

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 016**

51 Int. Cl.:

C12N 15/864 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

C07K 14/015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2004 E 10182587 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2292779**

54 Título: **Clados de virus adeno-asociados (AAV), secuencias, vectores que las contienen y usos de los mismos**

30 Prioridad:

30.09.2003 US 508226 P

29.04.2004 US 566546 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.06.2017

73 Titular/es:

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (100.0%)

3160 Chestnut Street, Suite 200

Philadelphia, PA 19104, US

72 Inventor/es:

GAO, GUANGPING;

WILSON, JAMES M.;

VANDENBERGHE, LUK y

ALVIRA, MAURICIO R.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 616 016 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Clados de virus adeno-asociados (AAV), secuencias, vectores que las contienen y usos de los mismos

5 La presente solicitud contiene trabajo apoyado por subvenciones NIDDK P30 DK47757 y NHLBI P01 HL59407 de los Institutos Nacionales de Salud INS (*National Institutes of Health (NIH)*). El gobierno de los Estados Unidos puede tener ciertos derechos en esta invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El virus adeno-asociado (AAV), un miembro de la familia de Parvovirus, es un virus icosaédrico, sin envoltura, pequeño, con genomas de ADN lineal monocatenario de 4,7 kilobases (kb) a 6 kb. El AAV se asigna al género *Dependovirus*, porque se ha descubierto en virus como un contaminante en reservas de adenovirus purificadas. El ciclo de vida del AAV incluye una fase latente en la que los genomas de AAV, después de la infección, se integran de forma específica para el sitio en cromosomas hospedadores y una fase infecciosa en la que, después de infección por adenovirus o virus del herpes simple, los genomas integrados posteriormente se rescatan, replican y empaquetan en virus infecciosos. Las propiedades de no patogenicidad, amplio rango de hospedador de infecciosidad, incluyendo células no en división, e integración cromosómica específica de sitio potencial hacen al AAV una herramienta atractiva para transferencia génica.

20 Estudios recientes sugieren que los vectores de AAV pueden ser el vehículo preferido para suministro génico. Hasta la fecha, ha habido varios AAV bien caracterizados diferentes aislados de seres humanos o primates no humanos (NHP).

25 Se ha descubierto que los AAV de diferentes serotipos muestran diferentes eficacias de transfección, y también muestran tropismo para diferentes células o tejidos. Sin embargo, la relación entre estos serotipos diferentes no se ha explorado previamente.

30 La solicitud anterior del solicitante, publicada como el documento EP 1.310.571, desvela métodos para detectar AAV en una muestra y métodos para identificar el serotipo de secuencias de AAV en una muestra. También desvela varias secuencias de AAV pero no las de la presente invención.

Para el suministro de moléculas heterólogas son deseables construcciones basadas en AAV.

SUMARIO DE LA INVENCION

35 La presente invención implica "superfamilias" o "clados" de AAV de secuencias filogenéticamente relacionadas. Estos clados de AAV proporcionan una fuente de secuencias de AAV útiles para dirigir y/o suministrar moléculas a células o tejidos diana deseados.

40 En un aspecto, la invención proporciona un virus adeno-asociado recombinante que comprende una cápsida de AAV que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEC ID N°: 95 (AAVpi.2) o una cápsida de AAV funcional que tiene al menos una identidad de 99% con la misma, en el que el AAV comprende además un minigén que tiene repeticiones terminales invertidas de AAV y un gen heterólogo unido operativamente con secuencias reguladoras que dirigen su expresión en una célula hospedadora neuronal.

45 La invención también se extiende a una cápsida de virus adeno-asociado aislada que comprende una proteína de cápsida de AAV que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEC ID N°: 95; a un virus adeno-asociado recombinante que comprende una proteína de cápsida que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEC ID N°: 95, y a una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEQ ID NO:95.

50 En otro aspecto, la invención proporciona un método para generar un virus adeno-asociado recombinante que comprende una cápsida de AAV que comprende las etapas de cultivar una célula hospedadora que contiene: (a) una molécula que codifica una proteína de cápsida de AAV que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEQ ID NO:95; (b) un gen de rep funcional; (c) un minigén que comprende repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV y un transgén; y (d) suficientes funciones auxiliares para permitir el empaquetamiento del minigén en la proteína de la cápsida de AAV.

