202128736

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202128736 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109136018 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/47 (2006.01)* *C12N15/861 (2006.01)*
A61K48/00 (2006.01) *A61P3/00 (2006.01)*
A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/17 美國 62/916,749
2019/10/18 美國 62/923,253
2020/09/23 美國 63/082,425
2020/09/24 美國 63/082,899

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

(72)發明人：麥克寇依 丹尼爾 MCCOY, DANIEL (US)；貝瑞 格瑞特 BERRY, GARRETT (US)；迪斯曼克 大衛 DISMUKE, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：13 共 656 頁

(54)名稱

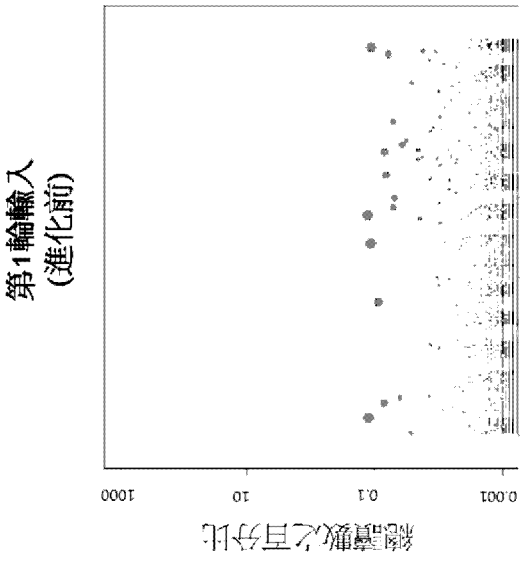
用於治療 C 型尼曼—匹克病之腺相關病毒載體

(57)摘要

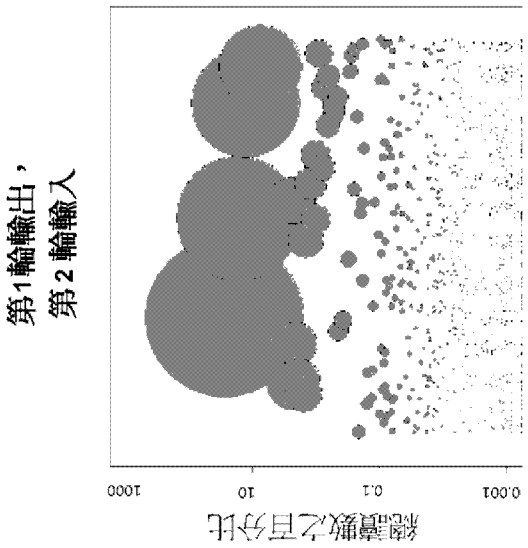
本文提供用於治療、預防及/或治愈 NPC1 之基因治療組合物及方法。更特定而言，本揭示案提供用於遞送核酸之腺相關病毒(AAV)載體及用於治療、預防及/或治愈 NPC1 之核酸(包括 AAV 轉移盒)。

Provided herein are gene therapy compositions and methods for treating, preventing, and/or curing NPC1. More specifically, the disclosure provides Adeno-associated virus (AAV) vectors for delivery of nucleic acids and nucleic acids (including AAV transfer cassettes) for treating, preventing, and/or curing NPC1.

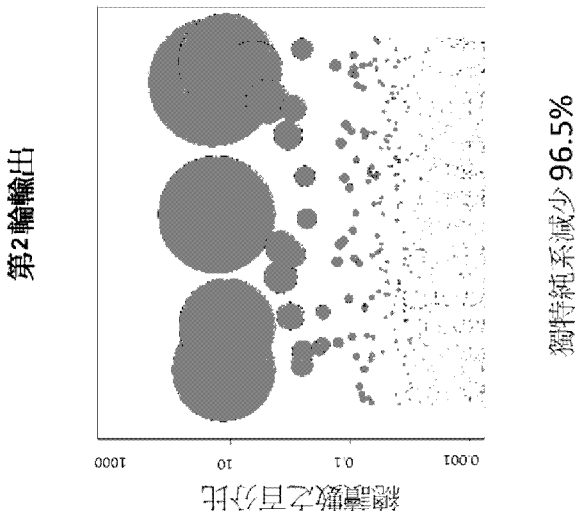
指定代表圖：


第1輪輸入
(進化前)
總讀數之百分比
0.001
0.1
10
1000

【圖 1A】


第1輪輸出，
第2輪輸入
總讀數之百分比
0.001
0.1
10
1000

【圖 1B】


第2輪輸出
總讀數之百分比
0.001
0.1
10
1000
獨特純系減少 96.5%

【圖 1C】

202128736

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療 C 型尼曼-匹克病之腺相關病毒載體

【英文發明名稱】ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTORS FOR TREATMENT OF NIEMANN-PICK DISEASE TYPE C

【中文】

本文提供用於治療、預防及/或治愈 NPC1 之基因治療組合物及方法。更特定而言，本揭示案提供用於遞送核酸之腺相關病毒(AAV)載體及用於治療、預防及/或治愈 NPC1 之核酸(包括 AAV 轉移盒)。

【英文】

Provided herein are gene therapy compositions and methods for treating, preventing, and/or curing NPC1. More specifically, the disclosure provides Adeno-associated virus (AAV) vectors for delivery of nucleic acids and nucleic acids (including AAV transfer cassettes) for treating, preventing, and/or curing NPC1.

【指定代表圖】圖 1A-1C

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療 C 型尼曼-匹克病之腺相關病毒載體

【英文發明名稱】ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTORS FOR TREATMENT OF NIEMANN-PICK DISEASE TYPE C

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於重組腺相關病毒(AAV)載體。在一些實施例中，重組 AAV 載體逃避中和抗體而不降低轉導效率。

【先前技術】

【0002】 C1 型尼曼-匹克病(Niemann-Pick Disease, type C1，NPC1)係特徵在於內質溶酶體區室中之膽固醇累積之神經變性病症。其係由編碼 NPC1 之基因突變引起，NPC1 係調介細胞內膽固醇輸送之內質溶酶體蛋白。

【0003】 NPC1 可存在於嬰兒、兒童或成人中。新生兒可因肝浸潤而出現腹水及嚴重肝病，及/或因肺浸潤而出現呼吸衰竭。其他沒有肝病或肺病之嬰兒具有低張症及發育遲緩。典型表現發生在兒童中晚期，伴有共濟失調、垂直核上性凝視麻痺(VSGP)及失智症之隱匿性發作。肌張力障礙及癲癇較為常見。發音困難及吞咽困難最終變得無能，使得無法進行口服餵養；通常在第二個十年後期或第三個十年因吸入性肺炎而死亡。成人更可能出現失智症或精神病症狀。

【0004】 已顯示在 NPC1 動物模型中 2-羥丙基-ß-環糊精(HPBCD)減少膽固醇及脂質累積且延長存活期。然而，目前尚無經美國食品藥品管理局(Food and Drug Administration，FDA)批准之 NPC1 療法。因此，迫切需要用於治療、治癒及/或預防 NPC1 之組合物及方法。

【發明內容】

【0005】 本文提供用於治療、預防及/或治愈 NPC1 之基因治療組合物及方法。更特定而言，本揭示案提供用於治療、預防及/或治愈 NPC1 之腺相關病毒

(AAV)載體及核酸(包括包含 AAV 轉移盒之核酸)。

【0006】 在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)載體包含：(i)蛋白質衣殼，其包含含有 SEQ ID NO: 180 之序列之衣殼蛋白次單元；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之核酸；其中核酸包含轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。

【0007】 在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)載體包含：(i)蛋白質衣殼，該蛋白質衣殼包含衣殼蛋白次單元，該衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 180 之序列或相對於 SEQ ID NO: 180 包含約 1 至約 25 個胺基酸突變之序列；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之核酸；其中核酸包含轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。

【0008】 在一些實施例中，轉移盒包含內含子序列。在一些實施例中，內含子序列包含 SEQ ID NO: 10 之序列。在一些實施例中，內含子序列可位於啟動子與轉殖基因之間。

【0009】 在一些實施例中，5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003 之序列。在一些實施例中，3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。

【0010】 在一些實施例中，啟動子係 CBA 啟動子。在一些實施例中，啟動子包含 SEQ ID NO: 3005 之序列。

【0011】 在一些實施例中，NPC1 蛋白係人類 NPC1 蛋白。在一些實施例中，NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列。在一些實施例中，轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列。

【0012】 在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號係 SV40 多聚腺苷酸化信號。在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號包含 SEQ ID NO: 3012 之序列。

【0013】 在一些實施例中，轉移盒包含增強子。

【0014】　在一些實施例中，轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014 之序列。在一些實施例中，轉移盒包含 SEQ ID NO: 3015-3019 中任一者之序列。

【0015】　本文亦提供包含本揭示案之 AAV 載體之組合物。本文亦提供包含本揭示案之 AAV 載體之細胞。

【0016】　本文亦提供治療有需要之個體之方法，其包括向個體投與有效量之本揭示案之 AAV 載體、核酸、組合物或細胞。在一些實施例中，個體患有 C 型尼曼-匹克病。在一些實施例中，個體係人類個體。

【0017】　該等及其他實施例更詳細闡述於下文中。

【圖式簡單說明】

【0018】

圖 1A-1C. 顯示文庫多樣性、定向進化及新穎抗原足跡富集之分析之泡泡圖。使用 Illumina MiSeq 平臺對親代(圖 1A)及來自第一輪(圖 1B)及第二輪(圖 1C)進化之進化文庫進行高通量測序。用定制之 Perl 腳本分析後，對富集之胺基酸序列進行繪圖。每個泡代表不同之衣殼蛋白次單元胺基酸序列，泡之半徑與各別文庫中該變異體之讀數成比例。y 軸表示測序運行之總讀數之百分比。為便於可視化，資料沿 x 軸分佈。獨特純系之減少百分比(96.5%)直接表明，許多「不匹配」序列在第一輪及第二輪進化後被移除。選擇優勢分離物進行進一步分析。

圖 2. 與野生型 AAV9 相比，包含含有衣殼蛋白次單元變異體 STRD.101 及 STRD.102 之蛋白質衣殼之 AAV 載體之體積產量。各條代表平均值+/- 95%信賴區間。

圖 3. 使用標準 TCID50 分析測定之 AAV-STRD.101 及野生型 AAV9 之感染性值。資料繪製為產生感染單位所需之粒子數(P:I 比率)之自然對數。誤差條代表標準偏差。

圖 4A-4D. 包含 STRD.101 衣殼蛋白次單元且包裝螢光素酶轉殖基因之重組 AAV

載體與以類似方式包裝螢光素酶序列之野生型 AAV9 載體相比對 U87 細胞(圖 4A)、N2A 細胞(圖 4B)、Sy5Y 細胞(圖 4C)及 U2OS 細胞(圖 4D)之轉導。誤差條代表標準誤差。

圖 5. 顯示在用 4% PFA 固定後 24 小時冠狀振動切片中之 tdTomato 表現之代表性螢光顯微術影像。每個切片之厚度為 25 μm。上圖顯示使用 4×物鏡獲得之帶有天然 tdTomato 螢光之影像。下圖顯示使用 10×物鏡獲得之帶有天然 tdTomato 螢光之影像。

圖 6. 顯示在用 4% PFA 固定後 24 小時冠狀振動切片中之 tdTomato 表現之代表性免疫組織化學影像。每個切片之厚度為 25 μm。

圖 7. 顯示在用 4% PFA 固定後 24 小時振動肝切片中之 TdTomato 表現之代表性螢光顯微術影像。每個切片之厚度為 25 μm。各圖顯示用 DAPI 複染之天然 tdTomato 螢光。

圖 8. 顯示在用 4% PFA 固定後 24 小時振動心臟切片中之 TdTomato 表現之代表性螢光顯微術影像。每個切片之厚度為 50 μm。各圖顯示用 DAPI 複染之天然 tdTomato 螢光。

圖 9. 重組 AAV 在非人類靈長類動物中之生物分佈。水平線顯示偵測限值。

圖 10A 係顯示如藉由量測 LysoTracker® 累積所測定，野生型 U2OS 細胞、NPC1 缺陷型($NPC1^{-/-}$) U2OS 細胞及以 5×10^3 或 10×10^3 之感染複數(MOI)經 AAV2-hNPC 轉導之 $NPC1^{-/-}$細胞中之溶酶體表型的圖。使用單因子 ANOVA 確定統計學顯著性。誤差條代表平均值之標準誤差(SEM)。

圖 10B 係顯示如使用非律平(filipin)染色所測定，野生型 U2OS 細胞、NPC1 缺陷型($NPC1^{-/-}$) U2OS 細胞及以 5×10^3 或 10×10^3 之感染複數(MOI)經 AAV2-hNPC 轉導之 $NPC1^{-/-}$細胞中之膽固醇累積的圖。使用單因子 ANOVA 確定統計學顯著性。誤差條代表 SEM。

圖 11 係顯示在眶後注入鹽水或 AAV9-hNPC1 後 $NPC1^{-/-}$小鼠之存活率之卡普蘭-邁耶存活率曲線(Kaplan-Meier survival curve)。所有注入 AAV9-hNPC1 之動物在整個實驗之持續時間內存活，且在約 100 日齡時殺死用於組織學分析。

圖 12 顯示野生型小鼠、鹽水處理之 $NPC1^{-/-}$小鼠或注入 AAV9-hNPC1 之 $NPC1^{-/-}$小鼠在約 10 週齡(70 天)時之行為表型評分。使用未配對 T-測試來確定統計學顯著性，且誤差條代表 SEM。

圖 13 顯示野生型小鼠、鹽水處理之 $NPC1^{-/-}$小鼠或經 AAV9-hNPC1 處理之 $NPC1^{-/-}$小鼠在約 8 週齡(56 天)時在平衡木行走測試中滑倒之次數。誤差條代表標準偏差。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0019】 本申請案主張於 2020 年 9 月 24 日提出申請之美國臨時申請案第 63/082,899 號、於 2020 年 9 月 23 日提出申請之美國臨時申請案第 63/082,425 號、於 2019 年 10 月 18 日提出申請之美國臨時申請案第 62/923,253 號及於 2019 年 10 月 17 日提出申請之美國臨時申請案第 62/916,749 號之優先權，該等美國臨時申請案中每一者之全文皆以引用方式併入本文中。

電子提交之文字檔案之描述

【0020】 本文電子提交之文字檔案之內容之全文皆以引用方式併入：序列表之電腦可讀格式拷貝(檔案名稱：STRD_021_02WO_SeqList_ST25.txt，記錄日期為 2020 年 10 月 14 日，檔案大小為約 425 千位元組)。

【0021】 本文提供逃避抗體識別及/或選擇性靶向 CNS 組織之重組 AAV 載體。該等 AAV 載體可用於治療、預防及/或治愈疾病，例如 NPC1。

【0022】 AAV 可用作基因遞送劑，且係人類基因療法之有力工具。使用 AAV，可在活體內及活體外在多種細胞中達成高頻 DNA 遞送及穩定表現。與一

些其他病毒載體系統不同，AAV 不需要活性細胞分裂穩定整合於靶細胞中。

【0023】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習本揭示案所屬領域者通常理解之含義相同之含義。在本文之詳細描述中使用之術語僅出於闡述特定實施例之目的而非意欲進行限制。

【0024】 本文提及之所有出版物、專利申請案、專利、GenBank 或其他登錄號及其他參考文獻之全文出於所有目的以引用方式併入。

【0025】 在本揭示案及所附申請專利範圍中，AAV 衣殼蛋白次單元中胺基酸位置之指定係關於 VP1 編號。熟習此項技術者應理解，若將本文所述之修飾插入 AAV cap 基因中，可能導致 VP1、VP2 及/或 VP3 區之修飾。替代地，VP1、VP2 及/或 VP3 可獨立地表現以僅在該等區域中之一或兩者中達成修飾(VP1、VP2、VP3、VP1 + VP2、VP1 + VP3 或 VP2 +VP3)。

定義

【0026】 在本文之描述及所附申請專利範圍中使用以下術語。

【0027】 除非上下文另有明確指示，否則單數形式「一(a、an)」及「該」亦欲包括複數形式。

【0028】 此外，如本文所用之術語「約」在提及可量測之值(例如多核苷酸或多肽序列之長度、劑量、時間、溫度及諸如此類之量)時意欲涵蓋指定值之± 20%、± 10%、± 5%、± 1%、± 0.5%或甚至± 0.1%之變化。

【0029】 同樣如本文所用之「及/或」係指並涵蓋一或多個相關之所列條目之任何及所有可能之組合，以及當在替代方案中解釋時缺少組合(「或」)。

【0030】 除非上下文另有指示，否則本文所述之各種特徵可明確意欲以任何組合使用。此外，在一些實施例中，可排除或省略本文所述之任一特徵或特徵之組合。為進一步說明，例如，若說明書指示特定胺基酸可選自 A、G、I、L 及/或 V，則該語言亦指示該胺基酸可選自該(等)胺基酸之任何子集，例如 A、G、

I或L；A、G、I或V；A或G；僅L等，如同每個該子組合在本文中明確闡述一般。此外，該語言亦指示，可放棄一或多個指定之胺基酸。舉例而言，在一些實施例中，胺基酸不為A、G或I；不為A；不為G或V等，如同每個該可能之放棄在本文中明確闡述一般。

【0031】 如本文所用之術語「減少(reduce、reduces、reduction)」及類似術語意指減少至少約10%、約15%、約20%、約25%、約35%、約50%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約97%或更多。

【0032】 如本文所用之術語「增加」、「改良」、「增強(enhance、enhances、enhancement)」及類似術語指示增加至少約10%、約15%、約20%、約25%、約50%、約75%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%或更多。

【0033】 如本文所用之術語「細小病毒」涵蓋細小病毒科(Parvoviridae)，包括自主複製細小病毒及依賴病毒。自主細小病毒包括原細小病毒屬(*Protoparvovirus*)、紅細小病毒屬(*Erythroparvovirus*)、博卡病毒屬(*Bocaparvovirus*)及濃核病毒屬(*Densovirus*)亞科之成員。例示性自主細小病毒包括(但不限於)小鼠微小病毒、牛細小病毒、犬細小病毒、雞細小病毒、貓泛白血球症病毒、貓細小病毒、鵝細小病毒、H1細小病毒、番鴨細小病毒、B19病毒及現在已知或後來發現之任何其他自主細小病毒。其他自主細小病毒為熟習此項技術者已知。例如，參見BERNARD N. FIELDS等人，VIROLOGY，第2卷，第69章(第4版，Lippincott-Raven Publishers；Cotmore等人，Archives of Virology DOI 10.1007/s00705-013-1914-I)。

【0034】 如本文所用之術語「腺相關病毒」(AAV)包括(但不限於)1型AAV、2型AAV、3型(包括3A型及3B型)AAV、4型AAV、5型AAV、6型AAV、7型AAV、8型AAV、9型AAV、10型AAV、11型AAV、12型AAV、13型

AAV、rh32.33 型 AAV、rh8 型 AAV、rh10 型 AAV、rh74 型 AAV、hu.68 型 AAV、鳥 AAV、牛 AAV、犬 AAV、馬 AAV、綿羊 AAV、蛇 AAV、髭頰蜥 AAV、AAV2i8、AAV2g9、AAV-LK03、AAV7m8、AAV Anc80、AAV PHP.B 及現在已知或後來發現之任何其他 AAV。例如，參見 BERNARD N. FIELDS 等人，VIROLOGY，第 2 卷，第 69 章(第 4 版，Lippincott-Raven Publishers)。已鑒別出多種 AAV 血清型及演化支(例如，參見 Gao 等人(2004) J. Virology 78:6381-6388；Moris 等人(2004) Virology 33-:375-383；及表 2)。AAV1-9、AAVrh.10 及 AAV11 之例示性 AAV 衣殼蛋白次單元序列提供於 SEQ ID NO: 1-11 中。

【0035】 如本文所用之術語「嵌合 AAV」係指包含含有衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼之 AAV，該等衣殼蛋白次單元具有衍生自兩種或更多種不同的 AAV 血清型之區域、結構域、個別胺基酸。在一些實施例中，嵌合 AAV 包含衣殼蛋白次單元，該衣殼蛋白次單元包含衍生自第一 AAV 血清型之第一區及衍生自第二 AAV 血清型之第二區。在一些實施例中，嵌合 AAV 包含衣殼蛋白次單元，該衣殼蛋白次單元包含衍生自第一 AAV 血清型之第一區、衍生自第二 AAV 血清型之第二區及衍生自第三 AAV 血清型之第三區。在一些實施例中，嵌合 AAV 可包含衍生自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11 及/或 AAV12 之區域、結構域、個別胺基酸。舉例而言，嵌合 AAV 可包括如下文(表 1)所示之來自第一及第二 AAV 血清型之區域、結構域及/或個別胺基酸，其中 AAVX+Y 指示包括衍生自 AAVX 及 AAVY 之序列之嵌合 AAV：

表 1：嵌合 AAV

		第二AAV血清型											
第一AAV血清型		AAV1	AAV2	AAV3	AAV4	AAV5	AAV6	AAV7	AAV8	AAV9	AAV10	AAV11	AAV12
	AAV1	x	AAV1+2	AAV1+3	AAV1+4	AAV1+5	AAV1+6	AAV1+7	AAV1+8	AAV1+9	AAV1+10	AAV1+11	AAV1+12
	AAV2	AAV2+1	x	AAV2+3	AAV2+4	AAV2+5	AAV2+6	AAV2+7	AAV2+8	AAV2+9	AAV2+10	AAV2+11	AAV2+12
	AAV3	AAV3+1	AAV3+2	x	AAV3+4	AAV3+5	AAV3+6	AAV3+7	AAV3+8	AAV3+9	AAV3+10	AAV3+11	AAV3+12
	AAV4	AAV4+1	AAV4+2	AAV4+3	x	AAV4+5	AAV4+6	AAV4+7	AAV4+8	AAV4+9	AAV4+10	AAV4+11	AAV4+12
	AAV5	AAV5+1	AAV5+2	AAV5+3	AAV5+4	x	AAV5+6	AAV5+7	AAV5+8	AAV5+9	AAV5+10	AAV5+11	AAV5+12
	AAV6	AAV6+1	AAV6+2	AAV6+3	AAV6+4	AAV6+5	x	AAV6+7	AAV6+8	AAV6+9	AAV6+10	AAV6+11	AAV6+12
	AAV7	AAV7+1	AAV7+2	AAV7+3	AAV7+4	AAV7+5	AAV7+6	x	AAV7+8	AAV7+9	AAV7+10	AAV7+11	AAV7+12
	AAV8	AAV8+1	AAV8+2	AAV8+3	AAV8+4	AAV8+5	AAV8+6	AAV8+7	x	AAV8+9	AAV8+10	AAV8+11	AAV8+12
	AAV9	AAV9+1	AAV9+2	AAV9+3	AAV9+4	AAV9+5	AAV9+6	AAV9+7	AAV9+8	x	AAV9+10	AAV9+11	AAV9+12
	AAV10	AAV10+1	AAV10+2	AAV10+3	AAV10+4	AAV10+5	AAV10+6	AAV10+7	AAV10+8	AAV10+9	x	AAV10+11	AAV10+12
	AAV11	AAV11+1	AAV11+2	AAV11+3	AAV11+4	AAV11+5	AAV11+6	AAV11+7	AAV11+8	AAV11+9	AAV11+10	x	AAV11+12
	AAV12	AAV12+1	AAV12+2	AAV12+3	AAV12+4	AAV12+5	AAV12+6	AAV12+7	AAV12+8	AAV12+9	AAV12+10	AAV12+11	x

【0036】 藉由在一個衣殼蛋白次單元中納入來自多種 AAV 血清型之個別胺基酸或區域，可獲得具有單獨衍生自多種 AAV 血清型之多種期望性質之衣殼蛋白次單元。

【0037】 各種 AAV 血清型及自主細小病毒之基因體序列以及天然末端重複(TR)、Rep 蛋白及衣殼蛋白次單元之序列為此項技術中已知。該等序列可參見文獻或諸如 GenBank 之公共資料庫。例如，參見 GenBank 登錄號 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；其關於教示細小病毒以及 AAV 核酸及胺基酸序列之揭示內容以引用方式併入本文中。亦參見例如 Srivistava 等人(1983) J. Virology 45:555；Chiorini 等人(1998) J Virology 71:6823；Chiorini 等人(1999) J. Virology 73:1309；Bantel-Schaal 等人(1999) J Virology 73:939；Xiao 等人(1999) J Virology 73:3994；Muramatsu 等人(1996) Virology 221:208；Shade 等人(1986) J. Virol. 58:921；Gao 等人(2002) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 99:11854；Moris 等人(2004) Virology 33:375-383；國際專利公開案 WO 00/28061、WO 99/61601、WO 98/11244；及美國專利第 6,156,303 號；其關於教示細小病毒以及 AAV 核酸及胺基酸序列之揭示內容以引用方式併入本文中。亦參見表 2。自主細小病毒及 AAV 之蛋白質衣殼結構更詳細闡述於 BERNARD N. FIELDS 等人，VIROLOGY，第 2 卷，第 69 及 70 章(第 4 版，Lippincott-Raven Publishers)中。亦參見 AAV2 (Xie 等人(2002) Proc. Nat. Acad. Sci. 99: 10405-10)、AAV9 (DiMattia 等人(2012) J. Virol. 86:6947-6958)、AAV8 (Nam 等人(2007) J. Virol. 81: 12260-12271)、AAV6 (Ng 等人(2010) J. Virol. 84:12945-12957)、AAV5 (Govindasamy 等人(2013) J. Virol.

87, 11187-11199)、AAV4 (Govindasamy 等人(2006) J. Virol. 80:11556-11570)、AAV3B (Lerch 等人(2010) Virology 403:26-36)、BPV (Kailasan 等人(2015) J. Virol. 89:2603-2614)及 CPV (Xie 等人(1996) J. Mol. Biol. 6:497-520 及 Tsao 等人(1991) Science 251:1456-64)之晶體結構之描述。

表 2：AAV 血清型及演化支

	GenBank 登錄號		**GenBank 登錄號**		**GenBank 登錄號**
完整基因體		演化支 C		Rh57	AY530569
腺相關病毒 1	NC_002077, AF063497	Hu9	AY530629	Rh50	AY530563
腺相關病毒 2	NC_001401	Hu10	AY530576	Rh49	AY530562
腺相關病毒 3	NC_001729	Hu11	AY530577	Hu39	AY530601
腺相關病毒 3B	NC_001863	Hu53	AY530615	Rh58	AY530570
腺相關病毒 4	NC_001829	Hu55	AY530617	Rh61	AY530572
腺相關病毒 5	Y18065, AF085716	Hu54	AY530616	Rh52	AY530565
腺相關病毒 6	NC_001862	Hu7	AY530628	Rh53	AY530566
鳥 AAV ATCC VR-865	AY186198, AY629583, NC_004828	Hu18	AY530583	Rh51	AY530564
鳥 AAV 品系 DA-1	NC_006263, AY629583	Hu15	AY530580	Rh64	AY530574
牛 AAV	NC_005889, AY388617, AAR26465	Hu16	AY530581	Rh43	AY530560
AAV11	AAT46339, AY631966	Hu25	AY530591	AAV8	AF513852
AAV12	ABI16639, DQ813647	Hu60	AY530622	Rh8	AY242997
演化支 A		Ch5	AY243021	Rh1	AY530556
AAV1	NC_002077, AF063497	Hu3	AY530595	演化支 F	
AAV6	NC_001862	Hu1	AY530575	Hu14 (AAV9)	AY530579
Hu.48	AY530611	Hu4	AY530602	Hu31	AY530596
Hu 43	AY530606	Hu2	AY530585	Hu32	AY530597
Hu 44	AY530607	Hu61	AY530623	HSC1	MI332400.1
Hu 46	AY530609	演化支 D		HSC2	MI332401.1
演化支 B		Rh62	AY530573	HSC3	MI332402.1

Hu. 19	AY530584	Rh48	AY530561	HSC4	MI332403.1
Hu. 20	AY530586	Rh54	AY530567	HSC5	MI332405.1
Hu 23	AY530589	Rh55	AY530568	HSC6	MI332404.1
Hu22	AY530588	Cy2	AY243020	HSC7	MI332407.1
Hu24	AY530590	AAV7	AF513851	HSC8	MI332408.1
Hu21	AY530587	Rh35	AY243000	HSC9	MI332409.1
Hu27	AY530592	Rh37	AY242998	HSC11	MI332406.1
Hu28	AY530593	Rh36	AY242999	HSC12	MI332410.1
Hu 29	AY530594	Cy6	AY243016	HSC13	MI332411.1
Hu63	AY530624	Cy4	AY243018	HSC14	MI332412.1
Hu64	AY530625	Cy3	AY243019	HSC15	MI332413.1
Hu13	AY530578	Cy5	AY243017	HSC16	MI332414.1
Hu56	AY530618	Rh13	AY243013	HSC17	MI332415.1
Hu57	AY530619	演化支 E		Hu68	
Hu49	AY530612	Rh38	AY530558	純系分離物	
Hu58	AY530620	Hu66	AY530626	AAV5	Y18065, AF085716
Hu34	AY530598	Hu42	AY530605	AAV 3	NC_001729
Hu35	AY530599	Hu67	AY530627	AAV 3B	NC_001863
AAV2	NC_001401	Hu40	AY530603	AAV4	NC_001829
Hu45	AY530608	Hu41	AY530604	Rh34	AY243001
Hu47	AY530610	Hu37	AY530600	Rh33	AY243002
Hu51	AY530613	Rh40	AY530559	Rh32	AY243003
Hu52	AY530614	Rh2	AY243007	其他	
Hu T41	AY695378	Bb1	AY243023	Rh74	
Hu S17	AY695376	Bb2	AY243022	髭頰蜥 AAV	
Hu T88	AY695375	Rh10	AY243015	蛇 AAV	NC_006148.1
Hu T71	AY695374	Hu17	AY530582		
Hu T70	AY695373	Hu6	AY530621		
Hu T40	AY695372	Rh25	AY530557		
Hu T32	AY695371	Pi2	AY530554		
Hu T17	AY695370	Pi1	AY530553		
Hu LG15	AY695377	Pi3	AY530555		

【0038】 重組 AAV (rAAV)載體可使用病毒產生細胞株在培養物中產生。術語「病毒產生細胞(viral production cell)」、「病毒產生細胞株(viral production cell line)」或「病毒產生細胞(viral producer cell)」係指用於產生病毒載體之細胞。HEK293 及 239T 細胞係常用的病毒產生細胞株。下表 3 列出用於各種病毒載體之例示性病毒產生細胞株。rAAV 之產生通常需要在細胞中存在三種元件：1)側

接有 AAV 反向末端重複(ITR)序列之轉殖基因，2) AAV rep 及 cap 基因，及 3) 輔助病毒蛋白序列。該三種元件可提供於一或多種質體上，且轉染或轉導至細胞中。

表 3：例示性病毒產生細胞株

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

【0039】 「HEK293」係指最初衍生自生長於組織培養物中之人類胚腎細胞之細胞株。HEK293 細胞株易於生長於培養物中，且常用於病毒產生。如本文所用之「HEK293」亦可指一或多種變異體 HEK293 細胞株，即另外包含一或多個遺傳變化之衍生自原始 HEK293 細胞株之細胞株。已開發出許多變異體 HEK293 細胞株且經最佳化用於一或多種特定應用。舉例而言，293T 細胞株含有 SV40 大 T-抗原，其允許含有 SV40 複製起點之轉染質體之游離型複製，從而增加期望基因產物之表現。

【0040】 「Sf9」係指昆蟲細胞株，其係衍生自親代草地貪夜蛾(Spodoptera frugiperda)細胞株 IPLB-Sf-21-AE 之純系分離物。Sf9 細胞可在血清不存在下生長且可附著或懸浮培養。

【0041】 「轉染試劑」意指增強核酸轉移至細胞中之組合物。此項技術中常用之一些轉染試劑包括一或多種結合至核酸及細胞表面之脂質(例如 Lipofectamine™)。

【0042】 如本文所用之術語「感染複數」或「MOI」係指與細胞接觸之病毒粒子數。舉例而言，經培養細胞可以介於 1×10^2 至 1×10^5 個病毒粒子/細胞範圍內之 MOI 與 AAV 接觸。

【0043】 術語「自互補 AAV」或「scAAV」係指包含核酸(即 DNA)之重組 AAV 載體，該核酸形成自發退火之二聚體反向重複序列分子，從而產生與習用單股(ss) AAV 基因體相比更早且更穩健之轉殖基因表現。例如，參見 McCarty, D.M.等人，Gene Therapy 8, 1248-1254 (2001)。與習用 ssAAV 不同，scAAV 可繞過第二股合成，其係基因表現之限速步驟。此外，雙鏈 scAAV 在病毒轉導後不太傾向於 DNA 降解，從而增加穩定游離基因體之拷貝數。應注意，scAAV 通常僅可容納為約 2.4kb 之基因體，大小為習用 AAV 載體之一半。在一些實施例中，本文所述之 AAV 載體係自互補 AAV。

【0044】 如本文所用之術語「肽」係指短胺基酸序列。術語肽可用於指 AAV 衣殼蛋白次單元胺基酸序列之部分或區域。肽可為在天然 AAV 衣殼蛋白中天然存在之肽或並不在天然 AAV 衣殼蛋白中天然存在之肽。AAV 衣殼蛋白中之天然 AAV 肽可經非天然肽取代。舉例而言，非天然肽可取代至 AAV 衣殼蛋白中以提供經修飾之衣殼蛋白，使得用非天然肽替代天然肽。

【0045】 如本文所用之術語「向性」係指病毒優先進入某些細胞或組織中，隨後視情況地表現(例如轉錄及視情況地轉譯)細胞中病毒基因體攜帶之序列，例如對於重組病毒，表現相關轉殖基因。

【0046】 如本文所用之「全身向性」及「全身性轉導」 (及等效術語)指示，如本文所述之病毒載體或病毒樣顆粒分別對全身組織(例如腦、肺、骨骼肌、心臟、肝、腎及/或胰臟)展現向性或轉導。在一些實施例中，達成肌肉組織(例如骨骼肌、橫膈膜及心肌)之全身性轉導。在一些實施例中，達成骨骼肌組織之全身性轉導。舉例而言，在一些實施例中，轉導基本上全身所有的骨骼肌(但轉導之效率可因肌肉類型而不同)。在一些實施例中，達成四肢肌肉、心肌及膈肌之全身性轉導。視情況地，病毒載體或病毒樣顆粒係經由全身性途徑(例如諸如靜脈內、關節內或淋巴內之全身性途徑)來投與。

【0047】 替代地，在一些實施例中，病毒載體或病毒樣顆粒係經局部遞送(例如足墊、肌內、真皮內、皮下、局部)。在一些實施例中，病毒載體或病毒樣顆粒係經局部遞送至中樞神經系統(CNS)之組織，例如腦或脊髓。在一些實施例中，病毒載體或病毒樣顆粒係藉由鞘內、大腦內或腦室內注射來投與。

【0048】 除非另有指示，否則「有效轉導」或「有效向性」或類似術語可藉由參考適宜對照來確定(例如轉導或向性分別為對照之至少約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%或更多)。在一些實施例中，病毒載體(例如 AVV 載體)有效地轉導骨骼肌、心肌、膈肌、胰臟(包括 β-胰島細胞)、脾、胃腸道(例如上皮及/或平滑肌)、中樞神經系統細胞、肺、關節細胞及/或腎或對其具有有效向性。適宜對照將取決於多種因素，包括期望向性特徵。舉例而言，AAV8 及 AAV9 高度有效地轉導骨骼肌、心肌及膈肌，但具有亦高效轉導肝之缺點。因此，可鑒別出展示 AAV8 或 AAV9 之骨骼肌、心肌及/或膈肌之有效轉導、但肝之轉導效率低得多之病毒載體。此外，由於相關向性特征可反映對多種靶組織之向性，故應了解適宜病毒載體可代表一定折衷。為進行說明，病毒載體在轉導骨骼肌、心肌及/或膈肌方面可能不如 AAV8 或 AAV9 有效，但由於肝之低轉導水準，可能仍係非常合意的。

【0049】 類似地，藉由參考適宜對照，可確定病毒是否「不能有效地轉導靶組織」或「對靶組織不具有效向性」，或類似術語。在一些實施例中，病毒載體不能有效地轉導(即不具有效向性)肝、腎、性腺及/或生殖細胞。在一些實施例中，組織(例如肝)之不期望轉導為期望靶組織(例如骨骼肌、膈肌、心肌及/或中樞神經系統細胞)之轉導水準之約 20%或更小、約 10%或更小、約 5%或更小、約 1%或更小、約 0.1%或更小。

【0050】 如本文結合 AAV 載體(或其蛋白質衣殼、衣殼蛋白次單元或肽)所用之術語「選擇性結合(selectively binds)」、「選擇性結合(selective binding)」及類

似術語係指 AAV 載體(或其蛋白質衣殼、衣殼蛋白次單元或肽)以依賴於存在特定分子結構之方式與靶結合。在一些實施例中，選擇性結合係指 AAV 主要結合至特定靶，而不與其他靶實質性或顯著結合。在一些實施例中，AAV 載體(或其蛋白質衣殼、衣殼蛋白次單元或肽)特異性結合至相關細胞或組織中之受體，但不展現與其他受體之實質性或顯著結合。

【0051】 「多核苷酸」係核苷酸鹼基之序列，且可為 RNA、DNA 或 DNA-RNA 雜合序列(包括天然及非天然核苷酸二者)。在一些實施例中，多核苷酸係單股或雙股 DNA 序列。

【0052】 如本文所用之「經分離」多核苷酸(例如「經分離 DNA」或「經分離 RNA」)意指至少部分地與天然生物體或病毒之至少一些其他組分(例如細胞或病毒結構組分或通常發現之與多核苷酸相關之其他多肽或核酸)分離之多核苷酸。在一些實施例中，「經分離」核苷酸與起始材料相比富集至少約 10 倍、約 100 倍、約 1000 倍、約 10,000 倍或更多。

【0053】 同樣，「經分離」多肽意指至少部分地與天然生物體或病毒之至少一些其他組分(例如細胞或病毒結構組分或通常發現之與多肽相關之其他多肽或核酸)分離之多肽。在一些實施例中，「經分離」多肽與起始材料相比富集至少約 10 倍、約 100 倍、約 1000 倍、約 10,000 倍或更多。

【0054】 如本文所用之「分離」或「純化」 (或語法等效物)病毒載體意指病毒載體至少部分地與起始材料中之至少一些其他組分分離。在一些實施例中，「經分離」或「經純化」之病毒載體與起始材料相比富集至少約 10 倍、約 100 倍、約 1000 倍、約 10,000 倍或更多。

【0055】 「治療性」多肽或蛋白質係可緩和、減輕、預防、延遲及/或穩定由細胞或個體中蛋白質缺失或缺陷引起之症狀之多肽或蛋白質，及/或係以其他方式賦予個體益處(例如抗癌效應或移植存活性之改良)之多肽。

【0056】 術語「治療(treat、treating 或 treatment of)」(及其語法變化形式)意指個體疾患之嚴重程度降低、至少部分地改良或穩定，及/或至少一種臨床症狀達成一定程度之緩和、減輕、減少或穩定，及/或疾病或病症之進展有所延遲。

【0057】 術語「預防(prevent、preventing 及 prevention)」(及其語法變化形式)係指預防及/或延遲個體之疾病、病症及/或臨床症狀之發作，及/或相對于在沒有本文所述之組合物及/或方法之情況下會發生之疾病、病症及/或臨床症狀之發作嚴重程度有所降低。預防可為完全的，例如完全沒有疾病、病症及/或臨床症狀。預防亦可為部分的，使得個體之疾病、病症及/或臨床症狀之發生及/或發作之嚴重程度小於沒有本文所述之組合物及/或方法時會發生之情況。

【0058】 如本文所用之「有效量」係可有效地治療或預防個體之疾病或病症或改善其體征或症狀之 AAV 載體、核酸或本文所提供之其他劑之量。「有效量」可端視例如疾病及/或疾病之症狀、疾病及/或疾病或病症之症狀之嚴重程度、欲治療患者之年齡、體重及/或健康狀況以及開處方醫師之判斷而變化。在任何給定情況下，合適之量可由熟習此項技術者確定，或可能夠藉由常規實驗來確定。

【0059】 如本文所用之術語「病毒載體」、「載體」係指病毒(例如 AAV)顆粒，其用作核酸遞送媒劑且包含包裝在病毒粒子或病毒樣顆粒內之載體基因體(*例如*包含轉殖基因之核酸)。

【0060】 「腺相關病毒載體」或「AAV 載體」通常包含蛋白質衣殼及經蛋白質衣殼殼體化之核酸(例如包含轉殖基因之核酸)。「蛋白質衣殼」係近球形蛋白質外殼，其包含以 T=1 二十面體對稱締合及排列之個別「衣殼蛋白次單元」(例如約 60 個衣殼蛋白次單元)。本文所述 AAV 載體之蛋白質衣殼包含複數個衣殼蛋白次單元。當 AAV 載體闡述為包含 AAV 衣殼蛋白次單元時，應理解，AAV 載體包含蛋白質衣殼，其中蛋白質衣殼包含一或多個 AAV 衣殼蛋白次單元。如本文所用之術語「衣殼蛋白」有時用於指衣殼蛋白次單元。術語「病毒樣顆粒

(viral-like particle 或 virus-like particle)」係指不包含含有轉移盒或轉殖基因之任何載體基因體或核酸之蛋白質衣殼。

【0061】 在一些實施例中，AAV 載體可包含含有「轉移盒」之核酸，即包含一或多個可藉由 AAV 遞送至細胞之序列之核酸。在一些實施例中，核酸係自互補的(即雙股)。在一些實施例中，核酸不為自互補的(即單股)。

【0062】 「rAAV 載體基因體」或「rAAV 基因體」係包含一或多個異源核酸序列之 AAV 基因體(即 vDNA)。rAAV 載體通常僅需要順式反向末端重複(ITR)來促進核酸複製。所有其他病毒序列係可有可無的且可以*反式*供應(Muzyczka, (1992) Curr. Topics Microbiol. Immunol. 158:97)。通常，rAAV 載體基因體將僅保留一個或兩個 ITR 序列以最大化可經 AAV 載體有效包裝之轉殖基因之大小。結構及非結構蛋白編碼序列可以反式提供(例如自質體，或藉由將序列穩定整合至包裝細胞中)。在一些實施例中，rAAV 載體基因體包含至少一個 ITR 序列(例如 AAV ITR 序列)，視情況地兩個 ITR (例如兩個 AAV ITR)，其通常將在載體基因體之 5'端及 3'端(即 5' ITR 及 3' ITR)且側接異源核酸，但無需與其鄰接。

【0063】 本文所述之病毒載體另外可為如國際專利公開案 WO00/28004 及 Chao 等人(2000) Molecular Therapy 2:619 中所述之「靶向」病毒載體(例如具有定向向性)及/或「雜合」病毒載體(即其中病毒 ITR 及病毒蛋白質衣殼來自不同之病毒)。在一些實施例中，病毒載體係靶向 CNS 之細胞及/或組織。

【0064】 本文所述之病毒載體另外可為如國際專利公開案 WO 01/92551 (其揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中)中所述之雙鏈病毒顆粒。因此，在一些實施例中，雙股(雙鏈)基因體可包裝至本文所述之病毒蛋白質衣殼中。此外，蛋白質衣殼、蛋白質衣殼次單元或基因體元件可含有其他修飾，包括插入、缺失及/或取代。

【0065】 如本文所用之術語「胺基酸」涵蓋任何天然胺基酸、其經修飾形式及

合成胺基酸。天然左旋(L-)胺基酸顯示於表 4 中。

表 4：胺基酸殘基及縮寫。

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

【0066】　替代地，胺基酸可為經修飾之胺基酸殘基(非限制性實例顯示於表 5 中)及/或可為藉由轉譯後修飾(例如乙醯化、醯胺化、甲醯化、羥基化、甲基化、磷酸化或硫酸化)修飾之胺基酸。化學修飾胺基酸之方法為此項技術中已知(例如，參見 Greg T. Hermanson, Bioconjugate Techniques，第 1 版，Academic Press, 1996)。

表 5：經修飾之胺基酸殘基

經修飾之胺基酸殘基	縮寫
胺基酸殘基衍生物	
2-胺基己二酸	Aad
3-胺基己二酸	bAad

β-丙胺酸，β-胺基丙酸	bAla
2-胺基丁酸	Abu
4-胺基丁酸，六氫吡啶酸	4Abu
6-胺基己酸	Acp
2-胺基庚酸	Ahe
2-胺基異丁酸	Aib
3-胺基異丁酸	bAib
2-胺基庚二酸	Apm
第三丁基丙胺酸	t-BuA
瓜胺酸	Cit
環己基丙胺酸	Cha
2,4-二胺基丁酸	Dbu
鎖鏈素	Des
2,21-二胺基庚二酸	Dpm
2,3-二胺基丙酸	Dpr
N-乙基甘胺酸	EtGly
N-乙基天冬醯胺	EtAsn
高精胺酸	hArg
高半胱胺酸	hCys
高絲胺酸	hSer
羥離胺酸	Hyl
別-羥離胺酸	aHyl
3-羥脯胺酸	3Hyp
4-羥脯胺酸	4Hyp
異鎖鏈素	Ide
別-異白胺酸	aIle
甲硫胺酸亞碸	MSO
N-甲基甘胺酸，肌胺酸	MeGly
N-甲基異白胺酸	MeIle
6-N-甲基離胺酸	MeLys
N-甲基纈胺酸	MeVal
2-萘基丙胺酸	2-Nal
正纈胺酸	Nva
正白胺酸	Nle
鳥胺酸	Orn
4-氯苯丙胺酸	Phe(4-C1)
2-氟苯丙胺酸	Phe(2-F)
3-氟苯丙胺酸	Phe(3-F)

4-氟苯丙胺酸	Phe(4-F)
苯基甘胺酸	Phg
β-2-噻吩基丙胺酸	Thi

【0067】 此外，非天然(non-naturally occurring)胺基酸可為「非天然(unnatural)」胺基酸(如 Wang 等人，Annu Rev Biophys Biomol Struct. 35:225-49 (2006)所述)。該等非天然胺基酸可有利地用於將相關分子化學連接至 AAV 蛋白質衣殼或衣殼蛋白次單元。

經修飾之 AAV 蛋白質衣殼次單元、蛋白質衣殼及包含其之 AAV 載體

AAV 載體

【0068】 本文另外提供腺相關病毒(AAV)載體，其包含(i)包含重組衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼，及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒。在一些實施例中，重組衣殼蛋白次單元(包括 VP1 區、VP2 區及/或 VP3 區)可在其胺基酸序列中包含不存在于任何天然 AAV 衣殼蛋白次單元序列中之肽。包含本文所述肽之衣殼蛋白次單元可賦予病毒載體一或多種期望性質，包括(但不限於)逃避中和抗體之能力。因此，本文所述之 AAV 載體解決了與習用 AAV 載體相關之限制。

【0069】 因此，在一些實施例中，本揭示案提供腺相關病毒(AAV)載體，其包含(i)一或多種重組衣殼蛋白及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒；其中衣殼蛋白包含具有 SEQ ID NO: 12-20 中任一者之序列之肽。在一些實施例中，轉移盒包含 5’及 3’ AAV 反向末端重複。在一些實施例中，轉移盒包含轉殖基因(例如 NPC1 轉殖基因)。在一些實施例中，轉移盒係雙股的。在一些實施例中，轉移盒係單股的。在一些實施例中，轉殖基因編碼治療蛋白或 RNA。在一些實施例中，重組衣殼蛋白與 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛 AAV 或鳥 AAV 衣殼蛋白之天然序列具有至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些實施例中，

重組衣殼蛋白與 AAV9 衣殼蛋白之天然序列具有至少 90%序列一致性。

【0070】 在一些實施例中，肽位於對應於天然 AAV9 衣殼蛋白次單元之胺基酸 451-458 或 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛 AAV 或鳥 AAV 中之等效胺基酸殘基之胺基酸位置，且肽係選自 SEQ ID NO: 12-18 中之任一者。在一些實施例中，肽位於對應於天然 AAV9 衣殼蛋白次單元之胺基酸 587-594 或 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛 AAV 或鳥 AAV 中之等效胺基酸殘基之胺基酸位置，且肽係選自 SEQ ID NO: 19 或 20。

【0071】 在一些實施例中，重組衣殼蛋白次單元包含 a)具有 SEQ ID NO: 12-18 中任一者之序列之第一肽；及 b)具有 SEQ ID NO: 19-20 中任一者之序列之第二肽。在一些實施例中，第一肽處於胺基酸位置 451-458，且第二肽處於胺基酸 587-594，其中胺基酸編號係基於天然 AAV9 衣殼蛋白次單元或 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh32.33、AAVrh74、牛 AAV 或鳥 AAV 中之等效胺基酸殘基。

【0072】 在一些實施例中，肽抑制至少一種抗體與蛋白質衣殼或其衣殼蛋白次單元之結合。在一些實施例中，肽抑制抗體對 AAV 載體之感染性之中和。

【0073】 在一些實施例中，肽選擇性結合至在中樞神經系統(CNS)之細胞表面上表現之受體。在一些實施例中，細胞處於前運動皮質、視丘、小腦皮質、齒狀核、脊髓或背根神經節中。在一些實施例中，肽選擇性結合至在心臟之細胞表面上表現之受體。

【0074】 在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)載體包含：(i)包含突變體 AAV9

衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒，其中衣殼蛋白次單元包含在天然 AAV9 衣殼蛋白次單元序列之胺基酸 451-458 處具有序列 X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8 (SEQ ID NO: 158)之肽，其中肽不存在於天然 AAV9 衣殼蛋白次單元序列中。在一些實施例中，X^1 不為 I，X^2 不為 N，X^3 不為 G，X^4 不為 S，X^5 不為 G，X^6 不為 Q，X^7 不為 N，及/或 X^8 不為 Q。在一些實施例中，X^1 係 S、F、Q、G、K 或 R。在一些實施例中，X^2 係 C、G、R、D、T 或 Q。在一些實施例中，X^3 係 Q、V、G、Y、R、F 或 D。在一些實施例中，X^4 係 P、Q、A 或 R。在一些實施例中，X^5 係 T、N、A、P 或 I。在一些實施例中，X^6 係 V、Q、A 或 I。在一些實施例中，X^7 係 M、P、R、Q 或 N。在一些實施例中，X^8 係 N、L、F、E、H 或 A。在一些實施例中，X^1 係 S，X^2 係 C，X^3 係 Q，X^4 係 P，X^5 係 T，X^6 係 V，X^7 係 M，且 X^8 係 N。在一些實施例中，X^1 係 F，X^2 係 G，X^3 係 V，X^4 係 P，X^5 係 N，X^6 係 Q，X^7 係 P，且 X^8 係 L。在一些實施例中，X^1 係 Q，X^2 係 R，X^3 係 G，X^4 係 Q，X^5 係 A，X^6 係 A，X^7 係 P，且 X^8 係 F。在一些實施例中，X^1 係 G，X^2 係 D，X^3 係 Y，X^4 係 A，X^5 係 P，X^6 係 I，X^7 係 R，且 X^8 係 E。在一些實施例中，X^1 係 K，X^2 係 T，X^3 係 R，X^4 係 R，X^5 係 I，X^6 係 V，X^7 係 Q，且 X^8 係 H。在一些實施例中，X^1 係 F，X^2 係 G，X^3 係 F，X^4 係 P，X^5 係 N，X^6 係 Q，X^7 係 P，且 X^8 係 L。在一些實施例中，X^1 係 R，X^2 係 Q，X^3 係 D，X^4 係 Q，X^5 係 P，X^6 係 I，X^7 係 N，且 X^8 係 A。

【0075】　在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)載體包含：(i)包含突變體 AAV9 衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒，其中衣殼蛋白次單元包含在天然 AAV9 衣殼蛋白次單元序列之胺基酸 587-594 處具有序列 X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8 (SEQ ID NO: 158)之肽，其中肽不存在於天然 AAV9 衣殼蛋白次單元序列中。在一些實施例中，X^1 不為 A，X^2 不為 Q，X^3 不為 A，X^4 不為 Q，X^5 不為 A，X^6 不為 Q，X^7 不為 T，及/或 X^8 不為 G。在一些實施例中，

X^1係S。在一些實施例中，X^2係K或T。在一些實施例中，X^3係V。在一些實施例中，X^4係E或D。在一些實施例中，X^5係S。在一些實施例中，X^6係W或I。在一些實施例中，X^7係T或A。在一些實施例中，X^8係E或I。在一些實施例中，X^1係S，X^2係K，X^3係V，X^4係E，X^5係S，X^6係W，X^7係T，且X^8係E。在一些實施例中，X^1係S，X^2係T，X^3係V，X^4係D，X^5係S，X^6係I，X^7係A，且X^8係I。

【0076】　在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)載體包含：(i)包含重組衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒，其中衣殼蛋白次單元包含與SEQ ID NO: 165-187中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元包含SEQ ID NO: 165-187中任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元包含SEQ ID NO: 180之胺基酸序列。

【0077】　在一些實施例中，AAV載體將轉移盒選擇性遞送至中樞神經系統之細胞或組織。在一些實施例中，中樞神經系統之組織係前運動皮質、視丘、小腦皮質、齒狀核、脊髓或背根神經節。在一些實施例中，AAV載體將轉移盒遞送至腦，但不將AAV載體遞送至心臟。在一些實施例中，AAV載體將轉移盒遞送至腦及心臟。在一些實施例中，轉移盒至腦之遞送大於至心臟之遞送。在一些實施例中，轉移盒之遞送在腦及心臟中大致相同。

AAV衣殼蛋白次單元及包含其之蛋白質衣殼

【0078】　在一些實施例中，本揭示案提供與天然AAV衣殼蛋白次單元相比包含一或多個胺基酸修飾(例如取代及/或缺失)之腺相關病毒(AAV)衣殼蛋白次單元，其中一或多個修飾修飾AAV衣殼蛋白次單元上之一或多個抗原位點。一或多個抗原位點之修飾可減少抗體對一或多個抗原位點之識別及/或抑制包含

AAV 衣殼蛋白次單元之病毒顆粒之感染性之中和。一或多個胺基酸修飾(*例如*取代及/或缺失)可處於藉由肽抗原決定基定位及/或含有 AAV 衣殼蛋白次單元之 AAV-抗體複合物之低溫電子顯微術研究鑒別之一或多個抗原足跡中。在一些實施例中，一或多個抗原位點係如 WO 2017/058892 中所述之常用抗原基元或 CAM，該申請案之全文皆以引用方式併入本文中。在一些實施例中，抗原位點處於 AAV 衣殼蛋白次單元之可變區(VR)中，例如 VR-I、VR-II、VR-III、VR-IV、VR-V、VR-VI、VR-VII、VR-VIII、VR-IX。在一些實施例中，一或多個抗原位點處於 AAV 衣殼蛋白次單元之 HI 環中。

【0079】　在一些實施例中，AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh8、AAVrh10、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh32.22、牛 AAV 或鳥 AAV 衣殼蛋白次單元包含下表 6 中所鑒別之一或多個區域之胺基酸修飾(例如取代或缺失)。

表 6：多種 AAV 衣殼蛋白次單元上之可部分或完全經取代/替代之例示性抗原區或其他區域。顯示天然 AAV 衣殼蛋白次單元序列中之殘基之各別 VP1 編號。

AAV1 序列 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAV2 序列 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAV3 序列 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAV4 序列 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAV5 序列 (胺基酸編號)	SEQ ID NO
SASTGAS (262-268)	2591	SQSGAS (262-267)	2601	SQSGAS (262-267)	2611	RLGESLQS (253-260)	2621	EIKSGSVDGS (249-258)	2631
VFMIPQYGYL (370-379)	2592	VFMVPQYGYL (369-378)	2602	VFMVPQYGYL (369-378)	2612	VFMVPQYGYC (360-369)	2622	VFTLPQYGYA (360-369)	2632
NQSGSAQNK (451-459)	2593	TPSGTTTQS (450-458)	2603	TTSGTTNQS (451-459)	2613	GTTLNAGTA (445-453)	2623	STNNTGGVQ (440-448)	2633
SV (472-473)	2594	RD (471-472)	2604	SL (472-473)	2614	SN (466-467)	2624	AN (458-459)	2634
KTDNNNSN (493-500)	2595	SADNNNSE (492-499)	2605	ANDNNNSN (493-500)	2615	ANQNYKIPATGS (487-498)	2625	SGVNRAS (479-485)	2635
KDDEDKF (528-534)	2596	KDDEEKF (527-533)	2606	KDDEEKF (528-534)	2616	GPADSKF (527-533)	2626	LQGSNTY (515-521)	2636
SAGASN (547-552)	2597	GSEKTN (546-551)	2607	GTTASN (547-552)	2617	QNGNTA (545-560)	2627	ANPGTTAT (534-541)	2637
STDPATGDVH (588-597)	2598	NRQAATADVN (587-596)	2608	NTAPTTGTVN (588-597)	2618	SNLPTVDRLT (583-595)	2628	TTAPATGTYN (577-586)	2638
AN (709-710)	2599	VN (708-709)	2609	VN (709-710)	2619	NS (707-708)	2629	QF (697-698)	2639
DNNGLYT (716-722)	2600	DTNGVYS (715-721)	2610	DTNGVYS (716-722)	2620	DAAGKYT (714-720)	2630	DSTGEYR (704-710)	2640

AAV6 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAV7 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAV8 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAV9 (胺基酸編號)	SEQ ID NO	AAVrh8 (胺基酸編號)	SEQ ID NO
SASTGAS (262-268)	2641	SETAGST (263-269)	2651	NGTSGGAT (263-270)	2661	NSTSGGSS (262-269)	2671	NGTSGGST (262-269)	2681

VFMIPQYGYL (370-379)	2642	VFMIPQYGYL (371-380)	2652	VFMIPQYGYL (372-381)	2662	VFMIPQYGYL (371-380)	2672	VFMVPQYGYL (371-380)	2682
NQSGSAQNK (451-459)	2643	NPGGTAGNR (453-461)	2653	TTGGTANTQ (453-461)	2663	INGSGQNQQ (451-459)	2673	QTTGTGGTQ (451-459)	2683
SV (472-473)	2644	AN (474-475)	2654	AN (474-475)	2664	AV (472-473)	2674	AN (472-473)	2684
KTDNNNSN (493-500)	2645	LDQNNNSN (495-502)	2655	TGQNNNSN (495-502)	2665	VTQNNNSE (493-500)	2675	TNQNNNSN (493-500)	2685
KDDKDKF (528-534)	2646	KDDEDRF (530-536)	2656	KDDEERF (530-536)	2666	KEGEDRF (528-534)	2676	KDDDDRF (528-534)	2686
SAGASN (547-552)	2647	GATNKT (549-554)	2657	NAARDN (549-554)	2667	GTGRDN (547-552)	2677	GAGNDG (547-552)	2687
STDPATGDVH (588-897)	2648	NTAAQTQVVN (589-598)	2658	NTAPQIGTVNS (590-600)	2668	QAQAQTGWVQ (588-597)	2678	NTQAQTGLVH (588-597)	2688
AN (709-710)	2649	TG (710-711)	2659	TS (711-712)	2669	NN (709-710)	2679	TN (709-710)	2689
DNNGLYT (716-722)	2650	DSQGVYS (717-723)	2660	NTEGVYS (718-724)	2670	NTEGVYS (716-722)	2680	NTEGVYS (716-722)	2690

AAVrh10 (胺基酸編號)	**SEQ ID NO**	**AAV10 (胺基酸編號)**	**SEQ ID NO**	**AAV11 (胺基酸編號)**	**SEQ ID NO**	**AAV12 (胺基酸編號)**	**SEQ ID NO**	**AAVrh32.33 (胺基酸編號)**	**SEQ ID NO**
NGTSGGST (263-270)	2691	NGTSGGST (263-270)	2701	RLGTTSSS (253-260)	2711	RIGTTANS (262-269)	2721	RLGTTSNS (253-260)	2731
VFMIPQYGYL (372-381)	2692	VFMIPQYGYL (372-381)	2702	VFMVPQYGYC (360-369)	2712	VFMVPQYGYC (369-378)	2722	VFMVPQYGYC (360-369)	2732
STGGTAGTQ (453-461)	2693	STGGTQGTQ (453-461)	2703	GETLNQGNA (444-452)	2713	GNSLNQGTA (453-461)	2723	GETLNQGNA (444-452)	2733
SA (474-475)	2694	SA (474-475)	2704	AF (465-466)	2714	AY (474-475)	2724	AF (465-466)	2734
LSQNNNSN (495-502)	2695	LSQNNNSN (495-502)	2705	ASQNYKIPASGG (486-497)	2715	ANQNYKIPASGG (495-506)	2725	ASQNYKIPASGG (486-497)	2735

KDDEERF (530-536)	2696	KDDEERF (530-536)	2706	GPSDGDF (526-532)	2716	GAGDSDF (535-541)	2726	GPSDGDF (526-532)	2736
GAGKDN (549-554)	2697	GAGRDN (549-554)	2707	VTGNTT (544-549)	2717	PSGNTT (553-558)	2727	VTGNTT (544-549)	2737
NAAPIVGA VN (590-599)	2698	NTGPIVGNVN (590-599)	2708	TTAPITGNVT (585-594)	2718	TTAPHIANLD (594-503)	2728	TTAPITGNVT (585-594)	2738
TN (711-712)	2699	TN (711-712)	2709	SS (706-707)	2719	NS (715-716)	2729	SS (706-707)	2739
NTDGTYS (718-724)	2700	NTEGTYS (718-724)	2710	DTTGKYT (713-719)	2720	DNAGNYH (722-728)	2730	DTTGKYT (713-719)	2740

