浓缩并纯化。将纯化的连接产物电穿孔至DH10B electroMax (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中并直接铺板在多个5245mm²生物测定皿(Corning, Corning, NY)上以避免来自细菌悬浮培养物的偏差。使用Maxiprep试剂盒(Invitrogen, Carlsbad, CA)从LB琼脂板上生长的合并菌落中纯化来自pTR-AAV1CAM文库的质粒DNA。

[0424] 新型AAV CAM毒株的定向进化。使用PEI将等量(每种15μg)的每个pTR-AAV1CAM文

库和Ad辅助质粒pXX680转染至每个150mm皿上的70-80%汇合度的HEK293细胞上,以生成CAM病毒文库。使用先前描述的标准程序纯化AAV CAM文库。将MB114细胞接种在100mm组织培养皿上过夜以达到60-70%汇合度,然后用AAV CAM文库以范围为1000-10,000的MOI接种。在转导后24小时后,添加MAV-1作为辅助病毒以促进AAV复制。在用MAV-1(50%CPE)感染后6天,收获上清液并在第7天定量DNA酶I抗性载体基因组。然后使用含有从每轮感染获得的复制AAV毒株和MAV-1的培养基作为每个后续循环的接种物,持续总共5轮进化。随后的迭代轮循环以与含有新进化的抗原足迹的不同的排列和组合的AAV衣壳文库相似的方式进行。

[0425] 新进化的AAV毒株的鉴定。为了分析亲本和进化的AAV CAM文库的序列多样性,从培养基分离DNA酶I抗性载体基因组,并使用引物(5'-CCCTACACGACGCTCTCCGATCTNNNNNcagaactcaaaatcagtcggaaagt-3'(SEQ ID NO:479)和5'-GACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTCCGATCTNNNNNgcaggtaatgctccatagc-3'(SEQ ID NO:480))通过Q5聚合酶扩增10-18个循环(NEB, Ipswich, MA)。通过使用Q5聚合酶与P5和P7引物的第二轮PCR添加Illumina MiSeq测序适体用于多重化。在每轮PCR后,使用PureLink PCR Micro试剂盒(ThermoFisher, Waltham, MA)纯化产物。使用生物分析仪(Agilent)验证扩增子的质量,并使用Qubit分光光度计(ThermoFisher, Waltham, MA)定量浓度。然后遵循制造商说明制备文库用于用MiSeq 300试剂盒v2测序,并在MiSeq系统(Illumina)上测序。

[0426] 测序数据分析。经由自定义Perl脚本分析去多重化读数。简言之,对于诱变的目标区域探测原始测序文件,并且对于每个文库将该区域中的不同核苷酸序列的频率进行计数和排序。还翻译核苷酸序列,并对这些氨基酸序列进行类似地计数和排序。然后在R中绘制文库中的氨基酸序列频率。

[0427] 分离AAV CAM变体用于表征。为了表征来自每个文库的选定克隆,从培养基分离DNA酶I抗性载体基因组,并通过Phusion HF(NEB, Ipswich, MA)使用侧接BspEI和SbfI位点的引物进行扩增。将PCR产物凝胶纯化,亚克隆至TOPO克隆载体(ThermoFisher, Waltham, MA)中并送出用于标准Sanger测序(Eton Bioscience, San Diego, CA)。使用BspEI和SbfI位点将独特序列亚克隆至AAV辅助质粒骨架pXR中。遵循如上所述的标准rAAV生产方案产生独特的重组AAV CAM变体。

[0428] 体外抗体和血清中和测定。将25微升的抗体或抗血清(如针对单独实验所指定)与含有重组AAV载体(MOI 1,000-10,000)的等体积在组织培养物处理的黑色玻璃底96孔板(Corning, Corning, NY)中混合,并在室温(RT°)下孵育30分钟。然后将50μl培养基中总共 5×10^4 个HEK293细胞添加至每个孔中,并将所述板在5%CO₂中在37°C下孵育48小时。然后将细胞用25μl 1x被动裂解缓冲液(Promega, Madison, WI)在室温下裂解30分钟。在添加25μl荧光素(Promega, Madison, WI)后立即在Victor 3多标记板读数器(Perkin Elmer, Waltham, MA)上测量萤光素酶活性。将所有读数针对没有抗体/抗血清处理的对照均一化。在该测定中利用包装ssCBA-Luc转基因并在DMEM+5%FBS+P/S中预先稀释的重组AAV载体。

[0429] 体内抗体中和测定。向6-8周龄雌性BALB/c小鼠(Jackson Laboratory, Bay Harbor, ME)的每个后肢肌内注射(I.M.)在20μl的最终体积中分别以1:500、1:50和1:5稀释度与三种不同的单克隆抗体4E4、5H7和ADK1a预混合的 2×10^{10} 个包装CBA-Luc的AAV。注射后4周后,在每只小鼠腹腔内(I.P.)注射175μl体内D-荧光素(120mg/kg Nanolight, Pinetop,

AZ) 后5分钟使用Xenogen IVIS Lumina系统(PerkinElmer Life Sciences/Caliper Life Sciences,Waltham,MA) 测量萤光素酶活性。萤光素酶活性被测量为光子数/秒/cm²/sr并使用Living Image 3.2软件(Caliper Life Sciences,Waltham,MA) 分析。

[0430] 通过免疫生成抗AAV1小鼠血清。将20μl PBS中的1x10¹⁰vg的wtAAV1肌内注射至6-8周龄、雌性Balb/c小鼠的每只后腿中。在注射后4周通过心脏穿刺收集全血，并使用标准凝血和离心方案分离血清。简言之，将小鼠血液在室温下凝结30分钟，并在4℃下以2000g离心10分钟。将所有血清在55℃下热灭活15分钟并储存在-80℃。

[0431] AAV CAM变体在小鼠中的体内表征。经由尾静脉将200μl PBS中的剂量为1x10¹¹vg的包装scCBh-GFP转基因盒的AAV载体静脉内(I.V.)注射至C57/B16小鼠中。将小鼠在注射后3周后处死并用4%多聚甲醛(PFA)/PBS灌注。收获多个器官，包括心脏、脑、肝脏和肾脏。将组织通过vibratome VT1200S(Leica,Welzlar,Germany) 切成50μm薄载片，并用前述的标准免疫组织化学3,3'-二氨基联苯胺(DAB) 染色程序针对GFP染色。将来自3只不同小鼠的每个器官的至少3个切片送去用于载片扫描。对于生物分布分析，将1x10¹¹vg的包装ssCBA-Luc的AAV载体如上所提及I.V.注射在Balb/C小鼠中。注射后2周后，将小鼠处死并用1xPBS灌注。收获多个器官，包括心脏、脑、肺、肝、脾、肾和肌肉。根据制造商的说明使用DNeasy试剂盒(Qiagen,Hilden,Germany) 收获DNA。通过定量PCR(qPCR) 使用如前所述的萤光素酶转基因引物(5' - CCT TCG CTT CAAAAAAT GGAAC - 3' (SEQ ID NO: 481) 和 5' - AAAAGCACTCTGATTGACAAATAC - 3' (SEQ ID NO: 482)) 确定载体基因组拷贝数。将病毒基因组拷贝数针对每个样品中的小鼠基因组DNA进行均一化。还通过在1x PLB(Promega,Madison, WI) 中使用Qiagen TissueLyser II以20hz的频率持续三个45s脉冲进行均质化来处理组织样品用于萤光素酶活性测定。将匀浆离心下来，并将20μl上清液与50μl荧光素(Promega, Madison, WI) 混合并立即使用Victor 3多标记板读数器(Perkin Elmer,Waltham,MA) 测量。

[0432] 脑室内(I.C.V.)注射。出生后第0天(P0)，将C57/B16幼仔在冰上麻醉2分钟，随后用包装scCBh-GFP转基因盒的AAV载体进行立体定位I.C.V.注射。使用具有26s号针头(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO) 的Hamilton 700系列注射器将3μl PBS中3x10⁹vg的剂量注射至左侧脑室中，所述Hamilton 700系列注射器连接至KOPF-900小动物立体定位仪器(KOPF仪器,Tujunga,CA)。相对于矢状窦的0.5mm, 横窦吻侧2mm和深1.5mm, 进行所有新生儿注射。载体施用后，使小鼠在加热灯下复苏，并在寝具中摩擦，然后放回围栏。在载体施用后2周(P14) 收获小鼠脑。如前所述，将脑后固定并免疫染色。

[0433] Western印迹和电子显微镜术。将总共5x10⁹个病毒基因组重新悬浮于NuPAGE LDS样品缓冲液(Invitrogen,Carlsbad,CA)+50mM 1,4-二硫苏糖醇(DTT) 中。将样品在NuPAGE 4-12% Bis-Tris凝胶上运行并转移至聚偏二氟乙烯(PVDF) 膜(Invitrogen,Carlsbad,CA) 上。使用小鼠单克隆抗体B1(1:50) 和与辣根过氧化物酶(HRP) 缀合的二级山羊抗小鼠(Jackson Immuno Research Labs,West Grove,PA) 检测AAV衣壳蛋白。对于EM研究，在PBS中制备1x10⁹vg/μl的病毒，并吸附在Formvar/Carbon 400目,Cu网格(TED Pella,Redding, CA) 上。样品用2%乙酸双氧铀负染，并使用Zeiss Supra 25场发射扫描电子显微镜分析。

[0434] AAV-抗体复合物的结构分析使得迭代方法能够进化新型AAV变体。我们分析了与抗AAV1单克隆抗体的四个不同片段抗原结合(Fab) 区域复合的AAV1衣壳的先前解析的低温重建结构。三维重建揭示，该抗体子集几乎掩盖了整个AAV1衣壳表面(图12A)。然后，我们鉴

定了衣壳表面残基的子集(通过构建路线图图像),其位于这些抗原足迹内并且牵涉于与不同抗体的直接接触(图12B)。进一步分析并与不同的AAV血清型进行比较揭示了在衣壳表面的3倍对称轴处的共同抗原足迹的显著聚集。具体地,选择三个表面区域(共同抗原基序4(CAM4;456-AQNK-459,SEQ ID NO:483)、共同抗原基序5(CAM5;493-KTDNNNS-499,SEQ ID NO:484)和共同抗原基序8(CAM8;588-STDPATGDVH-597,SEQ ID NO:309))内的氨基酸残基,用于饱和诱变和生成不同的AAV文库。重要的是注意到,上面列出的不同CAM是前面概述的可变区(VR)4、5和8的子集。然后使每个AAV衣壳文库在血管内皮细胞中进行五轮定向进化,这对于亲本AAV1毒株是高度允许的(图12C)。鉴定新型AAV变体,并使用后者作为模板来工程改造组合AAV文库。迭代轮的进化和衣壳工程改造得到在本研究中表征的新型抗原高级的AAV毒株(图12D)。

[0435] AAV衣壳表面上的抗原足迹是显著可塑和可进化的。如上所概述,AAV CAM4、CAM5和CAM8文库进行5轮定向进化。然后使用MiSeq系统(Illumina)对文库进行测序,其中每个未选择的(亲本)文库以 $\sim 2 \times 10^6$ 个读数测序,并将选择(进化)文库以 $\sim 2 \times 10^5$ 个读数测序。用自定义Perl脚本探测诱变的目标区域的去多重化读数,其中对于所有文库,高百分比的读数映射至这些区域(图20-21)。在核苷酸和氨基酸水平上,所有未选择的文库都表明高度多样性和对任何特定序列的最小偏差,而进化的文库显示一种或多种领先变体的代表性的显著增强(图13A-C,E-G)。此外,在每个文库的前十种选择的变体中,许多氨基酸序列在多个残基处显示相似性(图13E-G)。例如,在进化的CAM5文库中,跨越诱变的目标区域的97.55%的序列读作TPGGNATR(SEQ ID NO:485),而较小的变体主要模拟该序列(图13F)。在CAM8的情况下,我们观察到具有氨基酸残基TADHDTKGV(SEQ ID NO:486)的变体的显著富集(86.6%)(图13G)。进化的CAM4文库表明较高的可塑性(QVRG(SEQ ID NO:22),69.57%;ERPR(SEQ ID NO:23),14.05%;SGGR(SEQ ID NO:25),3.62%),如该抗原区域内耐受的氨基酸残基的范围所证明(图13A)。然后,我们生成组合AAV文库(CAM58,图13D),其携带来自进化的CAM5文库的主要表位和随机化CAM8区域。有趣的是,将该文库进行定向进化得到CAM8区域中的野生型AAV1序列(92.27%),即STDPATGDVH(SEQ ID NO:309)(图13H)。尽管具有序列DLDPKATEVE(SEQ ID NO:487)的第二变体也是富集的(1.4%)(图13D),但后一观察证明CAM5和CAM8区域之间的相互作用施加的进化和结构限制。通过合理组合衍生自这些新型CAM4、5或8变体的不同表位来进一步评估这些限制。尽管如此,这些结果证实了这样的观点:AAV衣壳表面上的抗原足迹是可突变的并且可以进化成新颖足迹、同时维持传染性。

[0436] 单独进化的AAV CAM变体与亲本AAV1血清型相似。从每个文库选择多种进化的AAV变体用于随后的表征,具体地,CAM101-107(区域4)、CAM108(区域5)和CAM109-116(区域8)。产生包装ssCBA-Luc基因组的所有CAM变体,并在血管内皮细胞中评估它们的转导效力(图19A-19C)。将来自每个进化文库的展现最高转导效力的单一CAM变体列入短列表用于进一步表征。具体地,CAM106(456-SERR-459,SEQ ID NO:26)、CAM108(492-TPGGNATR-499,SEQ ID NO:485)和CAM109(588-TADHDTKGVL-597,SEQ ID NO:32)显示与血管内皮细胞上的亲本AAV1相比相似至适度改善的转导效力。这些观察支持这样的观点:抗原足迹可以被重新工程改造和进化,同时维持或改善相应的亲本AAV毒株的内源属性。对这些领先CAM变体的物理特性的进一步评估证实了产量(载体基因组滴度)、衣壳形态(EM)和包装效率(完全颗粒与空颗粒的比例)与亲本AAV1载体相当(图19A-19C)。

[0437] 单独CAM变体逃避单克隆抗体的中和作用。我们首先评估单一区域CAM变体逃避先前描述的小鼠单克隆抗体ADK1a、4E4和5H7的中和的能力。如图14A-C中所示,每种CAM变体显示不同的NAb逃避概况。如所预期,亲本AAV1被在不同稀释度测试的所有Mab中和。CAM106和CAM108变体对4E4的中和耐受,而CAM109被完全中和,其类似于AAV1(图14A)。接下来,我们确定CAM108和CAM109均逃避5H7的中和,而CAM106显著受5H7影响,其类似于AAV1(图14B)。用ADK1a,CAM106对中和完全耐受,而CAM108和CAM109都被有效地中和(图14C)。

[0438] CAM变体针对单克隆抗体的体内中和概况。为了进一步测试CAM变体逃避中和的能力是否可以在体内再现,将包装ssCBA-Luc的AAV1和CAM变体与相应的MAb混合并肌内注射至小鼠中。在MAb不存在的情况下,所有CAM变体和AAV1在小鼠肌肉中都显示类似的萤光素酶转基因表达(图14E)。在抗体存在的情况下,CAM变体的中和概况证实了来自体外研究的结果。简言之,CAM106对ADK1a和4E4耐受,而CAM108在4E4或5H7存在的情况下有效转导小鼠肌肉,且CAM109以高效力逃避5H7。重要的是,当与任何这些抗体共同施用时,小鼠肌肉的AAV1转导被完全消除(图14F-H)。通过针对AAV1归一化的CAM变体的萤光素酶转基因表达的定量分析证实了这些观察结果(图14I)。

[0439] 在单一区域CAM变体上的复杂抗原足迹的迭代工程改造。基于来自MAb中和研究的有希望的结果,我们假设组合不同的进化抗原足迹将允许更好的NAb逃避。为了实现这一点,我们通过合理诱变、文库生成和迭代进化的组合生成四种变体。首先,我们观察到来自CAM106和CAM108的抗原足迹的合理组合得到功能和稳定的AAV变体,称为CAM117(图15A)。然而,我们观察到在CAM108和CAM109上构成抗原高级足迹的氨基酸残基在结构上不相容(降低的病毒滴度)。为了促进结构相容性,我们使用CAM108作为模板并通过实施区域8中的氨基酸残基的饱和诱变来生成新的AAV衣壳文库。在对血管内皮细胞进行3个迭代循环的定向进化之后,生成几种可行的变体(图15A)。在初始表征后,选择CAM125(区域5,492-TPGGNATR-499(SEQ ID NO:485);区域8,588-DLDPKATEVE-597(SEQ ID NO:487))用于进一步分析。然后,我们通过将来自CAM106的进化抗原足迹移植至CAM125上来迭代工程改造第三种变体(CAM130)。CAM130变体在三种不同的抗原足迹中含有以下氨基酸残基-区域4,456-SERR-459(SEQ ID NO:26;区域5,492-TPGGNATR-499(SEQ ID NO:485)和区域8,588-DLDPKATEVE-597(SEQ ID NO:487)(图15A)。所有三种迭代工程改造的变体CAM117、CAM125和CAM130就滴度和完全颗粒与空颗粒的比例而言显示与亲本AAV1相比类似的物理属性(图19A-19C)。

[0440] CAM117、CAM 125和CAM130逃避来自免疫前小鼠的中和抗血清。为了测试抗原高级的CAM变体是否可以证明从血清中发现的多克隆中和抗体逃避,我们通过用野生型AAV1衣壳免疫来血清转化小鼠。总体而言,尽管从个体小鼠获得的抗血清有效地中和AAV1,但CAM117、CAM125和CAM130表现出对中和增强的耐受性(图15B-D)。简言之,我们测试范围为两个数量级(1:3200至1:50)的抗血清稀释液以生成S形中和曲线。如图15B-D中所示,当与AAV1相比时,CAM变体显示向右侧急剧偏移,表明逃避抗AAV1血清的能力改善。具体而言,在每个个体受试者中,与亲本AAV1相比,在每种CAM变体的情况下,转导的50%中和所需的血清浓度(ND_{50})显著更高(图15B-D)。此外,我们观察到用每个迭代工程改造/进化步骤逃避NAb的增量能力。具体地,抗原最高的变体CAM130展现 ND_{50} 值改善8-16倍(图15B-D)。这些结果证实了这样的观点:AAV衣壳上的抗原足迹是模块化的并且其介导NAb逃避的能力是累积

的。关于作为对照的从未处理小鼠获得的血清的中和能力,观察到类似、但不太稳健的趋势(图15E)。

[0441] CAM130有效地避免非人灵长类动物抗血清的中和。为了验证我们的方法是否可以在更大的动物模型中进行转化,我们测试AAV1和领先变体CAM130逃避非人灵长类动物中生成的NAb的能力。简言之,我们使用在三个不同时间点(免疫前(未处理)、免疫后4周和9周)时收集的血清对AAV载体进行中和测定。所有恒河猴在免疫后血清转化,其中NAb滴度在受试者1和2中在第4周水平最高,在第9周下降,并且在受试者3中在第9周效力增加(图16A-I)。此外,免疫前来自受试者1和3的未处理血清能够有效地中和AAV1(图16A和16G)。我们测试范围为两个数量级(1:320至1:5)的抗血清稀释液以生成如前所述的中和曲线。在免疫后4周获得的抗血清在 $ND_{50} > 1:320$ 处有效地中和AAV1。相比之下,CAM130表现出向右侧的显著偏移并且对中和的耐受性与AAV1相比改善4-16倍(图16B、16E、16H)。在评估免疫后9周时获得的抗血清时,在CAM130的情况下观察到对NAb的耐受性的类似的趋势和增强(图16C、16F、16I)。进一步地,这些结果强烈支持这样的观点:可以基于从小鼠MAb足迹获得的结构线索将AAV衣壳的抗原性重新工程改造以广泛逃避来自不同动物物种的中和抗体。

[0442] CAM130有效地逃避灵长类动物和人血清中的NAb。为了测试CAM130是否可以逃避一般非人灵长类动物和人群体中的NAb,我们测试从各自10个受试者组群获得的血清样品。我们评估了1:5的固定血清稀释度,以反映正在进行的血友病和需要全身性AAV施用的其他适应症的临床试验中采用的当前强制排除标准。如图17A中所示,灵长类受试者p-A和p-B展现高Nab滴度,其完全中和AAV1和CAM130两者。另一方面,受试者p-1和p-J显示对AAV衣壳没有预先存在的免疫力,并且不能有效地中和AAV1或CAM130。然而,受试者p-C至p-H的血清样品有效地中和AAV1并且降低转导效力低于未处理对照的50%。相反,血清样品p-C至p-H不能中和抗原高级的CAM130变体。因此,CAM130通过逃避10个血清样品中的8个而显示该群组中异常的NAb逃避(图17A)。然后我们利用类似的方法来测试来自10个人受试者的血清。使用临床相关的排除标准(1:5稀释度),我们将人血清分为两个高滴度(h-A和h-B),六个中等滴度(h-C至h-H)和两个中等滴度亚组,其有效地中和AAV1。引人注目的是,对于测试的8/10个样品,CAM130能够逃避人血清中的多克隆Nab(图17B)。总之,这些研究强烈支持这样的观点:抗原高级的CAM130变体可以显著扩大患者组群。

[0443] CAM130在体内展现有利的转导概况。我们在小鼠中将CAM130的体内组织向性、转导效力和生物分布与亲本AAV1毒株进行比较。经由尾静脉将剂量为 1×10^{11} vg/小鼠的包装scCBh-GFP的AAV载体静脉内注射至6-8周龄雌性BALB/c小鼠中。在注射后2周,与AAV1相比,CAM130显示增强的心脏GFP表达概况,而肝脏中的差异不显著。具体而言,与AAV1组群相比,在CAM130处理的动物中可检测到更多的GFP阳性心肌肌纤维。然后,我们如上所述静脉内施用 1×10^{11} vg/小鼠的包装ssCBA-Luc基因组的AAV载体。与来自自身互补的CAM130载体的GFP表达相比,ssCAM130 vs .AAV1-处理的小鼠的心脏内的萤光素酶活性没有显著差异(图18A)。然而,在肝脏内观察到萤光素酶表达的适度、但统计学不显著的增加(图18C)。其他主要器官(即肺、脑、肾和脾)中的转导效力较低。重要的是,在CAM130和AAV1载体的全身性生物分布中没有注意到差异。与先前的报道一致,对于CAM130和AAV1载体,与心脏组织相比,在肝脏中检测到高~10-倍的载体基因组拷贝数(图18B和18D)。

[0444] 为了进一步比较CAM130与AAV1的效力和向性,我们评估了在CNS施用后两种毒

株的转导概况。在新生小鼠中通过CSF内施用注射剂量为 3×10^9 vg/小鼠的包装scCBh-GFP基因组的AAV1或CAM130。AAV1和CAM130两者均在大脑内传播良好,通常倾向于比对侧半球更容易地转导同侧。与心脏组织类似,与AAV1相比,在CAM130的情况下,观察到更大数目的GFP阳性细胞。具体而言,CAM130似乎转导更大数目的神经元,特别是在运动皮层、皮层内,且最显著地在海马中。CAM130在心脏和CNS组织中展现的改善的转导概况的潜在机制可能源于目前正在研究的进入后运输事件。更重要地,这些体内结果证实AAV衣壳上的抗原足迹可以被工程改造以有效地逃避Nab,而同时控制细胞/组织向性以及生物分布概况和改善效力。

[0445] 类似地,AAV1e突变体在颅内施用后在脑中表明稳健和神经元特异性的基因表达。通过立体定位注射至侧脑室中,将包装scGFP表达盒的不同AAV1e载体施用至P0小鼠的脑脊液中。施用的载体剂量是 3×10^9 个载体基因组/动物。在注射后3周将小鼠处死,并使用DAB免疫组织化学和小脑、嗅球、皮质和海马中的图像报道基因表达来处理大脑。

[0446] 实施例4:逃避AAV8e抗体的突变体

在人肝癌细胞(Huh7)中,与亲本AAV8分离株相比,进化的突变体AAV8e01、AAV8e04和AAV8e05表明改善的转导。简言之,将细胞与不同AAV8衍生的变体以每个细胞10,000个载体基因组孵育24小时。萤光素酶转基因活性的定量揭示AAV8e01相比于AAV8的转导效力增加超过2个对数(虚线);对于AAV8e05增加超过1个对数级,并且在AAV8e04的情况下增加~2倍。这些结果证实新型AAV8变体的生成,所述新型AAV8变体表明与现有技术的天然分离株相比,培养物中转化的人肝细胞的稳健转导。这些结果显示于图22中。

[0447] AAV8e突变体证明逃避针对AAV8特异性生成的小鼠单克隆抗体的中和的能力。简言之,将人肝癌细胞与包装萤光素酶转基因盒的不同AAV8e突变体或野生型(WT)AAV8载体在有或没有中和抗体的情况下孵育。每种单克隆抗体(mAb)针对位于AAV8衣壳表面上的不同抗原表位。如图23A-23C中所示,AAV8e04和AAV8e05逃避在不同稀释度下测试的mAb HL2381(图23A)、HL2383(图23B)和ADK8(图23C)的中和。相反,在这些条件下,亲本AAV8毒株被有效地中和。

[0448] 表9中列出本发明的AAV8e突变体的非限制性实例。

[0449] 表9.AAV8e突变体

名称	克隆	序列	描述
AAV8e01	CAM84a	455-SNGRGV-460 (SEQ ID NO:488)	单 - 8CAM-4a
AAV8e02	CAM84b	455-VNTSLVG-461 (SEQ ID NO:489)	单 - 8CAM-4b
AAV8e03	CAM84c	455-IRGAGAV-461 (SEQ ID NO:490)	单 - 8CAM-4c
AAV8e04	CAM85a	494-YPGGNKYK-501 (SEQ ID NO:491)	单 - 8CAM-5a
AAV8e05	CAM88a	586-KQKNVN-591 (SEQ ID NO:492)	单 - 8CAM-8a
AAV8e06	CAM88b	586-RMSSIK-591 (SEQ ID NO:493)	单 - 8CAM-8b
		455-SNGRGV-460 (SEQ ID NO:488) + 494-	
AAV8e07	CAM845a	YPGGNYK-501 (SEQ ID NO:491)	双重 8CAM-4a-5a
		455-SNGRGV-460 (SEQ ID NO:488) + 586-	
AAV8e08	CAM848a	KQKNVN-591 (SEQ ID NO:492)	双重 8CAM-4a-8a

。

[0450] 前述是本发明的举例说明,并且不应解释为其限制。本发明由以下权利要求与其包括的权利要求的等同方案所定义。

序列

AAV1衣壳蛋白(GenBank登录号AAD27757) (SEQ ID NO:1)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFGNLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LKYNHADAEF QERLQEDTSF GGMLGRAVFO
 121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKKRPVQSP QEPDSSSGIG KTGQQPAKRR LNFGQTGDSE
 181 SVPDPQPLGE PPATPAAVGP TTMASGGAP MADNNNEGADG VGNASGNWHC DSTWLGDRVI
 241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSASTGASND NHYFGYSTPW GYFDNRPHC HPSPRDWQRQL
 301 INNNWGFTRPK RLNFKLFNIQ VKEVTTNDGV TTIANNLTST QVFTDSEYQ LPYVLGSAHQ
 361 GCLPPFPADVF FMIPQYGYLT LNNGSQAVGR SFYCLEYFP SQMLRTGNNF FSYTFFEEVP
 421 FHSSYAHQS QS DRLMNPLID QYLYYLNRTO NQSGSAQNKD LLFSRGSPAG MSVQPKNWLP
 481 GPCYRQRVS KTKTDNNNSN FTWTGASKYN LNGRESIINP GTAMASHKDD EDKFFFPMGSV
 541 MIFGKESAGA SNTALDNVMI TDDEEIKATN PVATERFGTV AVNFQSSSTD PATGDUHANG
 601 ALPGMVWQDR DVYLQGPIWA KIPHTDGHFH PSPLMGGFGL KNPPPQILIK NTPVPANPPA
 661 EFSATKFASF ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEVQ YTSNYAKSAN VDFTVDNNGL
 721 YTEPRPIGTR YLTRPL

AAV2衣壳蛋白 (GenBank登录号YP_680426) (SEQ ID NO:2)