60 La presente invención también proporciona células hospedadoras *in vitro* que comprenden los AAV reivindicados, así como composiciones que contienen los AAV y usos para las mismas. Provechosamente, estas composiciones están particularmente bien adaptadas para su uso en composiciones que requieren la re-administración de vectores de AAV para fines terapéuticos o profilácticos.

65 Estos y otros aspectos de la invención resultarán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es un árbol que muestra la relación filogenética construida usando la heurística de Unión de Vecinos con medición de distancia de corrección de Poisson. La relación se determinó basándose en la proteína de la cápsida vp1 de AAV aislado, con el AAV aislado agrupados en clados. Los grupos de clones de cápsida individuales se clasifican en clados basándose en su ascendencia común. La nomenclatura de clados va de A a F; los subtipos se representan por la letra del clado seguida de un número.

Las Figs. 2A-2AE son un alineamiento de las secuencias de aminoácidos de proteínas de la cápsida vp1 de AAV, con la numeración de las secuencias individuales indicada, y previamente publicada AAV1 [SEC ID N°: 219]; AAV2 [SEC ID N°: 221]; AAV3-3 [SEC ID N°: 217]; AAV4-4 [SEC ID N°: 218]; AAV5 [SEC ID N°: 216]; AAV6 [SEC ID N°: 220]; AAV7 [SEC ID N°: 222]; AAV8 [SEC ID N°: 223], y; rh. 25/42-15; 29.3/bb.1; cy.2; 29.5/bb.2; rh.32, rh.33, rh.34, rh.10; rh.24; rh14, rh.16, rh.17, rh.12, rh.18, rh.21 (anteriormente denominada 41.10); rh.25 (anteriormente denominada 41.15); rh2; rh.31; cy.3; cy.5; rh.13; cy.4; cy.6; rh.22; rh.19; rh.35; rh.37; rh.36; rh.23; rh.8; y ch.5 [Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º 2003/0138772 A1 (24 jul, 2003)]. Las secuencias incluyen hu.14/AAV9 [SEC ID N°: 123]; hu.17 [SEC ID N°: 83], hu. 6 [SEC ID N°: 84], hu.42 [SEC ID N°: 85], rh.38 [SEC ID N°: 86], hu.40 [SEC ID N°: 87], hu.37 [SEC ID N°: 88], rh.40 [SEC ID N°: 92], rh.52 [SEC ID N°: 96]; rh.53 [SEC ID N°: 97]; rh.49 [SEC ID N°: 103]; rh.51 [SEC ID N°: 104]; rh.57 [SEC ID N°: 105]; rh.58 [SEC ID N°: 106], rh.61 [SEC ID N°: 107]; rh.50 [SEC ID N°: 108]; rh.43 [SEC ID N°: 163]; rh.62 [SEC ID N°: 114]; rh.48 [SEC ID N°: 115]; 4-9/rh.54 (SEC ID N°: 116); y 4-19/rh.55 (SEC ID N°: 117); hu.31 [SEC ID N°: 121]; hu.32 [SEC ID N°: 122]; hu.34 [SEC ID N°: 125]; hu.45 [SEC ID N°: 127]; hu.47 [SEC ID N°: 128]; hu.13 [SEC ID N°: 129]; hu.28 [SEC ID N°: 130]; hu.29 [SEC ID N°: 132]; hu.19 [SEC ID N°: 133]; hu.20 [SEC ID N°: 134]; hu.21 [SEC ID N°: 135]; hu.23.2 [SEC ID N°: 137]; hu.22 [SEC ID N°: 138]; hu.27 [SEC ID N°: 140]; hu.4 [SEC ID N°: 141]; hu.2 [SEC ID N°: 143]; hu.1 [SEC ID N°: 144]; hu.3 [SEC ID N°: 145]; hu.25 [SEC ID N°: 146]; hu.15 [SEC ID N°: 147]; hu.16 [SEC ID N°: 148]; hu.18 [SEC ID N°: 149]; hu.7 [SEC ID N°: 150]; hu.11 [SEC ID N°: 153]; hu.9 [SEC ID N°: 155]; hu.10 [SEC ID N°: 156]; hu.48 [SEC ID N°: 157]; hu.44 [SEC ID N°: 158]; hu.46 [SEC ID N°: 159]; hu.43 [SEC ID N°: 160]; hu.35 [SEC ID N°: 164]; hu.24 [SEC ID N°: 136]; rh.64 [SEC ID N°: 99]; hu.41 [SEC ID N°: 91]; hu.39 [SEC ID N°: 102]; hu.67 [SEC ID N°: 198]; hu.66 [SEC ID N°: 197]; hu.51 [SEC ID N°: 190]; hu.52 [SEC ID N°: 191]; hu.49 [SEC ID N°: 189]; hu.56 [SEC ID N°: 192]; hu.57 [SEC ID N°: 193]; hu.58 [SEC ID N°: 194]; hu.63 [SEC ID N°: 195]; hu.64 [SEC ID N°: 196]; hu.60 [SEC ID N°: 184]; hu.61 [SEC ID N°: 185]; hu.53 [SEC ID N°: 186]; hu.55 [SEC ID N°: 187]; hu.54 [SEC ID N°: 188]; hu.6 [SEC ID N°: 84]; y rh.56 [SEC ID N°: 152]. Estas secuencias de la cápsida también se reproducen en el Listado de Secuencias adjunto.