牛 AAV (胺基酸編號)	**SEQ ID NO**	**鳥 AAV (胺基酸編號)**	**SEQ ID NO**
RLGSSNAS (255-262)	2741	RIQGPSGG (265-272)	2751
VFMVPQYGYC (362-371)	2742	IYTIPQYGYC (375-384)	2752
GGTLNQGNS (447-455)	2743	VSQAGSSGR (454-462)	2753
SG (468-469)	2744	AA (475-476)	2754
ASQNYKIPQGRN (489-500)	2745	ASNITKNNVFSV (496-507)	2755
ANDATDF (529-535)	2746	FSGEPDR (533-539)	2756
ITGNTT (547-552)	2747	VYDQTTAT (552-559)	2757
TTVPTVDDVD (588-597)	2748	VTPGTRAAVN (595-604)	2758
DS (709-710)	2749	AD (716-717)	2759
DNAGAYK (716-722)	2750	SDTGSYS (723-729)	2760

【0080】 在一些實施例中，胺基酸取代替代以下血清型中任一者之 AAV 衣殼蛋白次單元中之任八個胺基酸：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh8、AAVrh10、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh32.22、牛 AAV 或鳥 AAV。舉例而言，胺基酸取代可替代上文所列出之 AAV 血清型中任一者之以下胺基酸(VP1 編號)：355-362、363-370、371-378、379-386、387-394、395-402、403-410、411-418、419-426、427-434、435-442、443-450、451-458、459-466、467-474、475-482、483-490、491-498、499-506、507-514、515-522、523-530、531-538、539-546、547-554、555-562、563-570、571-578、579-586、587-594、595-602、603-610、611-618、619-626、627-634、635-642、643-650、651-658、659-666、667-674、675-682、683-690、691-698、699-706、707-714、715-722。

【0081】 在一些實施例中，胺基酸取代係選自 SEQ ID NO: 19-20 中之任一者。在一些實施例中，胺基酸取代與 SEQ ID NO: 12-18 中之任一者具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些實施例中，取代處於對應於野生型 AAV9 衣殼蛋白次單元之胺基酸 587-594 之胺基酸。在一些實施例中，取代處於對應於野生型 AAV1 衣殼蛋白次單元之胺基酸 587-594 之胺基酸。在一些實施例中，取代處於對應於野生型 AAV6 衣殼蛋白次單元之胺基酸 587-594 之胺基酸。在一些實施例中，取代處於對應於野生型 AAV8 衣殼蛋白次單元之胺基酸 589-596 之胺基酸。在一些實施例中，取代處於對應於野生型 AAVrh8 衣殼蛋白次單元之胺基酸 587-594 之胺基酸。在一些實施例中，取代處於對應於野生型 AAVrh10 衣殼蛋白次單元之胺基酸 589-596 之胺基酸。

【0082】 在一些實施例中，胺基酸取代係選自 SEQ ID NO: 18-20 中之任一者。在一些實施例中，胺基酸取代與 SEQ ID NO: 18-20 中之任一者具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之序列一致性。在一些實施

例中，取代處於對應於野生型 AAV9 衣殼蛋白次單元之胺基酸 451-458 之胺基酸。

【0083】 在一些實施例中，胺基酸缺失包含與野生型衣殼蛋白次單元相比缺失至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個胺基酸。

【0084】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含一或多個胺基酸取代及一或多個胺基酸缺失。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元包含至少一個胺基酸取代及至少一個胺基酸缺失。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元包含至少一個胺基酸取代及至少一個胺基酸缺失，其中至少一個胺基酸取代及至少一個胺基酸缺失在衣殼蛋白次單元胺基酸序列中彼此緊鄰。

【0085】 在一些實施例中，衣殼蛋白次單元經修飾以產生 AAV 衣殼蛋白次單元，該 AAV 衣殼蛋白次單元在存在於 AAV 病毒顆粒或 AAV 病毒載體中時具有選擇性靶向 CNS (例如腦、脊髓)之表型。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元經修飾以產生 AAV 衣殼蛋白次單元，該 AAV 衣殼蛋白次單元在存在於 AAV 病毒顆粒或 AAV 病毒載體中時具有逃避中和抗體之表型。除逃避中和抗體及/或靶向 CNS 之表型外，AAV 病毒樣顆粒或 AAV 載體亦可具有增強或維持轉導效率之表型。

【0086】 在一些實施例中，一或多個取代可將一或多個序列自第一 AAV 血清型之衣殼蛋白次單元引入不同於第一 AAV 血清型之第二 AAV 血清型之衣殼蛋白次單元中。

【0087】 向其添加修飾之基礎 AAV 衣殼蛋白次單元可為選自以下之 AAV 血清型之衣殼蛋白次單元：AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh.8、AAVrh.10、AAVrh.32.33、AAVrh74、牛 AAV、鳥 AAV 或現在已知或後來鑒別之任何其他

AAV。在一些實施例中，基礎 AAV 衣殼蛋白次單元具有 AAV9 血清型。在一些實施例中，基礎 AAV 衣殼蛋白次單元係嵌合的。在一些實施例中，基礎 AAV 衣殼蛋白次單元係 AAV8/9 嵌合體。

【0088】 本文提供經修飾 AAV 衣殼蛋白次單元之若干實例。在以下實例中，衣殼蛋白次單元可包含所述之特定取代，且在一些實施例中可包含少於或多於所述彼等取代之取代。如本文所用之「取代」可指單一胺基酸取代或一個以上之鄰接胺基酸取代。舉例而言，在一些實施例中，衣殼蛋白次單元可包含至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個等單一胺基酸取代。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元可包含多個鄰接胺基酸之一或多個取代，例如 2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個或 12 個鄰接胺基酸之一或多個取代。

【0089】 此外，在本文所述之一些實施例(其中胺基酸殘基經除存在於野生型或天然胺基酸序列中之胺基酸殘基外之任一胺基酸殘基取代)中，任何其他胺基酸殘基可為此項技術中已知之任何天然或非天然胺基酸殘基(例如，參見表 2 及表 4)。在一些實施例中，取代可為保守取代，且在一些實施例中，取代可為非保守取代。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含一或多個胺基酸取代，其中胺基酸取代係各自獨立地選自如表 7.1 中所示之 SEQ ID NO: 12-18。

表 7.1：胺基酸取代

胺基酸取代	**SEQ ID NO.**
SCQPTVMN	12
FGVPNQPL	13
QRGQAAPF	14
GDYAPIRE	15
KTRRIVQH	16
FGFPNQPL	17
RQDQPINA	18

【0090】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含一或多個胺基酸取代，

其中胺基酸取代係各自選自如表 7.2 中所示之 SEQ ID NO: 19-20。

表 7.2：胺基酸取代

胺基酸取代	SEQ ID NO.
SKVESWTE	19
STVDSIAI	20

【0091】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元可包含選自表 7.1 中所列出之序列之第一取代及選自表 7.2 中所列出之序列之第二取代。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元可包含如表 7.3 及表 7.4 中所示之第一取代、第二取代。

表 7.3：胺基酸取代之組合

第一取代(SEQ ID NO)	第二取代 (SEQ ID NO)
12、13、14、15、16、17 或 18	19 或 20

表 7.4 胺基酸取代之組合

第一取代 (SEQ ID NO)	第二取代 (SEQ ID NO)
12	19
12	20
13	19
13	20
14	19
14	20
15	19
15	20
16	19
16	20
17	19
17	20
18	19
18	20

【0092】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含胺基酸修飾(例如取代及/或缺失)，其中胺基酸修飾修飾 AAV 衣殼蛋白次單元上之一或多個表面暴露區域，例如抗原區。

【0093】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含一或多個胺基酸取代，

其中至少一個胺基酸取代包含 SEQ ID NO: 19-20 中之一者。在一些實施例中，取代替代對應於野生型 AAV9 衣殼蛋白次單元之胺基酸 587-594 之胺基酸。

【0094】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含一或多個胺基酸取代，其中至少一個胺基酸取代包含 SEQ ID NO: 12-18 中之一者。在一些實施例中，取代替代對應於野生型 AAV9 衣殼蛋白次單元之胺基酸 451-458 之胺基酸。

【0095】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含取代，該取代包含八胺基酸序列(X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8) (SEQ ID NO: 158)，該序列不存在於天然衣殼蛋白次單元序列中。在一些實施例中，X^1 不為 I，X^2 不為 N，X^3 不為 G，X^4 不為 S，X^5 不為 G，X^6 不為 Q，X^7 不為 N，及/或 X^8 不為 Q。在一些實施例中，X^1 係 S、F、Q、G、K 或 R。在一些實施例中，X^2 係 C、G、R、D、T 或 Q。在一些實施例中，X^3 係 Q、V、G、Y、R、F 或 D。在一些實施例中，X^4 係 P、Q、A 或 R。在一些實施例中，X^5 係 T、N、A、P 或 I。在一些實施例中，X^6 係 V、Q、A 或 I。在一些實施例中，X^7 係 M、P、R、Q 或 N。在一些實施例中，X^8 係 N、L、F、E、H 或 A。在一些實施例中，X^1 係 S，X^2 係 C，X^3 係 Q，X^4 係 P，X^5 係 T，X^6 係 V，X^7 係 M，且 X^8 係 N。在一些實施例中，X^1 係 F，X^2 係 G，X^3 係 V，X^4 係 P，X^5 係 N，X^6 係 Q，X^7 係 P，且 X^8 係 L。在一些實施例中，X^1 係 Q，X^2 係 R，X^3 係 G，X^4 係 Q，X^5 係 A，X^6 係 A，X^7 係 P，且 X^8 係 F。在一些實施例中，X^1 係 G，X^2 係 D，X^3 係 Y，X^4 係 A，X^5 係 P，X^6 係 I，X^7 係 R，且 X^8 係 E。在一些實施例中，X^1 係 K，X^2 係 T，X^3 係 R，X^4 係 R，X^5 係 I，X^6 係 V，X^7 係 Q，且 X^8 係 H。在一些實施例中，X^1 係 F，X^2 係 G，X^3 係 F，X^4 係 P，X^5 係 N，X^6 係 Q，X^7 係 P，且 X^8 係 L。在一些實施例中，X^1 係 R，X^2 係 Q，X^3 係 D，X^4 係 Q，X^5 係 P，X^6 係 I，X^7 係 N，且 X^8 係 A。

【0096】 在一些實施例中，X^1 不為 A，X^2 不為 Q，X^3 不為 A，X^4 不為 Q，X^5 不為 A，X^6 不為 Q，X^7 不為 T，及/或 X^8 不為 G。在一些實施例中，X^1 係 S。

在一些實施例中，X^2係 K 或 T。在一些實施例中，X^3係 V。在一些實施例中，X^4係 E 或 D。在一些實施例中，X^5係 S。在一些實施例中，X^6係 W 或 I。在一些實施例中，X^7係 T 或 A。在一些實施例中，X^8係 E 或 I。在一些實施例中，X^1係 S，X^2係 K，X^3係 V，X^4係 E，X^5係 S，X^6係 W，X^7係 T，且 X^8係 E。在一些實施例中，X^1係 S，X^2係 T，X^3係 V，X^4係 D，X^5係 S，X^6係 I，X^7係 A，且 X^8係 I。

【0097】 在一些實施例中，AAV 次單元蛋白包含一或多個胺基酸缺失，其中胺基酸缺失包含與野生型 AAV 衣殼蛋白次單元相比缺失至少六個或至少八個胺基酸。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含與天然衣殼蛋白次單元序列相比缺失八個連續胺基酸。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含與天然衣殼蛋白次單元序列相比缺失六個連續胺基酸。

【0098】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含序列 LSKTQTLK (SEQ ID NO: 1374)或序列 LSKTDPQTLK (SEQ ID NO: 1375)。在一些實施例中，包含 SEQ ID NO: 1374 或 1375 之 AAV 衣殼蛋白次單元具有選自以下之血清型：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、AAVrh74、鳥 AAV 及牛 AAV。

【0099】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含含有選自 SEQ ID NO: 12-18 之序列之第一取代；及含有選自 SEQ ID NO: 19-20 之序列之第二取代。

【0100】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含胺基酸缺失及取代，其中取代包含選自 SEQ ID NO: 12-20 之序列。

【0101】 在一些實施例中，重組衣殼蛋白次單元具有與 SEQ ID NO: 9 (AAV9)至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致且包含一或多個以下胺基酸取代之序列：I451S、I451F、I451Q、I451G、I451K、

I451R、N452C、N452G、N452R、N452D、N452T、N452Q、G453Q、G453V、G453Y、G453R、G453F、G453D、S454P、S454Q、S454A、S454R、G455T、G455N、G455A、G455P、G455I、Q456V、Q456A、Q456I、N457M、N457P、N457R、N457Q、Q458N、Q458L、Q458F、Q458E、Q458H、Q458A、A587S、Q588K、Q588T、A589V、Q590E、Q590D、A591S、Q592W、Q592I、T593A、G594E、G594I。

【0102】 任一本文所述 AAV 衣殼蛋白次單元可進一步包含 HI 環之修飾(例如取代或缺失)。HI 環係 AAV 衣殼蛋白次單元表面上之主要結構域，介於 β 股 βH 與 βI 之間，其自各病毒蛋白(VP)次單元延伸，與相鄰之五重 VP 重疊。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含 HI 環中之一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個胺基酸取代。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含 HI 環中之一或多個以下取代：P661R、T662S、Q666G、S667D，其中編號對應於野生型 AAV8 衣殼蛋白次單元(SEQ ID NO: 8)。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含 HI 環中之一或多個以下取代：P659R、T660S、A661T、K664G，其中編號對應於野生型 AAV9 衣殼蛋白次單元(SEQ ID NO: 9)。

【0103】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含一個、兩個、三個或四個胺基酸取代，其中每一取代修飾 AAV 衣殼蛋白次單元上之不同抗原位點，且其中至少一個胺基酸取代修飾衣殼蛋白次單元之 HI 環。

【0104】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含第一、第二、第三及第四個胺基酸取代。在一些實施例中，至少一個取代修飾衣殼蛋白次單元之 HI 環。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含 HI 環中之一或多個以下取代：P661R、T662S、Q666G、S667D，其中編號對應於野生型 AAV8 衣殼蛋白次單元(SEQ ID NO: 8)；或 P659R、T660S、A661T、K664G，其中編號對應於野生型 AAV9 衣殼蛋白次單元(SEQ ID NO: 9)。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次

單元包含 SEQ ID NO: 185-187 中任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元包含與 SEQ ID NO: 165-187 中之任一者共用至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性之胺基酸序列。

【0105】 本文亦提供編碼一或多種本文所述 AAV 衣殼蛋白次單元之核酸或包含該核酸之質體。核苷酸序列可為 DNA 序列或 RNA 序列。在一些實施例中，細胞包含一或多種本文所述之核酸或質體。

【0106】 在一些實施例中，AAV 蛋白質衣殼包含如本文所述之 AAV 衣殼蛋白次單元。本文進一步提供包含 AAV 蛋白質衣殼之病毒載體以及包含醫藥學上可接受之載劑中之 AAV 蛋白質衣殼、AAV 衣殼蛋白次單元及/或病毒載體之組合物。

【0107】 在一些實施例中，一或多個抗原位點之修飾可減少抗體與一或多個抗原位點之結合。在一些實施例中，一或多個抗原位點之修飾可抑制包含 AAV 衣殼蛋白次單元之病毒顆粒之感染性之中和。

【0108】 如本文所述，來自多種 AAV 之衣殼蛋白次單元之核酸及胺基酸序列為此項技術中已知。因此，可容易地確定任何其他 AAV 之「對應於」天然 AAV 衣殼蛋白次單元之胺基酸位置之胺基酸(例如藉由使用序列比對)。

【0109】 經修飾之衣殼蛋白次單元可藉由修飾現在已知或後來發現之任何 AAV 之衣殼蛋白次單元來產生。此外，欲修飾之基礎 AAV 衣殼蛋白次單元可為天然 AAV 衣殼蛋白次單元(例如 AAV2、AAV3a 或 3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10 或 AAV11 衣殼蛋白次單元或表 2 中所示之任一 AAV)，但不限於此。熟習此項技術者應理解，對 AAV 衣殼蛋白次單元之多種操縱為此項技術中已知且本揭示案並不限於天然 AAV 衣殼蛋白次單元之修飾。舉例而言，欲修飾之衣殼蛋白與天然 AAV 相比可能已具有變化(例如衍生自天然 AAV 衣殼蛋白次單元，例如 AAV2、AAV3a、AAV3b、AAV4、AAV5、

AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12 或現在已知或後來發現之任何其他 AAV)。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元可為嵌合衣殼蛋白次單元。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元可為經改造之 AAV，例如 AAV2i8、AAV2g9、AAV-LK03、AAV7m8、AAV Anc80、AAV PHP.B。

【0110】 因此，在一些實施例中，欲修飾之 AAV 衣殼蛋白次單元可衍生自天然 AAV，但進一步包含插入及/或取代至衣殼蛋白次單元中之一或多個外源序列(例如天然病毒之外源)及/或已藉由缺失一或多個胺基酸而改變。

【0111】 因此，當本文提及特定 AAV 衣殼蛋白次單元(例如 AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10 或 AAV11 衣殼蛋白次單元或來自表 2 中所示之任一 AAV 之衣殼蛋白次單元等)時，其意欲涵蓋天然衣殼蛋白次單元以及具有除本文所述修飾外之變化之衣殼蛋白次單元。該等變化包括取代、插入及/或缺失。在一些實施例中，與天然 AAV 衣殼蛋白次單元序列相比，衣殼蛋白次單元包含 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個、少於 20 個、少於 30 個、少於 40 個、少於 50 個、少於 60 個或少於 70 個插入其中之胺基酸(本文所述之插入除外)。在一些實施例中，與天然 AAV 衣殼蛋白次單元序列相比，衣殼蛋白次單元包含 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 或 20 個、少於 20 個、少於 30 個、少於 40 個、少於 50 個、少於 60 個或少於 70 個胺基酸取代(本文所述之胺基酸取代除外)，在一些實施例中，與天然 AAV 衣殼蛋白次單元序列相比，衣殼蛋白次單元包含缺失 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個、少於 20 個、少於 30 個、少於 40 個、少於 50 個、少於 60 個或少於 70 個胺基酸。

【0112】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元具有與天然 AAV 衣殼蛋白次單元序列至少約 90%、約 95%、約 97%、約 98%或約 99%相似或一致之胺基酸序列。

【0113】 測定兩個或更多個胺基酸序列之間之序列相似性或一致性之方法為此項技術中已知。序列相似性或一致性可針對整個核酸長度或所指示核酸部分來測定。序列相似性或一致性可使用標準技術來測定，該等標準技術包括(但不限於) Smith 及 Waterman, Adv. Appl. Math. 2, 482 (1981)之局部序列一致性演算法；Needleman 及 Wunsch, J Mol. Biol. 48,443 (1970)之序列一致性比對演算法；Pearson 及 Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 2444 (1988)之相似性搜索方法；該等演算法(Wisconsin Genetics 軟體包中之 GAP、BESTFIT、FASTA 及 TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, WI)之計算實施；Devereux 等人，Nucl. Acid Res. 12, 387-395 (1984)所述之最佳擬合序列程式或檢查。

【0114】 另一適宜演算法係 Altschul 等人，J Mol. Biol. 215, 403-410, (1990)及 Karlin 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 5873-5787 (1993)中所述之 BLAST 演算法。尤其有用之 BLAST 程式係自 Altschul 等人，Methods in Enzymology, 266, 460-480 (1996); http://blast.wustl/edu/blast/README.html 獲得之 WU-BLAST-2 程式。WU-BLAST-2 利用若干搜索參數，該等搜索參數視情況地設定為預設值。該等參數係動態值且由程式本身端視特定序列之組成及正在搜索相關序列之特定資料庫之組成來建立；然而，可調整該等值以增加靈敏度。

【0115】 此外，另一有用之演算法係如 Altschul 等人(1997) Nucleic Acids Res. 25, 3389-3402 報導之空位化 BLAST。

【0116】 出於本揭示案之目的，除非另有指示，否則一致性%係使用可在 blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi 上在線獲得之基本局部比對搜索工具(BLAST)來計算。熟習此項技術者應理解，可視需要取代其他演算法。

【0117】 在一些實施例中，蛋白質衣殼包含如本文所述之經修飾 AAV 衣殼蛋白次單元。在一些實施例中，蛋白質衣殼係細小病毒衣殼，其可進一步為自主細小病毒衣殼或依賴病毒衣殼。視情況地，蛋白質衣殼係 AAV 蛋白質衣殼。在一些實施例中，AAV 蛋白質衣殼係 AAV1、AAV2、AAV3a、AAV3b、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、牛 AAV 蛋白質衣殼、鳥 AAV 蛋白質衣殼或現在已知或後來鑒別之任何其他 AAV。AAV 血清型之非限制性列表顯示於表 2 中。AAV 蛋白質衣殼可為表 2 中所列出之任一 AAV 血清型或因一或多個插入、取代及/或缺失而衍生自前述任一者。可由經修飾之病毒蛋白質衣殼包裝並轉移至細胞中之分子包括轉移盒(例如異源 DNA 或 RNA)、多肽、有機小分子、金屬或其組合。

【0118】 異源分子定義為並非天然存在於 AAV 感染中之彼等分子，*例如*並不由野生型 AAV 基因體編碼之彼等分子。此外，治療上有用之分子可與嵌合蛋白質衣殼之外部締合以將分子轉移至宿主靶細胞中。該等締合之分子可包括 DNA、RNA、有機小分子、金屬、碳水化合物、脂質及/或多肽。在一些實施例中，治療上有用之分子共價連接(即結合或化學偶合)至蛋白質衣殼或其衣殼蛋白。共價連接分子之方法為熟習此項技術者已知。

【0119】 經修飾之蛋白質衣殼亦可用於產生針對新穎蛋白質衣殼結構之抗體。作為另一替代，可將外源胺基酸序列插入經修飾之蛋白質衣殼或其衣殼蛋白次單元中以將抗原呈遞至細胞，例如投與個體以產生針對外源胺基酸序列之免疫反應。

【0120】 在一些實施例中，可在投與遞送編碼相關多肽或功能性 RNA 之核酸之病毒載體之前及/或與其同時(例如在彼此之數分鐘或數小時內)投與蛋白質衣殼以阻斷某些細胞位點。舉例而言，可遞送本發明之蛋白質衣殼以阻斷肝細胞

上之細胞受體，且可隨後或同時投與遞送載體(例如 AAV 載體)，此可減少肝細胞之轉導，並增強其他靶(例如骨骼肌、心肌及/或膈肌)之轉導。

【0121】 根據一些實施例，經修飾之蛋白質衣殼可在如本文所述之經修飾病毒載體之前及/或同時投與個體。此外，本揭示案提供組合物及醫藥調配物，其包含本發明之經修飾蛋白質衣殼或其衣殼蛋白次單元；視情況地，組合物亦包含如本文所述之經修飾病毒載體。

【0122】 在一些實施例中，核酸(視情況地經分離核酸)編碼本文所述之經修飾蛋白質衣殼次單元。進一步提供核酸及包含本文所述之核酸及/或病毒載體之細胞(活體內或於培養物中)。作為一個實例，病毒載體可包含：(a)蛋白質衣殼，其包含如本文所述之經修飾 AAV 衣殼蛋白次單元；及(b)核酸，其包含至少一個末端重複序列，其中核酸經 AAV 蛋白質衣殼殼體化。

【0123】 適宜病毒載體包括例如腺病毒、AAV、皰疹病毒、牛痘、痘病毒、杆狀病毒、慢病毒、冠狀病毒及諸如此類。適宜核酸包括(但不限於)質體、噬菌體、YAC、BAC 及諸如此類。該等核酸及細胞可用作例如用於產生如本文所述之經修飾病毒蛋白質衣殼、蛋白質衣殼次單元或病毒載體之試劑(例如輔助包裝構築體或包裝細胞)。

【0124】 本文所述之蛋白質衣殼及衣殼蛋白次單元可使用此項技術中已知之任一方法、例如藉由使用杆狀病毒系統(Brown 等人(1994) Virology 198:477-488)來產生。

【0125】 對如本文所述之 AAV 衣殼蛋白次單元之修飾係「選擇性」修飾。此方法與使用 AAV 血清型之間之整個次單元或大結構域調換之先前工作(例如，參見國際專利公開案 WO 00/28004 及 Hauck 等人(2003) J. Virology 77:2768-2774)有所不同。在一些實施例中，「選擇性」修飾產生少於或等於約 20 個、18 個、15 個、12 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個或 3 個鄰接胺基酸之插

入及/或取代及/或缺失。

【0126】 本文所述之經修飾衣殼蛋白次單元及蛋白質衣殼可進一步包含現在已知或後來鑒別之任何其他修飾。舉例而言，AAV 衣殼蛋白次單元及蛋白質衣殼可為嵌合之原因在於，其可包含另一病毒、視情況地另一細小病毒或 AAV 之衣殼蛋白次單元之全部或一部分，例如如國際專利公開案 WO 00/28004 中所述。

【0127】 在一些實施例中，蛋白質衣殼或衣殼蛋白次單元可為靶向蛋白質衣殼或衣殼蛋白次單元，其包含靶向序列(例如取代或插入蛋白質衣殼或衣殼蛋白次單元中)，該靶向序列將蛋白質衣殼或衣殼蛋白次單元定向至與存在於期望靶組織上之細胞表面分子相互作用(例如，參見國際專利公開案 WO 00/28004 及 Hauck 等人(2003) J. Virology 77:2768-2774)；Shi 等人，Human Gene Therapy 17:353-361 (2006) [闡述在 AAV 衣殼蛋白次單元之位置 520 及/或 584 插入整聯蛋白受體結合基元 RGD]；及美國專利第 7,314,912 號[闡述在 AAV2 衣殼蛋白次單元之胺基酸位置 447、534、573 及 587 之後插入含有 RGD 基元之 PI 肽])。AAV 衣殼蛋白次單元內之耐受插入之其他位置為此項技術中已知(例如 Grifman 等人，Molecular Therapy 3:964-975 (2001)所述之位置 449 及 588)。

【0128】 舉例而言，如本文所述之蛋白質衣殼或衣殼蛋白次單元可對某些相關靶組織(例如肝、骨骼肌、心臟、膈肌、腎、腦、胃、腸、皮膚、內皮細胞及/或肺)具有相對無效之向性。靶向序列可有利地納入該等低轉導載體中，藉此賦予蛋白質衣殼(或其衣殼蛋白次單元)期望向性及視情況地對特定組織之選擇向性。包含靶向序列之 AAV 衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼及 AAV 載體闡述於例如國際專利公開案 WO 00/28004 中。作為另一實例，如 *Wang* 等人，Annu Rev Biophys Biomol Struct. 35:225-49 (2006)所述之一或多個非天然胺基酸可在正交位點納入如本文所述之 AAV 衣殼蛋白次單元中作為將低轉導載體重定向至期望靶組織之方式。該等非天然胺基酸可有利地用於將相關分子化學連接至 AAV 衣

殼蛋白次單元，包括(但不限於)：聚糖(甘露糖-樹突細胞靶向)；RGD、鈴蟾素或神經肽，用於靶向遞送至特定癌細胞類型；選自靶向特定細胞表面受體(例如生長因子受體、整聯蛋白及諸如此類)之噬菌體展示之 RNA 適配體或肽。

【0129】　在一些實施例中，靶向序列可為將感染定向至特定細胞類型之衣殼蛋白次單元序列(例如自主細小病毒衣殼序列、AAV 衣殼蛋白次單元序列或任何其他病毒衣殼序列)。

【0130】　作為另一非限制性實例，可將肝素或硫酸乙醯肝素結合結構域(例如呼吸道融合病毒肝素結合結構域)插入或取代至通常不結合 HS 受體之衣殼蛋白次單元(例如 AAV4、AAV5)中以賦予肝素及/或硫酸乙醯肝素與所得突變體結合。

【0131】　B19 使用紅血球糖苷酯作為其受體感染原代紅血球祖細胞(Brown 等人(1993) Science 262: 114)。B19 之結構已確定至 8Å 解析度(Agbandje-McKenna 等人(1994) Virology 203: 106)。B19 衣殼之結合至紅血球糖苷酯之區域已定位於胺基酸 399-406 之間(Chapman 等人(1993) Virology 194:419)，其係 β-桶結構 E 與 F 之間之成環區域(Chipman 等人(1996) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 93:7502)。因此，B19 衣殼之紅血球糖苷酯受體結合結構域可取代至 AAV 衣殼蛋白次單元中以使蛋白質衣殼或包含其之病毒載體靶向紅血球。

【0132】　在一些實施例中，外源靶向序列可為編碼改變包含經修飾 AAV 衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼或病毒載體之向性之肽的任一胺基酸序列。在一些實施例中，靶向肽或蛋白質可為天然的或替代地完全或部分合成的。例示性靶向序列包括結合至細胞表面受體及糖蛋白之配位體及其他肽，例如 ROD 肽序列、緩激肽、激素、肽生長因子(例如表皮生長因子、神經生長因子、纖維母細胞生長因子、血小板源性生長因子、胰島素樣生長因子 I 及 II 等)、細胞介素、黑色素細胞刺激激素(例如 α、β 或 γ)、神經肽及內啡肽及諸如此類，以及其保留使細胞靶向其同源受體之能力之片段。其他說明性肽及蛋白質包括物質 P、角質細胞

生長因子、神經肽 Y、胃泌素釋放肽、介白素 2、雞蛋清溶菌酶、促紅血球生成素、性腺激素、皮質抑素、β-內啡肽、白胺腦素、強啡肽 B、α-新腦啡肽、血管收縮肽、促加壓素肽(pneumadin)、血管活性腸肽、神經調壓素、腸動素及如上文所述各者之片段。作為另一替代，可將毒素(例如破傷風毒素或蛇毒素(例如 α-銀環蛇毒素)及諸如此類)之結合結構域取代至衣殼蛋白次單元中作為靶向序列。在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元可藉由如 Cleves (Current Biology 7:R318 (1997))所述將「非典型」輸入/輸出信號肽(例如纖維母細胞生長因子-1及-2、介白素 1、HIV-1 Tat 蛋白、皰疹病毒 VP22 蛋白及諸如此類)取代至 AAV 衣殼蛋白次單元中來修飾。亦涵蓋定向特定細胞之攝取之肽基元，例如 FVFLP (SEQ ID NO: 22)肽基元觸發肝細胞之攝取。

【0133】　可使用噬菌體展示技術以及此項技術中已知之其他技術來鑒別識別任一相關細胞類型之肽。

【0134】　靶向序列可編碼靶向細胞表面結合位點之任一肽，包括受體(例如蛋白質、碳水化合物、糖蛋白或蛋白多糖)。細胞表面結合位點之實例包括(但不限於)硫酸乙醯肝素、硫酸軟骨素及其他糖胺聚糖、在黏蛋白上發現之唾液酸部分、糖蛋白及神經節苷酯、MHC 1 糖蛋白、在膜糖蛋白上發現之碳水化合物組分，包括甘露糖、N-乙醯基-半乳糖胺、N-乙醯基-葡糖胺、岩藻糖、半乳糖及諸如此類。

【0135】　在一些實施例中，硫酸乙醯肝素(HS)或肝素結合結構域取代至衣殼蛋白次單元中(例如在原本不與 HS 或肝素結合之 AAV 蛋白質衣殼次單元中)。此項技術中已知，HS/肝素結合係由精胺酸及/或離胺酸中富含之「鹼性小片段(basic patch)」調介。在一些實施例中，可採用基元 BXXB 之序列(SEQ ID NO: 23)，其中「B」係鹼性殘基且 X 係中性及/或疏水殘基。作為非限制性實例，BXXB 可為 RGNR (SEQ ID NO: 24)。作為另一非限制性實例，用 BXXB 取代天然 AAV2

衣殼蛋白次單元中之胺基酸位置 262 至 265 或另一 AAV 血清型之衣殼蛋白次單元中之相應位置。

【0136】　表 8 顯示適宜靶向序列之其他非限制性實例。

表 8：靶向序列

序列	SEQ ID NO	參考文獻
NSVRDL(G/S)	25	Muller等人，Nature Biotechnology 21: 1040-1046 (2003)
PRSVTVP	26	Muller等人，Nature Biotechnology 21: 1040-1046 (2003)
NSVSSX(S/A)	27	Muller等人，Nature Biotechnology 21: 1040-1046 (2003)
NGR, NGRAHA	28	Grifman 等人，Molecular Therapy 3:964-975 (2001)
QPEHSST	29	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
VNTANST	30	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
HGPMQS	31	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
PHKPPLA	32	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
IKNNEMW	33	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
RNLDTPM	34	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
VDSHRQS	35	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
YDSKTKT	36	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
SQLPHQK	37	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
STMQQNT	38	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
TERYMTQ	39	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
QPEHSST	40	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
DASLSTS	41	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
DLPNKT	42	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
DLTAARL	43	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
EPHQFNY	44	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
EPQSNHT	45	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
MSSWPSQ	46	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
NPKHNAT	47	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
PDGMRTT	48	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
PNNNKTT	49	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
QSTTHDS	50	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
TGSKQKQ	51	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
SLKHQAL	52	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
SPIDGEQ	53	Work 等人，Molecular Therapy 13:683-693 (2006)
WIFPWIQL	54	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)
CDCRGDCFC	55	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)
CNGRC	56	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)
CPRECES	57	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)
CTTHWGFTLC	58	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
CGRRAGGSC	59	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)
CKGGRAKDC	60	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)
CVPELGHEC	61	Hajitou 等人，TCM 16:80-88 (2006)
CRRETAWAK	62	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
VSWFSHRYSPFAVS	63	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
GYRDGYAGPILYN	64	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
XXXY*XXX	65	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
Y*E/MNW	66	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
RPLPPLP	67	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
APPLPPR	68	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
DVFYPYPYASGS	69	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
MYWYPY	70	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
DITWDQLWDLMK	71	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CWDD(G/L)WLC	72	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
EWCEYLGGYLRCYA	73	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
YXCXXGPXTWXCXP	74	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
IEGPTLRQWLAARA	75	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
LWXX(Y/W/F/H)	76	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
XFXXYLW	77	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
RWGLCD	78	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
MSRPACPPNDKYE	79	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CLRSGRGC	80	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CHWMFSPWC	81	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
WXXF	82	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CSSRLDAC	83	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CLPVASC	84	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CGFECVRQCPERC	85	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CVALCREACGEGC	86	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
SWCEPGWCR	87	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
YSGWGW	88	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
GLSGGRS	89	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
LMLPRAD	90	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CSCFRDVCC	91	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CRDVVSVIC	92	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
CNGRC	93	Koivunen 等人，J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999)
MARSGL	94	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
MARAKE	95	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
MSRTMS	96	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
KCCYSL	97	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
MYWGDSHWLQYWYE	98	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
MQLPLAT	99	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
EWLS	100	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
SNEW	101	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
TNYL	102	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
WIFPWIQL	103	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
WDLAWMFRLPVG	104	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CTVALPGGYVRVC	105	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVPELGHEC	106	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CGRRAGGSC	107	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVAYCIEHHCWTC	108	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVFAHNYDYLVC	109	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CVFTSNYAFC	110	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in

序列	SEQ ID NO	參考文獻
		Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
VHSPNKK	111	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CDCRGDCFC	112	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CRGDGWC	113	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
XRGCDX	114	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
PXX(S/T)	115	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CTTHWGFTLC	116	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
SGKGPRQITAL	117	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
A(A/Q)(N/A)(L/Y)(T/V/M/R)(R/K)	118	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
VYMSPF	119	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
MQLPLAT	120	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
ATWLPPR	121	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
HTMYYHHYQHHL	122	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
SEVGCRAGPLQWLCEKYFG	123	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CGLLPVGRPDRNVWRWLC	124	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163

序列	SEQ ID NO	參考文獻
		頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CKGQCDRFKGLPWEC	125	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
SGRSA	126	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
WGFP	127	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
LWXXAr	128	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
XFXXYLW	129	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
AEPMPHSLNFSQYLWYT	130	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
WAY(W/F)SP	131	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
IELLQAR	132	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
DITWDQLWDLMK	133	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
AYTKCSRQWRTCMTTH	134	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
PQNSKIPGPTFLDPH	135	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
SMEPALPDWWWKMFK	136	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
ANTPCGPYTHDCPVKR	137	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
TACHQHVRMVRP	138	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)

序列	SEQ ID NO	參考文獻
VPWMEPAYQRFL	139	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
DPRATPGS	140	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
FRPNRAQDYNTN	141	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CTKNSYLMC	142	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
C(R/Q)L/RT(G/N)XXG(A/V)GC	143	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
CPIEDRPMC	144	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
HEWSYLAPYPWF	145	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
MCPKHPLGC	146	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
RMWPSSTVNLSAGRR	147	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
SAKTAVSQRVWLPSHRGGEP	148	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
KSREHVNNSACPSKRITAAL	149	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
EGFR	150	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
AGLGVR	151	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
GTRQGHTMRLGVSDG	152	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
IAGLATPGWSHWLAL	153	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in

序列	SEQ ID NO	參考文獻
		Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
SMSIARL	154	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
HTFEPGV	155	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
NTSLKRISNKR1RRK	156	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)
LRIKRKRRKRKKTRK	157	Newton 及 Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology，第 145-163 頁，Springer-Verlag, Berlin (2008)

Y*係磷酸基-Tyr

【0137】 在一些實施例中，靶向序列可為可用於化學偶合(例如，可包含可經由其 R 基團化學偶合之精胺酸及/或離胺酸殘基)至靶向進入細胞中之另一分子之肽。

【0138】 在一些實施例中，AAV 衣殼蛋白次單元或蛋白質衣殼可包含如 WO 2006/066066 中所述之突變。舉例而言，衣殼蛋白次單元可包含天然 AAV2 衣殼蛋白次單元之胺基酸位置 263、705、708 及/或 716 之選擇性胺基酸取代或另一 AAV 血清型之衣殼蛋白次單元中之相應變化。

【0139】 另外或替代地，在一些實施例中，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體包含緊跟在 AAV2 衣殼蛋白次單元之胺基酸位置 264 之後之選擇性胺基酸插入或其他 AAV 之衣殼蛋白次單元中之相應變化。「緊跟在胺基酸位置 X 之後」欲指插入緊跟著所指示胺基酸位置(例如「在胺基酸位置 264 之後」指示位置 265 之點插入或例如位置 265 至 268 之較大插入等)。

【0140】 此外，在一些實施例中，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體可包含例如 PCT 公開案第 WO 2010/093784 號(例如 2i8)及/或 PCT 公開案第 WO

2014/144229 號(例如雙重聚糖)中所述之胺基酸修飾。

【0141】 在一些實施例中，相對於衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體所起源之 AAV 血清型之轉導效率，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體可具有等效或增強之轉導效率。在一些實施例中，相對於衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體所起源之 AAV 血清型之轉導效率，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體可具有減小之轉導效率。在一些實施例中，相對於衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體所起源之 AAV 血清型之向性，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體可具有等效或增強之向性。在一些實施例中，相對於衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體所起源之 AAV 血清型之向性，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體可具有改變或不同之向性。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體可具有或經改造具有針對腦組織之向性。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼或病毒載體可具有或經改造具有針對肝組織之向性。

【0142】 本文所述之 AAV 載體可用於將異源核酸遞送至細胞或個體。舉例而言，經修飾載體可用於治療如本文所述之溶酶體儲積症，例如黏多糖沈積症(例如斯賴症候群(Sly syndrome) [β-葡萄糖醛酸苷酶]、赫爾勒症候群(Hurler Syndrome) [α-L-艾杜糖醛酸酶]、沙伊症候群(Scheie Syndrome) [α-L-艾杜糖醛酸酶]、赫爾勒-沙伊二氏症候群(Hurler-Scheie Syndrome)[α-L-艾杜糖醛酸酶]、亨特氏症候群(Hunter's Syndrome) [艾杜糖醛酸硫酸酯酶]、聖菲利柏氏症候群(Sanfilippo Syndrome) (A [乙醯肝素硫酸酯酶]、B [N-乙醯葡萄糖胺酶]、C [乙醯基-CoA:α-葡萄胺糖苷乙醯基轉移酶]、D [N-乙醯葡萄糖胺 6-硫酸酯酶])、莫奇症候群(Morquio Syndrome) (A [半乳糖-6-硫酸硫酸酯酶]、B [β-半乳糖苷酶])、馬-拉二氏症候群(Maroteaux-Lamy Syndrome) [N-乙醯半乳糖胺-4-硫酸酯酶]等)、法佈瑞氏病(Fabry disease) (a-半乳糖苷酶)、高歇氏病(Gaucher's disease) (葡萄糖腦

苷脂酶)或肝糖儲積症(例如龐貝氏病(Pompe disease)；溶酶體酸性 α-葡萄糖苷酶)。

【0143】 熟習此項技術者應了解，對於一些 AAV 衣殼蛋白次單元，相應修飾將為插入及/或取代，此取決於相應胺基酸位置係部分抑或完全存在於病毒中或替代地完全不存在。

【0144】 在一些實施例中，病毒載體包含本文所述之經修飾衣殼蛋白次單元及蛋白質衣殼。在一些實施例中，病毒載體係細小病毒載體(*例如*包含細小病毒蛋白質衣殼及/或載體基因體)，例如 AAV 載體(*例如*包含 AAV 蛋白質衣殼及/或載體基因體)。在一些實施例中，病毒載體包含含有如本文所述之經修飾衣殼蛋白次單元之經修飾 AAV 蛋白質衣殼及載體基因體。

【0145】 舉例而言，在一些實施例中，病毒載體包含：(a)經修飾之蛋白質衣殼(*例如*經修飾之 AAV 蛋白質衣殼)，其包含本文所述之經修飾衣殼蛋白次單元；及(b)核酸，其包含末端重複序列(例如 AAV TR)，其中包含末端重複序列之核酸經該經修飾之蛋白質衣殼殼體化。核酸可視情況地包含兩個末端重複(例如兩個 AAV TR)。

【0146】 在一些實施例中，病毒載體係包含編碼相關多肽或功能性 RNA 之異源核酸之重組病毒載體。重組病毒載體更詳細闡述於下文中。

【0147】 在一些實施例中，病毒載體(i)與不含經修飾之衣殼蛋白次單元之病毒載體之轉導水準相比，具有減少之肝轉導；(ii)與藉由不含經修飾之衣殼蛋白次單元之病毒載體觀察到之水準相比，展現動物個體中增強之病毒載體全身性轉導；(iii)與藉由不含經修飾之衣殼蛋白次單元之病毒載體之移動水準相比，展示增強之跨內皮細胞移動，及/或(iv)展現肌肉組織(例如骨骼肌、心肌及/或膈肌)之轉導之選擇性增強，(v)展現肝組織轉導之選擇性增強，及/或(vi)與藉由不含經修飾之衣殼蛋白次單元之病毒載體之轉導水準相比，減少腦組織(例如神經元)

之轉導。在一些實施例中，病毒載體具有針對肝之全身性轉導。

【0148】 在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)載體包含：(i)蛋白質衣殼，其包含含有 SEQ ID NO: 180 或 175 之序列之衣殼蛋白次單元；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 180 之序列。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 175 之序列。

【0149】 在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)載體包含：(i)蛋白質衣殼，該蛋白質衣殼包含衣殼蛋白次單元，該衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 180 或 175 之序列或相對於 SEQ ID NO: 180 或 175 包含約 1 至約 25 個胺基酸突變之序列；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。在一些實施例中，衣殼蛋白次單元相對於 SEQ ID NO: 180 或 175 包含 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個或更多個胺基酸突變。

【0150】 在一些實施例中，5’ ITR 及 3’ ITR 中之至少一者之長度為約 110 至約 160 個核苷酸。在一些實施例中，5’ ITR 之長度與 3’ ITR 之長度相同。在一些實施例中，5’ ITR 與 3’ ITR 具有不同之長度。在一些實施例中，5’ ITR 及 3’ ITR 中之至少一者係自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、AAVrh74、鳥 AAV 或牛 AAV 之基因體分離或衍生而來。在一些實施例中，5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003 之序列。在一些實施例中，3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。

【0151】 在一些實施例中，啟動子係組成型啟動子。在一些實施例中，啟動子係誘導型啟動子。在一些實施例中，啟動子係組織特異性啟動子。在一些實施例中，啟動子係選自由以下組成之群：CBA 啟動子、GUSB240 啟動子、GUSB379 啟動子、HSVTK 啟動子、CMV 啟動子、SV40 早期啟動子、SV40 晚期啟動子、金屬硫蛋白啟動子、鼠類乳房腫瘤病毒(MMTV)啟動子、勞斯肉瘤病毒(RSV)啟動子、多角體蛋白啟動子、雞 β-肌動蛋白(CBA)啟動子、EF-1α 啟動子、二氫葉酸還原酶(DHFR)啟動子及磷酸甘油激酶(PGK)啟動子。在一些實施例中，啟動子係選自由以下組成之群：CBA 啟動子、GUSB240 啟動子、GUSB379 啟動子及 HSVTK 啟動子。在一些實施例中，啟動子包含與 SEQ ID NO: 3005、SEQ ID NO: 3006、SEQ ID NO: 3007 或 SEQ ID NO: 3008 中之任一者至少 95%或 100%一致之序列。

【0152】 在一些實施例中，NPC1 蛋白係人類 NPC1 蛋白。在一些實施例中，NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 90%一致之序列。在一些實施例中，NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 95%一致之序列。在一些實施例中，NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 98%一致之序列。在一些實施例中，NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列。

【0153】 在一些實施例中，轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列。

【0154】 在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號係選自猿猴病毒 40 (SV40)、rBG、α-球蛋白、β-球蛋白、人類膠原、人類生長激素(hGH)、多瘤病毒、人類生長激素(hGH)及牛生長激素(bGH)。在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號係 SV40 多聚腺苷酸化信號。在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號係 rBG 多聚腺苷酸化信號。

【0155】 在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號包含與 SEQ ID NO: 3012 或與 SEQ ID NO: 3013 至少 95%或 100%一致之序列。

【0156】 在一些實施例中，轉移盒進一步包含增強子。在一些實施例中，增強子係 CMV 增強子。在一些實施例中，增強子包含 SEQ ID NO: 3009 之序列或與其至少 95%一致之序列。

【0157】 在一些實施例中，轉移盒進一步包含內含子序列。在一些實施例中，內含子序列係嵌合序列。

【0158】 在一些實施例中，內含子序列係雜合序列。在一些實施例中，內含子序列包含自 SV40 分離或衍生而來之序列。在一些實施例中，內含子序列包含 SEQ ID NO: 3010-3011 中任一者之序列。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014-3019 中任一者之序列。

【0159】 熟習此項技術者應理解，本文所述之經修飾衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼及病毒載體不包括在其天然狀態(即不為突變體)下在指定位置具有所指示胺基酸之彼等衣殼蛋白次單元、蛋白質衣殼及病毒載體。

AAV 轉移盒

【0160】 本文闡述用於產生重組腺相關病毒(rAAV)載體之 AAV 轉移盒、核酸及質體。所揭示之盒、核酸及質體包含之序列可用於表現具有改善、治療及/或預防一或多種疾病或病症之治療效能之一或多種轉殖基因。

【0161】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’反向末端重複(ITR)；轉殖基因；及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、啟動子、轉殖基因及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、啟動子、轉殖基因、多聚腺苷酸化序列及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、啟動子、轉殖基因、多聚腺苷酸化序列及 3’ ITR；其中轉移盒包含內含子序列。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、啟動子、內含子序列、轉殖基因、多聚腺苷酸化序列及 3’ ITR。在一些實施例中，其中轉殖基因編碼 NPC1 蛋白或其片段或變異體。

反向末端重複

【0162】 反向末端重複或 ITR 序列係調介 AAV 原病毒整合且用於將 AAV DNA 包裝至病毒粒子中之序列。ITR 參與 AAV 生命週期中之多種活動。舉例而言，可形成髮夾結構之 ITR 序列在轉染後自質體切除、載體基因體之複製以及自宿主細胞基因體整合及拯救中起作用。

【0163】 本揭示案之 AAV 轉移盒可包含 5’ ITR 及 3’ ITR。ITR 序列之長度可為約 110 至約 160 個核苷酸，例如長度為 110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159 或 160 個核苷酸。在一些實施例中，ITR 序列之長度可為 約 141 個核苷酸。在一些實施例中，5’ ITR 之長度與 3’ ITR 之長度相同。在一些實施例中，5’ ITR 與 3’ ITR 具有不同之長度。在一些實施例中，5’ ITR 長於 3’ ITR，且在其他實施例中，3’ ITR 長於 5’ ITR。

【0164】 ITR 可自任一 AAV (例如表 1 中所列出之 AAV)之基因體分離或衍生而來。在一些實施例中，5’ ITR 及 3’ ITR 中之至少一者係自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、AAVrh74、鳥 AAV 或牛 AAV 之基因體分離或衍生而來。在一些實施例中，5’ ITR 及 3’ITR 中之至少一者可為自除 AAV 外之另一細小病毒屬種之成員分離或衍生而來之野生型或突變 ITR。舉例而言，在一些實施例中，ITR 可為自博卡病毒(bocavirus)或細小病毒 B19 分離或衍生而來之野生型或突變體 ITR。

【0165】 在一些實施例中，ITR 包含促進 scAAV 產生之修飾。在一些實施例中，促進 scAAV 產生之修飾係自 ITR 缺失末端解析序列(TRS)。在一些實施例

中，5’ ITR 係野生型 ITR，且 3’ ITR 係缺少末端解析序列之突變 ITR。在一些實施例中，3’ ITR 係野生型 ITR，且 5’ ITR 係缺少末端解析序列之突變 ITR。在一些實施例中，末端解析序列不存在於 5’ ITR 及 3’ITR 二者。在其他實施例中，促進 scAAV 產生之修飾係用不同的髮夾形成序列(例如 shRNA 形成序列)替代 ITR。

【0166】 在一些實施例中，5’ ITR 可包含 SEQ ID NO: 3003 之序列或與其至少 95%一致之序列。在一些實施例中，3’ ITR 可包含 SEQ ID NO: 3004 之序列或與其至少 95%一致之序列。在一些實施例中，5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003 之序列，且 3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。

【0167】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含一或多個「代用」ITR，即與 ITR 具有相同功能之非 ITR 序列。例如，參見 Xie, J.等人，Mol. Ther., 25(6): 1363-1374 (2017)。在一些實施例中，AAV 轉移盒中之 ITR 經代用 ITR 替代。在一些實施例中，代用 ITR 包含髮夾形成序列。在一些實施例中，代用 ITR 係短髮夾(sh)RNA 形成序列。

啟動子、增強子、抑制子及其他調控序列

【0168】 基因表現可由側接給定蛋白質之編碼區之核苷酸序列(稱為啟動子及增強子)來控制。

【0169】 如本文所用之術語「啟動子」係指一或多個引導可操作連接之核酸之轉錄之核酸控制序列。啟動子可包括轉錄起始位點附近之核酸序列，例如 TATA 元件。啟動子亦可包括可由轉錄因子結合之順式作用多核苷酸序列。

【0170】 「組成型」啟動子係在大多數環境及發育條件下有活性之啟動子。「誘導型」啟動子係在環境或發育調控下有活性之啟動子。術語「可操作連接」係指核酸表現控制序列(例如啟動子或轉錄因子結合位點之陣列)與第二核酸序列之間之功能連接，其中表現控制序列引導對應於第二序列之核酸之轉錄。

【0171】 基因表現亦可由一或多種遠端「增強子」或「抑制子」元件來控制，該等元件可位於距轉錄起始位點多達數千個鹼基對處。增強子或抑制子元件以類似於轉錄起始位點附近之順式作用元件之方式調控轉錄，只是增強子元件可在離轉錄起始位點一定距離之處起作用。

【0172】 在一些實施例中，本文所述之 AAV 轉移盒包含啟動子。啟動子可為例如組成型啟動子或誘導型啟動子。在一些實施例中，啟動子係組織特異性啟動子。

【0173】 可用於本文所述之 AAV 轉移盒中之例示性啟動子包括 CMV 啟動子、SV40 早期啟動子、SV40 晚期啟動子、金屬硫蛋白啟動子、鼠類乳房腫瘤病毒(MMTV)啟動子、勞斯肉瘤病毒(RSV)啟動子、多角體蛋白啟動子、雞 β-肌動蛋白(CBA)啟動子、二氫葉酸還原酶(DHFR)啟動子及磷酸甘油激酶(PGK)啟動子。在一些實施例中，啟動子係選自由以下組成之群：雞 β-肌動蛋白(CBA)啟動子、EF-1α 啟動子及 EF-1α 短啟動子。在一些實施例中，啟動子包含選自 SEQ ID NO: 3005-3008 中任一者之序列或與其至少 95%一致之序列。

【0174】 在一些實施例中，本文所述之 AAV 轉移盒包含增強子。增強子可為例如 CMV 增強子。在一些實施例中，增強子包含 SEQ ID NO: 3009 之序列或與其至少 95%一致之序列。

【0175】 可用於本文所述之 AAV 轉移盒中之例示性組織特異性啟動子及增強子之非限制性列表包括：HMG-COA 還原酶啟動子；固醇調控元件 1 (SRE-1)；磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)啟動子；人類 C-反應蛋白(CRP)啟動子；人類葡萄糖激酶啟動子；膽固醇 7-α 羥化酶(CYP-7)啟動子；β-半乳糖苷酶 α-2,6 唾液酸轉移酶啟動子；胰島素樣生長因子結合蛋白(IGFBP-1)啟動子；醛醇縮酶 B 啟動子；人類運鐵蛋白啟動子；I 型膠原啟動子；前列腺酸磷酸酶(PAP)啟動子；前列腺分泌蛋白 94 (PSP 94)啟動子；前列腺特異性抗原複合物啟動子；人類腺激

肽釋放酶基因啟動子(hgt-1)；肌細胞特異性增強子結合因子 MEF-2；肌肉肌酸激酶啟動子；胰臟炎相關之蛋白質啟動子(PAP)；彈性蛋白酶 1 轉錄增強子；胰臟特異性澱粉酶及彈性蛋白酶增強子啟動子；胰臟膽固醇酯酶基因啟動子；子宮球蛋白啟動子；膽固醇側鏈裂解(SCC)啟動子；γ-γ 烯醇酶(神經元特異性烯醇酶，NSE)啟動子；神經纖絲重鏈(NF-H)啟動子；人類 CGL-1/顆粒酶 B 啟動子；末端去氧轉移酶(TdT)、λ5、VpreB 及 lck (淋巴球特異性酪胺酸蛋白激酶 p561ck)啟動子；人類 CD2 啟動子及其 3'轉錄增強子；人類 NK 及 T 細胞特異性活化(NKG5)啟動子；pp60c-src 酪胺酸激酶啟動子；器官特異性新抗原(OSN) mw 40 kDa (p40)啟動子；結腸特異性抗原-P 啟動子；人類 α-乳清蛋白啟動子；磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)啟動子、HER2/neu 啟動子、酪蛋白啟動子、IgG 啟動子、絨毛膜胚胎抗原啟動子、彈性蛋白酶啟動子、膽色素原去胺酶啟動子、胰島素啟動子、生長激素因子啟動子、酪胺酸羥化酶啟動子、白蛋白啟動子、甲胎蛋白啟動子、乙醯基-膽鹼受體啟動子、醇去氫酶啟動子、α 或 β 球蛋白啟動子、T 細胞受體啟動子、骨鈣化素啟動子、IL-2 啟動子、IL-2 受體啟動子、乳清(wap)啟動子及 II 類 MHC 啟動子。

轉殖基因

【0176】　本文所述之 AAV 轉移盒包含用於在靶細胞中表現之轉殖基因。

【0177】　轉殖基因可為任何相關異源核酸序列。該等核酸可包括編碼多肽之核酸，該等多肽包括治療性(例如用於醫學或獸醫用途)或免疫原性(例如用於疫苗)多肽或 RNA。替代地，核酸可編碼反義核酸、核酶、影響剪接體介導之剪接/隨機剪接之 RNA、調介基因沈默之干擾 RNA (RNAi，包括 siRNA、shRNA 或 miRNA)以及其他非轉譯 RNA。在一些實施例中，核酸序列可指導基因編輯。舉例而言，核酸可編碼基因編輯分子，例如嚮導 RNA 或核酸酶。在一些實施例中，核酸可編碼鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、TALEN (轉錄活化劑樣效應物核酸

酶)、NgAgo (農桿菌核酸內切酶)、SGN (結構導向核酸內切酶)或 RGN (RNA 導向核酸酶，例如 Cas9 核酸酶或 Cpf1 核酸酶)。在一些實施例中，核酸可與宿主染色體上之基因座共用同源性並重組。此方法可用於例如校正宿主細胞中之遺傳缺陷。

【0178】 本揭示案之病毒載體提供將轉殖基因遞送至寬範圍之細胞(包括分裂細胞及非分裂細胞)中之手段。病毒載體可用於將轉殖基因遞送至活體外細胞，例如，以產生活體外多肽或用於離體基因療法。病毒載體另外可用於將轉殖基因遞送至有需要之個體，例如以表現免疫原性或治療性多肽或功能性 RNA 之方法中。以此方式，多肽或功能性 RNA 可在個體之活體內產生。個體可能需要多肽之原因在於，個體缺乏該多肽。此外，該方法可實踐之原因在於，個體中多肽或功能性 RNA 之產生可賦予一些有益之效應。如本文所用之術語「功能性 RNA」係指在細胞中具有一或多種功能之任何非編碼 RNA 序列，例如前段中所述之彼等 RNA 序列。

【0179】 病毒載體亦可用於遞送核酸，以在經培養細胞或個體中產生相關多肽或功能性 RNA (例如，將個體用作生物反應器來產生多肽或觀察功能性 RNA 對個體之效應，例如與篩選方法結合)。

【0180】 一般而言，本揭示案之病毒載體可用於遞送編碼多肽或功能性 RNA 之轉殖基因，以治療及/或預防遞送治療性多肽或功能性 RNA 係有益之任何疾病狀態。

【0181】 在一些實施例中，轉殖基因可用於治療 NPC1。在一些實施例中，轉殖基因編碼 NPC1 蛋白。NPC1 蛋白可為例如人類 NPC1 蛋白。在一些實施例中，NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 90%一致、至少 95%一致或至少 98%一致之序列。在一些實施例中，NPC1 蛋白包含表 9 中所列出之一或多個單核苷酸變化(基於 SEQ ID NO: 3001 或 3020 編號)。在一些實施例中，NPC1 蛋白

係人類 NPC1 蛋白之截短形式。在一些實施例中，NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列，或與其至少 90%一致、至少 95%一致、至少 96%一致、至少 97%一致、至少 98%一致或至少 99%一致之序列。在一些實施例中，NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3020 之序列，或與其至少 90%一致、至少 95%一致、至少 96%一致、至少 97%一致、至少 98%一致或至少 99%一致之序列。在一些實施例中，NPC1 蛋白包含具有表 9 中所列出之一或多個單核苷酸變化之 SEQ ID NO: 3001 或 3020 之序列。在一些實施例中，NPC1 蛋白具有如 UniProt 登錄號 O15118 中所示之序列，該 UniProt 登錄號整個以引用方式併入本文中。

【0182】 在一些實施例中，轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列，或與其至少 90%一致、至少 95%一致、至少 96%一致、至少 97%一致、至少 98%一致或至少 99%一致之序列。在一些實施例中，轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列，或相對於其具有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、26 個、27 個、28 個、29 個、30 個或更多個核酸變化之序列。在一些實施例中，轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3001 之胺基酸序列。在一些實施例中，轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3020 之胺基酸序列。

表 9：NPC1 變異體序列

【0183】 位置編號基於 SEQ ID NO: 3001 或 SEQ ID NO: 3020。

位置	突變	位置	突變	位置	突變
63	C→R	691	P→L	1012	G→D
74	C→Y	695	L→V	1015	G→V
92	Q→R	700	D→N	1016	H→R
113	C→R	703	F→S	1023	V→G
137	T→M	724	L→P	1034	G→R
151	S→G	727	V→F	1035	A→V
166	P→S	734	S→I	1036	T→K
177	C→G	742	E→K	1036	T→M
177	C→Y	745	A→E	1049	A→V

215	H→R	754	M→K	1054	A→T
222	N→S	757	V→A	1059	R→Q
231	V→G	763	F→L	1061	I→T
237	P→S	767	A→V	1062	A→V
242	D→H	775	Q→P	1066	T→N
242	D→N	789	R→C	1087	F→L
247	C→Y	789	R→G	1088	Y→C
248	G→V	825	Y→C	1089	E→K
272	M→R	849	S→I	1094	I→T
333	G→D	858	I→V	1097	D→N
372	R→W	862	Q→L	1137	N→I
378	V→A	865	S→L	1140	G→V
380	L→F	871	Y→C	1142	M→T
381	W→C	873	V→A	1150	N→K
388	A→P	874	D→V	1156	N→I
389	R→C	888	P→S	1156	N→S
401	P→T	889	V→M	1165	V→M
404	R→P	890	Y→C	1167	F→L
404	R→Q	899	Y→D	1168	C→Y
404	R→W	910	G→S	1174	A→V
433	P→L	917	D→Y	1186	R→H
434	P→L	926	A→T	1189	E→G
434	P→S	927	A→V	1205	T→K
451	E→K	928	Q→P	1205	T→R
472	L→P	929	L→P	1212	V→L
473	S→P	934	R→Q	1213	L→F
474	P→L	940	S→L	1213	L→V
479	C→Y	942	W→C	1216	A→V
509	Y→S	943	I→M	1220	I→T
510	H→P	944	D→N	1224	F→L
511	T→M	945	D→N	1236	G→E
512	H→R	948	D→H	1240	G→R
518	R→Q	948	D→N	1249	S→G
518	R→W	948	D→Y	1266	R→Q
521	A→S	950	V→M		
537	F→L	954	S→L		
543	P→L	956	C→Y		
574	T→K	958	R→L		
576	K→R	958	R→Q		
605	A→V	959	V→E		
612	E→D	961-966	NITDQF→S		

615	R→C	961	N→S		
615	R→L	968	N→S		
631	M→R	971	V→G		
640	G→R	976	C→R		
642	M→I	978	R→C		
652	S→W	986	G→S		
660	G→S	992	G→A		
664	V→M	992	G→R		
666	S→N	992	G→W		
670	C→W	996	M→R		
673	G→V	1004	S→L		
684	L→F	1007	P→A		