1 MAADGYLPDW LEDTLSEGIR QWWKLKPGPP PPKPAERHKD DSRGLVLPGY KYLGPFGNLD
 61 KGEPVNEADA AALEHDKAYD RQLDSGDNPY LKYNHADAEF QERLKEDTSF GGMLGRAVFO
 121 AKKRVLEPLG LVEEPVKTAP GKKRPVHSP VEPDSSSGTG KAGQQPARKR LNFGQTGDAD
 181 SVPDPQPLGQ PPAAPSGLGT NTMATGSGAP MADNNNEGADG VGNSSGNWHC DSTWMGDRVI
 241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSQSGASNDN HYFGYSTPNW YFDNFNPHCH PSPRDWQRLL
 301 INNNWGFTRPKR LNFKLFNIQV KEVTQNDGTT TIANNLSTTV QVFTDSEYQL PYVLGSAHQG
 361 CLPPFPADVF MVPQYGYLTL NNNGSQAVGRS SFYCLEYFPS QMLRTGNNPT FSYTFFEDVPP
 421 HSSYAHQS QS DRLMNPLIDQ YLYYLRSRTNT PSGTTTQSRL QFSQACASDI RDQSRNWLP
 481 PCYRQRVS K TSADNNNSEY SWTGATKYHL NGRDSLNVPG PAMASHKDD EKFFFPMGSV
 541 IFPGXQGSEKT NV DIEKVMIT DEEHIRTTPN VATEQYGSVS TNLQGRNRQA ATADVNTQGV
 601 LPGMVWQDRD DVYLQGPIWAK IPHTDGHFH PSPLMGGFGLK HPPPQILIKN TPVPANPSTT
 661 FSAAKFASF ITQYSTGQSV VEIEWELQKEN SKRWNPEIQQ YTSNYNKSNNV DFTVDTNGVY
 721 SEPRPIGTRY LTRNL

AAV3衣壳蛋白 (GenBank登录号AAC55049) (SEQ ID NO:3)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR ENWALKPGVP QPKANQQHQD NRRGLVLPGY KYLGPFGNLD
 61 KGEPVNEADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LKYNHADAEF QERLQEDTSF GGMLGRAVFO
 121 AKKRILEPLG LVEEAAKTAP GKKGAVDQSP QEPDSSSGVG KSGKQPARKR LNFGQTGDSE
 181 SVPDPQPLGE PPAAPTSLG S NTMASGGAP MADNNNEGADG VGNSSGNWHC DSQWLGDRVI
 241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSQSGASNDN HYFGYSTPNW YFDNFNPHCH PSPRDWQRLL
 301 INNNWGFTRPKK LSFKLFNIQV RGVTQNDGTT TIANNLSTTV QVFTDSEYQL PYVLGSAHQG
 361 CLPPFPADVF MVPQYGYLTL NNNGSQAVGRS SFYCLEYFPS QMLRTGNNFQ FSYTFFEDVPP
 421 HSSYAHQS QS DRLMNPLIDQ YLYYLNRTOG TTSGTTNQSR LLPSQAGPQS MSLQARNWLP
 481 GPCYRQRQLS KTANDNNNSN FPWTAASKYH LNGRDSLNP GPAMASHKDD EKFFFPMHG
 541 LIFGKEGTTA SNAELDNVMI TDZEEIRTTN PVATEQYGTW ANNLQSSNTA PTTGTVNHQG
 601 ALPGMVWQDR DVYLQGPIWA KIPHTDGHFH PSPLMGGFGL KHPPPQIMIK NTPVPANPPT
 661 TFSPAKFASF ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEIQ YTSNYNKSNNV DFTVDTNGV
 721 YSEPRPIGTR YLTRNL

AAV4衣壳蛋白 (GenBank登录号NP_044927) (SEQ ID NO:4)

1 MTDGYLPDWL EDNLSEGVR EWWALQPGAPK PKANQQHQDN ARGLVLPGYK YLGPGNGLDK
 61 GEPVNAADAA ALERHDKAYDQ QLKAGDNPYL KYNHADAEFQ QRLQGDTSGF GNLCRAVFQA
 121 KKRVLLEPLGL VEQAGETAPC KKRPLIESPQ QPDSSSTGIGK KGKQPAKKL VFEDETGAGD
 181 GPPEGSTSGA MSDDSEMRAA AGGAAVEGGQ GADGVGNASG DWHCDSTWSE GHVTTTSTRT
 241 WVLPTYNNHL YKRLGESLQS NTYNGFSTFW GYPDFNRFHC HFSPRDWQL INNNWGMRPK
 301 AMRVKIFNIQ VKEVITTSNGE TTIVANNLTST VQIPADSSYE LPYVMDAGQE GSLPPFPNDV
 361 FMVPQYGYCG LVTGNTSQQQ TDRNAFYCLE YFFPSQMLRTG NMFBITYSFE KVPFHSMYAH
 421 SQSLDRLMNP LIDQYLWGLQ STTTGTTLNA GTATTNFTKL RPTNFSNPKK NWLPGPSIKQ
 481 QGFSKTANQN YKIPATGSDS LIKYETHSTL DGRWSALTPG PPMATAGPAD SKFSNSSQLIP
 541 AGPKQONGTA TVPGTLIFTS EEEELAATNAT DTDMWGNLPG GDQSNSNLPT VDRLTALGAV
 601 PGMVWQNRDI YYQGPIWAKI PHTDGHFHP SLIGGFGLKH PPPQIFIKNT PVPANPATTP
 661 SSTPVNSFIT QYSTGOVSQ IDWEIQKERS KRWNPEVQFT SNYQQQNSLL WAPDAAGKYT
 721 EPRAIGTRYL THHL

AAV5衣壳蛋白 (GenBank登录号AAD13756) (SEQ ID NO:5)

1 MSFVDHPPDW LEEVGEGLRE FLGLEAGPPK PKPNQQHQDQ ARGLVLPGYN YLGPGNGLDR
 61 GEPVNRADEV AREHDISYNE QLEAGDNPYL KYNHADAEFQ EKLADDTSGF GNLGKAVPQA
 121 KKRVLLEPFGL VEEGAKTAPT GKRIDDHPK RKMARTEEDS KPSTSSDAEA GPSGSQQLQI
 181 PAQPASSLGA DTMSAGGGGP LGONNQGADG VGNASGDNHC DSTWMGDRVV TKSTRTWVLP
 241 SYNNHQYREI KSGSVDGSNA NAYFGYSTPW GYPDFNRFHS HNSPRDWQL INNYWGFRPR
 301 SLRVKIFNIQ VKEVTVQDST TTIANNLTST VQVFTDDDYQ LPYVVGNGTE GCLPAFFPQV
 361 FTLPQYGYAT LNRDNTENPT ERSSFFCLEY FFSKMLRTGQ NFEFTINPFB VPFHSSFAPS
 421 QNLFKLANPL VDQYLYRFVS TNNTGGVQFN KNLAGRYANT YKNWFPGPMG RTQGWNLGSG
 481 VNRASVSAFA TTNRMELEGA SYQVPPQPNG MTNNLQGSNT YALEMENTMIFN SQPANPGTTA
 541 TYLEGNMLIT SESSETQPVNR VAYNVGGQMA TNQSSSTTAP ATGTYNLQEI VPGSVWMERD
 601 VYLQGPIWAK IPETGAHFHP SPAMGGFGLK HPPPMMLIKNT TPVPGNITSF SDVPVSSFIT
 661 QYSTGOVTVE MEWELKKENS KRWNPEIQT NNYNDPQFVD FAPDSTGEYR TTRPIGTRYL
 721 TRPL

AAV6衣壳蛋白 (GenBank登录号AAB95450) (SEQ ID NO:6)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQQD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
 121 AKKRVLLEPG LVEEGAKTAP GKKRPVEQSP QEPDSSSGIG KTGQQPAKKR LNPQQTGDSE
 181 SVPDPQPLGE PPATPAAVGP TTMASGGAP MADNNEGADG VGNASGNWHC DSTWLGDRVI
 241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSASTGASND NHYFGYSTPW GYPDFNRFHC HFSPRDWQL
 301 INNNWGFRPK RLNFKLFNIQ VKEVTTNDGV TTIANNLTST VQVFSDESEYQ LPYVLGSAHQ
 361 GCLPPFPADV FMIPQYGYLT LNNGSQAVGR SSFYCLEYPP SQMLRTGNNP TFSYTFEDVP
 421 PHSSYAHMSQS LDRLMNPLID QYLYYLNRTQ NQSGSAQNKD LLFSRGSPAG MSVQPKNWLP
 481 GPCYRQQRVS KTKTDNNNSN FTWTGASKYN LNGRESTIINP CTAMASHKDD KDKFFPMMSGV
 541 MIFGKESAGA SNTALDNVMI TDEEEIKATN PVATERFGTV AVNLQSSSTD PATGDVHVMG
 601 ALPGMVWQDR DVYLQGPIWA KIPHTDGHFHP PSPLMGGFGL KHPPPQILIK NTPVPANPPA
 661 EPSATKFASF ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEVQ YTSNYAKSAN VDFTVDNNGL
 721 YTEPRPIGTR YLTRPL

AAV7衣壳蛋白 (GenBank登录号AAN03855) (SEQ ID NO:7)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD NGRGLVLPY KYLGPFNGLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEP QERLQEDTSF GGNLGRAVPO
 121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP AKKRPVEPSP QRSPDSSTGI GKKGQQPARK RLNFQQTGDS
 181 ESVPDPQPLG EPPAAPSSVG SGTVAAGGGA PMADNNNEGAD GVGNASGNWH CDSTWLGDRV
 241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISSETAGSTN DNTYFGYSTP WGYFDFNRFH CHFSPRDWQR
 301 LINNNNWGFRP KKLRFKLFNI QVKEVTNDG VTTIANNLTS TIQVFSDEY QLPYVLGSAH
 361 QGCLPPFPAD VFMIHQYGYL TLNNNGSQVG RSSFYCLEYF PSQMLRTGNN PEFSYSFEDV
 421 PFHSSYAHQS QSLDRLMNPLI DQYLYYLART QSNPGGTAGN RELQFYQGGP STMAEQAKNW
 481 LPGPCFRQQR VSXTLDQNNN SNFAWTGATK YHLNGRNSLV NPGVAMATHK DDEDRFFPS
 541 GVLIFGKTGA TNKTTILENVL MTNEEEIRPT NPVATEEYGI VSSNLOAANT AAQTOVUNNO
 601 GALPGMVWQN RDVYLOQPIW AKIPHTDGNF HPSPLMGGFG LKHPPPQILI KNTPVPANPP
 661 EVFTPAKFAS FITQYSTGQV SVEIEWELQK ENSKRWNPEI QYTSNPEKQT GVDPAVDSQG
 721 VYSEPRPIGT RYLTRNL

AAV8衣壳蛋白 (GenBank登录号AAN03857) (SEQ ID NO:8)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWALKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPY KYLGPFNGLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLQAGDNPY LRYNHADAEP QERLQEDTSF GGNLGRAVPO
 121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKKRPVEPSP QRSPDSSTGI GKKGQQPARK RLNFQQTGDS
 181 ESVPDPQPLG EPPAAPSGVG PNTMAAGGGA PMADNNNEGAD GVGSSSGNWH CDSTWLGDRV
 241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISNGTSGGAT NDNTYFGYST PWSGYFDFNRFH CHFSPRDWQ
 301 RLINNNWGFR PKRLSFKLFN IQVKEVTQNE GTKTIANNLT STIQVFTDSE YQLPYVLGSA
 361 HQGCLPPPPA DVPMIPQYGY LTLNNGSQAV GRSSFYCLEY FFSQMLRTGN NFQFTYTFED
 421 VPFHSSYAHQS QSLDRLMNPL IDQYLYYLSR TQTTGGTANT QTGFQSGGP NTMANQAKNW
 481 LPGPCYRQQR VSTTTGQNNN SNFAWTAGTK YHLNGRNSLA NPGIAMATHK DDEERFFPSN
 541 GILIFGKQNA ARDNADYSBV MLTSEEKI KT TNPVATEEYGI IVADNLQQON TAPQIGTVNS
 601 QGALPGMVWQN RDVYLOQPIW WAKIPHTDGNF HPSPLMGGFG GLKHPPPQIL KNTPVPADP
 661 PTTFNQSKLN SFITQYSTGQV VSVEIEWELQ KENSKRWNPE IYQTSNYYKS TSVDPAVNT
 721 GYVSEPRPIG TRYLTRNL

AAV9衣壳蛋白 (GenBank登录号AAS99264) (SEQ ID NO:9)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWALKPGAP QPKANQQHQD NARGLVLPY KYLGPGNGLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LKYNHADAEP QERLKEDTSF GGNLGRAVPO
 121 AKKRLLEPLG LVEEAAKTAP GKKRPVEQSP QEPDSSAGIG KSGAQPAKCR LNFGQTGDT
 181 SVDPDPQPIGE PPAAPSGVG S LMASGGAP VAQNNEGADG VGSSSGNWHC DSQWLGDRT
 241 TTSTRTRALP TYNNHLYKQI SNSTSGGSSN DNAYFGYSTP WGYFDFNRFH CHFSPRDWQR
 301 LINNNNWGFRP KRLNFKLFNI QVKEVTDNNG VKTIANNLTS TVQVFTDSDV QLPYVLGSAH
 361 EGCLPPFPAD VFMIHQYGYL TLNDGSQAVG RSSFYCLEYF PSQMLRTGNN FQFSYEFENV
 421 PFHSSYAHQS QSLDRLMNPLI DQYLYYLSKT INGSGQNNQT LKPSVAGPSN MAVQGRNYIP
 481 GPSYRQQRVS TTVTQNNNSE FAWPGASSWA LNGRNSLMNP GPAMASHKEG EDFFFPLSGS
 541 LIFGKQGTGR DNVADAKVMI TNEEEIKTTN PVATESYGVQV ATNHQSAQAO AQTCWVQNQG
 601 ILPGMVNQDR DVYLOQPIWA KIPHTDGNPH HPSPLMGGFGM KHPPPQILIK NTPVPADPPT
 661 AFNKDKLNSF ITQYSTGQVS VEIEWELQK ENSKRWNPEIY QYTSNYYKSNN VEFAVNTB
 721 YSEPRPIGTR YLTRNL

AAVrh.8衣壳蛋白 (GenBank登录号AA088183) (SEQ ID NO:10)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPPNGLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDHKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
 121 AKKRVLEPLG LVVEEGAKTAP GKRRPVEQSP QEPDSSSGIG KTGQQPAKKR LNPGQTGDSE
 181 SVPDPQPLGE PPAAPSGLGP NTMASGGAP MADNNNEGADG VONSSGNWNC DSTWLGDRVI
 241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SNGTSGGSTN DNNTYFGYSTP WGYPDFNRFH CHFSPRDWQR
 301 LINNNWGFRP KRLNFKLPNI QVKEVTNEG TKTIANNLTS TVQVFTDSEY QLPYVLGSAN
 361 QGCLPPPFPAD VFMVPOYGYL TLNNNGSQALG RSSFYCLEYF PSQMLRTGNN FQFSYTFEDV
 421 PFHSSYAHSQ SLDRLMNPLI DQYLYYLVRT QTTGTGGTQT LAFSQAGPSS MANQARNWVP
 481 GPCYRQQRVS TTTNQNNSNM FAWTGAAKPK LNGRDLSMNP GVAMASHKDD DDRFFPSSGV
 541 LIFGKGOGAGN DGVDYSQVLI TDREEIKATN PVATEEYGA VAINNQAANTQ AQTGLVHNQG
 601 VIPGMVWQNR DVYLQGPIWA KIPHTDGNFH PSPLMGGFGL KHPPPQILIK NTPVPADPL
 661 TPNQAKLNSP ITQYSTGQVS VSIEWELOKE NSKRWNPEIQ YTSNYYKSTN VDFAVNTEGV
 721 YSEPRPIGTR YLTRLN

AAVrh.10衣壳蛋白 (GenBank登录号AA088201) (SEQ ID NO:11)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPPNGLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDHKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
 121 AKKRVLEPLG LVVEEGAKTAP GKRRPVEPSP QRSPDSSTGI GKKGQQPAKK RLNPQQTGDS
 181 ESVPDPQPIG EPPAGPSGLG SGTMAAGGGA PMADNNNEGAD GVGSSSGNWH CDSTWLGDRV
 241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISNGTSGGST NDNTYFGYST PWGYPDFNRF HCHFSPRDWQ
 301 RLINNNWGFR PKRLNFKLPN IQVKEVTQNE GTKTIANNL STIQVFTDSE YQLPYVLGS
 361 HQGCLPPPFA DVFMIPQYGY LTLNNGSQAV GRSSFYCLEY FPSQMLRTGN NFEFSYQFED
 421 VPFHSSYAHQS QSLDRLMNPL IDQYLYYLRSR TQSTGGTAGT QQLLFSQAGP NNMSAQAKNW
 481 LPGPCYRQQR VSTTLSQNNN SNFAWTGATK YHLNGRDSLV NPGVAMATHK DDEERFFPSS
 541 GVLMFGKGQGA GKDNDYDSSV MLTSEEETK TNPVATEQYG VVADNLQQQN AAPIVGAVNS
 601 QGALPGMVWQ NRDVYLOGPI WAKIPHTDGN PHPSPLMGGF GLKHPPPQIL IKNTPVPADP
 661 PTTFSQAKLA SFITQYSTGQ VSVEIEWELQ KENSKRWNPE IQYTSNYYKS TNVDFAVNTE
 721 GTYSEPRPIG TRYLTRLN

AAV10衣壳蛋白 (GenBank登录号AAT46337) (SEQ ID NO:12)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPPNGLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDHKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
 121 AKKRVLEPLG LVVEAAKTAP GKRRPVEPSP QRSPDSSTGI GKKGQQPAKK RLNPQQTGES
 181 ESVPDPQPIG EPPAGPSGLG SGTMAAGGGA PMADNNNEGAD GVGSSSGNWH CDSTWLGDRV
 241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISNGTSGGST NDNTYFGYST PWGYPDFNRF HCHFSPRDWQ
 301 RLINNNWGFR PKRLSFKLPN IQVKEVTQNE GTKTIANNL STIQVFTDSE YQLPYVLGS
 361 HQGCLPPPFA DVFMIPQYGY LTLNNGSQAV GRSSFYCLEY FPSQMLRTGN NFEFSYTFED
 421 VPFHSSYAHQS QSLDRLMNPL IDQYLYYLRSR TQSTGGTQGT QQLLFSQAGP ANMSAQAKNW
 481 LPGPCYRQQR VSTTLSQNNN SNFAWTGATK YHLNGRDSLV NPGVAMATHK DDEERFFPSS
 541 GVLMFGKGQGA GRDNVDYDSSV MLTSEEETK TNPVATEQYG VVADNLQQAN TGPIVGNVNS
 601 QGALPGMVWQ NRDVYLOGPI WAKIPHTDGN PHPSPLMGGF GLKHPPPQIL IKNTPVPADP
 661 PTTFSQAKLA SFITQYSTGQ VSVEIEWELQ KENSKRWNPE IQYTSNYYKS TNVDFAVNTE
 721 GTYSEPRPIG TRYLTRLN

AAV11衣壳蛋白 (GenBank登录号AAT46339) (SEQ ID NO:13)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFGNLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDHKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEP QERLQEDTSP GGNLGRAVPQ
 121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKRRPLESPQ EPDSSSGIGK KGKQPAKRL NFEEDTGAGD
 181 GPPEGSDTSA MSSDIEMRAA PGGNAVDAGQ GSDGVGNASG DWNCSTWSE GKVTITSTRT
 241 WVLPTYNHHL YRLGTTSSS NTYNGFSTPW GFDFNRFHCH FSPRDWQRL INNNWGLRPK
 301 AMRVKIPNIQ VKEVTTSNGE TTVAANNLTST VQIFADSSYE LPYVMDAGQE GSLPPFPNDV
 361 FMVPQYGYCG IVTGENQNQT DRNAFYCLEY FPSQMLRTGN NFEMAYNFEK VPFHSMYAH
 421 QSLDRLMNPL LDQYLWHLQS TTSGETLNQG NAATTFGKIR SGDFAFYRKN WLPGPCVKQO
 481 RFSKTASQNY KIPASGGNAL LKYDTHYTLN NRWSNIAPGP PMATAGPSDG DFSNAQLIFF
 541 GPSVTGNTTT SANNLLFTSE ERIAATNPRD TDMPGQIADN NQNATTAPIT GNVTAMVLP
 601 GMVWQRDIY YQGPIWAKIP HADGHFHPSP LIGGFGLKHPP PPQIFIKNTP VPANPATTFT
 661 AARVDSFITQ YSTGQVAVQI EWEIEKERSK RWNPEVQFTS NYGNQSSMLW APDTTGKYTE
 721 PRVIGSRYLT NHL

AAV12衣壳蛋白 (GenBank登录号AB116639) (SEQ ID NO:14)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWALKPGAP QPKANQQHQD NGRGLVLPGY KYLGPFGNLD
 61 KGEPVNEADA AALEHDHKAYD KQLEQGDNPY LKYNHADAEP QQRLATDTSP GGNLGRAVPQ
 121 AKKRILEPLG LVEEGVKTAP GKRRPLEKTP NRPTNPDSGK APAKKKQKDG EPADSARRTL
 181 DFEDSGAGDG PPEGSSSGEM SHDAEMRAAP GGNAVEAQCG ADGVGNASGD WHCDSTWSEG
 241 RVTTTSTRTW VLPTYNHHL RIGTTANSN TYNGFSTFWG YFDFNRFHCH FSPRDWQRLI
 301 NNNWGLRPKS MRVKIPNIQV KEVITSNGET TVAANNLTSTV QIFADSTYEL PYVMDAGQEG
 361 SPPPFPNDVF MVPQYGYCGV VTGKQNQTD RNAFYCLEYF PSQMLRTGNN FEVSYQFEKV
 421 PFHSMYAHSQ SLDRMMNPLL DQYLWHLQST TTGNSLNQGT ATTYYGKITT GDFAYYRKW
 481 LPGACIKQQK PSKNANQNYK IPASGGDALL KYDTHHTLNG RWSNMAPGPP MATAGAGDSD
 541 FSNSQLIFAG PNPGONTTS SNNLLFTSEE EIAATNPRD DMFGQIADNN QNATTAPHIA
 601 NLDAMGIVPG MWQWQRDIYQ QGPIWAKVPH TDGHFHPSP LIGGFGLKHPP PQIPIKNTPV
 661 PANPNFTPSA ARINSFLTQY STGQVAVQID WEIQLKEHSKR WNPEVQFTSN YGTQNSMLWA
 721 PDNAGNYHEL RAIGSRFLTH ML

AAVrh.32.33衣壳蛋白 (GenBank登录号ACB55318) (SEQ ID NO:15)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFGNLD
 61 KGEPVNAADA AALEHDHKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEP QERLQEDTSP GGNLGRAVPQ
 121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKRRPLESPQ EPDSSSGIGK KGKQPAKRL NFEEDTGAGD
 181 GPPEGSDTSA MSSDIEMRAA PGGNAVDAGQ GSDGVGNASG DWNCSTWSE GKVTITSTRT
 241 WVLPTYNHHL YRLGTTSSS NTYNGFSTPW GFDFNRFHCH FSPRDWQRL INNNWGLRPK
 301 AMRVKIPNIQ VKEVTTSNGE TTVAANNLTST VQIFADSSYE LPYVMDAGQE GSLPPFPNDV
 361 FMVPQYGYCG IVTGENQNQT DRNAFYCLEY FPSQMLRTGN NFEMAYNFEK VPFHSMYAH
 421 QSLDRLMNPL LDQYLWHLQS TTSGETLNQG NAATTFGKIR SGDFAFYRKN WLPGPCVKQO
 481 RFSKTASQNY KIPASGGNAL LKYDTHYTLN NRWSNIAPGP PMATAGPSDG DFSNAQLIFF
 541 GPSVTGNTTT SANNLLFTSE ERIAATNPRD TDMPGQIADN NQNATTAPIT GNVTAMVLP
 601 GMVWQRDIY YQGPIWAKIP HADGHFHPSP LIGGFGLKHPP PPQIFIKNTP VPANPATTFT
 661 AARVDSFITQ YSTGQVAVQI EWEIEKERSK RWNPEVQFTS NYGNQSSMLW APDTTGKYTE
 721 PRVIGSRYLT NHL

牛AAV衣壳蛋白 (GenBank登录号YP_024971) (SEQ ID NO:16)

1 MSFVDHPPDW LESICDCFRE FLCLEAGPPK PKANQQKQDN ARGLVLPGYK YLGPGNGLDK
 61 GDPVNFADEV AREHDLSYQK QLEAGDNPYL KYNHADAEFQ EKLASDTSPG GNLGKAVFQA
 121 KKRILEPLGL VETPDKTAPA AKKRPLEQSP QEPDSSSGVG KKGKQPARKR LNFDEPGAG
 181 DGPPPEGPSS GAMSTETEMR AAAGGNGDA GQGAEGVGNA SGDWHCDSTW SESHVTITST
 241 RTWVLPTYNN HLYLRLGSSN ASDTFNGFST PNGYFDFNRP HCHFSPRDWQ RLINNHWGLR
 301 PKSMQVRIFN IQVKEVTTSM GETTVSNNLT STVQIFADST YELPYVMDAG QEGSLPPFPN
 361 DVFMVPQYGY CGLVTGGSSQ NQTDRNAFYC LEYFPSQMLR TGNNFEMVYK FENVPFHSMY
 421 AHSQSILDRLM NPLLDQYLWE LQSTTSGGTL NQGNSATNFA KLTKTNFSGY RKNWLPGPMM
 481 KQQRFSKTAS QNYKIPQGRN NSLLHYETRT TLDGRWSNFA PGTAMATAAN DATDFSQAQL
 541 IFAGPNITGN TTTDANNILMF TSEDELRATN PRDTDLFGHL ATNQQNATTV PTVDDVDGVG
 601 VYPGMVWQDR DIYYQGPIWA KIPHTDGHFH PSPLIGGFGL KSPPPQIIFIK NTPVPANPAT
 661 TFSPARINSF ITQYSTGQVA VKIEWEIQKE RSKRWNPBVQ FTSNYGAQDS LLWAPDNAGA
 721 YKEPRAIGSR YLTNHL

禽AAV ATCC VR-865衣壳蛋白 (GenBank登录号NP_852781) (SEQ ID NO:17)

1 MSLISDAIPD WLERLVKKGV NAAADFYLE SGPPRKANQ QTQESLEXDD SRGLVFPGVN
 61 YLGPFNGLDK GEPVNEADAA ALENDKAYDL EIKDGHNPYF EYNEADRRFQ ERLKDDTSFG
 121 GNLGKAIFQA KRVLEPFGL VEDSKTAPTG DKRKGDEPR LPDTSSQTPK KNKKPRKERP
 181 SGGAEDPGEQ TSSNAGAAAP ASSVGSSIMA EGGGGPGVDA GQGADGVGNS SGNWHCDSQW
 241 LENGVVTRTT RTWVLPSYNN HLYKRIQGPS GGDNNNKFFG FSTPWGYFDY NRPHCHFSPR
 301 DWQRLINNNW GIRPKAMRFR LFNIQVKEVT VQDFNTTIGN NLTSTVQVFA DKDYQLPYVL
 361 GSATEGTFPP FPADIYTIPO YGYCTLNYNN EAVDRSAFYC LDYFPSDMLR TGNNFEFTYT
 421 FEDVPPHSMF AHNQTLDRLM NPLVDQYLWA FSSVSQAGSS GRALHYSRAT XTNMAAQYRN
 481 WLPGPFFRDQ QIFTGASNIT KNNVFSVWEK GKQWELDNRT NLMQPGPAAA TTPSGEPDRQ
 541 AMQNTLAFSR TVYDQTTATT DRNQILITNE DEIRPTNSVG IDANGAVPTN NQSIIVTPGTR
 601 AAVNNQGALP GMVWQNQRDIY PTGTHLAKIP DTDNHFHPSP LIGRGCKHP PPQIPIKNTP
 661 VPANPSETFO TAKVASFINQ YSTGQCTVEI FWELKKETSK RWNPEIQFTS NFGNAADIOF
 721 AVSDTCGSYSE PRPIGTRYLT KPL