Las Figs. 3A- 3CN son un alineamiento de las secuencias de ácido nucleico de proteínas de la cápsida vp1 de AAV, con la numeración de las secuencias individuales indicada, y previamente publicada AAV5 (SEC ID N°: 199); AAV3-3 (SEC ID N°: 200); AAV4-4 (SEC ID N°: 201); AAV1 (SEC ID N°: 202); AAV6 (SEC ID N°: 203); AAV2 (SEC ID N°: 211); AAV7 (SEC ID N°: 213) y AAV8 (SEC ID N°: 214); rh. 25/42-15; 29.3/bb.1; cy.2; 29.5/bb.2; rh.32, rh.33, rh.34, rh.10; rh.24; rh14, rh.16, rh.17, rh.12, rh.18, rh.21 (anteriormente denominada 41.10); rh.25 (anteriormente denominada 41.15); referencia de GenBank AY530557); rh2; rh.31; cy.3; cy.5; rh.13; cy.4; cy.6; rh.22; rh.19; rh.35; rh.37; rh.36; rh.23; rh.8; y ch.5 [Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º 2003/0138772 A1 (24 jul, 2003)]. Las secuencias de ácido nucleico incluyen, hu.14/AAV9 (SEC ID N°: 3); LG-4/rh.38 (SEC ID N°: 7); LG-10/rh.40 (SEC ID N°: 14); N721-8/rh.43 (SEC ID N°: 43); 1-8/rh.49 (SEC ID N°: 25); 2-4/rh.50 (SEC ID N°: 23); 2-5/rh.51 (SEC ID N°: 22); 3-9/rh.52 (SEC ID N°: 18); 3-11/rh.53 (SEC ID N°: 17); 5-3/rh.57 (SEC ID N°: 26); 5-22/rh.58 (SEC ID N°: 27); 2-3/rh.61 (SEC ID N°: 21); 4-8/rh.64 (SEC ID N°: 15); 3.1/hu.6 (SEC ID N°: 5); 33.12/hu.17 (SEC ID N°: 4); 106.1/hu.37 (SEC ID N°: 10); LG-9/hu.39 (SEC ID N°: 24); 114.3/hu.40 (SEC ID N°: 11); 127.2/hu.41 (SEC ID N°: 6); 127.5/hu.42 (SEC ID N°: 8); y hu.66 (SEC ID N°: 173); 2-15/ rh.62 (SEC ID N°: 33); 1-7/rh.48 (SEC ID N°: 32); 4-9/rh.54 (SEC ID N°: 40); 4-19/rh.55 (SEC ID N°: 37); 52/hu.19 (SEC ID N°: 62), 52.1/hu.20 (SEC ID N°: 63), 54.5/hu.23 (SEC ID N°: 60), 54.2/hu.22 (SEC ID N°: 67), 54.7/hu.24 (SEC ID N°: 66), 54.1/hu.21 (SEC ID N°: 65), 54.4R/hu.27 (SEC ID N°: 64); 46.2/hu.28 (SEC ID N°: 68); 46.6/hu.29 (SEC ID N°: 69); 128.1/hu.43 (SEC ID N°: 80); 128.3/hu.44 (SEC ID N°: 81) y 130.4/hu.48 (SEC ID N°: 78); 3.1/hu.9 (SEC ID N°: 58); 16.8/hu.10 (SEC ID N°: 56); 16.12/hu.11 (SEC ID N°: 57); 145.1/hu.53 (SEC ID N°: 176); 145.6/hu.55 (SEC ID N°: 178); 145.5/hu.54 (SEC ID N°: 177); 7.3/hu.7 (SEC ID N°: 55); 52/hu.19 (SEC ID N°: 62); 33.4/hu.15 (SEC ID N°: 50); 33.8/hu.16 (SEC ID N°: 51); 58.2/hu.25 (SEC ID N°: 49); 161.10/hu.60 (SEC ID N°: 170); H-5/hu.3 (SEC ID N°: 44); H-1/hu.1 (SEC ID N°: 46); 161.6/hu.61 (SEC ID N°: 174); hu.31 (SEC ID N°: 1); hu.32 (SEC ID N°: 2); hu.46 (SEC ID N°: 82); hu.34 (SEC ID N°: 72); hu.47 (SEC ID N°: 77); hu.63 (SEC ID N°: 204); hu.56 (SEC ID N°: 205); hu.45 (SEC ID N°: 76); hu.57 (SEC ID N°: 206); hu.35 (SEC ID N°: 73); hu.58 (SEC ID N°: 207); hu.51 (SEC ID N°: 208); hu.49 (SEC ID N°: 209); hu.52 (SEC ID N°: 210); hu.13 (SEC ID N°: 71); hu.64 (SEC ID N°: 212); rh.56 (SEC ID N°: 54); hu.2 (SEC ID N°: 48); hu.18 (SEC ID N°: 52); hu.4 (SEC ID N°: 47); y hu.67 (SEC ID N°: 215). Estas secuencias también se reproducen en el Listado de Secuencias adjunto.