多聚腺苷酸化(聚 A)信號

【0184】 多聚腺苷酸化信號係在幾乎所有的哺乳動物基因中發現之核苷酸序列且控制一串約 200 個腺苷殘基(聚(A)尾)添加至基因轉錄物之 3'端。聚(A)尾有助於 mRNA 穩定性，且缺少聚(A)尾之 mRNA 會迅速降解。亦有證據表明，聚(A)尾之存在藉由影響轉譯之起始而對 mRNA 之可轉譯性有積極之貢獻。

【0185】 在一些實施例中，本揭示案之 AAV 轉移盒包含多聚腺苷酸化信號。多聚腺苷酸化信號可選自猿猴病毒 40 (SV40)、α-球蛋白、β-球蛋白、人類膠原、人類生長激素(hGH)、多瘤病毒、人類生長激素(hGH)及牛生長激素(bGH)之多聚腺苷酸化信號。在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號係 SV40 多聚腺苷酸化信號。在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號係 rBG 多聚腺苷酸化信號。在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號包含 SEQ ID NO: 3012 或 SEQ ID NO: 3013 之序列。在一些實施例中，多聚腺苷酸化信號包含與 SEQ ID NO: 3012 或 SEQ ID NO: 3013 之序列至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致之序列。

填充序列

【0186】 AAV 載體通常接受具有通常為約 4 kb 至約 5.2 kb 或稍大一些之確定大小範圍之 DNA 插入。因此，對於較短之轉殖基因序列，在插入片段中可能需

要包括額外核酸以達成 AAV 載體可接受之所需長度。因此，在一些實施例中，本揭示案之 AAV 轉移盒可包含填充序列。填充序列可為例如長度介於 1-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60、60-75、75-100、100-150、150-200、200-250、250-300、300-400、400-500、500-750、750-1,000、1,000-1,500、1,500-2,000、2,000-2,500、2,500-3,000、3,000-3,500、3,500-4,000、4,000-4,500 至 4,500-5,000 個核苷酸之間之序列。填充序列可位於盒中任何期望之位置，使得其不妨礙載體之功能或活性。

內含子序列

【0187】 在一些實施例中，本揭示案之 AAV 轉移盒可包含內含子序列。與不含內含子序列之表現相比，內含子序列之納入可增強表現。在一些中，內含子序列可增加基因表現而不用作轉錄因子之結合位點。舉例而言，內含子序列可藉由影響轉錄速率、核輸出及轉錄物穩定性來增加轉錄物水準。在一些實施例中，內含子序列增加 mRNA 轉譯之效率。

【0188】 在一些實施例中，內含子序列係雜合或嵌合序列。在一些實施例中，內含子序列係自 SV40、β-球蛋白、雞 β-肌動蛋白、小鼠微小病毒(MVM)、IX 因子及/或人類 IgG (重鏈或輕鏈)中之一或多者之內含子序列分離或衍生而來。在一些實施例中，內含子序列係自 SV40 分離或衍生而來。在一些實施例中，內含子序列係嵌合的。在一些實施例中，內含子序列包含 SEQ ID NO: 3010 或 SEQ ID NO:3011 之序列，或與其至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致之序列。

【0189】 內含子序列可位於轉移盒中不干擾 AAV 載體產生之任何地方。舉例而言，在一些實施例中，內含子序列可位於啟動子與轉殖基因之間。

說明性 AAV 轉移盒

【0190】 在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)轉移盒包含 5’反向末端重複

(ITR)、啟動子、轉殖基因、多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。在一些實施例中，腺相關病毒(AAV)轉移盒包含 5’反向末端重複(ITR)、啟動子、內含子序列、轉殖基因、多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。在一些實施例中，轉殖基因編碼 NPC1 蛋白。在一些實施例中，AAV 轉移盒進一步包含增強子。在一些實施例中，AAV 轉移盒進一步包含內含子序列。

【0191】 在一些實施例中，5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003 之序列且 3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。在一些實施例中，增強子包含 SEQ ID NO: 3009 之序列。在一些實施例中，啟動子包含 SEQ ID NO: 3005-3008 中任一者之序列。在一些實施例中，內含子序列包含 SEQ ID NO: 3010 或 3011 之序列。在一些實施例中，轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列。在一些實施例中，聚 A 信號包含 SEQ ID NO: 3012 或 3013 之序列。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014-3019 中任一者之序列。

【0192】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、CBA 啟動子、SV40 內含子、編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因、SV40 多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、GUSB240 啟動子、嵌合內含子、編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因、rBG 多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、GUSB379 啟動子、SV40 內含子、編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因、rBG 多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、GUSB240 啟動子、嵌合內含子、編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因、SV40 多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、GUSB240 啟動子、SV40 內含子、編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因、SV40 多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。在一些實施例中，AAV 轉移盒包含 5’ ITR、CMV 增強子、HSVTK 啟動子、編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因、rBG 多聚腺苷酸化信號及 3’ ITR。

【0193】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含含有 SEQ ID NO: 3003 之序列之

5’ ITR、含有 SEQ ID NO: 3005 之序列之 CBA 啟動子、含有 SEQ ID NO: 3010 之序列之 SV40 內含子、編碼 NPC1 蛋白(SEQ ID NO: 3001)之轉殖基因、含有 SEQ ID NO: 3012 之 SV40 多聚腺苷酸化信號及含有 SEQ ID NO: 3004 之序列之 3’ ITR。

【0194】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含含有 SEQ ID NO: 3003 之序列之 5’ ITR、含有 SEQ ID NO: 3006 之序列之 GUSB240 啟動子、含有 SEQ ID NO: 3011 之嵌合內含子、編碼 NPC1 蛋白(SEQ ID NO: 3001)之轉殖基因、含有 SEQ ID NO: 3013 之 rBG 多聚腺苷酸化信號及含有 SEQ ID NO: 3004 之序列之 3’ ITR。

【0195】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含含有 SEQ ID NO: 3003 之序列之 5’ ITR、含有 SEQ ID NO: 3006 之 GUSB379 啟動子、含有 SEQ ID NO: 3010 之序列之 SV40 內含子、編碼 NPC1 蛋白(SEQ ID NO: 3001)之轉殖基因、含有 SEQ ID NO: 3013 之序列之 rBG 多聚腺苷酸化信號及含有 SEQ ID NO: 3004 之序列之 3’ ITR。

【0196】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含含有 SEQ ID NO: 3003 之序列之 5’ ITR、含有 SEQ ID NO: 3007 之 GUSB240 啟動子、含有 SEQ ID NO: 3011 之序列之嵌合內含子、編碼 NPC1 蛋白(SEQ ID NO: 3001)之轉殖基因、含有 SEQ ID NO: 3012 之 SV40 多聚腺苷酸化信號及含有 SEQ ID NO: 3004 之序列之 3’ ITR。

【0197】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含含有 SEQ ID NO: 3003 之序列之 5’ ITR、含有 SEQ ID NO: 3006 之 GUSB240 啟動子、含有 SEQ ID NO: 3010 之序列之 SV40 內含子、編碼 NPC1 蛋白(SEQ ID NO: 3001)之轉殖基因、含有 SEQ ID NO: 3012 之 SV40 多聚腺苷酸化信號及含有 SEQ ID NO: 3004 之序列之 3’ ITR。

【0198】 在一些實施例中，AAV 轉移盒包含含有 SEQ ID NO: 3003 之序列之 5’ ITR、CMV 增強子、含有 SEQ ID NO: 3008 之 HSVTK 啟動子、編碼 NPC1 蛋

白(SEQ ID NO: 3001)之轉殖基因、含有 SEQ ID NO: 3013 之序列之 rBG 多聚腺苷酸化信號及含有 SEQ ID NO: 3004 之序列之 3' ITR。

【0199】 在一些實施例中，核酸包含 AAV 轉移盒。在一些實施例中，核酸包含轉殖基因，其中轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3001 之胺基酸序列。在一些實施例中，核酸包含轉殖基因，其中轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3020 之胺基酸序列。在一些實施例中，核酸自 5'至 3'包含 5'反向末端重複(ITR)；啟動子；轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3' ITR；其中轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3001 或 SEQ ID NO: 3020 之胺基酸序列。在一些實施例中，核酸自 5'至 3'包含 5'反向末端重複(ITR)；啟動子；轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3' ITR；其中核酸包含內含子序列；其中轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3001 或 SEQ ID NO: 3020 之胺基酸序列。在一些實施例中，核酸自 5'至 3'包含 5'反向末端重複(ITR)；雞 β-肌動蛋白啟動子；轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3' ITR；其中轉移盒包含內含子序列；其中轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3001 或 SEQ ID NO: 3020 之胺基酸序列。在一些實施例中，核酸自 5'至 3'包含 5'反向末端重複(ITR)；啟動子；內含子序列；轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3' ITR；其中轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3001 或 SEQ ID NO: 3020 之胺基酸序列。在一些實施例中，核酸自 5'至 3'包含 5'反向末端重複(ITR)；雞 β-肌動蛋白啟動子；內含子序列；轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3' ITR；其中轉殖基因編碼 SEQ ID NO: 3001 或 SEQ ID NO: 3020 之胺基酸序列。本文所述之 AAV 轉移盒可使用標準分子生物學技術納入載體(例如質體或杆狀病毒質體)中。載體(例如質體或杆狀病毒質體)可進一步包含一或多種在 AAV 產生期間使用之遺傳元件，包括例如 AAV rep 及 cap 基因及輔助病毒蛋白序列。

產生病毒載體之方法

【0200】 本文亦提供產生病毒載體之方法。在一些實施例中，產生逃避中和

抗體之 AAV 載體之方法包括：a)鑒別出在 AAV 衣殼蛋白次單元或蛋白質衣殼上形成三維抗原足跡之接觸胺基酸殘基；b)產生包含(a)中所鑒別出之接觸胺基酸殘基之胺基酸取代之 AAV 衣殼蛋白次單元文庫；c)產生包含(b)之 AAV 衣殼蛋白次單元文庫之衣殼蛋白次單元之 AAV 顆粒；d)使(c)之 AAV 顆粒與細胞在可進行感染及複製之條件下接觸；e)選擇可完成至少一個感染週期且複製至與對照 AAV 顆粒相似之效價之 AAV 顆粒；f)使(e)中所選之 AAV 顆粒與中和抗體及細胞在可進行感染及複製之條件下接觸；及 g)選擇未經(f)之中和抗體中和之 AAV 顆粒。用於鑒別接觸胺基酸殘基之方法之非限制性實例包括肽抗原決定基定位及/或低溫電子顯微術。

【0201】 解析及鑒別三維抗原足跡內之抗體接觸殘基允許經由隨機、合理及/或簡併誘變對其進行後續修飾以產生逃避抗體之 AAV 蛋白質衣殼及/或衣殼蛋白次單元，其可經由進一步選擇及/或篩選來鑒別。

【0202】 因此，在一些實施例中，產生逃避中和抗體之 AAV 載體之方法包括：a)鑒別出在 AAV 衣殼蛋白次單元及/或蛋白質衣殼上形成三維抗原足跡之接觸胺基酸殘基；b)藉由隨機、合理及/或簡併誘變產生包含(a)中所鑒別出之接觸胺基酸殘基之胺基酸取代之 AAV 衣殼蛋白次單元；c)產生包含(b)之 AAV 衣殼蛋白次單元之衣殼蛋白次單元之 AAV 顆粒；d)使(c)之 AAV 顆粒與細胞在可進行感染及複製之條件下接觸；e)選擇可完成至少一個感染週期且複製至與對照 AAV 顆粒相似之效價之 AAV 顆粒；f)使(e)中所選之 AAV 顆粒與中和抗體及細胞在可進行感染及複製之條件下接觸；及 g)選擇未經(f)之中和抗體中和之 AAV 顆粒。

【0203】 用於鑒別接觸胺基酸殘基之方法之非限制性實例包括肽抗原決定基定位及/或低溫電子顯微術。藉由隨機、合理及/或簡併誘變產生包含接觸胺基酸殘基之胺基酸取代之 AAV 衣殼蛋白次單元的方法為此項技術中已知。

【0204】 此綜合方法提供可應用於修飾任何 AAV 蛋白質衣殼及/或衣殼蛋白次單元之平臺技術。此平臺技術之應用產生衍生自原始 AAV 衣殼蛋白次單元模板之 AAV 抗原變異體且不損失轉導效率。作為一個優點及益處，此技術之應用將擴大有資格接受 AAV 載體基因療法之患者隊列。

【0205】 在一些實施例中，產生病毒載體之方法包括向細胞提供：(a)包含至少一個 TR 序列(例如 AAV TR 序列)之核酸模板，及(b)足以使核酸模板複製並殼體化成 AAV 蛋白質衣殼之 AAV 序列(例如編碼 AAV 衣殼次單元之 AAV rep 序列及 AAV cap 序列)。視情況地，核酸模板進一步包含至少一個異源核酸序列。在一些實施例中，核酸模板包含兩個 AAV ITR 序列，該兩個 AAV ITR 序列位於異源核酸序列(若存在)之 5'及 3'，但無需與其直接鄰接。

【0206】 核酸模板以及 AAV rep 及 cap 序列係在使得在細胞中產生包含包裝在 AAV 蛋白質衣殼內之核酸模板之病毒載體之條件下提供。該方法可進一步包括自細胞收集病毒載體之步驟。病毒載體可自培養基及/或藉由溶解細胞來收集。

【0207】 細胞可為容許 AAV 病毒複製之細胞。可採用此項技術中已知之任一適宜細胞。在一些實施例中，細胞係哺乳動物細胞。作為另一選擇，細胞可為提供自複製缺陷型輔助病毒缺失之功能之反式互補包裝細胞株，例如 293 細胞或其他 E1a 反式互補細胞。

【0208】 AAV 複製及衣殼蛋白次單元序列可藉由此項技術中已知之任一方法提供。目前方案通常在單一質體上表現 AAV rep/cap 基因。AAV 複製及包裝序列無需一起提供，但其一起提供可能較為方便。AAV rep 及/或 cap 序列可由任一病毒或非病毒載體提供。舉例而言，rep/cap 序列可由雜合腺病毒或皰疹病毒載體提供(例如插入缺失腺病毒載體之 E1a 或 E3 區中)。亦可採用 EBV 載體來表現 AAV cap 及 rep 基因。此方法之一個優點在於，EBV 載體為游離型，但在整個連續細胞分裂中將維持高拷貝數(即作為染色體外元件穩定整合至細胞中，稱

為「基於 EBV 之核游離基因體」，參見 Margolski, (1992) Curr. Top. Microbiol. Immun. 158:67)。

【0209】 作為另一替代，rep/ cap 序列可穩定納入細胞中。

【0210】 通常，AAV rep/ cap 序列將不側接 TR，以防止該等序列之拯救及/或包裝。

【0211】 核酸模板可使用此項技術中已知之任一方法提供至細胞。舉例而言，模板可由質體或病毒載體供應。在一些實施例中，核酸模板係由皰疹病毒或腺病毒載體提供(例如插入缺失腺病毒之 E1a 或 E3 區中)。作為另一說明，Palombo 等人(1998) J. Virology 72:5025 闡述攜帶側接有 AAV TR 之報導基因之杆狀病毒載體。亦可採用 EBV 載體來遞送模板，如上文關於 rep/cap 基因所述。

【0212】 在一些實施例中，核酸模板係藉由使 rAAV 病毒複製來提供。在一些實施例中，包含核酸模板之 AAV 原病毒穩定整合至細胞核中。

【0213】 為提高病毒效價，可向細胞提供促進產生性 AAV 感染之輔助病毒功能(例如腺病毒或皰疹病毒)。AAV 複製所必需之輔助病毒序列為此項技術中已知。通常，該等序列將由輔助腺病毒或皰疹病毒載體提供。替代地，腺病毒或皰疹病毒序列可由另一非病毒或病毒載體提供，例如作為攜帶促進有效 AAV 產生之所有輔助基因之非感染性腺病毒微質體，如 Ferrari 等人(1997) Nature Med. 3: 1295 及美國專利第 6,040,183 號及第 6,093,570 號所述。

【0214】 此外，輔助病毒功能可由包裝細胞提供，且輔助序列包埋於染色體中或維持為穩定的染色體外元件。通常，輔助病毒序列無法包裝至 AAV 病毒粒子中，例如不側接 ITR。

【0215】 熟習此項技術者應了解，在單一輔助構築體上提供 AAV 複製及衣殼蛋白次單元序列以及輔助病毒序列(例如腺病毒序列)可為有利的。此輔助構築體可為非病毒或病毒性構築體。作為一個非限制性說明，輔助構築體可為包含 AAV

rep/cap 基因之雜合腺病毒或雜合皰疹病毒。

【0216】 在一些實施例中，AAV rep/cap 序列及腺病毒輔助序列係由單一腺病毒輔助載體供應。此載體另外可進一步包含核酸模板。AAV rep/cap 序列及/或 rAAV 模板可插入腺病毒之缺失區域(例如 E1a 或 E3 區)中。

【0217】 在一些實施例中，AAV rep/cap 序列及腺病毒輔助序列係由單一腺病毒輔助載體供應。根據此實施例，rAAV 模板可提供為質體模板。

【0218】 在一些實施例中，AAV rep/cap 序列及腺病毒輔助序列係由單一腺病毒輔助載體提供，且 rAAV 模板整合至細胞中作為原病毒。替代地，rAAV 模板係由作為染色體外元件(例如作為基於 EBV 之核游離基因體)維持在細胞內之 EBV 載體提供。

【0219】 在一些實施例中，AAV rep/cap 序列及腺病毒輔助序列係由單一輔助腺病毒提供。rAAV 模板可提供為單獨的複製病毒載體。舉例而言，rAAV 模板可由 rAAV 顆粒或第二重組腺病毒顆粒提供。

【0220】 根據前述方法，雜合腺病毒載體通常包含足以進行腺病毒複製及包裝之腺病毒 5'及 3'順式序列(即腺病毒末端重複及 PAC 序列)。AAV rep/cap 序列及(若存在) rAAV 模板包埋於腺病毒主鏈中且側接有 5'及 3'順式序列，以使得該等序列可包裝至腺病毒蛋白質衣殼中。如上文所述，腺病毒輔助序列及 AAV rep/cap 序列通常不側接 ITR，以使得該等序列不包裝至 AAV 病毒粒子中。Zhang 等人((2001) Gene Ther. 18:704-12)闡述包含腺病毒及 AAV rep 及 cap 基因二者之嵌合輔助病毒。

【0221】 皰疹病毒亦可用作 AAV 包裝方法中之輔助病毒。編碼 AAV Rep 蛋白之雜合皰疹病毒可有利地促進可縮放的 AAV 載體產生方案。已闡述表現 AAV-2 rep 及 cap 基因之 I 型雜合單純皰疹病毒(HSV-1)載體(Conway 等人(1999) Gene Therapy 6:986 及 WO 00/17377)。

【0222】 作為另一替代，病毒載體可在使用杆狀病毒載體遞送 rep/cap 基因及 rAAV 模板之昆蟲細胞中產生，如例如 Urabe 等人(2002) Human Gene Therapy 13: 1935-43 所述。

【0223】 可藉由此項技術中已知之任一方法獲得不含污染之輔助病毒之 AAV 載體原液。舉例而言，AAV 及輔助病毒可容易地基於大小來區分。AAV 亦可基於對肝素受質之親和力自輔助病毒分離(Zolotukhin 等人(1999) Gene Therapy 6:973)。可使用缺失的複製缺陷型輔助病毒，以使得任一污染之輔助病毒不能複製。作為另一替代，可採用缺少晚期基因表現之輔助腺病毒，此乃因僅需要腺病毒早期基因表現來調介 AAV 病毒之包裝。晚期基因表現缺陷之腺病毒突變體為此項技術中已知(例如 ts100K 及 ts149 腺病毒突變體)。

重組病毒載體

【0224】 本文所述之病毒載體可用於將核酸活體外、離體及活體內遞送至細胞。具體而言，病毒載體可有利地用於將核酸遞送或轉移至動物(包括哺乳動物)細胞。因此，在一些實施例中，核酸可經本文所述之蛋白質衣殼殼體化。在一些實施例中，核酸係轉移盒。在一些實施例中，轉移盒包含載體基因體(例如 5' ITR、轉殖基因及 3' ITR)。在一些實施例中，核酸係 AAV 轉移盒。

【0225】 由病毒載體遞送之轉移盒序列可為任何相關異源核酸序列。相關核酸包括編碼多肽之核酸，該等多肽包括治療性(例如用於醫學或獸醫用途)或免疫原性(例如用於疫苗)多肽或 RNA。在一些實施例中，轉移盒包含 5' ITR 及 3' ITR。在一些實施例中，轉移盒包含 5' ITR、轉殖基因及 3'ITR。在一些實施例中，轉殖基因編碼治療蛋白或 RNA。

【0226】 治療性多肽包括(但不限於)囊性纖維化跨膜調控蛋白(CFTR)、肌肉萎縮蛋白(包括微小肌肉萎縮蛋白及微肌肉萎縮蛋白，例如參見 Vincent 等人(1993) Nature Genetics 5: 130；美國專利公開案第 2003/017131 號；國際公開案

WO/2008/088895；Wang 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 1 3714-13719 (2000)；及 Gregorevic 等人，Mol. Ther. 16:657-64 (2008))、肌肉生長抑制素前肽、濾泡抑素、11 型活化素可溶性受體、IGF-1、載脂蛋白如 apoA (apoA1、apoA2、apoA4、apoA-V)、apoB (apoB100、ApoB48)、apoC (apoCI、apoCII、apoCIII、apoCIV)、apoD、apoE、apoH、apoL、apo(a)、抗發炎多肽(例如 IκB 顯性突變體)、類澱粉 β、τ、肌長蛋白、肌營養相關蛋白(Tinsley 等人(1996) Nature 384:349)、微小肌營養相關蛋白、凝血因子(例如 VIII 因子、IX 因子、X 因子等)、促紅血球生成素、血管抑素、內皮抑素、過氧化氫酶、酪胺酸羥化酶、超氧化物歧化酶、瘦素、LDL 受體、脂蛋白脂酶、顆粒蛋白前體、鳥胺酸胺甲醯基轉移酶、β-球蛋白、α-球蛋白、血影蛋白、α-1-抗胰蛋白酶、腺苷去胺酶、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶、β-葡萄糖腦苷脂酶、巴藤素、鞘磷脂酶、溶酶體己糖胺酶 A、具支鏈酮酸去氫酶、共濟蛋白、RP65 蛋白、細胞介素(例如 α-干擾素、β-干擾素、γ-干擾素、介白素-2、介白素-4、α 突觸核蛋白、帕金蛋白、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子、淋巴毒素及諸如此類)、肽生長因子、神經營養因子及激素(例如生長激素、胰島素、胰島素樣生長因子 1 及 2、血小板源性生長因子、表皮生長因子、纖維母細胞生長因子、神經生長因子、神經營養因子-3 及-4、腦源神經營養因子、骨形態發生蛋白[包括 RANKL 及 VEGF]、神經膠質源性生長因子、轉化生長因子-α 及-β 及諸如此類)、亨廷素(huntingin)、溶酶體酸性 α-葡萄糖苷酶、艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶、N-磺基葡萄糖胺磺基水解酶、α-半乳糖苷酶 A、受體(例如腫瘤壞死生長因子可溶性受體)、S100A1、泛素蛋白連接酶 E3、小清蛋白、6 型腺苷酸環化酶、調節鈣處置之分子(例如 $SERCA_{2A}$、PP1 及其片段之抑制劑 1 [例如 WO 2006/029319 及 WO 2007/100465])、實現 2 型 G-蛋白偶聯受體激酶敲低之分子(例如截短的組成型活性 bARKct)、抗發炎因子(例如 IRAP)、抗肌肉生長抑制素蛋白、天冬醯轉移酶、單株抗體(包括單鏈單株抗體；例示性 Mab 係

Herceptin® Mab)、神經肽及其片段(例如加蘭肽(galanin)、神經肽 Y (參見 U.S. 7,071,172))、血管生成抑制劑(例如血管抑制素及其他 VEGF 抑制劑，例如血管抑制素 2 [參見 WO JP2006/073052])。其他說明性異源核酸序列編碼自殺基因產物(例如胸苷激酶、胞嘧啶去胺酶、白喉毒素及腫瘤壞死因子)、增強或抑制宿主因子轉錄之蛋白質(例如連接至轉錄增強子或抑制元件之核酸酶死亡 Cas9、連接至轉錄增強子或抑制元件之鋅指蛋白、連接至轉錄增強子或抑制元件之轉錄活化劑樣(TAL)效應物)、賦予癌症療法中所用之藥物抗性之蛋白質、腫瘤抑制基因產物(例如 p53、Rb、Wt-1)、TRAIL、FAS 配位體及在有需要之個體中具有治療效應之任何其他多肽。AAV 載體亦可用於遞送單株抗體及抗體片段，例如針對肌肉生長抑制素之抗體或抗體片段(例如，參見 Fang 等人，Nature Biotechnology 23:584-590 (2005))。編碼多肽之異源核酸序列包括編碼報導基因多肽(例如酶)之彼等核酸序列。報導基因多肽為此項技術中已知且包括(但不限於)綠色螢光蛋白、β-半乳糖苷酶、鹼性磷酸酶、螢光素酶及氯黴素乙醯基轉移酶基因。

【0227】 視情況地，異源核酸編碼分泌多肽(例如在其天然狀態下為分泌多肽或已經改造為分泌(例如藉由與如此項技術中已知之分泌信號序列可操作締合)之多肽)。

【0228】 替代地，在一些實施例中，異源核酸可編碼反義核酸、核酶(例如如美國專利第 5,877,022 號中所述)、實現剪接體介導之剪接/隨機剪接之 RNA (參見 Puttaraju 等人(1999) Nature Biotech. 17:246；美國專利第 6,013,487 號；美國專利第 6,083,702 號)、干擾 RNA (RNAi，包括調介基因沈默之 siRNA、shRNA 或 miRNA) (參見 Sharp 等人(2000) Science 287:2431)及其他非轉譯 RNA，例如「嚮導」RNA (Gorman 等人(1998) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95 :4929；授予 Yuan 等人之美國專利第 5,869,248 號)及諸如此類。例示性非轉譯 RNA 包括針對多重抗藥性(MDR)基因產物之 RNAi (例如用於治療及/或預防腫瘤及/或投與心臟以預

防化學療法之損傷)、針對肌肉生長抑制素之 RNAi (例如用於杜興氏肌營養不良症(Duchenne muscular dystrophy))、針對 VEGF 之 RNAi (例如用於治療及/或預防腫瘤)、針對受磷蛋白之 RNAi (例如用於治療心血管疾病，例如參見 Andino 等人，J. Gene Med. 10: 132-142 (2008)及 Li 等人，Acta Pharmacol Sin. 26:51-55 (2005))；受磷蛋白抑制性或顯性-陰性分子，例如受磷蛋白 S16E (例如用於治療心血管疾病，例如參見 Hoshijima 等人，Nat. Med. 8:864-871 (2002))、針對腺苷激酶之 RNAi (例如用於癲癇)及針對病原體生物體及病毒之 RNAi (例如 B 型及/或 C 型肝炎病毒、人類免疫缺失病毒、CMV、單純皰疹病毒、人類乳頭瘤病毒等)。

【0229】　此外，可遞送指導選擇式剪接之核酸序列。為進行說明，與肌肉萎縮蛋白外顯子 51 之 5'及/或 3'剪接位點互補之反義序列(或其他抑制序列)可與 U1 或 U7 小核(sn) RNA 啟動子結合遞送以誘導此外顯子之跳躍。舉例而言，包含位於反義/抑制性序列之 5'之 U1 或 U7 snRNA 啟動子之 DNA 序列可在經修飾之蛋白質衣殼中包裝並遞送。

【0230】　在一些實施例中，可遞送指導基因編輯之核酸序列。舉例而言，核酸可編碼嚮導 RNA。在一些實施例中，嚮導 RNA 係包含 crRNA 序列及 tracrRNA 序列之單嚮導 RNA (sgRNA)。在一些實施例中，核酸可編碼核酸酶。在一些實施例中，核酸酶係鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、TALEN (轉錄活化劑樣效應物核酸酶)、NgAgo (農桿菌核酸內切酶)、SGN (結構導向核酸內切酶)、RGN (RNA 導向核酸酶)或其經修飾或截短變異體。在一些實施例中，RNA 導向核酸酶係 Cas9 核酸酶、Cas12(a)核酸酶(Cpf1)、Cas12b 核酸酶、Cas12c 核酸酶、TrpB 樣核酸酶、Cas13a 核酸酶(C2c2)、Cas13b 核酸酶或其經修飾或截短變異體。在一些實施例中，Cas9 核酸酶係自化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)或金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)分離或衍生而來。

【0231】 在一些實施例中，可遞送指導基因敲低之核酸序列。舉例而言，核酸序列可編碼 siRNA、shRNA、微小 RNA 或反義核酸。病毒載體亦可包含與宿主染色體上之基因座共用同源性且與其重組之異源核酸。此方法可用於例如校正宿主細胞中之遺傳缺陷。

【0232】 亦提供表現例如用於疫苗接種之免疫原性多肽之病毒載體。核酸可編碼此項技術中已知之任何相關免疫原，包括(但不限於)人類免疫缺失病毒(HIV)、猿猴免疫缺失病毒(SIV)、流行性感冒病毒、HIV 或 SIV gag 蛋白、腫瘤抗原、癌症抗原、細菌抗原、病毒抗原及諸如此類之免疫原。

【0233】 使用細小病毒作為疫苗載體為此項技術中已知(例如，參見 Miyamura 等人(1994) Proc. Nat. Acad. Sci USA 91:8507；授予 Young 等人之美國專利第 5,916,563 號、授予 Mazzara 等人之美國專利第 5,905,040 號、美國專利第 5,882,652 號、授予 Samulski 等人之美國專利第 5,863,541 號)。抗原可呈遞於細小病毒衣殼中。

【0234】 替代地，抗原可自引入重組載體基因體中之異源核酸表現。在一些實施例中，如本文所述及/或如此項技術中已知之任一相關免疫原可由本文所述之病毒載體提供。

【0235】 免疫原性多肽可為適於引發免疫反應及/或保護個體免受感染及/或疾病之任一多肽，該感染及/或疾病包括(但不限於)微生物、細菌、原生動物、寄生蟲、真菌及/或病毒感染及疾病。舉例而言，免疫原性多肽可為正黏液病毒免疫原(例如流行性感冒病毒免疫原，例如流行性感冒病毒血球凝集素(HA)表面蛋白或流行性感冒病毒核蛋白或馬流行性感冒病毒免疫原)或慢病毒免疫原(例如馬感染性貧血病毒免疫原、猿猴免疫缺失病毒(SIV)免疫原或人類免疫缺失病毒(HIV)免疫原，例如 HIV 或 SIV 包膜 GP 160 蛋白、HIV 或 SIV 基質/衣殼蛋白及 HIV 或 SIV gag、pol 及 env 基因產物)。免疫原性多肽亦可為沙狀病毒免疫原

(例如拉沙熱病毒(Lassa fever virus)免疫原，例如拉沙熱病毒核衣殼蛋白及拉沙熱包膜糖蛋白)、痘病毒免疫原(例如牛痘病毒免疫原，例如牛痘 LI 或 L8 基因產物)、黃病毒免疫原(例如黃熱病毒免疫原或日本腦炎病毒(Japanese encephalitis virus)免疫原)、絲狀病毒免疫原(例如伊波拉病毒(Ebola virus)免疫原或馬堡病毒(Marburg virus)免疫原，例如 NP 及 GP 基因產物)、崩芽病毒免疫原(例如 RVFV、CCHF 及/或 SFS 病毒免疫原)或冠狀病毒免疫原(例如感染性人類冠狀病毒免疫原，例如人類冠狀病毒包膜糖蛋白或豬可傳播性胃腸炎病毒免疫原或鳥感染性支氣管炎病毒免疫原)。免疫原性多肽另外可為脊髓灰質炎免疫原、皰疹免疫原(例如 CMV、EBV、HSV 免疫原)、腮腺炎免疫原、麻疹免疫原、風疹免疫原、白喉毒素或其他白喉免疫原、百日咳抗原、肝炎(例如 A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎等)免疫原及/或此項技術中現在已知或後來鑒別為免疫原之任何其他疫苗免疫原。

【0236】 替代地，免疫原性多肽可為任何腫瘤或癌細胞抗原。視情況地，腫瘤或癌症抗原係在癌細胞之表面上表現。

【0237】 例示性癌細胞及腫瘤細胞抗原闡述於 S.A. Rosenberg (Immunity 10:281 (1991))中。其他說明性癌症及腫瘤抗原包括(但不限於)：BRCA1 基因產物、BRCA2 基因產物、gp100、酪胺酸酶、GAGE- 1/2、BAGE、RAGE、LAGE、NY-ESO-1、CDK-4、β-連環蛋白、MUM-1、半胱天冬酶-8、KIAA0205、HPVE、SART-1、FRAME、p15、黑色素瘤腫瘤抗原(Kawakami 等人(1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3515；Kawakami 等人(1994) J. Exp. Med., 180:347；Kawakami 等人(1994) Cancer Res. 54:3124)、MART-1、gp100、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、CEA、TRP-1、TRP-2、P-15、酪胺酸酶(Brichard 等人(1993) J Exp. Med. 178:489)；HER-2/neu 基因產物(美國專利第 4.968.603 號)、CA 125、LK26、FB5 (內皮唾液酸蛋白)、TAG 72、AFP、CA 19-9、NSE、DU-PAN-2、CA50、SPan-1、CA72-4、

HCG、STN (唾液醯基 Tn 抗原)、c-erbB-2 蛋白、PSA、L-CanAg、雌激素受體、牛乳球蛋白、p53 腫瘤抑制蛋白(Levine, (1993) Ann. Rev. Biochem. 62:623)；黏蛋白抗原(國際專利公開案第 WO 90/05142 號)；端粒酶；核基質蛋白；前列腺酸磷酸酶；乳頭瘤病毒抗原；及/或現在已知或後來發現之與以下癌症相關之抗原：黑色素瘤、腺癌、胸腺瘤、淋巴瘤(例如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤)、肉瘤、肺癌、肝癌、結腸癌、白血病、子宮癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌、腎癌、胰臟癌、腦癌及現在已知或後來鑒別之任何其他癌症或惡性疾患或其轉移(例如，參見 Rosenberg (1996) Ann. Rev. Med. 47:481-91)。

【0238】　作為另一替代，異源核酸可編碼合意地在活體外、離體或活體內在細胞中產生之任一多肽。舉例而言，可將病毒載體引入經培養之細胞及自其分離之所表現基因產物中。

【0239】　熟習此項技術者應理解，相關異源核酸可與適當控制序列可操作地締合。舉例而言，異源核酸可與表現控制元件(例如轉錄/轉譯控制信號、複製起點、多聚腺苷酸化信號、內部核糖體進入位點(IRES)、啟動子及/或增強子及諸如此類)可操作地締合。

【0240】　此外，調控相關異源核酸之表現可在轉錄後水準上、例如藉由根據選擇性阻斷特定位點之剪接活性(例如如 WO 2006/119137 中所述)之寡核苷酸、小分子及/或其他化合物之存在或不存在調控不同內含子之選擇性剪接來達成。

【0241】　熟習此項技術者應了解，根據期望水準及組織特異性表現，可使用多種啟動子/增強子元件。啟動子/增強子可為組成型或誘導型，此端視期望表現之模式而定。啟動子/增強子可為天然(native)或外源的且可為天然(natural)或合成序列。外源欲指在其中引入轉錄起始區之野生型宿主中未發現轉錄起始區。

【0242】　在一些實施例中，啟動子/增強子元件對於靶細胞或欲治療之個體可

為天然的。在一些實施例中，啟動子/增強子元件對於異源核酸序列可為天然的。啟動子/增強子元件通常經選擇以使得其在相關靶細胞中起作用。此外，在一些實施例中，啟動子/增強子元件係哺乳動物啟動子/增強子元件。啟動子/增強子元件可為組成型或誘導型。

【0243】　誘導型表現控制元件通常在期望對異源核酸序列之表現提供調控之彼等應用中係有利的。用於基因遞送之誘導型啟動子/增強子元件可為組織特異性或較佳啟動子/增強子元件，且包括肌肉特異性或較佳啟動子/增強子元件(包括心肌、骨骼肌及/或平滑肌特異性或較佳啟動子/增強子元件)、神經組織特異性或較佳啟動子/增強子元件(包括腦特異性或較佳啟動子/增強子元件)、眼特異性或較佳啟動子/增強子元件(包括視網膜特異性啟動子/增強子元件及角膜特異性啟動子/增強子元件)、肝特異性或較佳啟動子/增強子元件、骨髓特異性或較佳啟動子/增強子元件、胰臟特異性或較佳啟動子/增強子元件、脾特異性或較佳啟動子/增強子元件及肺特異性或較佳啟動子/增強子元件。其他誘導型啟動子/增強子元件包括激素誘導型元件及金屬誘導型元件。例示性誘導型啟動子/增強子元件包括(但不限於) Tet 開/關元件、RU486 誘導型啟動子、蛻皮激素誘導型啟動子、雷帕黴素(rapamycin)誘導型啟動子及金屬硫蛋白啟動子。

【0244】　在一些實施例(其中異源核酸序列在靶細胞中轉錄且然後轉譯)中，通常包括特異性起始信號以有效轉譯插入之蛋白質編碼序列。可包括 ATG 起始密碼子及相鄰序列之該等外源轉譯控制序列可具有多種來源，天然及合成的。

【0245】　本文所述之病毒載體提供將異源核酸遞送至寬範圍之細胞(包括分裂及非分裂細胞)中之方式。病毒載體可用於將相關核酸遞送至活體外細胞，例如以產生活體外多肽或用於離體基因療法。病毒載體另外可用於將核酸遞送至有需要之個體，例如以表現免疫原性或治療性多肽或功能性 RNA 之方法中。以此方式，多肽或功能性 RNA 可在個體之活體內產生。個體可能需要多肽之原因

在於，個體缺乏該多肽。此外，該方法可實踐之原因在於，個體中多肽或功能性 RNA 之產生可賦予一些有益之效應。

【0246】 病毒載體亦可用於在經培養細胞或個體中產生相關多肽或功能性 RNA (例如使用個體作為生物反應器以產生多肽或觀察功能性 RNA 對個體之效應，例如結合篩選方法)。

【0247】 一般而言，本文所述之病毒載體可用於遞送編碼多肽或功能性 RNA 之異源核酸以治療及/或預防遞送治療性多肽或功能性 RNA 有益之任何疾病狀態。說明性疾病狀態包括(但不限於)：囊性纖維化(囊性纖維化跨膜調控蛋白)及其他肺病、血友病 A (VIII 因子)、血友病 B (IX 因子)、地中海貧血(β-球蛋白)、貧血(促紅血球生成素)及其他血液病症。阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，GDF；腦啡肽酶)、多發性硬化(β-干擾素)、帕金森氏病(Parkinson's disease，神經膠質細胞株源性神經營養因子[GDNF])、亨廷頓氏病(Huntington's disease，移除重複之 RNAi)、康納丸氏病(Canavan's disease)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、癲癇(加蘭肽、神經營養因子)及其他神經病症、癌症(內皮抑素、血管抑素、TRAIL、FAS 配位體、細胞介素(包括干擾素)；RNAi (包括針對 VEGF 或多重抗藥性基因產物之 RNAi)、mir-26a [例如用於肝細胞癌])、糖尿病(胰島素)、肌營養不良(包括杜興氏肌肉萎縮症(Duchenne)，肌肉萎縮蛋白、微小肌肉萎縮蛋白、胰島素樣生長因子 I、肌聚糖[例如 a、β、γ]、針對肌靜力肌肉生長抑制素前肽之 RNAi、濾泡抑素、II 型活化素可溶性受體、抗發炎多肽(例如 IκB 顯性突變體)、肌長蛋白、肌營養相關蛋白、微小肌營養相關蛋白、針對肌肉萎縮蛋白基因中之剪接接合處以誘導外顯子跳躍之反義或 RNAi [例如，參見 WO/2003/095647]、針對 U7 snRNA 以誘導外顯子跳躍之反義[例如，參見 WO/2006/021724]及針對肌肉生長抑制素或肌肉生長抑制素前肽之抗體或抗體片段)及貝克氏肌強直性營養不良 1 或 2、面肩胛臂肌營養不良症(FSHD)、高歇氏病(葡萄糖腦苷脂酶)、赫

爾勒病(a-L-艾杜糖醛酸酶)、腺苷去胺酶缺陷(腺苷去胺酶)、肝糖儲積病(例如法佈瑞氏病[a-半乳糖苷酶]及龐貝氏病[溶酶體酸性 α-葡萄糖苷酶])及其他代謝失調、先天性肺氣腫(α-1-抗胰蛋白酶)、萊-尼二氏症候群(Lesch-Nyhan Syndrome，次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶)、尼曼-匹克病(鞘磷脂酶)、泰-薩二氏病(Tay-Sachs disease，溶酶體己糖胺酶 A)、額顳葉失智症、楓糖漿尿病(Maple Syrup Urine Disease，具支鏈酮酸去氫酶)、視網膜變性疾病(以及眼及視網膜之其他疾病；例如 PDGF 用於黃斑變性及/或血管抑制素或 VEGF 之其他抑制劑或治療/預防視網膜病症(例如在 I 型糖尿病中)之其他血管生成抑制劑)、實體器官(例如腦)之疾病(包括帕金森氏病[GDNF]、星細胞瘤[內皮抑素、血管抑素及/或針對 VEGF 之 RNAi]、神經膠母細胞瘤[內皮抑素、血管抑素及/或針對 VEGF 之 RNAi])、肝、腎、心臟(包括鬱血性心臟衰竭或外周動脈疾病(PAD)) (例如藉由遞送蛋白質磷酸酶抑制劑 I (I-1)及其片段(例如 IIC)、serca2a、調控受磷蛋白基因之鋅指蛋白、Barkct、[32-腎上腺素受體、2-腎上腺素受體激酶(BARK)、磷酸肌醇-3 激酶(PI3 激酶)、S100A1、小清蛋白、6 型腺苷酸環化酶、實現 2 型 G-蛋白偶聯受體激酶敲低之分子(例如截短的組成型活性 bARKct)；鈣調素(calsarcin)、針對受磷蛋白之 RNAi；受磷蛋白抑制性或顯性-陰性分子(例如受磷蛋白 S16E)等)、關節炎(胰島素樣生長因子)、關節病症(胰島素樣生長因子 1 及/或 2)、內膜增生(例如藉由遞送 enos、inos)、改良心臟移植之存活(超氧化物歧化酶)、AIDS (可溶性 CD4)、肌肉消瘦(胰島素樣生長因子 I)、腎缺陷(促紅血球生成素)、貧血(促紅血球生成素)、關節炎(抗發炎因子，例如 I RAP 及 TNFa 可溶性受體)、肝炎(a-干擾素)、LDL 受體缺陷(LDL 受體)、高胺血症(鳥胺酸胺甲醯基轉移酶)、克拉培氏病(Krabbe's disease，半乳糖腦苷脂酶)、巴騰氏病(Batten's disease)、脊腦共濟失調(包括 SCA1、SCA2 及 SCA3)、苯丙酮尿(苯丙胺酸羥化酶)、自體免疫疾病及諸如此類。本文所揭示之組合物及方法可進一步用於器官移植後以增加移

植之成功及/或減少器官移植或附加療法之負面副作用(例如藉由投與免疫抑制劑或抑制性核酸以阻斷細胞介素產生)。作為另一實例，骨形態發生蛋白(包括BNP 2、7 等、RANKL 及/或 VEGF)可與骨同種異體移植物一起投與，例如在癌症患者骨折或手術移除之後。

【0248】 在一些實施例中，本文所述之病毒載體可用於遞送編碼多肽或功能性 RNA 之異源核酸以治療及/或預防肝疾病或病症。肝疾病或病症可為例如原發性膽汁性肝硬化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、自體免疫肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、酒精性肝病、纖維化、黃疸、原發性硬化性膽道炎(PSC)、巴-克二氏症候群(Budd-Chiari syndrome)、血色素沈著症、威爾森氏病(Wilson's disease)、酒精性纖維化、非酒精性纖維化、肝脂肪變性、吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)、膽道閉鎖、α-1-抗胰蛋白酶缺陷、阿拉吉歐症候群(alagille syndrome)、進行性家族性肝內膽汁淤積、血友病 B、遺傳性血管性水腫(HAE)、同型接合家族性高膽固醇血症(HoFH)、異型接合家族性高膽固醇血症(HeFH)、馮吉爾克病(Von Gierke's Disease，GSD I)、血友病 A、甲基丙二酸血症、丙酸血症、高胱胺酸尿症、苯丙酮尿(PKU)、1 型酪胺酸血症、精胺酸酶 1 缺陷、精胺酸琥珀酸溶解酶缺陷、磷酸胺甲醯基酯合成酶 1 缺陷、1 型瓜胺酸血症、檸檬素缺陷、1 型克-納二氏症候群(Crigler-Najjar Syndrome Type 1)、胱胺酸病、法佈瑞氏病、1b 型肝糖儲積病、LPL 缺陷、N-乙醯麩胺酸合成酶缺陷、鳥胺酸胺甲醯基轉移酶缺陷、鳥胺酸移位酶缺陷、1 型原發性高草酸尿症或 ADA SCID。

【0249】 本文所述之組合物及方法亦可用於產生經誘導之多潛能幹細胞(iPS)。舉例而言，本文所述之病毒載體可用於將幹細胞相關之核酸遞送至非多潛能細胞，例如成人纖維母細胞、皮膚細胞、肝細胞、腎細胞、脂肪細胞、心臟細胞、神經細胞、上皮細胞、內皮細胞及諸如此類。

【0250】 與幹細胞相關之核酸編碼因子為此項技術中已知。該等與幹細胞及多潛能性相關之因子之非限制性實例包括 Oct-3/4、SOX 家族(例如 SOX 1、SOX2、SOX3 及/或 SOX 15)、Klf 家族(例如 Klfl、KHZ Klf4 及/或 Klf5)、Myc 家族(例如 C-myc、L-myc 及/或 N-myc)、NANOG 及/或 LIN28。

【0251】 亦可實踐本文所述之方法以治療及/或預防代謝失調，例如糖尿病(例如胰島素)、血友病(例如 IX 因子或 VIII 因子)、溶酶體儲積症(例如黏多糖沈積症，例如斯賴症候群[β-葡萄糖醛酸苷酶]、赫爾勒症候群[α-L-艾杜糖醛酸酶]、沙伊症候群[α-L-艾杜糖醛酸酶]、赫爾勒-沙伊二氏症候群[α-L-艾杜糖醛酸酶]、亨特氏症候群[艾杜糖醛酸硫酸酯酶]、聖菲利柏氏症候群 A [乙醯肝素硫酸酯酶]、B [N-乙醯葡萄糖胺酶]、C [乙醯基-CoA:α-葡萄胺糖苷乙醯基轉移酶]、D [N-乙醯葡萄糖胺 6-硫酸酯酶]、莫奇症候群 A [半乳糖硫酸酯硫酸酯酶]、B [β-半乳糖苷酶]、馬-拉二氏症候群[N-乙醯半乳糖胺-4-硫酸酯酶]等)、法佈瑞氏病(α-半乳糖苷酶)、高歇氏病(葡萄糖腦苷脂酶)或肝糖儲積症(例如龐貝氏病；溶酶體酸性 α-葡萄糖苷酶)。

【0252】 基因轉移對於理解疾病狀態及提供該等疾病狀態之療法具有重要用途。許多遺傳病之缺陷基因係已知且已經選殖。一般而言，上述疾病狀態分為兩類：缺陷狀態(通常為酶)，其通常以隱性方式遺傳；及不平衡狀態，其可涉及調控或結構蛋白，且通常以顯性方式遺傳。對於缺陷狀態之疾病，可使用基因轉移將正常基因帶入受侵襲之組織中進行替代治療，以及使用反義突變創建該疾病之動物模型。對於不平衡之疾病狀態，可使用基因轉移在模型系統中創建疾病狀態，然後可將其用於對抗疾病狀態。因此，如本文所述之病毒載體容許治療及/或預防遺傳病。

【0253】 本文所述之病毒載體亦可用於將功能性 RNA 在活體外或活體內提供至細胞。功能性 RNA 可為例如非編碼 RNA。在一些實施例中，功能性 RNA

在細胞中之表現可減少細胞對特定靶蛋白之表現。因此，可投與功能性 RNA 以減少有需要之個體中特定蛋白質之表現。在一些實施例中，功能性 RNA 在細胞中之表現可增加細胞對特定靶蛋白之表現。因此，可投與功能性 RNA 以增加有需要之個體中特定蛋白質之表現。在一些實施例中，功能性 RNA 之表現可調控細胞中特定靶 RNA 之剪接。因此，可投與功能性 RNA 以調控有需要之個體中特定 RNA 之剪接。在一些實施例中，細胞中功能性 RNA 之表現可調控細胞特定靶蛋白之功能。因此，可投與功能性 RNA 以調控有需要之個體中特定蛋白質之功能。亦可將功能性 RNA 活體外投與細胞以調控基因表現及/或細胞生理學，例如以最佳化細胞或組織培養系統或篩選方法。

【0254】　另外，如本文所述之病毒載體可用於診斷及篩選方法中，其中相關核酸在細胞培養系統或替代地基因轉殖動物模型中瞬時或穩定表現。

【0255】　病毒載體亦可用於多種非治療目的，包括(但不限於)用於評價基因靶向、清除、轉錄、轉譯等之方案中，如熟習此項技術者將明了。病毒載體亦可用於評估安全性(擴散、毒性、免疫原性等)之目的。例如，美國食品藥品管理局將該等資料視為臨床效能評估前監管審批流程之一部分。

【0256】　在一些實施例中，病毒載體可用於在個體中產生免疫反應。根據此實施例，可將包含編碼免疫原性多肽之異源核酸序列之病毒載體投與個體，且個體針對免疫原性多肽產生主動免疫反應。免疫原性多肽係如上文所述。在一些實施例中，引發保護性免疫反應。

【0257】　替代地，可將病毒載體離體投與細胞且將改變之細胞投與個體。將包含異源核酸之病毒載體引入細胞中，且將細胞投與個體，其中編碼免疫原之異源核酸可在個體中表現且誘導個體中針對免疫原之免疫反應。在一些實施例中，細胞係抗原呈遞細胞(例如樹突細胞)。

【0258】　「主動免疫反應」或「主動免疫性」之特徵在於「在遇到免疫原後

宿主組織及細胞之參與。其涉及淋巴網狀組織中免疫勝任細胞之分化及增殖，從而導致抗體之合成或細胞介導之反應性之發展，或兩者皆有」。Herbert B. Herscowitz, Immunophysiology: Cell Function and Cellular Interactions in Antibody Formation, IMMUNOLOGY: BASIC PROCESSES 117 (Joseph A. Bellanti 編輯，1985)。換言之，在藉由感染或接種暴露于免疫原後，宿主產生主動免疫反應。主動免疫可與被動免疫形成對比，被動免疫係經由將預成型物質(抗體、轉移因子、胸腺移植物、介白素-2)自經主動免疫之宿主轉移至非免疫宿主來獲得。

【0259】 如本文所用之「保護性」免疫反應或「保護性」免疫性指示，免疫反應賦予個體一定之益處在於，其預防或減少疾病之發生。替代地，保護性免疫反應或保護性免疫性可用於治療及/或預防疾病，尤其癌症或腫瘤(例如藉由預防癌症或腫瘤形成、藉由使癌症或腫瘤消退及/或藉由預防轉移及/或藉由預防轉移性結節之生長)。保護效應可為完全的或部分的，只要治療之益處超過其任何缺點即可。

【0260】 在一些實施例中，包含異源核酸之病毒載體或細胞可以免疫原性有效量投與，如下文所述。

【0261】 在一些實施例中，可藉由投與表現一或多種癌細胞抗原(或免疫相似分子)之病毒載體或產生針對癌細胞之免疫反應之任何其他免疫原來投與病毒載體用於癌症免疫療法。為進行說明，可藉由投與包含編碼癌細胞抗原之異源核酸之病毒載體在個體中產生針對癌細胞抗原之免疫反應，例如來治療患有癌症之患者及/或預防癌症在個體中發生。病毒載體可在活體內或藉由使用離體方法投與個體，如本文所述。

【0262】 替代地，癌症抗原可作為衣殼蛋白次單元之一部分表現，或以其他方式與蛋白質衣殼締合(例如如上文所述)。

【0263】 作為另一替代，可投與此項技術中已知之任何其他治療性核酸(例如

RNAi)或多肽(例如細胞介素)來治療及/或預防癌症。

【0264】 如本文所用之術語「癌症」涵蓋腫瘤形成癌症。同樣，術語「癌性組織」涵蓋腫瘤。「癌細胞抗原」涵蓋腫瘤抗原。

【0265】 術語「癌症」在此項技術中具有其理解之含義，例如，有可能擴散至身體之遠端位點之組織不受控生長(即轉移)。例示性癌症包括(但不限於)黑色素瘤、腺癌、胸腺瘤、淋巴瘤(例如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤)、肉瘤、肺癌、肝癌、結腸癌、白血病、子宮癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌、腎癌、胰臟癌、腦癌及現在已知或後來鑒別之任何其他癌症或惡性疾患。在一些實施例中，提供治療及/或預防腫瘤形成癌症之方法。

【0266】 術語「腫瘤」在此項技術中亦理解為例如多細胞生物體內未分化細胞之異常團塊。腫瘤可為惡性或良性的。在一些實施例中，本文所揭示之方法用於預防及治療惡性腫瘤。

【0267】 術語「治療癌症」、「癌症之治療」及等效術語欲指降低或至少部分地消除癌症之嚴重程度、及/或減緩及/或控制疾病之進展、及/或使疾病穩定。在一些實施例中，該等術語指示，防止或減少或至少部分地消除癌症之轉移、及/或防止或減少或至少部分地消除轉移性結節之生長。

【0268】 術語「癌症之預防」或「預防癌症」及等效術語欲指該等方法至少部分地消除或減少及/或延遲癌症發作之發生率及/或嚴重程度。換言之，個體之癌症發作之可能性或概率可降低及/或個體之癌症發作可延遲。

【0269】 在一些實施例中，可自患有癌症之個體取出細胞，並與表現如本文所述癌細胞抗原之病毒載體接觸。然後將經修飾細胞投與個體，由此引發針對癌細胞抗原之免疫反應。此方法可有利地用於無法在活體內引起足夠免疫反應(即無法產生足量增強抗體)之免疫受損之個體。

【0270】 此項技術中已知，免疫調節劑細胞介素(*例如*α-干擾素、β-干擾素、

γ-干擾素、ω-干擾素、τ-干擾素、介白素-1-α、介白素-1β、介白素-2、介白素-3、介白素-4、介白素 5、介白素-6、介白素-7、介白素-8、介白素-9、介白素-10、介白素-11、介白素-12、介白素-13、介白素-14、介白素-18、B 細胞生長因子、CD40 配位體、腫瘤壞死因子-α、腫瘤壞死因子-β、單核球化學吸引蛋白-1、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子及淋巴毒素)可增強免疫反應。因此，免疫調節劑細胞介素(較佳 CTL 誘導性細胞介素)可與病毒載體結合投與個體。細胞介素可藉由此項技術中已知之任一方法來投與。可將外源細胞介素投與個體，或替代地可使用適宜載體將編碼細胞介素之核酸遞送至個體，並在活體內產生細胞介素。

個體、醫藥調配物及投與模式

【0271】 如本文所述之病毒載體及病毒樣顆粒可用於獸醫及醫學應用二者。適宜個體包括鳥及哺乳動物二者。如本文所用之術語「鳥」包括(但不限於)雞、鴨、鵝、鵪鶉、火雞、雉、鸚鵡、長尾鸚鵡及諸如此類。如本文所用之術語「哺乳動物」包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物、牛、綿羊、山羊、馬、貓、犬、兔類動物等。人類個體包括新生兒、嬰兒、青少年、成年及老年個體。

【0272】 在一些實施例中，個體「需要」本文所述之方法。

【0273】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑中之病毒載體及/或病毒樣顆粒以及視情況選用之其他藥劑、醫藥劑、穩定劑、緩衝劑、載劑、佐劑、稀釋劑等。對於注射，載劑通常將為液體。對於其他投與方法，載劑可為固體或液體。對於吸入投與，載劑將為可吸入的，且視情況地可呈固體或液體微粒形式。

【0274】 「醫藥學上可接受之」意指無毒或原本不期望之材料，即該材料可投與個體而不會引起任何不期望之生物效應。

【0275】 本文亦提供將核酸活體外轉移至細胞之方法。可以適當感染複數根據適用於特定靶細胞之標準轉導方法將病毒載體引入細胞中。欲投與之病毒載

體之效價可根據靶細胞類型及數量以及特定病毒載體而變化，且可由熟習此項技術者在沒有過度實驗之情況下確定。在一些實施例中，將至少約 10^3 個感染單位、視情況地至少約 10^5 個感染單位引入細胞中。

【0276】 其中引入病毒載體之細胞可具有任一類型，包括(但不限於)神經細胞(包括外周及中樞神經系統之細胞，具體而言腦細胞，例如神經元及寡突神經膠質細胞)、肺細胞、眼細胞(包括視網膜細胞、視網膜色素上皮細胞及角膜細胞)、上皮細胞(例如腸及呼吸上皮細胞)、肌肉細胞(例如骨骼肌細胞、心肌細胞、平滑肌細胞及/或膈肌細胞)、樹突細胞、胰臟細胞(包括胰島細胞)、肝細胞、心肌細胞、骨細胞(例如骨髓幹細胞)、造血幹細胞、脾細胞、角質細胞、纖維母細胞、內皮細胞、前列腺細胞、生殖細胞及諸如此類。在一些實施例中，細胞可為任何祖細胞。作為其他可能性，細胞可為幹細胞(例如神經幹細胞、肝幹細胞)。作為另一替代，細胞可為癌細胞或腫瘤細胞。此外，細胞可來自任何起源物種，如上文所指示。

【0277】 可將病毒載體活體外引入細胞中用於將經修飾細胞投與個體之目的。在一些實施例中，已自個體取出細胞，將病毒載體引入該等細胞中，且然後將細胞投與回至個體中。自個體取出細胞用於離體操縱、然後引入回至個體中之方法為此項技術中已知(例如，參見美國專利第 5,399,346 號)。替代地，可將重組病毒載體引入供體個體之細胞、經培養細胞或任何其他適宜來源之細胞中，且將細胞投與有需要之個體(即「接受者」個體)。

【0278】 適用於離體核酸遞送之細胞係如上文所述。欲投與個體之細胞之劑量將根據個體之年齡、疾患及物種、細胞類型、細胞表現之核酸、投與模式及諸如此類而變化。通常，在醫藥學上可接受之載劑中，每劑量將投與至少約 10^2 至約 10^8 個細胞或至少約 10^3 至約 10^6 個細胞。在一些實施例中，經病毒載體轉導之細胞係以有效量與醫藥載劑組合投與個體。

【0279】　在一些實施例中，將病毒載體引入細胞中且可將細胞投與個體以引發針對所遞送多肽(例如表現為轉殖基因或於蛋白質衣殼中)之免疫原性反應。通常，投與一定量之表現免疫原性有效量之多肽之細胞與醫藥學上可接受之載劑之組合。「免疫原性有效量」係在投與醫藥調配物之個體中足以引發針對多肽之主動免疫反應之所表現多肽之量。在一些實施例中，該劑量足以產生保護性免疫反應(如上文所定義)。所賦予之保護程度無需為完全或永久的，只要投與免疫原性多肽之益處超過其任何缺點即可。

【0280】　因此，在一些實施例中，將核酸投與細胞之方法包括使細胞與如本文所述之病毒載體、病毒顆粒及/或組合物接觸。

【0281】　本文亦提供向個體投與如本文所述之病毒載體、病毒顆粒及/或病毒樣顆粒之方法。在一些實施例中，將核酸遞送至個體之方法包括向個體投與如本文所述之病毒顆粒、病毒載體及/或組合物。向有需要之人類個體或動物投與病毒載體、病毒顆粒及/或病毒樣顆粒可藉由此項技術中已知之任何方式進行。視情況地，病毒載體、病毒顆粒及/或病毒樣顆粒係以有效劑量於醫藥學上可接受之載劑中遞送。在一些實施例中，遞送有效量之病毒載體、病毒顆粒及/或病毒樣顆粒。

【0282】　可進一步投與本文所述之病毒載體及/或病毒樣顆粒以引發免疫原性反應(例如作為疫苗)。通常，免疫原性組合物包含免疫原性有效量之病毒載體及/或病毒樣顆粒與醫藥學上可接受之載劑之組合。視情況地，該劑量足以產生保護性免疫反應(如上文所定義)。所賦予之保護程度無需為完全或永久的，只要投與免疫原性多肽之益處超過其任何缺點即可。個體及免疫原係如上文所述。

【0283】　欲投與個體之病毒載體及/或病毒樣顆粒之劑量端視投與模式、欲治療及/或預防之疾病或疾患、個別個體之疾患、具體病毒載體或蛋白質衣殼及欲遞送之核酸及諸如此類而定，且可以常規方式確定。在一些實施例中，重組 AAV

之劑量係有效劑量。例示性有效劑量可為例如至少約 10^5、約 10^6、約 10^7、約 10^8、約 10^9、約 10^{10}、約 10^{11}、約 10^{12}、約 10^{13}、約 10^{14}、約 10^{15} 個轉導單位、視情況地約 10^8 至約 10^{13} 個轉導單位之劑量。在一些實施例中，重組 AAV 之有效劑量係介於每公斤個體體重約 1×10^{11} 至約 1×10^{15} 個載體基因體之劑量。舉例而言，有效劑量可為約 1×10^{11}、約 5×10^{11}、約 1×10^{12}、約 5×10^{12}、約 1×10^{13}、約 5×10^{13}、約 1×10^{14}、約 5×10^{14} 或約 1×10^{15} 個載體基因體/公斤(vg/kg)個體體重。在一些實施例中，所投與 AAV 之劑量可為 2.8×10^{13} vg/kg 或 2.9×10^{13} vg/kg。在一些實施例中，劑量可為 2.1×10^{13} vg 或 3.0×10^{13} vg。