序列表

<110> The University of North Carolina at Chapel Hill
University of Florida Research Foundation, Incorporated
Asokan, Aravind
Agbandje-McKenna, Mavis
Tse, Long Ping Victor
Gurda, Brittney

<120> 逃避抗体的病毒载体的方法和组合物

<130> 5470-752W0

<150> US 62/234, 016

<151> 2015-09-28

<160> 493

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 736

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 1

[0001] 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 Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0002] Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

355	360	365
-----	-----	-----

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

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

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

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

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

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

[0003] Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
 465 470 475 480

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0004] Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

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

<210> 2

<211> 735

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

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

[0005]

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

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

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

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

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

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

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

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp			
290	295	300	
Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val			
305	310	315	320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu			
325	330	335	
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr			
340	345	350	
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp			
355	360	365	
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser			
370	375	380	
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser			
385	390	395	400
[0006] 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

[0007] His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

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

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

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

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

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

<210> 3

<211> 736

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 3

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

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

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

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

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

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

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 [0008] 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0009] Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

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

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

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

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

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

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

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

450

455

460

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

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

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

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

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

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

[0010] Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
 565 570 575

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 4

<211> 734

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 4

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

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

[0011] 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 Ser Thr Arg Thr
225 230 235 240

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

[0012]

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
305 310 315 320

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
385 390 395 400

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

[0013] Gly Ser Asp Ser Leu Ile Lys Tyr Glu Thr His Ser Thr Leu Asp Gly
500 505 510

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0014]

<210> 5
<211> 724
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 5

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

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

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

Tyr Asn Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Arg Gly Glu Pro Val
50 55 60

Asn Arg Ala Asp Glu Val Ala Arg Glu His Asp Ile Ser Tyr Asn Glu
65 70 75 80

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

85

90

95

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

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

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

Asp Asp His Phe Pro Lys Arg Lys Lys Ala Arg Thr Glu Glu Asp Ser
 145 150 155 160

Lys Pro Ser Thr Ser Ser Asp Ala Glu Ala Gly Pro Ser Gly Ser Gln
 165 170 175

Gln Leu Gln Ile Pro Ala Gln Pro Ala Ser Ser Leu Gly Ala Asp Thr
 180 185 190

[0015] Met Ser Ala Gly Gly Gly Pro Leu Gly Asp Asn Asn Gln Gly Ala
 195 200 205

Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys Asp Ser Thr Trp
 210 215 220

Met Gly Asp Arg Val Val Thr Lys Ser Thr Arg Thr Trp Val Leu Pro
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0016] Gln Tyr Leu Tyr Arg Phe Val Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
435 440 445

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

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

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

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

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

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

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

545	550	555	560
Val Ala Tyr Asn Val Gly Gly Gln Met Ala Thr Asn Asn Gln Ser Ser			
565		570	575
Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn Leu Gln Glu Ile Val Pro			
580		585	590
Gly Ser Val Trp Met Glu Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp			
595		600	605
Ala Lys Ile Pro Glu Thr Gly Ala His Phe His Pro Ser Pro Ala Met			
610		615	620
Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Met Met Leu Ile Lys Asn			
625		630	635
Thr Pro Val Pro Gly Asn Ile Thr Ser Phe Ser Asp Val Pro Val Ser			
645		650	655
[0017] Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Thr Val Glu Met Glu			
	660	665	670
Trp Glu Leu Lys Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln			
675		680	685
Tyr Thr Asn Asn Tyr Asn Asp Pro Gln Phe Val Asp Phe Ala Pro Asp			
690		695	700
Ser Thr Gly Glu Tyr Arg Thr Thr Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu			
705		710	715
Thr Arg Pro Leu			

<210> 6
 <211> 736
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 6

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			
[0018]	Phe	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Arg
	130				135						140				
Pro	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Glu	Pro	Asp	Ser	Ser	Ser	Gly	Ile	Gly
145					150					155			160		
Lys	Thr	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr
165							170					175			
Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro
180							185					190			
Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Val	Gly	Pro	Thr	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly
195							200				205				
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala
210							215				220				
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile
225							230			235			240		
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu
245							250					255			

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

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

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

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

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

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

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

[0019]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0020] Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 7
<211> 737
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 7

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

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

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

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

[0021] Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

180

185

190

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

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

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

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

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

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

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
 [0022] 290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0023] His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
 530 535 540

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

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

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

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

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

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

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

645

650

655

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

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

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

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

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

Leu

[0024] <210> 8
 <211> 738
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0025] Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0026]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0027] Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
 675 680 685

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

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

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

Asn Leu

<210> 9
 <211> 736
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

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

[0028] Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

245

250

255

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

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

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

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

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

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

[0029] Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
 355 360 365

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

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

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

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

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

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
 450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
 465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
 500 505 510

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

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

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

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

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

[0030] Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
 595 600 605

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

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

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

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

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

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

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

705 710 715 720

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

<210> 10
<211> 736
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0032] 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 Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala Asn
 325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

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

[0033]

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

Lys Gln Gly Ala Gly Asn Asp Gly Val Asp Tyr Ser Gln Val Leu Ile
 545 550 555 560

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

Tyr Gly Ala Val Ala Ile Asn Asn Gln Ala Ala Asn Thr Gln Ala Gln
 580 585 590

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11

<211> 738

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

[0034]

<400> 11

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0035] Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln

340

345

350

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

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

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

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

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

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

[0036] Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0037] Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

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

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

Asn Leu

<210> 12
<211> 738
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 12

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu 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 Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

[0038]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0039] Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0040]

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 13
<211> 733
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 13

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

[0041] Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

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

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

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

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

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

Pro Leu Glu Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly Lys
145 150 155 160

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

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Asp Thr Ser Ala Met Ser
180 185

Ser Asp Ile Glu Met Arg Ala Ala Pro Gly Gly Asn Ala Val Asp Ala
195 200 205

Gly Gln Gly Ser Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210 215 220

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly Lys Val Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225 230 235 240

Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Leu Arg Leu Gly Thr
245 250 255

Thr Ser Ser 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

[0042] Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Leu 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
305 310 315 320

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 Ile Val Thr Gly Glu Asn Gln Asn Gln Thr Asp Arg Asn Ala
370 375 380

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

Asn Phe Glu Met Ala Tyr Asn Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser Met

405

410

415

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

Gln Tyr Leu Trp His Leu Gln Ser Thr Thr Ser Gly Glu Thr Leu Asn
 435 440 445

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

Ala Phe Tyr Arg Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Val Lys Gln Gln
 465 470 475 480

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

Gly Asn Ala Leu Leu Lys Tyr Asp Thr His Tyr Thr Leu Asn Asn Arg
 500 505 510

[0043] Trp Ser Asn Ile Ala Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro Ser
 515 520 525

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

Thr Gly Asn Thr Thr Thr Ser Ala Asn Asn Leu Leu Phe Thr Ser Glu
 545 550 555 560

Glu Glu Ile Ala Ala Thr Asn Pro Arg Asp Thr Asp Met Phe Gly Gln
 565 570 575

Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn Ala Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn
 580 585 590

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

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

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

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

Thr Thr Phe Thr Ala Ala Arg Val Asp Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser
660 665 670

Thr Gly Gln Val Ala Val Gln Ile Glu Trp Glu Ile Glu Lys Glu Arg
675 680 685

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

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

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

<210> 14
<211> 742
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

[0044]

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Leu Glu Lys Thr Pro Asn Arg Pro Thr Asn Pro Asp Ser Gly Lys
145 150 155 160

Ala Pro Ala Lys Lys Lys Gln Lys Asp Gly Glu Pro Ala Asp Ser Ala
165 170 175

Arg Arg Thr Leu Asp Phe Glu Asp Ser Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro
180 185 190

Glu Gly Ser Ser Ser Gly Glu Met Ser His Asp Ala Glu Met Arg Ala
195 200 205

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

[0045]

Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly
225 230 235 240

Arg Val Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn
245 250 255

Asn His Leu Tyr Leu Arg Ile Gly Thr Thr Ala Asn Ser Asn Thr Tyr
260 265 270

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

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

Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp Ser Thr Tyr Glu Leu Pro Tyr		
340	345	350
Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser Phe Pro Pro Phe Pro Asn Asp		
355	360	365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys Gly Val Val Thr Gly Lys		
370	375	380
Asn Gln Asn Gln Thr Asp Arg Asn Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe		
385	390	395
Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Val Ser Tyr Gln		
405	410	415
Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser Met Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu		
420	425	430
Asp Arg Met Met Asn Pro Leu Leu Asp Gln Tyr Leu Trp His Leu Gln		
435	440	445
[0046] Ser Thr Thr Gly Asn Ser Leu Asn Gln Gly Thr Ala Thr Thr Thr		
450	455	460
Tyr Gly Lys Ile Thr Thr Gly Asp Phe Ala Tyr Tyr Arg Lys Asn Trp		
465	470	475
Leu Pro Gly Ala Cys Ile Lys Gln Gln Lys Phe Ser Lys Asn Ala Asn		
485	490	495
Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly Asp Ala Leu Leu Lys Tyr		
500	505	510
Asp Thr His Thr Thr Leu Asn Gly Arg Trp Ser Asn Met Ala Pro Gly		
515	520	525
Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Ala Gly Asp Ser Asp Phe Ser Asn Ser		
530	535	540
Gln Leu Ile Phe Ala Gly Pro Asn Pro Ser Gly Asn Thr Thr Thr Ser		
545	550	555
Ser Asn Asn Leu Leu Phe Thr Ser Glu Glu Glu Ile Ala Thr Thr Asn		
565	570	575

Pro Arg Asp Thr Asp Met Phe Gly Gln Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn
 580 585 590

Ala Thr Thr Ala Pro His Ile Ala Asn Leu Asp Ala Met Gly Ile Val
 595 600 605

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile
 610 615 620

Trp Ala Lys Val Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu
 625 630 635 640

Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys
 645 650 655

Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Asn Thr Thr Phe Ser Ala Ala Arg
 660 665 670

Ile Asn Ser Phe Leu Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ala Val Gln
 675 680 685

[0047] Ile Asp Trp Glu Ile Gln Lys Glu His Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu
 690 695 700

Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly Thr Gln Asn Ser Met Leu Trp Ala
 705 710 715 720

Pro Asp Asn Ala Gly Asn Tyr His Glu Leu Arg Ala Ile Gly Ser Arg
 725 730 735

Phe Leu Thr His His Leu
 740

<210> 15
 <211> 733
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 15

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 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

[0048] Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140

Pro Leu Glu Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly Lys
 145 150 155 160

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

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Asp Thr Ser Ala Met Ser
 180 185 190

Ser Asp Ile Glu Met Arg Ala Ala Pro Gly Gly Asn Ala Val Asp Ala
 195 200 205

Gly Gln Gly Ser Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
 210 215 220

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly Lys Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
 225 230 235 240

Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Leu Arg Leu Gly Thr
 245 250 255

Thr Ser Asn 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 Leu 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
 305 310 315 320

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

[0049] Cys Gly Ile Val Thr Gly Glu Asn Gln Asn Gln Thr Asp Arg Asn Ala
 370 375 380

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

Asn Phe Glu Met Ala Tyr Asn Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser Met
 405 410 415

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

Gln Tyr Leu Trp His Leu Gln Ser Thr Thr Ser Gly Glu Thr Leu Asn
 435 440 445

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

Ala Phe Tyr Arg Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Val Lys Gln Gln
 465 470 475 480

Arg Phe Ser Lys Thr Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly

485

490

495

Gly Asn Ala Leu Leu Lys Tyr Asp Thr His Tyr Thr Leu Asn Asn Arg
 500 505 510

Trp Ser Asn Ile Ala Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro Ser
 515 520 525

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

Thr Gly Asn Thr Thr Ser Ala Asn Asn Leu Leu Phe Thr Ser Glu
 545 550 555 560

Glu Glu Ile Ala Ala Thr Asn Pro Arg Asp Thr Asp Met Phe Gly Gln
 565 570 575

Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn Ala Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn
 580 585 590

[0050] Val Thr Ala Met Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp
 595 600 605

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

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

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

Thr Thr Phe Thr Ala Ala Arg Val Asp Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser
 660 665 670

Thr Gly Gln Val Ala Val Gln Ile Glu Trp Glu Ile Glu Lys Glu Arg
 675 680 685

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

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

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

<210> 16
<211> 736
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 16

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

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

Ala Asn Gln Gln Lys 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 Asp Pro Val
50 55 60

[0051] Asn Phe Ala Asp Glu Val Ala Arg Glu His Asp Leu Ser Tyr Gln Lys
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Pro Glu Gly Pro Ser Ser Gly Ala
180 185 190

Met Ser Thr Glu Thr Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Asn Gly Gly
195 200 205

Asp Ala Gly Gln Gly Ala Glu Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp
210 215 220

His Cys Asp Ser Thr Trp Ser Glu Ser His Val Thr Thr Thr Ser Thr
225 230 235 240

Arg Thr Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Leu Arg Leu
245 250 255

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

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

Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn His Trp Gly Leu Arg Pro Lys Ser Met
290 295 300

[0052]

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

Gly Glu Thr Thr Val Ser Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe
325 330 335

Ala Asp Ser Thr Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu
340 345 350

Gly Ser Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr
355 360 365

Gly Tyr Cys Gly Leu Val Thr Gly Gly Ser Ser Gln Asn Gln Thr Asp
370 375 380

Arg Asn Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg
385 390 395 400

Thr Gly Asn Asn Phe Glu Met Val Tyr Lys Phe Glu Asn Val Pro Phe
405 410 415

His Ser Met Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro			
420	425	430	
Leu Leu Asp Gln Tyr Leu Trp Glu Leu Gln Ser Thr Thr Ser Gly Gly			
435	440	445	
Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ser Ala Thr Asn Phe Ala Lys Leu Thr Lys			
450	455	460	
Thr Asn Phe Ser Gly Tyr Arg Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Met Met			
465	470	475	480
Lys Gln Gln Arg Phe Ser Lys Thr Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro			
485	490	495	
Gln Gly Arg Asn Asn Ser Leu Leu His Tyr Glu Thr Arg Thr Thr Leu			
500	505	510	
Asp Gly Arg Trp Ser Asn Phe Ala Pro Gly Thr Ala Met Ala Thr Ala			
515	520	525	
[0053] Ala Asn Asp Ala Thr Asp Phe Ser Gln Ala Gln Leu Ile Phe Ala Gly			
530	535	540	
Pro Asn Ile Thr Gly Asn Thr Thr Thr Asp Ala Asn Asn Leu Met Phe			
545	550	555	560
Thr Ser Glu Asp Glu Leu Arg Ala Thr Asn Pro Arg Asp Thr Asp Leu			
565	570	575	
Phe Gly His Leu Ala Thr Asn Gln Gln Asn Ala Thr Thr Val Pro Thr			
580	585	590	
Val Asp Asp Val Asp Gly Val Gly Val Tyr Pro Gly Met Val Trp Gln			
595	600	605	
Asp Arg Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His			
610	615	620	
Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu			
625	630	635	640
Lys Ser Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala			
645	650	655	

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

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

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

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

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

<210> 17

<211> 743

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 17

[0054] Met Ser Leu Ile Ser Asp Ala Ile Pro Asp Trp Leu Glu Arg Leu Val
1 5 10 15

Lys Lys Gly Val Asn Ala Ala Asp Phe Tyr His Leu Glu Ser Gly
20 25 30

Pro Pro Arg Pro Lys Ala Asn Gln Gln Thr Gln Glu Ser Leu Glu Lys
35 40 45

Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Phe Pro Gly Tyr Asn Tyr Leu Gly Pro
50 55 60

Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala
65 70 75 80

Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp Leu Glu Ile Lys Asp Gly His
85 90 95

Asn Pro Tyr Phe Glu Tyr Asn Glu Ala Asp Arg Arg Phe Gln Glu Arg
100 105 110

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

115	120	125
-----	-----	-----

Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro Phe Gly Leu Val Glu Asp Ser
 130 135 140

Lys Thr Ala Pro Thr Gly Asp Lys Arg Lys Gly Glu Asp Glu Pro Arg
 145 150 155 160

Leu Pro Asp Thr Ser Ser Gln Thr Pro Lys Lys Asn Lys Lys Pro Arg
 165 170 175

Lys Glu Arg Pro Ser Gly Gly Ala Glu Asp Pro Gly Glu Gly Thr Ser
 180 185 190

Ser Asn Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Ser Val Gly Ser Ser Ile
 195 200 205

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

[0055] Asp Gly Val Gly Asn Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp
 225 230 235 240

Leu Glu Asn Gly Val Val Thr Arg Thr Thr Arg Thr Trp Val Leu Pro
 245 250 255

Ser Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Ile Gln Gly Pro Ser Gly Gly
 260 265 270

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

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

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

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

Thr Ile Gly Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ala Asp Lys
 340 345 350

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

Pro Pro Phe Pro Ala Asp Ile Tyr Thr Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
370 375 380

Thr Leu Asn Tyr Asn Asn Glu Ala Val Asp Arg Ser Ala Phe Tyr Cys
385 390 395 400

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

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

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

Trp Ala Phe Ser Ser Val Ser Gln Ala Gly Ser Ser Gly Arg Ala Leu
450 455 460

[0056] His Tyr Ser Arg Ala Thr Lys Thr Asn Met Ala Ala Gln Tyr Arg Asn
465 470 475 480

Trp Leu Pro Gly Pro Phe Phe Arg Asp Gln Gln Ile Phe Thr Gly Ala
485 490 495

Ser Asn Ile Thr Lys Asn Asn Val Phe Ser Val Trp Glu Lys Gly Lys
500 505 510

Gln Trp Glu Leu Asp Asn Arg Thr Asn Leu Met Gln Pro Gly Pro Ala
515 520 525

Ala Ala Thr Thr Phe Ser Gly Glu Pro Asp Arg Gln Ala Met Gln Asn
530 535 540

Thr Leu Ala Phe Ser Arg Thr Val Tyr Asp Gln Thr Thr Ala Thr Thr
545 550 555 560

Asp Arg Asn Gln Ile Leu Ile Thr Asn Glu Asp Glu Ile Arg Pro Thr
565 570 575

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

580	585	590
-----	-----	-----

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

Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Ile Tyr Pro Thr Gly Thr
 610 615 620

His Leu Ala Lys Ile Pro Asp Thr Asp Asn His Phe His Pro Ser Pro
 625 630 635 640

Leu Ile Gly Arg Phe Gly Cys Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile
 645 650 655

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

Lys Val Ala Ser Phe Ile Asn Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Cys Thr Val
 675 680 685

Glu Ile Phe Trp Glu Leu Lys Glu Thr Ser Lys Arg Trp Asn Pro
 [0057] 690 695 700

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

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

Arg Tyr Leu Thr Lys Pro Leu
 740

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

[0058] <400> 18

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0059] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 19

Xaa								
1				5				10

<210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

[0060]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 20

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 21
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 21

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

[0061] <210> 22
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 22

Gln Val Arg Gly
1

<210> 23
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 23

Glu Arg Pro Arg
1

<210> 24
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 24

Gly Arg Gly Gly

1

<210> 25

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 25

Ser Gly Gly Arg

1

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

[0062]

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 26

Ser Glu Arg Arg

1

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 27

Leu Arg Gly Gly

1

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0063]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 28

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 29

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

[0064] <210> 30
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 30

Pro Gly Gly Asn Ala Thr Arg
 1 5

<210> 31
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0065] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 H 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 31

Xaa									
1				5					10

<210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 32

Thr Ala Asp His Asp Thr Lys Gly Val Leu

1 5 10

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 33

Val Val Asp Pro Asp Lys Lys Gly Val Leu
1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 34

[0066] Ala Lys Asp Thr Gly Pro Leu Asn Val Met
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 35

Gln Thr Asp Ala Lys Asp Asn Gly Val Gln
1 5 10

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 36

Asp Lys Asp Pro Trp Leu Asn Asp Val Ile
1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 37

Thr Arg Asp Gly Ser Thr Glu Ser Val Leu

1 5 10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 38

Val Ile Asp Pro Asp Gln Lys Gly Val Leu

1 5 10

[0067] <210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 39

Val Asn Asp Met Ser Asn Tyr Met Val His

1 5 10

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 40

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

[0068]

<210> 41
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 41

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0069]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 42

Xaa									
1				5					10

[0070]

<210> 43
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 43

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0071]
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 44

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0072]

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

[0073] <400> 46

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 47

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0074]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 48

Xaa									
1				5					10

[0075]

<210> 49
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 49

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

[0076] <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 50

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0077]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 51

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

[0078]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 52

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

[0079] <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 53

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0080] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 C 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 54

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 55
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 55

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 56
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0081]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0082] <221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 56

Xaa Xaa

1 5 10

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

[0083]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 57

Xaa									
1				5					10

<210> 58
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 58

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [0084] 1 5

<210> 59
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0085] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 59

Xaa
1 5 10

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0086]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 61
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 61

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0087]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 62

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

[0088]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 63

Xaa
1 5 10

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

[0089] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 64

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

[0090] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 65

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

[0091]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 66

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 67
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0092] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 67

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 68

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

[0093]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 H 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 69

Xaa									
1				5					10

[0094] <210> 70
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 70

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

[0095] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 71

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

[0096] <223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 72

Xaa
1 5 10

<210> 73

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

[0097]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 73

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 74

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 74

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

[0098]

<210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 75

Xaa
1 5 10

[0099] <210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 76

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0100] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 77

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

[0101] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 78

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 79

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0102]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 79

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

[0103] <400> 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

[0104] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 81

Xaa										
1				5				10		

<210> 82
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

[0105] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 82

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 83
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 83

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

[0106] <210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 84

[0107]

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 85

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 85

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

[0108]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 86

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 W 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 87

Xaa									
1				5				10	

<210> 88
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

[0110]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 88

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

[0111]

<400> 89

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 90
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0112] <221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 90

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 91

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 91

Xaa Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

[0113]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 92

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

[0114] <223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 93

Xaa
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

[0115] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 94

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 95
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0116]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

[0117]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 96

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 97

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 97

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

[0118]

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 98

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

[0119] <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 H 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 99

Xaa									
1				5					10

<210> 100
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0120] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> \MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 100

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

[0121] <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 101

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0122] <221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 102

Xaa
1 5 10

<210> 103
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

[0123] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 103

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 104
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 104

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0124]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 105

Xaa									
1				5					10

[0125]

<210> 106
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

 <220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 106

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0126]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 107

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0127] <221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 C 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 108

Xaa
 1 5 10

<210> 109

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0128]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 109

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

[0129] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(12)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 110

Xaa
1 5 10

<210> 111

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

[0130] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 111

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

[0131]
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 112

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0132] <221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 113

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0133]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 C 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 114

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 115
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 115

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0134]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(12)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0135] <400> 116

Xaa
1 5 10

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 H 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 H 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

[0136]

<400> 117

Xaa
1 5 10

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 H 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 118

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

[0137] <210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 119

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0138]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 C 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 120

Xaa
1 5 10

[0139] <210> 121
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 121

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 122

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

[0140]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(12)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 122

Xaa
1 5 10

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

[0141] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 123

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

[0142]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 124

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0143] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 126
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 M 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

[0144] <222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 C 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 126

Xaa
1 5 10

<210> 127
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0145] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 127

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 128
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

[0146]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 128

Xaa
1 5 10

<210> 129
<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

[0147]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 129

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

- <210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的
- <220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸
- [0148]
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸
- <400> 130
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5
- <210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的
- <220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

[0149] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 131

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

[0150]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 C 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 132

Xaa									
1				5				10	

<210> 133
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 133

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 134
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

[0151]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 134

[0152]

Xaa Xaa

1

5

10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0153] <400> 135

Xaa									
1		5							10

<210> 136
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 136

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

[0154] <210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 137

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

[0155] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 138

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

[0156]

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 139

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0157] <221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 140

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

[0158]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 141

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 142

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [0159] 1 5

<210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

[0160] <400> 143

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 144

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0161]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 145

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0162]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 146

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的

 <220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

[0163] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 147

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 148
 <211> 8
 <212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

[0164] <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 148

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0165] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 149

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 150

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

[0166] <210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 151

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

[0167] <220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 152

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

[0168]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 153

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

[0169] <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 154

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0170] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 155

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 156
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 156

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
[0171] 1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 157

[0172]

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

[0173] <400> 158

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

[0174] <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 159

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

[0175] <400> 160

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 161

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 [0176] 1 5

<210> 162
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 162

Phe Val Phe Leu Pro
 1 5

<210> 163
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是任何碱性氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是任何中性和/或疏水氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是任何碱性氨基酸

<400> 163

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 164
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 164

Arg Gly Asn Arg
1

[0177]

<210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是 G 或 S

<400> 165

Asn Ser Val Arg Asp Leu Xaa
1 5

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 166

Pro Arg Ser Val Thr Val Pro
1 5

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是 S 或 A

<400> 167

[0178] Asn Ser Val Ser Ser Xaa Xaa
1 5

<210> 168

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 168

Asn Gly Arg Ala His Ala
1 5

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 169

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 170

Val Asn Thr Ala Asn Ser Thr
1 5

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 171

His Gly Pro Met Gln Lys Ser
1 5

[0179]

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 172

Pro His Lys Pro Pro Leu Ala
1 5

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 173

Ile Lys Asn Asn Glu Met Trp
1 5

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 174

Arg Asn Leu Asp Thr Pro Met

1 5

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 175

Val Asp Ser His Arg Gln Ser

1 5

[0180] <210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 176

Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Thr

1 5

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 177

Ser Gln Leu Pro His Gln Lys

1 5

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 178

Ser Thr Met Gln Gln Asn Thr
1 5

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 179

Thr Glu Arg Tyr Met Thr Gln
1 5

<210> 180

<211> 7

[0181] <212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 180

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 181

Asp Ala Ser Leu Ser Thr Ser
1 5

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 182

Asp Leu Pro Asn Lys Lys Thr

1 5

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 183

Asp Leu Thr Ala Ala Arg Leu

1 5

<210> 184

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

[0182] <220>

<223> 靶向肽序列

<400> 184

Glu Pro His Gln Phe Asn Tyr

1 5

<210> 185

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 185

Glu Pro Gln Ser Asn His Thr

1 5

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 186

Met Ser Ser Trp Pro Ser Gln
1 5

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 187

Asn Pro Lys His Asn Ala Thr
1 5

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

[0183] <223> 靶向肽序列

<400> 188

Pro Asp Gly Met Arg Thr Thr
1 5

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 189

Pro Asn Asn Asn Lys Thr Thr
1 5

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 190

Gln Ser Thr Thr His Asp Ser
1 5

<210> 191

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 191

Thr Gly Ser Lys Gln Lys Gln
1 5

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

[0184] <400> 192

Ser Leu Lys His Gln Ala Leu
1 5

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 193

Ser Pro Ile Asp Gly Glu Gln
1 5

<210> 194

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 194

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 195

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 196

[0185] Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 197

Cys Pro Arg Glu Cys Glu Ser
1 5

<210> 198
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 198

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 199

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 200

Cys Lys Gly Gly Arg Ala Lys Asp Cys
1 5

[0186]

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 201

Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
1 5

<210> 202
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 202

Cys Arg Arg Glu Thr Ala Trp Ala Lys
1 5

<210> 203
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 203

Val Ser Trp Phe Ser His Arg Tyr Ser Pro Phe Ala Val Ser
 1 5 10

<210> 204
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 204

Gly Tyr Arg Asp Gly Tyr Ala Gly Pro Ile Leu Tyr Asn
 1 5 10

[0187] <210> 205
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 磷酸化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(7)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 205

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 206
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> PHOSPHORYLATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是 E 或 M

<400> 206

Tyr Xaa Asn Trp
1

[0188] <210> 207
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 207

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 208
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 208