Las Figs. 4A – 4D proporcionan una evaluación de la eficacia de transferencia génica de vectores basados en AAV de primates *in vitro* e *in vivo*. Los vectores de AAV se pseudotiparon como se ha descrito [Gao *et al*, Proc Natl Acad Sci USA, 99:11854-11859 (3 sep, 2002)] con cápsidas de AAV 1, 2, 5, 7, 8 y 6 y ch.5, rh.34, cy.5, rh.20, rh.8 y AAV9. Para estudio *in vitro*, Fig. 4A, se infectaron células 84-32 (células 293 que expresan E4 de serotipos de adenovirus) sembradas en una placa de 96 pocillos con vectores AAVCMVEGFP pseudotipados a una MOI de 1×10^4 GC por célula. La eficacia de transducción de EGFP relativa se estimó como porcentaje de células verdes usando un microscopio de UV a las 48 horas después de la infección y se mostró en el eje Y. Para estudio *in vivo*, los vectores que expresan el gen indicador secretado A1AT se administraron al hígado (Fig.

4B), pulmón (Fig. 4C) y músculo (Fig. 4D) de ratones desnudos NCR (4-6 semanas de edad) a una dosis de 1×10^{11} GC por animal por inyecciones intraportal (Fig. 4B), intratraqueal (Fig. 4C) e intramuscular (Fig. 4D), respectivamente. Los niveles de A1AT en suero (ng/ml) se compararon el día 28 después de la transferencia génica y se presentaron en el eje Y. El eje X indica los AAV analizados y los clados a los que pertenecen.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En cualquier arsenal de vectores útiles en la terapia o en la profilaxis, es deseable una diversidad de vectores distintos capaces de portar una macromolécula a una célula diana, para permitir la selección de una fuente de vector para una aplicación deseada. Hasta la fecha, una de las preocupaciones con respecto al uso de AAV como vectores fue la falta de una diversidad de fuentes de virus diferentes. Los clados de AAV analizados en el presente documento son útiles para seleccionar AAV filogenéticamente relacionados, o cuando se desee para un régimen seleccionado, filogenéticamente distintos, y para predecir la función.