【0284】 在一些實施例中，可採用一次以上之投與(例如兩次、三次、四次或更多次投與)在不同之時間間隔(例如每天、每週、每月、每年等)內達成期望之基因表現水準。

【0285】 例示性投與模式包括口服、直腸、經黏膜、鼻內、吸入(例如經由氣溶膠)、經頰(例如舌下)、陰道、鞘內、眼內、經皮、子宮內(或卵內)、胃腸外(例如靜脈內、皮下、皮內、肌內[包括投與骨骼肌、膈肌及/或心肌]、皮內、胸膜內、腦內及關節內)、局部(例如投與皮膚及黏膜表面，包括氣道表面及經皮)、淋巴內及諸如此類以及直接組織或器官注入(例如投與肝、骨骼肌、心肌、膈肌或腦)。投與亦可為投與腫瘤(例如在腫瘤或淋巴結中或附近)。在任何給定之情況下，最適宜途徑將端視所治療及/或預防之疾患之性質及嚴重程度以及所用具體載體之性質而定。

【0286】 對骨骼肌之投與包括(但不限於)對四肢(例如上臂、下臂、大腿及/或小腿)、背、頸、頭(例如舌)、胸、腹、骨盆/會陰及/或手指中之骨骼肌之投與。適宜骨骼肌包括(但不限於)外展小指肌(在手)、外展小趾肌(在腳)、外展拇肌、第五蹠骨展肌、外展拇短肌、外展拇長肌、內收短肌、內收拇肌、內收長肌、內收大肌、內收拇肌、肘肌、前斜角肌、膝關節肌、肱二頭肌、股二頭肌、肱

肌、肱橈肌、頰肌、喙肱肌、皺眉肌、三角肌、降口角肌、降下唇肌、二腹肌、骨間背側肌(在手)、骨間背側肌(在腳)、橈側伸腕短肌、橈側伸腕長肌、尺側伸腕肌、伸小指肌、伸趾肌、伸趾短肌、伸趾長肌、伸拇趾短肌、伸拇趾長肌、伸食指肌、伸拇指短肌、伸拇指長肌、橈側腕屈肌、尺側腕屈肌、屈小指短肌(在手)、屈小指短肌(在腳)、屈趾短肌、屈趾長肌、屈指深肌、屈指淺肌、屈拇趾短肌、屈拇趾長肌、屈拇短肌、屈拇長肌、額肌、腓腸肌、頦舌骨肌、臀大肌、臀中肌、臀小肌、股薄肌、項髂肋肌、腰髂肋肌、胸髂肋肌、髂肌、孖下肌、下斜肌、下直肌、棘下肌、棘間肌、橫突間肌、外翼肌、外直肌、背闊肌、犬齒肌、提上唇肌、鼻脣舉肌、提上瞼肌、提肩胛肌、長旋肌、頭最長肌、頸最長肌、胸最長肌、頭長肌、頸長肌、蚓狀肌(在手)、蚓狀肌(在腳)、嚼肌、翼內側肌、內直肌、中斜角肌、多裂肌、頷舌骨肌、頭下斜肌、頭上斜肌、閉孔外肌、閉孔內肌、枕骨肌、肩舌肌、小指對掌肌、拇指對掌肌、眼輪匝肌、口輪匝肌、掌側骨間肌、掌短肌、掌長肌、恥骨肌、胸大肌、胸小肌、腓骨短肌、腓骨長肌、腓骨第三肌、梨狀肌、骨間足底肌、蹠肌、闊肌、膕肌、後斜角肌、旋前方肌、旋前圓肌、腰大肌、股方肌、蹠方肌、小頭前直肌、頭側直肌、大頭後直肌、小頭後直肌、股直肌、大菱形肌、小菱形肌、笑肌、縫匠肌、小斜角肌、半膜肌、頭半棘肌、頸半棘肌、胸半棘肌、半腱肌、前鋸肌、短旋肌、比目魚肌、頭棘肌、頸棘肌、胸棘肌、頭夾肌、頸夾肌、胸鎖乳頭肌、胸舌肌、胸盾肌、莖舌骨肌、鎖骨下肌、肩胛下肌、孖上肌、上斜肌、上直肌、旋後肌、棘上肌、顳肌、闊筋膜張肌、大圓肌、小圓肌、胸肌、甲舌骨肌、脛骨前肌、脛骨後肌、斜方肌、肱三頭肌、股中間肌、外股肌、內股肌、顴大肌及顴小肌以及如此項技術中已知之任何其他適宜骨骼肌。

【0287】　病毒載體及/或病毒樣顆粒可藉由靜脈內投與、動脈內投與、腹膜內投與、四肢灌注(視情況地分離之腿及/或臂四肢灌注；例如，參見 Arruda 等人

(2005) Blood 105: 3458-3464)及/或直接肌內注射遞送至骨骼肌。在一些實施例中，病毒載體及/或病毒樣顆粒係藉由四肢灌注、視情況地分離之四肢灌注(例如藉由靜脈內或關節內投與)投與個體(例如患有肌營養不良症、例如杜興氏肌營養不良症(DMD)或肢帶肌營養不良症(LGMD)之個體)之四肢(臂及/或腿)。在一些實施例中，病毒載體及/或病毒樣顆粒可有利地在不採用「流體動力學」技術之情況下投與。先前技術載體之組織遞送(例如至肌肉)通常係由流體動力學技術(例如大體積之靜脈內/靜脈內投與)來增強，該等流體動力學技術增加血管系統中之壓力且促進載體穿過內皮細胞障壁之能力。在一些實施例中，病毒載體及/或病毒樣顆粒可在流體動力學技術(例如高體積輸注及/或升高血管內壓力，例如大於正常收縮壓，例如與正常收縮壓相比血管內壓力之增加小於或等於 5%、10%、15%、20%、25%)不存在下投與。該等方法可減少或避免與流體動力學技術相關之副作用，例如水腫、神經損傷及/或區室症候群。對心肌之投與包括對左心房、右心房、左心室、右心室及/或膈膜之投與。病毒載體及/或病毒樣顆粒可藉由靜脈內投與、動脈內投與(例如主動脈內投與)、直接心臟注射(例如注入左心房、右心房、左心室、右心室中)及/或冠狀動脈灌注遞送至心肌。

【0288】　投與至膈肌可藉由任何適宜方法(包括靜脈內投與、動脈內投與及/或腹膜內投與)進行。

【0289】　遞送至靶組織亦可藉由遞送包含病毒載體及/或病毒樣顆粒之貯庫來達成。如本文所述，「貯庫」之遞送係指投與允許病毒緩慢釋放及/或逐漸傳播之持續作用調配物，以使得病毒可比標準注射作用更長之時間。在一些實施例中，將包含病毒載體及/或病毒樣顆粒之貯庫植入骨骼肌、心肌及/或膈肌組織中或可使組織與包含病毒載體及/或病毒樣顆粒之膜或其他基質接觸。該等可植入基質或受質闡述於美國專利第 7,201,898 號中。

【0290】　因此，在一些實施例中，將病毒載體及/或病毒樣顆粒投與骨骼肌、

膈肌及/或心肌(例如來治療及/或預防肌營養不良症、心臟病[例如 PAD 或鬱血性心臟衰竭])。

【0291】 在一些實施例中，本文所述之組合物及方法用於治療及/或預防骨骼肌、心肌及/或膈肌之疾病或病症。肌肉之疾病或病症可為例如肌營養不良症、肌病、運動神經元疾病及心肌病。肌肉之疾病或病症可為例如肌肉萎縮症、杜興氏肌營養不良症、貝克氏肌營養不良症、肌強直性營養不良(例如肌強直性營養不良 1 及 2)、面肩胛臂肌營養不良症(FDHD)、艾-杜二氏肌營養不良症(Eimery-Dreifuss muscular dystrophy)、肢帶疾病、面肩胛臂肌營養不良症、眼咽肌營養不良症、遠端肌營養不良症、先天肌營養不良症、青少年黃斑失養症、中央核肌病、肌中央軸空病及包涵體肌炎。

【0292】 在一些實施例中，提供治療及/或預防有需要之個體之肌營養不良症之方法，該方法包括：向哺乳動物個體投與有效量之病毒載體之治療或預防，其中病毒載體包含編碼以下蛋白質之異源核酸：肌肉萎縮蛋白、微小肌肉萎縮蛋白、微肌肉萎縮蛋白、肌肉生長抑制素前肽、濾泡抑素、II 型活化素可溶性受體、IGF-1、抗發炎多肽(例如 IκB 顯性突變體)、肌長蛋白、肌營養相關蛋白、微肌肉萎縮蛋白、層黏連蛋白-a2、α-肌聚糖、β-肌聚糖、γ-肌聚糖、δ-肌聚糖、IGF-1、針對肌肉生長抑制素或肌肉生長抑制素前肽之抗體或抗體片段及/或針對肌肉生長抑制素之 RNAi。在一些實施例中，可將病毒載體投與如本文中別處所述之骨骼肌、膈肌及/或心肌。

【0293】 替代地，可實踐本文所述之方法以將核酸遞送至骨骼肌、心肌或膈肌，其用作產生通常在血液中循環之多肽(例如酶)或功能性 RNA (例如 RNAi、微小 RNA、反義 RNA)之平台或用於全身性遞送至其他組織以治療及/或預防病症(例如代謝失調，例如糖尿病[例如胰島素]、血友病[例如 IX 因子或 VIII 因子]、黏多糖病症[例如斯賴症候群、赫爾勒症候群、沙伊症候群、赫爾勒-沙伊二氏症

候群、亨特氏症候群、聖菲利柏氏症候群 A、B、C、D、莫奇症候群、馬-拉二氏症候群等]或溶酶體儲積症(例如高歇氏病[葡萄糖腦苷脂酶]或法佈瑞氏病[a-半乳糖苷酶 A])或肝糖儲積症(例如龐貝氏病[溶酶體酸 α 葡萄糖苷酶]))。本文闡述用於治療及/或預防代謝失調之其他適宜蛋白質。使用肌肉作為平台來表現相關核酸闡述於美國專利公開案 US 2002/0192189 中。

【0294】 在一些實施例中，治療及/或預防有需要之個體之代謝失調之方法包括：將治療或預防有效量之病毒載體投與個體之骨骼肌，其中病毒載體包含編碼多肽之異源核酸，其中代謝失調係由多肽之缺陷及/或缺乏引起。本文闡述說明性代謝失調及編碼多肽之異源核酸。視情況地，多肽係分泌的(例如在其天然狀態下為分泌多肽或已經改造為分泌(例如藉由與如此項技術中已知之分泌信號序列可操作地締合)之多肽)。不受限於任何特定理論，根據此實施例，投與骨骼肌可使多肽分泌至體循環中並遞送至靶組織。將病毒載體遞送至骨骼肌之方法更詳細闡述於本文中。

【0295】 亦可實踐本文所述之方法以產生用於全身性遞送之非編碼 RNA，例如反義 RNA、RNAi 或其他功能性 RNA (例如核酶)。

【0296】 在一些實施例中，治療及/或預防有需要之個體之先天性心臟衰竭或 PAD 之方法包括：向哺乳動物個體投與治療或預防有效量之病毒載體，其中病毒載體包含編碼例如以下蛋白質之異源核酸：肌漿內質網 Ca^{2+}-ATPase (SERCA2a)、血管生成因子、磷酸酶抑制劑 I (I-1)及其片段(例如 I1C)、針對受磷蛋白之 RNAi；受磷蛋白抑制性或顯性-陰性分子，例如受磷蛋白 S16E、調控受磷蛋白基因之鋅指蛋白、β-2-腎上腺素受體、β-2-腎上腺素受體激酶(BARK)、PI3 激酶、卡沙星(calsarcan)、β-腎上腺素受體激酶抑制劑(PARKct)、蛋白質磷酸酶 1 及其片段之抑制劑 1 (例如 I1 C)、S100A1、小清蛋白、6 型腺苷酸環化酶、實現 2 型 G-蛋白偶聯受體激酶敲低之分子(例如截短組成型活性 bARKct)、Pim-1、

PGC-I α、SOD-1、SOD-2、EC-SOD、激肽釋放酶、HIF、胸腺素-p4、mir-1、mir-133、mir-206、mir-208 及/或 mir-26a。

【0297】 可注射物可以習用形式製備，以液體溶液或懸浮液形式，以適用於注射前液體中之溶液或懸浮液之固體形式或以乳液形式。替代地，可以局部而非全身之方式、例如以貯庫或持續釋放調配物之形式投與病毒載體及/或病毒樣顆粒。此外，病毒載體及/或病毒樣顆粒可黏附至手術可植入基質來遞送(例如如美國專利公開案第 US-2004-0013645-A1 號中所述)。

【0298】 本文所揭示之病毒載體及/或病毒樣顆粒可藉由任何適宜方式、視情況地藉由投與個體吸入之包含病毒載體及/或病毒樣顆粒之可吸入顆粒之氣溶膠懸浮液來投與個體之肺。可吸入顆粒可為液體或固體。包含病毒載體及/或病毒樣顆粒之液體顆粒之氣溶膠可藉由如熟習此項技術者已知之任何適宜方式、例如使用壓力驅動之氣溶膠霧化器或超音波霧化器來產生。例如，參見美國專利第 4,501,729 號。包含病毒載體及/或病毒樣顆粒之固體顆粒之氣溶膠同樣可使用任何固體微粒藥物氣溶膠發生器、藉由醫藥技術中已知之技術來產生。

【0299】 病毒載體及病毒樣顆粒可投與 CNS 之組織(例如腦、眼)且可有利地產生比原本不存在本文所述之組合物及方法時所觀察到之病毒載體或病毒樣顆粒分佈更廣泛的病毒載體或病毒樣顆粒分佈。

【0300】 在一些實施例中，可投與本文所述之病毒載體來治療 CNS 疾病，包括遺傳病症、神經變性病症、精神異常及腫瘤。說明性 CNS 疾病包括(但不限於)腎上腺腦白質失養症(AMN)、阿茲海默氏病、安格曼症候群、額顳葉失智症、帕金森氏病、亨廷頓氏病、X 染色體易裂症候群、康納丸氏病、萊氏病(Leigh's disease)、雷夫蘇姆氏病(Refsum disease)、圖雷特症候群(Tourette syndrome)、原發性脊髓側索硬化症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、進行性肌肉萎縮、匹克病(Pick's disease)、肌營養不良症、多發性硬化、重症肌無力、賓斯旺格病

(Binswanger's disease)、因脊髓或頭損傷引起之創傷、戴薩克斯病(Tay Sachs disease，GM2 神經節苷脂貯積病)、萊-尼二氏病、MC4R 肥胖症、異染性白質失養症(MLD)、MPS I (赫爾勒/沙伊)、MPS IIIA (聖菲利柏 A)、尼曼匹克 C1、雷特氏症候群、脊髓性肌萎縮(SMA)、AADC 缺陷、單基因性肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、α 甘露糖儲積症、天冬胺醯葡萄糖胺尿症、德拉韋症候群(Dravet Syndrome)、巨軸索神經病變、球狀細胞腦白質失養症(克拉伯(Krabbe))、Glut 1 缺陷、GM1 神經節苷脂貯積病、嬰兒神經元蠟樣脂褐質沈積症(INCL，巴頓(Batten))、青少年神經元蠟樣脂褐質沈積症(JNCL，巴頓)、晚期嬰兒神經元蠟樣脂褐質沈積症(LINCL，巴頓)、MPS II (亨特)、MPS IIIB (聖菲利柏 B)、MPS IIIC (聖菲利柏 C)、MPS IVA (莫奇症候群)、MPS VI (馬-拉)、過氧化物酶體生物發生障礙(澤爾韋格症候群譜系(Zellweger Syndrome Spectrum))、桑德霍夫病(Sandhoff Disease，GM2 神經節苷脂貯積病)、癲癇、大腦梗死、精神異常(包括情緒障礙，例如抑鬱症、雙相情感障礙、持續性情感障礙、繼發性情緒障礙)、精神分裂症、藥物依賴(例如酒精中毒及其他物質依賴)、神經症(例如焦慮症、強迫症、身體型病症、多重人格障礙、悲傷、產後抑鬱症)、精神病(例如幻覺及妄想)、失智症、妄想症、注意力缺失症、性心理障礙、睡眠障礙、疼痛病症、飲食或體重病症(例如肥胖症、惡病質、神經性厭食症及易餓症)以及 CNS 之癌症及腫瘤(例如垂體瘤)。

【0301】 CNS 病症包括眼部病症，涉及視網膜、視網膜眼後部通道及視神經(例如色素性視網膜炎、糖尿病視網膜病變及其他視網膜變性疾病、眼色素層炎、年齡相關之黃斑變性、青光眼)。

【0302】 大多數(若非全部)眼部疾病及病症與三種適應症中之一或多者相關：(1)血管生成，(2)發炎，及(3)變性。本文所述之病毒載體可用於遞送抗血管生成因子；抗發炎因子；延緩細胞變性、促進細胞保存或促進細胞生長之因子

以及上述因子之組合。

【0303】 例如，糖尿病視網膜病變之特徵在於血管生成。糖尿病視網膜病變可藉由眼內(例如在玻璃體中)或眼周(例如在筋膜下區中)遞送一或多種抗血管生成因子來治療。一或多種神經營養因子亦可經眼內(例如玻璃體內)或眼周共遞送。

【0304】 眼色素層炎涉及發炎。一或多種抗發炎因子可藉由病毒載體之眼內(例如玻璃體或前房)投與來投與。

【0305】 藉由比較，色素性視網膜炎之特徵在於視網膜變性。在一些實施例中，色素性視網膜炎可藉由眼內(例如玻璃體)投與編碼一或多種神經營養因子之病毒載體來治療。

【0306】 年齡相關之黃斑變性涉及血管生成及視網膜變性二者。此病症可藉由眼內(例如玻璃體)投與編碼一或多種神經營養因子之本發明病毒載體及/或眼內或眼周(例如在筋膜下區中)投與編碼一或多種抗血管生成因子之本發明病毒載體來治療。

【0307】 青光眼之特徵在於增加的眼部壓力及視網膜神經節細胞損失。青光眼之治療包括使用本發明病毒載體投與一或多種保護細胞免於興奮性毒素損害之神經保護劑。該等劑包括眼內、視情況地玻璃體內遞送之 N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)拮抗劑、細胞介素及神經營養因子。

【0308】 在一些實施例中，本文所述之組合物及方法可用於治療癲癇，例如以減少癲癇之發作、發生或嚴重程度。癲癇之治療性治療之效能可藉由行為(例如顫抖、眨眼或張口)及/或電子圖方式(大多數癲癇具有特征性電子圖異常)來評價。因此，亦可治療以隨時間多次癲癇發作為特征之癲癇。

【0309】 在一些實施例中，治療有需要之個體之方法包括：向個體投與包含含有衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼之 AAV 載體，其中衣殼蛋白次單元包含 SEQ

ID NO: 165-187 中任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，AAV 載體包含蛋白質衣殼，該蛋白質衣殼包含含有 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列或與其至少 95%一致之序列之衣殼蛋白次單元。在一些實施例中，AAV 載體包含蛋白質衣殼，該蛋白質衣殼包含含有 SEQ ID NO: 175 之胺基酸序列或與其至少 95%一致之序列之衣殼蛋白次單元。在一些實施例中，個體患有爪費症候群(Dravet syndrome)。在一些實施例中，個體患有雷特氏症候群(Rett syndrome)。在一些實施例中，個體患有安格曼症候群(Angelman syndrome)。在一些實施例中，個體患有尼曼-匹克病。在一些實施例中，個體患有 X 染色體易裂症候群。在一些實施例中，個體患有阿茲海默氏病。在一些實施例中，個體患有高歇氏病。在一些實施例中，個體患有亨廷頓氏病。在一些實施例中，個體患有帕金森氏病。在一些實施例中，個體患有弗氏共濟失調(Friedrich's ataxia)。在一些實施例中，AAV 載體係藉由腦室內(ICV)注射投與個體。在一些實施例中，AAV 載體係藉由鞘內(IT)注射投與個體。在一些實施例中，AAV 載體係藉由靜脈內(IV)注射投與個體。

【0310】 在一些實施例中，治療有需要之個體之方法包括：向個體投與包含含有衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼之 AAV 載體，其中衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 175 或 180 之胺基酸序列，其中個體患有爪費症候群、雷特氏症候群、安格曼症候群、尼曼-匹克病或 X 染色體易裂症候群，且其中 AAV 載體係藉由 ICV 或 IT 注射投與個體。

【0311】 在一些實施例中，治療有需要之個體之方法包括：向個體投與包含含有衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼之 AAV 載體，其中衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 175 或 180 之胺基酸序列，其中個體患有高歇氏病、亨廷頓氏病、帕金森氏病或弗氏共濟失調，且其中 AAV 載體係藉由 ICV 或 IT 注射投與個體。

【0312】 在一些實施例中，使用病毒載體將體抑素(或其活性片段)投與腦來治

療垂體瘤。根據此實施例，編碼體抑素(或其活性片段)之病毒載體係藉由微輸注至垂體中來投與。同樣，該治療可用於治療肢端肥大症(垂體之異常生長激素分泌)。體抑素之核酸(例如 GenBank 登錄號 J00306)及胺基酸(例如 GenBank 登錄號 P01166;含有經處理之活性肽體抑素-28 及體抑素-14)序列為此項技術中已知。

【0313】 在一些實施例中，病毒載體可包含如美國專利第 7,071,172 號中所述之分泌信號。

【0314】 在一些實施例中，將病毒載體及/或病毒樣顆粒投與 CNS (例如投與腦或眼)。可將病毒載體及/或病毒樣顆粒引入脊髓、腦幹(延髓、腦橋)、中腦(下視丘、視丘、上視丘、垂體腺、黑質、松果腺)、小腦、端腦(紋狀體、大腦(包括枕骨、顳骨、頂骨及額葉)、皮質、基底神經節、海馬體及門杏仁核)、邊緣系統、新皮質、紋狀體、大腦及下丘中。亦可將病毒載體及/或病毒樣顆粒投與眼之不同區域，例如視網膜、角膜及/或視神經。

【0315】 可將病毒載體及/或病毒樣顆粒遞送至腦脊髓液(例如藉由腰椎穿刺術)中以更分散地投與載體。可在血腦障壁已受到干擾(例如腦瘤或大腦梗死)之情況下將病毒載體及/或病毒樣顆粒進一步血管內投與 CNS。

【0316】 可藉由此項技術中已知之任一途徑將病毒載體及/或病毒樣顆粒投與 CNS 之期望區域，該任一途徑包括(但不限於)鞘內、眼內、大腦內、室內、靜脈內(例如在糖如甘露醇存在下)、鼻內、耳內、眼內(例如玻璃體內、視網膜下、前房)及眼周(例如筋膜下區)遞送以及肌內遞送及逆向遞送至運動神經元。在一些實施例中，病毒載體及/或病毒樣顆粒係以液體調配物形式藉由直接注射(例如立體定位注射)投與 CNS 中之期望區域或區室。在一些實施例中，病毒載體及/或病毒樣顆粒可藉由局部施加至期望區域或藉由鼻內投與氣溶膠調配物來提供。可藉由局部施加液滴來投與眼。作為另一替代，病毒載體及/或病毒樣顆粒可以固體、緩慢釋放調配物來投與(例如，參見美國專利第 7,201,898 號)。

【0317】 在一些實施例中，病毒載體可用於逆向運輸來治療及/或預防涉及運動神經元之疾病及病症(例如肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)；脊髓性肌萎縮(SMA)等)。舉例而言，病毒載體可遞送至其可遷移至神經元中之肌肉組織。

實例

【0318】 本文包括之以下實例僅用於說明目的並不欲進行限制。如本文所用，使用術語 STRD.101 及 STRD.102 來闡述衣殼蛋白次單元序列，且使用 AAV-STRD.101 及 AAV-STRD.102 來闡述包含重組或經修飾之衣殼蛋白次單元序列之 AAV 載體。然而，術語 STRD.101 及 STRD.102 可在一些上下文中用於闡述包含含有所命名衣殼蛋白次單元之蛋白質衣殼之 AAV 載體，如熟習此項技術者將明了。

實例 1. 逃避抗體之 AAV 載體之組合改造及選擇

【0319】 根據以下方法製備逃避抗體之 AAV 突變體。第一步涉及例如使用低溫電子顯微術鑒別 AAV 衣殼蛋白衣殼表面上之構形 3D 抗原決定基。然後使用簡併引子對抗原基元內選定之殘基進行誘變，每個密碼子經核苷酸 NNK 取代且基因片段藉由吉布森組裝(Gibson assembly)及/或多步聚 PCR 組合在一起。將含有突變抗原基元簡併文庫之衣殼蛋白次單元編碼基因選殖至野生型 AAV 基因體中以替代原始編碼 Cap 之 DNA 序列，從而產生質體文庫。然後用腺病毒輔助質體將質體文庫轉染至 293 產生細胞株中以產生 AAV 衣殼蛋白次單元文庫，然後進行選擇。經由 DNA 測序證實 AAV 文庫之成功產生。

【0320】 為選擇可逃避中和抗體(NAb)及/或靶向中樞神經系統(CNS)之新 AAV 品系，使 AAV 文庫在非人類靈長類動物中經受多輪感染。在每個階段，自動物個體中分離出相關組織。對自相關組織收穫之細胞溶解物進行測序，以鑒別逃避抗體中和之 AAV 分離物。在非人類靈長類動物中經過多輪感染後，將自每個誘變區分離之序列以所有排列及組合進行組合。

【0321】 作為特定實例，如上所述對 AAV 衣殼蛋白次單元(VP1)上之共同抗原基元進行誘變。然後在非人類靈長類動物中對簡併文庫(**圖 1A**)進行第一輪感染(靜脈注射)。在感染後 7 天收穫組織且測序以鑒別單一 AAV 分離物。

【0322】 在組織樣品中鑒別各種重組 AAV 分離物，包括脊髓、背根神經節、額葉、顳葉、枕葉、殼核、蒼白球、視丘、杏仁核、海馬體、黑質、腦橋、小腦、髓質。此第一輪進化之結果顯示於**圖 1B** 中。

【0323】 然後將在第一輪進化中分離之重組 AAV (**圖 1B**)再引入第二隻非人類靈長類動物中。在感染後 7 天收穫組織且測序以鑒別單一 AAV 分離物。此第二輪進化之結果顯示於**圖 1C** 中。

【0324】 對具有最高頻率之重組 AAV 進行測序。存在於該等 AAV 中之取代顯示於表 7.1 及表 7.2 中。該等資料表明，具有包含表 7.1 及表 7.2 中所列出取代之衣殼蛋白次單元之重組 AAV 病毒粒子在非人類靈長類動物活體內逃避中和抗體，且對期望靶組織具有向性。

實例 2：重組 AAV 載體之可製造性

【0325】 為確定實例 1 中鑒別之各種重組 AAV 是否可在大規模系統中製造，根據標準方法產生 AAV，並比較產量與野生型 AAV 載體之產量。

【0326】 根據標準三重轉染方案，在 HEK293 細胞中產生 AAV。簡言之，用以下質體轉染細胞：(i)包含野生型 AAV9 衣殼蛋白次單元序列、STRD.101 衣殼蛋白次單元變異體序列(SEQ ID NO: 180)或 STRD.102 衣殼蛋白次單元變異體序列(SEQ ID NO: 175)之質體，(ii)包含 5'ITR、轉殖基因及 3' ITR 序列之質體，及(iii)包含 AAV 產生所需之輔助基因之質體。在自互補構築體中，將兩個不同的轉殖基因與每個衣殼蛋白次單元一起使用。隨後溶解細胞並使用親和管柱、CsCl 密度超速離心及透析來純化病毒粒子。隨後，使用基於 PCR 之定量方法量測每個 AAV 之產量。

【0327】 如**圖 2** 中所示，包含 STRD.101 及 STRD.102 衣殼蛋白次單元之重組 AAV 載體具有與野生型 AAV9 之產量相似之產量。此資料證實，包含重組衣殼蛋白次單元之重組 AAV 適於商業製造。

實例 3： 使用重組 AAV 病毒載體之活體外轉導

【0328】 為證實實例 1 之重組 AAV 載體是否通常具有感染性並且能夠轉導培養物中之細胞，根據標準方案製備各種 AAV 載體。

【0329】 使用標準 TCID50 分析測試重組 AAV 之感染性。簡言之，在腺病毒(Ad5)存在下，用重組 AAV 顆粒以跨越 5 個數量級之劑量感染 HeLaRC32 細胞。72 小時後，提取 DNA 且藉由 qPCR 量化載體基因體複製。

【0330】 計算顆粒對感染性比率以確定感染性。如**圖 3** 中所示，AAV-STRD.101 載體之感染性比率低於野生型 AAV9 之感染性比率。由於較低之感染性比率轉化為較高之功效，AAV-STRD.101 比野生型 AAV9 更具感染性。

【0331】 單獨地，亦在不同細胞株中測定感染性。產生包裝螢光素酶轉殖基因之重組 AAV 且使其以 10,000 個載體基因體(vg)/細胞之劑量與培養物中之細胞接觸。在感染後 48 小時，溶解細胞。使溶解物與生物發光受質接觸，且量測相對螢光單位(RFU)。如**圖 4A-4D** 中所示，AAV-STRD.101 載體以與野生型 AAV9 相當之水準感染 U87 細胞(人類神經膠母細胞瘤細胞株，**圖 4A**)、N2A 細胞(小鼠神經嵴源性細胞株，**圖 4B**)、SY5Y 細胞(人類神經胚細胞瘤細胞株，**圖 4C**)及 U2OS 細胞(人類骨肉瘤細胞株，**圖 4D**)。

【0332】 因此，此資料表明，實例 1 之重組 AAV 載體可有效地轉導培養物中之細胞。

實例 4：靶向中樞神經系統之重組 AAV 之活體內表徵

【0333】 選擇重組衣殼蛋白次單元 STRD.101 及 STRD.102 進行活體內表徵。產生包含該等衣殼蛋白次單元且包裝天然 tdTomato 螢光轉殖基因之重組 AAV。

在第 0 天藉由腦室內注射將重組 AAV 投與新生小鼠。在注射後三週，收穫腦組織且固定以藉由 tdTomato 螢光之視覺評價來評估表現。**圖 5** 提供顯示在用 4% PFA 固定後 24 小時冠狀振動切片中之 tdTomato 表現之代表性影像。亦使用免疫組織化學使該等相同切片可視化(**圖 6**)。如**圖 5** 及**圖 6** 之影像中所示，AAV9、AAV-STRD.102 及 AAV-STRD.101 載體在腦組織中各自具有不同之分佈，其中最高轉殖基因表現位於注射位點附近。綜上所述，此資料顯示，在腦室內注射後，所測試重組 AAV 將轉殖基因成功地遞送至活體內靶細胞。

【0334】 亦藉由靜脈內注射以 5.5×10^{13} vg/kg 之劑量將包裝 tdTomato 之 AAV-STRD.101 及 AAV-STRD.102 載體投與四隻成年小鼠。在注射後三週，收穫肝及心臟並固定以藉由 tdTomato 螢光之視覺評價來評估表現譜。

【0335】 **圖 7** 中提供一隻小鼠之代表性影像，其顯示在用 4% PFA 固定後 24 小時後振動肝切片中之 TdTomato 表現。應注意，與野生型 AAV9 相比，AAV-STRD.102 及 AAV-STRD.101 載體不再靶向肝。此合意性質係出乎意料的，此乃因在進化期間未實施肝中之複篩。

【0336】 **圖 8** 提供一隻小鼠之代表性影像，其顯示在用 4% PFA 固定後 24 小時後振動心臟切片中之 TdTomato 表現。應注意，所測試載體對心臟具有不同之向性。具體而言，AAV-STRD.102 載體在心臟中之感染性低於 AAV-STRD.101。由於在進化期間未實施心臟篩查，故此種差異轉導係完全出乎意料的。

【0337】 綜上所述，該等資料表明，AAV-STRD.102 及 AAV-STRD.101 載體可成功地用於靶向活體內 CNS 組織，避免肝之清除，且係基因療法之強有力工具。鑒於其不同之向性(即 AAV-STRD.101 在心臟中之感染性強於 AAV-STRD.102)，該等載體將為將基因療法治療靶向特定期望組織之強有力工具。

實例 5：重組 AAV 在非人類靈長類動物中之生物分佈

【0338】 將重組 AAV 投與非人類靈長類動物以測定生物分佈。重組 AAV 係藉由靜脈內(IV)及腦血管內(ICV)注射來投與(**圖 9**)。AAV-STRD.101 係以 2.9×10^{13} 個載體基因體/公斤(vg/kg)之劑量藉由 IV 注射及以 2.1×10^{13} vg 之劑量藉由 ICV 注射來投與(黑點)。AAV-STRD.102 係以 2.8×10^{13} vg/kg 之劑量藉由 IV 注射及以 3.0×10^{13} vg 之劑量藉由 ICV 注射來投與(白點)。30 天後，將動物殺死，且藉由 qPCR 量測不同 CNS 組織中之病毒負荷。

【0339】 如**圖 9** 中所示，AAV-STRD.102 及 AAV-STRD.101 二者感染不同之 CNS 組織。另外，由於 AAV 顯示高轉導水準，此資料表明該等 AAV 可能避免活體內中和抗體。

實例 6：用於治療有需要之個體之細胞治療方法

【0340】 使用 AAV 載體離體轉導細胞。出於一些目的，細胞可為自體(即衍生自欲治療之個體)或同種異體(即衍生自不同之個體/供體)。在使用 AAV 轉導細胞後且在已驗證轉殖基因之表現後，使用標準臨床方法將細胞投與個體。

【0341】 細胞可一次性投與個體，或投與可重複多次。所投與細胞之數量端視例如欲治療之疾病或疾患、個體疾病/疾患之嚴重程度以及個體之身高及體重而變化。

實例 7：用於治療有需要之個體之基因治療方法

【0342】 將本文所述之 AAV 載體(例如包含具有 SEQ ID NO: 175 或 180 之序列之衣殼蛋白次單元之 AAV 載體)投與有需要之個體，其中個體患有 CNS 疾病或病症。AAV 載體係一次性投與個體，或投與可重複多次。投與係藉由一或多個途徑，例如靜脈內(IV)、腦室內(ICV)或鞘內(IT)注射。AAV 載體之劑量端視例如欲治療之疾病或疾患、個體疾病/疾患之嚴重程度以及個體之身高及體重而變化。舉例而言，當藉由 IV 注射投與 AAV 載體時，投與個體之 AAV 之劑量可為 2.8×10^{13} vg/kg 或 2.9×10^{13} vg/kg。當藉由 ICV 注射投與 AAV 載體時，劑量

可為 2.1×10^{13} vg 或 3.0×10^{13} vg。在一些方案中，AAV 載體可藉由 IV 及 ICV 注射投與個體。

實例 8：哺乳動物細胞中重組 AAV 載體之製備

【0343】 提供三種質體。第一種質體包含轉移盒，該轉移盒包含側接有兩個 ITR (SEQ ID NO: 3003 及 3004)之編碼 NPC1 之轉殖基因(SEQ ID NO: 3002)。第一種質體包含 SEQ ID NO: 3014-3019 中任一者之序列。第二種質體包含編碼 Rep 及 Cap 基因之序列。第三種質體包含 AAV 產生所需之各種「輔助」序列(E4、E2a 及 VA)。

【0344】 使用適當轉染試劑(例如 Lipofectamine™)將三種質體轉染至病毒產生細胞(例如 HEK293)中。在 37°C下培育預定時間段後，自培養基收集 AAV 顆粒或溶解細胞以釋放 AAV 顆粒。然後根據標準方法，使用定量 PCR (qPCR)或點滴數位 PCR (ddPCR)對 AAV 顆粒進行純化及滴定。可將 AAV 顆粒儲存在-80°C 下以備後用。

實例 9：昆蟲細胞中重組 AAV 載體之製備

【0345】 提供第一種重組杆狀病毒載體。第一種重組杆狀病毒載體包含轉移盒序列，該轉移盒序列包含側接有兩個 ITR (SEQ ID NO: 3003 及 3004)之編碼 NPC1 之轉殖基因(SEQ ID NO: 3002)。轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014-3019 中任一者之序列。

【0346】 將昆蟲細胞(例如 Sf9)在懸浮培養物中與第一種重組杆狀病毒載體及至少一種額外重組杆狀病毒載體共感染，該至少一種額外重組杆狀病毒載體包含編碼 AAV Rep 及 Cap 蛋白(例如 STRD.101 或 STRD.012 衣殼蛋白次單元)之序列。在 28°C下培育預定時間段後，自培養基收集 AAV 顆粒或溶解細胞以釋放 AAV 顆粒。然後根據標準方法，使用定量 PCR (qPCR)或點滴數位 PCR (ddPCR)對 AAV 顆粒進行純化及滴定。可將 AAV 顆粒儲存在-80°C下以備後用。

實例 10：活體外功效分析

【0347】 為確定本文所述之 AAV 轉移盒是否能夠拯救經培養細胞中之 NPC1 溶酶體表型，在 HEK293 細胞中使用三重轉染方案製備包裝 hNPC1 轉移盒(SEQ ID NO: 3014)之重組 AAV2 載體(例如，參見實例 1)。然後使用 AAV2-hNPC1 載體活體外轉導野生型 U2OS 細胞(骨肉瘤)及不表現 NPC1 ($NPC^{-/-}$)之 U2OS 細胞，感染複數(MOI)為 5×10^3 (5K)或 10×10^3 (10K)。然後在 37°C下在 5% CO_2 氣氛中培育細胞。

【0348】 NPC1 細胞在溶酶體中展現特征性膽固醇累積，其可藉由觀察細胞中溶酶體之大小及數量來監測。在此分析中，藉由量測細胞中螢光細胞器染料 LysoTracker® (ThermoFisher Scientific®)之累積來監測溶酶體表型。用 AAV2-hNPC1 載體轉導 72 小時後，將 50 mM LysoTracker®添加至細胞中。2 小時後，固定細胞並量測 LysoTracker®螢光。

【0349】 結果顯示於**圖 10A** 中。如預期，野生型 U2OS 細胞在溶酶體中未顯示顯著之 LysoTracker®螢光累積，而 $NPC1^{-/-}$細胞顯示顯著之螢光累積。用 AAV2-hNPC1 以 5K 或 10K 之 MOI 轉導之細胞在溶酶體中具有顯著減少之 LysoTracker®螢光之累積。

【0350】 在單獨分析中，將用 hNPC1 轉導之細胞固定並使用非律平染色，非律平係膽固醇之組織化學染色劑。衍生自菲律賓鏈黴菌(*Streptomyces filipinensis*)之非律平染色劑購自 Polysciences，且以 50 μg/mL 之最終濃度使用。使用 Pico 自動化細胞成像系統(ImageXpress®)使細胞可視化，且量化非律平染色劑。結果顯示於**圖 10B** 中。如預期，野生型 U2OS 細胞未顯示顯著之膽固醇累積，而 $NPC1^{-/-}$細胞顯示顯著之膽固醇累積。用 AAV2-hNPC1 以 5K 或 10K 之 MOI 轉導之細胞具有顯著降低之膽固醇累積。

【0351】 綜上所述，該等資料表明，使用 AAV2-hNPC 之細胞轉導成功地拯

救了 NPC1 缺陷型 U2OS 細胞之溶酶體表型。

實例 11：活體內功效分析

【0352】 為確定本文所述之 AAV 轉移盒是否能夠拯救活體內 NPC1 表型，在 HEK293 細胞中使用三重轉染方案製備包裝 hNPC1 轉移盒(SEQ ID NO: 3014)之重組 AAV9 載體(例如，參見實例 1)。藉由眶後注射向約 24-28 日齡之 NPC1 缺陷型小鼠(即 $NPC1^{-/-}$小鼠)靜脈內注射劑量為 3.0×10^{14} 個載體基因體/公斤(vg/kg)之鹽水或 AAV9-hNPC1 載體。結果顯示於**圖 11** 中。所有用鹽水處理之小鼠在約 80 日齡時死亡。然而，所有注射 AAV9-hNPC1 之動物在整個實驗持續時間內皆存活。將注射 AAV9-hNPC1 之小鼠在約 100 日齡時處死用於分析。

【0353】 小鼠亦在平衡木行走測試中受到挑戰，其中當小鼠走過平衡木時量測滑倒次數。測試係在約 8 週齡(56 天)時實施。如**圖 13** 中所示，野生型小鼠沒有自平衡木上滑落。儘管用 AAV9-hNPC1 處理之 $NPC1^{-/-}$小鼠與用鹽水處理之 $NPC1^{-/-}$小鼠之間之滑倒次數沒有統計學上顯著之差異，但在 AAV9-hNPC1 組中觀察到之平均滑倒次數較少。

【0354】 亦在約 10 週齡(70 天)時評價小鼠之行為表型評分。行為表型評分係量測各種疾病症狀，包括儀容整潔、步態、駝背、壁架測試、後肢彎曲及震顫之綜合評分。(參見 Alam 等人，Sci Transl Med, 2016；Guyenet 等人，J Vis Exp, 2010)。如**圖 12** 中所示，經 AAV9-hNPC1 處理之 $NPC1^{-/-}$小鼠與經鹽水處理之 $NPC1^{-/-}$小鼠相比具有顯著減小的評分。

【0355】 綜上所述，該等資料表明，AAV9-hNPC1 可至少部分地拯救 NPC1 缺陷型小鼠之疾病表型。

實例 12：在活體外及活體內測試包裝編碼 NPC1 之盒之 STRD.101 載體

【0356】 根據實例 8 或實例 9 之方法製備包含含有編碼人類 NPC1 之轉移盒(例如 SEQ ID NO: 14 之轉移盒)之核酸之 AAV-STRD.101 載體。此載體在本文中

稱為 AAV-STRD.101-hNPC1。

【0357】 為確定 AAV-STRD.101 載體是否能夠拯救經培養細胞中之 NPC1 溶酶體表型，隨後使用 AAV-STRD.101-hNPC1 載體來轉導野生型 U2OS 細胞(骨肉瘤)及不表現 NPC1 ($NPC^{-/-}$)之活體外 U2OS 細胞，感染複數(MOI)為 5×10^3 (5K)或 10×10^3 (10K)。然後在 37°C在 5% CO_2 氣氛中培育細胞。

【0358】 NPC1 細胞在溶酶體中展現特征性膽固醇累積，其可藉由觀察細胞中溶酶體之大小及數量來監測。因此，藉由量測細胞中螢光細胞器染料 LysoTracker® (ThermoFisher Scientific®)之累積來監測溶酶體表型。在用 AAV2-hNPC1 載體轉導後 72 小時，將 50 mM 之 LysoTracker®添加至細胞中。2 小時後，將細胞固定且量測 LysoTracker®螢光。

【0359】 在單獨分析中，將經 AAV-STRD.101-hNPC1 載體轉導之細胞固定且使用非律平染色劑染色，非律平染色劑係膽固醇之組織化學染色劑。衍生自菲律賓鏈黴菌之非律平染色劑係以 50 µg/mL 之最終濃度使用。使用 Pico 自動化細胞成像系統(ImageXpress®)使細胞可視化，且量化非律平染色。

【0360】 亦測試 AAV-STRD.101-hNPC1 載體以確定其是否可拯救*活體內* NPC1 表型。藉由眶後注射向約 24-28 日齡之 NPC1 缺陷型小鼠(即 $NPC1^{-/-}$小鼠)靜脈內注射劑量為 3.0×10^{14} vg/kg 之鹽水或 AAV9-hNPC1 載體。監測直至至少 100 日齡之存活率。

【0361】 小鼠亦在平衡木行走測試中受到挑戰，其中當小鼠走過平衡木時量測滑倒次數。在約 8 週齡(56 天)時實施測試。

【0362】 亦在約 10 週齡(70 天)時評價小鼠之行為表型評分。行為表型評分係量測各種疾病症狀，包括儀容整潔、步態、駝背、壁架測試、後肢彎曲及震顫之綜合評分。(參見 Alam 等人，Sci Transl Med, 2016；Guyenet 等人，J Vis Exp, 2010)。

【0363】　前述內容係對本發明之說明，且不應理解為限制本發明。本發明係由所附申請專利範圍限定，其中包括申請專利範圍之等效內容。

經編號之實施例

【0364】　儘管附有申請專利範圍，但本揭示案闡述以下經編號之實施例：

1. 一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：(i)蛋白質衣殼，其包含含有 SEQ ID NO: 180 或 175 之序列之衣殼蛋白次單元；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之核酸；其中核酸包含轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因序列；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。

2. 如實施例 1 之 AAV 載體，其中 5’ ITR 及 3’ ITR 中之至少一者之長度為約 110 至約 160 個核苷酸。

3. 如實施例 1 或 2 之 AAV 載體，其中 5’ ITR 之長度與 3’ ITR 之長度相同。

4. 如實施例 1 或 2 之 AAV 載體，其中 5’ ITR 與 3’ ITR 具有不同之長度。

5. 如實施例 1-4 中任一者之 AAV 載體，其中 5’ ITR 及 3’ ITR 中之至少一者係自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、AAVrh74、鳥 AAV 或牛 AAV 之基因體分離或衍生而來。

6. 如實施例 1 之 AAV 載體，其中 5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003 之序列。

7. 如實施例 1 之 AAV 載體，其中 3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。

8. 如實施例 1-7 中任一者之 AAV 載體，其中啟動子係組成型啟動子。

9. 如實施例 1-7 中任一者之 AAV 載體，其中啟動子係誘導型啟動子。

10. 如實施例 1-9 中任一者之 AAV 載體，其中啟動子係組織特異性啟動子。

11. 如實施例 1-7 中任一者之 AAV 載體，其中啟動子係選自由以下組成之群：CBA 啟動子、GUSB240 啟動子、GUSB379 啟動子、HSVTK 啟動子、CMV 啟動子、SV40 早期啟動子、SV40 晚期啟動子、金屬硫蛋白啟動子、鼠類乳房腫

瘤病毒(MMTV)啟動子、勞斯肉瘤病毒(RSV)啟動子、多角體蛋白啟動子、雞 β-肌動蛋白(CBA)啟動子、EF-1α 啟動子、二氫葉酸還原酶(DHFR)啟動子及磷酸甘油激酶(PGK)啟動子。

12. 如實施例 11 之 AAV 載體，其中啟動子係選自由以下組成之群：CBA 啟動子、GUSB240 啟動子、GUSB379 啟動子及 HSVTK 啟動子。

13. 如實施例 1-7 中任一者之 AAV 載體，其中啟動子包含與 SEQ ID NO: 3005、SEQ ID NO: 3006、SEQ ID NO: 3007 或 SEQ ID NO: 3008 中之任一者至少 95%或 100%一致之序列。

14. 如實施例 1-13 中任一者之 AAV 載體，其中 NPC1 蛋白係人類 NPC1 蛋白。

15. 如實施例 1-13 中任一者之 AAV 載體，其中 NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 90%一致之序列。

16. 如實施例 15 之 AAV 載體，其中 NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 95%一致之序列。

17. 如實施例 16 之 AAV 載體，其中 NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 98%一致之序列。

18. 如實施例 1-13 中任一者之 AAV 載體，其中 NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列。

19. 如實施例 1-13 中任一者之 AAV 載體，其中轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列。

20. 如實施例 1-18 中任一者之 AAV 載體，其中多聚腺苷酸化信號係選自猿猴病毒 40 (SV40)、rBG、α-球蛋白、β-球蛋白、人類膠原、人類生長激素(hGH)、多瘤病毒、人類生長激素(hGH)及牛生長激素(bGH)。

21. 如實施例 20 之 AAV 載體，其中多聚腺苷酸化信號係 SV40 多聚腺苷酸化信號。

22. 如實施例 20 之 AAV 載體，其中多聚腺苷酸化信號係 rBG 多聚腺苷酸化信號。

23. 如實施例 1-19 中任一者之 AAV 載體，其中多聚腺苷酸化信號包含與 SEQ ID NO: 3012 或與 SEQ ID NO: 3013 至少 95%或 100%一致之序列。

24. 如實施例 1-23 中任一者之 AAV 載體，其中盒進一步包含增強子。

25. 如實施例 24 之 AAV 載體，其中增強子係 CMV 增強子。

26. 如實施例 24 之 AAV 載體，其中增強子包含 SEQ ID NO: 3009 之序列或與其至少 95%一致之序列。

27. 如實施例 1-26 中任一者之 AAV 載體，其中盒進一步包含內含子序列。

28. 如實施例 27 之 AAV 載體，其中內含子序列係嵌合序列。

29. 如實施例 27 之 AAV 載體，其中內含子序列係雜合序列。

30. 如實施例 27 之 AAV 載體，其中內含子序列包含自 SV40 分離或衍生而來之序列。

31. 如實施例 27 之 AAV 載體，其中內含子序列包含 SEQ ID NO: 3010-3011 中任一者之序列。

32. 如實施例 1 之 AAV 載體，其中 AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014-3019 中任一者之序列。

33. 一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：(i)蛋白質衣殼，該蛋白質衣殼包含衣殼蛋白次單元，該衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 180 或 175 之序列或相對於 SEQ ID NO: 180 或 175 包含約 1 至約 25 個胺基酸突變之序列；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因序列；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。

34. 一種組合物，其包含如實施例 1-33 中任一者之 AAV 載體。

35. 如實施例 34 之組合物，其中組合物包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

36. 一種治療有需要之個體之方法，其包括向個體投與治療有效量之如實施例

1-33 中任一者之 AAV 載體或如實施例 34-35 中任一者之組合物。

37. 如實施例 36 之方法，其中個體患有 C 型尼曼-匹克病。

38. 如實施例 36 或 37 之方法，其中個體係人類個體。

39. 一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：(i)蛋白質衣殼，其包含含有 SEQ ID NO: 180 或 175 之序列之衣殼蛋白次單元；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之轉移盒；其中轉移盒自 5'至 3'包含：5'反向末端重複(ITR)；啟動子；包含 SEQ ID NO: 3002 之序列之轉殖基因序列；多聚腺苷酸化信號；及 3' ITR。

40. 一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：(i)蛋白質衣殼，其包含含有 SEQ ID NO: 180 或 175 之序列之衣殼蛋白；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之核酸；其中核酸包含轉移盒；其中轉移盒自 5'至 3'包含：5'反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因序列，其中 NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列；多聚腺苷酸化信號；及 3' ITR。

41. 如實施例 1-33、39 及 40 中任一者之 AAV 載體，其中 AAV 載體將轉移盒選擇性遞送至中樞神經系統之細胞或組織。

42. 如實施例 41 之 AAV 載體，其中中樞神經系統之組織係前運動皮質、視丘、小腦皮質、齒狀核、脊髓或背根神經節。

43. 如實施例 1-33、39 及 40 中任一者之 AAV 載體，其中 AAV 載體將轉移盒遞送至腦，但不將 AAV 載體遞送至心臟。

44. 如實施例 1-33、39 及 40 中任一者之 AAV 載體，其中 AAV 載體將轉移盒遞送至腦及心臟。

45. 如實施例 44 之 AAV 載體，其中轉移盒遞送至腦大於遞送至心臟。

46. 如實施例 44 之 AAV 載體，其中轉移盒之遞送在腦中及在心臟中大致相等。

47. 一種細胞，其包含如實施例 1-33 及 39-46 中任一者之 AAV 載體。

48. 一種將轉移盒引入細胞中之活體外方法，其包括使細胞與如實施例 1-33 及

39-46 中任一者之 AAV 載體接觸。

49. 如實施例 1-33 及 39-46 中任一者之 AAV 載體，其用作藥劑。

50. 如實施例 1-33 及 39-46 中任一者之 AAV 載體，其用於治療或預防有需要之個體之 C 型尼曼-匹克病之方法中。

51. 如實施例 1-33 及 39-46 中任一者之 AAV 載體，其中衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 180 之序列。

52. 如實施例 1-33 及 39-46 中任一者之 AAV 載體，其中衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 175 之序列。

53. 一種腺相關病毒(AAV)轉移盒，其自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR；其中轉殖基因編碼 NPC1 蛋白。

54. 如實施例 53 之 AAV 轉移盒，其中 5’ ITR 及 3’ ITR 中之至少一者之長度為約 110 至約 160 個核苷酸。

55. 如實施例 53 或 54 之 AAV 轉移盒，其中 5’ ITR 之長度與 3’ ITR 之長度相同。

56. 如實施例 53 或 54 之 AAV 轉移盒，其中 5’ ITR 與 3’ ITR 具有不同之長度。

57. 如實施例 53-56 中任一者之 AAV 轉移盒，其中 5’ ITR 及 3’ ITR 中之至少一者係自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、AAVrh74、鳥 AAV 或牛 AAV 之基因體分離或衍生而來。

58. 如實施例 53 之 AAV 轉移盒，其中 5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003 之序列。

59. 如實施例 53 之 AAV 轉移盒，其中 3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。

60. 如實施例 53-59 中任一者之 AAV 轉移盒，其中啟動子係組成型啟動子。

61. 如實施例 53-59 中任一者之 AAV 轉移盒，其中啟動子係誘導型啟動子。

62. 如實施例 53-59 中任一者之 AAV 轉移盒，其中啟動子係組織特異性啟動子。

63. 如實施例 53-59 中任一者之 AAV 轉移盒，其中啟動子係選自由以下組成之

群：CBA 啟動子、GUSB240 啟動子、GUSB379 啟動子、HSVTK 啟動子、CMV 啟動子、SV40 早期啟動子、SV40 晚期啟動子、金屬硫蛋白啟動子、鼠類乳房腫瘤病毒(MMTV)啟動子、勞斯肉瘤病毒(RSV)啟動子、多角體蛋白啟動子、雞β-肌動蛋白(CBA)啟動子、EF-1α 啟動子、二氫葉酸還原酶(DHFR)啟動子及磷酸甘油激酶(PGK)啟動子。

64. 如實施例 63 之 AAV 轉移盒，其中啟動子係選自由以下組成之群：CBA 啟動子、GUSB240 啟動子、GUSB379 啟動子及 HSVTK 啟動子。

65. 如實施例 53-59 中任一者之 AAV 轉移盒，其中啟動子包含與 SEQ ID NO: 3005、SEQ ID NO: 3006、SEQ ID NO: 3007 或 SEQ ID NO: 3008 中之任一者至少 95%或 100%一致之序列。

66. 如實施例 53-65 中任一者之 AAV 轉移盒，其中 NPC1 蛋白係人類 NPC1 蛋白。

67. 如實施例 53-65 中任一者之 AAV 轉移盒，其中 NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 90%一致之序列。

68. 如實施例 67 之 AAV 轉移盒，其中 NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 95%一致之序列。

69. 如實施例 68 之 AAV 轉移盒，其中 NPC1 蛋白具有與人類 NPC1 蛋白之序列至少 98%一致之序列。

70. 如實施例 53-65 中任一者之 AAV 轉移盒，其中 NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列。

71. 如實施例 53-65 中任一者之 AAV 轉移盒，其中轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列。

72. 如實施例 53-71 中任一者之 AAV 轉移盒，其中多聚腺苷酸化信號係選自猿猴病毒 40 (SV40)、rBG、α-球蛋白、β-球蛋白、人類膠原、人類生長激素(hGH)、多瘤病毒、人類生長激素(hGH)及牛生長激素(bGH)。

73. 如實施例 72 之 AAV 轉移盒，其中多聚腺苷酸化信號係 SV40 多聚腺苷酸化信號。

74. 如實施例 72 之 AAV 轉移盒，其中多聚腺苷酸化信號係 rBG 多聚腺苷酸化信號。

75. 如實施例 53-71 中任一者之 AAV 轉移盒，其中多聚腺苷酸化信號包含與 SEQ ID NO: 3012 或與 SEQ ID NO: 3013 至少 95%或 100%一致之序列。

76. 如實施例 53-75 中任一者之 AAV 轉移盒，其中盒進一步包含增強子。

77. 如實施例 76 之 AAV 轉移盒，其中增強子係 CMV 增強子。

78. 如實施例 76 之 AAV 轉移盒，其中增強子包含 SEQ ID NO: 3009 之序列或與其至少 95%一致之序列。

79. 如實施例 53-78 中任一者之 AAV 轉移盒，其中盒進一步包含內含子序列。

80. 如實施例 79 之 AAV 轉移盒，其中內含子序列係嵌合序列。

81. 如實施例 79 之 AAV 轉移盒，其中內含子序列係雜合序列。

82. 如實施例 79 之 AAV 轉移盒，其中內含子序列包含自 SV40 分離或衍生而來之序列。

83. 如實施例 79 之 AAV 轉移盒，其中內含子序列包含 SEQ ID NO: 3010-3011 中任一者之序列。

84. 如實施例 53 之 AAV 轉移盒，其中 AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014-3019 中任一者之序列。

85. 一種質體，其包含如實施例 53-84 中任一者之 AAV 轉移盒。

86. 一種細胞，其包含如實施例 53-84 中任一者之 AAV 轉移盒或如實施例 85 之質體。

87. 一種產生重組 AAV 載體之方法，該方法包括使 AAV 產生細胞與如實施例 53-84 中任一者之 AAV 轉移盒或如實施例 85 之質體接觸。

88. 一種藉由如實施例 87 之方法產生之重組 AAV 載體。

89. 如實施例 88 之重組 AAV 載體，其中載體具有選自以下之血清型：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAVrh8、AAVrh10、AAVrh32.33、AAVrh74、鳥 AAV 及牛 AAV。

90. 一種組合物，其包含如實施例 53-84 中任一者之 AAV 轉移盒、如實施例 85 之質體、如實施例 86 之細胞或如實施例 88 或 89 之重組 AAV 載體。

91. 一種治療有需要之個體之方法，其包括向個體投與有效量之如實施例 53-84 中任一者之 AAV 轉移盒、如實施例 85 之質體、如實施例 86 之細胞或如實施例 88 或 89 之重組 AAV 載體。

92. 如實施例 91 之方法，其中個體患有疾病 NPC1。

93. 如實施例 91 或 92 之方法，其中個體係人類個體。

94. 一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：(i)蛋白質衣殼，其包含含有 SEQ ID NO: 180 之序列之衣殼蛋白次單元；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之核酸；其中核酸包含轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。

95. 一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：(i)蛋白質衣殼，該蛋白質衣殼包含衣殼蛋白次單元，該衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 180 之序列或相對於 SEQ ID NO: 180 包含約 1 至約 25 個胺基酸突變之序列；及(ii)經蛋白質衣殼殼體化之核酸；其中核酸包含轉移盒；其中轉移盒自 5’至 3’包含：5’反向末端重複(ITR)；啟動子；編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；多聚腺苷酸化信號；及 3’ ITR。

96. 如實施例 94 或 95 之 AAV 載體，其中轉移盒包含內含子序列。

97. 如實施例 94-96 中任一者之 AAV 載體，其中內含子序列包含 SEQ ID NO: 10 之序列。

98. 如實施例 94-97 中任一者之 AAV 載體，其中 5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003

之序列。

99. 如實施例 94-98 中任一者之 AAV 載體，其中 3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。

100. 如實施例 94-99 中任一者之 AAV 載體，其中啟動子係 CBA 啟動子。

101. 如實施例 94-99 中任一者之 AAV 載體，其中啟動子包含 SEQ ID NO: 3005 之序列。

102. 如實施例 94-101 中任一者之 AAV 載體，其中 NPC1 蛋白係人類 NPC1 蛋白。

103. 如實施例 94-101 中任一者之 AAV 載體，其中 NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列。

104. 如實施例 94-101 中任一者之 AAV 載體，其中轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列。

105. 如實施例 94-104 中任一者之 AAV 載體，其中多聚腺苷酸化信號係 SV40 多聚腺苷酸化信號。

106. 如實施例 94-104 中任一者之 AAV 載體，其中多聚腺苷酸化信號包含 SEQ ID NO: 3012 之序列。

107. 如實施例 94-106 中任一者之 AAV 載體，其中盒包含增強子。

108. 如實施例 94 之 AAV 載體，其中 AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014 之序列。

109. 如實施例 94 之 AAV 載體，其中 AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3015-3019 中任一者之序列。

110. 一種組合物，其包含如實施例 94-109 中任一者之 AAV 載體。

111. 一種細胞，其包含如實施例 94-109 中任一者之 AAV 載體。

112. 一種治療有需要之個體之方法，其包括向個體投與有效量之如實施例 94-109 中任一者之 AAV 載體、如實施例 110 之組合物或如實施例 111 之細胞。

113. 如實施例 112 之方法，其中個體患有 C 型尼曼-匹克病。

114. 如實施例 112 或 113 之方法，其中個體係人類個體。

【序列表】

<110> 美商史崔德生物公司(StrideBio, Inc.)
丹尼爾 麥克寇依(McCoy, Daniel)
格瑞特 貝瑞(Berry, Garrett E.)
大衛 迪斯曼克(Dismuke, David)

<120> 用於治療C型尼曼-匹克病之腺相關病毒載體

<130> STRD-021/02WO

<150> US 63/082,899
<151> 2020-09-24

<150> US 63/082,425
<151> 2020-09-23

<150> US 62/923,253
<151> 2019-10-18

<150> US 62/916,749
<151> 2019-10-17

<160> 3020

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 736
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒1 (Dependovirus adeno-associated virus 1)

<400> 1

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


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


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


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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

660 665 670

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

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

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

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

<210> 2
<211> 735
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒2 (Dependovirus adeno-associated virus 2)

<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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 3
<211> 736
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒3 (Dependovirus adeno-associated virus 3)

<400> 3

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 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 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
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 Arg

130 135 140

Pro 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

530 535 540

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 4
<211> 734
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒4 (Dependovirus adeno-associated virus 4)

<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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ile Glu Ser Pro Gln Gln Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys
145 150 155 160

Lys Gly Lys Gln Pro Ala Lys Lys Lys Leu Val Phe Glu Asp Glu Thr
165 170 175

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Thr Ser Gly Ala Met Ser
180 185 190

Asp Asp Ser Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Val Glu Gly
195 200 205