Ala Pro Pro Leu Pro Pro Arg
1 5

<210> 209
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 209

Asp	Val	Phe	Tyr	Pro	Tyr	Pro	Tyr	Ala	Ser	Gly	Ser
1				5						10	

<210> 210

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 210

Met	Tyr	Trp	Tyr	Pro	Tyr
1				5	

<210> 211

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

[0189] <220>

<223> 靶向肽序列

<400> 211

Asp	Ile	Thr	Trp	Asp	Gln	Leu	Trp	Asp	Leu	Met	Lys
1				5						10	

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是 G 或 L

<400> 212

Cys	Trp	Asp	Asp	Xaa	Trp	Leu	Cys
1				5			

<210> 213

<211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工的

 <220>
 <223> 靶向肽序列

 <400> 213

Glu Trp Cys Glu Tyr Leu Gly Gly Tyr Leu Arg Cys Tyr Ala
 1 5 10

<210> 214
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工的

 <220>
 <223> 靶向肽序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

[0190] <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 214

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
 1 5 10

<210> 215
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 215

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 216

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是 Y, W, F 或 H

[0191] <400> 216

Leu Trp Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 217

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 217

Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Leu Trp
1 5

<210> 218
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 218

Ser Ser Ile Ile Ser His Phe Arg Trp Gly Leu Cys Asp
 1 5 10

<210> 219
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 219

Met Ser Arg Pro Ala Cys Pro Pro Asn Asp Lys Tyr Glu
 1 5 10

[0192] <210> 220
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 220

Cys Leu Arg Ser Gly Arg Gly Cys
 1 5

<210> 221
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 221

Cys His Trp Met Phe Ser Pro Trp Cys
 1 5

<210> 222

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 222

Trp Xaa Xaa Phe
1

<210> 223
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 223

[0193] Cys Ser Ser Arg Leu Asp Ala Cys
1 5

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 224

Cys Leu Pro Val Ala Ser Cys
1 5

<210> 225
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 225

Cys Gly Phe Glu Cys Val Arg Gln Cys Pro Glu Arg Cys

1 5 10

<210> 226
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列
 <400> 226

Cys Val Ala Leu Cys Arg Glu Ala Cys Gly Glu Gly Cys
 1 5 10

<210> 227
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列
 <400> 227

[0194] Ser Trp Cys Glu Pro Gly Trp Cys Arg
 1 5

<210> 228
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列
 <400> 228

Tyr Ser Gly Lys Trp Gly Trp
 1 5

<210> 229
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列
 <400> 229

Gly Leu Ser Gly Gly Arg Ser
 1 5

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 230

Leu Met Leu Pro Arg Ala Asp
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 231

Cys Ser Cys Phe Arg Asp Val Cys Cys
1 5

[0195] <210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 232

Cys Arg Asp Val Val Ser Val Ile Cys
1 5

<210> 233
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 233

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 234

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 234

Met Ala Arg Ser Gly Leu
1 5

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 235

Met Ala Arg Ala Lys Glu
1 5

[0196] <210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 236

Met Ser Arg Thr Met Ser
1 5

<210> 237
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 237

Lys Cys Cys Tyr Ser Leu
1 5

<210> 238
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 238

Met Tyr Trp Gly Asp Ser His Trp Leu Gln Tyr Trp Tyr Glu
1 5 10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 239

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr
1 5

<210> 240

<211> 4

<212> PRT

[0197] <213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 240

Glu Trp Leu Ser
1

<210> 241

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 241

Ser Asn Glu Trp
1

<210> 242

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 242

Thr Asn Tyr Leu

1

<210> 243

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 243

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu

1 5

<210> 244

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

[0198] <220>

<223> 靶向肽序列

<400> 244

Trp Asp Leu Ala Trp Met Phe Arg Leu Pro Val Gly

1 5

10

<210> 245

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 245

Cys Thr Val Ala Leu Pro Gly Gly Tyr Val Arg Val Cys

1 5

10

<210> 246

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 246

Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
1 5

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 247

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
1 5

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

[0199] <400> 248

Cys Val Ala Tyr Cys Ile Glu His His Cys Trp Thr Cys
1 . . . 5 10

<210> 249

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 249

Cys Val Phe Ala His Asn Tyr Asp Tyr Leu Val Cys
1 . . . 5 10

<210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 250

Cys Val Phe Thr Ser Asn Tyr Ala Phe Cys
1 5 10

<210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 251

Val His Ser Pro Asn Lys Lys
1 5

<210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 252

[0200] Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 253
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 253

Cys Arg Gly Asp Gly Trp Cys
1 5

<210> 254
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 254

Xaa Arg Gly Cys Asp Xaa
 1 5

<210> 255
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

[0201] <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是 S 或 T

<400> 255

Pro Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 256
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 256

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
 1 5 10

<210> 257
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 257

Ser Gly Lys Gly Pro Arg Gln Ile Thr Ala Leu
1 5 10

<210> 258
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是 A 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是 N 或 A

[0202] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是 L 或 Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是 T, V, M 或 R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是 R 或 K

<400> 258

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 259
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 259

Val Tyr Met Ser Pro Phe
1 5

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 260

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr
1 5

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 261

[0203] Ala Thr Trp Leu Pro Pro Arg
1 5

<210> 262
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 262

His Thr Met Tyr Tyr His His Tyr Gln His His Leu
1 5 10

<210> 263
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 263

Ser Glu Val Gly Cys Arg Ala Gly Pro Leu Gln Trp Leu Cys Glu Lys

1

5

10

15

Tyr Phe Gly

<210> 264

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 264

Cys	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Gly	Arg	Pro	Asp	Arg	Asn	Val	Trp	Arg	Trp
1				5				10					15		

Leu Cys

<210> 265

<211> 15

<212> PRT

[0204] <213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 265

Cys	Lys	Gly	Gln	Cys	Asp	Arg	Phe	Lys	Gly	Leu	Pro	Trp	Glu	Cys
1				5				10				15		

<210> 266

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 266

Ser	Gly	Arg	Ser	Ala
1			5	

<210> 267

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 267

Trp Gly Phe Pro

1

<210> 268

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(4)

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 268

[0205] Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Leu Trp

1 5

<210> 269

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 269

Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr

1 5 10 15

Thr

<210> 270

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是 W 或 F

<400> 270

Trp Ala Tyr Xaa Ser Pro
1 5

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 271

Ile Glu Leu Leu Gln Ala Arg
1 5

[0206] <210> 272

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 272

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 273

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 273

Ala Tyr Thr Lys Cys Ser Arg Gln Trp Arg Thr Cys Met Thr Thr His
1 5 10 15

<210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 274

Pro Gln Asn Ser Lys Ile Pro Gly Pro Thr Phe Leu Asp Pro His
1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 275

Ser Met Glu Pro Ala Leu Pro Asp Trp Trp Trp Lys Met Phe Lys
1 5 10 15

<210> 276

<211> 16

[0207] <212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 276

Ala Asn Thr Pro Cys Gly Pro Tyr Thr His Asp Cys Pro Val Lys Arg
1 5 10 15

<210> 277

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 277

Thr Ala Cys His Gln His Val Arg Met Val Arg Pro
1 5 10

<210> 278

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 278

Val Pro Trp Met Glu Pro Ala Tyr Gln Arg Phe Leu
1 5 10

<210> 279

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 279

Asp Pro Arg Ala Thr Pro Gly Ser
1 5

<210> 280

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

[0208] <220>

<223> 靶向肽序列

<400> 280

Phe Arg Pro Asn Arg Ala Gln Asp Tyr Asn Thr Asn
1 5 10

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 281

Cys Thr Lys Asn Ser Tyr Leu Met Cys
1 5

<210> 282

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是 R 或 Q

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是 L 或 R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是 G 或 N

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是 A 或 V

[0209] <400> 282

Cys Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Gly Cys
1 5 10

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 283

Cys Pro Ile Glu Asp Arg Pro Met Cys
1 5

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 靶向肽序列

<400> 284

His Glu Trp Ser Tyr Leu Ala Pro Tyr Pro Trp Phe
 1 5 10

<210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列
 <400> 285

Met Cys Pro Lys His Pro Leu Gly Cys
 1 5

<210> 286
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列
 <400> 286

[0210] Arg Met Trp Pro Ser Ser Thr Val Asn Leu Ser Ala Gly Arg Arg
 1 5 10 15

<210> 287
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列
 <400> 287

Ser Ala Lys Thr Ala Val Ser Gln Arg Val Trp Leu Pro Ser His Arg
 1 5 10 15

Gly Gly Glu Pro
 20

<210> 288
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 靶向肽序列

<400> 288

Lys Ser Arg Glu His Val Asn Asn Ser Ala Cys Pro Ser Lys Arg Ile
1 5 10 15

Thr Ala Ala Leu
20

<210> 289

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 289

Glu Gly Phe Arg
1

<210> 290

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

[0211]

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 290

Ala Gly Leu Gly Val Arg
1 5

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 291

Gly Thr Arg Gln Gly His Thr Met Arg Leu Gly Val Ser Asp Gly
1 5 10 15

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 292

Ile Ala Gly Leu Ala Thr Pro Gly Trp Ser His Trp Leu Ala Leu
1 5 10 15

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 293

Ser Met Ser Ile Ala Arg Leu
1 5

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

[0212] <223> 靶向肽序列

<400> 294

His Thr Phe Glu Pro Gly Val
1 5

<210> 295

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 295

Asn Thr Ser Leu Lys Arg Ile Ser Asn Lys Arg Ile Arg Arg Lys
1 5 10 15

<210> 296

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 靶向肽序列

<400> 296

Leu Arg Ile Lys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Lys Thr Arg Lys
1 5 10 15

<210> 297

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 297

Cys Asn Asp Glu Met Gln Val Gln Val Asn
1 5 10

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0213] <400> 298

Ser Pro Asp Ile Val Tyr Ala Asp Val Cys
1 5 10

<210> 299

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 299

Leu Asp Asp Cys His Asn Ile Asp Val Asn
1 5 10

<210> 300

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 300

Ser Cys Asp Cys Val Thr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<400> 301

Thr Val Asp Ser Asn Pro Tyr Glu Val Asn
 1 5 10

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<400> 302

[0214] Gly Asp Asp His Pro Asn Pro Asp Val Leu
 1 5 10

<210> 303

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 303

Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser
 1 5

<210> 304

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 304

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
 1 5 10

<210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 305

Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys
1 5

<210> 306

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 306

Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 307

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 307

Lys Asp Asp Glu Asp Lys Phe
1 5

[0215]

<210> 308

<211> 6

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 308

Ser Ala Gly Ala Ser Asn
1 5

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 309

Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His
1 5 10

<210> 310

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 310

Asp Asn Asn Gly Leu Tyr Thr
1 5

<210> 311
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 311

Ser Gln Ser Gly Ala Ser
1 5

<210> 312
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 312

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

[0216] <210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 313

Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser
1 5

<210> 314
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 314

Ser Ala Asp Asn Asn Asn Ser Glu
1 5

<210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 315

Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe
1 5

<210> 316
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 316

Gly Ser Glu Lys Thr Asn
1 5

<210> 317
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 317

Asn Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn
1 5 10

<210> 318
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 318

[0217]

Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 319
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 319

Ser Gln Ser Gly Ala Ser
1 5

<210> 320
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 320

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 321
<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 321

Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser

1 5

<210> 322

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 322

Ala Asn Asp Asn Asn Asn Ser Asn

1 5

<210> 323

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 323

Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe

[0218] 1 5

<210> 324

<211> 6

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 324

Gly Thr Thr Ala Ser Asn

1 5

<210> 325

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 325

Asn Thr Ala Pro Thr Thr Gly Thr Val Asn

1 5 10

<210> 326

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 326

Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 327

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 327

Arg Leu Gly Glu Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 328

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 328

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

[0219] <210> 329

<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 329

Gly Thr Thr Leu Asn Ala Gly Thr Ala
1 5

<210> 330

<211> 12

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 330

Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr Gly Ser
1 5 10

<210> 331

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 331

Gly Pro Ala Asp Ser Lys Phe

1 5

<210> 332
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 332

Gln Asn Gly Asn Thr Ala
1 5

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 333

Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp Arg Leu Thr
1 5 10

[0220] <210> 334
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 334

Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
1 5

<210> 335
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 335

Glu Ile Lys Ser Gly Ser Val Asp Gly Ser
1 5 10

<210> 336
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 336

Val Phe Thr Leu Pro Gln Tyr Gly Tyr Ala
1 5 10

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 337

Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
1 5

<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 338

Ser Gly Val Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 339

[0221] Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr
1 5

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 340

Ala Asn Pro Gly Thr Thr Ala Thr
1 5

<210> 341
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 341

Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn
1 5 10

<210> 342
<211> 7
<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 342

Asp Ser Thr Gly Glu Tyr Arg
1 5

<210> 343

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 343

Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser
1 5

<210> 344

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 344

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

[0222]

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 345

Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys
1 5

<210> 346

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 346

Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 347

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 347

Lys Asp Asp Lys Asp Lys Phe
1 5

<210> 348
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 348

Ser Ala Gly Ala Ser Asn
1 5

<210> 349
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 349

Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His
1 5 10

[0223] <210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 350

Asp Asn Asn Gly Leu Tyr Thr
1 5

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 351

Ser Glu Thr Ala Gly Ser Thr
1 5

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 352

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 353

Asn Pro Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg
1 5

<210> 354
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 354

Leu Asp Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

[0224] <400> 355

Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe
1 5

<210> 356
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 356

Gly Ala Thr Asn Lys Thr
1 5

<210> 357
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 357

Asn Thr Ala Ala Gln Thr Gln Val Val Asn
1 5 10

<210> 358

<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 358

Asp Ser Gln Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 359
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 359

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr
1 5

<210> 360
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 360

[0225] Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 361
<211> 9
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 361

Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln
1 5

<210> 362
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 362

Thr Gly Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 363
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 363

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

<210> 364

<211> 6

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 364

Asn Ala Ala Arg Asp Asn
1 5

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 365

Asn Thr Ala Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser
1 5 10

[0226]

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 366

Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 367

Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser
1 5

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 368

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Tyr Leu
 1 5 10

<210> 369
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 369

Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln
 1 5

<210> 370
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 370

Val Thr Gln Asn Asn Asn Ser Glu
 1 5

[0227] <210> 371
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 371

Lys Glu Gly Glu Asp Arg Phe
 1 5

<210> 372
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 372

Gly Thr Gly Arg Asp Asn
 1 5

<210> 373
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 373

Gln Ala Gln Ala Gln Thr Gly Trp Val Gln
 1 5 10

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 374

Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 375
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 375

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 376
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 376

[0228]

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 377

Gln Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gln
1 5

<210> 378
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 378

Thr Asn Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 379
<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 379

Lys Asp Asp Asp Asp Arg Phe

1 5

<210> 380

<211> 6

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 380

Gly Ala Gly Asn Asp Gly

1 5

<210> 381

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 381

Asn Thr Gln Ala Gln Thr Gly Leu Val His
[0229] 1 5 10

<210> 382

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 382

Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 383

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 383

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 384

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 384

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 385

<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 385

Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln
1 5

<210> 386

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 386

Leu Ser Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

[0230] <210> 387

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 387

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

<210> 388

<211> 6

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 388

Gly Ala Gly Lys Asp Asn
1 5

<210> 389

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 389

Asn Ala Ala Pro Ile Val Gly Ala Val Asn

1 5 10

<210> 390
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 390

Asn Thr Asp Gly Thr Tyr Ser
1 5

<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 391

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

[0231] <210> 392
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 392

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 393

Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln
1 5

<210> 394
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 394

Leu Ser Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 395
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 395

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 396

Gly Ala Gly Arg Asp Asn
1 5

<210> 397
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 397

[0232] Asn Thr Gly Pro Ile Val Gly Asn Val Asn
1 5 10

<210> 398
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 398

Asn Thr Glu Gly Thr Tyr Ser
1 5

<210> 399
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 399

Arg Leu Gly Thr Thr Ser Ser Ser
1 5

<210> 400
<211> 10
<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 400

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 401

<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 401

Gly Glu Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ala
1 5

<210> 402

<211> 12

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 402

Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly
1 5 10

[0233]

<210> 403

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 403

Gly Pro Ser Asp Gly Asp Phe
1 5

<210> 404

<211> 6

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 404

Val Thr Gly Asn Thr Thr
1 5

<210> 405

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 405

Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn Val Thr
 1 5 10

<210> 406
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 406

Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Thr
 1 5

<210> 407
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 407

Arg Ile Gly Thr Thr Ala Asn Ser
 1 5

[0234] <210> 408
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 408

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
 1 5 10

<210> 409
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 409

Gly Asn Ser Leu Asn Gln Gly Thr Ala
 1 5

<210> 410
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 410

Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly
 1 5 10

<210> 411
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 411

Gly Ala Gly Asp Ser Asp Phe
1 5

<210> 412
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 412

Pro Ser Gly Asn Thr Thr
1 5

<210> 413
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

[0235] <400> 413

Thr Thr Ala Pro His Ile Ala Asn Leu Asp
1 5 10

<210> 414
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 414

Asp Asn Ala Gly Asn Tyr His
1 5

<210> 415
<211> 8
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 415

Arg Leu Gly Thr Thr Ser Asn Ser
1 5

<210> 416

<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 416

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 417

Gly Glu Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ala
1 5

<210> 418
<211> 12
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 418

[0236] Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly
1 5 10

<210> 419
<211> 7
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 419

Gly Pro Ser Asp Gly Asp Phe
1 5

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 420

Val Thr Gly Asn Thr Thr
1 5

<210> 421
<211> 10
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

<400> 421

Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn Val Thr
1 5 10

<210> 422

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 422

Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Thr
1 5

<210> 423

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 423

Arg Leu Gly Ser Ser Asn Ala Ser
1 5

[0237]

<210> 424

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 424

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 425

Gly Gly Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ser
1 5

<210> 426

<211> 12

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 426

Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Gln Gly Arg Asn
 1 5 10

<210> 427
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 427

Ala Asn Asp Ala Thr Asp Phe
 1 5

<210> 428
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 428

Ile Thr Gly Asn Thr Thr
 1 5

[0238] <210> 429
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 429

Thr Thr Val Pro Thr Val Asp Asp Val Asp
 1 5 10

<210> 430
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 430

Asp Asn Ala Gly Ala Tyr Lys
 1 5

<210> 431
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 431

Arg Ile Gln Gly Pro Ser Gly Gly
 1 5

<210> 432

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 432

Ile Tyr Thr Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys

1 5

10

<210> 433

<211> 9

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 433

Val Ser Gln Ala Gly Ser Ser Gly Arg

1 5

<210> 434

<211> 12

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 434

[0239]

Ala Ser Asn Ile Thr Lys Asn Asn Val Phe Ser Val

1 5

10

<210> 435

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 435

Phe Ser Gly Glu Pro Asp Arg

1 5

<210> 436

<211> 8

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 436

Val Tyr Asp Gln Thr Thr Ala Thr

1 5

<210> 437

<211> 10

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 437

Val Thr Pro Gly Thr Arg Ala Ala Val Asn
 1 5 10

<210> 438

<211> 7

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 438

Ser Asp Thr Gly Ser Tyr Ser
 1 5

<210> 439

<211> 53

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 随机化的AAV1e共同抗原基序编码序列

<400> 439

ctcaaattcag tccggaagtg gggggggggg ggacttgctg ttttagccgtg ggt

53

<210> 440

<211> 55

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 随机化的AAV1e共同抗原基序编码序列

<400> 440

agcgcgttc taaatggggg gggggggggg gggggggtaa ttttacctgg actgg

55

<210> 441

<211> 55

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 随机化的AAV1e共同抗原基序编码序列

<400> 441

tcaatttcca gagcagctt atggacttat tattattatg gtgatggcta tggga

55

<210> 442

<211> 57

<212> DNA
 <213> 人工的

<220>
 <223> 随机化的 AAV1e 共同抗原基序编码序列

<400> 442
 aatctgttgt tggatttt actgtgaata atgataataa taagaatgag cctcgcc 57

<210> 443
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

[0241]
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 443

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 444
 <211> 7
 <212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

[0242] <223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 444

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 445

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 446
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0243] <220>
<221> MISC_FEAURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEAURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEAURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEAURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEAURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEAURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 446

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 447
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 L 以外的任何天然存在的氨基酸

[0244] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 447

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 448

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

[0245] <221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 448

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

[0246]
<400> 449

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 450
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 450

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 451
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0247] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 451

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 452
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

[0248] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 452

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 453
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 453

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

[0249] <210> 454
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 454

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 455

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

[0250]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 455

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

- <210> 456
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的
- <220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸
- [0251]
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸
- <400> 456
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5
- <210> 457
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的
- <220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0252] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 457

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 458
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

[0253] <400> 458

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 459
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 F 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 459

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

[0254] <210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 461

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0255]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 E 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 461

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

- <210> 462
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的
- <220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸
- [0256]
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸
- <400> 462
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5
- <210> 463
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的
- <220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 463

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

[0257] <210> 464
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 464

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 465
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0258] <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 465

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 466

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

[0259] <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 466

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 467

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 467

[0260] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 468

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 469
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

[0261]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 469

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 470

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

[0262] <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 K 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 470

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 471

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 R 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

[0263]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 471

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 472

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 472

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 473
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0264]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是除了 P 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 可以是除了 S 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 473

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 474

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

[0265]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 474

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 475

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是除了 I 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 G 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 N 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 475

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 476
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

[0266]

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是除了 V 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是除了 Y 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是除了 D 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 可以是除了 Q 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa 可以是除了 A 以外的任何天然存在的氨基酸

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa 可以是除了 T 以外的任何天然存在的氨基酸

<400> 476

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 477
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> 人工的

<220>
 <223> qPCR 引物序列

<400> 477
 aacatgctac gcagagaggg agtgg

25

[0267] <210> 478
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> 人工的

<220>
 <223> qPCR 引物序列

<400> 478
 catgagacaa ggaacccta gtgatggag

29

<210> 479
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> 人工的

<220>
 <223> AAV CAM 文库扩增引物序列

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(29)
 <223> n 是 a, c, g, 或 t

<400> 479
 ccctacacga cgctttccg atctnnnnnc agaactcaaa atcagtccgg aagt

54

<210>	480	
<211>	58	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	AAV CAM 文库扩增引物序列	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(33)..(37)	
<223>	n 是 a, c, g, 或 t	
<400>	480	
	gactggagtt cagacgtgtg ctcttccat ctnnnnnngcc aggttaatgct cccatagc	58
<210>	481	
<211>	22	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	qPCR 引物序列	
<400>	481	
	ccttcgcttc aaaaaatgga ac	22
[0268]		
<210>	482	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	qPCR 引物序列	
<400>	482	
	aaaaggcactc tgattgacaa atac	24
<210>	483	
<211>	4	
<212>	PRT	
<213>	腺相关病毒	
<400>	483	
	Ala Gln Asn Lys	
	1	
<210>	484	
<211>	7	
<212>	PRT	
<213>	腺相关病毒	

<400> 484

Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser
1 5

<210> 485

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 485

Thr Pro Gly Gly Asn Ala Thr Arg
1 5

<210> 486

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

[0269] <400> 486

Thr Ala Asp His Asp Thr Lys Gly Val
1 5

<210> 487

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 487

Asp Leu Asp Pro Lys Ala Thr Glu Val Glu
1 5 10

<210> 488

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序 (CAM) 取代序列

<400> 488

Ser Asn Gly Arg Gly Val
1 5

<210> 489
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<400> 489

Val Asn Thr Ser Leu Val Gly
1 5

<210> 490
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<400> 490

[0270] Ile Arg Gly Ala Gly Ala Val
1 5

<210> 491
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<400> 491

Tyr Pro Gly Gly Asn Tyr Lys
1 5

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<400> 492

Lys Gln Lys Asn Val Asn

1 5

<210> 493

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的

[0271]