15 La expresión "homología sustancial" o "similitud sustancial", cuando se hace referencia a un ácido nucleico, o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea de forma óptima con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), existe identidad de secuencia de nucleótidos en al menos aproximadamente 95 a 99 % de las secuencias alineadas. Preferentemente, la homología es sobre la secuencia de longitud completa, o una fase abierta de lectura de la misma, u otro fragmento adecuado que es de al menos 15 nucleótidos de longitud. Se describen en el presente documento ejemplos de fragmentos adecuados.

25 Las expresiones "identidad de secuencia" "porcentaje de identidad de secuencia" o "porcentaje idéntico" en el contexto de las secuencias de ácido nucleico se refieren a los restos en las dos secuencias que son iguales cuando se alinean para máxima correspondencia. La longitud de la comparación de identidad de secuencias puede ser sobre la longitud completa del genoma, la longitud completa de una secuencia que codifica un gen, o se desea un fragmento de al menos aproximadamente 500 a 5000 nucleótidos. Sin embargo, también puede desearse una identidad entre fragmentos más pequeños, por ejemplo de al menos aproximadamente nueve nucleótidos, habitualmente de al menos aproximadamente 20 a 24 nucleótidos, al menos aproximadamente 28 a 32 nucleótidos, al menos aproximadamente 36 o más nucleótidos. De forma similar, el "porcentaje de identidad de secuencia" puede determinarse fácilmente para secuencias de aminoácidos, sobre la longitud completa de una proteína, o un fragmento de la misma. Convenientemente, un fragmento es de al menos aproximadamente 8 aminoácidos de longitud, y puede ser de hasta aproximadamente 700 aminoácidos. Se describen en el presente documento ejemplos de fragmentos adecuados.

35 La expresión "homología sustancial" o "similitud sustancial" cuando se hace referencia a aminoácidos o fragmentos de los mismos, indica que, cuando se alinean de forma óptima con inserciones o deleciones de aminoácidos apropiadas con otro aminoácido (o su cadena complementaria) hay identidad de secuencia de aminoácidos en al menos aproximadamente 95 a 99 % de las secuencias alineadas. Preferentemente, la homología es sobre la secuencia de longitud completa, o una proteína de la misma, por ejemplo, una proteína cap, una proteína rep, o un fragmento de las mismas que es de al menos 8 aminoácidos, o más convenientemente, al menos 15 aminoácidos de longitud. Se describen en el presente documento ejemplos de fragmentos adecuados.

45 Por la expresión "altamente conservado" se entiende al menos 80 % de identidad, preferentemente al menos 90 % de identidad, y más preferentemente, más de 97 % de identidad. La identidad se determina fácilmente por un experto en la materia acudiendo a algoritmos y programas informáticos conocidos por los expertos en la materia.

50 Generalmente, cuando se hace referencia a "identidad", "homología", o "similitud" entre dos virus adeno-asociados diferentes, la "identidad", "homología" o "similitud" se determina en referencia a secuencias "alineadas". Las secuencias "alineadas" o "alineamiento" se refieren a múltiples secuencias de ácido nucleico o secuencias de proteínas (de aminoácidos), que contienen con frecuencia correcciones para bases o aminoácidos ausentes o adicionales en comparación con una secuencia de referencia. En los ejemplos, se realizan alineamientos de AAV usando las secuencias de AAV2 o AAV1 publicadas como un punto de referencia. Sin embargo, un experto en la materia puede seleccionar fácilmente otra secuencia de AAV como referencia.

55 Se realizan alineamientos usando cualquiera de una diversidad de programas de alineamientos de secuencias múltiples disponibles en el mercado o públicamente. Los ejemplos de dichos programas incluyen "Clustal W", "CAP Sequence Assembly", "MAP" y "MEME", que son accesibles a través de Servidores Web en Internet. Otras fuentes de dichos programas se conocen por los expertos en la materia. Como alternativa, también se usan utilidades de Vector NTI. También hay varios algoritmos conocidos en la técnica que pueden usarse para medir la identidad secuencia de nucleótidos, incluyendo los contenidos en los programas descritos anteriormente. Como otro ejemplo, las secuencias polinucleotídicas pueden compararse usando Fasta™, un programa en GCC Versión 6.1. Fasta™ proporciona alineamientos y porcentaje de identidad secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda. Por ejemplo, el porcentaje de identidad de secuencia entre secuencias de ácido nucleico puede determinarse usando Fasta™ con sus parámetros por defecto (un tamaño de palabra de 6 y el factor NOPAM para la matriz de puntuación) como se proporciona en GCG Versión 6.1. También están disponibles múltiples programas de alineamiento de secuencias para secuencias de aminoácidos, por ejemplo, los programas