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

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 5
<211> 724
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒5 (Dependovirus adeno-associated virus 5)

<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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

405 410 415

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Pro Leu
```

<210> 6
<211> 736
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒6 (Dependovirus adeno-associated virus 6)

<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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 7
<211> 737
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒7 (Dependovirus adeno-associated virus 7)

<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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

675 680 685

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

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

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

Leu

<210> 8
<211> 738
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒8 (Dependovirus adeno-associated virus 8)

<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 Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 9
<211> 736
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒9 (Dependovirus adeno-associated virus 9)

<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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

515 520 525

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10
<211> 738
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒rh.10 (Dependovirus adeno-associated virus rh.10)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 11
<211> 733
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒11 (Dependovirus adeno-associated virus 11)

<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 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
180 185 190

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 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

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

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> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 12

Ser Cys Gln Pro Thr Val Met Asn
1 5

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 13

Phe Gly Val Pro Asn Gln Pro Leu
1 5

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 14

Gln Arg Gly Gln Ala Ala Pro Phe
1 5

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 15

Gly Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Glu
1 5

<210> 16
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 16

Lys Thr Arg Arg Ile Val Gln His
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 17

Phe Gly Phe Pro Asn Gln Pro Leu
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 18

Arg Gln Asp Gln Pro Ile Asn Ala
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 19

Ser Lys Val Glu Ser Trp Thr Glu

1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<400> 20

Ser Thr Val Asp Ser Ile Ala Ile
1 5

<210> 21

<400> 21
000

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 肽基元

<400> 22

Phe Val Phe Leu Pro
1 5

<210> 23
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 肽基元

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa係鹼性殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa係中性及/或疏水性殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa係鹼性殘基

<400> 23

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 24
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 肽基元

<400> 24

Arg Gly Asn Arg
1

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa係Gly或Ser

<400> 25

Asn Ser Val Arg Asp Leu Xaa
1 5

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 26

Pro Arg Ser Val Thr Val Pro
1 5

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa係Ser或Ala

<400> 27

Asn Ser Val Ser Ser Xaa Xaa
1 5

<210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 28

Asn Gly Arg Ala His Ala

1 5

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 29

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 30

Val Asn Thr Ala Asn Ser Thr
1 5

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 31

His Gly Pro Met Gln Ser
1 5

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 32

Pro His Lys Pro Pro Leu Ala
1 5

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 33

Ile Lys Asn Asn Glu Met Trp
1 5

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 34

Arg Asn Leu Asp Thr Pro Met
1 5

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 35

Val Asp Ser His Arg Gln Ser
1 5

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 36

Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Thr
1 5

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 37

Ser Gln Leu Pro His Gln Lys
1 5

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 38

Ser Thr Met Gln Gln Asn Thr
1 5

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 39

Thr Glu Arg Tyr Met Thr Gln
1 5

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 40

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 41

Asp Ala Ser Leu Ser Thr Ser
1 5

<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 42

Asp Leu Pro Asn Lys Thr
1 5

<210> 43

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

<220>
<223> 靶向序列

<400> 43

Asp Leu Thr Ala Ala Arg Leu
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 44

Glu Pro His Gln Phe Asn Tyr
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 45

Glu Pro Gln Ser Asn His Thr
1 5

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 46

Met Ser Ser Trp Pro Ser Gln
1 5

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 47

Asn Pro Lys His Asn Ala Thr
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 48

Pro Asp Gly Met Arg Thr Thr
1 5

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 49

Pro Asn Asn Asn Lys Thr Thr
1 5

<210> 50
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 50

Gln Ser Thr Thr His Asp Ser
1 5

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 51

Thr Gly Ser Lys Gln Lys Gln
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 52

Ser Leu Lys His Gln Ala Leu
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 53

Ser Pro Ile Asp Gly Glu Gln

1 5

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 54

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 55

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 56

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 57

Cys Pro Arg Glu Cys Glu Ser
1 5

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 58

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 59

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 60

Cys Lys Gly Gly Arg Ala Lys Asp Cys
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 61

Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 62

Cys Arg Arg Glu Thr Ala Trp Ala Lys
1 5

<210> 63
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 63

Val Ser Trp Phe Ser His Arg Tyr Ser Pro Phe Ala Val Ser
1 5 10

<210> 64
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 64

Gly Tyr Arg Asp Gly Tyr Ala Gly Pro Ile Leu Tyr Asn
1 5 10

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(3)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 磷醯化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(7)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 65

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 66
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 磷醯化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa係Glu或Met

<400> 66

Tyr Xaa Asn Trp
1

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 67

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 68

Ala Pro Pro Leu Pro Pro Arg
1 5

<210> 69
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 69

Asp Val Phe Tyr Pro Tyr Pro Tyr Ala Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 70

Met Tyr Trp Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 71
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 71

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa係Gly或Leu

<400> 72

Cys Trp Asp Asp Xaa Trp Leu Cys
1 5

<210> 73
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 73

Glu Trp Cys Glu Tyr Leu Gly Gly Tyr Leu Arg Cys Tyr Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 74

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1 5 10

<210> 75
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 75

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa係Tyr、Trp、Phe或His

<400> 76

Leu Trp Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 77

Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Leu Trp
1 5

<210> 78
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 78

Arg Trp Gly Leu Cys Asp
1 5

<210> 79
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 79

Met Ser Arg Pro Ala Cys Pro Pro Asn Asp Lys Tyr Glu
1 5 10

<210> 80
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 80

Cys Leu Arg Ser Gly Arg Gly Cys
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 81

Cys His Trp Met Phe Ser Pro Trp Cys
1 5

<210> 82
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 82

Trp Xaa Xaa Phe
1

<210> 83
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 83

Cys Ser Ser Arg Leu Asp Ala Cys
1 5

<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 84

Cys Leu Pro Val Ala Ser Cys
1 5

<210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 85

Cys Gly Phe Glu Cys Val Arg Gln Cys Pro Glu Arg Cys
1 5 10

<210> 86
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 86

Cys Val Ala Leu Cys Arg Glu Ala Cys Gly Glu Gly Cys
1 5 10

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 87

Ser Trp Cys Glu Pro Gly Trp Cys Arg
1 5

<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 88

Tyr Ser Gly Trp Gly Trp
1 5

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 89

Gly Leu Ser Gly Gly Arg Ser
1 5

<210> 90
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向序列

<400> 90

Leu Met Leu Pro Arg Ala Asp
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 91

Cys Ser Cys Phe Arg Asp Val Cys Cys
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 92

Cys Arg Asp Val Val Ser Val Ile Cys
1 5

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 93

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 94
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 94

Met Ala Arg Ser Gly Leu
1 5

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 95

Met Ala Arg Ala Lys Glu
1 5

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 96

Met Ser Arg Thr Met Ser
1 5

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 97

Lys Cys Cys Tyr Ser Leu
1 5

<210> 98
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 98

Met Tyr Trp Gly Asp Ser His Trp Leu Gln Tyr Trp Tyr Glu
1 5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 99

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr
1 5

<210> 100
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 100

Glu Trp Leu Ser
1

<210> 101
<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 101

Ser Asn Glu Trp
1

<210> 102
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 102

Thr Asn Tyr Leu
1

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 103

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu
1 5

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 104

Trp Asp Leu Ala Trp Met Phe Arg Leu Pro Val Gly
1 5 10

<210> 105
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 105

Cys Thr Val Ala Leu Pro Gly Gly Tyr Val Arg Val Cys
1 5 10

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 106

Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 107

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
1 5

<210> 108
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 108

Cys Val Ala Tyr Cys Ile Glu His His Cys Trp Thr Cys
1 5 10

<210> 109
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 109

Cys Val Phe Ala His Asn Tyr Asp Tyr Leu Val Cys
1 5 10

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 110

Cys Val Phe Thr Ser Asn Tyr Ala Phe Cys
1 5 10

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 111

Val His Ser Pro Asn Lys Lys
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 112

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 113

Cys Arg Gly Asp Gly Trp Cys
1 5

<210> 114
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 114

Xaa Arg Gly Cys Asp Xaa
1 5

<210> 115
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa係Ser或Thr

<400> 115

Pro Xaa Xaa Xaa
1

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 116

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

<210> 117
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 靶向序列

<400> 117

Ser Gly Lys Gly Pro Arg Gln Ile Thr Ala Leu
1 5 10

<210> 118
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa係Ala或Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa係Asn或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa係Leu或Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa係Thr、Val、Met或Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa係Arg或Lys

<400> 118

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 119
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 119

Val Tyr Met Ser Pro Phe
1 5

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 120

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr
1 5

<210> 121
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 121

Ala Thr Trp Leu Pro Pro Arg
1 5

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 122

His Thr Met Tyr Tyr His His Tyr Gln His His Leu
1 5 10

<210> 123
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 123

Ser Glu Val Gly Cys Arg Ala Gly Pro Leu Gln Trp Leu Cys Glu Lys
1 5 10 15

Tyr Phe Gly

<210> 124
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 124

Cys Gly Leu Leu Pro Val Gly Arg Pro Asp Arg Asn Val Trp Arg Trp
1 5 10 15

Leu Cys

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 125

Cys Lys Gly Gln Cys Asp Arg Phe Lys Gly Leu Pro Trp Glu Cys
1 5 10 15

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 126

Ser Gly Arg Ser Ala
1 5

<210> 127
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 127

Trp Gly Phe Pro
1

<210> 128
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 128

Leu Trp Xaa Xaa Ala Arg
1 5

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 129

Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Leu Trp
1 5

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 130

Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr
1 5 10 15

Thr

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa係Trp或Phe

<400> 131

Trp Ala Tyr Xaa Ser Pro
1 5

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 132

Ile Glu Leu Leu Gln Ala Arg
1 5

<210> 133
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 133

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 134
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 134

Ala Tyr Thr Lys Cys Ser Arg Gln Trp Arg Thr Cys Met Thr Thr His
1 5 10 15

<210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 135

Pro Gln Asn Ser Lys Ile Pro Gly Pro Thr Phe Leu Asp Pro His
1 5 10 15

<210> 136
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 136

Ser Met Glu Pro Ala Leu Pro Asp Trp Trp Trp Lys Met Phe Lys
1 5 10 15

<210> 137
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 137

Ala Asn Thr Pro Cys Gly Pro Tyr Thr His Asp Cys Pro Val Lys Arg
1 5 10 15

<210> 138

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 138

Thr Ala Cys His Gln His Val Arg Met Val Arg Pro
1 5 10

<210> 139
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 139

Val Pro Trp Met Glu Pro Ala Tyr Gln Arg Phe Leu
1 5 10

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 140

Asp Pro Arg Ala Thr Pro Gly Ser
1 5

<210> 141
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 141

Phe Arg Pro Asn Arg Ala Gln Asp Tyr Asn Thr Asn
1 5 10

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 142

Cys Thr Lys Asn Ser Tyr Leu Met Cys
1 5

<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa係Arg或Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa係Leu或Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa係Gly或Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(7)
<223> Xaa係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
<223> Xaa係Ala或Val

<400> 143

Cys Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Gly Cys
1 5 10

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 144

Cys Pro Ile Glu Asp Arg Pro Met Cys
1 5

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 145

His Glu Trp Ser Tyr Leu Ala Pro Tyr Pro Trp Phe
1 5 10

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 146

Met Cys Pro Lys His Pro Leu Gly Cys
1 5

<210> 147
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 147

Arg Met Trp Pro Ser Ser Thr Val Asn Leu Ser Ala Gly Arg Arg
1 5 10 15

<210> 148
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 148

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> 149
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 149

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> 150
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 150

Glu Gly Phe Arg
1

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 151

Ala Gly Leu Gly Val Arg
1 5

<210> 152
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 152

Gly Thr Arg Gln Gly His Thr Met Arg Leu Gly Val Ser Asp Gly
1 5 10 15

<210> 153
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 153

Ile Ala Gly Leu Ala Thr Pro Gly Trp Ser His Trp Leu Ala Leu
1 5 10 15

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 154

Ser Met Ser Ile Ala Arg Leu
1 5

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 155

His Thr Phe Glu Pro Gly Val
1 5

<210> 156
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 156

Asn Thr Ser Leu Lys Arg Ile Ser Asn Lys Arg Arg Arg Lys
1 5 10

<210> 157

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 靶向序列

<400> 157

Leu Arg Ile Lys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Lys Lys Thr Arg Lys
1 5 10 15

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 胺基酸取代

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(8)
<223> Xaa係任一胺基酸

<400> 158

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161

<400> 161
000

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163

<400> 163
000

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 165

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ser Cys Gln Pro Thr Val Met Asn Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

705 710 715 720

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

<210> 166
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 166

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

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

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

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

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

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

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

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

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

130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Phe Gly Val Pro Asn Gln Pro Leu Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

530 535 540

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 167
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 167

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
```

355 360 365

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

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

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

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

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

Lys Thr Gln Arg Gly Gln Ala Ala Pro Phe Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 168
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 168

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Gly Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Glu Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

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

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

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

580 585 590

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 169
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 169

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

405 410 415

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

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

Lys Thr Lys Thr Arg Arg Ile Val Gln His Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 170
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 170

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile

225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

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

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

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

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

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

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

625 630 635 640

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

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

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

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

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

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

<210> 171
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 171

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

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

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

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

50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Arg Gln Asp Gln Pro Ile Asn Ala Gln Thr Leu Lys Phe Ser

450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 172
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 172

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
500 505 510

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

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

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

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

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

Thr Glu 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> 173
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 173

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

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

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

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

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

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

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

100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro
465 470 475 480

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

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

500 505 510

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

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

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

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

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

Ala Ile 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> 174
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 174

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ser Cys Gln Pro Thr Val Met Asn 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 Ser Lys Val Glu Ser Trp
580 585 590

Thr Glu 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> 175
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Phe Gly Val Pro Asn Gln Pro Leu 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 Ser Lys Val Glu Ser Trp
580 585 590

Thr Glu 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> 176
<211> 736
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 176

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```
Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
            180                 185                 190

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

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

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

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

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
            260                 265                 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
        275                 280                 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
    290                 295                 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305                 310                 315                 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
                325                 330                 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
            340                 345                 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
        355                 360                 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
```

370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Gln Arg Gly Gln Ala Ala Pro Phe 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 Ser Lys Val Glu Ser Trp
580 585 590

Thr Glu 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> 177
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 177

```
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1               5                  10                  15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
            20                  25                  30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
        35                  40                  45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
    50                  55                  60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65                  70                  75                  80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
                85                  90                  95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
            100                 105                 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
    130                 135                 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145                 150                 155                 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
                165                 170                 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
            180                 185                 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
```

195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Gly Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Glu 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 Ser Lys Val Glu Ser Trp
580 585 590

Thr Glu 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> 178
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 178

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro

20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu

420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Lys Thr Arg Arg Ile Val Gln His 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 Ser Lys Val Glu Ser Trp
580 585 590

Thr Glu 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> 179
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 179

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu

245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Phe Gly Phe Pro Asn Gln Pro Leu 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 Ser Lys Val Glu Ser Trp
580 585 590

Thr Glu 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> 180
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 180

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp

65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

```
Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
        275                 280                 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
    290                 295                 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305                 310                 315                 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
                325                 330                 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
            340                 345                 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
        355                 360                 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
    370                 375                 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385                 390                 395                 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
                405                 410                 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
            420                 425                 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
        435                 440                 445

Lys Thr Arg Gln Asp Gln Pro Ile Asn Ala 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 Ser Lys Val Glu Ser Trp
580 585 590

Thr Glu 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> 181
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 181

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn

290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Ser Cys Gln Pro Thr Val Met Asn 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 Ser Thr Val Asp Ser Ile
            580                 585                 590

Ala Ile 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> 182
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 182

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro

115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Phe Gly Val Pro Asn Gln Pro Leu 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 Ser Thr Val Asp Ser Ile
580 585 590

Ala Ile 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> 183
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 183

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

```
Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145                 150                 155                 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
                165                 170                 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
            180                 185                 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
        195                 200                 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
    210                 215                 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225                 230                 235                 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
                245                 250                 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
            260                 265                 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
        275                 280                 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
    290                 295                 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305                 310                 315                 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
                325                 330                 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
```

340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Gln Arg Gly Gln Ala Ala Pro Phe 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 Ser Thr Val Asp Ser Ile
580 585 590

Ala Ile 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> 184

<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 184

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr

165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

```
Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
    370                 375                 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385                 390                 395                 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
                405                 410                 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
            420                 425                 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
        435                 440                 445

Lys Thr Gly Asp Tyr Ala Pro Ile Arg Glu 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 Ser Thr Val Asp Ser Ile
580 585 590

Ala Ile 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> 185
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 185

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

```
Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
        195                 200                 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
    210                 215                 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225                 230                 235                 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
                245                 250                 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
            260                 265                 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
        275                 280                 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
    290                 295                 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305                 310                 315                 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
                325                 330                 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
            340                 345                 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
        355                 360                 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
    370                 375                 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
```

385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Lys Thr Arg Arg Ile Val Gln His 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 Ser Thr Val Asp Ser Ile
580 585 590

```
Ala Ile 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> 186
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 186

```
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1               5                  10                  15
```

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser

210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
435 440 445

Lys Thr Phe Gly Phe Pro Asn Gln Pro Leu 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 Ser Thr Val Asp Ser Ile
580 585 590

Ala Ile 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> 187
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV衣殼變異體

<400> 187

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro

35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

```
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
                245                 250                 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
            260                 265                 270

Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
        275                 280                 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
    290                 295                 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305                 310                 315                 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
                325                 330                 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
            340                 345                 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
        355                 360                 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
    370                 375                 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385                 390                 395                 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
                405                 410                 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
            420                 425                 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser
```

435 440 445

Lys Thr Arg Gln Asp Gln Pro Ile Asn Ala 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 Ser Thr Val Asp Ser Ile
580 585 590

Ala Ile 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> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201

<400> 201
000

<210> 202

<400> 202
000

<210> 203

<400> 203
000

<210> 204

<400> 204
000

<210> 205

<400> 205
000

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207

<400> 207
000

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210

<400> 210
000

<210> 211

<400> 211
000

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

<400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246
000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261

<400> 261
000

<210> 262

<400> 262
000

<210> 263

<400> 263
000

<210> 264

<400> 264
000

<210> 265

<400> 265
000

<210> 266

<400> 266
000

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270

<400> 270
000

<210> 271

<400> 271
000

<210> 272

<400> 272
000

<210> 273

<400> 273
000

<210> 274

<400> 274
000

<210> 275

<400> 275
000

<210> 276

<400> 276
000

<210> 277

<400> 277
000

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280

<400> 280
000

<210> 281

<400> 281
000

<210> 282

<400> 282
000

<210> 283

<400> 283
000

<210> 284

<400> 284
000

<210> 285

<400> 285
000

<210> 286

<400> 286
000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301

<400> 301
000

<210> 302

<400> 302
000

<210> 303

<400> 303
000

<210> 304

<400> 304
000

<210> 305

<400> 305
000

<210> 306

<400> 306
000

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308

<400> 308
000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310

<400> 310
000

<210> 311

<400> 311
000

<210> 312

<400> 312
000

<210> 313

<400> 313
000

<210> 314

<400> 314
000

<210> 315

<400> 315
000

<210> 316

<400> 316
000

<210> 317

<400> 317
000

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320

<400> 320
000

<210> 321

<400> 321
000

<210> 322

<400> 322
000

<210> 323

<400> 323
000

<210> 324

<400> 324
000

<210> 325

<400> 325
000

<210> 326

<400> 326
000

<210> 327

<400> 327
000

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330

<400> 330
000

<210> 331

<400> 331
000

<210> 332

<400> 332
000

<210> 333

<400> 333
000

<210> 334

<400> 334
000

<210> 335

<400> 335
000

<210> 336

<400> 336
000

<210> 337

<400> 337
000

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

<400> 345
000

<210> 346

<400> 346
000

<210> 347

<400> 347
000

<210> 348

<400> 348
000

<210> 349

<400> 349
000

<210> 350

<400> 350
000

<210> 351

<400> 351
000

<210> 352

<400> 352
000

<210> 353

<400> 353
000

<210> 354

<400> 354
000

<210> 355

<400> 355
000

<210> 356

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361
000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 385
000