<220>

<223> AAV 衣壳蛋白共同抗原基序(CAM)取代序列

<400> 493

Arg Met Ser Ser Ile Lys

1 5

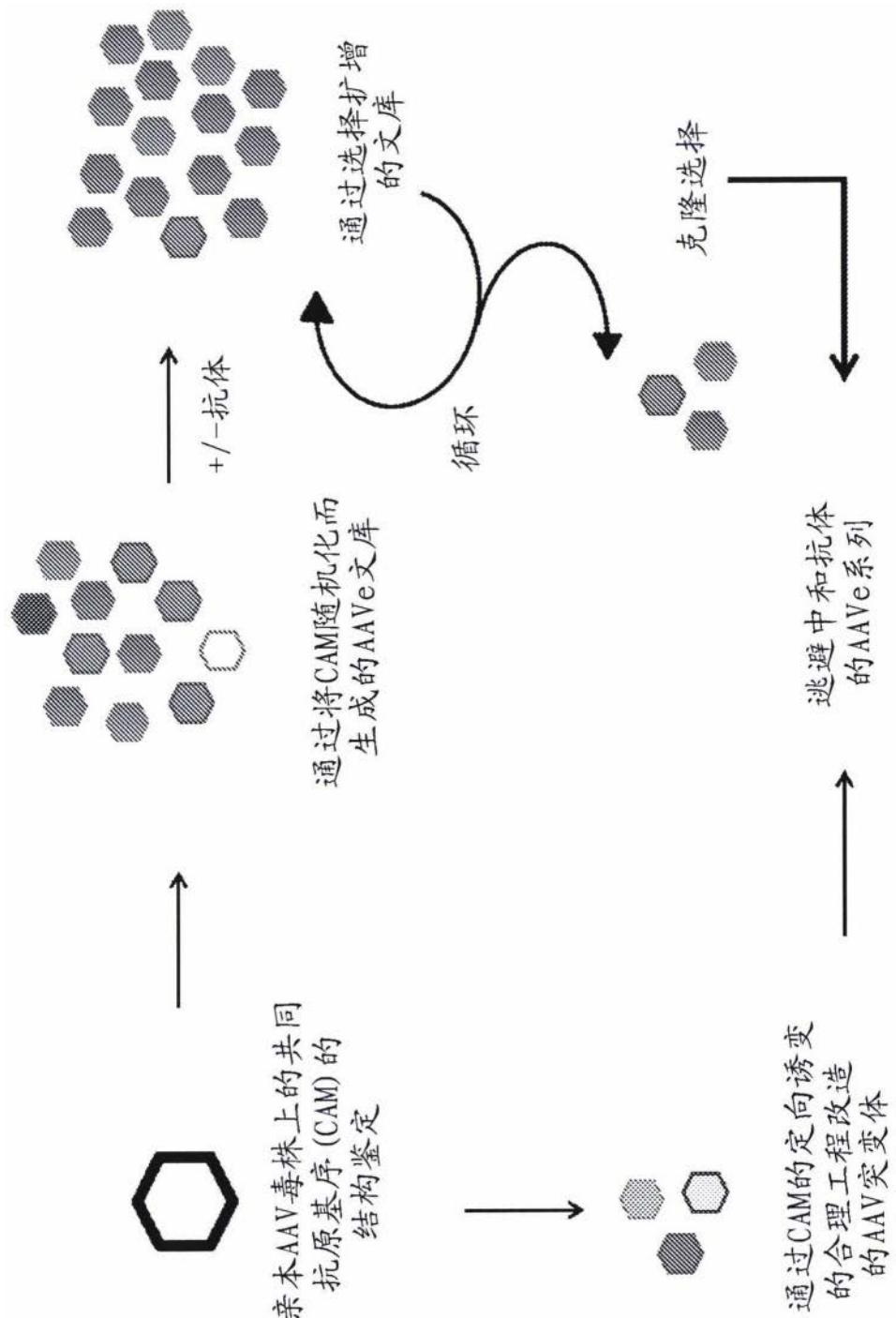


图1

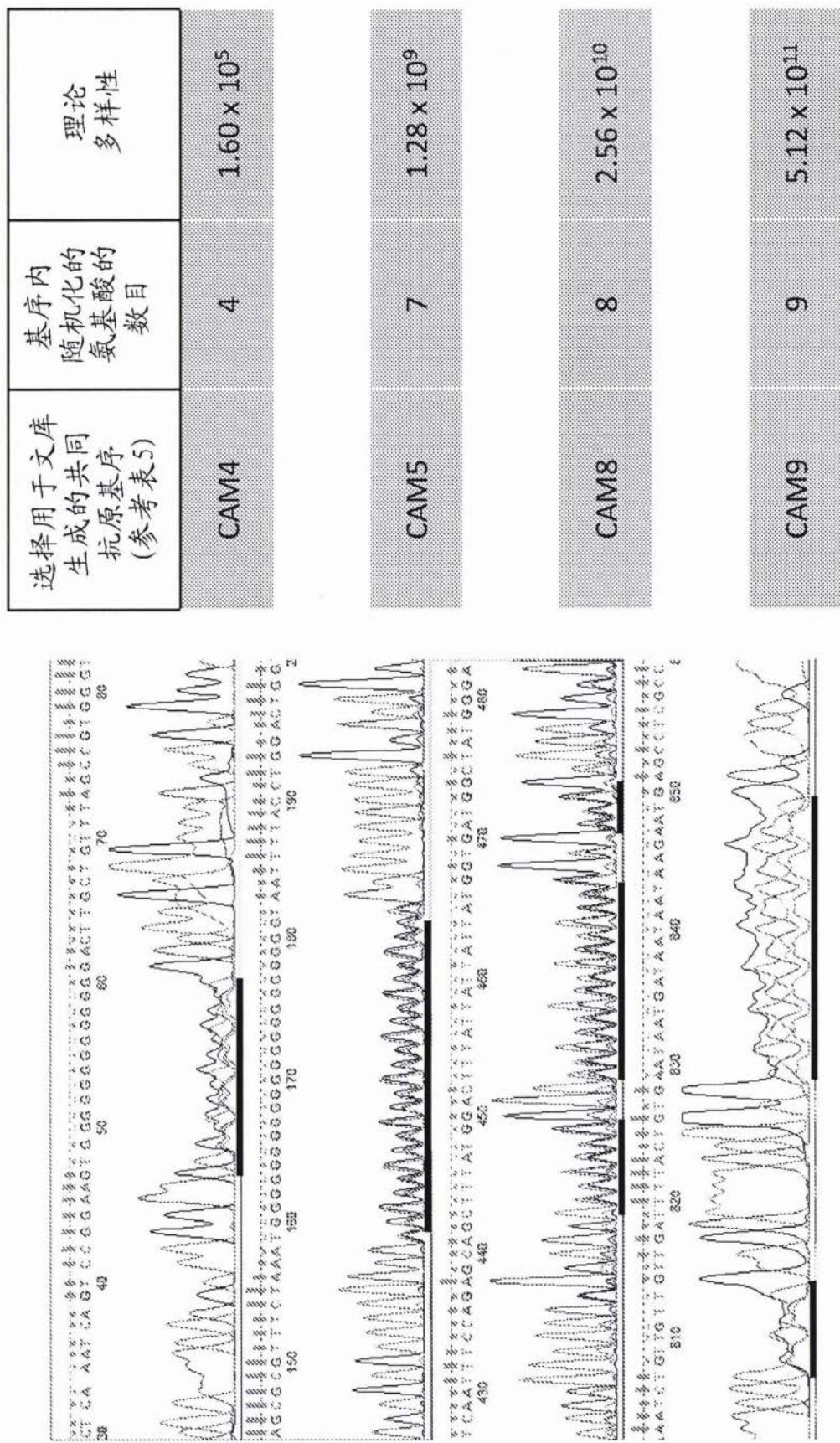


图2

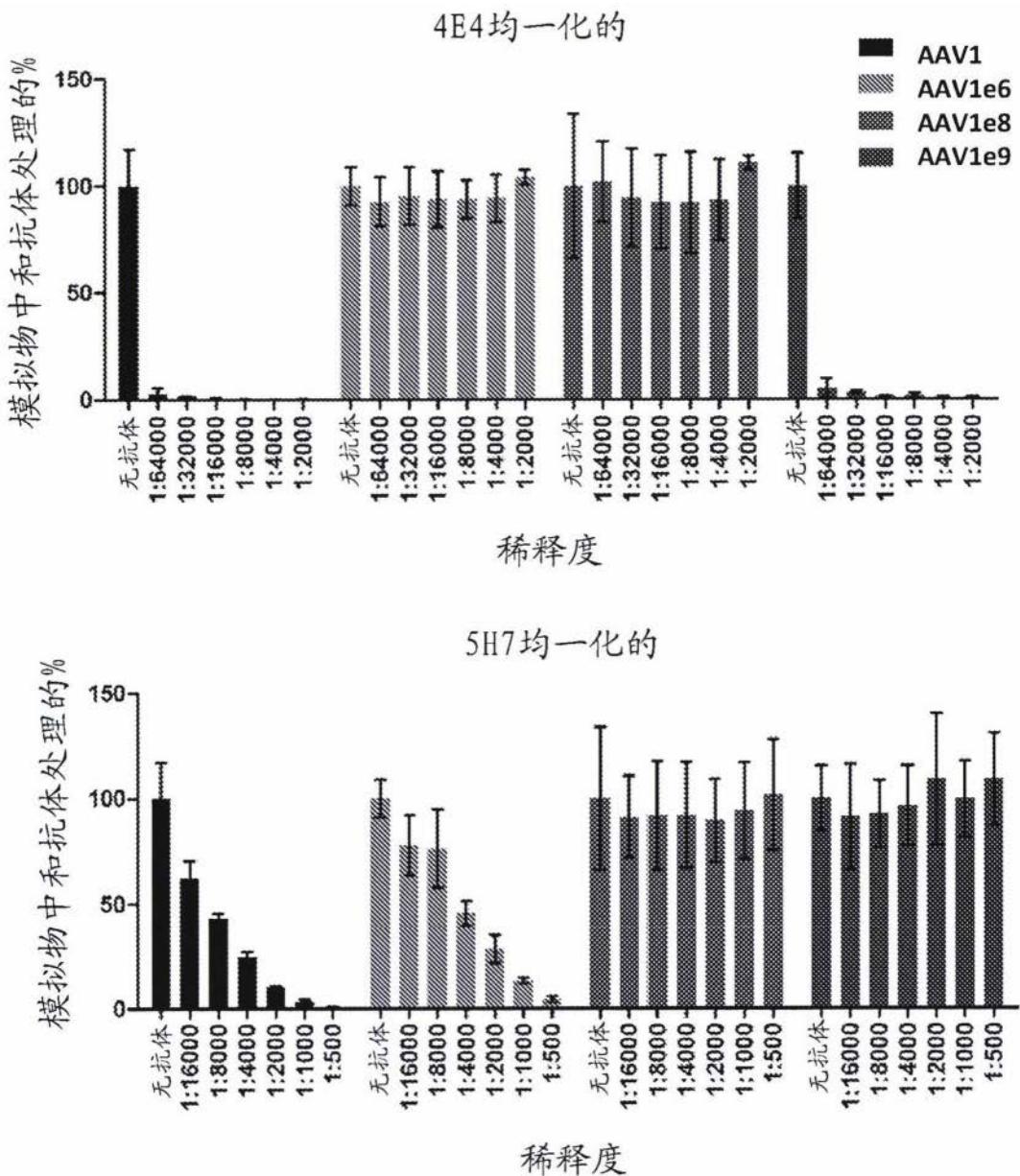


图3

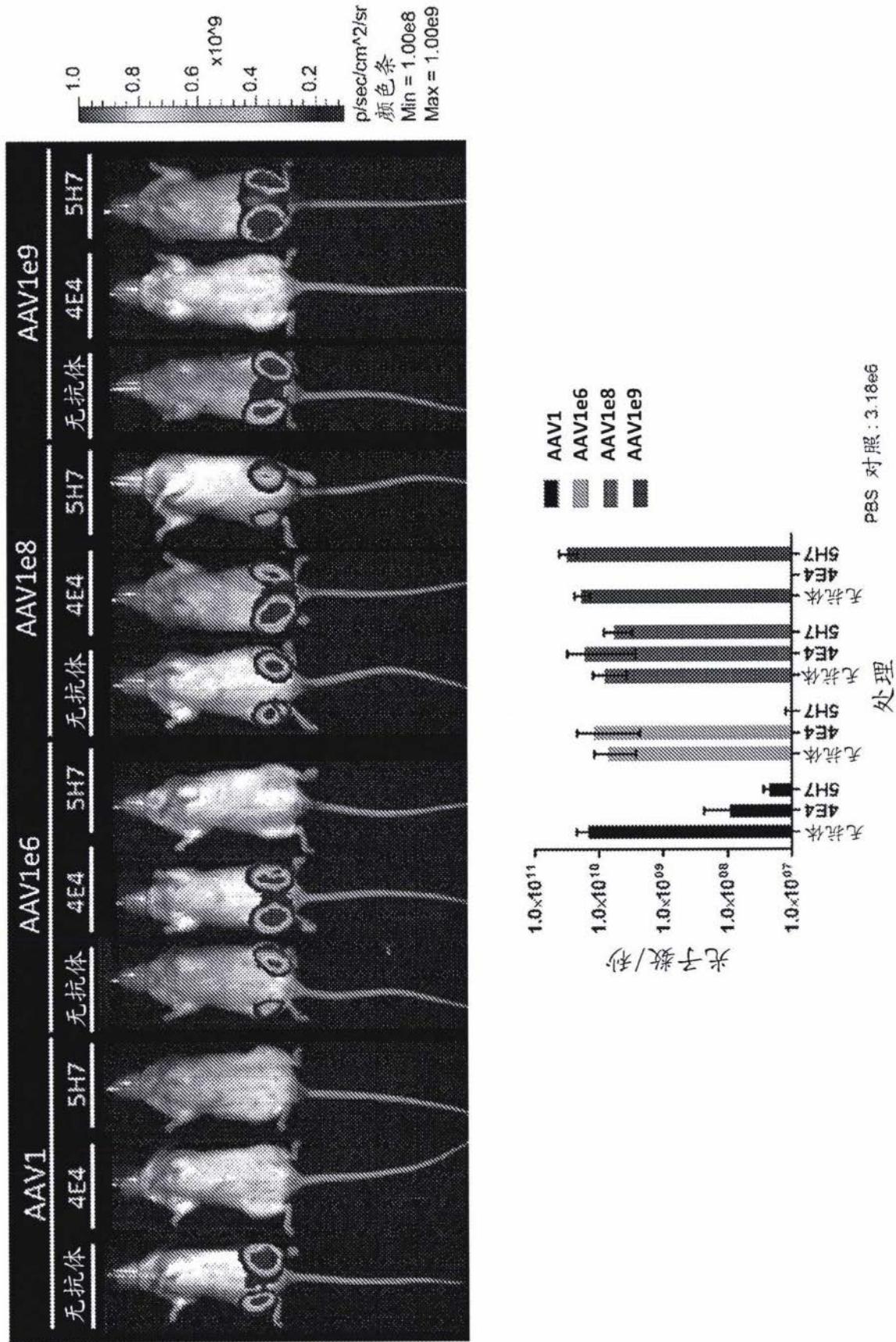


图4

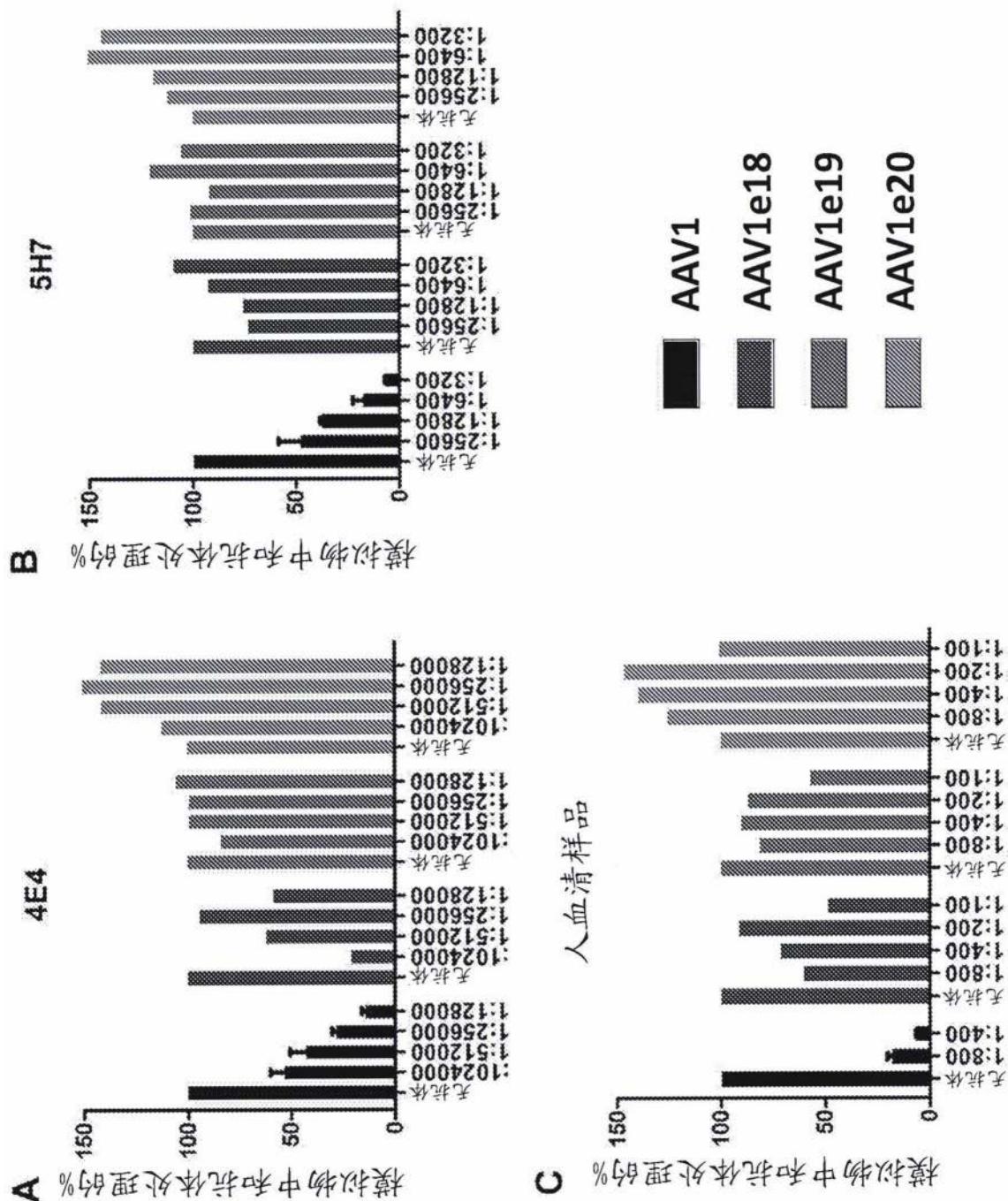


图5

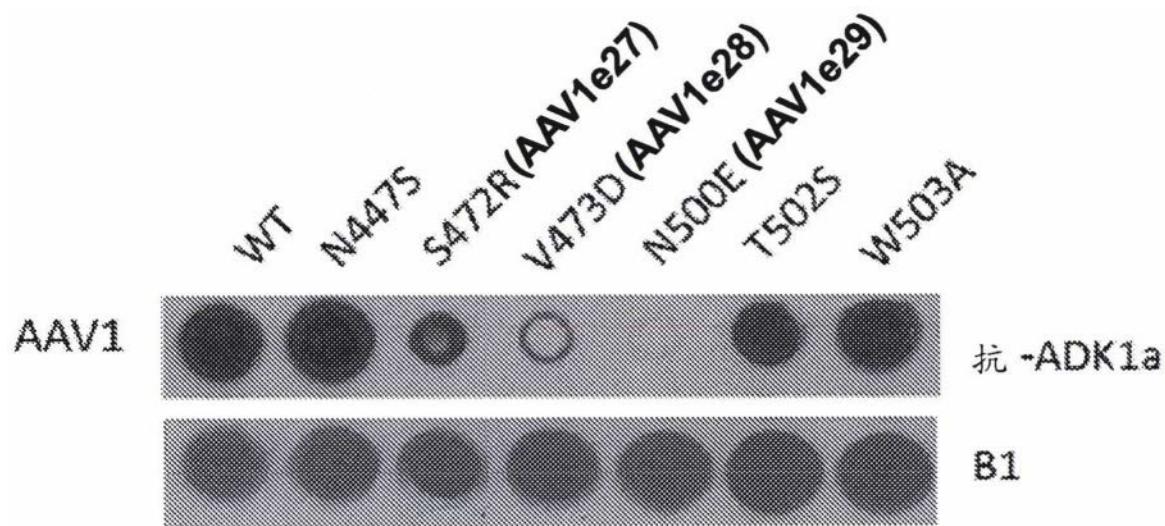


图6

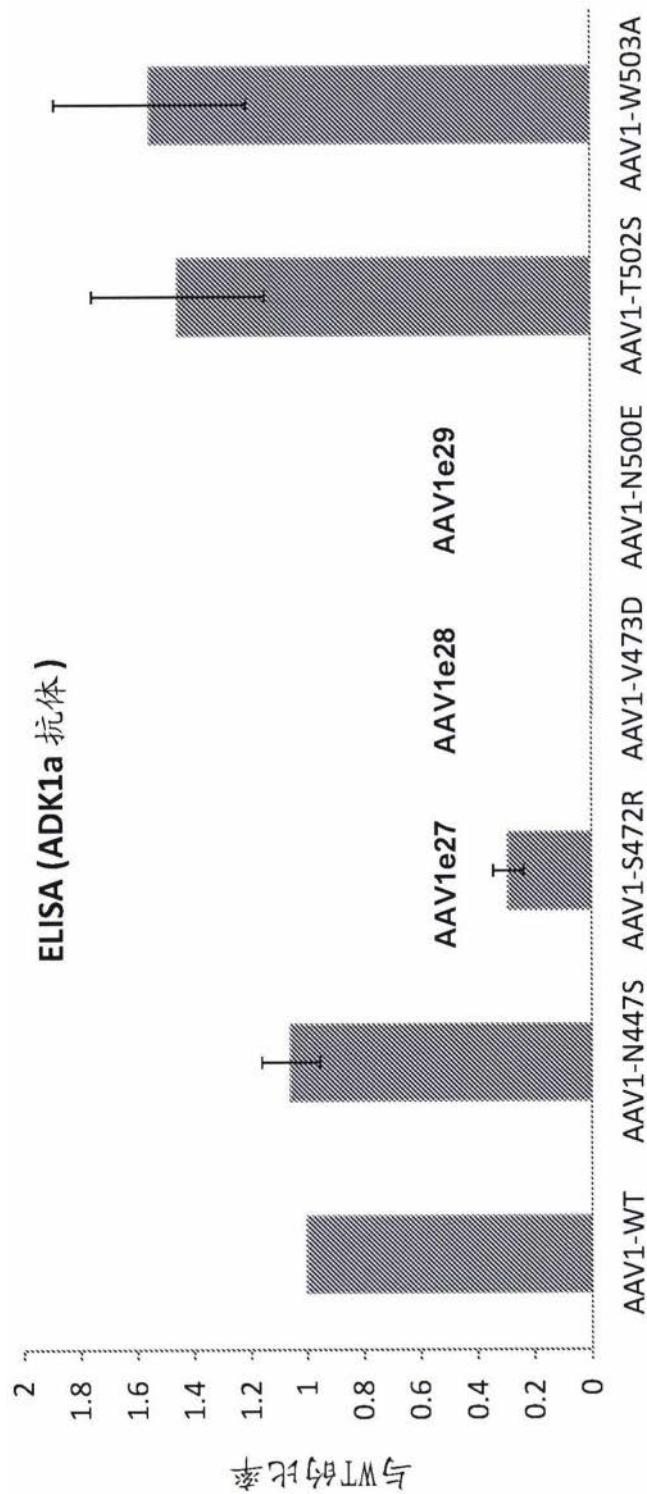


图7

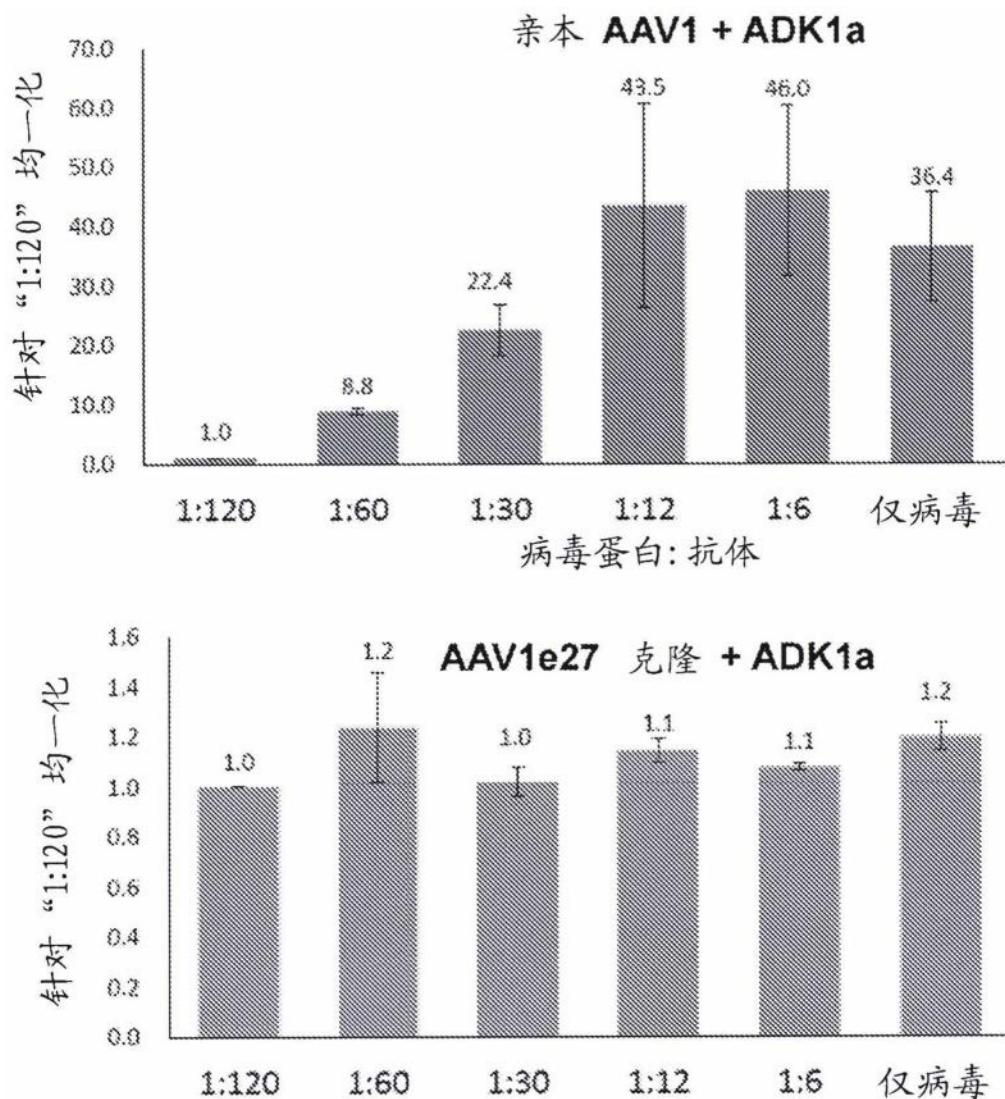


图8

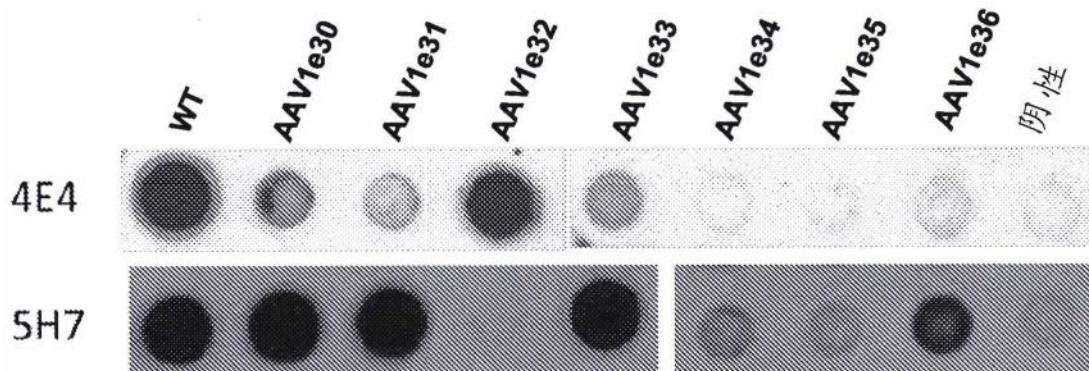


图9

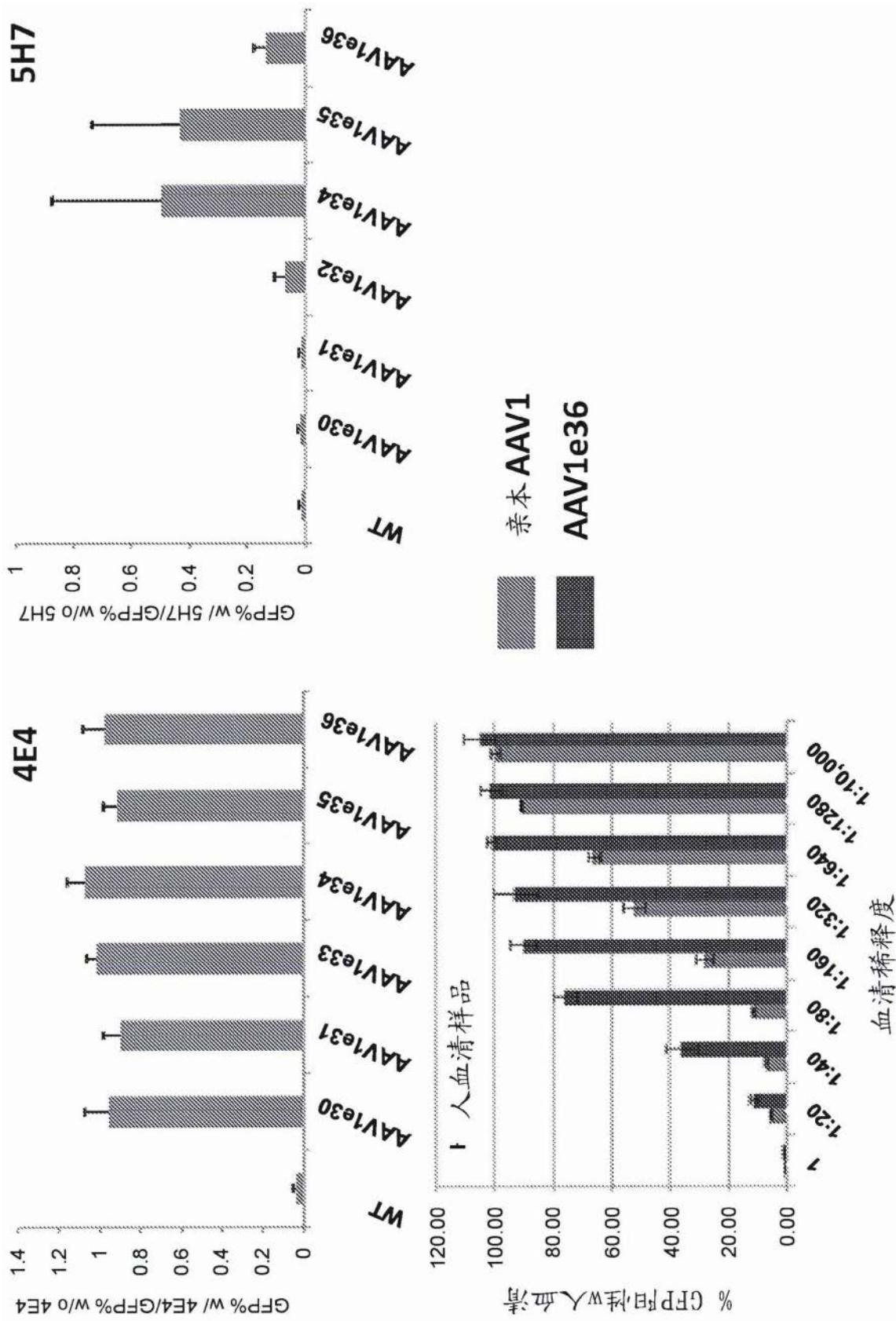


图10

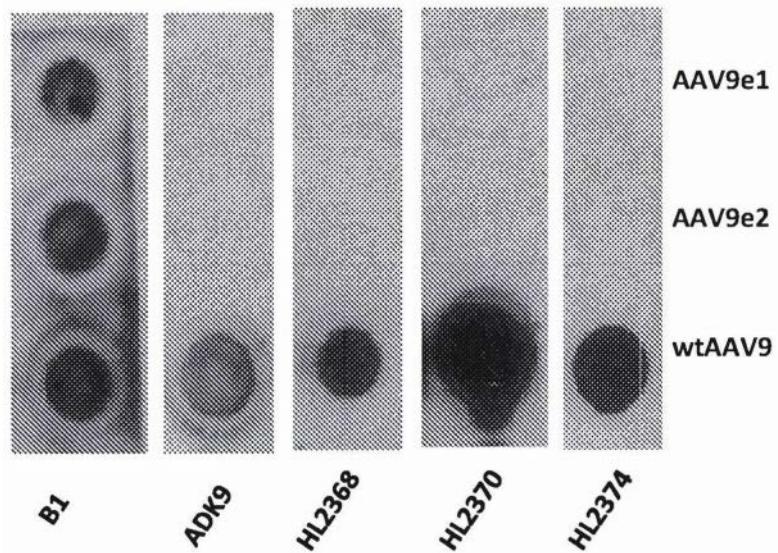


图11

AAV-中和抗体复合物
的低温-重建

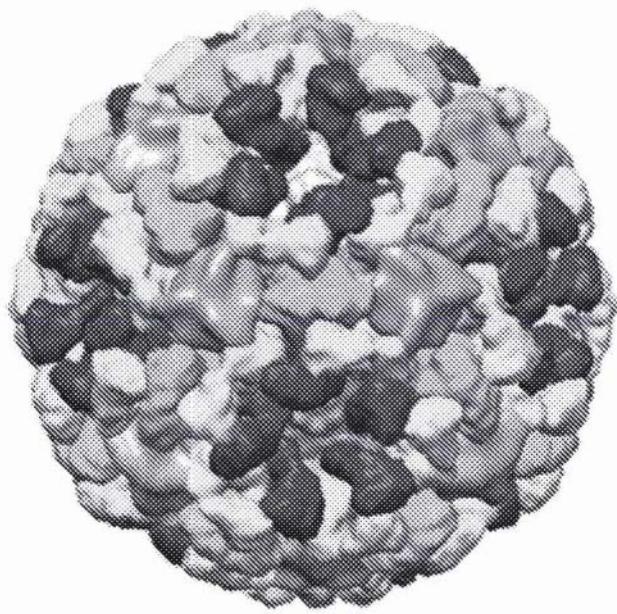


图12A

将AAV衣壳表面上的
抗原足迹作图

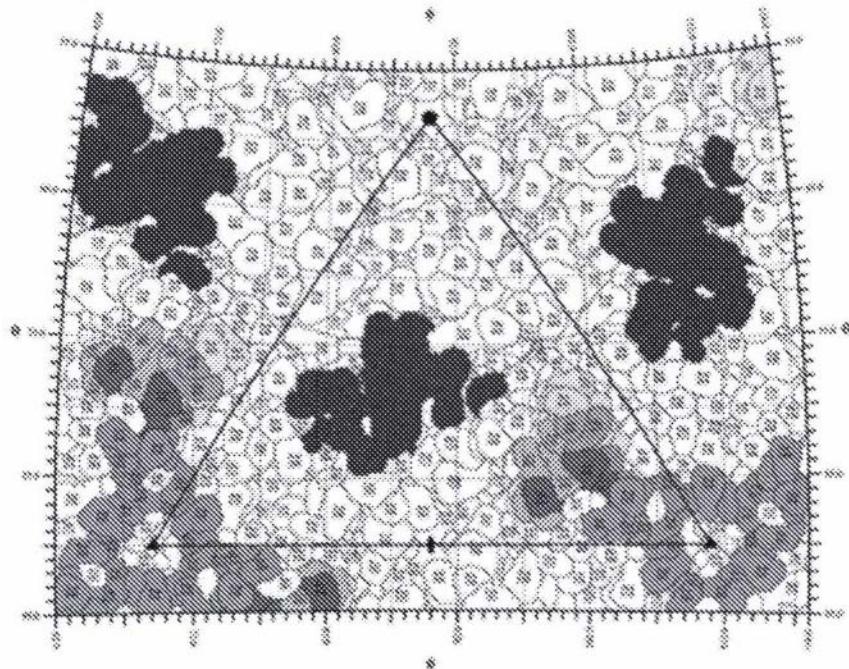


图12B

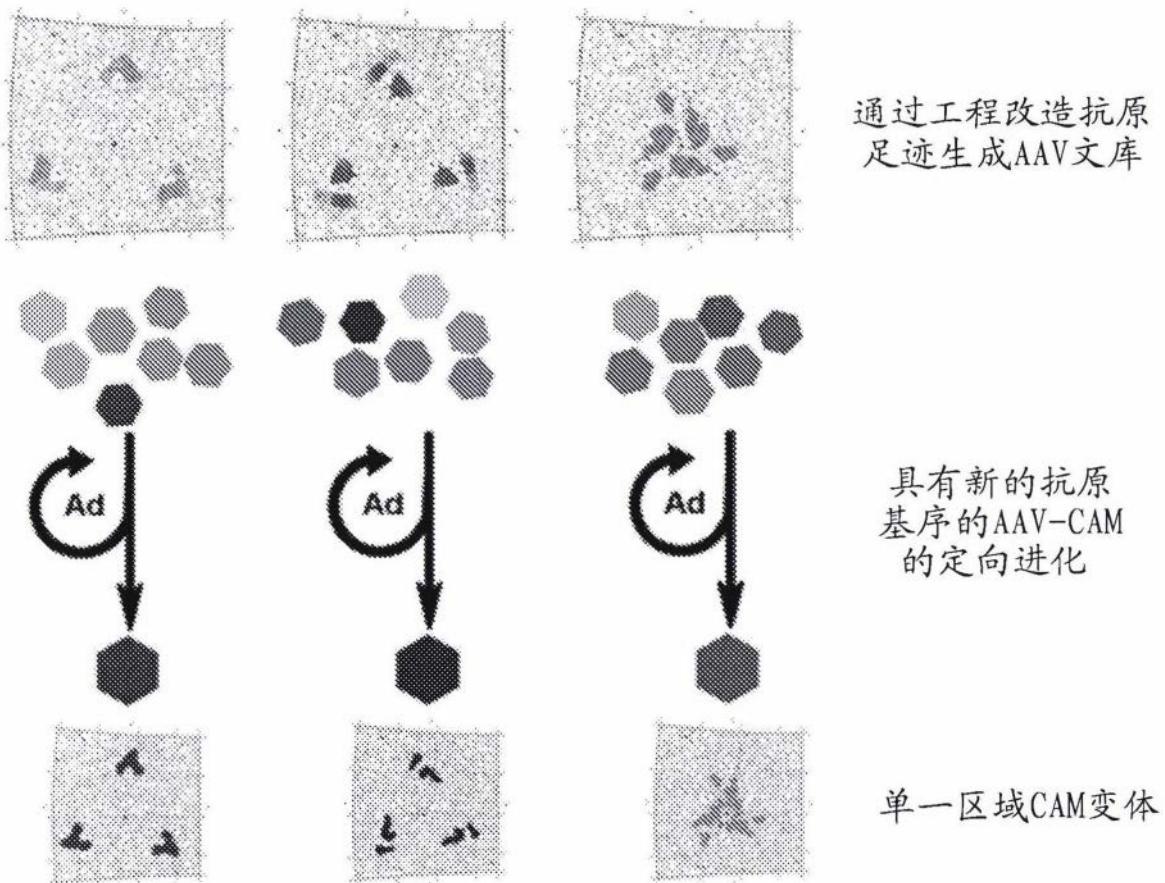


图12C