65

“Clustal X”, “MAP”, “PIMA”, “MSA”, “BLOCKMAKER”, “MEME” y “Match-Box”. En general, se usa cualquiera de estos programas en sus ajustes por defecto, aunque un experto en la materia puede alterar estos ajustes según sea necesario. Como alternativa, un experto en la materia puede utilizar otro algoritmo o programa informático que proporcione al menos el nivel de identidad o alineamiento que el proporcionado por los algoritmos y programas a los que se ha hecho referencia. Véase, por ejemplo, J. D. Thomson *et al*, Nucl. Acids. Res., “A comprehensive comparison of multiple sequence alignments”, 27(13): 2682-2690 (1999).

El término “serotipo” es una distinción con respecto a un AAV que tiene una cápsida que es serológicamente distinta de otros serotipos de AAV. La distinción serológica se determina basándose en la falta de reactividad cruzada entre anticuerpos para el AAV en comparación con otro AAV.

La reactividad cruzada se mide típicamente en un ensayo de anticuerpos de neutralización. Para este ensayo se genera suero policlonal contra un AAV específico en un conejo u otro modelo animal adecuado usando los virus adeno-asociados. En este ensayo, el suero generado contra un AAV específico se ensaya después en su capacidad para neutralizar el mismo AAV (homólogo) o un AAV heterólogo. La dilución que consigue el 50 % de neutralización se considera el título de anticuerpo de neutralización. Si para dos AAV el cociente del título heterólogo dividido por el título homólogo es menor de 16 de una manera recíproca, se considera que esos dos vectores son el mismo serotipo. Por el contrario, si la relación del título heterólogo sobre el título homólogo es de 16 o más de una manera recíproca los dos AAV se consideran serotipos distintos.

Como se usa a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, los términos “comprender” e “incluir” incluyen otros componentes, elementos, números enteros, etapas y similares. Por el contrario, el término “consistir” y sus variantes son exclusivos de otros componentes, elementos, números enteros, etapas y similares.

I. Clados

Un clado es un grupo de AAV que están filogenéticamente relacionados entre sí, como se determina usando un algoritmo de Unión de Vecinos, por un valor operativo de al menos 75 % (de al menos 1000 repeticiones) y una medición de distancia de corrección de Poisson de no más del 0,05, basándose en el alineamiento de la secuencia de aminoácidos de vp1 de AAV.

El algoritmo de Unión de Vecinos se ha descrito exhaustivamente en la bibliografía. Véase, por ejemplo, M. Nei y S. Kumar, *Molecular Evolution and Phylogenetic* (Oxford University Press, Nueva York (2000)). Están disponibles programas informáticos que pueden usarse para implementar este algoritmo. Por ejemplo, el programa MEGA v2.1 implementa el método de Nei-Gojobori modificado. Usando estas técnicas y programas informáticos, y la secuencia de una proteína de cápsida vp1 de AAV, un experto en la materia puede determinar fácilmente si un AAV seleccionado está contenido en uno de los clados identificados en el presente documento, en otro clado, o está fuera de estos clados.

Aunque los clados definidos en el presente documento se basan principalmente en las cápsidas vp1 de AAV de origen natural, los clados no están limitados a AAV de origen natural. Los clados pueden abarcar AAV de origen no natural incluyendo, sin limitación, AAV recombinantes, modificados o alterados, quiméricos, híbridos, sintéticos, artificiales, etc., que están relacionados filogenéticamente como se determina usando un algoritmo de Unión de Vecinos de al menos 75 % (o al menos 1000 repeticiones) y una medición de distancia de corrección de Poisson de no más de 0,05, basándose en el alineamiento de la secuencia de aminoácidos vp1 de AAV.