<210> 386

<400> 386
000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388
000

<210> 389

<400> 389
000

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

<400> 400
000

<210> 401

<400> 401
000

<210> 402

<400> 402
000

<210> 403

<400> 403
000

<210> 404

<400> 404
000

<210> 405

<400> 405
000

<210> 406

<400> 406
000

<210> 407

<400> 407
000

<210> 408

<400> 408
000

<210> 409

<400> 409
000

<210> 410

<400> 410
000

<210> 411

<400> 411
000

<210> 412

<400> 412
000

<210> 413

<400> 413
000

<210> 414

<400> 414
000

<210> 415

<400> 415
000

<210> 416

<400> 416
000

<210> 417

<400> 417
000

<210> 418

<400> 418
000

<210> 419

<400> 419
000

<210> 420

<400> 420
000

<210> 421

<400> 421
000

<210> 422

<400> 422
000

<210> 423

<400> 423
000

<210> 424

<400> 424
000

<210> 425

<400> 425
000

<210> 426

<400> 426
000

<210> 427

<400> 427
000

<210> 428

<400> 428
000

<210> 429

<400> 429
000

<210> 430

<400> 430
000

<210> 431

<400> 431
000

<210> 432

<400> 432
000

<210> 433

<400> 433
000

<210> 434

<400> 434
000

<210> 435

<400> 435
000

<210> 436

<400> 436
000

<210> 437

<400> 437
000

<210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
000

<210> 441

<400> 441
000

<210> 442

<400> 442
000

<210> 443

<400> 443
000

<210> 444

<400> 444
000

<210> 445

<400> 445
000

<210> 446

<400> 446
000

<210> 447

<400> 447
000

<210> 448

<400> 448
000

<210> 449

<400> 449
000

<210> 450

<400> 450
000

<210> 451

<400> 451
000

<210> 452

<400> 452
000

<210> 453

<400> 453
000

<210> 454

<400> 454
000

<210> 455

<400> 455
000

<210> 456

<400> 456
000

<210> 457

<400> 457
000

<210> 458

<400> 458
000

<210> 459

<400> 459
000

<210> 460

<400> 460
000

<210> 461

<400> 461
000

<210> 462

<400> 462
000

<210> 463

<400> 463
000

<210> 464

<400> 464
000

<210> 465

<400> 465
000

<210> 466

<400> 466
000

<210> 467

<400> 467
000

<210> 468

<400> 468
000

<210> 469

<400> 469
000

<210> 470

<400> 470
000

<210> 471

<400> 471
000

<210> 472

<400> 472
000

<210> 473

<400> 473
000

<210> 474

<400> 474
000

<210> 475

<400> 475
000

<210> 476

<400> 476
000

<210> 477

<400> 477
000

<210> 478

<400> 478
000

<210> 479

<400> 479
000

<210> 480

<400> 480
000

<210> 481

<400> 481
000

<210> 482

<400> 482
000

<210> 483

<400> 483
000

<210> 484

<400> 484
000

<210> 485

<400> 485
000

<210> 486

<400> 486
000

<210> 487

<400> 487
000

<210> 488

<400> 488
000

<210> 489

<400> 489
000

<210> 490

<400> 490
000

<210> 491

<400> 491
000

<210> 492

<400> 492
000

<210> 493

<400> 493
000

<210> 494

<400> 494
000

<210> 495

<400> 495
000

<210> 496

<400> 496
000

<210> 497

<400> 497
000

<210> 498

<400> 498
000

<210> 499

<400> 499
000

<210> 500

<400> 500
000

<210> 501

<400> 501
000

<210> 502

<400> 502
000

<210> 503

<400> 503
000

<210> 504

<400> 504
000

<210> 505

<400> 505
000

<210> 506

<400> 506
000

<210> 507

<400> 507
000

<210> 508

<400> 508
000

<210> 509

<400> 509
000

<210> 510

<400> 510
000

<210> 511

<400> 511
000

<210> 512

<400> 512
000

<210> 513

<400> 513
000

<210> 514

<400> 514
000

<210> 515

<400> 515
000

<210> 516

<400> 516
000

<210> 517

<400> 517
000

<210> 518

<400> 518
000

<210> 519

<400> 519
000

<210> 520

<400> 520
000

<210> 521

<400> 521
000

<210> 522

<400> 522
000

<210> 523

<400> 523
000

<210> 524

<400> 524
000

<210> 525

<400> 525
000

<210> 526

<400> 526
000

<210> 527

<400> 527
000

<210> 528

<400> 528
000

<210> 529

<400> 529
000

<210> 530

<400> 530
000

<210> 531

<400> 531
000

<210> 532

<400> 532
000

<210> 533

<400> 533
000

<210> 534

<400> 534
000

<210> 535

<400> 535
000

<210> 536

<400> 536
000

<210> 537

<400> 537
000

<210> 538

<400> 538
000

<210> 539

<400> 539
000

<210> 540

<400> 540
000

<210> 541

<400> 541
000

<210> 542

<400> 542
000

<210> 543

<400> 543
000

<210> 544

<400> 544
000

<210> 545

<400> 545
000

<210> 546

<400> 546
000

<210> 547

<400> 547
000

<210> 548

<400> 548
000

<210> 549

<400> 549
000

<210> 550

<400> 550
000

<210> 551

<400> 551
000

<210> 552

<400> 552
000

<210> 553

<400> 553
000

<210> 554

<400> 554
000

<210> 555

<400> 555
000

<210> 556

<400> 556
000

<210> 557

<400> 557
000

<210> 558

<400> 558
000

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560

<400> 560
000

<210> 561

<400> 561
000

<210> 562

<400> 562
000

<210> 563

<400> 563
000

<210> 564

<400> 564
000

<210> 565

<400> 565
000

<210> 566

<400> 566
000

<210> 567

<400> 567
000

<210> 568

<400> 568
000

<210> 569

<400> 569
000

<210> 570

<400> 570
000

<210> 571

<400> 571
000

<210> 572

<400> 572
000

<210> 573

<400> 573
000

<210> 574

<400> 574
000

<210> 575

<400> 575
000

<210> 576

<400> 576
000

<210> 577

<400> 577
000

<210> 578

<400> 578
000

<210> 579

<400> 579
000

<210> 580

<400> 580
000

<210> 581

<400> 581
000

<210> 582

<400> 582
000

<210> 583

<400> 583
000

<210> 584

<400> 584
000

<210> 585

<400> 585
000

<210> 586

<400> 586
000

<210> 587

<400> 587
000

<210> 588

<400> 588
000

<210> 589

<400> 589
000

<210> 590

<400> 590
000

<210> 591

<400> 591
000

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600

<400> 600
000

<210> 601

<400> 601
000

<210> 602

<400> 602
000

<210> 603

<400> 603
000

<210> 604

<400> 604
000

<210> 605

<400> 605
000

<210> 606

<400> 606
000

<210> 607

<400> 607
000

<210> 608

<400> 608
000

<210> 609

<400> 609
000

<210> 610

<400> 610
000

<210> 611

<400> 611
000

<210> 612

<400> 612
000

<210> 613

<400> 613
000

<210> 614

<400> 614
000

<210> 615

<400> 615
000

<210> 616

<400> 616
000

<210> 617

<400> 617
000

<210> 618

<400> 618
000

<210> 619

<400> 619
000

<210> 620

<400> 620
000

<210> 621

<400> 621
000

<210> 622

<400> 622
000

<210> 623

<400> 623
000

<210> 624

<400> 624
000

<210> 625

<400> 625
000

<210> 626

<400> 626
000

<210> 627

<400> 627
000

<210> 628

<400> 628
000

<210> 629

<400> 629
000

<210> 630

<400> 630
000

<210> 631

<400> 631
000

<210> 632

<400> 632
000

<210> 633

<400> 633
000

<210> 634

<400> 634
000

<210> 635

<400> 635
000

<210> 636

<400> 636
000

<210> 637

<400> 637
000

<210> 638

<400> 638
000

<210> 639

<400> 639
000

<210> 640

<400> 640
000

<210> 641

<400> 641
000

<210> 642

<400> 642
000

<210> 643

<400> 643
000

<210> 644

<400> 644
000

<210> 645

<400> 645
000

<210> 646

<400> 646
000

<210> 647

<400> 647
000

<210> 648

<400> 648
000

<210> 649

<400> 649
000

<210> 650

<400> 650
000

<210> 651

<400> 651
000

<210> 652

<400> 652
000

<210> 653

<400> 653
000

<210> 654

<400> 654
000

<210> 655

<400> 655
000

<210> 656

<400> 656
000

<210> 657

<400> 657
000

<210> 658

<400> 658
000

<210> 659

<400> 659
000

<210> 660

<400> 660
000

<210> 661

<400> 661
000

<210> 662

<400> 662
000

<210> 663

<400> 663
000

<210> 664

<400> 664
000

<210> 665

<400> 665
000

<210> 666

<400> 666
000

<210> 667

<400> 667
000

<210> 668

<400> 668
000

<210> 669

<400> 669
000

<210> 670

<400> 670
000

<210> 671

<400> 671
000

<210> 672

<400> 672
000

<210> 673

<400> 673
000

<210> 674

<400> 674
000

<210> 675

<400> 675
000

<210> 676

<400> 676
000

<210> 677

<400> 677
000

<210> 678

<400> 678
000

<210> 679

<400> 679
000

<210> 680

<400> 680
000

<210> 681

<400> 681
000

<210> 682

<400> 682
000

<210> 683

<400> 683
000

<210> 684

<400> 684
000

<210> 685

<400> 685
000

<210> 686

<400> 686
000

<210> 687

<400> 687
000

<210> 688

<400> 688
000

<210> 689

<400> 689
000

<210> 690

<400> 690
000

<210> 691

<400> 691
000

<210> 692

<400> 692
000

<210> 693

<400> 693
000

<210> 694

<400> 694
000

<210> 695

<400> 695
000

<210> 696

<400> 696
000

<210> 697

<400> 697
000

<210> 698

<400> 698
000

<210> 699

<400> 699
000

<210> 700

<400> 700
000

<210> 701

<400> 701
000

<210> 702

<400> 702
000

<210> 703

<400> 703
000

<210> 704

<400> 704
000

<210> 705

<400> 705
000

<210> 706

<400> 706
000

<210> 707

<400> 707
000

<210> 708

<400> 708
000

<210> 709

<400> 709
000

<210> 710

<400> 710
000

<210> 711

<400> 711
000

<210> 712

<400> 712
000

<210> 713

<400> 713
000

<210> 714

<400> 714
000

<210> 715

<400> 715
000

<210> 716

<400> 716
000

<210> 717

<400> 717
000

<210> 718

<400> 718
000

<210> 719

<400> 719
000

<210> 720

<400> 720
000

<210> 721

<400> 721
000

<210> 722

<400> 722
000

<210> 723

<400> 723
000

<210> 724

<400> 724
000

<210> 725

<400> 725
000

<210> 726

<400> 726
000

<210> 727

<400> 727
000

<210> 728

<400> 728
000

<210> 729

<400> 729
000

<210> 730

<400> 730
000

<210> 731

<400> 731
000

<210> 732

<400> 732
000

<210> 733

<400> 733
000

<210> 734

<400> 734
000

<210> 735

<400> 735
000

<210> 736

<400> 736
000

<210> 737

<400> 737
000

<210> 738

<400> 738
000

<210> 739

<400> 739
000

<210> 740

<400> 740
000

<210> 741

<400> 741
000

<210> 742

<400> 742
000

<210> 743

<400> 743
000

<210> 744

<400> 744
000

<210> 745

<400> 745
000

<210> 746

<400> 746
000

<210> 747

<400> 747
000

<210> 748

<400> 748
000

<210> 749

<400> 749
000

<210> 750

<400> 750
000

<210> 751

<400> 751
000

<210> 752

<400> 752
000

<210> 753

<400> 753
000

<210> 754

<400> 754
000

<210> 755

<400> 755
000

<210> 756

<400> 756
000

<210> 757

<400> 757
000

<210> 758

<400> 758
000

<210> 759

<400> 759
000

<210> 760

<400> 760
000

<210> 761

<400> 761
000

<210> 762

<400> 762
000

<210> 763

<400> 763
000

<210> 764

<400> 764
000

<210> 765

<400> 765
000

<210> 766

<400> 766
000

<210> 767

<400> 767
000

<210> 768

<400> 768
000

<210> 769

<400> 769
000

<210> 770

<400> 770
000

<210> 771

<400> 771
000

<210> 772

<400> 772
000

<210> 773

<400> 773
000

<210> 774

<400> 774
000

<210> 775

<400> 775
000

<210> 776

<400> 776
000

<210> 777

<400> 777
000

<210> 778

<400> 778
000

<210> 779

<400> 779
000

<210> 780

<400> 780
000

<210> 781

<400> 781
000

<210> 782

<400> 782
000

<210> 783

<400> 783
000

<210> 784

<400> 784
000

<210> 785

<400> 785
000

<210> 786

<400> 786
000

<210> 787

<400> 787
000

<210> 788

<400> 788
000

<210> 789

<400> 789
000

<210> 790

<400> 790
000

<210> 791

<400> 791
000

<210> 792

<400> 792
000

<210> 793

<400> 793
000

<210> 794

<400> 794
000

<210> 795

<400> 795
000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798
000

<210> 799

<400> 799
000

<210> 800

<400> 800
000

<210> 801

<400> 801
000

<210> 802

<400> 802
000

<210> 803

<400> 803
000

<210> 804

<400> 804
000

<210> 805

<400> 805
000

<210> 806

<400> 806
000

<210> 807

<400> 807
000

<210> 808

<400> 808
000

<210> 809

<400> 809
000

<210> 810

<400> 810
000

<210> 811

<400> 811
000

<210> 812

<400> 812
000

<210> 813

<400> 813
000

<210> 814

<400> 814
000

<210> 815

<400> 815
000

<210> 816

<400> 816
000

<210> 817

<400> 817
000

<210> 818

<400> 818
000

<210> 819

<400> 819
000

<210> 820

<400> 820
000

<210> 821

<400> 821
000

<210> 822

<400> 822
000

<210> 823

<400> 823
000

<210> 824

<400> 824
000

<210> 825

<400> 825
000

<210> 826

<400> 826
000

<210> 827

<400> 827
000

<210> 828

<400> 828
000

<210> 829

<400> 829
000

<210> 830

<400> 830
000

<210> 831

<400> 831
000

<210> 832

<400> 832
000

<210> 833

<400> 833
000

<210> 834

<400> 834
000

<210> 835

<400> 835
000

<210> 836

<400> 836
000

<210> 837

<400> 837
000

<210> 838

<400> 838
000

<210> 839

<400> 839
000

<210> 840

<400> 840
000

<210> 841

<400> 841
000

<210> 842

<400> 842
000

<210> 843

<400> 843
000

<210> 844

<400> 844
000

<210> 845

<400> 845
000

<210> 846

<400> 846
000

<210> 847

<400> 847
000

<210> 848

<400> 848
000

<210> 849

<400> 849
000

<210> 850

<400> 850
000

<210> 851

<400> 851
000

<210> 852

<400> 852
000

<210> 853

<400> 853
000

<210> 854

<400> 854
000

<210> 855

<400> 855
000

<210> 856

<400> 856
000

<210> 857

<400> 857
000

<210> 858

<400> 858
000

<210> 859

<400> 859
000

<210> 860

<400> 860
000

<210> 861

<400> 861
000

<210> 862

<400> 862
000

<210> 863

<400> 863
000

<210> 864

<400> 864
000

<210> 865

<400> 865
000

<210> 866

<400> 866
000

<210> 867

<400> 867
000

<210> 868

<400> 868
000

<210> 869

<400> 869
000

<210> 870

<400> 870
000

<210> 871

<400> 871
000

<210> 872

<400> 872
000

<210> 873

<400> 873
000

<210> 874

<400> 874
000

<210> 875

<400> 875
000

<210> 876

<400> 876
000

<210> 877

<400> 877
000

<210> 878

<400> 878
000

<210> 879

<400> 879
000

<210> 880

<400> 880
000

<210> 881

<400> 881
000

<210> 882

<400> 882
000

<210> 883

<400> 883
000

<210> 884

<400> 884
000

<210> 885

<400> 885
000

<210> 886

<400> 886
000

<210> 887

<400> 887
000

<210> 888

<400> 888
000

<210> 889

<400> 889
000

<210> 890

<400> 890
000

<210> 891

<400> 891
000

<210> 892

<400> 892
000

<210> 893

<400> 893
000

<210> 894

<400> 894
000

<210> 895

<400> 895
000

<210> 896

<400> 896
000

<210> 897

<400> 897
000

<210> 898

<400> 898
000

<210> 899

<400> 899
000

<210> 900

<400> 900
000

<210> 901

<400> 901
000

<210> 902

<400> 902
000

<210> 903

<400> 903
000

<210> 904

<400> 904
000

<210> 905

<400> 905
000

<210> 906

<400> 906
000

<210> 907

<400> 907
000

<210> 908

<400> 908
000

<210> 909

<400> 909
000

<210> 910

<400> 910
000

<210> 911

<400> 911
000

<210> 912

<400> 912
000

<210> 913

<400> 913
000

<210> 914

<400> 914
000

<210> 915

<400> 915
000

<210> 916

<400> 916
000

<210> 917

<400> 917
000

<210> 918

<400> 918
000

<210> 919

<400> 919
000

<210> 920

<400> 920
000

<210> 921

<400> 921
000

<210> 922

<400> 922
000

<210> 923

<400> 923
000

<210> 924

<400> 924
000

<210> 925

<400> 925
000

<210> 926

<400> 926
000

<210> 927

<400> 927
000

<210> 928

<400> 928
000

<210> 929

<400> 929
000

<210> 930

<400> 930
000

<210> 931

<400> 931
000

<210> 932

<400> 932
000

<210> 933

<400> 933
000

<210> 934

<400> 934
000

<210> 935

<400> 935
000

<210> 936

<400> 936
000

<210> 937

<400> 937
000

<210> 938

<400> 938
000

<210> 939

<400> 939
000

<210> 940

<400> 940
000

<210> 941

<400> 941
000

<210> 942

<400> 942
000

<210> 943

<400> 943
000

<210> 944

<400> 944
000

<210> 945

<400> 945
000

<210> 946

<400> 946
000

<210> 947

<400> 947
000

<210> 948

<400> 948
000

<210> 949

<400> 949
000

<210> 950

<400> 950
000

<210> 951

<400> 951
000

<210> 952

<400> 952
000

<210> 953

<400> 953
000

<210> 954

<400> 954
000

<210> 955

<400> 955
000

<210> 956

<400> 956
000

<210> 957

<400> 957
000

<210> 958

<400> 958
000

<210> 959

<400> 959
000

<210> 960

<400> 960
000

<210> 961

<400> 961
000

<210> 962

<400> 962
000

<210> 963

<400> 963
000

<210> 964

<400> 964
000

<210> 965

<400> 965
000

<210> 966

<400> 966
000

<210> 967

<400> 967
000

<210> 968

<400> 968
000

<210> 969

<400> 969
000

<210> 970

<400> 970
000

<210> 971

<400> 971
000

<210> 972

<400> 972
000

<210> 973

<400> 973
000

<210> 974

<400> 974
000

<210> 975

<400> 975
000

<210> 976

<400> 976
000

<210> 977

<400> 977
000

<210> 978

<400> 978
000

<210> 979

<400> 979
000

<210> 980

<400> 980
000

<210> 981

<400> 981
000

<210> 982

<400> 982
000

<210> 983

<400> 983
000

<210> 984

<400> 984
000

<210> 985

<400> 985
000

<210> 986

<400> 986
000

<210> 987

<400> 987
000

<210> 988

<400> 988
000

<210> 989

<400> 989
000

<210> 990

<400> 990
000

<210> 991

<400> 991
000

<210> 992

<400> 992
000

<210> 993

<400> 993
000

<210> 994

<400> 994
000

<210> 995

<400> 995
000

<210> 996

<400> 996
000

<210> 997

<400> 997
000

<210> 998

<400> 998
000

<210> 999

<400> 999
000

<210> 1000

<400> 1000
000

<210> 1001

<400> 1001
000

<210> 1002

<400> 1002
000

<210> 1003

<400> 1003
000

<210> 1004

<400> 1004
000

<210> 1005

<400> 1005
000

<210> 1006

<400> 1006
000

<210> 1007

<400> 1007
000

<210> 1008

<400> 1008
000

<210> 1009

<400> 1009
000

<210> 1010

<400> 1010
000

<210> 1011

<400> 1011
000

<210> 1012

<400> 1012
000

<210> 1013

<400> 1013
000

<210> 1014

<400> 1014
000

<210> 1015

<400> 1015
000

<210> 1016

<400> 1016
000

<210> 1017

<400> 1017
000

<210> 1018

<400> 1018
000

<210> 1019

<400> 1019
000

<210> 1020

<400> 1020
000

<210> 1021

<400> 1021
000

<210> 1022

<400> 1022
000

<210> 1023

<400> 1023
000

<210> 1024

<400> 1024
000

<210> 1025

<400> 1025
000

<210> 1026

<400> 1026
000

<210> 1027

<400> 1027
000

<210> 1028

<400> 1028
000

<210> 1029

<400> 1029
000

<210> 1030

<400> 1030
000

<210> 1031

<400> 1031
000

<210> 1032

<400> 1032
000

<210> 1033

<400> 1033
000

<210> 1034

<400> 1034
000

<210> 1035

<400> 1035
000

<210> 1036

<400> 1036
000

<210> 1037

<400> 1037
000

<210> 1038

<400> 1038
000

<210> 1039

<400> 1039
000

<210> 1040

<400> 1040
000

<210> 1041

<400> 1041
000

<210> 1042

<400> 1042
000

<210> 1043

<400> 1043
000

<210> 1044

<400> 1044
000

<210> 1045

<400> 1045
000

<210> 1046

<400> 1046
000

<210> 1047

<400> 1047
000

<210> 1048

<400> 1048
000

<210> 1049

<400> 1049
000

<210> 1050

<400> 1050
000

<210> 1051

<400> 1051
000

<210> 1052

<400> 1052
000

<210> 1053

<400> 1053
000

<210> 1054

<400> 1054
000

<210> 1055

<400> 1055
000

<210> 1056

<400> 1056
000

<210> 1057

<400> 1057
000

<210> 1058

<400> 1058
000

<210> 1059

<400> 1059
000

<210> 1060

<400> 1060
000

<210> 1061

<400> 1061
000

<210> 1062

<400> 1062
000

<210> 1063

<400> 1063
000

<210> 1064

<400> 1064
000

<210> 1065

<400> 1065
000

<210> 1066

<400> 1066
000

<210> 1067

<400> 1067
000

<210> 1068

<400> 1068
000

<210> 1069

<400> 1069
000

<210> 1070

<400> 1070
000

<210> 1071

<400> 1071
000

<210> 1072

<400> 1072
000

<210> 1073

<400> 1073
000

<210> 1074

<400> 1074
000

<210> 1075

<400> 1075
000

<210> 1076

<400> 1076
000

<210> 1077

<400> 1077
000

<210> 1078

<400> 1078
000

<210> 1079

<400> 1079
000

<210> 1080

<400> 1080
000

<210> 1081

<400> 1081
000

<210> 1082

<400> 1082
000

<210> 1083

<400> 1083
000

<210> 1084

<400> 1084
000

<210> 1085

<400> 1085
000

<210> 1086

<400> 1086
000

<210> 1087

<400> 1087
000

<210> 1088

<400> 1088
000

<210> 1089

<400> 1089
000

<210> 1090

<400> 1090
000

<210> 1091

<400> 1091
000

<210> 1092

<400> 1092
000

<210> 1093

<400> 1093
000

<210> 1094

<400> 1094
000

<210> 1095

<400> 1095
000

<210> 1096

<400> 1096
000

<210> 1097

<400> 1097
000

<210> 1098

<400> 1098
000

<210> 1099

<400> 1099
000

<210> 1100

<400> 1100
000

<210> 1101

<400> 1101
000

<210> 1102

<400> 1102
000

<210> 1103

<400> 1103
000

<210> 1104

<400> 1104
000

<210> 1105

<400> 1105
000

<210> 1106

<400> 1106
000

<210> 1107

<400> 1107
000

<210> 1108

<400> 1108
000

<210> 1109

<400> 1109
000

<210> 1110

<400> 1110
000

<210> 1111

<400> 1111
000

<210> 1112

<400> 1112
000

<210> 1113

<400> 1113
000

<210> 1114

<400> 1114
000

<210> 1115

<400> 1115
000

<210> 1116

<400> 1116
000

<210> 1117

<400> 1117
000

<210> 1118

<400> 1118
000

<210> 1119

<400> 1119
000

<210> 1120

<400> 1120
000

<210> 1121

<400> 1121
000

<210> 1122

<400> 1122
000

<210> 1123

<400> 1123
000

<210> 1124

<400> 1124
000

<210> 1125

<400> 1125
000

<210> 1126

<400> 1126
000

<210> 1127

<400> 1127
000

<210> 1128

<400> 1128
000

<210> 1129

<400> 1129
000

<210> 1130

<400> 1130
000

<210> 1131

<400> 1131
000

<210> 1132

<400> 1132
000

<210> 1133

<400> 1133
000

<210> 1134

<400> 1134
000

<210> 1135

<400> 1135
000

<210> 1136

<400> 1136
000

<210> 1137

<400> 1137
000

<210> 1138

<400> 1138
000

<210> 1139

<400> 1139
000

<210> 1140

<400> 1140
000

<210> 1141

<400> 1141
000

<210> 1142

<400> 1142
000

<210> 1143

<400> 1143
000

<210> 1144

<400> 1144
000

<210> 1145

<400> 1145
000

<210> 1146

<400> 1146
000

<210> 1147

<400> 1147
000

<210> 1148

<400> 1148
000

<210> 1149

<400> 1149
000

<210> 1150

<400> 1150
000

<210> 1151

<400> 1151
000

<210> 1152

<400> 1152
000

<210> 1153

<400> 1153
000

<210> 1154

<400> 1154
000

<210> 1155

<400> 1155
000

<210> 1156

<400> 1156
000

<210> 1157

<400> 1157
000

<210> 1158

<400> 1158
000

<210> 1159

<400> 1159
000

<210> 1160

<400> 1160
000

<210> 1161

<400> 1161
000

<210> 1162

<400> 1162
000

<210> 1163

<400> 1163
000

<210> 1164

<400> 1164
000

<210> 1165

<400> 1165
000

<210> 1166

<400> 1166
000

<210> 1167

<400> 1167
000

<210> 1168

<400> 1168
000

<210> 1169

<400> 1169
000

<210> 1170

<400> 1170
000

<210> 1171

<400> 1171
000

<210> 1172

<400> 1172
000

<210> 1173

<400> 1173
000

<210> 1174

<400> 1174
000

<210> 1175

<400> 1175
000

<210> 1176

<400> 1176
000

<210> 1177

<400> 1177
000

<210> 1178

<400> 1178
000

<210> 1179

<400> 1179
000

<210> 1180

<400> 1180
000

<210> 1181

<400> 1181
000

<210> 1182

<400> 1182
000

<210> 1183

<400> 1183
000

<210> 1184

<400> 1184
000

<210> 1185

<400> 1185
000

<210> 1186

<400> 1186
000

<210> 1187

<400> 1187
000

<210> 1188

<400> 1188
000

<210> 1189

<400> 1189
000

<210> 1190

<400> 1190
000

<210> 1191

<400> 1191
000

<210> 1192

<400> 1192
000

<210> 1193

<400> 1193
000

<210> 1194

<400> 1194
000

<210> 1195

<400> 1195
000

<210> 1196

<400> 1196
000

<210> 1197

<400> 1197
000

<210> 1198

<400> 1198
000

<210> 1199

<400> 1199
000

<210> 1200

<400> 1200
000

<210> 1201

<400> 1201
000

<210> 1202

<400> 1202
000

<210> 1203

<400> 1203
000

<210> 1204

<400> 1204
000

<210> 1205

<400> 1205
000

<210> 1206

<400> 1206
000

<210> 1207

<400> 1207
000

<210> 1208

<400> 1208
000

<210> 1209

<400> 1209
000

<210> 1210

<400> 1210
000

<210> 1211

<400> 1211
000

<210> 1212

<400> 1212
000

<210> 1213

<400> 1213
000

<210> 1214

<400> 1214
000

<210> 1215

<400> 1215
000

<210> 1216

<400> 1216
000

<210> 1217

<400> 1217
000

<210> 1218

<400> 1218
000

<210> 1219

<400> 1219
000

<210> 1220

<400> 1220
000

<210> 1221

<400> 1221
000

<210> 1222

<400> 1222
000

<210> 1223

<400> 1223
000

<210> 1224

<400> 1224
000

<210> 1225

<400> 1225
000

<210> 1226

<400> 1226
000

<210> 1227

<400> 1227
000

<210> 1228

<400> 1228
000

<210> 1229

<400> 1229
000

<210> 1230

<400> 1230
000

<210> 1231

<400> 1231
000

<210> 1232

<400> 1232
000

<210> 1233

<400> 1233
000

<210> 1234

<400> 1234
000

<210> 1235

<400> 1235
000

<210> 1236

<400> 1236
000

<210> 1237

<400> 1237
000

<210> 1238

<400> 1238
000

<210> 1239

<400> 1239
000

<210> 1240

<400> 1240
000

<210> 1241

<400> 1241
000

<210> 1242

<400> 1242
000

<210> 1243

<400> 1243
000

<210> 1244

<400> 1244
000

<210> 1245

<400> 1245
000

<210> 1246

<400> 1246
000

<210> 1247

<400> 1247
000

<210> 1248

<400> 1248
000

<210> 1249

<400> 1249
000

<210> 1250

<400> 1250
000

<210> 1251

<400> 1251
000

<210> 1252

<400> 1252
000

<210> 1253

<400> 1253
000

<210> 1254

<400> 1254
000

<210> 1255

<400> 1255
000

<210> 1256

<400> 1256
000

<210> 1257

<400> 1257
000

<210> 1258

<400> 1258
000

<210> 1259

<400> 1259
000

<210> 1260

<400> 1260
000

<210> 1261

<400> 1261
000

<210> 1262

<400> 1262
000

<210> 1263

<400> 1263
000

<210> 1264

<400> 1264
000

<210> 1265

<400> 1265
000

<210> 1266

<400> 1266
000

<210> 1267

<400> 1267
000

<210> 1268

<400> 1268
000

<210> 1269

<400> 1269
000

<210> 1270

<400> 1270
000

<210> 1271

<400> 1271
000

<210> 1272

<400> 1272
000

<210> 1273

<400> 1273
000

<210> 1274

<400> 1274
000

<210> 1275

<400> 1275
000

<210> 1276

<400> 1276
000

<210> 1277

<400> 1277
000

<210> 1278

<400> 1278
000

<210> 1279

<400> 1279
000

<210> 1280

<400> 1280
000

<210> 1281

<400> 1281
000

<210> 1282

<400> 1282
000

<210> 1283

<400> 1283
000

<210> 1284

<400> 1284
000

<210> 1285

<400> 1285
000

<210> 1286

<400> 1286
000

<210> 1287

<400> 1287
000

<210> 1288

<400> 1288
000

<210> 1289

<400> 1289
000

<210> 1290

<400> 1290
000

<210> 1291

<400> 1291
000

<210> 1292

<400> 1292
000

<210> 1293

<400> 1293
000

<210> 1294

<400> 1294
000

<210> 1295

<400> 1295
000

<210> 1296

<400> 1296
000

<210> 1297

<400> 1297
000

<210> 1298

<400> 1298
000

<210> 1299

<400> 1299
000

<210> 1300

<400> 1300
000

<210> 1301

<400> 1301
000

<210> 1302

<400> 1302
000

<210> 1303

<400> 1303
000

<210> 1304

<400> 1304
000

<210> 1305

<400> 1305
000

<210> 1306

<400> 1306
000

<210> 1307

<400> 1307
000

<210> 1308

<400> 1308
000

<210> 1309

<400> 1309
000

<210> 1310

<400> 1310
000

<210> 1311

<400> 1311
000

<210> 1312

<400> 1312
000

<210> 1313

<400> 1313
000

<210> 1314

<400> 1314
000

<210> 1315

<400> 1315
000

<210> 1316

<400> 1316
000

<210> 1317

<400> 1317
000

<210> 1318

<400> 1318
000

<210> 1319

<400> 1319
000

<210> 1320

<400> 1320
000

<210> 1321

<400> 1321
000

<210> 1322

<400> 1322
000

<210> 1323

<400> 1323
000

<210> 1324

<400> 1324
000

<210> 1325

<400> 1325
000

<210> 1326

<400> 1326
000

<210> 1327

<400> 1327
000

<210> 1328

<400> 1328
000

<210> 1329

<400> 1329
000

<210> 1330

<400> 1330
000

<210> 1331

<400> 1331
000

<210> 1332

<400> 1332
000

<210> 1333

<400> 1333
000

<210> 1334

<400> 1334
000

<210> 1335

<400> 1335
000

<210> 1336

<400> 1336
000

<210> 1337

<400> 1337
000

<210> 1338

<400> 1338
000

<210> 1339

<400> 1339
000

<210> 1340

<400> 1340
000

<210> 1341

<400> 1341
000

<210> 1342

<400> 1342
000

<210> 1343

<400> 1343
000

<210> 1344

<400> 1344
000

<210> 1345

<400> 1345
000

<210> 1346

<400> 1346
000

<210> 1347

<400> 1347
000

<210> 1348

<400> 1348
000

<210> 1349

<400> 1349
000

<210> 1350

<400> 1350
000

<210> 1351

<400> 1351
000

<210> 1352

<400> 1352
000

<210> 1353

<400> 1353
000

<210> 1354

<400> 1354
000

<210> 1355

<400> 1355
000

<210> 1356

<400> 1356
000

<210> 1357

<400> 1357
000

<210> 1358

<400> 1358
000

<210> 1359

<400> 1359
000

<210> 1360

<400> 1360
000

<210> 1361

<400> 1361
000

<210> 1362

<400> 1362
000

<210> 1363

<400> 1363
000

<210> 1364

<400> 1364
000

<210> 1365

<400> 1365
000

<210> 1366

<400> 1366
000

<210> 1367

<400> 1367
000

<210> 1368

<400> 1368
000

<210> 1369

<400> 1369
000

<210> 1370

<400> 1370
000

<210> 1371

<400> 1371
000

<210> 1372

<400> 1372
000

<210> 1373

<400> 1373
000

<210> 1374
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV肽序列

<400> 1374

Leu Ser Lys Thr Gln Thr Leu Lys
1 5

<210> 1375
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV肽序列

<400> 1375

Leu Ser Lys Thr Asp Pro Gln Thr Leu Lys
1 5 10

<210> 1376

<400> 1376
000

<210> 1377

<400> 1377
000

<210> 1378

<400> 1378
000

<210> 1379

<400> 1379
000

<210> 1380

<400> 1380
000

<210> 1381

<400> 1381
000

<210> 1382

<400> 1382
000

<210> 1383

<400> 1383
000

<210> 1384

<400> 1384
000

<210> 1385

<400> 1385
000

<210> 1386

<400> 1386
000

<210> 1387

<400> 1387
000

<210> 1388

<400> 1388
000

<210> 1389

<400> 1389
000

<210> 1390

<400> 1390
000

<210> 1391

<400> 1391
000

<210> 1392

<400> 1392
000

<210> 1393

<400> 1393
000

<210> 1394

<400> 1394
000

<210> 1395

<400> 1395
000

<210> 1396

<400> 1396
000

<210> 1397

<400> 1397
000

<210> 1398

<400> 1398
000

<210> 1399

<400> 1399
000

<210> 1400

<400> 1400
000

<210> 1401

<400> 1401
000

<210> 1402

<400> 1402
000

<210> 1403

<400> 1403
000

<210> 1404

<400> 1404
000

<210> 1405

<400> 1405
000

<210> 1406

<400> 1406
000

<210> 1407

<400> 1407
000

<210> 1408

<400> 1408
000

<210> 1409

<400> 1409
000

<210> 1410

<400> 1410
000

<210> 1411

<400> 1411
000

<210> 1412

<400> 1412
000

<210> 1413

<400> 1413
000

<210> 1414

<400> 1414
000

<210> 1415

<400> 1415
000

<210> 1416

<400> 1416
000

<210> 1417

<400> 1417
000

<210> 1418

<400> 1418
000

<210> 1419

<400> 1419
000

<210> 1420

<400> 1420
000

<210> 1421

<400> 1421
000

<210> 1422

<400> 1422
000

<210> 1423

<400> 1423
000

<210> 1424

<400> 1424
000

<210> 1425

<400> 1425
000

<210> 1426

<400> 1426
000

<210> 1427

<400> 1427
000

<210> 1428

<400> 1428
000

<210> 1429

<400> 1429
000

<210> 1430

<400> 1430
000

<210> 1431

<400> 1431
000

<210> 1432

<400> 1432
000

<210> 1433

<400> 1433
000

<210> 1434

<400> 1434
000

<210> 1435

<400> 1435
000

<210> 1436

<400> 1436
000

<210> 1437

<400> 1437
000

<210> 1438

<400> 1438
000

<210> 1439

<400> 1439
000

<210> 1440

<400> 1440
000

<210> 1441

<400> 1441
000

<210> 1442

<400> 1442
000

<210> 1443

<400> 1443
000

<210> 1444

<400> 1444
000

<210> 1445

<400> 1445
000

<210> 1446

<400> 1446
000

<210> 1447

<400> 1447
000

<210> 1448

<400> 1448
000

<210> 1449

<400> 1449
000

<210> 1450

<400> 1450
000

<210> 1451

<400> 1451
000

<210> 1452

<400> 1452
000

<210> 1453

<400> 1453
000

<210> 1454

<400> 1454
000

<210> 1455

<400> 1455
000

<210> 1456

<400> 1456
000

<210> 1457

<400> 1457
000

<210> 1458

<400> 1458
000

<210> 1459

<400> 1459
000

<210> 1460

<400> 1460
000

<210> 1461

<400> 1461
000

<210> 1462

<400> 1462
000

<210> 1463

<400> 1463
000

<210> 1464

<400> 1464
000

<210> 1465

<400> 1465
000

<210> 1466

<400> 1466
000

<210> 1467

<400> 1467
000

<210> 1468

<400> 1468
000

<210> 1469

<400> 1469
000

<210> 1470

<400> 1470
000

<210> 1471

<400> 1471
000

<210> 1472

<400> 1472
000

<210> 1473

<400> 1473
000

<210> 1474

<400> 1474
000

<210> 1475

<400> 1475
000

<210> 1476

<400> 1476
000

<210> 1477

<400> 1477
000

<210> 1478

<400> 1478
000

<210> 1479

<400> 1479
000

<210> 1480

<400> 1480
000

<210> 1481

<400> 1481
000

<210> 1482

<400> 1482
000

<210> 1483

<400> 1483
000

<210> 1484

<400> 1484
000

<210> 1485

<400> 1485
000

<210> 1486

<400> 1486
000

<210> 1487

<400> 1487
000

<210> 1488

<400> 1488
000

<210> 1489

<400> 1489
000

<210> 1490

<400> 1490
000

<210> 1491

<400> 1491
000

<210> 1492

<400> 1492
000

<210> 1493

<400> 1493
000

<210> 1494

<400> 1494
000

<210> 1495

<400> 1495
000

<210> 1496

<400> 1496
000

<210> 1497

<400> 1497
000

<210> 1498

<400> 1498
000

<210> 1499

<400> 1499
000

<210> 1500

<400> 1500
000

<210> 1501

<400> 1501
000

<210> 1502

<400> 1502
000

<210> 1503

<400> 1503
000

<210> 1504

<400> 1504
000

<210> 1505

<400> 1505
000

<210> 1506

<400> 1506
000

<210> 1507

<400> 1507
000

<210> 1508

<400> 1508
000

<210> 1509

<400> 1509
000

<210> 1510

<400> 1510
000

<210> 1511

<400> 1511
000

<210> 1512

<400> 1512
000

<210> 1513

<400> 1513
000

<210> 1514

<400> 1514
000

<210> 1515

<400> 1515
000

<210> 1516

<400> 1516
000

<210> 1517

<400> 1517
000

<210> 1518

<400> 1518
000

<210> 1519

<400> 1519
000

<210> 1520

<400> 1520
000

<210> 1521

<400> 1521
000

<210> 1522

<400> 1522
000

<210> 1523

<400> 1523
000

<210> 1524

<400> 1524
000

<210> 1525

<400> 1525
000

<210> 1526

<400> 1526
000

<210> 1527

<400> 1527
000

<210> 1528

<400> 1528
000

<210> 1529

<400> 1529
000

<210> 1530

<400> 1530
000

<210> 1531

<400> 1531
000

<210> 1532

<400> 1532
000

<210> 1533

<400> 1533
000

<210> 1534

<400> 1534
000

<210> 1535

<400> 1535
000

<210> 1536

<400> 1536
000

<210> 1537

<400> 1537
000

<210> 1538

<400> 1538
000

<210> 1539

<400> 1539
000

<210> 1540

<400> 1540
000

<210> 1541

<400> 1541
000

<210> 1542

<400> 1542
000

<210> 1543

<400> 1543
000

<210> 1544

<400> 1544
000

<210> 1545

<400> 1545
000

<210> 1546

<400> 1546
000

<210> 1547

<400> 1547
000

<210> 1548

<400> 1548
000

<210> 1549

<400> 1549
000

<210> 1550

<400> 1550
000

<210> 1551

<400> 1551
000

<210> 1552

<400> 1552
000

<210> 1553

<400> 1553
000

<210> 1554

<400> 1554
000

<210> 1555

<400> 1555
000

<210> 1556

<400> 1556
000

<210> 1557

<400> 1557
000

<210> 1558

<400> 1558
000

<210> 1559

<400> 1559
000

<210> 1560

<400> 1560
000

<210> 1561

<400> 1561
000

<210> 1562

<400> 1562
000

<210> 1563

<400> 1563
000

<210> 1564

<400> 1564
000

<210> 1565

<400> 1565
000

<210> 1566

<400> 1566
000

<210> 1567

<400> 1567
000

<210> 1568

<400> 1568
000

<210> 1569

<400> 1569
000

<210> 1570

<400> 1570
000

<210> 1571

<400> 1571
000

<210> 1572

<400> 1572
000

<210> 1573

<400> 1573
000

<210> 1574

<400> 1574
000

<210> 1575

<400> 1575
000

<210> 1576

<400> 1576
000

<210> 1577

<400> 1577
000

<210> 1578

<400> 1578
000

<210> 1579

<400> 1579
000

<210> 1580

<400> 1580
000

<210> 1581

<400> 1581
000

<210> 1582

<400> 1582
000

<210> 1583

<400> 1583
000

<210> 1584

<400> 1584
000

<210> 1585

<400> 1585
000

<210> 1586

<400> 1586
000

<210> 1587

<400> 1587
000

<210> 1588

<400> 1588
000

<210> 1589

<400> 1589
000

<210> 1590

<400> 1590
000

<210> 1591

<400> 1591
000

<210> 1592

<400> 1592
000

<210> 1593

<400> 1593
000

<210> 1594

<400> 1594
000

<210> 1595

<400> 1595
000

<210> 1596

<400> 1596
000

<210> 1597

<400> 1597
000

<210> 1598

<400> 1598
000

<210> 1599

<400> 1599
000

<210> 1600

<400> 1600
000

<210> 1601

<400> 1601
000

<210> 1602

<400> 1602
000

<210> 1603

<400> 1603
000

<210> 1604

<400> 1604
000

<210> 1605

<400> 1605
000

<210> 1606

<400> 1606
000

<210> 1607

<400> 1607
000

<210> 1608

<400> 1608
000

<210> 1609

<400> 1609
000

<210> 1610

<400> 1610
000

<210> 1611

<400> 1611
000

<210> 1612

<400> 1612
000

<210> 1613

<400> 1613
000

<210> 1614

<400> 1614
000

<210> 1615

<400> 1615
000

<210> 1616

<400> 1616
000

<210> 1617

<400> 1617
000

<210> 1618

<400> 1618
000

<210> 1619

<400> 1619
000

<210> 1620

<400> 1620
000

<210> 1621

<400> 1621
000

<210> 1622

<400> 1622
000

<210> 1623

<400> 1623
000

<210> 1624

<400> 1624
000

<210> 1625

<400> 1625
000

<210> 1626

<400> 1626
000

<210> 1627

<400> 1627
000

<210> 1628

<400> 1628
000

<210> 1629

<400> 1629
000

<210> 1630

<400> 1630
000

<210> 1631

<400> 1631
000

<210> 1632

<400> 1632
000

<210> 1633

<400> 1633
000

<210> 1634

<400> 1634
000

<210> 1635

<400> 1635
000

<210> 1636

<400> 1636
000

<210> 1637

<400> 1637
000

<210> 1638

<400> 1638
000

<210> 1639

<400> 1639
000

<210> 1640

<400> 1640
000

<210> 1641

<400> 1641
000

<210> 1642

<400> 1642
000

<210> 1643

<400> 1643
000

<210> 1644

<400> 1644
000

<210> 1645

<400> 1645
000

<210> 1646

<400> 1646
000

<210> 1647

<400> 1647
000

<210> 1648

<400> 1648
000

<210> 1649

<400> 1649
000

<210> 1650

<400> 1650
000

<210> 1651

<400> 1651
000

<210> 1652

<400> 1652
000

<210> 1653

<400> 1653
000

<210> 1654

<400> 1654
000

<210> 1655

<400> 1655
000

<210> 1656

<400> 1656
000

<210> 1657

<400> 1657
000

<210> 1658

<400> 1658
000

<210> 1659

<400> 1659
000

<210> 1660

<400> 1660
000

<210> 1661

<400> 1661
000

<210> 1662

<400> 1662
000

<210> 1663

<400> 1663
000

<210> 1664

<400> 1664
000

<210> 1665

<400> 1665
000

<210> 1666

<400> 1666
000

<210> 1667

<400> 1667
000

<210> 1668

<400> 1668
000

<210> 1669

<400> 1669
000

<210> 1670

<400> 1670
000

<210> 1671

<400> 1671
000

<210> 1672

<400> 1672
000

<210> 1673

<400> 1673
000

<210> 1674

<400> 1674
000

<210> 1675

<400> 1675
000

<210> 1676

<400> 1676
000

<210> 1677

<400> 1677
000

<210> 1678

<400> 1678
000

<210> 1679

<400> 1679
000

<210> 1680

<400> 1680
000

<210> 1681

<400> 1681
000

<210> 1682

<400> 1682
000

<210> 1683

<400> 1683
000

<210> 1684

<400> 1684
000

<210> 1685

<400> 1685
000

<210> 1686

<400> 1686
000

<210> 1687

<400> 1687
000

<210> 1688

<400> 1688
000

<210> 1689

<400> 1689
000

<210> 1690

<400> 1690
000

<210> 1691

<400> 1691
000

<210> 1692

<400> 1692
000

<210> 1693

<400> 1693
000

<210> 1694

<400> 1694
000

<210> 1695

<400> 1695
000

<210> 1696

<400> 1696
000

<210> 1697

<400> 1697
000

<210> 1698

<400> 1698
000

<210> 1699

<400> 1699
000

<210> 1700

<400> 1700
000

<210> 1701

<400> 1701
000

<210> 1702

<400> 1702
000

<210> 1703

<400> 1703
000

<210> 1704

<400> 1704
000

<210> 1705

<400> 1705
000

<210> 1706

<400> 1706
000

<210> 1707

<400> 1707
000

<210> 1708

<400> 1708
000

<210> 1709

<400> 1709
000

<210> 1710

<400> 1710
000

<210> 1711

<400> 1711
000

<210> 1712

<400> 1712
000

<210> 1713

<400> 1713
000

<210> 1714

<400> 1714
000

<210> 1715

<400> 1715
000

<210> 1716

<400> 1716
000

<210> 1717

<400> 1717
000

<210> 1718

<400> 1718
000

<210> 1719

<400> 1719
000

<210> 1720

<400> 1720
000

<210> 1721

<400> 1721
000

<210> 1722

<400> 1722
000

<210> 1723

<400> 1723
000

<210> 1724

<400> 1724
000

<210> 1725

<400> 1725
000

<210> 1726

<400> 1726
000

<210> 1727

<400> 1727
000

<210> 1728

<400> 1728
000

<210> 1729

<400> 1729
000

<210> 1730

<400> 1730
000

<210> 1731

<400> 1731
000

<210> 1732

<400> 1732
000

<210> 1733

<400> 1733
000

<210> 1734

<400> 1734
000

<210> 1735

<400> 1735
000

<210> 1736

<400> 1736
000

<210> 1737

<400> 1737
000

<210> 1738

<400> 1738
000

<210> 1739

<400> 1739
000

<210> 1740

<400> 1740
000

<210> 1741

<400> 1741
000

<210> 1742

<400> 1742
000

<210> 1743

<400> 1743
000

<210> 1744

<400> 1744
000

<210> 1745

<400> 1745
000

<210> 1746

<400> 1746
000

<210> 1747

<400> 1747
000

<210> 1748

<400> 1748
000

<210> 1749

<400> 1749
000

<210> 1750

<400> 1750
000

<210> 1751

<400> 1751
000

<210> 1752

<400> 1752
000

<210> 1753

<400> 1753
000

<210> 1754

<400> 1754
000

<210> 1755

<400> 1755
000

<210> 1756

<400> 1756
000

<210> 1757

<400> 1757
000

<210> 1758

<400> 1758
000

<210> 1759

<400> 1759
000

<210> 1760

<400> 1760
000

<210> 1761

<400> 1761
000

<210> 1762

<400> 1762
000

<210> 1763

<400> 1763
000

<210> 1764

<400> 1764
000

<210> 1765

<400> 1765
000

<210> 1766

<400> 1766
000

<210> 1767

<400> 1767
000

<210> 1768

<400> 1768
000

<210> 1769

<400> 1769
000

<210> 1770

<400> 1770
000

<210> 1771

<400> 1771
000

<210> 1772

<400> 1772
000

<210> 1773

<400> 1773
000

<210> 1774

<400> 1774
000

<210> 1775

<400> 1775
000

<210> 1776

<400> 1776
000

<210> 1777

<400> 1777
000

<210> 1778

<400> 1778
000

<210> 1779

<400> 1779
000

<210> 1780

<400> 1780
000

<210> 1781

<400> 1781
000

<210> 1782

<400> 1782
000

<210> 1783

<400> 1783
000

<210> 1784

<400> 1784
000

<210> 1785

<400> 1785
000

<210> 1786

<400> 1786
000

<210> 1787

<400> 1787
000

<210> 1788

<400> 1788
000

<210> 1789

<400> 1789
000

<210> 1790

<400> 1790
000

<210> 1791

<400> 1791
000

<210> 1792

<400> 1792
000

<210> 1793

<400> 1793
000

<210> 1794

<400> 1794
000

<210> 1795

<400> 1795
000

<210> 1796

<400> 1796
000

<210> 1797

<400> 1797
000

<210> 1798

<400> 1798
000

<210> 1799

<400> 1799
000

<210> 1800

<400> 1800
000

<210> 1801

<400> 1801
000

<210> 1802

<400> 1802
000

<210> 1803

<400> 1803
000

<210> 1804

<400> 1804
000

<210> 1805

<400> 1805
000

<210> 1806

<400> 1806
000

<210> 1807

<400> 1807
000

<210> 1808

<400> 1808
000

<210> 1809

<400> 1809
000

<210> 1810

<400> 1810
000

<210> 1811

<400> 1811
000

<210> 1812

<400> 1812
000

<210> 1813

<400> 1813
000

<210> 1814

<400> 1814
000

<210> 1815

<400> 1815
000

<210> 1816

<400> 1816
000

<210> 1817

<400> 1817
000

<210> 1818

<400> 1818
000

<210> 1819

<400> 1819
000

<210> 1820

<400> 1820
000

<210> 1821

<400> 1821
000

<210> 1822

<400> 1822
000

<210> 1823

<400> 1823
000

<210> 1824

<400> 1824
000

<210> 1825

<400> 1825
000

<210> 1826

<400> 1826
000

<210> 1827

<400> 1827
000

<210> 1828

<400> 1828
000

<210> 1829

<400> 1829
000

<210> 1830

<400> 1830
000

<210> 1831

<400> 1831
000

<210> 1832

<400> 1832
000

<210> 1833

<400> 1833
000

<210> 1834

<400> 1834
000

<210> 1835

<400> 1835
000

<210> 1836

<400> 1836
000

<210> 1837

<400> 1837
000

<210> 1838

<400> 1838
000

<210> 1839

<400> 1839
000

<210> 1840

<400> 1840
000

<210> 1841

<400> 1841
000

<210> 1842

<400> 1842
000

<210> 1843

<400> 1843
000

<210> 1844

<400> 1844
000

<210> 1845

<400> 1845
000

<210> 1846

<400> 1846
000

<210> 1847

<400> 1847
000

<210> 1848

<400> 1848
000

<210> 1849

<400> 1849
000

<210> 1850

<400> 1850
000

<210> 1851

<400> 1851
000

<210> 1852

<400> 1852
000

<210> 1853

<400> 1853
000

<210> 1854

<400> 1854
000

<210> 1855

<400> 1855
000

<210> 1856

<400> 1856
000

<210> 1857

<400> 1857
000

<210> 1858

<400> 1858
000

<210> 1859

<400> 1859
000

<210> 1860

<400> 1860
000

<210> 1861

<400> 1861
000

<210> 1862

<400> 1862
000

<210> 1863

<400> 1863
000

<210> 1864

<400> 1864
000

<210> 1865

<400> 1865
000

<210> 1866

<400> 1866
000

<210> 1867

<400> 1867
000

<210> 1868

<400> 1868
000

<210> 1869

<400> 1869
000

<210> 1870

<400> 1870
000

<210> 1871

<400> 1871
000

<210> 1872

<400> 1872
000

<210> 1873

<400> 1873
000

<210> 1874

<400> 1874
000

<210> 1875

<400> 1875
000

<210> 1876

<400> 1876
000

<210> 1877

<400> 1877
000

<210> 1878

<400> 1878
000

<210> 1879

<400> 1879
000

<210> 1880

<400> 1880
000

<210> 1881

<400> 1881
000

<210> 1882

<400> 1882
000

<210> 1883

<400> 1883
000

<210> 1884

<400> 1884
000

<210> 1885

<400> 1885
000

<210> 1886

<400> 1886
000

<210> 1887

<400> 1887
000

<210> 1888

<400> 1888
000

<210> 1889

<400> 1889
000

<210> 1890

<400> 1890
000

<210> 1891

<400> 1891
000

<210> 1892

<400> 1892
000

<210> 1893

<400> 1893
000

<210> 1894

<400> 1894
000

<210> 1895

<400> 1895
000

<210> 1896

<400> 1896
000

<210> 1897

<400> 1897
000

<210> 1898

<400> 1898
000

<210> 1899

<400> 1899
000

<210> 1900

<400> 1900
000

<210> 1901

<400> 1901
000

<210> 1902

<400> 1902
000

<210> 1903

<400> 1903
000

<210> 1904

<400> 1904
000

<210> 1905

<400> 1905
000

<210> 1906

<400> 1906
000

<210> 1907

<400> 1907
000

<210> 1908

<400> 1908
000

<210> 1909

<400> 1909
000

<210> 1910

<400> 1910
000

<210> 1911

<400> 1911
000

<210> 1912

<400> 1912
000

<210> 1913

<400> 1913
000

<210> 1914

<400> 1914
000

<210> 1915

<400> 1915
000

<210> 1916

<400> 1916
000

<210> 1917

<400> 1917
000

<210> 1918

<400> 1918
000

<210> 1919

<400> 1919
000

<210> 1920

<400> 1920
000

<210> 1921

<400> 1921
000

<210> 1922

<400> 1922
000

<210> 1923

<400> 1923
000

<210> 1924

<400> 1924
000

<210> 1925

<400> 1925
000

<210> 1926

<400> 1926
000

<210> 1927

<400> 1927
000

<210> 1928

<400> 1928
000

<210> 1929

<400> 1929
000

<210> 1930

<400> 1930
000

<210> 1931

<400> 1931
000

<210> 1932

<400> 1932
000

<210> 1933

<400> 1933
000

<210> 1934

<400> 1934
000

<210> 1935

<400> 1935
000

<210> 1936

<400> 1936
000

<210> 1937

<400> 1937
000

<210> 1938

<400> 1938
000

<210> 1939

<400> 1939
000

<210> 1940

<400> 1940
000

<210> 1941

<400> 1941
000

<210> 1942

<400> 1942
000

<210> 1943

<400> 1943
000

<210> 1944

<400> 1944
000

<210> 1945

<400> 1945
000

<210> 1946

<400> 1946
000

<210> 1947

<400> 1947
000

<210> 1948

<400> 1948
000

<210> 1949

<400> 1949
000

<210> 1950

<400> 1950
000

<210> 1951

<400> 1951
000

<210> 1952

<400> 1952
000

<210> 1953

<400> 1953
000

<210> 1954

<400> 1954
000

<210> 1955

<400> 1955
000

<210> 1956

<400> 1956
000

<210> 1957

<400> 1957
000

<210> 1958

<400> 1958
000

<210> 1959

<400> 1959
000

<210> 1960

<400> 1960
000

<210> 1961

<400> 1961
000

<210> 1962

<400> 1962
000

<210> 1963

<400> 1963
000

<210> 1964

<400> 1964
000

<210> 1965

<400> 1965
000

<210> 1966

<400> 1966
000

<210> 1967

<400> 1967
000

<210> 1968

<400> 1968
000

<210> 1969

<400> 1969
000

<210> 1970

<400> 1970
000

<210> 1971

<400> 1971
000

<210> 1972

<400> 1972
000

<210> 1973

<400> 1973
000

<210> 1974

<400> 1974
000

<210> 1975

<400> 1975
000

<210> 1976

<400> 1976
000

<210> 1977

<400> 1977
000

<210> 1978

<400> 1978
000

<210> 1979

<400> 1979
000

<210> 1980

<400> 1980
000

<210> 1981

<400> 1981
000

<210> 1982

<400> 1982
000

<210> 1983

<400> 1983
000

<210> 1984

<400> 1984
000

<210> 1985

<400> 1985
000

<210> 1986

<400> 1986
000

<210> 1987

<400> 1987
000

<210> 1988

<400> 1988
000

<210> 1989

<400> 1989
000

<210> 1990

<400> 1990
000

<210> 1991

<400> 1991
000

<210> 1992

<400> 1992
000

<210> 1993

<400> 1993
000

<210> 1994

<400> 1994
000

<210> 1995

<400> 1995
000

<210> 1996

<400> 1996
000

<210> 1997

<400> 1997
000

<210> 1998

<400> 1998
000

<210> 1999

<400> 1999
000

<210> 2000

<400> 2000
000

<210> 2001

<400> 2001
000

<210> 2002

<400> 2002
000

<210> 2003

<400> 2003
000

<210> 2004

<400> 2004
000

<210> 2005

<400> 2005
000

<210> 2006

<400> 2006
000

<210> 2007

<400> 2007
000

<210> 2008

<400> 2008
000

<210> 2009

<400> 2009
000

<210> 2010

<400> 2010
000

<210> 2011

<400> 2011
000

<210> 2012

<400> 2012
000

<210> 2013

<400> 2013
000

<210> 2014

<400> 2014
000

<210> 2015

<400> 2015
000

<210> 2016

<400> 2016
000

<210> 2017

<400> 2017
000

<210> 2018

<400> 2018
000

<210> 2019

<400> 2019
000

<210> 2020

<400> 2020
000

<210> 2021

<400> 2021
000

<210> 2022

<400> 2022
000

<210> 2023

<400> 2023
000

<210> 2024

<400> 2024
000

<210> 2025

<400> 2025
000

<210> 2026

<400> 2026
000

<210> 2027

<400> 2027
000

<210> 2028

<400> 2028
000

<210> 2029

<400> 2029
000

<210> 2030

<400> 2030
000

<210> 2031

<400> 2031
000

<210> 2032

<400> 2032
000

<210> 2033

<400> 2033
000

<210> 2034

<400> 2034
000

<210> 2035

<400> 2035
000

<210> 2036

<400> 2036
000

<210> 2037

<400> 2037
000

<210> 2038

<400> 2038
000

<210> 2039

<400> 2039
000

<210> 2040

<400> 2040
000

<210> 2041

<400> 2041
000

<210> 2042

<400> 2042
000

<210> 2043

<400> 2043
000

<210> 2044

<400> 2044
000

<210> 2045

<400> 2045
000

<210> 2046

<400> 2046
000

<210> 2047

<400> 2047
000

<210> 2048

<400> 2048
000

<210> 2049

<400> 2049
000

<210> 2050

<400> 2050
000

<210> 2051

<400> 2051
000

<210> 2052

<400> 2052
000

<210> 2053

<400> 2053
000

<210> 2054

<400> 2054
000

<210> 2055

<400> 2055
000

<210> 2056

<400> 2056
000

<210> 2057

<400> 2057
000

<210> 2058

<400> 2058
000

<210> 2059

<400> 2059
000

<210> 2060

<400> 2060
000

<210> 2061

<400> 2061
000

<210> 2062

<400> 2062
000

<210> 2063

<400> 2063
000

<210> 2064

<400> 2064
000

<210> 2065

<400> 2065
000

<210> 2066

<400> 2066
000

<210> 2067

<400> 2067
000

<210> 2068

<400> 2068
000

<210> 2069

<400> 2069
000

<210> 2070

<400> 2070
000

<210> 2071

<400> 2071
000

<210> 2072

<400> 2072
000

<210> 2073

<400> 2073
000

<210> 2074

<400> 2074
000

<210> 2075

<400> 2075
000

<210> 2076

<400> 2076
000

<210> 2077

<400> 2077
000

<210> 2078

<400> 2078
000

<210> 2079

<400> 2079
000

<210> 2080

<400> 2080
000

<210> 2081

<400> 2081
000

<210> 2082

<400> 2082
000

<210> 2083

<400> 2083
000

<210> 2084

<400> 2084
000

<210> 2085

<400> 2085
000

<210> 2086

<400> 2086
000

<210> 2087

<400> 2087
000

<210> 2088

<400> 2088
000

<210> 2089

<400> 2089
000

<210> 2090

<400> 2090
000

<210> 2091

<400> 2091
000

<210> 2092

<400> 2092
000

<210> 2093

<400> 2093
000

<210> 2094

<400> 2094
000

<210> 2095

<400> 2095
000

<210> 2096

<400> 2096
000

<210> 2097

<400> 2097
000

<210> 2098

<400> 2098
000

<210> 2099

<400> 2099
000

<210> 2100

<400> 2100
000

<210> 2101

<400> 2101
000

<210> 2102

<400> 2102
000

<210> 2103

<400> 2103
000

<210> 2104

<400> 2104
000

<210> 2105

<400> 2105
000

<210> 2106

<400> 2106
000

<210> 2107

<400> 2107
000

<210> 2108

<400> 2108
000

<210> 2109

<400> 2109
000

<210> 2110

<400> 2110
000

<210> 2111

<400> 2111
000

<210> 2112

<400> 2112
000

<210> 2113

<400> 2113
000

<210> 2114

<400> 2114
000

<210> 2115

<400> 2115
000

<210> 2116

<400> 2116
000

<210> 2117

<400> 2117
000

<210> 2118

<400> 2118
000

<210> 2119

<400> 2119
000

<210> 2120

<400> 2120
000

<210> 2121

<400> 2121
000

<210> 2122

<400> 2122
000

<210> 2123

<400> 2123
000

<210> 2124

<400> 2124
000

<210> 2125

<400> 2125
000

<210> 2126

<400> 2126
000

<210> 2127

<400> 2127
000

<210> 2128

<400> 2128
000

<210> 2129

<400> 2129
000

<210> 2130

<400> 2130
000

<210> 2131

<400> 2131
000

<210> 2132

<400> 2132
000

<210> 2133

<400> 2133
000

<210> 2134

<400> 2134
000

<210> 2135

<400> 2135
000

<210> 2136

<400> 2136
000

<210> 2137

<400> 2137
000

<210> 2138

<400> 2138
000

<210> 2139

<400> 2139
000

<210> 2140

<400> 2140
000

<210> 2141

<400> 2141
000

<210> 2142

<400> 2142
000

<210> 2143

<400> 2143
000

<210> 2144

<400> 2144
000

<210> 2145

<400> 2145
000

<210> 2146

<400> 2146
000

<210> 2147

<400> 2147
000

<210> 2148

<400> 2148
000

<210> 2149

<400> 2149
000

<210> 2150

<400> 2150
000

<210> 2151

<400> 2151
000

<210> 2152

<400> 2152
000

<210> 2153

<400> 2153
000

<210> 2154

<400> 2154
000

<210> 2155

<400> 2155
000

<210> 2156

<400> 2156
000

<210> 2157

<400> 2157
000

<210> 2158

<400> 2158
000

<210> 2159

<400> 2159
000

<210> 2160

<400> 2160
000

<210> 2161

<400> 2161
000

<210> 2162

<400> 2162
000

<210> 2163

<400> 2163
000

<210> 2164

<400> 2164
000

<210> 2165

<400> 2165
000

<210> 2166

<400> 2166
000

<210> 2167

<400> 2167
000

<210> 2168

<400> 2168
000

<210> 2169

<400> 2169
000

<210> 2170

<400> 2170
000

<210> 2171

<400> 2171
000

<210> 2172

<400> 2172
000

<210> 2173

<400> 2173
000

<210> 2174

<400> 2174
000

<210> 2175

<400> 2175
000

<210> 2176

<400> 2176
000

<210> 2177

<400> 2177
000

<210> 2178

<400> 2178
000

<210> 2179

<400> 2179
000

<210> 2180

<400> 2180
000

<210> 2181

<400> 2181
000

<210> 2182

<400> 2182
000

<210> 2183

<400> 2183
000

<210> 2184

<400> 2184
000

<210> 2185

<400> 2185
000

<210> 2186

<400> 2186
000

<210> 2187

<400> 2187
000

<210> 2188

<400> 2188
000

<210> 2189

<400> 2189
000

<210> 2190

<400> 2190
000

<210> 2191

<400> 2191
000

<210> 2192

<400> 2192
000

<210> 2193

<400> 2193
000

<210> 2194

<400> 2194
000

<210> 2195

<400> 2195
000

<210> 2196

<400> 2196
000

<210> 2197

<400> 2197
000

<210> 2198

<400> 2198
000

<210> 2199

<400> 2199
000

<210> 2200

<400> 2200
000

<210> 2201

<400> 2201
000

<210> 2202

<400> 2202
000

<210> 2203

<400> 2203
000

<210> 2204

<400> 2204
000

<210> 2205

<400> 2205
000

<210> 2206

<400> 2206
000

<210> 2207

<400> 2207
000

<210> 2208

<400> 2208
000

<210> 2209

<400> 2209
000

<210> 2210

<400> 2210
000

<210> 2211

<400> 2211
000

<210> 2212

<400> 2212
000

<210> 2213

<400> 2213
000

<210> 2214

<400> 2214
000

<210> 2215

<400> 2215
000

<210> 2216

<400> 2216
000

<210> 2217

<400> 2217
000

<210> 2218

<400> 2218
000

<210> 2219

<400> 2219
000

<210> 2220

<400> 2220
000

<210> 2221

<400> 2221
000

<210> 2222

<400> 2222
000

<210> 2223

<400> 2223
000

<210> 2224

<400> 2224
000

<210> 2225

<400> 2225
000

<210> 2226

<400> 2226
000

<210> 2227

<400> 2227
000

<210> 2228

<400> 2228
000

<210> 2229

<400> 2229
000

<210> 2230

<400> 2230
000

<210> 2231

<400> 2231
000

<210> 2232

<400> 2232
000

<210> 2233

<400> 2233
000

<210> 2234

<400> 2234
000

<210> 2235

<400> 2235
000

<210> 2236

<400> 2236
000

<210> 2237

<400> 2237
000

<210> 2238

<400> 2238
000

<210> 2239

<400> 2239
000

<210> 2240

<400> 2240
000

<210> 2241

<400> 2241
000

<210> 2242

<400> 2242
000

<210> 2243

<400> 2243
000

<210> 2244

<400> 2244
000

<210> 2245

<400> 2245
000

<210> 2246

<400> 2246
000

<210> 2247

<400> 2247
000

<210> 2248

<400> 2248
000

<210> 2249

<400> 2249
000

<210> 2250

<400> 2250
000

<210> 2251

<400> 2251
000

<210> 2252

<400> 2252
000

<210> 2253

<400> 2253
000

<210> 2254

<400> 2254
000

<210> 2255

<400> 2255
000

<210> 2256

<400> 2256
000

<210> 2257

<400> 2257
000

<210> 2258

<400> 2258
000

<210> 2259

<400> 2259
000

<210> 2260

<400> 2260
000

<210> 2261

<400> 2261
000

<210> 2262

<400> 2262
000

<210> 2263

<400> 2263
000

<210> 2264

<400> 2264
000

<210> 2265

<400> 2265
000

<210> 2266

<400> 2266
000

<210> 2267

<400> 2267
000

<210> 2268

<400> 2268
000

<210> 2269

<400> 2269
000

<210> 2270

<400> 2270
000

<210> 2271

<400> 2271
000

<210> 2272

<400> 2272
000

<210> 2273

<400> 2273
000

<210> 2274

<400> 2274
000

<210> 2275

<400> 2275
000

<210> 2276

<400> 2276
000

<210> 2277

<400> 2277
000

<210> 2278

<400> 2278
000

<210> 2279

<400> 2279
000

<210> 2280

<400> 2280
000

<210> 2281

<400> 2281
000

<210> 2282

<400> 2282
000

<210> 2283

<400> 2283
000

<210> 2284

<400> 2284
000

<210> 2285

<400> 2285
000

<210> 2286

<400> 2286
000

<210> 2287

<400> 2287
000

<210> 2288

<400> 2288
000

<210> 2289

<400> 2289
000

<210> 2290

<400> 2290
000

<210> 2291

<400> 2291
000

<210> 2292

<400> 2292
000

<210> 2293

<400> 2293
000

<210> 2294

<400> 2294
000

<210> 2295

<400> 2295
000

<210> 2296

<400> 2296
000

<210> 2297

<400> 2297
000

<210> 2298

<400> 2298
000

<210> 2299

<400> 2299
000

<210> 2300

<400> 2300
000

<210> 2301

<400> 2301
000

<210> 2302

<400> 2302
000

<210> 2303

<400> 2303
000

<210> 2304

<400> 2304
000

<210> 2305

<400> 2305
000

<210> 2306

<400> 2306
000

<210> 2307

<400> 2307
000

<210> 2308

<400> 2308
000

<210> 2309

<400> 2309
000

<210> 2310

<400> 2310
000

<210> 2311

<400> 2311
000

<210> 2312

<400> 2312
000

<210> 2313

<400> 2313
000

<210> 2314

<400> 2314
000

<210> 2315

<400> 2315
000

<210> 2316

<400> 2316
000

<210> 2317

<400> 2317
000

<210> 2318

<400> 2318
000

<210> 2319

<400> 2319
000

<210> 2320

<400> 2320
000

<210> 2321

<400> 2321
000

<210> 2322

<400> 2322
000

<210> 2323

<400> 2323
000

<210> 2324

<400> 2324
000

<210> 2325

<400> 2325
000

<210> 2326

<400> 2326
000

<210> 2327

<400> 2327
000

<210> 2328

<400> 2328
000

<210> 2329

<400> 2329
000

<210> 2330

<400> 2330
000

<210> 2331

<400> 2331
000

<210> 2332

<400> 2332
000

<210> 2333

<400> 2333
000

<210> 2334

<400> 2334
000

<210> 2335

<400> 2335
000

<210> 2336

<400> 2336
000

<210> 2337

<400> 2337
000

<210> 2338

<400> 2338
000

<210> 2339

<400> 2339
000

<210> 2340

<400> 2340
000

<210> 2341

<400> 2341
000

<210> 2342

<400> 2342
000

<210> 2343

<400> 2343
000

<210> 2344

<400> 2344
000

<210> 2345

<400> 2345
000

<210> 2346

<400> 2346
000

<210> 2347

<400> 2347
000

<210> 2348

<400> 2348
000

<210> 2349

<400> 2349
000

<210> 2350

<400> 2350
000

<210> 2351

<400> 2351
000

<210> 2352

<400> 2352
000

<210> 2353

<400> 2353
000

<210> 2354

<400> 2354
000

<210> 2355

<400> 2355
000

<210> 2356

<400> 2356
000

<210> 2357

<400> 2357
000

<210> 2358

<400> 2358
000

<210> 2359

<400> 2359
000

<210> 2360

<400> 2360
000

<210> 2361

<400> 2361
000

<210> 2362

<400> 2362
000

<210> 2363

<400> 2363
000

<210> 2364

<400> 2364
000

<210> 2365

<400> 2365
000

<210> 2366

<400> 2366
000

<210> 2367

<400> 2367
000

<210> 2368

<400> 2368
000

<210> 2369

<400> 2369
000

<210> 2370

<400> 2370
000

<210> 2371

<400> 2371
000

<210> 2372

<400> 2372
000

<210> 2373

<400> 2373
000

<210> 2374

<400> 2374
000

<210> 2375

<400> 2375
000

<210> 2376

<400> 2376
000

<210> 2377

<400> 2377
000

<210> 2378

<400> 2378
000

<210> 2379

<400> 2379
000

<210> 2380

<400> 2380
000

<210> 2381

<400> 2381
000

<210> 2382

<400> 2382
000

<210> 2383

<400> 2383
000

<210> 2384

<400> 2384
000

<210> 2385

<400> 2385
000

<210> 2386

<400> 2386
000

<210> 2387

<400> 2387
000

<210> 2388

<400> 2388
000

<210> 2389

<400> 2389
000

<210> 2390

<400> 2390
000

<210> 2391

<400> 2391
000

<210> 2392

<400> 2392
000

<210> 2393

<400> 2393
000

<210> 2394

<400> 2394
000

<210> 2395

<400> 2395
000

<210> 2396

<400> 2396
000

<210> 2397

<400> 2397
000

<210> 2398

<400> 2398
000

<210> 2399

<400> 2399
000

<210> 2400

<400> 2400
000

<210> 2401

<400> 2401
000

<210> 2402

<400> 2402
000

<210> 2403

<400> 2403
000

<210> 2404

<400> 2404
000

<210> 2405

<400> 2405
000

<210> 2406

<400> 2406
000

<210> 2407

<400> 2407
000

<210> 2408

<400> 2408
000

<210> 2409

<400> 2409
000

<210> 2410

<400> 2410
000

<210> 2411

<400> 2411
000

<210> 2412

<400> 2412
000

<210> 2413

<400> 2413
000

<210> 2414

<400> 2414
000

<210> 2415

<400> 2415
000

<210> 2416

<400> 2416
000

<210> 2417

<400> 2417
000

<210> 2418

<400> 2418
000

<210> 2419

<400> 2419
000

<210> 2420

<400> 2420
000

<210> 2421

<400> 2421
000

<210> 2422

<400> 2422
000

<210> 2423

<400> 2423
000

<210> 2424

<400> 2424
000

<210> 2425

<400> 2425
000

<210> 2426

<400> 2426
000

<210> 2427

<400> 2427
000

<210> 2428

<400> 2428
000

<210> 2429

<400> 2429
000

<210> 2430

<400> 2430
000

<210> 2431

<400> 2431
000

<210> 2432

<400> 2432
000

<210> 2433

<400> 2433
000

<210> 2434

<400> 2434
000

<210> 2435

<400> 2435
000

<210> 2436

<400> 2436
000

<210> 2437

<400> 2437
000

<210> 2438

<400> 2438
000

<210> 2439

<400> 2439
000

<210> 2440

<400> 2440
000

<210> 2441

<400> 2441
000

<210> 2442

<400> 2442
000

<210> 2443

<400> 2443
000

<210> 2444

<400> 2444
000

<210> 2445

<400> 2445
000

<210> 2446

<400> 2446
000

<210> 2447

<400> 2447
000

<210> 2448

<400> 2448
000

<210> 2449

<400> 2449
000

<210> 2450

<400> 2450
000

<210> 2451

<400> 2451
000

<210> 2452

<400> 2452
000

<210> 2453

<400> 2453
000

<210> 2454

<400> 2454
000

<210> 2455

<400> 2455
000

<210> 2456

<400> 2456
000

<210> 2457

<400> 2457
000

<210> 2458

<400> 2458
000

<210> 2459

<400> 2459
000

<210> 2460

<400> 2460
000

<210> 2461

<400> 2461
000

<210> 2462

<400> 2462
000

<210> 2463

<400> 2463
000

<210> 2464

<400> 2464
000

<210> 2465

<400> 2465
000

<210> 2466

<400> 2466
000

<210> 2467

<400> 2467
000

<210> 2468

<400> 2468
000

<210> 2469

<400> 2469
000

<210> 2470

<400> 2470
000

<210> 2471

<400> 2471
000

<210> 2472

<400> 2472
000

<210> 2473

<400> 2473
000

<210> 2474

<400> 2474
000

<210> 2475

<400> 2475
000

<210> 2476

<400> 2476
000

<210> 2477

<400> 2477
000

<210> 2478

<400> 2478
000

<210> 2479

<400> 2479
000

<210> 2480

<400> 2480
000

<210> 2481

<400> 2481
000

<210> 2482

<400> 2482
000

<210> 2483

<400> 2483
000

<210> 2484

<400> 2484
000

<210> 2485

<400> 2485
000

<210> 2486

<400> 2486
000

<210> 2487

<400> 2487
000

<210> 2488

<400> 2488
000

<210> 2489

<400> 2489
000

<210> 2490

<400> 2490
000

<210> 2491

<400> 2491
000

<210> 2492

<400> 2492
000

<210> 2493

<400> 2493
000

<210> 2494

<400> 2494
000

<210> 2495

<400> 2495
000

<210> 2496

<400> 2496
000

<210> 2497

<400> 2497
000

<210> 2498

<400> 2498
000

<210> 2499

<400> 2499
000

<210> 2500

<400> 2500
000

<210> 2501

<400> 2501
000

<210> 2502

<400> 2502
000

<210> 2503

<400> 2503
000

<210> 2504

<400> 2504
000

<210> 2505

<400> 2505
000

<210> 2506

<400> 2506
000

<210> 2507

<400> 2507
000

<210> 2508

<400> 2508
000

<210> 2509

<400> 2509
000

<210> 2510

<400> 2510
000

<210> 2511

<400> 2511
000

<210> 2512

<400> 2512
000

<210> 2513

<400> 2513
000

<210> 2514

<400> 2514
000

<210> 2515

<400> 2515
000

<210> 2516

<400> 2516
000

<210> 2517

<400> 2517
000

<210> 2518

<400> 2518
000

<210> 2519

<400> 2519
000

<210> 2520

<400> 2520
000

<210> 2521

<400> 2521
000

<210> 2522

<400> 2522
000

<210> 2523

<400> 2523
000

<210> 2524

<400> 2524
000

<210> 2525

<400> 2525
000

<210> 2526

<400> 2526
000

<210> 2527

<400> 2527
000

<210> 2528

<400> 2528
000

<210> 2529

<400> 2529
000

<210> 2530

<400> 2530
000

<210> 2531

<400> 2531
000

<210> 2532

<400> 2532
000

<210> 2533

<400> 2533
000

<210> 2534

<400> 2534
000

<210> 2535

<400> 2535
000

<210> 2536

<400> 2536
000

<210> 2537

<400> 2537
000

<210> 2538

<400> 2538
000

<210> 2539

<400> 2539
000

<210> 2540

<400> 2540
000

<210> 2541

<400> 2541
000

<210> 2542

<400> 2542
000

<210> 2543

<400> 2543
000

<210> 2544

<400> 2544
000

<210> 2545

<400> 2545
000

<210> 2546

<400> 2546
000

<210> 2547

<400> 2547
000

<210> 2548

<400> 2548
000

<210> 2549

<400> 2549
000

<210> 2550

<400> 2550
000

<210> 2551

<400> 2551
000

<210> 2552

<400> 2552
000

<210> 2553

<400> 2553
000

<210> 2554

<400> 2554
000

<210> 2555

<400> 2555
000

<210> 2556

<400> 2556
000

<210> 2557

<400> 2557
000

<210> 2558

<400> 2558
000

<210> 2559

<400> 2559
000

<210> 2560

<400> 2560
000

<210> 2561

<400> 2561
000

<210> 2562

<400> 2562
000

<210> 2563

<400> 2563
000

<210> 2564

<400> 2564
000

<210> 2565

<400> 2565
000

<210> 2566

<400> 2566
000

<210> 2567

<400> 2567
000

<210> 2568

<400> 2568
000

<210> 2569

<400> 2569
000

<210> 2570

<400> 2570
000

<210> 2571

<400> 2571
000

<210> 2572

<400> 2572
000

<210> 2573

<400> 2573
000

<210> 2574

<400> 2574
000

<210> 2575

<400> 2575
000

<210> 2576

<400> 2576
000

<210> 2577

<400> 2577
000

<210> 2578

<400> 2578
000

<210> 2579

<400> 2579
000

<210> 2580

<400> 2580
000

<210> 2581

<400> 2581
000

<210> 2582

<400> 2582
000

<210> 2583

<400> 2583
000

<210> 2584

<400> 2584
000

<210> 2585

<400> 2585
000

<210> 2586

<400> 2586
000

<210> 2587

<400> 2587
000

<210> 2588

<400> 2588
000

<210> 2589

<400> 2589
000

<210> 2590

<400> 2590
000

<210> 2591
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2591

Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser
1 5

<210> 2592
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2592

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2593
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2593

Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys
1 5

<210> 2594
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2594

Ser Val
1

<210> 2595
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2595

Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 2596
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2596

Lys Asp Asp Glu Asp Lys Phe
1 5

<210> 2597
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2597

Ser Ala Gly Ala Ser Asn
1 5

<210> 2598
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2598

Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His
1 5 10

<210> 2599
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2599

Ala Asn
1

<210> 2600
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2600

Asp Asn Asn Gly Leu Tyr Thr
1 5

<210> 2601
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2601

Ser Gln Ser Gly Ala Ser
1 5

<210> 2602
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2602

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2603
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2603

Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser
1 5

<210> 2604
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2604

Arg Asp
1

<210> 2605
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2605

Ser Ala Asp Asn Asn Asn Ser Glu
1 5

<210> 2606
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2606

Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe
1 5

<210> 2607
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2607

Gly Ser Glu Lys Thr Asn
1 5

<210> 2608
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2608

Asn Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn
1 5 10

<210> 2609
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2609

Val Asn
1

<210> 2610
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2610

Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 2611
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2611

Ser Gln Ser Gly Ala Ser
1 5

<210> 2612
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2612

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2613
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2613

Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser
1 5

<210> 2614
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2614

Ser Leu
1

<210> 2615
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2615

Ala Asn Asp Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 2616
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2616

Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe
1 5

<210> 2617
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2617

Gly Thr Thr Ala Ser Asn
1 5

<210> 2618
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2618

Asn Thr Ala Pro Thr Thr Gly Thr Val Asn
1 5 10

<210> 2619
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2619

Val Asn
1

<210> 2620
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2620

Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 2621
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2621

Arg Leu Gly Glu Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2622

<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2622

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 2623
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2623

Gly Thr Thr Leu Asn Ala Gly Thr Ala
1 5

<210> 2624
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2624

Ser Asn
1

<210> 2625
<211> 12
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2625

Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr Gly Ser
1 5 10

<210> 2626
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2626

Gly Pro Ala Asp Ser Lys Phe
1 5

<210> 2627
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2627

Gln Asn Gly Asn Thr Ala
1 5

<210> 2628
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2628

Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 2629
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2629

Asn Ser
1

<210> 2630
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2630

Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
1 5

<210> 2631
<211> 10

<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2631

Glu Ile Lys Ser Gly Ser Val Asp Gly Ser
1 5 10

<210> 2632
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2632

Val Phe Thr Leu Pro Gln Tyr Gly Tyr Ala
1 5 10

<210> 2633
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2633

Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
1 5

<210> 2634
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2634

Ala Asn
1

<210> 2635
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2635

Ser Gly Val Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 2636
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2636

Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr
1 5

<210> 2637
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2637

Ala Asn Pro Gly Thr Thr Ala Thr
1 5

<210> 2638
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2638

Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn
1 5 10

<210> 2639
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2639

Gln Phe
1

<210> 2640
<211> 7
<212> PRT

<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2640

Asp Ser Thr Gly Glu Tyr Arg
1 5

<210> 2641
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2641

Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser
1 5

<210> 2642
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2642

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2643
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2643

Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys
1 5

<210> 2644
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2644

Ser Val
1

<210> 2645
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2645

Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 2646
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2646

Lys Asp Asp Lys Asp Lys Phe
1 5

<210> 2647
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2647

Ser Ala Gly Ala Ser Asn
1 5

<210> 2648
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2648

Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His
1 5 10

<210> 2649
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2649

Ala Asn
1

<210> 2650
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2650

Asp Asn Asn Gly Leu Tyr Thr
1 5

<210> 2651
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2651

Ser Glu Thr Ala Gly Ser Thr
1 5

<210> 2652
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2652

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2653
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2653

Asn Pro Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg
1 5

<210> 2654
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2654

Ala Asn
1

<210> 2655
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2655

Leu Asp Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 2656
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2656

Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe
1 5

<210> 2657
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2657

Gly Ala Thr Asn Lys Thr
1 5

<210> 2658
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2658

Asn Thr Ala Ala Gln Thr Gln Val Val Asn
1 5 10

<210> 2659
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2659

Thr Gly
1

<210> 2660
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2660

Asp Ser Gln Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 2661
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2661

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr
1 5

<210> 2662
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2662

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2663
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2663

Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln
1 5

<210> 2664
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2664

Ala Asn
1

<210> 2665
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2665

Thr Gly Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 2666
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2666

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

<210> 2667
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2667

Asn Ala Ala Arg Asp Asn
1 5

<210> 2668
<211> 11
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2668

Asn Thr Ala Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser
1 5 10

<210> 2669
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2669

Thr Ser
1

<210> 2670
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2670

Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 2671
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2671

Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser
1 5

<210> 2672

<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2672

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2673
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2673

Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln
1 5

<210> 2674
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2674

Ala Val
1

<210> 2675
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2675

Val Thr Gln Asn Asn Asn Ser Glu
1 5

<210> 2676
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2676

Lys Glu Gly Glu Asp Arg Phe
1 5

<210> 2677
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2677

Gly Thr Gly Arg Asp Asn
1 5

<210> 2678
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2678

Gln Ala Gln Ala Gln Thr Gly Trp Val Gln
1 5 10

<210> 2679
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2679

Asn Asn
1

<210> 2680
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2680

Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 2681
<211> 8

<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2681

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 2682
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2682

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2683
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2683

Gln Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gln
1 5

<210> 2684
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2684

Ala Asn
1

<210> 2685
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2685

Thr Asn Gln Asn Asn Asn Ser Asn

1 5

<210> 2686
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2686

Lys Asp Asp Asp Asp Arg Phe
1 5

<210> 2687
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2687

Gly Ala Gly Asn Asp Gly
1 5

<210> 2688
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2688

Asn Thr Gln Ala Gln Thr Gly Leu Val His
1 5 10

<210> 2689
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2689

Thr Asn
1

<210> 2690
<211> 7
<212> PRT

<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2690

Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 2691
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2691

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 2692
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2692

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2693
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2693

Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln
1 5

<210> 2694
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2694

Ser Ala
1

<210> 2695
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2695

Leu Ser Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 2696
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2696

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

<210> 2697
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2697

Gly Ala Gly Lys Asp Asn
1 5

<210> 2698
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2698

Asn Ala Ala Pro Ile Val Gly Ala Val Asn
1 5 10

<210> 2699
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2699

Thr Asn
1

<210> 2700
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2700

Asn Thr Asp Gly Thr Tyr Ser
1 5

<210> 2701
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2701

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 2702
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2702

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

<210> 2703
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2703

Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln
1 5

<210> 2704
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2704

Ser Ala
1

<210> 2705
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2705

Leu Ser Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 2706
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2706

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

<210> 2707
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2707

Gly Ala Gly Arg Asp Asn
1 5

<210> 2708
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2708

Asn Thr Gly Pro Ile Val Gly Asn Val Asn
1 5 10

<210> 2709
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2709

Thr Asn
1

<210> 2710
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2710

Asn Thr Glu Gly Thr Tyr Ser
1 5

<210> 2711
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2711

Arg Leu Gly Thr Thr Ser Ser Ser
1 5

<210> 2712
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2712

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 2713
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2713

Gly Glu Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ala
1 5

<210> 2714
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2714

Ala Phe
1

<210> 2715
<211> 12
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2715

Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly
1 5 10

<210> 2716
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2716

Gly Pro Ser Asp Gly Asp Phe
1 5

<210> 2717
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2717

Val Thr Gly Asn Thr Thr
1 5

<210> 2718
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2718

Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn Val Thr
1 5 10

<210> 2719
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2719

Ser Ser
1

<210> 2720
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2720

Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Thr
1 5

<210> 2721
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2721

Arg Ile Gly Thr Thr Ala Asn Ser
1 5

<210> 2722

<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2722

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 2723
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2723

Gly Asn Ser Leu Asn Gln Gly Thr Ala
1 5

<210> 2724
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2724

Ala Tyr
1

<210> 2725
<211> 12
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2725

Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly
1 5 10

<210> 2726
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2726

Gly Ala Gly Asp Ser Asp Phe
1 5

<210> 2727
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2727

Pro Ser Gly Asn Thr Thr
1 5

<210> 2728
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2728

Thr Thr Ala Pro His Ile Ala Asn Leu Asp
1 5 10

<210> 2729
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2729

Asn Ser
1

<210> 2730
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2730

Asp Asn Ala Gly Asn Tyr His
1 5

<210> 2731
<211> 8

<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2731

Arg Leu Gly Thr Thr Ser Asn Ser
1 5

<210> 2732
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2732

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 2733
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2733

Gly Glu Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ala
1 5

<210> 2734
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2734

Ala Phe
1

<210> 2735
<211> 12
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2735

Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 2736
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2736

Gly Pro Ser Asp Gly Asp Phe
1 5

<210> 2737
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2737

Val Thr Gly Asn Thr Thr
1 5

<210> 2738
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2738

Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn Val Thr
1 5 10

<210> 2739
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2739

Ser Ser
1

<210> 2740
<211> 7
<212> PRT

<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2740

Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Thr
1 5

<210> 2741
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2741

Arg Leu Gly Ser Ser Asn Ala Ser
1 5

<210> 2742
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2742

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 2743
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2743

Gly Gly Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ser
1 5

<210> 2744
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2744

Ser Gly
1

<210> 2745
<211> 12
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2745

Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Gln Gly Arg Asn
1 5 10

<210> 2746
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2746

Ala Asn Asp Ala Thr Asp Phe
1 5

<210> 2747
<211> 6
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2747

Ile Thr Gly Asn Thr Thr
1 5

<210> 2748
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2748

Thr Thr Val Pro Thr Val Asp Asp Val Asp
1 5 10

<210> 2749
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2749

Asp Ser
1

<210> 2750
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2750

Asp Asn Ala Gly Ala Tyr Lys
1 5

<210> 2751
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2751

Arg Ile Gln Gly Pro Ser Gly Gly
1 5

<210> 2752
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2752

Ile Tyr Thr Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 2753
<211> 9
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2753

Val Ser Gln Ala Gly Ser Ser Gly Arg
1 5

<210> 2754
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2754

Ala Ala
1

<210> 2755
<211> 12
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2755

Ala Ser Asn Ile Thr Lys Asn Asn Val Phe Ser Val
1 5 10

<210> 2756
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2756

Phe Ser Gly Glu Pro Asp Arg
1 5

<210> 2757
<211> 8
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2757

Val Tyr Asp Gln Thr Thr Ala Thr
1 5

<210> 2758
<211> 10
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2758

Val Thr Pro Gly Thr Arg Ala Ala Val Asn
1 5 10

<210> 2759
<211> 2
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2759

Ala Asp
1

<210> 2760
<211> 7
<212> PRT
<213> 依賴病毒腺相關病毒(Dependovirus adeno-associated virus)

<400> 2760

Ser Asp Thr Gly Ser Tyr Ser
1 5

<210> 2761

<400> 2761
000

<210> 2762

<400> 2762
000

<210> 2763

<400> 2763
000

<210> 2764

<400> 2764
000

<210> 2765

<400> 2765
000

<210> 2766

<400> 2766
000

<210> 2767

<400> 2767
000

<210> 2768

<400> 2768
000

<210> 2769

<400> 2769
000

<210> 2770

<400> 2770
000

<210> 2771

<400> 2771
000

<210> 2772

<400> 2772
000

<210> 2773

<400> 2773
000

<210> 2774

<400> 2774
000

<210> 2775

<400> 2775
000

<210> 2776

<400> 2776
000

<210> 2777

<400> 2777
000

<210> 2778

<400> 2778
000

<210> 2779

<400> 2779
000

<210> 2780

<400> 2780
000

<210> 2781

<400> 2781
000

<210> 2782

<400> 2782
000

<210> 2783

<400> 2783
000

<210> 2784

<400> 2784
000

<210> 2785

<400> 2785
000

<210> 2786

<400> 2786
000

<210> 2787

<400> 2787
000

<210> 2788

<400> 2788
000

<210> 2789

<400> 2789
000

<210> 2790

<400> 2790
000

<210> 2791

<400> 2791
000

<210> 2792

<400> 2792
000

<210> 2793

<400> 2793
000

<210> 2794

<400> 2794
000

<210> 2795

<400> 2795
000

<210> 2796

<400> 2796
000

<210> 2797

<400> 2797
000

<210> 2798

<400> 2798
000

<210> 2799

<400> 2799
000

<210> 2800

<400> 2800
000

<210> 2801

<400> 2801
000

<210> 2802

<400> 2802
000

<210> 2803

<400> 2803
000

<210> 2804

<400> 2804
000

<210> 2805

<400> 2805
000

<210> 2806

<400> 2806
000

<210> 2807

<400> 2807
000

<210> 2808

<400> 2808
000

<210> 2809

<400> 2809
000

<210> 2810

<400> 2810
000

<210> 2811

<400> 2811
000

<210> 2812

<400> 2812
000

<210> 2813

<400> 2813
000

<210> 2814

<400> 2814
000

<210> 2815

<400> 2815
000

<210> 2816

<400> 2816
000

<210> 2817

<400> 2817
000

<210> 2818

<400> 2818
000

<210> 2819

<400> 2819
000

<210> 2820

<400> 2820
000

<210> 2821

<400> 2821
000

<210> 2822

<400> 2822
000

<210> 2823

<400> 2823
000

<210> 2824

<400> 2824
000

<210> 2825

<400> 2825
000

<210> 2826

<400> 2826
000

<210> 2827

<400> 2827
000

<210> 2828

<400> 2828
000

<210> 2829

<400> 2829
000

<210> 2830

<400> 2830
000

<210> 2831

<400> 2831
000

<210> 2832

<400> 2832
000

<210> 2833

<400> 2833
000

<210> 2834

<400> 2834
000

<210> 2835

<400> 2835
000

<210> 2836

<400> 2836
000

<210> 2837

<400> 2837
000

<210> 2838

<400> 2838
000

<210> 2839

<400> 2839
000

<210> 2840

<400> 2840
000

<210> 2841

<400> 2841
000

<210> 2842

<400> 2842
000

<210> 2843

<400> 2843
000

<210> 2844

<400> 2844
000

<210> 2845

<400> 2845
000

<210> 2846

<400> 2846
000

<210> 2847

<400> 2847
000

<210> 2848

<400> 2848
000

<210> 2849

<400> 2849
000

<210> 2850

<400> 2850
000

<210> 2851

<400> 2851
000

<210> 2852

<400> 2852
000

<210> 2853

<400> 2853
000

<210> 2854

<400> 2854
000

<210> 2855

<400> 2855
000

<210> 2856

<400> 2856
000

<210> 2857

<400> 2857
000

<210> 2858

<400> 2858
000

<210> 2859

<400> 2859
000

<210> 2860

<400> 2860
000

<210> 2861

<400> 2861
000

<210> 2862

<400> 2862
000

<210> 2863

<400> 2863
000

<210> 2864

<400> 2864
000

<210> 2865

<400> 2865
000

<210> 2866

<400> 2866
000

<210> 2867

<400> 2867
000

<210> 2868

<400> 2868
000

<210> 2869

<400> 2869
000

<210> 2870

<400> 2870
000

<210> 2871

<400> 2871
000

<210> 2872

<400> 2872
000

<210> 2873

<400> 2873
000

<210> 2874

<400> 2874
000

<210> 2875

<400> 2875
000

<210> 2876

<400> 2876
000

<210> 2877

<400> 2877
000

<210> 2878

<400> 2878
000

<210> 2879

<400> 2879
000

<210> 2880

<400> 2880
000

<210> 2881

<400> 2881
000

<210> 2882

<400> 2882
000

<210> 2883

<400> 2883
000

<210> 2884

<400> 2884
000

<210> 2885

<400> 2885
000

<210> 2886

<400> 2886
000

<210> 2887

<400> 2887
000

<210> 2888

<400> 2888
000

<210> 2889

<400> 2889
000

<210> 2890

<400> 2890
000

<210> 2891

<400> 2891
000

<210> 2892

<400> 2892
000

<210> 2893

<400> 2893
000

<210> 2894

<400> 2894
000

<210> 2895

<400> 2895
000

<210> 2896

<400> 2896
000

<210> 2897

<400> 2897
000

<210> 2898

<400> 2898
000

<210> 2899

<400> 2899
000

<210> 2900

<400> 2900
000

<210> 2901

<400> 2901
000

<210> 2902

<400> 2902
000

<210> 2903

<400> 2903
000

<210> 2904

<400> 2904
000

<210> 2905

<400> 2905
000

<210> 2906

<400> 2906
000

<210> 2907

<400> 2907
000

<210> 2908

<400> 2908
000

<210> 2909

<400> 2909
000

<210> 2910

<400> 2910
000

<210> 2911

<400> 2911
000

<210> 2912

<400> 2912
000

<210> 2913

<400> 2913
000

<210> 2914

<400> 2914
000

<210> 2915

<400> 2915
000

<210> 2916

<400> 2916
000

<210> 2917

<400> 2917
000

<210> 2918

<400> 2918
000

<210> 2919

<400> 2919
000

<210> 2920

<400> 2920
000

<210> 2921

<400> 2921
000

<210> 2922

<400> 2922
000

<210> 2923

<400> 2923
000

<210> 2924

<400> 2924
000

<210> 2925

<400> 2925
000

<210> 2926

<400> 2926
000

<210> 2927

<400> 2927
000

<210> 2928

<400> 2928
000

<210> 2929

<400> 2929
000

<210> 2930

<400> 2930
000

<210> 2931

<400> 2931
000

<210> 2932

<400> 2932
000

<210> 2933

<400> 2933
000

<210> 2934

<400> 2934
000

<210> 2935

<400> 2935
000

<210> 2936

<400> 2936
000

<210> 2937

<400> 2937
000

<210> 2938

<400> 2938
000

<210> 2939

<400> 2939
000

<210> 2940

<400> 2940
000

<210> 2941

<400> 2941
000

<210> 2942

<400> 2942
000

<210> 2943

<400> 2943
000

<210> 2944

<400> 2944
000

<210> 2945

<400> 2945
000

<210> 2946

<400> 2946
000

<210> 2947

<400> 2947
000

<210> 2948

<400> 2948
000

<210> 2949

<400> 2949
000

<210> 2950

<400> 2950
000

<210> 2951

<400> 2951
000

<210> 2952

<400> 2952
000

<210> 2953

<400> 2953
000

<210> 2954

<400> 2954
000

<210> 2955

<400> 2955
000

<210> 2956

<400> 2956
000

<210> 2957

<400> 2957
000

<210> 2958

<400> 2958
000

<210> 2959

<400> 2959
000

<210> 2960

<400> 2960
000

<210> 2961

<400> 2961
000

<210> 2962

<400> 2962
000

<210> 2963

<400> 2963
000

<210> 2964

<400> 2964
000

<210> 2965

<400> 2965
000

<210> 2966

<400> 2966
000

<210> 2967

<400> 2967
000

<210> 2968

<400> 2968
000

<210> 2969

<400> 2969
000

<210> 2970

<400> 2970
000

<210> 2971

<400> 2971
000

<210> 2972

<400> 2972
000

<210> 2973

<400> 2973
000

<210> 2974

<400> 2974
000

<210> 2975

<400> 2975
000

<210> 2976

<400> 2976
000

<210> 2977

<400> 2977
000

<210> 2978

<400> 2978
000

<210> 2979

<400> 2979
000

<210> 2980

<400> 2980
000

<210> 2981

<400> 2981
000

<210> 2982

<400> 2982
000

<210> 2983

<400> 2983
000

<210> 2984

<400> 2984
000

<210> 2985

<400> 2985
000

<210> 2986

<400> 2986
000

<210> 2987

<400> 2987
000

<210> 2988

<400> 2988
000

<210> 2989

<400> 2989
000

<210> 2990

<400> 2990
000

<210> 2991

<400> 2991
000

<210> 2992

<400> 2992
000

<210> 2993

<400> 2993
000

<210> 2994

<400> 2994
000

<210> 2995

<400> 2995
000

<210> 2996

<400> 2996
000

<210> 2997

<400> 2997
000

<210> 2998

<400> 2998
000

<210> 2999

<400> 2999
000

<210> 3000

<400> 3000
000

<210> 3001
<211> 1278
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3001

Met Thr Ala Arg Gly Leu Ala Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15

Pro Ala Gln Val Phe Ser Gln Ser Cys Val Trp Tyr Gly Glu Cys Gly
20 25 30

Ile Ala Tyr Gly Asp Lys Arg Tyr Asn Cys Glu Tyr Ser Gly Pro Pro
35 40 45

Lys Pro Leu Pro Lys Asp Gly Tyr Asp Leu Val Gln Glu Leu Cys Pro
50 55 60

```
Gly Phe Phe Phe Gly Asn Val Ser Leu Cys Cys Asp Val Arg Gln Leu
65                  70                  75                  80

Gln Thr Leu Lys Asp Asn Leu Gln Leu Pro Leu Gln Phe Leu Ser Arg
                85                  90                  95

Cys Pro Ser Cys Phe Tyr Asn Leu Leu Asn Leu Phe Cys Glu Leu Thr
            100                 105                 110

Cys Ser Pro Arg Gln Ser Gln Phe Leu Asn Val Thr Ala Thr Glu Asp
        115                 120                 125

Tyr Val Asp Pro Val Thr Asn Gln Thr Lys Thr Asn Val Lys Glu Leu
    130                 135                 140

Gln Tyr Tyr Val Gly Gln Ser Phe Ala Asn Ala Met Tyr Asn Ala Cys
145                 150                 155                 160

Arg Asp Val Glu Ala Pro Ser Ser Asn Asp Lys Ala Leu Gly Leu Leu
                165                 170                 175

Cys Gly Lys Asp Ala Asp Ala Cys Asn Ala Thr Asn Trp Ile Glu Tyr
            180                 185                 190

Met Phe Asn Lys Asp Asn Gly Gln Ala Pro Phe Thr Ile Thr Pro Val
        195                 200                 205

Phe Ser Asp Phe Pro Val His Gly Met Glu Pro Met Asn Asn Ala Thr
    210                 215                 220

Lys Gly Cys Asp Glu Ser Val Asp Glu Val Thr Ala Pro Cys Ser Cys
225                 230                 235                 240

Gln Asp Cys Ser Ile Val Cys Gly Pro Lys Pro Gln Pro Pro Pro Pro
                245                 250                 255

Pro Ala Pro Trp Thr Ile Leu Gly Leu Asp Ala Met Tyr Val Ile Met
```