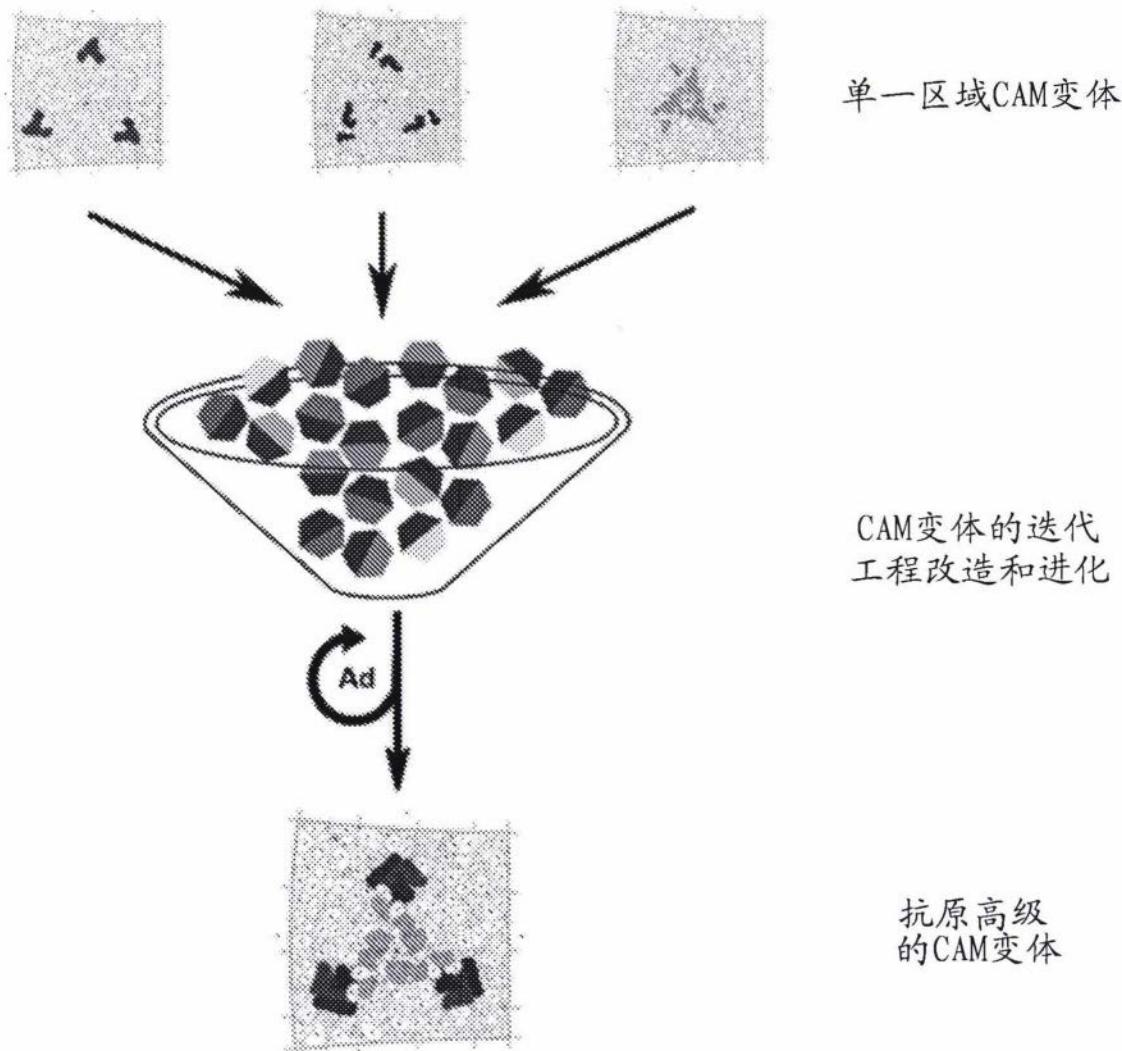


图12D

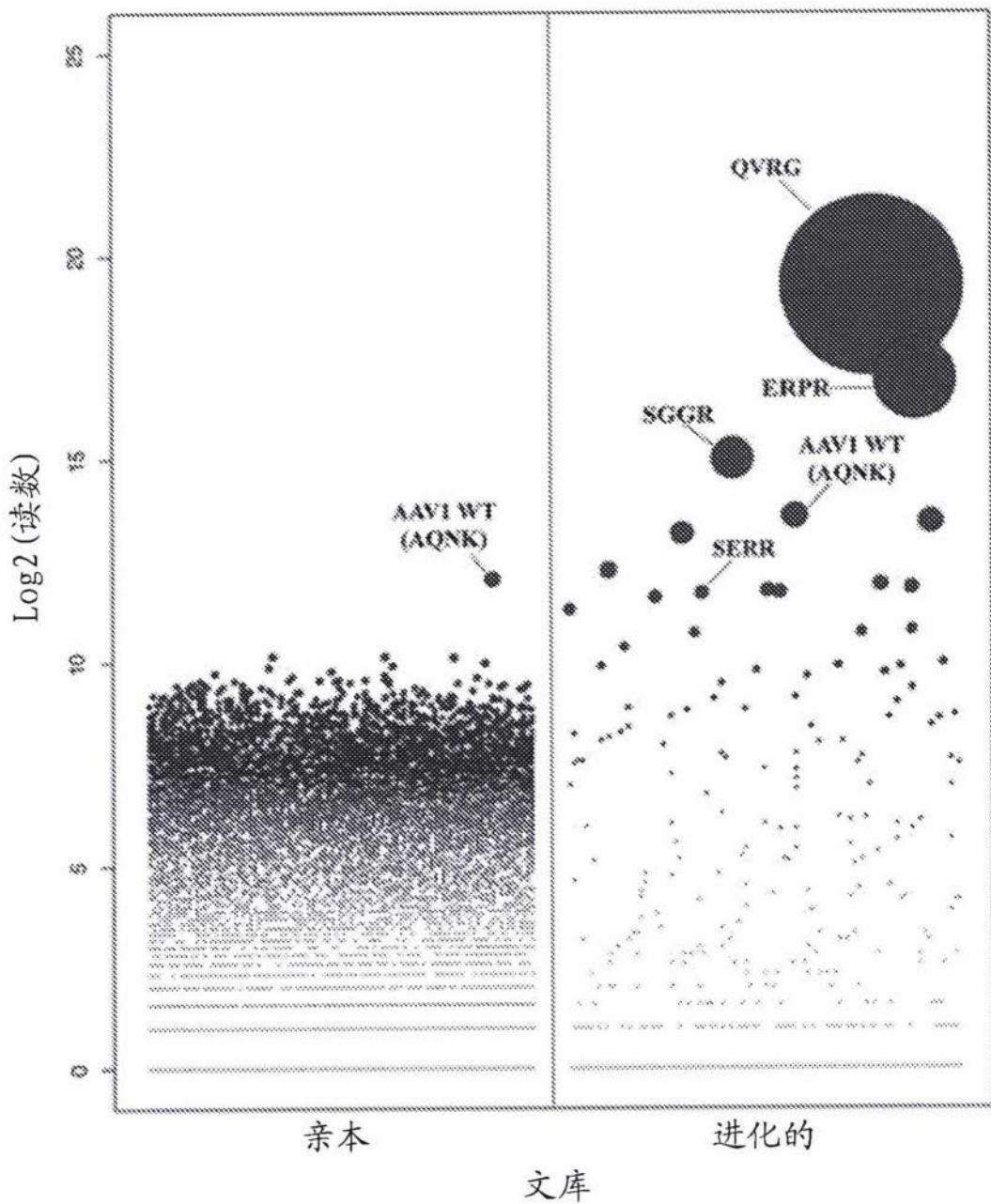


图13A

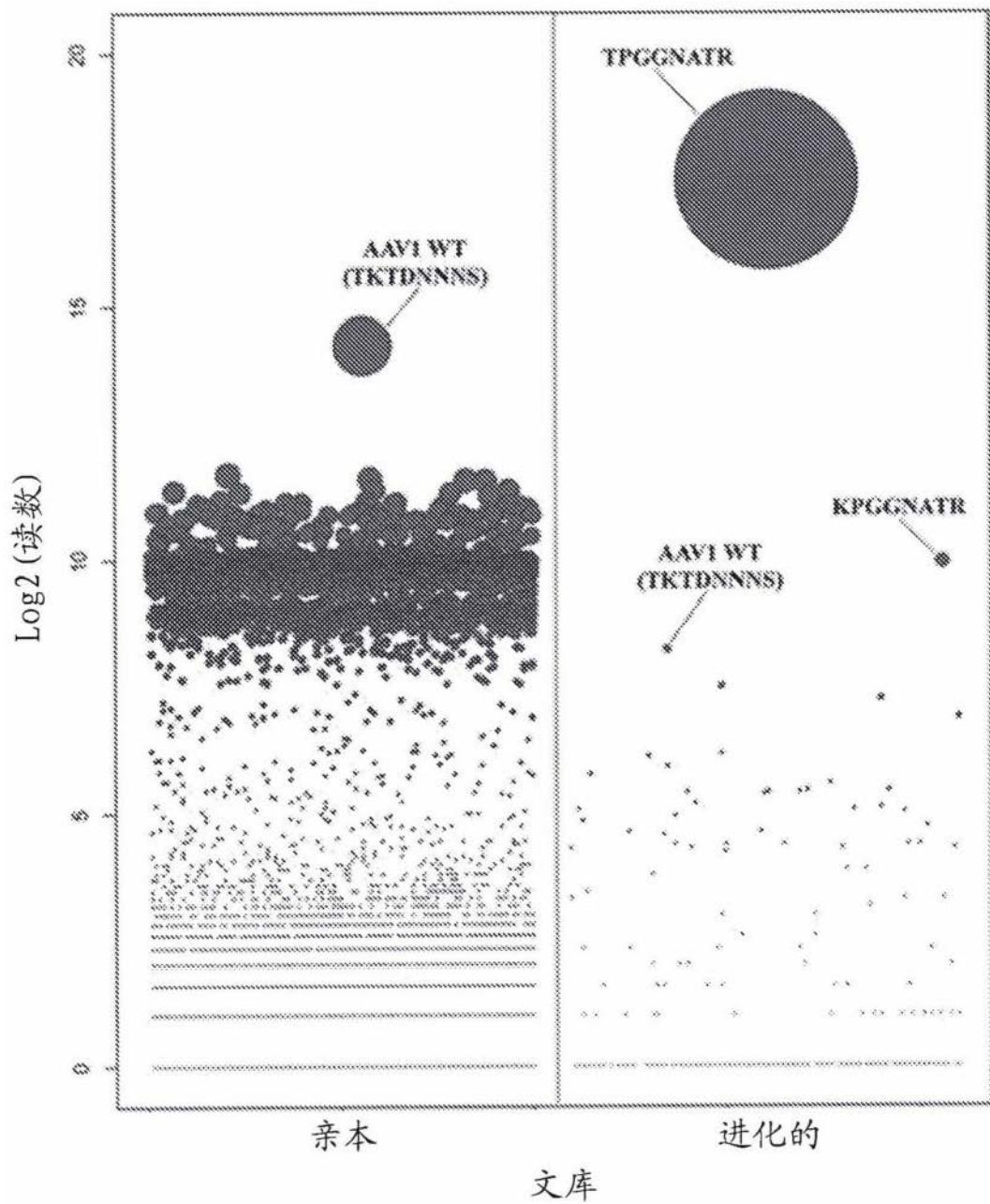


图13B

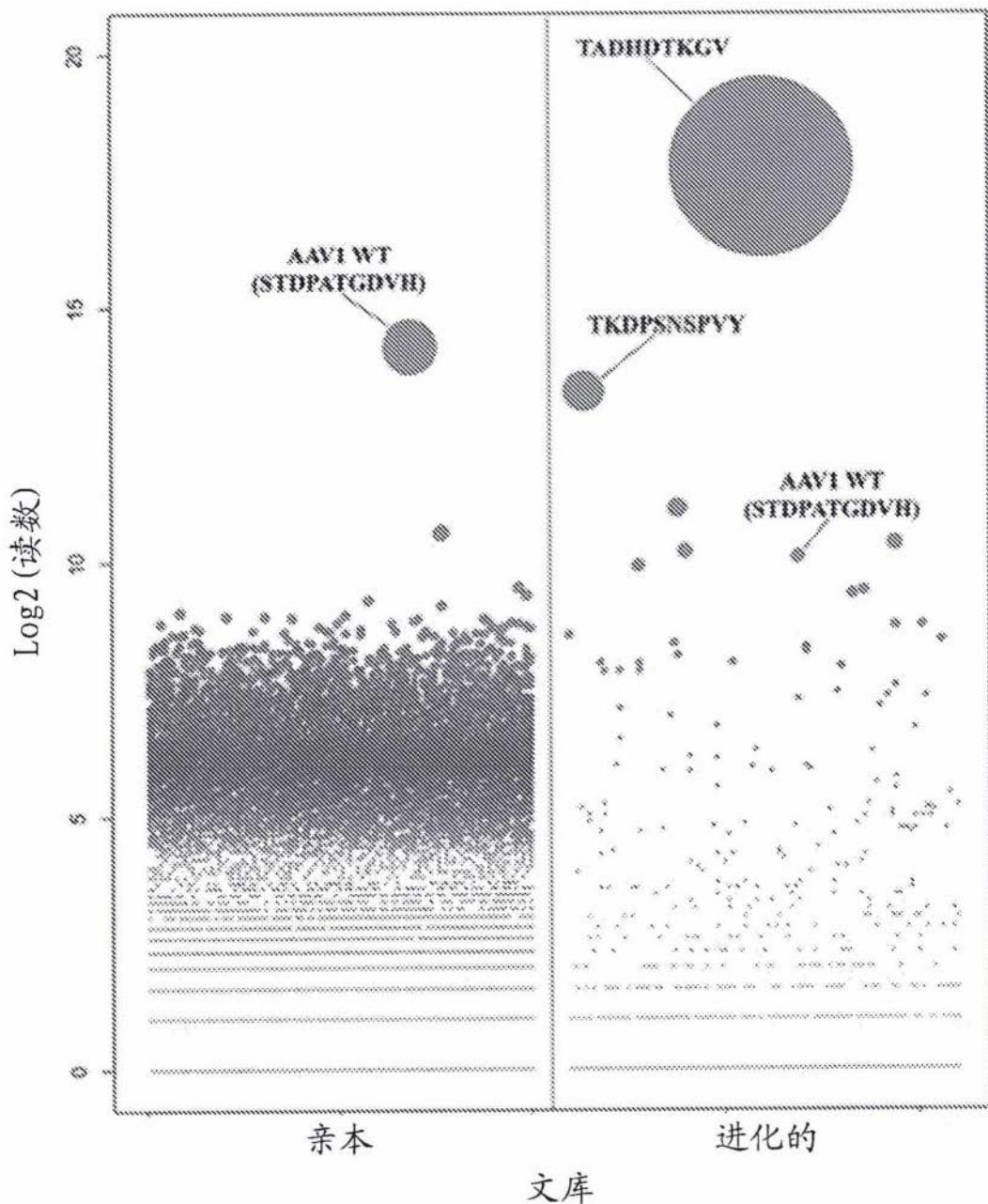


图13C

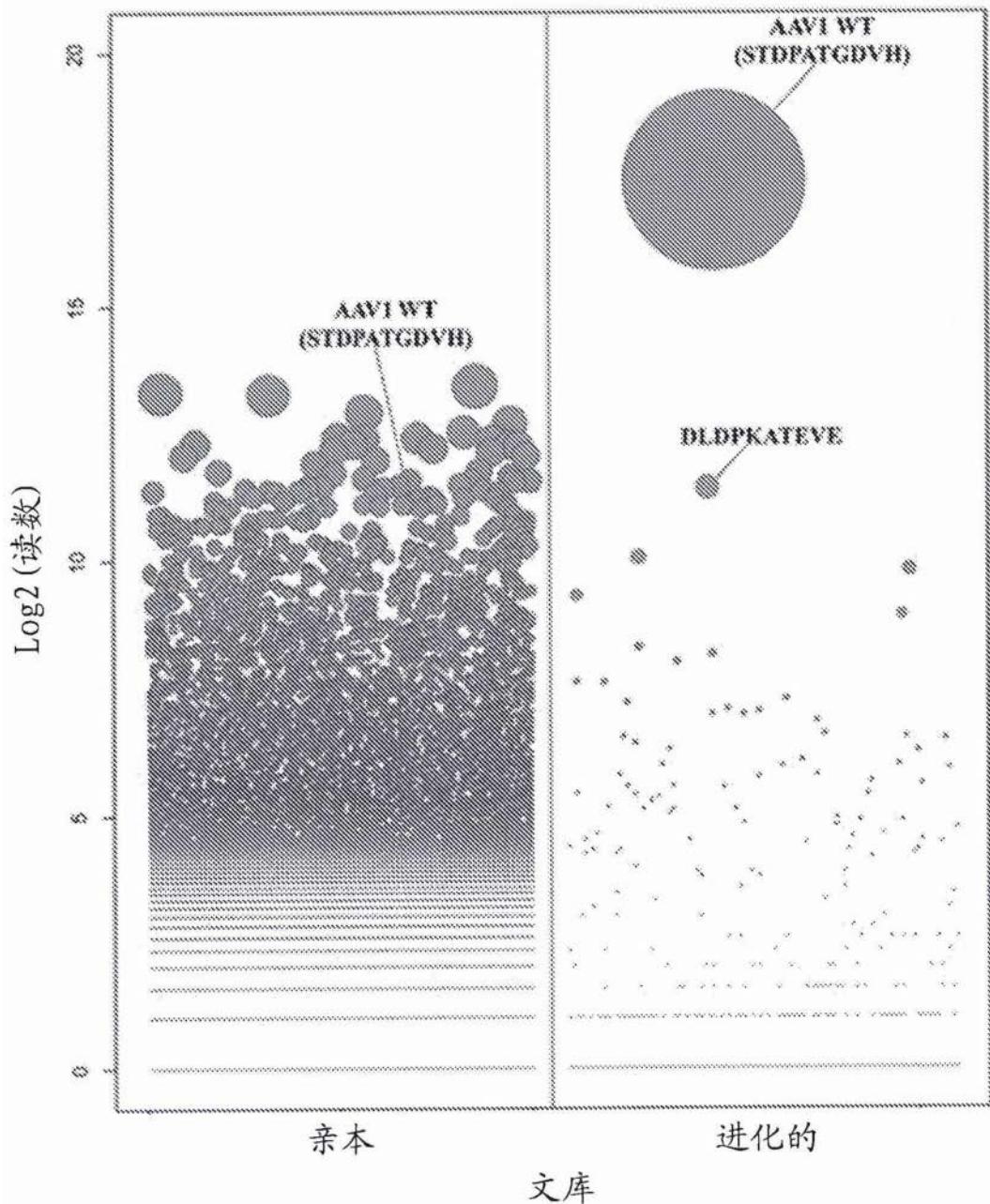


图13D

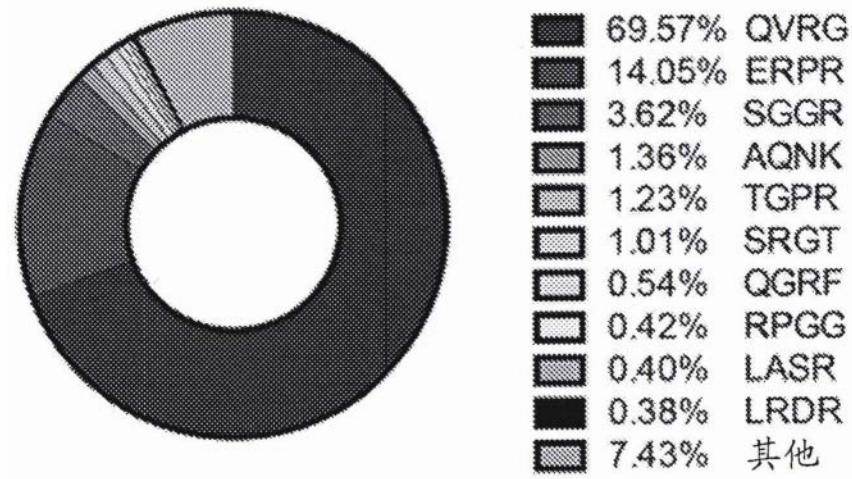


图13E

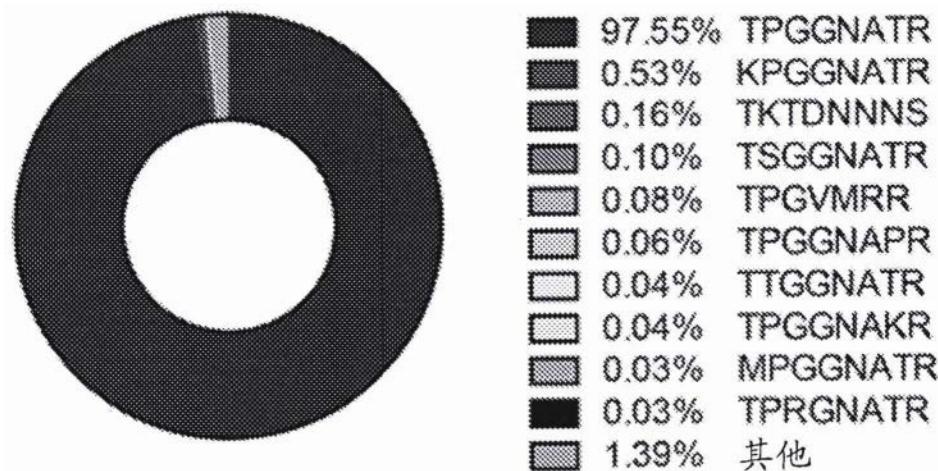


图13F

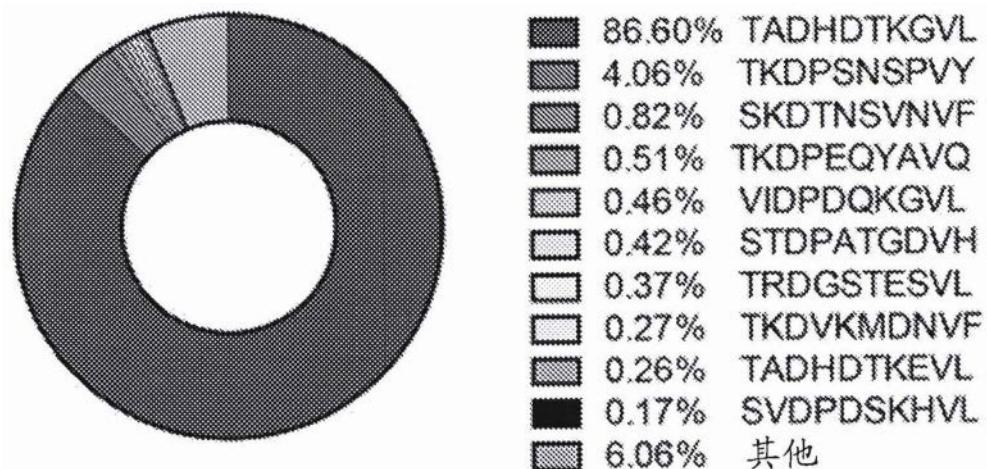


图13G

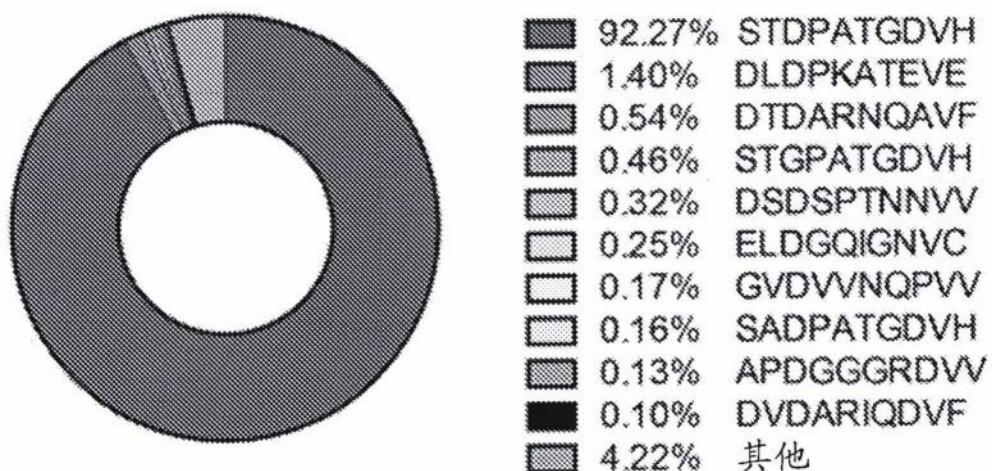


图13H

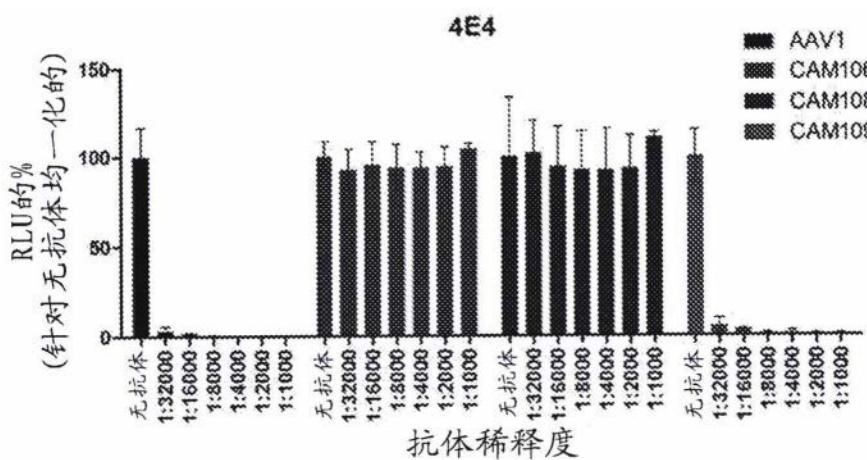


图14A

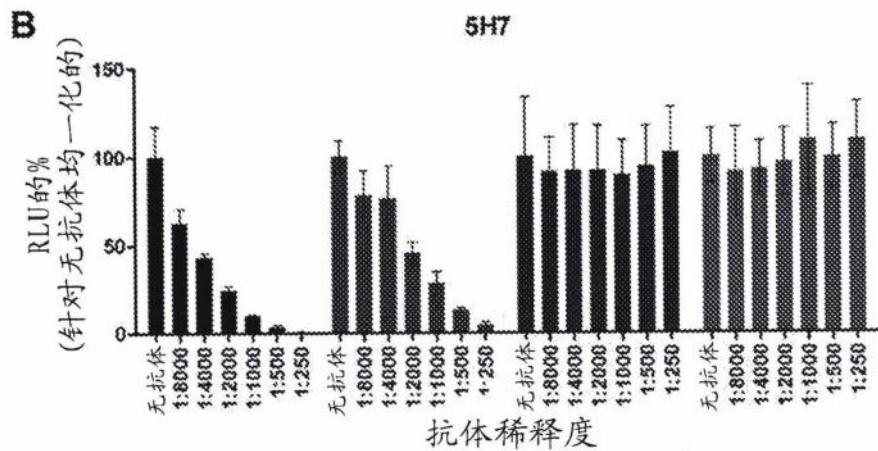


图14B

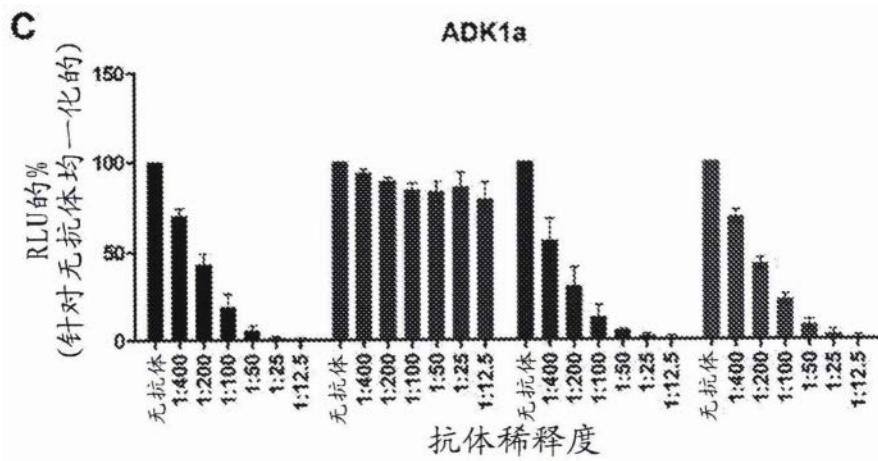


图14C

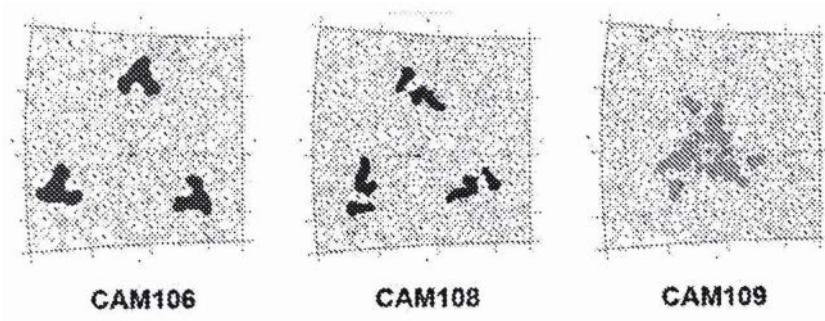


图14D



图14E

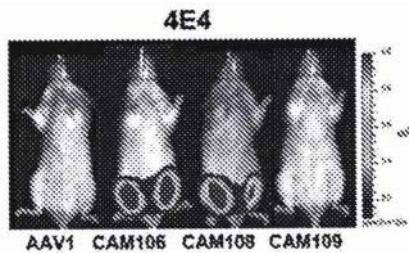


图14F



图14G



图14H

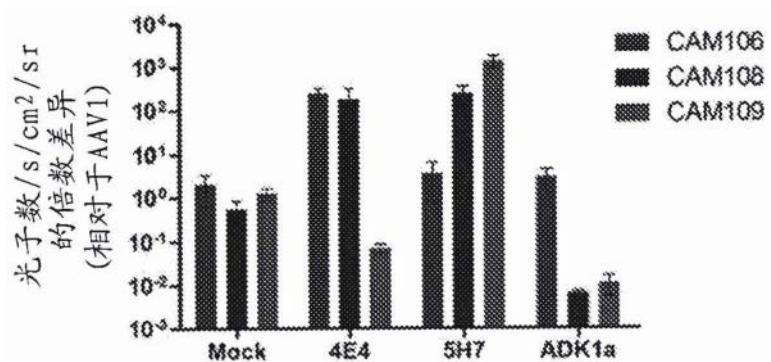


图14I