260 265 270

Trp Ile Thr Tyr Met Ala Phe Leu Leu Val Phe Phe Gly Ala Phe Phe
275 280 285

Ala Val Trp Cys Tyr Arg Lys Arg Tyr Phe Val Ser Glu Tyr Thr Pro
290 295 300

Ile Asp Ser Asn Ile Ala Phe Ser Val Asn Ala Ser Asp Lys Gly Glu
305 310 315 320

Ala Ser Cys Cys Asp Pro Val Ser Ala Ala Phe Glu Gly Cys Leu Arg
325 330 335

Arg Leu Phe Thr Arg Trp Gly Ser Phe Cys Val Arg Asn Pro Gly Cys
340 345 350

Val Ile Phe Phe Ser Leu Val Phe Ile Thr Ala Cys Ser Ser Gly Leu
355 360 365

Val Phe Val Arg Val Thr Thr Asn Pro Val Asp Leu Trp Ser Ala Pro
370 375 380

Ser Ser Gln Ala Arg Leu Glu Lys Glu Tyr Phe Asp Gln His Phe Gly
385 390 395 400

Pro Phe Phe Arg Thr Glu Gln Leu Ile Ile Arg Ala Pro Leu Thr Asp
405 410 415

Lys His Ile Tyr Gln Pro Tyr Pro Ser Gly Ala Asp Val Pro Phe Gly
420 425 430

Pro Pro Leu Asp Ile Gln Ile Leu His Gln Val Leu Asp Leu Gln Ile
435 440 445

Ala Ile Glu Asn Ile Thr Ala Ser Tyr Asp Asn Glu Thr Val Thr Leu
450 455 460

```
Gln Asp Ile Cys Leu Ala Pro Leu Ser Pro Tyr Asn Thr Asn Cys Thr
465                 470                 475                 480

Ile Leu Ser Val Leu Asn Tyr Phe Gln Asn Ser His Ser Val Leu Asp
                485                 490                 495

His Lys Lys Gly Asp Asp Phe Phe Val Tyr Ala Asp Tyr His Thr His
            500                 505                 510

Phe Leu Tyr Cys Val Arg Ala Pro Ala Ser Leu Asn Asp Thr Ser Leu
        515                 520                 525

Leu His Asp Pro Cys Leu Gly Thr Phe Gly Gly Pro Val Phe Pro Trp
    530                 535                 540

Leu Val Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Gln Asn Tyr Asn Asn Ala Thr Ala
545                 550                 555                 560

Leu Val Ile Thr Phe Pro Val Asn Asn Tyr Tyr Asn Asp Thr Glu Lys
                565                 570                 575

Leu Gln Arg Ala Gln Ala Trp Glu Lys Glu Phe Ile Asn Phe Val Lys
            580                 585                 590

Asn Tyr Lys Asn Pro Asn Leu Thr Ile Ser Phe Thr Ala Glu Arg Ser
        595                 600                 605

Ile Glu Asp Glu Leu Asn Arg Glu Ser Asp Ser Asp Val Phe Thr Val
    610                 615                 620

Val Ile Ser Tyr Ala Ile Met Phe Leu Tyr Ile Ser Leu Ala Leu Gly
625                 630                 635                 640

His Ile Lys Ser Cys Arg Arg Leu Leu Val Asp Ser Lys Val Ser Leu
                645                 650                 655

Gly Ile Ala Gly Ile Leu Ile Val Leu Ser Ser Val Ala Cys Ser Leu
```

660 665 670

Gly Val Phe Ser Tyr Ile Gly Leu Pro Leu Thr Leu Ile Val Ile Glu
675 680 685

Val Ile Pro Phe Leu Val Leu Ala Val Gly Val Asp Asn Ile Phe Ile
690 695 700

Leu Val Gln Ala Tyr Gln Arg Asp Glu Arg Leu Gln Gly Glu Thr Leu
705 710 715 720

Asp Gln Gln Leu Gly Arg Val Leu Gly Glu Val Ala Pro Ser Met Phe
725 730 735

Leu Ser Ser Phe Ser Glu Thr Val Ala Phe Phe Leu Gly Ala Leu Ser
740 745 750

Val Met Pro Ala Val His Thr Phe Ser Leu Phe Ala Gly Leu Ala Val
755 760 765

Phe Ile Asp Phe Leu Leu Gln Ile Thr Cys Phe Val Ser Leu Leu Gly
770 775 780

Leu Asp Ile Lys Arg Gln Glu Lys Asn Arg Leu Asp Ile Phe Cys Cys
785 790 795 800

Val Arg Gly Ala Glu Asp Gly Thr Ser Val Gln Ala Ser Glu Ser Cys
805 810 815

Leu Phe Arg Phe Phe Lys Asn Ser Tyr Ser Pro Leu Leu Leu Lys Asp
820 825 830

Trp Met Arg Pro Ile Val Ile Ala Ile Phe Val Gly Val Leu Ser Phe
835 840 845

Ser Ile Ala Val Leu Asn Lys Val Asp Ile Gly Leu Asp Gln Ser Leu
850 855 860

Ser Met Pro Asp Asp Ser Tyr Met Val Asp Tyr Phe Lys Ser Ile Ser
865 870 875 880

Gln Tyr Leu His Ala Gly Pro Pro Val Tyr Phe Val Leu Glu Glu Gly
885 890 895

His Asp Tyr Thr Ser Ser Lys Gly Gln Asn Met Val Cys Gly Gly Met
900 905 910

Gly Cys Asn Asn Asp Ser Leu Val Gln Gln Ile Phe Asn Ala Ala Gln
915 920 925

Leu Asp Asn Tyr Thr Arg Ile Gly Phe Ala Pro Ser Ser Trp Ile Asp
930 935 940

Asp Tyr Phe Asp Trp Val Lys Pro Gln Ser Ser Cys Cys Arg Val Asp
945 950 955 960

Asn Ile Thr Asp Gln Phe Cys Asn Ala Ser Val Val Asp Pro Ala Cys
965 970 975

Val Arg Cys Arg Pro Leu Thr Pro Glu Gly Lys Gln Arg Pro Gln Gly
980 985 990

Gly Asp Phe Met Arg Phe Leu Pro Met Phe Leu Ser Asp Asn Pro Asn
995 1000 1005

Pro Lys Cys Gly Lys Gly Gly His Ala Ala Tyr Ser Ser Ala Val
1010 1015 1020

Asn Ile Leu Leu Gly His Gly Thr Arg Val Gly Ala Thr Tyr Phe
1025 1030 1035

Met Thr Tyr His Thr Val Leu Gln Thr Ser Ala Asp Phe Ile Asp
1040 1045 1050

Ala Leu Lys Lys Ala Arg Leu Ile Ala Ser Asn Val Thr Glu Thr

1055 1060 1065

Met Gly Ile Asn Gly Ser Ala Tyr Arg Val Phe Pro Tyr Ser Val
1070 1075 1080

Phe Tyr Val Phe Tyr Glu Gln Tyr Leu Thr Ile Ile Asp Asp Thr
1085 1090 1095

Ile Phe Asn Leu Gly Val Ser Leu Gly Ala Ile Phe Leu Val Thr
1100 1105 1110

Met Val Leu Leu Gly Cys Glu Leu Trp Ser Ala Val Ile Met Cys
1115 1120 1125

Ala Thr Ile Ala Met Val Leu Val Asn Met Phe Gly Val Met Trp
1130 1135 1140

Leu Trp Gly Ile Ser Leu Asn Ala Val Ser Leu Val Asn Leu Val
1145 1150 1155

Met Ser Cys Gly Ile Ser Val Glu Phe Cys Ser His Ile Thr Arg
1160 1165 1170

Ala Phe Thr Val Ser Met Lys Gly Ser Arg Val Glu Arg Ala Glu
1175 1180 1185

Glu Ala Leu Ala His Met Gly Ser Ser Val Phe Ser Gly Ile Thr
1190 1195 1200

Leu Thr Lys Phe Gly Gly Ile Val Val Leu Ala Phe Ala Lys Ser
1205 1210 1215

Gln Ile Phe Gln Ile Phe Tyr Phe Arg Met Tyr Leu Ala Met Val
1220 1225 1230

Leu Leu Gly Ala Thr His Gly Leu Ile Phe Leu Pro Val Leu Leu
1235 1240 1245

Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Val Asn Lys Ala Lys Ser Cys Ala Thr
1250 1255 1260

Glu Glu Arg Tyr Lys Gly Thr Glu Arg Glu Arg Leu Leu Asn Phe
1265 1270 1275

<210> 3002
<211> 3834
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3002
atgaccgctc gcggcctggc ccttggcctc ctcctgctgc tactgtgtcc agcgcaggtg 60

ttttcacagt cctgtgtttg gtatggagag tgtggaattg catatgggga caagaggtac 120

aattgcgaat attctggccc accaaaacca ttgccaaagg atggatatga cttagtgcag 180

gaactctgtc caggattctt ctttggcaat gtcagtctct gttgtgatgt tcggcagctt 240

cagacactaa aagacaacct gcagctgcct ctacagtttc tgtccagatg tccatcctgt 300

ttttataacc tactgaacct gttttgtgag ctgacatgta gccctcgaca gagtcagttt 360

ttgaatgtta cagctactga agattatgtt gatcctgtta caaaccagac gaaaacaaat 420

gtgaaagagt tacaatacta cgtcggacag agttttgcca atgcaatgta caatgcctgc 480

cgggatgtgg aggcccccctc aagtaatgac aaggccctgg gactcctgtg tgggaaggac 540

gctgacgcct gtaatgccac caactggatt gaatacatgt tcaataagga caatggacag 600

gcacctttta ccatcactcc tgtgttttca gattttccag tccatgggat ggagcccatg 660

aacaatgcca ccaaaggctg tgacgagtct gtggatgagg tcacagcacc atgtagctgc 720

caagactgct ctattgtctg tggccccaag ccccagcccc cacctcctcc tgctccctgg 780

acgatccttg gcttggacgc catgtatgtc atcatgtgga tcacctacat ggcgtttttg 840

cttgtgtttt ttggagcatt ttttgcagtg tggtgctaca gaaaacggta ttttgtctcc 900

gagtacactc ccatcgatag caatatagct ttttctgtta atgcaagtga caaaggagag 960

gcgtcctgct gtgaccctgt cagcgcagca tttgagggct gcttgaggcg gctgttcaca 1020

cgctgggggt ctttctgcgt ccgaaaccct ggctgtgtca ttttcttctc gctggtcttc 1080

attactgcgt gttcgtcagg cctggtgttt gtccgggtca caaccaatcc agttgacctc 1140

tggtcagccc ccagcagcca ggctcgcctg gaaaaagagt actttgacca gcactttggg 1200

cctttcttcc ggacggagca gctcatcatc cgggcccctc tcactgacaa acacatttac 1260

cagccatacc cttcgggagc tgatgtaccc tttggacctc cgcttgacat acagatactg 1320

caccaggttc ttgacttaca aatagccatc gaaaacatta ctgcctctta tgacaatgag 1380

actgtgacac ttcaagacat ctgcttggcc cctctttcac cgtataacac gaactgcacc 1440

attttgagtg tgttaaatta cttccagaac agccattccg tgctggacca caagaaaggg 1500

gacgacttct ttgtgtatgc cgattaccac acgcactttc tgtactgcgt acgggctcct 1560

gcctctctga atgatacaag tttgctccat gacccttgtc tgggtacgtt tggtggacca 1620

gtgttcccgt ggcttgtgtt gggaggctat gatgatcaaa actacaataa cgccactgcc 1680

cttgtgatta ccttccctgt caataattac tataatgata cagagaagct ccagagggcc 1740

caggcctggg aaaaagagtt tattaatttt gtgaaaaact acaagaatcc caatctgacc 1800

atttccttca ctgctgaacg aagtattgaa gatgaactaa atcgtgaaag tgacagtgat 1860

gtcttcaccg ttgtaattag ctatgccatc atgtttctat atatttccct agccttgggg 1920

cacatcaaaa gctgtcgcag gcttctggtg gattcgaagg tctcactagg catcgcgggc 1980

atcttgatcg tgctgagctc ggtggcttgc tccttgggtg tcttcagcta cattgggttg 2040

cccttgaccc tcattgtgat tgaagtcatc ccgttcctgg tgctggctgt tggagtggac 2100

aacatcttca ttctggtgca ggcctaccag agagatgaac gtcttcaagg ggaaaccctg 2160

gatcagcagc tgggcagggt cctaggagaa gtggctccca gtatgttcct gtcatccttt 2220

tctgagactg tagcattttt cttaggagca ttgtccgtga tgccagccgt gcacaccttc 2280

tctctctttg cgggattggc agtcttcatt gactttcttc tgcagattac ctgtttcgtg 2340

agtctcttgg ggttagacat taaacgtcaa gagaaaaatc ggctagacat cttttgctgt 2400

gtcagaggtg ctgaagatgg aacaagcgtc caggcctcag agagctgttt gtttcgcttc 2460

ttcaaaaact cctattctcc acttctgcta aaggactgga tgagaccaat tgtgatagca 2520

atatttgtgg gtgttctgtc attcagcatc gcagtcctga acaaagtaga tattggattg 2580

gatcagtctc tttcgatgcc agatgactcc tacatggtgg attatttcaa atccatcagt 2640

cagtacctgc atgcgggtcc gcctgtgtac tttgtcctgg aggaagggca cgactacact 2700

tcttccaagg ggcagaacat ggtgtgcggc ggcatgggct gcaacaatga ttccctggtg 2760

cagcagatat ttaacgcggc gcagctggac aactataccc gaataggctt cgccccctcg 2820

tcctggatcg acgattattt cgactgggtg aagccacagt cgtcttgctg tcgagtggac 2880

aatatcactg accagttctg caatgcttca gtggttgacc ctgcctgcgt tcgctgcagg 2940

cctctgactc cggaaggcaa acagaggcct caggggggag acttcatgag attcctgccc 3000

atgttccttt cggataaccc taaccccaag tgtggcaaag ggggacatgc tgcctatagt 3060

tctgcagtta acatcctcct tggccatggc accagggtcg gagccacgta cttcatgacc 3120

taccacaccg tgctgcagac ctctgctgac tttattgacg ctctgaagaa agcccgactt 3180

atagccagta atgtcaccga aaccatgggc attaacggca gtgcctaccg agtatttcct 3240

tacagtgtgt tttatgtctt ctacgaacag tacctgacca tcattgacga cactatcttc 3300

aacctcggtg tgtccctggg cgcgatattt ctggtgacca tggtcctcct gggctgtgag 3360

ctctggtctg cagtcatcat gtgtgccacc atcgccatgg tcttggtcaa catgtttgga 3420

gttatgtggc tctggggcat cagtctgaac gctgtatcct tggtcaacct ggtgatgagc 3480

tgtggcatct ccgtggagtt ctgcagccac ataaccagag cgttcacggt gagcatgaaa 3540

ggcagccgcg tggagcgcgc ggaagaggca cttgcccaca tgggcagctc cgtgttcagt 3600

ggaatcacac ttacaaaatt tggagggatt gtggtgttgg cttttgccaa atctcaaatt 3660

ttccagatat tctacttcag gatgtatttg gccatggtct tactgggagc cactcacgga 3720

ttaatatttc tccctgtctt actcagttac atagggccat cagtaaataa agccaaaagt 3780

tgtgccactg aagagcgata caaaggaaca gagcgcgaac ggcttctaaa tttc 3834

<210> 3003
<211> 141
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5'反向末端重複

<400> 3003
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc t 141

<210> 3004
<211> 141
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 3'反向末端重複

<400> 3004
aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg 60

ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120

gagcgcgcag ctgcctgcag g 141

<210> 3005
<211> 278
<212> DNA
<213> 原雞(Gallus gallus)

<400> 3005
tcgaggtgag ccccacgttc tgcttcactc tccccatctc ccccccctcc ccacccccaa 60

ttttgtattt atttatttttaattatttt gtgcagcgat gggggcgggg gggggggggg 120

ggcgcgcgcc aggcgggggcg gggcgggggcg aggggcgggg cggggcgagg cggagaggtg 180

cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc ttttatggcg aggcggcggc 240

ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcg 278

<210> 3006
<211> 240
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> GUSB240啓動子

<400> 3006
cggctggggc tgagggtgag ggtcccgttt ccccaaaggc ctagcctggg gttccagcca 60

caagccctac cgggcagcgc ccggccccgc ccctccaggc ctggcactcg tcctcaacca 120

agatggcgcg gatggcttca ggcgcatcac gacaccggcg cgtcacgcga cccgccctac 180

gggcacctcc cgcgcttttc ttagcgccgc agacggtggc cgagcggggg accgggaagc 240

<210> 3007
<211> 379
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> GUSB379啓動子

<400> 3007
attcctgctg ggaaaagcaa gtggaggtgc tccttgaaga aacaggggga tcccaccgat 60

ctcaggggtt ctgttctggc ctgcggccct ggatcgtcca gcctgggtcg gggtggggag 120

cagacctcgc ccttatcggc tggggctgag ggtgagggtc ccgtttcccc aaaggcctag 180

cctggggttc cagccacaag ccctaccggg cagcgcccgg ccccgccccc ccaggcctgg 240

cactcgtcct caaccaagat ggcgcggatg gcttcaggcg catcacgaca ccggcgcgtc 300

acgcgacccg ccctacgggc acctcccgcg cttttcttag cgccgcagac ggtggtcgag 360

cgggggaccg ggaagctta 379

<210> 3008
<211> 146
<212> DNA
<213> 未知(Unknown)

<220>
<223> 單純皰疹病毒

<400> 3008
atgacacaaa ccccgcccag cgtcttgtca ttggcgaatt cgaacacgca gatgcagtcg 60

gggcggcgcg gtcccaggtc cacttcgcat attaaggtga cgcgtgtggc ctcgaacacc 120

gagcgaccct gcagcgaccc gcttaa 146

<210> 3009
<211> 301
<212> DNA
<213> 未知(Unknown)

<220>
<223> 巨細胞病毒

<400> 3009
tacataactt acggtaaatg gcccgcctgg ctgaccgccc aacgacccccc gcccattgac 60

gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg actttccatt gacgtcaatg 120

ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt ggcagtacat caagtgtatc atatgccaag 180

tacgcccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc tggcattatg cccagtacat 240

gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta ttagtcatcg ctattaccat 300

g 301

<210> 3010
<211> 97
<212> DNA
<213> 未知(Unknown)

<220>
<223> 猿猴病毒40

<400> 3010
gtaagtttag tctttttgtc ttttatttca ggtcccggat ccggtggtgg tgcaaatcaa 60

agaactgctc ctcagtggat gttgccttta cttctag 97

<210> 3011
<211> 133
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 嵌合內含子

<400> 3011
gtaagtatca aggttacaag acaggtttaa ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga 60

cagagaagac tcttgcgttt ctgataggca cctattggtc ttactgacat ccactttgcc 120

tttctctcca cag 133

<210> 3012
<211> 122
<212> DNA
<213> 未知(Unknown)

<220>
<223> SV40聚A信號

<400> 3012
taagatacat tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta 60

tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag 120

tt 122

<210> 3013
<211> 56
<212> DNA
<213> 家兔(Oryctolagus cuniculus)

<400> 3013
aataaaggaa atttattttc attgcaatag tgtgttggaa ttttttgtgt ctctca 56

<210> 3014
<211> 4685
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV轉移盒1

<400> 3014
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc ttgcgtcgac tcgaggtgag ccccacgttc tgcttcactc 180

tccccatctc cccccccctcc ccacccccaa ttttgtattt atttatttttt taattatttt 240

gtgcagcgat gggggcgggg ggggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg 300

aggggcgggg cggggcgagg cggagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc 360

gaaagtttcc ttttatggcg aggcggcggc ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc 420

ggcgggcgat gcatgtaagt ttagtctttt tgtcttttat ttcaggtccc ggatccggtg 480

gtggtgcaaa tcaaagaact gctcctcagt ggatgttgcc tttacttcta gcaccggtcg 540

ccaccatgac cgctcgcggc ctggcccttg gcctcctcct gctgctactg tgtccagcgc 600

aggtgttttc acagtcctgt gtttggtatg gagagtgtgg aattgcatat ggggacaaga 660

ggtacaattg cgaatattct ggcccaccaa aaccattgcc aaaggatgga tatgacttag 720

tgcaggaact ctgtccagga ttcttctttg gcaatgtcag tctctgttgt gatgttcggc 780

agcttcagac actaaaagac aacctgcagc tgcctctaca gtttctgtcc agatgtccat 840

cctgttttta taacctactg aacctgtttt gtgagctgac atgtagccct cgacagagtc 900

agtttttgaa tgttacagct actgaagatt atgttgatcc tgttacaaac cagacgaaaa 960

caaatgtgaa agagttacaa tactacgtcg gacagagttt tgccaatgca atgtacaatg 1020

cctgccggga tgtggaggcc ccctcaagta atgacaaggc cctgggactc ctgtgtggga 1080

aggacgctga cgcctgtaat gccaccaact ggattgaata catgttcaat aaggacaatg 1140

gacaggcacc ttttaccatc actcctgtgt tttcagattt tccagtccat gggatggagc 1200

ccatgaacaa tgccaccaaa ggctgtgacg agtctgtgga tgaggtcaca gcaccatgta 1260

gctgccaaga ctgctctatt gtctgtggcc ccaagcccca gcccccacct cctcctgctc 1320

cctggacgat ccttggcttg gacgccatgt atgtcatcat gtggatcacc tacatggcgt 1380

ttttgcttgt gtttttgga gcatttttg cagtgtggtg ctacagaaaa cggtattttg 1440

tctccgagta cactcccatc gatagcaata tagcttttc tgttaatgca agtgacaaag 1500

gagaggcgtc ctgctgtgac cctgtcagcg cagcatttga gggctgcttg aggcggctgt 1560

tcacacgctg ggggtctttc tgcgtccgaa accctggctg tgtcattttc ttctcgctgg 1620

tcttcattac tgcgtgttcg tcaggcctgg tgtttgtccg ggtcacaacc aatccagttg 1680

acctctggtc agccccccagc agccaggctc gcctggaaaa agagtacttt gaccagcact 1740

ttgggccttt cttccggacg gagcagctca tcatccgggc ccctctcact gacaaacaca 1800

tttaccagcc ataccttcg ggagctgatg taccctttgg acctccgctt gacatacaga 1860

tactgcacca ggttcttgac ttacaaatag ccatcgaaaa cattactgcc tcttatgaca 1920

atgagactgt gacacttcaa gacatctgct tggcccctct ttcaccgtat aacacgaact 1980

gcaccatttt gagtgtgtta aattacttcc agaacagcca ttccgtgctg gaccacaaga 2040

aaggggacga cttctttgtg tatgccgatt accacacgca ctttctgtac tgcgtacggg 2100

ctcctgcctc tctgaatgat acaagtttgc tccatgaccc ttgtctgggt acgtttggtg 2160

gaccagtgtt cccgtggctt gtgttgggag gctatgatga tcaaaactac aataacgcca 2220

ctgcccttgt gattaccttc cctgtcaata attactataa tgatacagag aagctccaga 2280

gggcccaggc ctgggaaaaa gagtttatta attttgtgaa aaactacaag aatcccaatc 2340

tgaccatttc cttcactgct gaacgaagta ttgaagatga actaaatcgt gaaagtgaca 2400

gtgatgtctt caccgttgta attagctatg ccatcatgtt tctatatatt tccctagcct 2460

tggggcacat caaaagctgt cgcaggcttc tggtggattc gaaggtctca ctaggcatcg 2520

cgggcatctt gatcgtgctg agctcggtgg cttgctcctt gggtgtcttc agctacattg 2580

ggttgccctt gaccctcatt gtgattgaag tcatcccgtt cctggtgctg gctgttggag 2640

tggacaacat cttcattctg gtgcaggcct accagagaga tgaacgtctt caaggggaaa 2700

ccctggatca gcagctgggc agggtcctag gagaagtggc tcccagtatg ttcctgtcat 2760

ccttttctga gactgtagca tttttcttag gagcattgtc cgtgatgcca gccgtgcaca 2820

ccttctctct ctttgcggga ttggcagtct tcattgactt tcttctgcag attacctgtt 2880

tcgtgagtct cttggggtta gacattaaac gtcaagagaa aaatcggcta gacatctttt 2940

gctgtgtcag aggtgctgaa gatggaacaa gcgtccaggc ctcagagagc tgtttgtttc 3000

gcttcttcaa aaactcctat tctccacttc tgctaaagga ctggatgaga ccaattgtga 3060

tagcaatatt tgtgggtgtt ctgtcattca gcatcgcagt cctgaacaaa gtagatattg 3120

gattggatca gtctctttcg atgccagatg actcctacat ggtggattat ttcaaatcca 3180

tcagtcagta cctgcatgcg ggtccgcctg tgtactttgt cctggaggaa gggcacgact 3240

acacttcttc caaggggcag aacatggtgt gcggcggcat gggctgcaac aatgattccc 3300

tggtgcagca gatatttaac gcggcgcagc tggacaacta tacccgaata ggcttcgccc 3360

cctcgtcctg gatcgacgat tatttcgact gggtgaagcc acagtcgtct tgctgtcgag 3420

tggacaatat cactgaccag ttctgcaatg cttcagtggt tgaccctgcc tgcgttcgct 3480

gcaggcctct gactccggaa ggcaaacaga ggcctcaggg gggagacttc atgagattcc 3540

tgcccatgtt cctttcggat aaccctaacc ccaagtgtgg caaaggggga catgctgcct 3600

atagttctgc agttaacatc ctccttggcc atggcaccag ggtcggagcc acgtacttca 3660

tgacctacca caccgtgctg cagacctctg ctgactttat tgacgctctg aagaaagccc 3720

gacttatagc cagtaatgtc accgaaacca tgggcattaa cggcagtgcc taccgagtat 3780

ttccttacag tgtgttttat gtcttctacg aacagtacct gaccatcatt gacgacacta 3840

tcttcaacct cggtgtgtcc ctgggcgcga tatttctggt gaccatggtc ctcctgggct 3900

gtgagctctg gtctgcagtc atcatgtgtg ccaccatcgc catggtcttg gtcaacatgt 3960

ttggagttat gtggctctgg ggcatcagtc tgaacgctgt atccttggtc aacctggtga 4020

tgagctgtgg catctccgtg gagttctgca gccacataac cagagcgttc acggtgagca 4080

tgaaaggcag ccgcgtggag cgcgcggaag aggcacttgc ccacatgggc agctccgtgt 4140

tcagtggaat cacacttaca aaatttggag ggattgtggt gttggctttt gccaaatctc 4200

aaattttcca gatattctac ttcaggatgt atttggccat ggtcttactg ggagccactc 4260

acggattaat atttctccct gtcttactca gttacatagg gccatcagta aataaagcca 4320

aaagttgtgc cactgaagag cgatacaaag gaacagagcg cgaacggctt ctaaatttct 4380

aggtttaaac aagctttaag atacattgat gagtttggac aaaccacaac tagaatgcag 4440

tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt aaccattata 4500

agctgcaata aacaagttct cgagccatgg gcgcgccatc gatgaggaac ccctagtgat 4560

ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt 4620

cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc gcagctgcct 4680

gcagg 4685

<210> 3015
<211> 4617
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV轉移盒2

<400> 3015
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc ttgcgtcgac cggctggggc tgagggtgag ggtcccgttt 180

ccccaaaggc ctagcctggg gttccagcca caagccctac cgggcagcgc ccggccccgc 240

ccctccaggc ctggcactcg tcctcaacca agatggcgcg gatggcttca ggcgcatcac 300

gacaccggcg cgtcacgcga cccgccctac gggcacctcc cgcgcttttc ttagcgccgc 360

agacggtggc cgagcggggg accgggaagc atgcatgtaa gtatcaaggt tacaagacag 420

gtttaaggag accaatagaa actgggcttg tcgagacaga gaagactctt gcgtttctga 480

taggcaccta ttggtcttac tgacatccac tttgcctttc tctccacagc accggtcgcc 540

accatgaccg ctcgcggcct ggcccttggc ctcctcctgc tgctactgtg tccagcgcag 600

gtgttttcac agtcctgtgt ttggtatgga gagtgtggaa ttgcatatgg ggacaagagg 660

tacaattgcg aatattctgg cccaccaaaa ccattgccaa aggatggata tgacttagtg 720

caggaactct gtccaggatt cttctttggc aatgtcagtc tctgttgtga tgttcggcag 780

cttcagacac taaaagacaa cctgcagctg cctctacagt ttctgtccag atgtccatcc 840

tgtttttata acctactgaa cctgttttgt gagctgacat gtagccctcg acagagtcag 900

tttttgaatg ttacagctac tgaagattat gttgatcctg ttacaaacca gacgaaaaca 960

aatgtgaaag agttacaata ctacgtcgga cagagttttg ccaatgcaat gtacaatgcc 1020

tgccgggatg tggaggcccc ctcaagtaat gacaaggccc tgggactcct gtgtgggaag 1080

gacgctgacg cctgtaatgc caccaactgg attgaataca tgttcaataa ggacaatgga 1140

caggcacctt ttaccatcac tcctgtgttt tcagattttc cagtccatgg gatggagccc 1200

atgaacaatg ccaccaaagg ctgtgacgag tctgtggatg aggtcacagc accatgtagc 1260

tgccaagact gctctattgt ctgtggcccc aagccccagc ccccacctcc tcctgctccc 1320

tggacgatcc ttggcttgga cgccatgtat gtcatcatgt ggatcaccta catggcgttt 1380

ttgcttgtgt tttttggagc atttttttgca gtgtggtgct acagaaaacg gtattttgtc 1440

tccgagtaca ctcccatcga tagcaatata gctttttctg ttaatgcaag tgacaaagga 1500

gaggcgtcct gctgtgaccc tgtcagcgca gcatttgagg gctgcttgag gcggctgttc 1560

acacgctggg ggtctttctg cgtccgaaac cctggctgtg tcatttttctt ctcgctggtc 1620

ttcattactg cgtgttcgtc aggcctggtg tttgtccggg tcacaaccaa tccagttgac 1680

ctctggtcag cccccagcag ccaggctcgc ctggaaaaag agtactttga ccagcacttt 1740

gggcctttct tccggacgga gcagctcatc atccgggccc ctctcactga caaacacatt 1800

taccagccat acccttcggg agctgatgta ccctttggac ctccgcttga catacagata 1860

ctgcaccagg ttcttgactt acaaatagcc atcgaaaaca ttactgcctc ttatgacaat 1920

gagactgtga cacttcaaga catctgcttg gcccctcttt caccgtataa cacgaactgc 1980

accattttga gtgtgttaaa ttacttccag aacagccatt ccgtgctgga ccacaagaaa 2040

ggggacgact tctttgtgta tgccgattac cacacgcact ttctgtactg cgtacgggct 2100

cctgcctctc tgaatgatac aagtttgctc catgaccctt gtctgggtac gtttggtgga 2160

ccagtgttcc cgtggcttgt gttgggaggc tatgatgatc aaaactacaa taacgccact 2220

gcccttgtga ttaccttccc tgtcaataat tactataatg atacagagaa gctccagagg 2280

gcccaggcct gggaaaaaga gtttattaat tttgtgaaaa actacaagaa tcccaatctg 2340

accatttcct tcactgctga acgaagtatt gaagatgaac taaatcgtga aagtgacagt 2400

gatgtcttca ccgttgtaat tagctatgcc atcatgtttc tatatatttc cctagccttg 2460

gggcacatca aaagctgtcg caggcttctg gtggattcga aggtctcact aggcatcgcg 2520

ggcatcttga tcgtgctgag ctcggtggct tgctccttgg gtgtcttcag ctacattggg 2580

ttgcccttga ccctcattgt gattgaagtc atcccgttcc tggtgctggc tgttggagtg 2640

gacaacatct tcattctggt gcaggcctac cagagagatg aacgtcttca aggggaaacc 2700

ctggatcagc agctgggcag ggtcctagga gaagtggctc ccagtatgtt cctgtcatcc 2760

ttttctgaga ctgtagcatt tttcttagga gcattgtccg tgatgccagc cgtgcacacc 2820

ttctctctct ttgcgggatt ggcagtcttc attgactttc ttctgcagat tacctgtttc 2880

gtgagtctct tggggttaga cattaaacgt caagagaaaa atcggctaga catcttttgc 2940

tgtgtcagag gtgctgaaga tggaacaagc gtccaggcct cagagagctg tttgtttcgc 3000

ttcttcaaaa actcctattc tccacttctg ctaaaggact ggatgagacc aattgtgata 3060

gcaatatttg tgggtgttct gtcattcagc atcgcagtcc tgaacaaagt agatattgga 3120

ttggatcagt ctctttcgat gccagatgac tcctacatgg tggattattt caaatccatc 3180

agtcagtacc tgcatgcggg tccgcctgtg tactttgtcc tggaggaagg gcacgactac 3240

acttcttcca aggggcagaa catggtgtgc ggcggcatgg gctgcaacaa tgattccctg 3300

gtgcagcaga tatttaacgc ggcgcagctg gacaactata cccgaatagg cttcgccccc 3360

tcgtcctgga tcgacgatta tttcgactgg gtgaagccac agtcgtcttg ctgtcgagtg 3420

gacaatatca ctgaccagtt ctgcaatgct tcagtggttg accctgcctg cgttcgctgc 3480

aggcctctga ctccggaagg caaacagagg cctcaggggg gagacttcat gagattcctg 3540

cccatgttcc tttcggataa ccctaacccc aagtgtggca aaggggggaca tgctgcctat 3600

agttctgcag ttaacatcct ccttggccat ggcaccaggg tcggagccac gtacttcatg 3660

acctaccaca ccgtgctgca gacctctgct gactttattg acgctctgaa gaaagcccga 3720

cttatagcca gtaatgtcac cgaaaccatg ggcattaacg gcagtgccta ccgagtattt 3780

ccttacagtg tgttttatgt cttctacgaa cagtacctga ccatcattga cgacactatc 3840

ttcaacctcg gtgtgtccct gggcgcgata tttctggtga ccatggtcct cctgggctgt 3900

gagctctggt ctgcagtcat catgtgtgcc accatcgcca tggtcttggt caacatgttt 3960

ggagttatgt ggctctgggg catcagtctg aacgctgtat ccttggtcaa cctggtgatg 4020

agctgtggca tctccgtgga gttctgcagc cacataacca gagcgttcac ggtgagcatg 4080

aaaggcagcc gcgtggagcg cgcggaagag gcacttgccc acatgggcag ctccgtgttc 4140

agtggaatca cacttacaaa atttggaggg attgtggtgt tggcttttgc caaatctcaa 4200

attttccaga tattctactt caggatgtat ttggccatgg tcttactggg agccactcac 4260

ggattaatat ttctccctgt cttactcagt tacatagggc catcagtaaa taaagccaaa 4320

agttgtgcca ctgaagagcg atacaaagga acagagcgcg aacggcttct aaatttctag 4380

gtttaaacaa gcttaataaa ggaaatttat tttcattgca atagtgtgtt ggaatttttt 4440

gtgtctctca ctcgagccat gggcgcgcca tcgatgagga acccctagtg atggagttgg 4500

ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccgac 4560

gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagctgc ctgcagg 4617

<210> 3016
<211> 4720
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV轉移盒3

<400> 3016
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc ttgcgtcgac attcctgctg ggaaaagcaa gtggaggtgc 180

tccttgaaga aacaggggga tcccaccgat ctcaggggtt ctgttctggc ctgcggccct 240

ggatcgtcca gcctgggtcg gggtggggag cagacctcgc ccttatcggc tggggctgag 300

ggtgagggtc ccgtttcccc aaaggcctag cctggggttc cagccacaag ccctaccggg 360

cagcgcccgg ccccgccccc ccaggcctgg cactcgtcct caaccaagat ggcgcggatg 420

gcttcaggcg catcacgaca ccggcgcgtc acgcgacccg ccctacgggc acctcccgcg 480

cttttcttag cgccgcagac ggtggtcgag cgggggaccg ggaagcttaa tgcatgtaag 540

tttagtcttt ttgtctttta tttcaggtcc cggatccggt ggtggtgcaa atcaaagaac 600

tgctcctcag tggatgttgc ctttacttct agcaccggtc gccaccatga ccgctcgcgg 660

cctggccctt ggcctcctcc tgctgctact gtgtccagcg caggtgtttt cacagtcctg 720

tgtttggtat ggagagtgtg gaattgcata tggggacaag aggtacaatt gcgaatattc 780

tggcccacca aaaccattgc caaaggatgg atatgactta gtgcaggaac tctgtccagg 840

attcttcttt ggcaatgtca gtctctgttg tgatgttcgg cagcttcaga cactaaaaga 900

caacctgcag ctgcctctac agtttctgtc cagatgtcca tcctgttttt ataacctact 960

gaacctgttt tgtgagctga catgtagccc tcgacagagt cagtttttga atgttacagc 1020

tactgaagat tatgttgatc ctgttacaaa ccagacgaaa acaaatgtga aagagttaca 1080

atactacgtc ggacagagtt ttgccaatgc aatgtacaat gcctgccggg atgtggaggc 1140

cccctcaagt aatgacaagg ccctgggact cctgtgtggg aaggacgctg acgcctgtaa 1200

tgccaccaac tggattgaat acatgttcaa taaggacaat ggacaggcac cttttaccat 1260

cactcctgtg ttttcagatt ttccagtcca tgggatggag cccatgaaca atgccaccaa 1320

aggctgtgac gagtctgtgg atgaggtcac agcaccatgt agctgccaag actgctctat 1380

tgtctgtggc cccaagcccc agcccccacc tcctcctgct ccctggacga tccttggctt 1440

ggacgccatg tatgtcatca tgtggatcac ctacatggcg tttttgcttg tgttttttgg 1500

agcatttttt gcagtgtggt gctacagaaa acggtatttt gtctccgagt acactcccat 1560

cgatagcaat atagcttttt ctgttaatgc aagtgacaaa ggagaggcgt cctgctgtga 1620

ccctgtcagc gcagcatttg agggctgctt gaggcggctg ttcacacgct gggggtcttt 1680

ctgcgtccga aaccctggct gtgtcatttt cttctcgctg gtcttcatta ctgcgtgttc 1740

gtcaggcctg gtgtttgtcc gggtcacaac caatccagtt gacctctggt cagcccccag 1800

cagccaggct cgcctggaaa aagagtactt tgaccagcac tttgggcctt tcttccggac 1860

ggagcagctc atcatccggg cccctctcac tgacaaacac atttaccagc catacccttc 1920

gggagctgat gtaccctttg gacctccgct tgacatacag atactgcacc aggttcttga 1980

cttacaaata gccatcgaaa acattactgc ctcttatgac aatgagactg tgacacttca 2040

agacatctgc ttggcccctc tttcaccgta taacacgaac tgcaccattt tgagtgtgtt 2100

aaattacttc cagaacagcc attccgtgct ggaccacaag aaaggggacg acttctttgt 2160

gtatgccgat taccacacgc actttctgta ctgcgtacgg gctcctgcct ctctgaatga 2220

tacaagtttg ctccatgacc cttgtctggg tacgtttggt ggaccagtgt tcccgtggct 2280

tgtgttggga ggctatgatg atcaaaacta caataacgcc actgcccttg tgattacctt 2340

ccctgtcaat aattactata atgatacaga gaagctccag agggcccagg cctgggaaaa 2400

agagtttatt aattttgtga aaaactacaa gaatcccaat ctgaccattt ccttcactgc 2460

tgaacgaagt attgaagatg aactaaatcg tgaaagtgac agtgatgtct tcaccgttgt 2520

aattagctat gccatcatgt ttctatatat ttccctagcc ttggggcaca tcaaaagctg 2580

tcgcaggctt ctggtggatt cgaaggtctc actaggcatc gcgggcatct tgatcgtgct 2640

gagctcggtg gcttgctcct tgggtgtctt cagctacatt gggttgccct tgaccctcat 2700

tgtgattgaa gtcatcccgt tcctggtgct ggctgttgga gtggacaaca tcttcattct 2760

ggtgcaggcc taccagagag atgaacgtct tcaaggggaa accctggatc agcagctggg 2820

cagggtccta ggagaagtgg ctcccagtat gttcctgtca tccttttctg agactgtagc 2880

atttttctta ggagcattgt ccgtgatgcc agccgtgcac accttctctc tctttgcggg 2940

attggcagtc ttcattgact ttcttctgca gattacctgt ttcgtgagtc tcttggggtt 3000

agacattaaa cgtcaagaga aaaatcggct agacatcttt tgctgtgtca gaggtgctga 3060

agatggaaca agcgtccagg cctcagagag ctgtttgttt cgcttcttca aaaactccta 3120

ttctccactt ctgctaaagg actggatgag accaattgtg atagcaatat ttgtgggtgt 3180

tctgtcattc agcatcgcag tcctgaacaa agtagatatt ggattggatc agtctctttc 3240

gatgccagat gactcctaca tggtggatta tttcaaatcc atcagtcagt acctgcatgc 3300

gggtccgcct gtgtactttg tcctggagga agggcacgac tacacttctt ccaaggggca 3360

gaacatggtg tgcggcggca tgggctgcaa caatgattcc ctggtgcagc agatatttaa 3420

cgcggcgcag ctggacaact atacccgaat aggcttcgcc ccctcgtcct ggatcgacga 3480

ttatttcgac tgggtgaagc cacagtcgtc ttgctgtcga gtggacaata tcactgacca 3540

gttctgcaat gcttcagtgg ttgaccctgc ctgcgttcgc tgcaggcctc tgactccgga 3600

aggcaaacag aggcctcagg ggggagactt catgagattc ctgcccatgt tcctttcgga 3660

taaccctaac cccaagtgtg gcaaaggggg acatgctgcc tatagttctg cagttaacat 3720

cctccttggc catggcacca gggtcggagc cacgtacttc atgacctacc acaccgtgct 3780

gcagacctct gctgacttta ttgacgctct gaagaaagcc cgacttatag ccagtaatgt 3840

caccgaaacc atgggcatta acggcagtgc ctaccgagta tttccttaca gtgtgtttta 3900

tgtcttctac gaacagtacc tgaccatcat tgacgacact atcttcaacc tcggtgtgtc 3960

cctgggcgcg atatttctgg tgaccatggt cctcctgggc tgtgagctct ggtctgcagt 4020

catcatgtgt gccaccatcg ccatggtctt ggtcaacatg tttggagtta tgtggctctg 4080

gggcatcagt ctgaacgctg tatccttggt caacctggtg atgagctgtg gcatctccgt 4140

ggagttctgc agccacataa ccagagcgtt cacggtgagc atgaaaggca gccgcgtgga 4200

gcgcgcggaa gaggcacttg cccacatggg cagctccgtg ttcagtggaa tcacacttac 4260

aaaatttgga gggattgtgg tgttggcttt tgccaaatct caaattttcc agatattcta 4320

cttcaggatg tatttggcca tggtcttact gggagccact cacggattaa tatttctccc 4380

tgtcttactc agttacatag ggccatcagt aaataaagcc aaaagttgtg ccactgaaga 4440

gcgatacaaa ggaacagagc gcgaacggct tctaaatttc taggtttaaa caagcttaat 4500

aaaggaaatt tattttcatt gcaatagtgt gttggaattt tttgtgtctc tcactcgagc 4560

catgggcgcg ccatcgatga ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc 4620

gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg 4680

gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcagc tgcctgcagg 4720

<210> 3017
<211> 4683
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV轉移盒4

<400> 3017
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc ttgcgtcgac cggctggggc tgagggtgag ggtcccgttt 180

ccccaaaggc ctagcctggg gttccagcca caagccctac cgggcagcgc ccggccccgc 240

ccctccaggc ctggcactcg tcctcaacca agatggcgcg gatggcttca ggcgcatcac 300

gacaccggcg cgtcacgcga cccgccctac gggcacctcc cgcgcttttc ttagcgccgc 360

agacggtggc cgagcggggg accgggaagc atgcatgtaa gtatcaaggt tacaagacag 420

gtttaaggag accaatagaa actgggcttg tcgagacaga gaagactctt gcgtttctga 480

taggcaccta ttggtcttac tgacatccac tttgcctttc tctccacagc accggtcgcc 540

accatgaccg ctcgcggcct ggcccttggc ctcctcctgc tgctactgtg tccagcgcag 600

gtgttttcac agtcctgtgt ttggtatgga gagtgtggaa ttgcatatgg ggacaagagg 660

tacaattgcg aatattctgg cccaccaaaa ccattgccaa aggatggata tgacttagtg 720

caggaactct gtccaggatt cttctttggc aatgtcagtc tctgttgtga tgttcggcag 780

cttcagacac taaaagacaa cctgcagctg cctctacagt ttctgtccag atgtccatcc 840

tgtttttata acctactgaa cctgttttgt gagctgacat gtagccctcg acagagtcag 900

tttttgaatg ttacagctac tgaagattat gttgatcctg ttacaaacca gacgaaaaca 960

aatgtgaaag agttacaata ctacgtcgga cagagttttg ccaatgcaat gtacaatgcc 1020

tgccgggatg tggaggcccc ctcaagtaat gacaaggccc tgggactcct gtgtgggaag 1080

gacgctgacg cctgtaatgc caccaactgg attgaataca tgttcaataa ggacaatgga 1140

caggcacctt ttaccatcac tcctgtgttt tcagattttc cagtccatgg gatggagccc 1200

atgaacaatg ccaccaaagg ctgtgacgag tctgtggatg aggtcacagc accatgtagc 1260

tgccaagact gctctattgt ctgtggcccc aagccccagc ccccacctcc tcctgctccc 1320

tggacgatcc ttggcttgga cgccatgtat gtcatcatgt ggatcaccta catggcgttt 1380

ttgcttgtgt tttttggagc atttttttgca gtgtggtgct acagaaaacg gtattttgtc 1440

tccgagtaca ctcccatcga tagcaatata gctttttctg ttaatgcaag tgacaaagga 1500

gaggcgtcct gctgtgaccc tgtcagcgca gcatttgagg gctgcttgag gcggctgttc 1560

acacgctggg ggtctttctg cgtccgaaac cctggctgtg tcattttctt ctcgctggtc 1620

ttcattactg cgtgttcgtc aggcctggtg tttgtccggg tcacaaccaa tccagttgac 1680

ctctggtcag cccccagcag ccaggctcgc ctggaaaaag agtactttga ccagcacttt 1740

gggcctttct tccggacgga gcagctcatc atccgggccc ctctcactga caaacacatt 1800

taccagccat acccttcggg agctgatgta ccctttggac ctccgcttga catacagata 1860

ctgcaccagg ttcttgactt acaaatagcc atcgaaaaca ttactgcctc ttatgacaat 1920

gagactgtga cacttcaaga catctgcttg gcccctcttt caccgtataa cacgaactgc 1980

accattttga gtgtgttaaa ttacttccag aacagccatt ccgtgctgga ccacaagaaa 2040

ggggacgact tctttgtgta tgccgattac cacacgcact ttctgtactg cgtacgggct 2100

cctgcctctc tgaatgatac aagtttgctc catgaccctt gtctgggtac gtttggtgga 2160

ccagtgttcc cgtggcttgt gttgggaggc tatgatgatc aaaactacaa taacgccact 2220

gcccttgtga ttaccttccc tgtcaataat tactataatg atacagagaa gctccagagg 2280

gcccaggcct gggaaaaaga gtttattaat tttgtgaaaa actacaagaa tcccaatctg 2340

accatttcct tcactgctga acgaagtatt gaagatgaac taaatcgtga aagtgacagt 2400

gatgtcttca ccgttgtaat tagctatgcc atcatgtttc tatatatttc cctagccttg 2460

gggcacatca aaagctgtcg caggcttctg gtggattcga aggtctcact aggcatcgcg 2520

ggcatcttga tcgtgctgag ctcggtggct tgctccttgg gtgtcttcag ctacattggg 2580

ttgcccttga ccctcattgt gattgaagtc atcccgttcc tggtgctggc tgttggagtg 2640

gacaacatct tcattctggt gcaggcctac cagagagatg aacgtcttca aggggaaacc 2700

ctggatcagc agctgggcag ggtcctagga gaagtggctc ccagtatgtt cctgtcatcc 2760

ttttctgaga ctgtagcatt tttcttagga gcattgtccg tgatgccagc cgtgcacacc 2820

ttctctctct ttgcgggatt ggcagtcttc attgactttc ttctgcagat tacctgtttc 2880

gtgagtctct tggggttaga cattaaacgt caagagaaaa atcggctaga catcttttgc 2940

tgtgtcagag gtgctgaaga tggaacaagc gtccaggcct cagagagctg tttgtttcgc 3000

ttcttcaaaa actcctattc tccacttctg ctaaaggact ggatgagacc aattgtgata 3060

gcaatatttg tgggtgttct gtcattcagc atcgcagtcc tgaacaaagt agatattgga 3120

ttggatcagt ctctttcgat gccagatgac tcctacatgg tggattattt caaatccatc 3180

agtcagtacc tgcatgcggg tccgcctgtg tactttgtcc tggaggaagg gcacgactac 3240

acttcttcca aggggcagaa catggtgtgc ggcggcatgg gctgcaacaa tgattccctg 3300

gtgcagcaga tatttaacgc ggcgcagctg gacaactata cccgaatagg cttcgccccc 3360

tcgtcctgga tcgacgatta tttcgactgg gtgaagccac agtcgtcttg ctgtcgagtg 3420

gacaatatca ctgaccagtt ctgcaatgct tcagtggttg accctgcctg cgttcgctgc 3480

aggcctctga ctccggaagg caaacagagg cctcaggggg gagacttcat gagattcctg 3540

cccatgttcc tttcggataa ccctaacccc aagtgtggca aaggggggaca tgctgcctat 3600

agttctgcag ttaacatcct ccttggccat ggcaccaggg tcggagccac gtacttcatg 3660

acctaccaca ccgtgctgca gacctctgct gactttattg acgctctgaa gaaagcccga 3720

cttatagcca gtaatgtcac cgaaaccatg ggcattaacg gcagtgccta ccgagtattt 3780

ccttacagtg tgttttatgt cttctacgaa cagtacctga ccatcattga cgacactatc 3840

ttcaacctcg gtgtgtccct gggcgcgata tttctggtga ccatggtcct cctgggctgt 3900

gagctctggt ctgcagtcat catgtgtgcc accatcgcca tggtcttggt caacatgttt 3960

ggagttatgt ggctctgggg catcagtctg aacgctgtat ccttggtcaa cctggtgatg 4020

agctgtggca tctccgtgga gttctgcagc cacataacca gagcgttcac ggtgagcatg 4080

aaaggcagcc gcgtggagcg cgcggaagag gcacttgccc acatgggcag ctccgtgttc 4140

agtggaatca cacttacaaa atttggaggg attgtggtgt tggcttttgc caaatctcaa 4200

attttccaga tattctactt caggatgtat ttggccatgg tcttactggg agccactcac 4260

ggattaatat ttctccctgt cttactcagt tacatagggc catcagtaaa taaagccaaa 4320

agttgtgcca ctgaagagcg atacaaagga acagagcgcg aacggcttct aaatttctag 4380

gtttaaacaa gctttaagat acattgatga gtttggacaa accacaacta gaatgcagtg 4440

aaaaaaatgc tttatttgtg aaatttgtga tgctattgct ttatttgtaa ccattataag 4500

ctgcaataaa caagttctcg agccatgggc gcgccatcga tgaggaaccc ctagtgatgg 4560

agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg 4620

cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agctgcctgc 4680

agg 4683

<210> 3018
<211> 4663
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV轉移盒5

<400> 3018
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc ttgcgtcgac cggctggggc tgagggtgag ggtcccgttt 180

ccccaaaggc ctagcctggg gttccagcca caagccctac cgggcagcgc ccggccccgc 240

ccctccaggc ctggcactcg tcctcaacca agatggcgcg gatggcttca ggcgcatcac 300

gacaccggcg cgtcacgcga cccgccctac gggcacctcc cgcgcttttc ttagcgccgc 360

agacggtggc cgagcggggg accgggaagc atgcatgtaa gtttagtctt tttgtctttt 420

atttcaggtc ccggatccgg tggtggtgca aatcaaagaa ctgctcctca gtggatgttg 480

cctttacttc tagcaccggt cgccaccatg accgctcgcg gcctggccct tatgaccgct 540

cgcggccggc ctcctcctgc tgctactgtg tccagcgcag gtgttttcac agtcctgtgt 600

ttggtatgga gagtgtggaa ttgcatatgg ggacaagagg tacaattgcg aatattctgg 660

cccaccaaaa ccattgccaa aggatggata tgacttagtg caggaactct gtccaggatt 720

cttctttggc aatgtcagtc tctgttgtga tgttcggcag cttcagacac taaaagacaa 780

cctgcagctg cctctacagt ttctgtccag atgtccatcc tgtttttata acctactgaa 840

cctgttttgt gagctgacat gtagccctcg acagagtcag tttttgaatg ttacagctac 900

tgaagattat gttgatcctg ttacaaacca gacgaaaaca aatgtgaaag agttacaata 960

ctacgtcgga cagagttttg ccaatgcaat gtacaatgcc tgccgggatg tggaggcccc 1020

ctcaagtaat gacaaggccc tgggactcct gtgtgggaag gacgctgacg cctgtaatgc 1080

caccaactgg attgaataca tgttcaataa ggacaatgga caggcacctt ttaccatcac 1140

tcctgtgttt tcagattttc cagtccatgg gatggagccc atgaacaatg ccaccaaagg 1200

ctgtgacgag tctgtggatg aggtcacagc accatgtagc tgccaagact gctctattgt 1260

ctgtggcccc aagccccagc ccccacctcc tcctgctccc tggacgatcc ttggcttgga 1320

cgccatgtat gtcatcatgt ggatcaccta catggcgttt ttgcttgtgt tttttggagc 1380

atttttgca gtgtggtgct acagaaaacg gtattttgtc tccgagtaca ctcccatcga 1440

tagcaatata gctttttctg ttaatgcaag tgacaaagga gaggcgtcct gctgtgaccc 1500

tgtcagcgca gcatttgagg gctgcttgag gcggctgttc acacgctggg ggtctttctg 1560

cgtccgaaac cctggctgtg tcattttctt ctcgctggtc ttcattactg cgtgttcgtc 1620

aggcctggtg tttgtccggg tcacaaccaa tccagttgac ctctggtcag cccccagcag 1680

ccaggctcgc ctggaaaaag agtactttga ccagcacttt gggcctttct tccggacgga 1740

gcagctcatc atccgggccc ctctcactga caaacacatt taccagccat acccttcggg 1800

agctgatgta ccctttggac ctccgcttga catacagata ctgcaccagg ttcttgactt 1860

acaaatagcc atcgaaaaca ttactgcctc ttatgacaat gagactgtga cacttcaaga 1920

catctgcttg gcccctcttt caccgtataa cacgaactgc accattttga gtgtgttaaa 1980

ttacttccag aacagccatt ccgtgctgga ccacaagaaa ggggacgact tctttgtgta 2040

tgccgattac cacacgcact ttctgtactg cgtacgggct cctgcctctc tgaatgatac 2100

aagtttgctc catgaccctt gtctgggtac gtttggtgga ccagtgttcc cgtggcttgt 2160

gttgggaggc tatgatgatc aaaactacaa taacgccact gcccttgtga ttaccttccc 2220

tgtcaataat tactataatg atacagagaa gctccagagg gcccaggcct gggaaaaaga 2280

gtttattaat tttgtgaaaa actacaagaa tcccaatctg accatttcct tcactgctga 2340

acgaagtatt gaagatgaac taaatcgtga aagtgacagt gatgtcttca ccgttgtaat 2400

tagctatgcc atcatgtttc tatatatttc cctagccttg gggcacatca aaagctgtcg 2460

caggcttctg gtggattcga aggtctcact aggcatcgcg ggcatcttga tcgtgctgag 2520

ctcggtggct tgctccttgg gtgtcttcag ctacattggg ttgcccttga ccctcattgt 2580

gattgaagtc atcccgttcc tggtgctggc tgttggagtg gacaacatct tcattctggt 2640

gcaggcctac cagagagatg aacgtcttca aggggaaacc ctggatcagc agctgggcag 2700

ggtcctagga gaagtggctc ccagtatgtt cctgtcatcc ttttctgaga ctgtagcatt 2760

tttcttagga gcattgtccg tgatgccagc cgtgcacacc ttctctctct ttgcgggatt 2820

ggcagtcttc attgactttc ttctgcagat tacctgtttc gtgagtctct tggggttaga 2880

cattaaacgt caagagaaaa atcggctaga catcttttgc tgtgtcagag gtgctgaaga 2940

tggaacaagc gtccaggcct cagagagctg tttgtttcgc ttcttcaaaa actcctattc 3000

tccacttctg ctaaaggact ggatgagacc aattgtgata gcaatatttg tgggtgttct 3060

gtcattcagc atcgcagtcc tgaacaaagt agatattgga ttggatcagt ctctttcgat 3120

gccagatgac tcctacatgg tggattattt caaatccatc agtcagtacc tgcatgcggg 3180

tccgcctgtg tactttgtcc tggaggaagg gcacgactac acttcttcca aggggcagaa 3240

catggtgtgc ggcggcatgg gctgcaacaa tgattccctg gtgcagcaga tatttaacgc 3300

ggcgcagctg gacaactata cccgaatagg cttcgccccc tcgtcctgga tcgacgatta 3360

tttcgactgg gtgaagccac agtcgtcttg ctgtcgagtg gacaatatca ctgaccagtt 3420

ctgcaatgct tcagtggttg accctgcctg cgttcgctgc aggcctctga ctccggaagg 3480

caaacagagg cctcaggggg gagacttcat gagattcctg cccatgttcc tttcggataa 3540

ccctaacccc aagtgtggca aaggggggaca tgctgcctat agttctgcag ttaacatcct 3600

ccttggccat ggcaccaggg tcggagccac gtacttcatg acctaccaca ccgtgctgca 3660

gacctctgct gactttattg acgctctgaa gaaagcccga cttatagcca gtaatgtcac 3720

cgaaaccatg ggcattaacg gcagtgccta ccgagtattt ccttacagtg tgttttatgt 3780

cttctacgaa cagtacctga ccatcattga cgacactatc ttcaacctcg gtgtgtccct 3840

gggcgcgata tttctggtga ccatggtcct cctgggctgt gagctctggt ctgcagtcat 3900

catgtgtgcc accatcgcca tggtcttggt caacatgttt ggagttatgt ggctctgggg 3960

catcagtctg aacgctgtat ccttggtcaa cctggtgatg agctgtggca tctccgtgga 4020

gttctgcagc cacataacca gagcgttcac ggtgagcatg aaaggcagcc gcgtggagcg 4080

cgcggaagag gcacttgccc acatgggcag ctccgtgttc agtggaatca cacttacaaa 4140

atttggaggg attgtggtgt tggcttttgc caaatctcaa attttccaga tattctactt 4200

caggatgtat ttggccatgg tcttactggg agccactcac ggattaatat ttctccctgt 4260

cttactcagt tacatagggc catcagtaaa taaagccaaa agttgtgcca ctgaagagcg 4320

atacaaagga acagagcgcg aacggcttct aaatttctag gtttaaacaa gctttaagat 4380

acattgatga gtttggacaa accacaacta gaatgcagtg aaaaaaatgc tttatttgtg 4440

aaatttgtga tgctattgct ttatttgtaa ccattataag ctgcaataaa caagttctcg 4500

agccatgggc gcgccatcga tgaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg 4560

cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc 4620

cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agctgcctgc agg 4663

<210> 3019
<211> 4691
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AAV轉移盒6