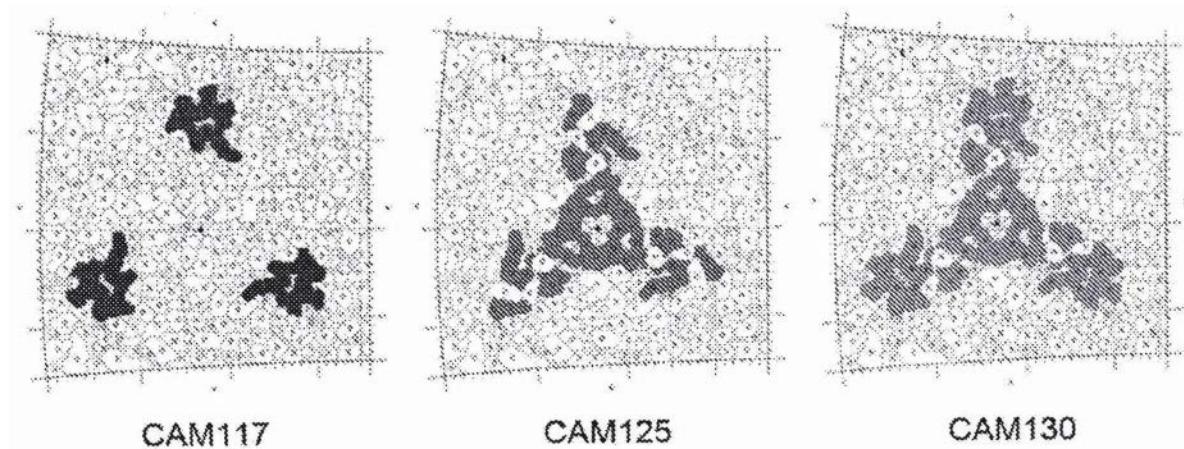


图15A

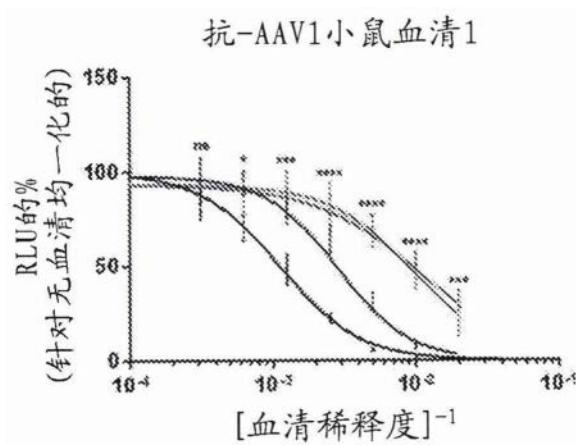


图15B

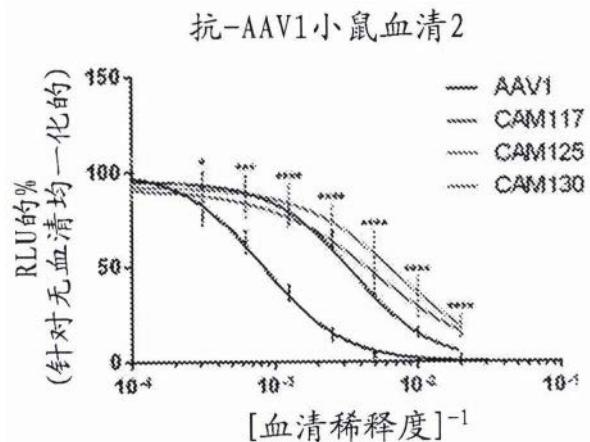


图15C

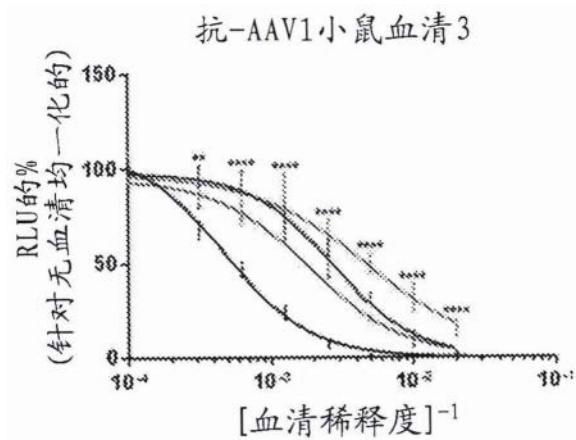


图15D

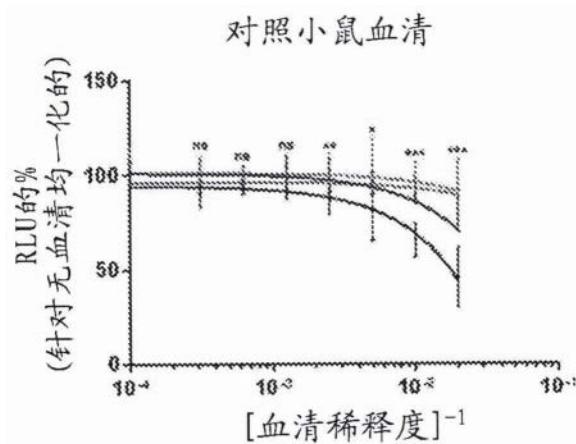


图15E

灵长类动物血清1(未处理)

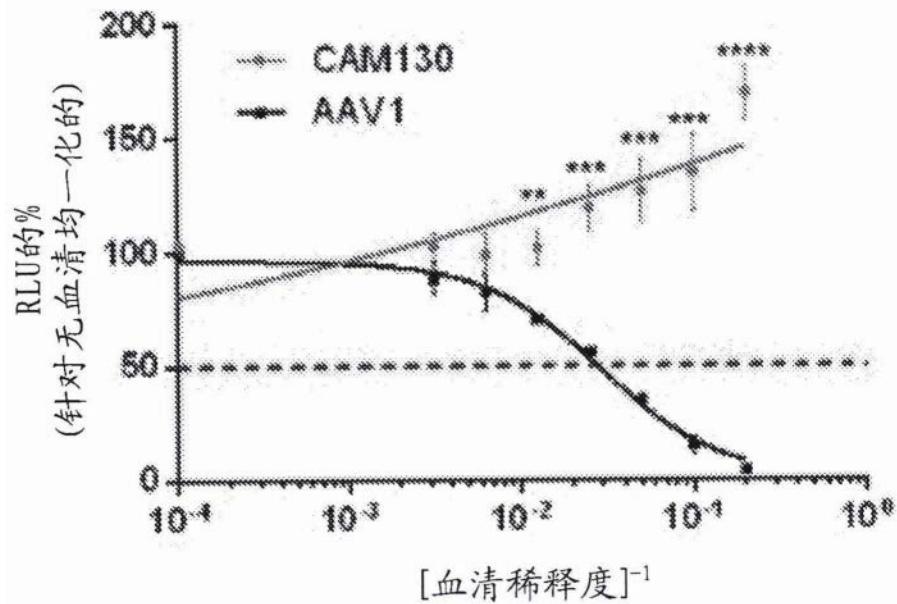


图16A

抗-AAV1灵长类动物血清1(4周)

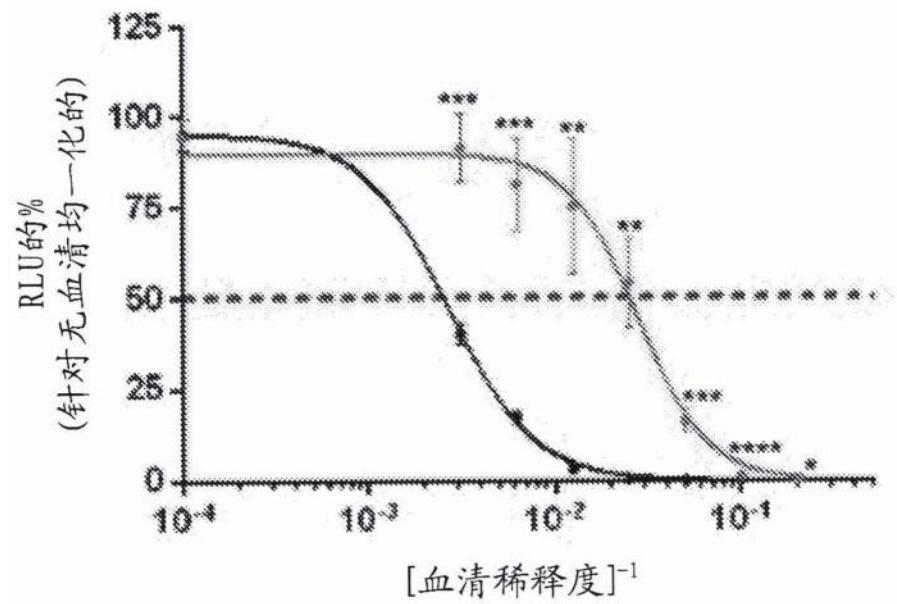


图16B

抗-AAV1灵长类动物血清1(9周)

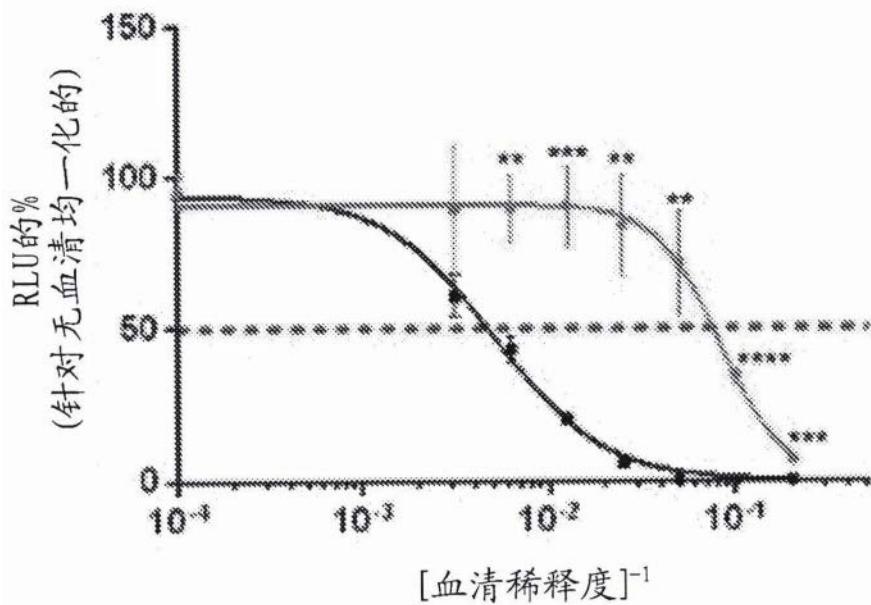


图16C

灵长类动物血清2(未处理)

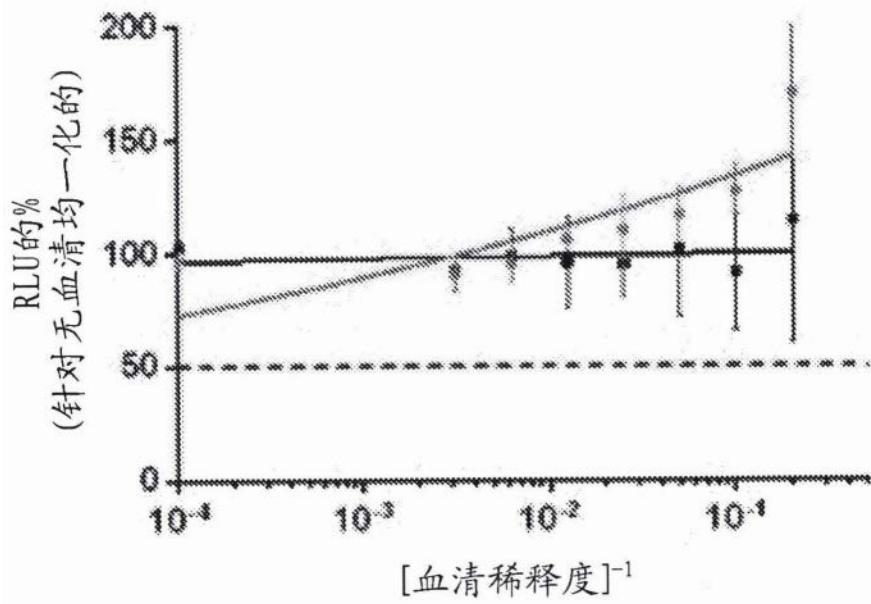


图16D

抗-AAV1灵长类动物血清2(4周)

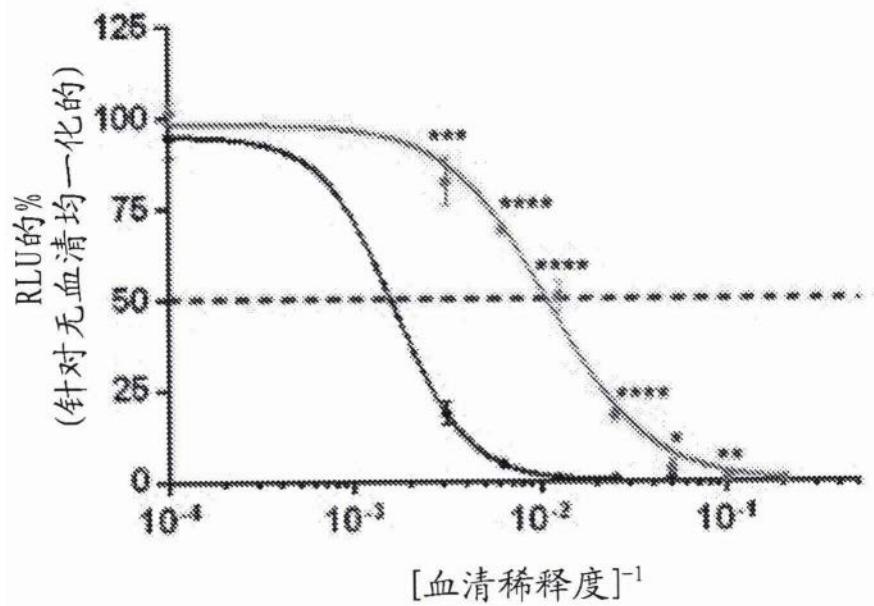


图16E

抗-AAV1灵长类动物血清2(9周)

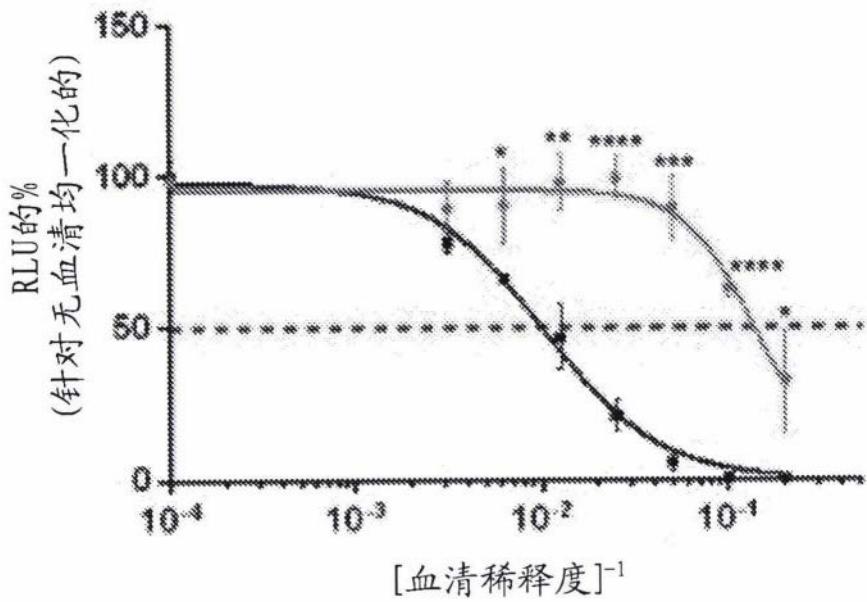


图16F

灵长类动物血清3(未处理)

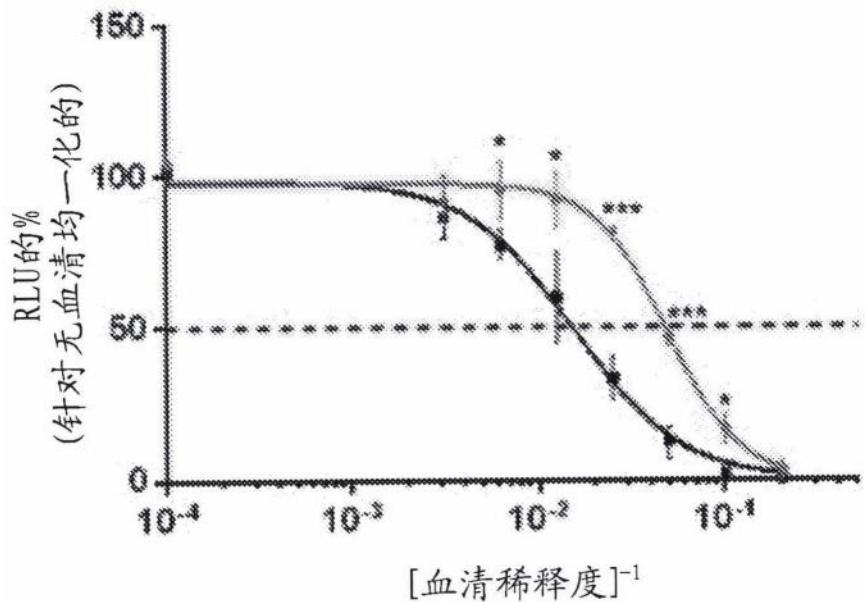


图16G

抗-AAV1灵长类动物血清3(4周)

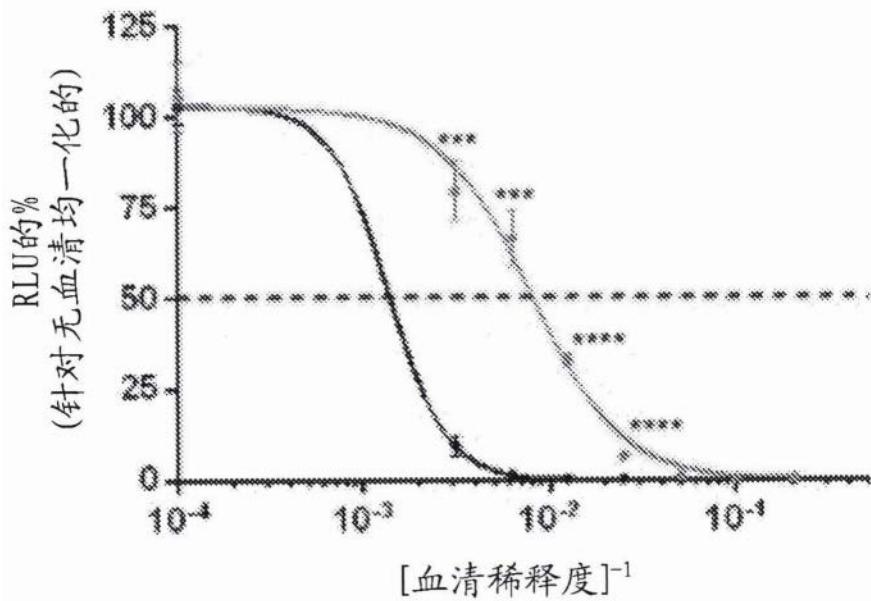


图16H

抗-AAV1灵长类动物血清3(9周)