<400> 3019
cctgcaggca gctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 60

gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 120

actccatcac taggggttcc ttgcgtcgac tacataactt acggtaaatg gcccgcctgg 180

ctgaccgccc aacgacccccc gcccattgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac 240

gccaataggg actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt 300

ggcagtacat caagtgtatc atatgccaag tacgcccccct attgacgtca atgacggtaa 360

atggcccgcc tggcattatg cccagtacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta 420

catctacgta ttagtcatcg ctattaccat ggatgacaca aaccccgccc agcgtcttgt 480

cattggcgaa ttcgaacacg cagatgcagt cgggggcggcg cggtcccagg tccacttcgc 540

atattaaggt gacgcgtgtg gcctcgaaca ccgagcgacc ctgcagcgac ccgcttaaat 600

gcataccggt cgccaccatg accgctcgcg gcctggccct tggcctcctc ctgctgctac 660

tgtgtccagc gcaggtgttt tcacagtcct gtgtttggta tggagagtgt ggaattgcat 720

atggggacaa gaggtacaat tgcgaatatt ctggcccacc aaaaccattg ccaaaggatg 780

gatatgactt agtgcaggaa ctctgtccag gattcttctt tggcaatgtc agtctctgtt 840

gtgatgttcg gcagcttcag acactaaaag acaacctgca gctgcctcta cagtttctgt 900

ccagatgtcc atcctgtttt tataacctac tgaacctgtt ttgtgagctg acatgtagcc 960

ctcgacagag tcagtttttg aatgttacag ctactgaaga ttatgttgat cctgttacaa 1020

accagacgaa aacaaatgtg aaagagttac aatactacgt cggacagagt tttgccaatg 1080

caatgtacaa tgcctgccgg gatgtggagg ccccctcaag taatgacaag gccctgggac 1140

tcctgtgtgg gaaggacgct gacgcctgta atgccaccaa ctggattgaa tacatgttca 1200

ataaggacaa tggacaggca ccttttacca tcactcctgt gttttcagat tttccagtcc 1260

atgggatgga gcccatgaac aatgccacca aaggctgtga cgagtctgtg gatgaggtca 1320

cagcaccatg tagctgccaa gactgctcta ttgtctgtgg ccccaagccc cagcccccac 1380

ctcctcctgc tccctggacg atccttggct tggacgccat gtatgtcatc atgtggatca 1440

cctacatggc gtttttgctt gtgttttttg gagcattttt tgcagtgtgg tgctacagaa 1500

aacggtattt tgtctccgag tacactccca tcgatagcaa tatagctttt tctgttaatg 1560

caagtgacaa aggagaggcg tcctgctgtg accctgtcag cgcagcattt gaggggctgct 1620

tgaggcggct gttcacacgc tgggggtctt tctgcgtccg aaaccctggc tgtgtcattt 1680

tcttctcgct ggtcttcatt actgcgtgtt cgtcaggcct ggtgtttgtc cgggtcacaa 1740

ccaatccagt tgacctctgg tcagccccca gcagccaggc tcgcctggaa aaagagtact 1800

ttgaccagca ctttgggcct ttcttccgga cggagcagct catcatccgg gcccctctca 1860

ctgacaaaca catttaccag ccataccctt cgggagctga tgtaccctttt ggacctccgc 1920

ttgacataca gatactgcac caggttcttg acttacaaat agccatcgaa aacattactg 1980

cctcttatga caatgagact gtgacacttc aagacatctg cttggcccct ctttcaccgt 2040

ataacacgaa ctgcaccatt ttgagtgtgt taaattactt ccagaacagc cattccgtgc 2100

tggaccacaa gaaaggggac gacttctttg tgtatgccga ttaccacacg cactttctgt 2160

actgcgtacg ggctcctgcc tctctgaatg atacaagttt gctccatgac ccttgtctgg 2220

gtacgtttgg tggaccagtg ttcccgtggc ttgtgttggg aggctatgat gatcaaaact 2280

acaataacgc cactgcccct gtgattacct tccctgtcaa taattactat aatgatacag 2340

agaagctcca gagggcccag gcctgggaaa aagagtttat taattttgtg aaaaactaca 2400

agaatcccaa tctgaccatt tccttcactg ctgaacgaag tattgaagat gaactaaatc 2460

gtgaaagtga cagtgatgtc ttcaccgttg taattagcta tgccatcatg tttctatata 2520

tttccctagc cttggggcac atcaaaagct gtcgcaggct tctggtggat tcgaaggtct 2580

cactaggcat cgcgggcatc ttgatcgtgc tgagctcggt ggcttgctcc ttgggtgtct 2640

tcagctacat tgggttgccc ttgaccctca ttgtgattga agtcatcccg ttcctggtgc 2700

tggctgttgg agtggacaac atcttcattc tggtgcaggc ctaccagaga gatgaacgtc 2760

ttcaagggga aaccctggat cagcagctgg gcagggtcct aggagaagtg gctcccagta 2820

tgttcctgtc atccttttct gagactgtag catttttctt aggagcattg tccgtgatgc 2880

cagccgtgca caccttctct ctctttgcgg gattggcagt cttcattgac tttcttctgc 2940

agattacctg tttcgtgagt ctcttggggt tagacattaa acgtcaagag aaaaatcggc 3000

tagacatctt ttgctgtgtc agaggtgctg aagatggaac aagcgtccag gcctcagaga 3060

gctgtttgtt tcgcttcttc aaaaactcct attctccact tctgctaaag gactggatga 3120

gaccaattgt gatagcaata tttgtgggtg ttctgtcatt cagcatcgca gtcctgaaca 3180

aagtagatat tggattggat cagtctcttt cgatgccaga tgactcctac atggtggatt 3240

atttcaaatc catcagtcag tacctgcatg cgggtccgcc tgtgtacttt gtcctggagg 3300

aagggcacga ctacacttct tccaaggggc agaacatggt gtgcggcggc atgggctgca 3360

acaatgattc cctggtgcag cagatattta acgcggcgca gctggacaac tatacccgaa 3420

taggcttcgc cccctcgtcc tggatcgacg attatttcga ctgggtgaag ccacagtcgt 3480

cttgctgtcg agtggacaat atcactgacc agttctgcaa tgcttcagtg gttgaccctg 3540

cctgcgttcg ctgcaggcct ctgactccgg aaggcaaaca gaggcctcag gggggagact 3600

tcatgagatt cctgcccatg ttcctttcgg ataaccctaa ccccaagtgt ggcaaagggg 3660

gacatgctgc ctatagttct gcagttaaca tcctccttgg ccatggcacc agggtcggag 3720

ccacgtactt catgacctac cacaccgtgc tgcagacctc tgctgacttt attgacgctc 3780

tgaagaaagc ccgacttata gccagtaatg tcaccgaaac catgggcatt aacggcagtg 3840

cctaccgagt atttccttac agtgtgtttt atgtcttcta cgaacagtac ctgaccatca 3900

ttgacgacac tatcttcaac ctcggtgtgt ccctgggcgc gatatttctg gtgaccatgg 3960

tcctcctggg ctgtgagctc tggtctgcag tcatcatgtg tgccaccatc gccatggtct 4020

tggtcaacat gtttggagtt atgtggctct ggggcatcag tctgaacgct gtatccttgg 4080

tcaacctggt gatgagctgt ggcatctccg tggagttctg cagccacata accagagcgt 4140

tcacggtgag catgaaaggc agccgcgtgg agcgcgcgga agaggcactt gcccacatgg 4200

gcagctccgt gttcagtgga atcacactta caaaatttgg agggattgtg gtgttggctt 4260

ttgccaaatc tcaaattttc cagatattct acttcaggat gtatttggcc atggtcttac 4320

tgggagccac tcacggatta atatttctcc ctgtcttact cagttacata gggccatcag 4380

taaataaagc caaaagttgt gccactgaag agcgatacaa aggaacagag cgcgaacggc 4440

ttctaaattt ctaggtttaa acaagcttaa taaaggaaat ttattttcat tgcaatagtg 4500

tgttggaatt ttttgtgtct ctcactcgag ccatgggcgc gccatcgatg aggaacccct 4560

agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc 4620

aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag 4680

ctgcctgcag g 4691

<210> 3020
<211> 1278
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3020

Met Thr Ala Arg Gly Leu Ala Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15

Pro Ala Gln Val Phe Ser Gln Ser Cys Val Trp Tyr Gly Glu Cys Gly
20 25 30

Ile Ala Tyr Gly Asp Lys Arg Tyr Asn Cys Glu Tyr Ser Gly Pro Pro
35 40 45

Lys Pro Leu Pro Lys Asp Gly Tyr Asp Leu Val Gln Glu Leu Cys Pro

50 55 60

Gly Phe Phe Phe Gly Asn Val Ser Leu Cys Cys Asp Val Arg Gln Leu
65 70 75 80

Gln Thr Leu Lys Asp Asn Leu Gln Leu Pro Leu Gln Phe Leu Ser Arg
85 90 95

Cys Pro Ser Cys Phe Tyr Asn Leu Leu Asn Leu Phe Cys Glu Leu Thr
100 105 110

Cys Ser Pro Arg Gln Ser Gln Phe Leu Asn Val Thr Ala Thr Glu Asp
115 120 125

Tyr Val Asp Pro Val Thr Asn Gln Thr Lys Thr Asn Val Lys Glu Leu
130 135 140

Gln Tyr Tyr Val Gly Gln Ser Phe Ala Asn Ala Met Tyr Asn Ala Cys
145 150 155 160

Arg Asp Val Glu Ala Pro Ser Ser Asn Asp Lys Ala Leu Gly Leu Leu
165 170 175

Cys Gly Lys Asp Ala Asp Ala Cys Asn Ala Thr Asn Trp Ile Glu Tyr
180 185 190

Met Phe Asn Lys Asp Asn Gly Gln Ala Pro Phe Thr Ile Thr Pro Val
195 200 205

Phe Ser Asp Phe Pro Val His Gly Met Glu Pro Met Asn Asn Ala Thr
210 215 220

Lys Gly Cys Asp Glu Ser Val Asp Glu Val Thr Ala Pro Cys Ser Cys
225 230 235 240

Gln Asp Cys Ser Ile Val Cys Gly Pro Lys Pro Gln Pro Pro Pro Pro
245 250 255

```
Pro Ala Pro Trp Thr Ile Leu Gly Leu Asp Ala Met Tyr Val Ile Met
            260                 265                 270

Trp Ile Thr Tyr Met Ala Phe Leu Leu Val Phe Phe Gly Ala Phe Phe
        275                 280                 285

Ala Val Trp Cys Tyr Arg Lys Arg Tyr Phe Val Ser Glu Tyr Thr Pro
    290                 295                 300

Ile Asp Ser Asn Ile Ala Phe Ser Val Asn Ala Ser Asp Lys Gly Glu
305                 310                 315                 320

Ala Ser Cys Cys Asp Pro Val Ser Ala Ala Phe Glu Gly Cys Leu Arg
                325                 330                 335

Arg Leu Phe Thr Arg Trp Gly Ser Phe Cys Val Arg Asn Pro Gly Cys
            340                 345                 350

Val Ile Phe Phe Ser Leu Val Phe Ile Thr Ala Cys Ser Ser Gly Leu
        355                 360                 365

Val Phe Val Arg Val Thr Thr Asn Pro Val Asp Leu Trp Ser Ala Pro
    370                 375                 380

Ser Ser Gln Ala Arg Leu Glu Lys Glu Tyr Phe Asp Gln His Phe Gly
385                 390                 395                 400

Pro Phe Phe Arg Thr Glu Gln Leu Ile Ile Arg Ala Pro Leu Thr Asp
                405                 410                 415

Lys His Ile Tyr Gln Pro Tyr Pro Ser Gly Ala Asp Val Pro Phe Gly
            420                 425                 430

Pro Pro Leu Asp Ile Gln Ile Leu His Gln Val Leu Asp Leu Gln Ile
        435                 440                 445

Ala Ile Glu Asn Ile Thr Ala Ser Tyr Asp Asn Glu Thr Val Thr Leu
```

450 455 460

Gln Asp Ile Cys Leu Ala Pro Leu Ser Pro Tyr Asn Thr Asn Cys Thr
465 470 475 480

Ile Leu Ser Val Leu Asn Tyr Phe Gln Asn Ser His Ser Val Leu Asp
485 490 495

His Lys Lys Gly Asp Asp Phe Phe Val Tyr Ala Asp Tyr His Thr His
500 505 510

Phe Leu Tyr Cys Val Arg Ala Pro Ala Ser Leu Asn Asp Thr Ser Leu
515 520 525

Leu His Asp Pro Cys Leu Gly Thr Phe Gly Gly Pro Val Phe Pro Trp
530 535 540

Leu Val Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Gln Asn Tyr Asn Asn Ala Thr Ala
545 550 555 560

Leu Val Ile Thr Phe Pro Val Asn Asn Tyr Tyr Asn Asp Thr Glu Lys
565 570 575

Leu Gln Arg Ala Gln Ala Trp Glu Lys Glu Phe Ile Asn Phe Val Lys
580 585 590

Asn Tyr Lys Asn Pro Asn Leu Thr Ile Ser Phe Thr Ala Glu Arg Ser
595 600 605

Ile Glu Asp Glu Leu Asn Arg Glu Ser Asp Ser Asp Val Phe Thr Val
610 615 620

Val Ile Ser Tyr Ala Ile Met Phe Leu Tyr Ile Ser Leu Ala Leu Gly
625 630 635 640

His Met Lys Ser Cys Arg Arg Leu Leu Val Asp Ser Lys Val Ser Leu
645 650 655

Gly Ile Ala Gly Ile Leu Ile Val Leu Ser Ser Val Ala Cys Ser Leu
660 665 670

Gly Val Phe Ser Tyr Ile Gly Leu Pro Leu Thr Leu Ile Val Ile Glu
675 680 685

Val Ile Pro Phe Leu Val Leu Ala Val Gly Val Asp Asn Ile Phe Ile
690 695 700

Leu Val Gln Ala Tyr Gln Arg Asp Glu Arg Leu Gln Gly Glu Thr Leu
705 710 715 720

Asp Gln Gln Leu Gly Arg Val Leu Gly Glu Val Ala Pro Ser Met Phe
725 730 735

Leu Ser Ser Phe Ser Glu Thr Val Ala Phe Phe Leu Gly Ala Leu Ser
740 745 750

Val Met Pro Ala Val His Thr Phe Ser Leu Phe Ala Gly Leu Ala Val
755 760 765

Phe Ile Asp Phe Leu Leu Gln Ile Thr Cys Phe Val Ser Leu Leu Gly
770 775 780

Leu Asp Ile Lys Arg Gln Glu Lys Asn Arg Leu Asp Ile Phe Cys Cys
785 790 795 800

Val Arg Gly Ala Glu Asp Gly Thr Ser Val Gln Ala Ser Glu Ser Cys
805 810 815

Leu Phe Arg Phe Phe Lys Asn Ser Tyr Ser Pro Leu Leu Leu Lys Asp
820 825 830

Trp Met Arg Pro Ile Val Ile Ala Ile Phe Val Gly Val Leu Ser Phe
835 840 845

Ser Ile Ala Val Leu Asn Lys Val Asp Ile Gly Leu Asp Gln Ser Leu

850 855 860

Ser Met Pro Asp Asp Ser Tyr Met Val Asp Tyr Phe Lys Ser Ile Ser
865 870 875 880

Gln Tyr Leu His Ala Gly Pro Pro Val Tyr Phe Val Leu Glu Glu Gly
885 890 895

His Asp Tyr Thr Ser Ser Lys Gly Gln Asn Met Val Cys Gly Gly Met
900 905 910

Gly Cys Asn Asn Asp Ser Leu Val Gln Gln Ile Phe Asn Ala Ala Gln
915 920 925

Leu Asp Asn Tyr Thr Arg Ile Gly Phe Ala Pro Ser Ser Trp Ile Asp
930 935 940

Asp Tyr Phe Asp Trp Val Lys Pro Gln Ser Ser Cys Cys Arg Val Asp
945 950 955 960

Asn Ile Thr Asp Gln Phe Cys Asn Ala Ser Val Val Asp Pro Ala Cys
965 970 975

Val Arg Cys Arg Pro Leu Thr Pro Glu Gly Lys Gln Arg Pro Gln Gly
980 985 990

Gly Asp Phe Met Arg Phe Leu Pro Met Phe Leu Ser Asp Asn Pro Asn
995 1000 1005

Pro Lys Cys Gly Lys Gly Gly His Ala Ala Tyr Ser Ser Ala Val
1010 1015 1020

Asn Ile Leu Leu Gly His Gly Thr Arg Val Gly Ala Thr Tyr Phe
1025 1030 1035

Met Thr Tyr His Thr Val Leu Gln Thr Ser Ala Asp Phe Ile Asp
1040 1045 1050

```
Ala Leu  Lys Lys Ala Arg Leu  Ile Ala Ser Asn Val  Thr Glu Thr
    1055                1060                1065

Met Gly  Ile Asn Gly Ser Ala  Tyr Arg Val Phe Pro  Tyr Ser Val
    1070                1075                1080

Phe Tyr  Val Phe Tyr Glu Gln  Tyr Leu Thr Ile Ile  Asp Asp Thr
    1085                1090                1095

Ile Phe  Asn Leu Gly Val Ser  Leu Gly Ala Ile Phe  Leu Val Thr
    1100                1105                1110

Met Val  Leu Leu Gly Cys Glu  Leu Trp Ser Ala Val  Ile Met Cys
    1115                1120                1125

Ala Thr  Ile Ala Met Val Leu  Val Asn Met Phe Gly  Val Met Trp
    1130                1135                1140

Leu Trp  Gly Ile Ser Leu Asn  Ala Val Ser Leu Val  Asn Leu Val
    1145                1150                1155

Met Ser  Cys Gly Ile Ser Val  Glu Phe Cys Ser His  Ile Thr Arg
    1160                1165                1170

Ala Phe  Thr Val Ser Met Lys  Gly Ser Arg Val Glu  Arg Ala Glu
    1175                1180                1185

Glu Ala  Leu Ala His Met Gly  Ser Ser Val Phe Ser  Gly Ile Thr
    1190                1195                1200

Leu Thr  Lys Phe Gly Gly Ile  Val Val Leu Ala Phe  Ala Lys Ser
    1205                1210                1215

Gln Ile  Phe Gln Ile Phe Tyr  Phe Arg Met Tyr Leu  Ala Met Val
    1220                1225                1230

Leu Leu  Gly Ala Thr His Gly  Leu Ile Phe Leu Pro  Val Leu Leu
```

1235 1240 1245

Ser Tyr Ile Gly Pro Ser Val Asn Lys Ala Lys Ser Cys Ala Thr
1250 1255 1260

Glu Glu Arg Tyr Lys Gly Thr Glu Arg Glu Arg Leu Leu Asn Phe
1265 1270 1275

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：

(i) 蛋白質衣殼，其包含含有 SEQ ID NO: 180 之序列之衣殼蛋白次單元；及

(ii) 經該蛋白質衣殼殼體化之核酸；

其中該核酸包含轉移盒；

其中該轉移盒自 5’至 3’包含：

5’反向末端重複(ITR)；

啟動子；

編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；

多聚腺苷酸化信號；及

3’ ITR。

【請求項 2】　如請求項 1 之 AAV 載體，其中該轉移盒包含內含子序列。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之 AAV 載體，其中該內含子序列包含 SEQ ID NO: 10 之序列。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之 AAV 載體，其中該 5’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3003 之序列。

【請求項 5】　如請求項 1 至 4 中任一項之 AAV 載體，其中該 3’ ITR 包含 SEQ ID NO: 3004 之序列。

【請求項 6】　如請求項 1 至 5 中任一項之 AAV 載體，其中該啟動子係 CBA 啟動子。

【請求項 7】　如請求項 1 至 5 中任一項之 AAV 載體，其中該啟動子包含 SEQ ID NO: 3005 之序列。

【請求項 8】　如請求項 1 至 7 中任一項之 AAV 載體，其中該 NPC1 蛋白係人

類 NPC1 蛋白。

【請求項 9】 如請求項 1 至 7 中任一項之 AAV 載體，其中該 NPC1 蛋白包含 SEQ ID NO: 3001 之序列。

【請求項 10】 如請求項 1 至 7 中任一項之 AAV 載體，其中該轉殖基因包含 SEQ ID NO: 3002 之序列。

【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之 AAV 載體，其中該多聚腺苷酸化信號係 SV40 多聚腺苷酸化信號。

【請求項 12】 如請求項 1 至 10 中任一項之 AAV 載體，其中該多聚腺苷酸化信號包含 SEQ ID NO: 3012 之序列。

【請求項 13】 如請求項 1 至 12 中任一項之 AAV 載體，其中該盒包含增強子。

【請求項 14】 如請求項 1 之 AAV 載體，其中該 AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3014 之序列。

【請求項 15】 如請求項 1 之 AAV 載體，其中該 AAV 轉移盒包含 SEQ ID NO: 3015-3019 中任一者之序列。

【請求項 16】 一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含：

(i) 蛋白質衣殼，該蛋白質衣殼包含衣殼蛋白次單元，該衣殼蛋白次單元包含 SEQ ID NO: 180 之序列或相對於 SEQ ID NO: 180 包含約 1 至約 25 個胺基酸突變之序列；及

(ii) 經該蛋白質衣殼殼體化之核酸；

其中該核酸包含轉移盒；

其中該轉移盒自 5’至 3’包含：

5’反向末端重複(ITR)；

啟動子；

編碼 NPC1 蛋白之轉殖基因；

多聚腺苷酸化信號；及

3’ ITR。

【請求項 17】 一種組合物，其包含如請求項 1 至 16 中任一項之 AAV 載體。

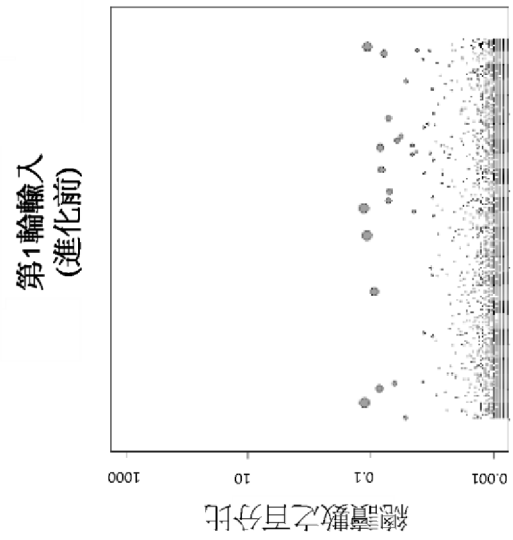
【請求項 18】 一種細胞，其包含如請求項 1 至 16 中任一項之 AAV 載體。

【請求項 19】 一種治療有需要之個體之方法，其包括向該個體投與有效量之如請求項 1 至 16 中任一項之 AAV 載體、如請求項 17 之組合物或如請求項 18 之細胞。

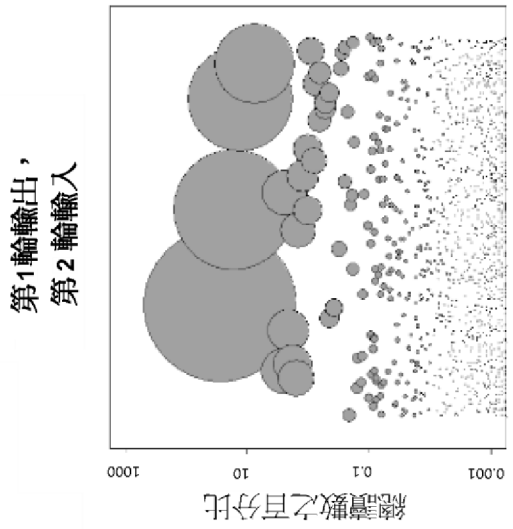
【請求項 20】 如請求項 19 之方法，其中該個體患有 C 型尼曼-匹克病 (Neimann-Pick Disease Type C)。

【請求項 21】 如請求項 19 或 20 之方法，其中該個體係人類個體。

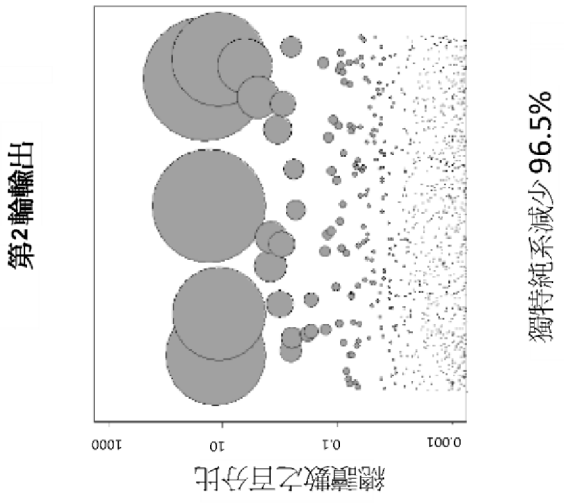
【發明圖式】



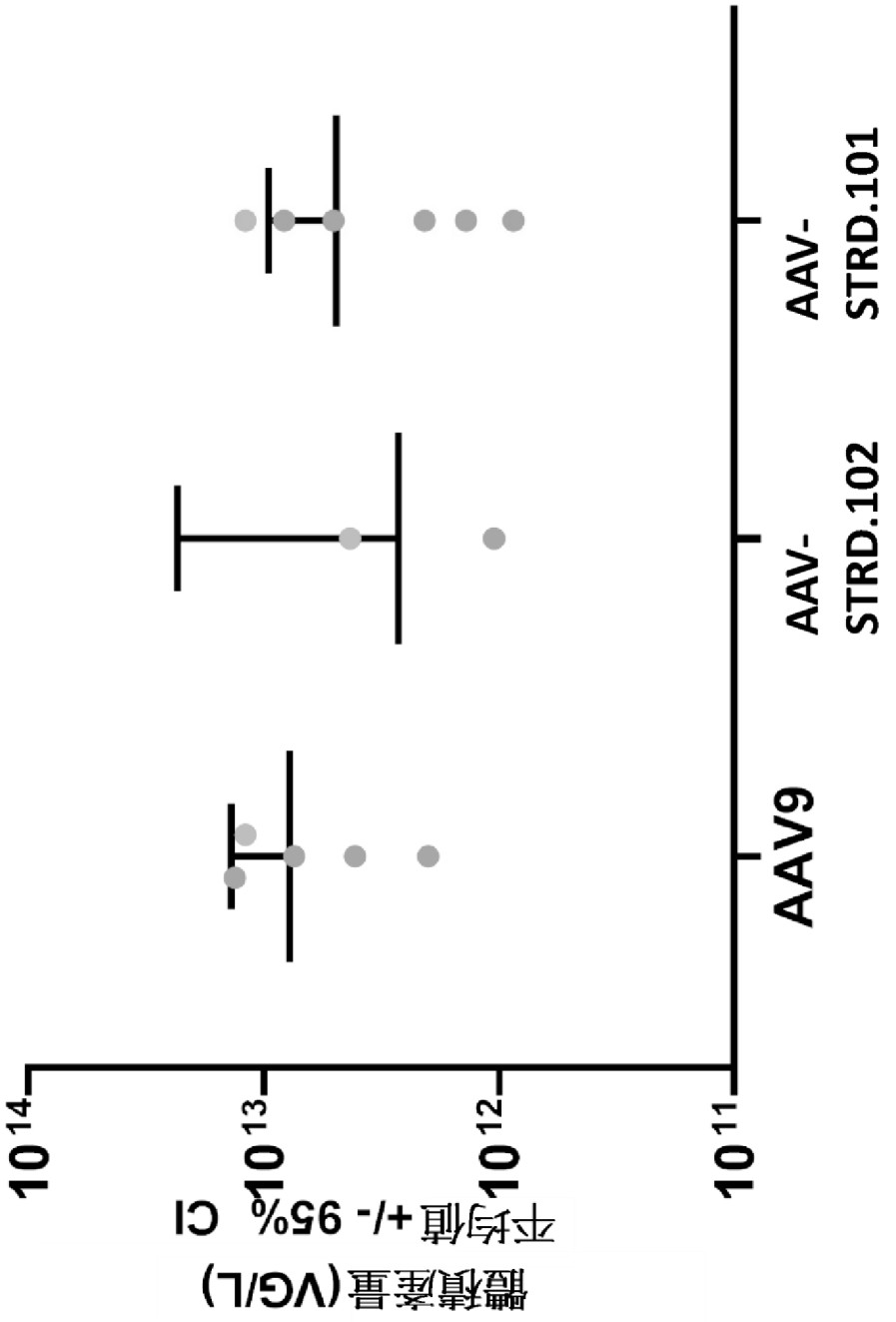
【圖 1A】



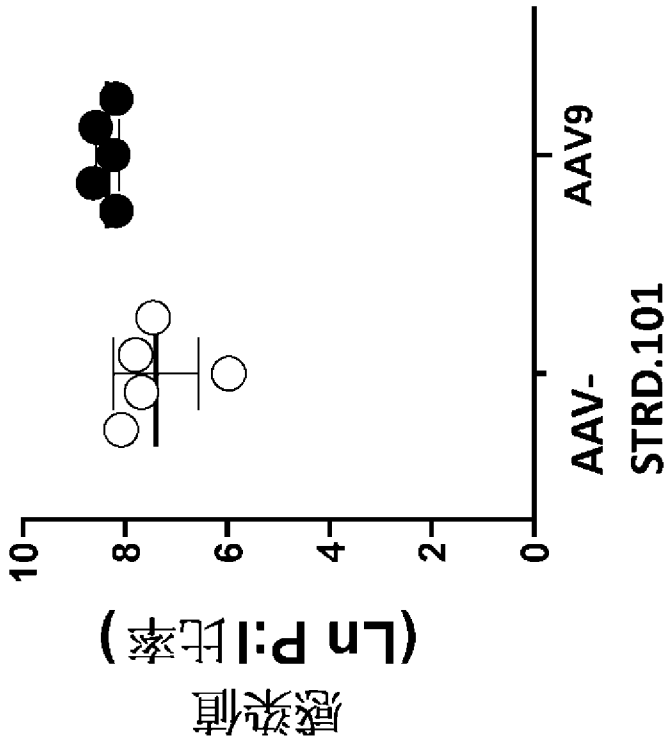
【圖 1B】



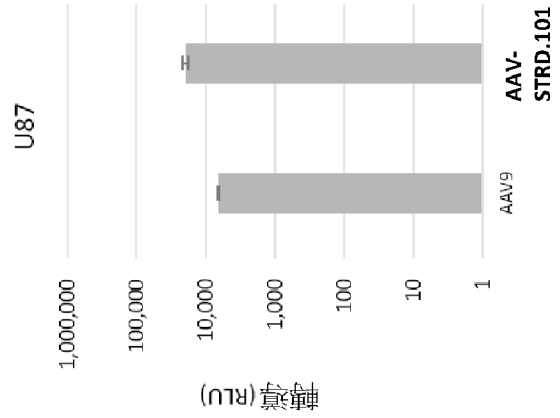
【圖 1C】


體積濃量(VG/L)
平均值 +/- 95% CI
10^14
10^13
10^12
10^11
AAV9
AAV-STRD.102
AAV-STRD.101

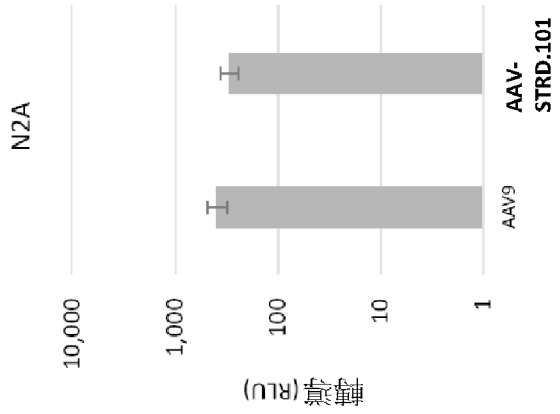
【圖 2】



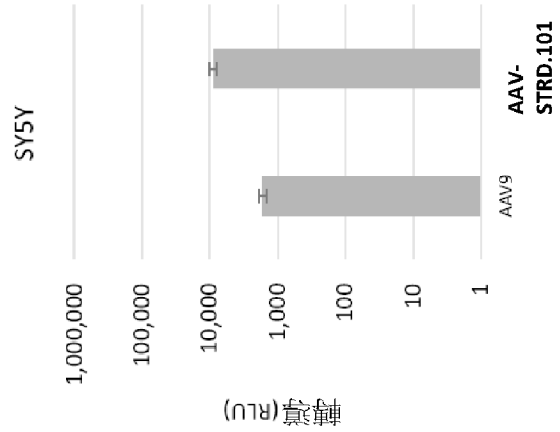
【圖 3】


U87
1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
轉導(RLU)
AAV9
AAV-STRD.101

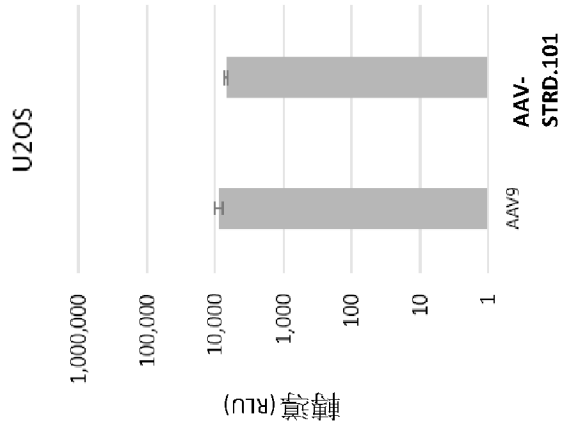
【圖 4A】


N2A
10,000
1,000
100
10
1
轉導(RLU)
AAV9
AAV-STRD.101

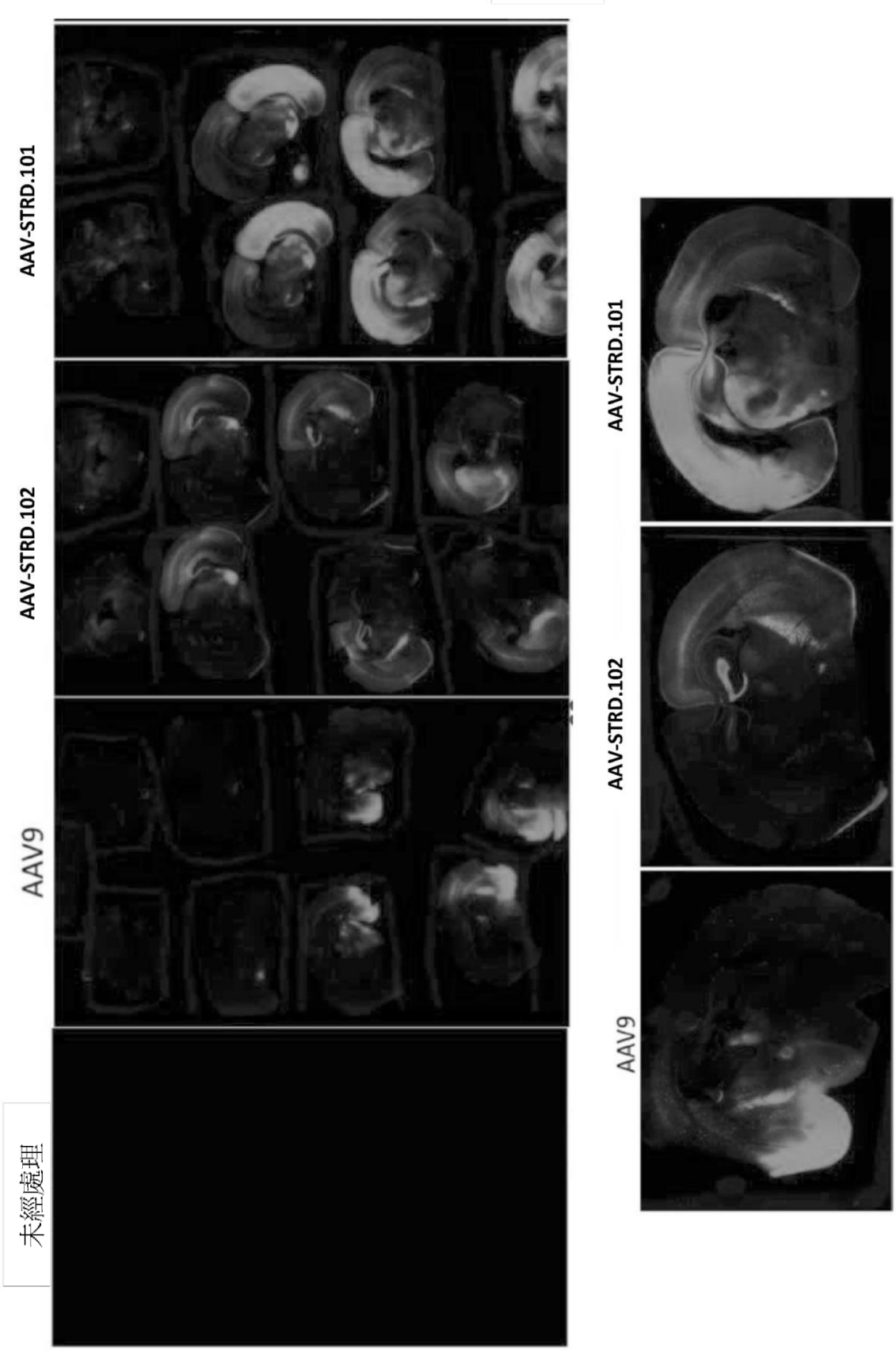
【圖 4B】


SY5Y
1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
轉導(RLU)
AAV9
AAV-STRD.101

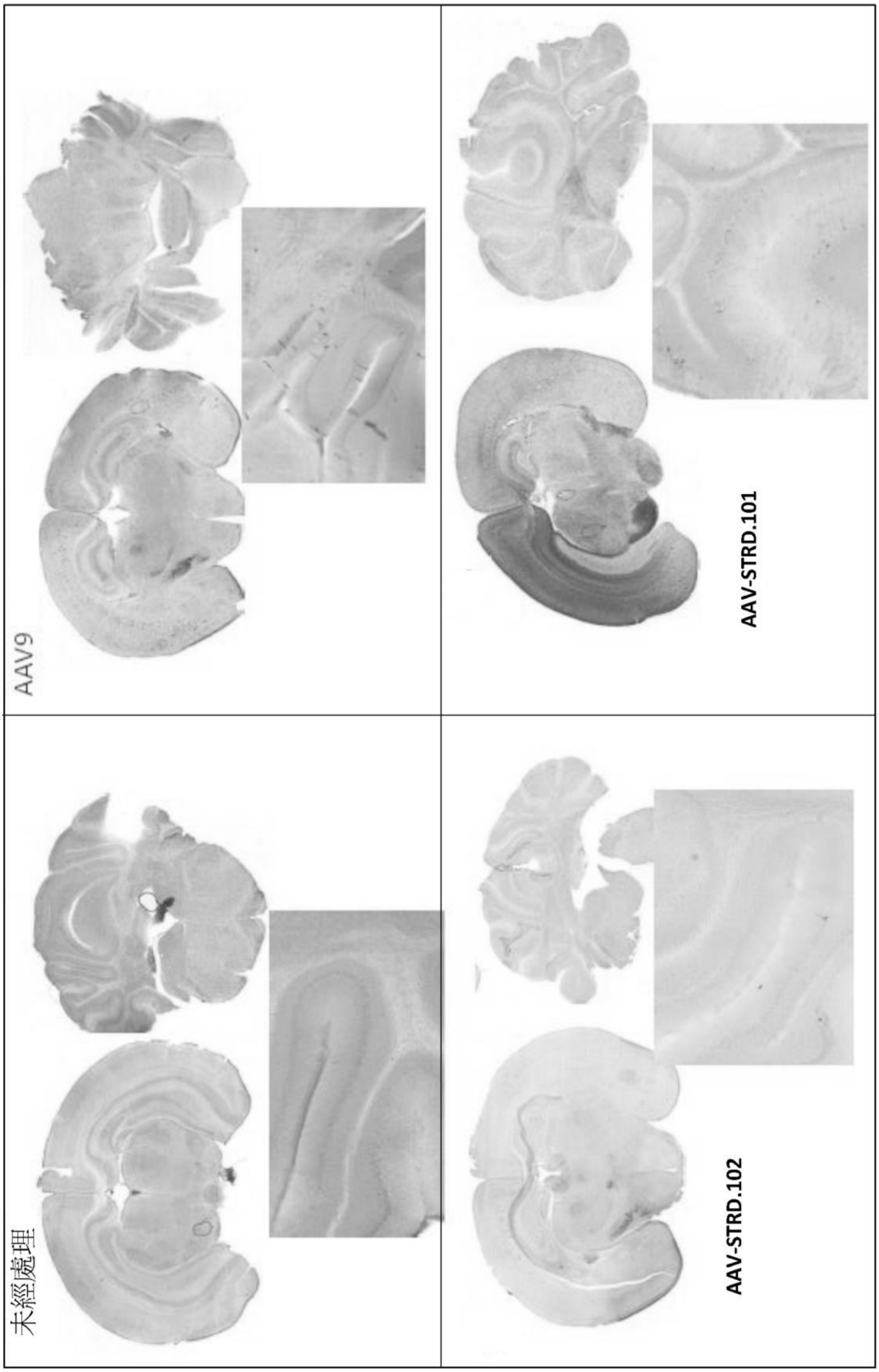
【圖 4C】


U2OS
AAV-STRD.101
AAV9
1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
轉導(RLU)

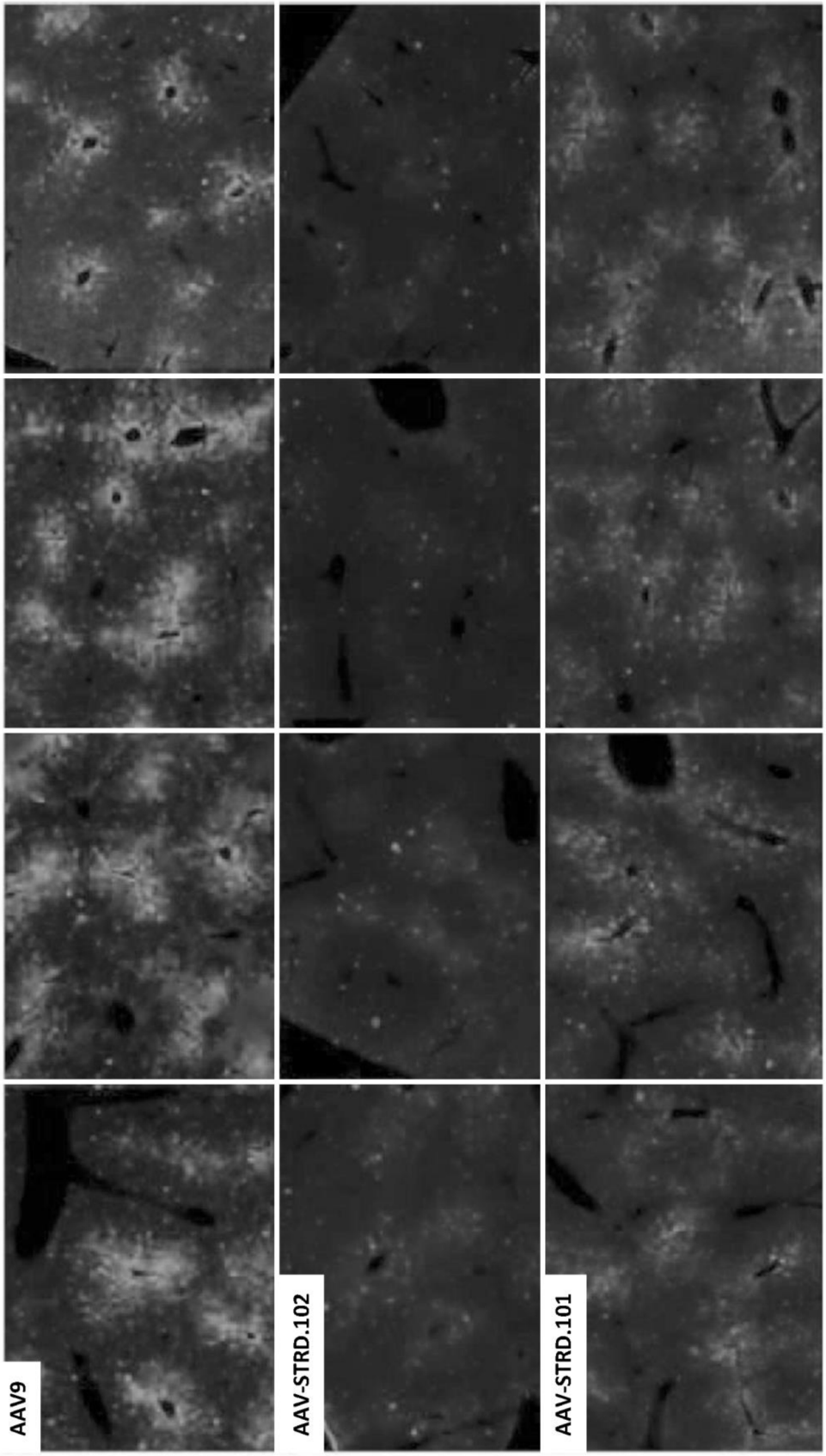
【圖 4D】


AAV-STRD.101
AAV-STRD.102
AAV9
未經處理
AAV-STRD.101
AAV-STRD.102
AAV9

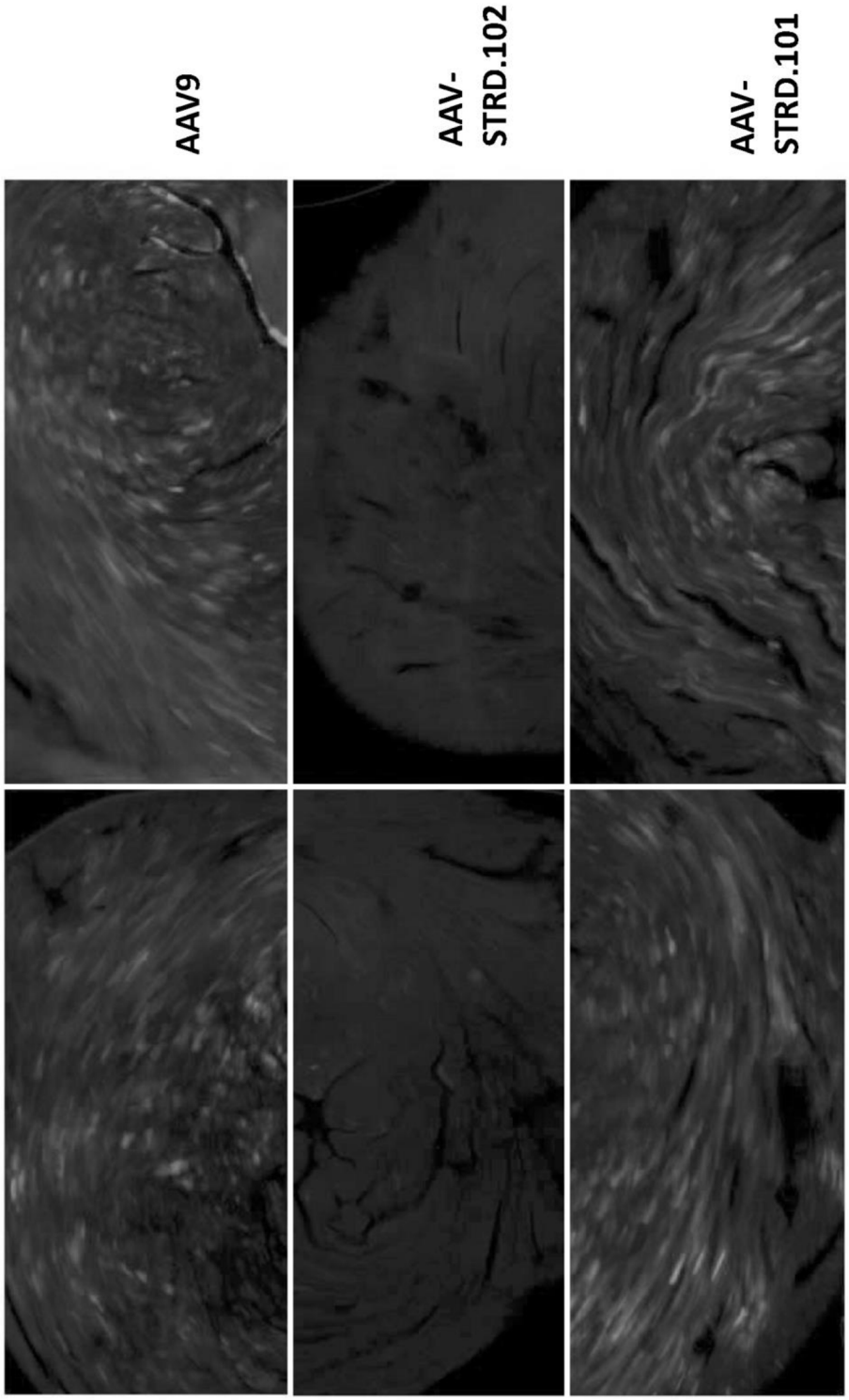
【圖 5】



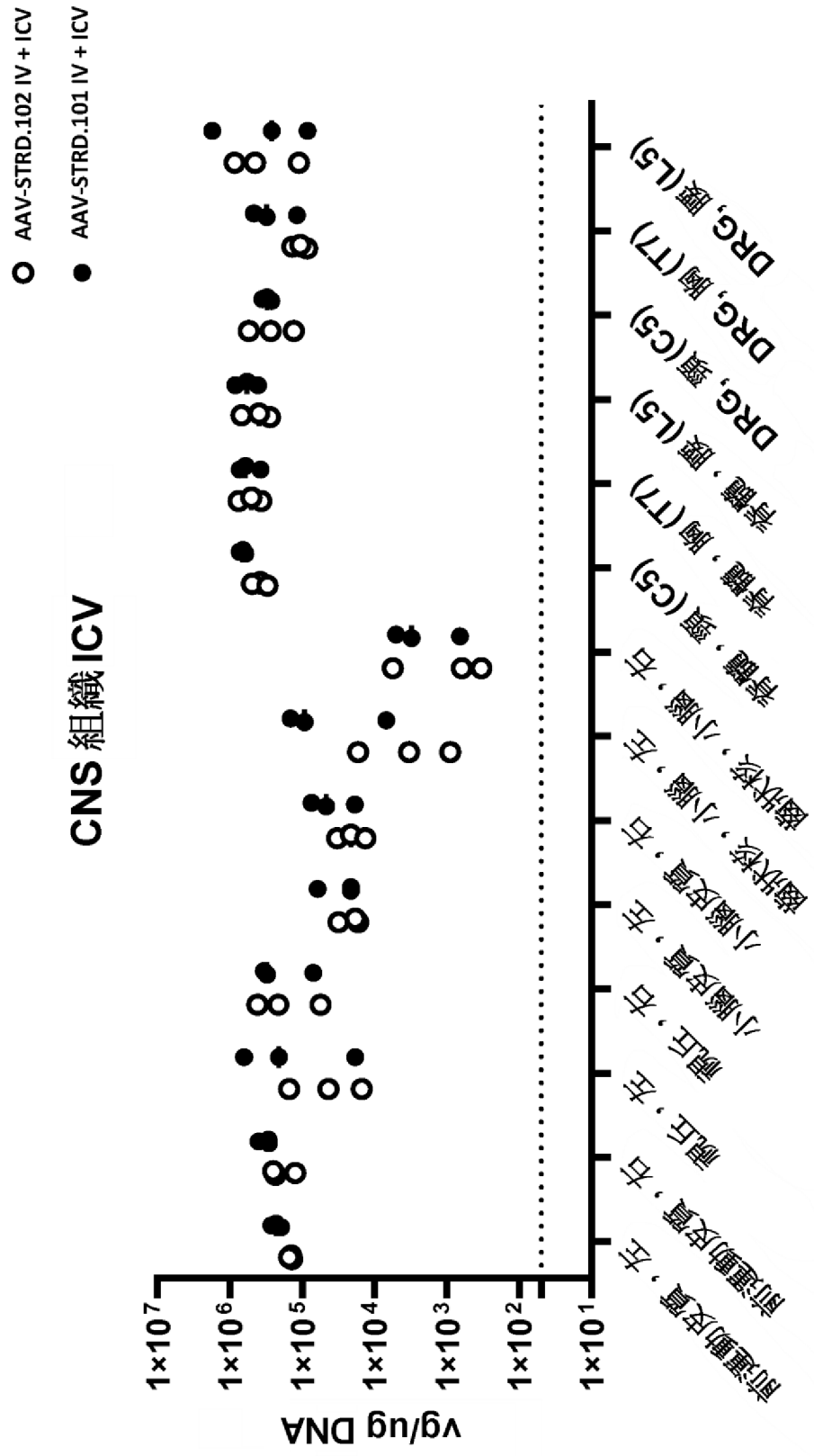
【圖 6】



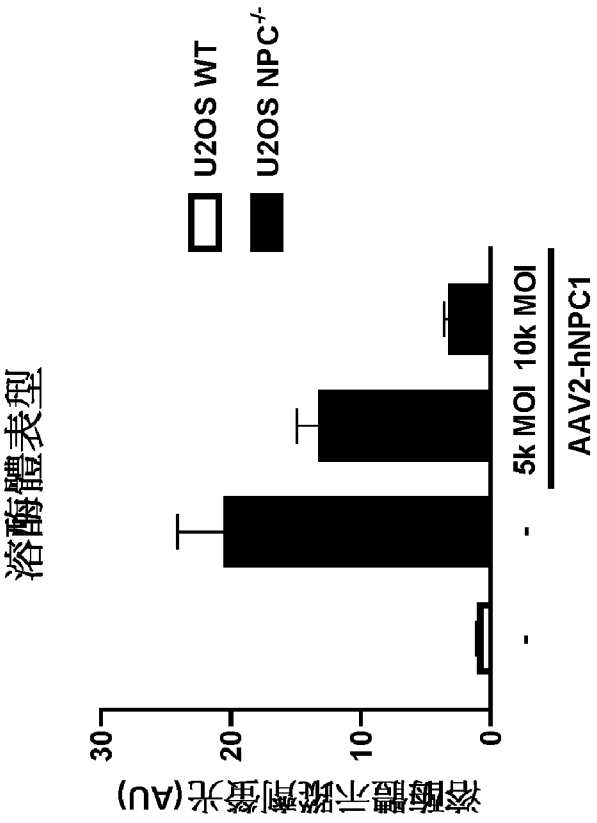
【圖 7】



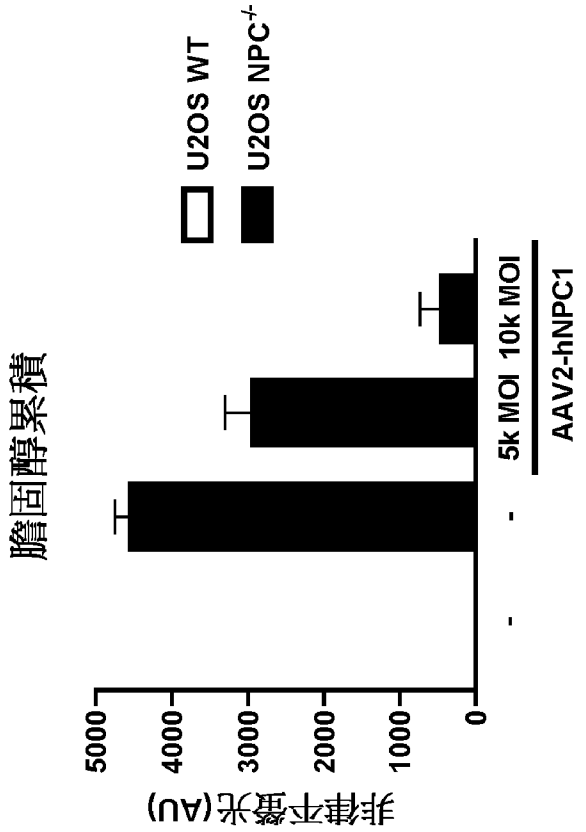
【圖 8】


AAV-STRD.102 IV + ICV
AAV-STRD.101 IV + ICV
CNS 組織 ICV
vg/ug DNA
1×10^7
1×10^6
1×10^5
1×10^4
1×10^3
1×10^2
1×10^1
前運動皮質，右
前運動皮質，中
殼核，右
殼核，中
小腦皮質，右
小腦皮質，中
海馬迴，小腦，右
海馬迴，小腦，中
脊髓，頸 (C5)
脊髓，胸 (T7)
脊髓，腰 (L5)
DRG，頸 (C5)
DRG，胸 (T7)
DRG，腰 (L5)

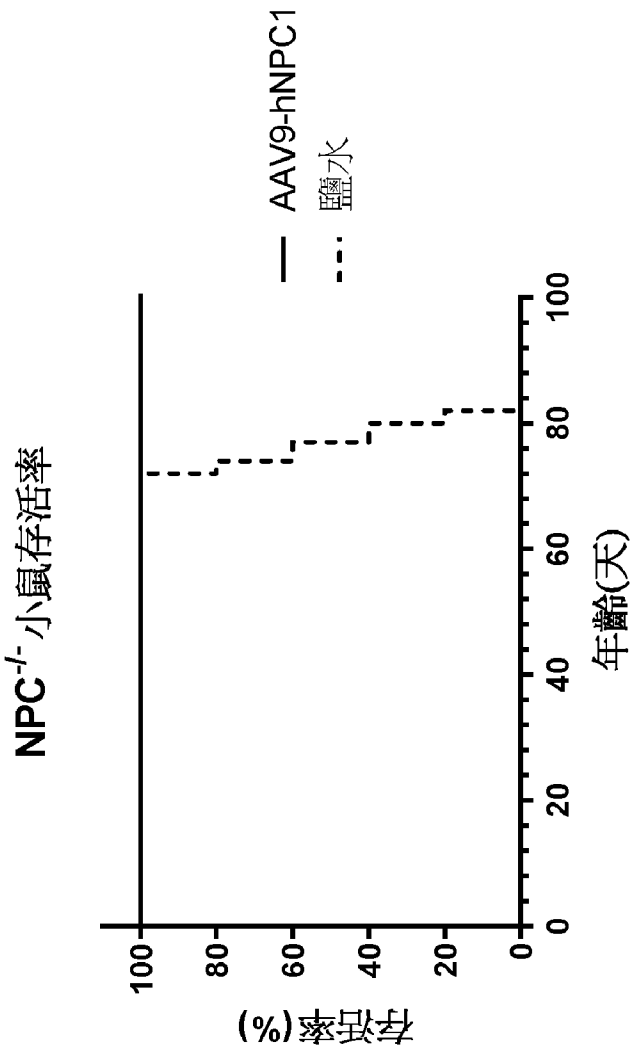
【圖 9】


溶酶體表型
溶酶體示蹤劑螢光(AU)
30
20
10
0
U2OS WT
U2OS NPC-/-
-
-
5k MOI 10k MOI
AAV2-hNPC1

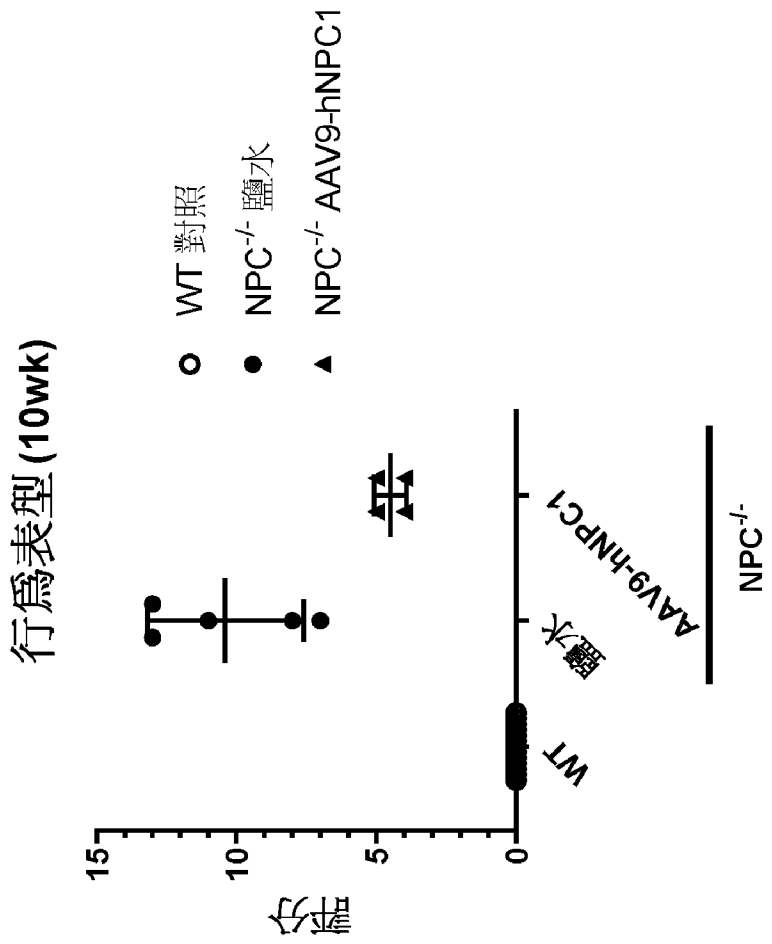
【圖 10A】


膽固醇累積
非律平螢光(AU)
5000
4000
3000
2000
1000
0
U2OS WT
U2OS NPC-/-
-
-
5k MOI 10k MOI
AAV2-hNPC1

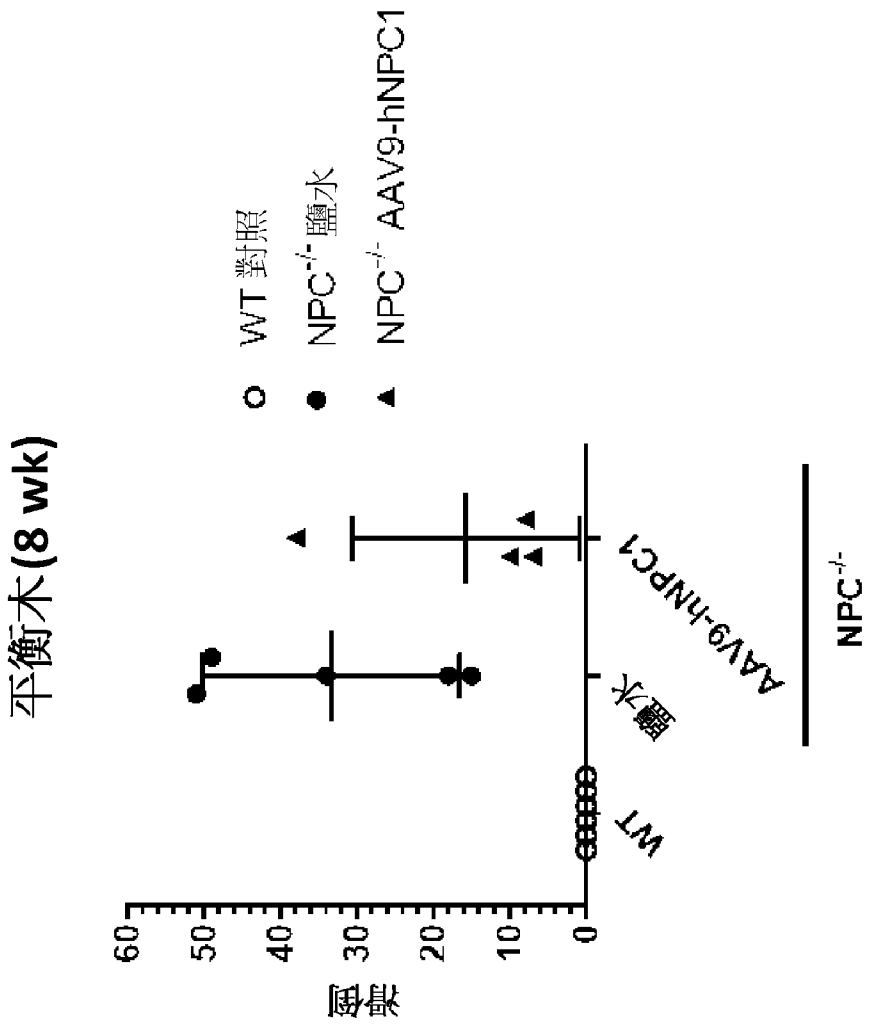
【圖 10B】



【圖 11】


行爲表型(10wk)
WT 對照
NPC-/- 鹽水
NPC-/- AAV9-hNPC1
評分
15
10
5
0
WT
鹽水
AAV9-hNPC1
NPC-/-

【圖 12】


平衡木(8 wk)
WT 對照
NPC-/- 鹽水
NPC-/- AAV9-hNPC1
滑倒
60
50
40
30
20
10
0
WT
鹽水
AAV9-hNPC1
NPC-/-

【圖 13】