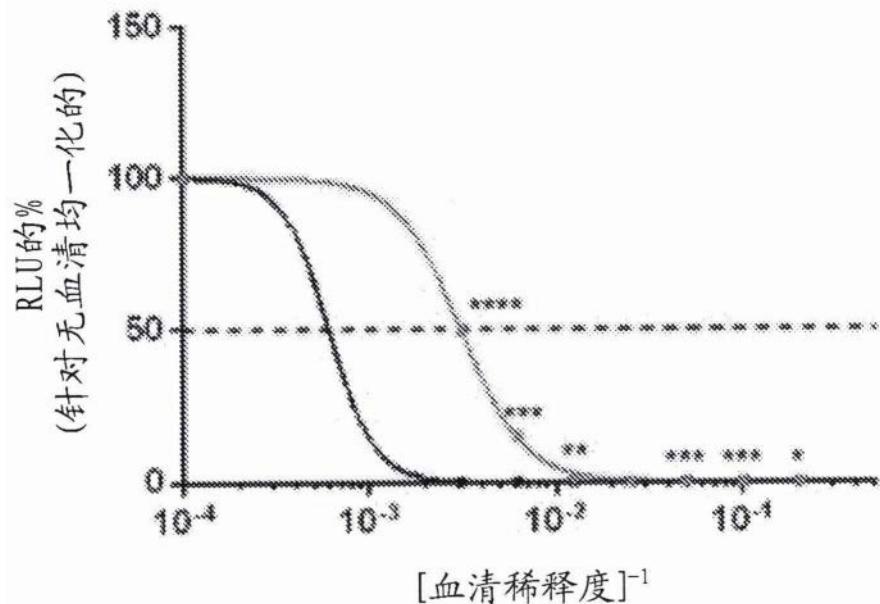


图16I

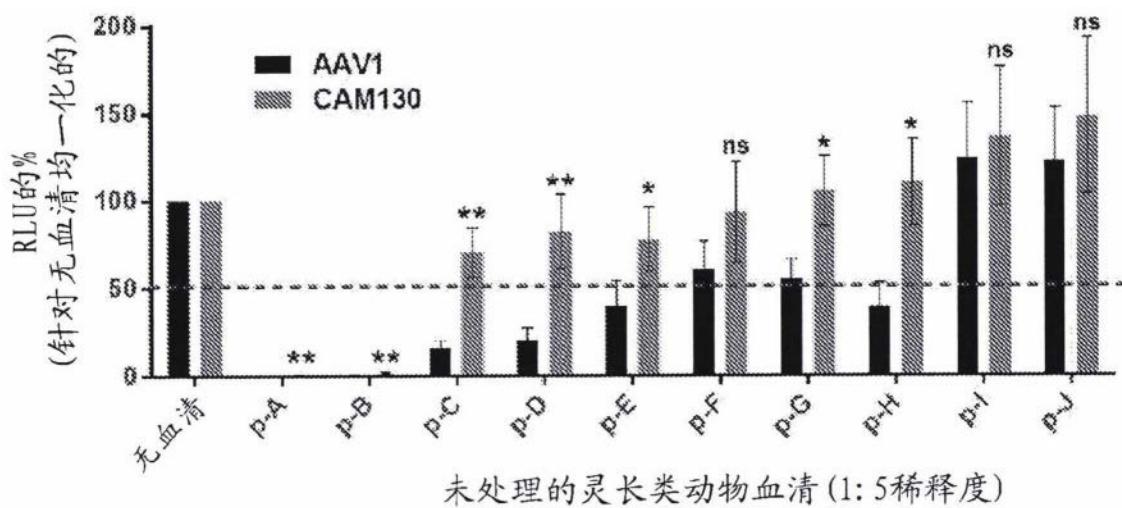


图17A

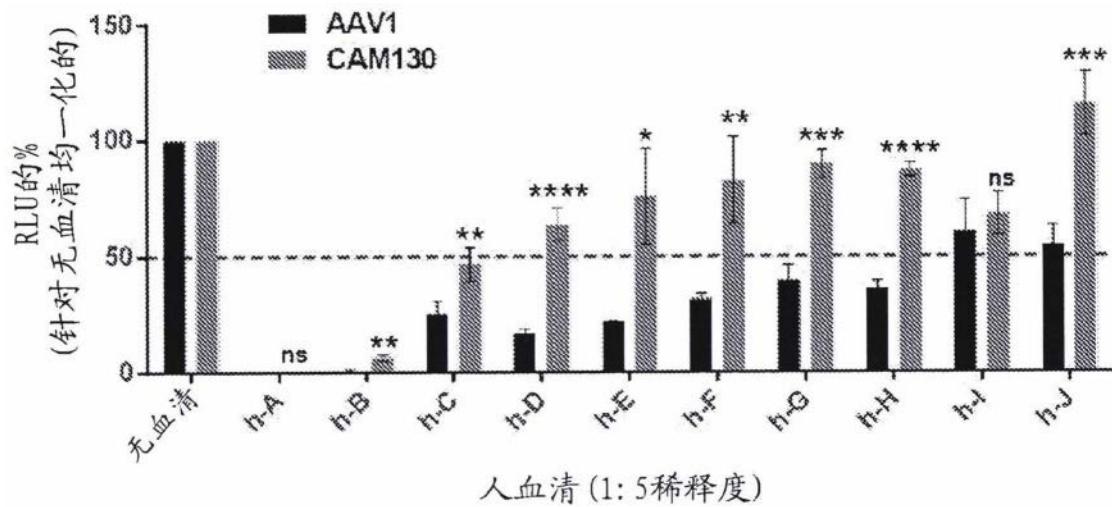


图17B

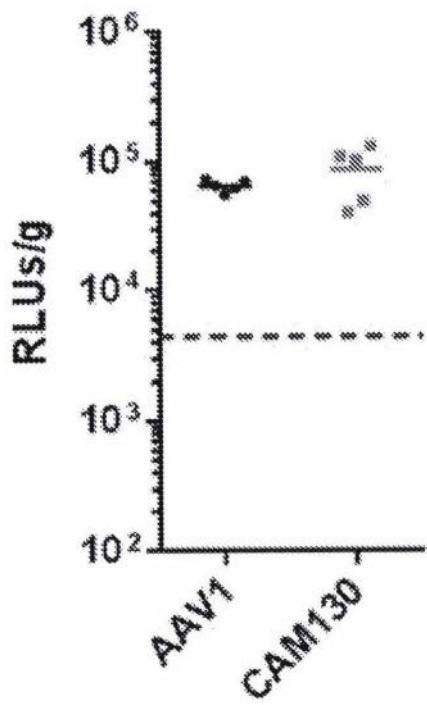


图18A

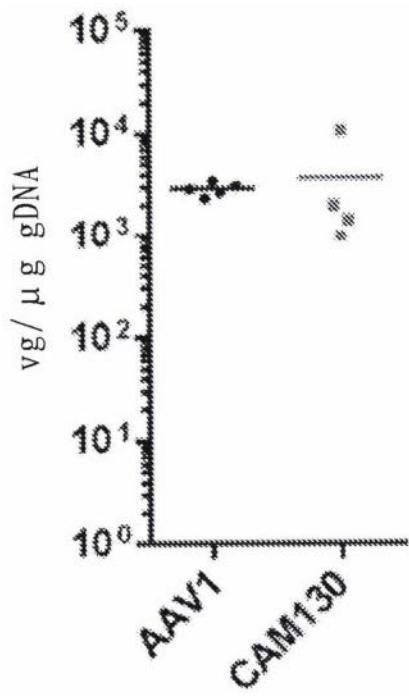


图18B

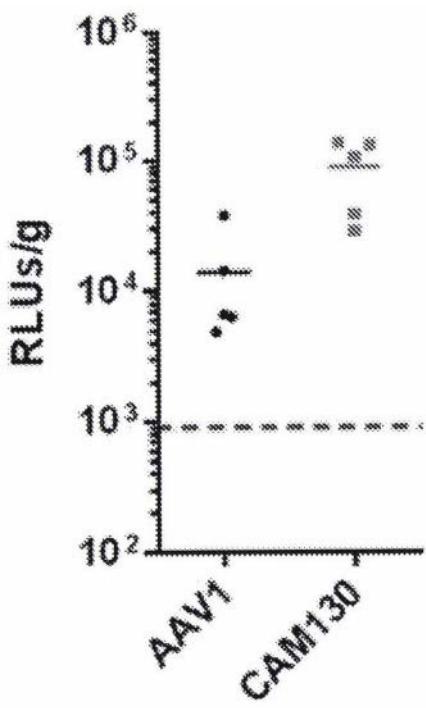


图18C

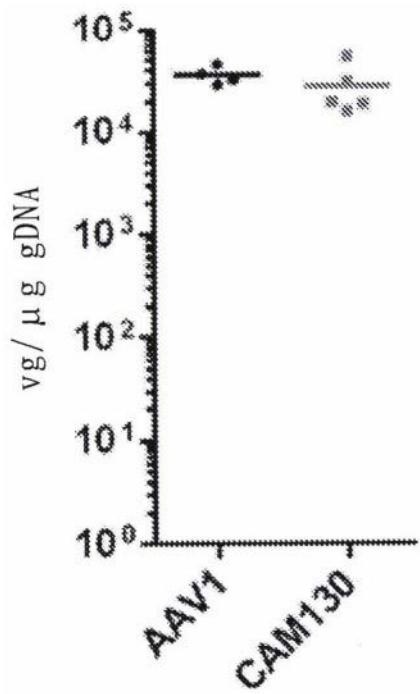


图18D

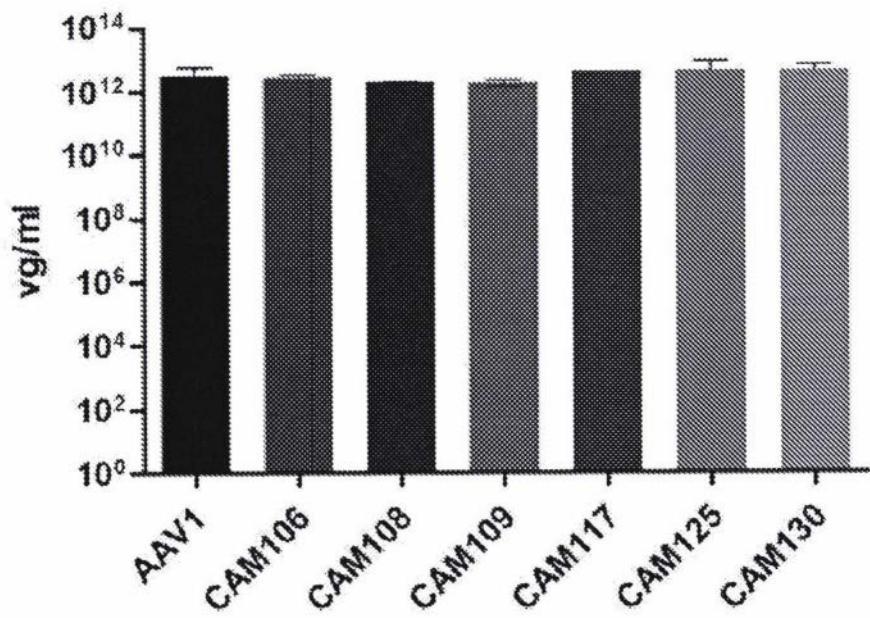


图19A

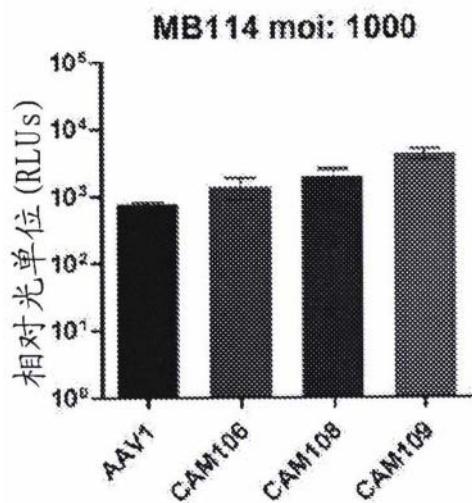


图19B

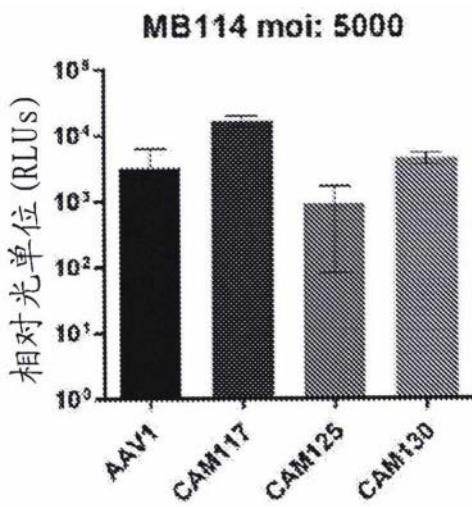


图19C

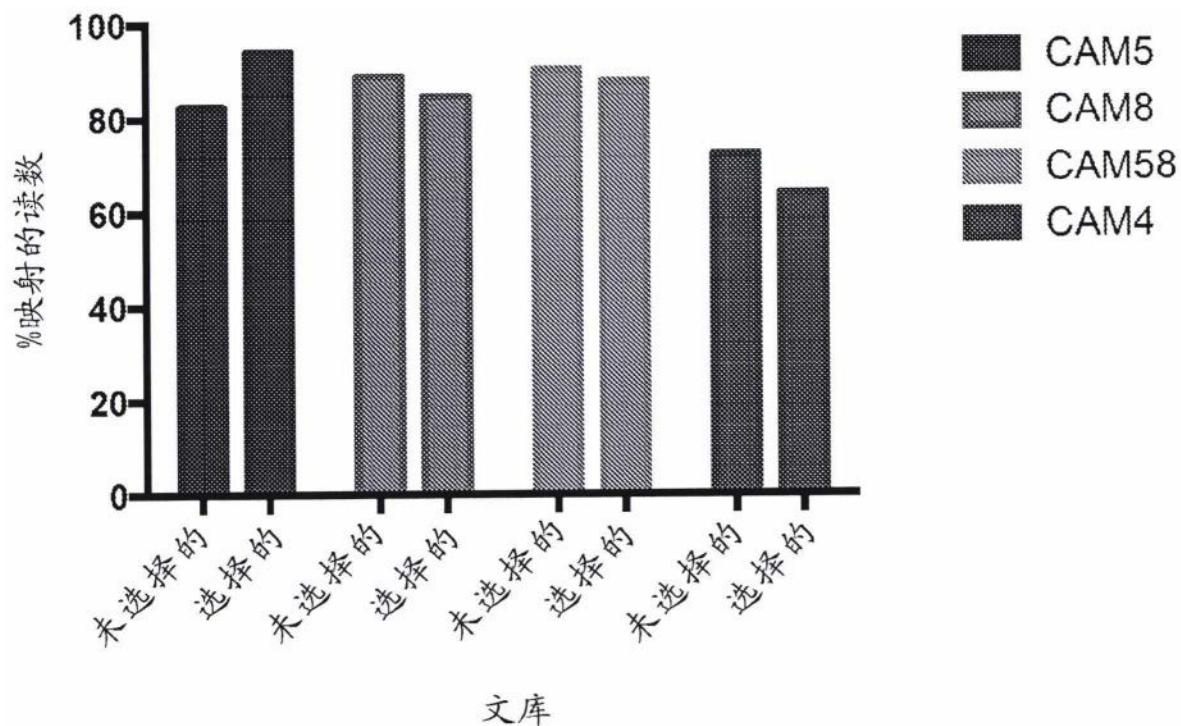


图20

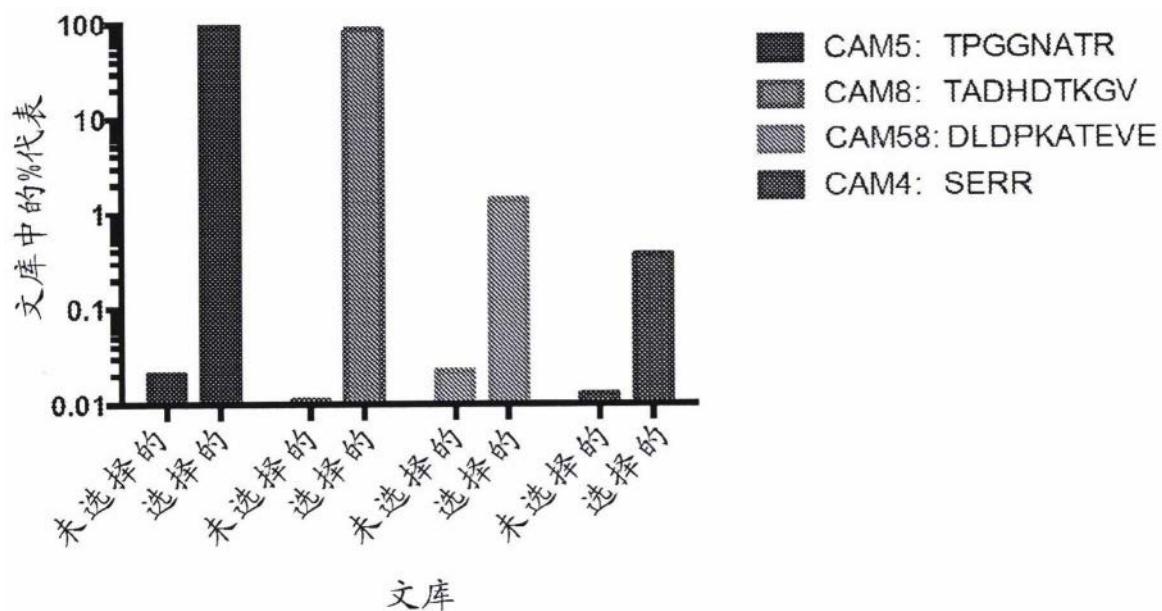


图21

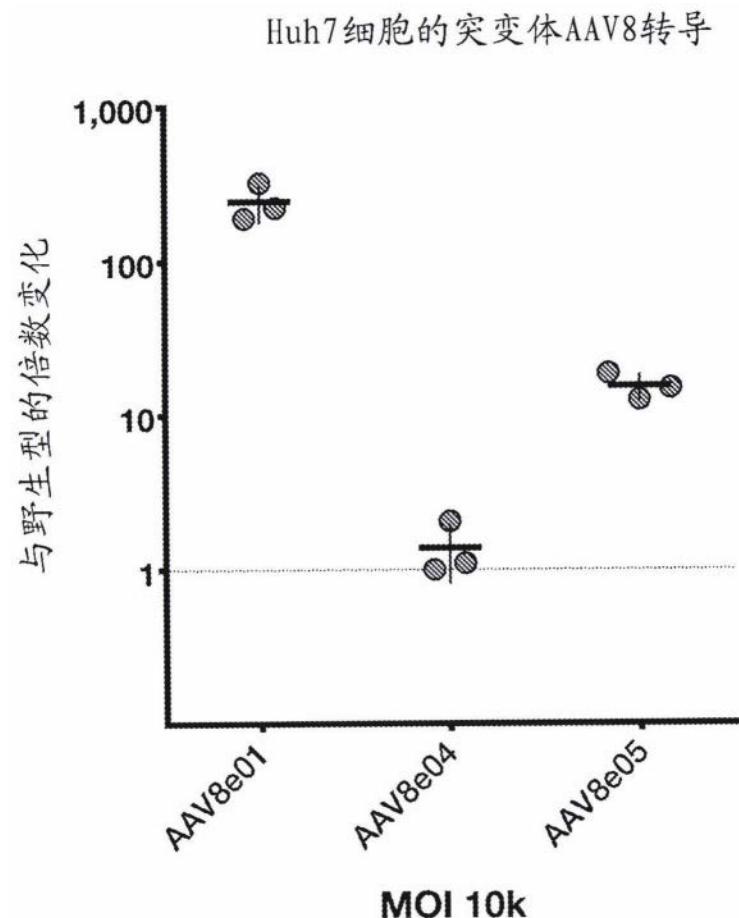


图22

mAb HL2381的AAV8突变体逃避

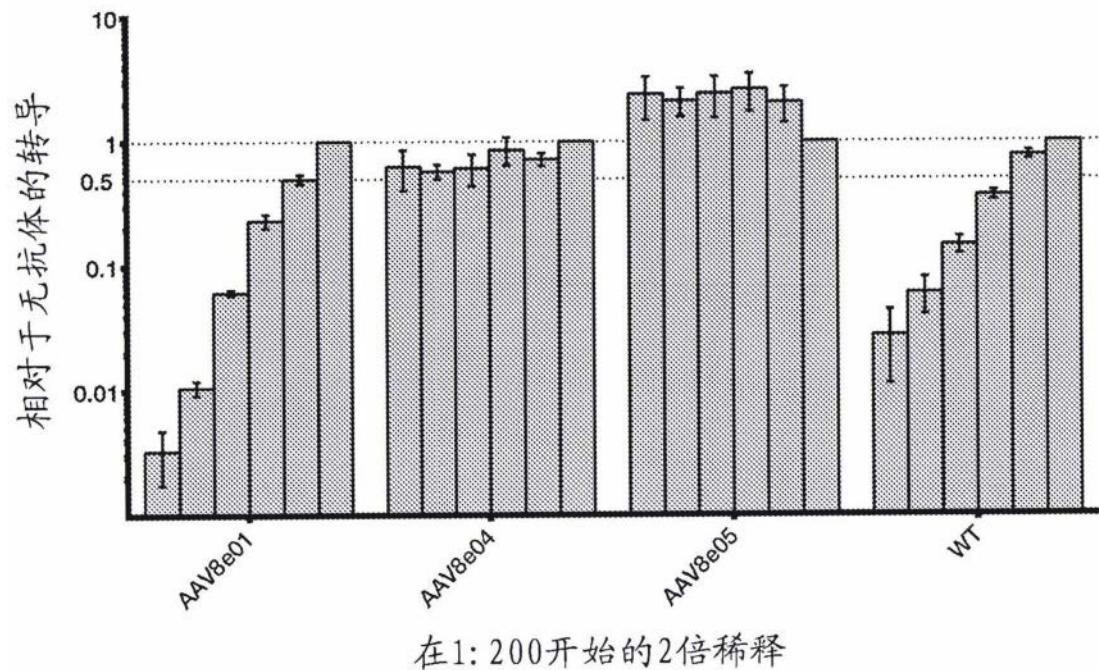


图23A

mAb HL2383的AAV8突变体逃避

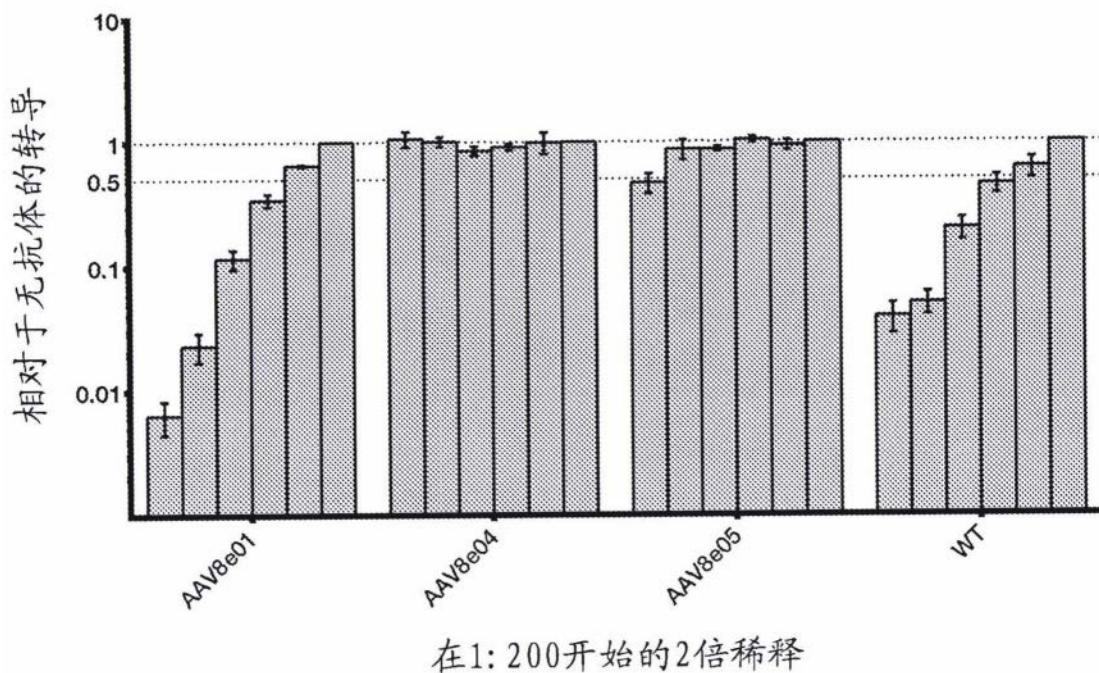


图23B

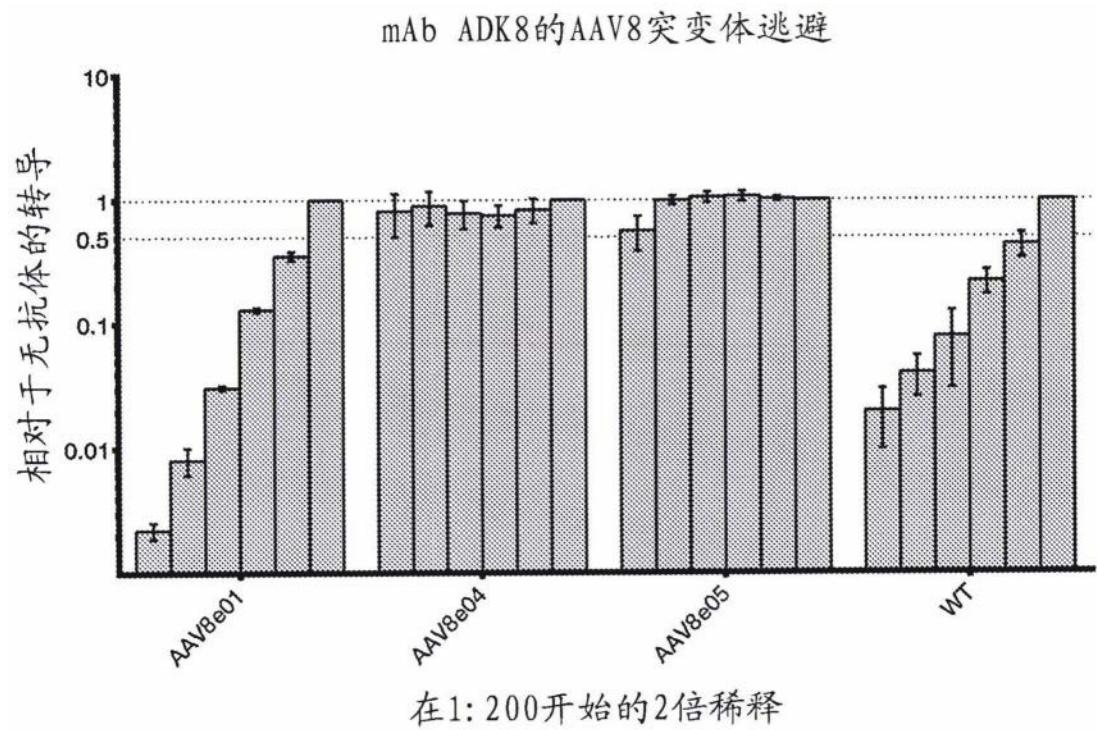


图23C