Los clados descritos en el presente documento incluyen el Clado A (representado por AAV1 y AAV6), Clado B (representado por AAV2) y Clado C (representado por el híbrido AAV2-AAV3), Clado D (representado por AAV7), Clado E (representado por AAV8), y Clado F (representado por AAV9 humano). Estos clados están representados por un miembro del clado que es un serotipo de AAV previamente descrito. Los AAV1 y AAV6 previamente descritos son miembros de un único clado (Clado A) en el que se recuperaron 4 aislados de 3 seres humanos. Los serotipos AAV3 y AAV5 previamente descritos son claramente distintos entre sí, pero no se detectaron en la exploración descrita en el presente documento, y no se han incluido en ninguno de estos clados.

El Clado B (AAV2) y Clado C (el híbrido AAV2-AAV3) son los más abundantes de los hallados en seres humanos (22 aislados de 12 individuos para AAV2 y 17 aislados para 8 individuos para el Clado C).

Existe un gran número de secuencias agrupadas en el Clado D (AAV7) o Clado E (AAV8). Resulta interesante que ambos de estos clados son prevalentes en especies diferentes. El Clado D es único de macacos rhesus y cynomolgus aislándose 15 miembros de 10 animales diferentes. El Clado E es interesante porque se encuentra en primates tanto humanos como no humanos: se recuperaron 9 aislados de 7 humanos y se obtuvieron 21 aislados en 9 primates no humanos diferentes incluyendo macacos rhesus, un babuino y un mono de cola de cerdo.

En otros dos animales se ha demostrado la naturaleza híbrida de ciertas secuencias, aunque en este caso, todas las secuencias parecen haberse originado mediante recombinaciones individuales y diferentes de dos virus co-infecciosos (en ambos animales un Clado D con un virus de Clado E). Ninguno de estos recombinantes se identificó

en otros animales o sujetos.

Ya que el Clado C (el híbrido AAV2-AAV3) se identificó en 6 sujetos humanos diferentes, el acontecimiento de recombinación dio como resultado una descendencia sana. En el caso de los híbridos AAV7-AAV8 por otro lado, solo pueden extraerse algunas conclusiones con respecto a la implicación de la recombinación en la evolución de AAV. Estos acontecimientos de recombinación muestran que AAV es capaz de recombinar, creando de este modo genes en fase y en algunos casos estructuras de cápsida empaquetables y/o infecciosas. El Clado C (el clado híbrido AAV2-AAV3) por otro lado es un grupo de virus que ha adquirido una ventaja selectiva mediante recombinación que los hace soportar ciertas presiones ambientales.

A. Clado A (representado por AAV1 y AAV6):

El Clado A se caracteriza por contener los AAV1 y AAV6 previamente publicados. Véase, por ejemplo, Publicación Internacional N.º WO 00/28061, 18 de mayo de 2000; Rutledge *et al*, J Virol, 72(1): 309-319 (ene 1998). Además, este clado contiene AAV incluyendo, sin limitación, 128.1/hu. 43 [SEC ID N.º: 80 y 160]; 128.3/hu. 44 [SEC ID N.º: 81 y 158]; 130.4/hu.48 [SEC ID N.º: 78 y 157]; hu.46 [SEC ID N.º: 82 y 159]; cápsida hu. 43 modificada [SEC ID N.º: 236]; y cápsida hu. 46 modificada [SEC ID N.º: 224].

Uno o más de los miembros de este clado tienen una cápsida con una identidad de aminoácidos de al menos 85 % de identidad, al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, o al menos 97 % de identidad sobre la longitud completa de la vp1, la vp2 o la vp3 de la cápsida de AAV1 y/o AAV6.

El Clado A también contiene AAV que no comprende una cápsida de ninguno de AAV1 o AAV6. Estos AAV pueden incluir, sin limitación, un AAV que tiene una cápsida derivada de uno o más de 128.1/hu. 43 [SEC ID N.º: 80 y 160]; hu.43 [SEC ID N.º: 236] 128.3/hu. 44 [SEC ID N.º: 81 y 158]; hu.46 [SEC ID N.º: 82 y 159]; hu. 46 modificado [SEC ID N.º: 224]; y 130.4/hu.48 [SEC ID N.º: 78 y 157].

B. Clado B (Clado AAV2):

El Clado B se caracteriza por contener, como mínimo, el AAV2 previamente descrito y AAV que incluye, 52/hu.19 [SEC ID N.º: 62 y 133], 52.1/hu.20 [SEC ID N.º: 63 y 134], 54.5/hu.23 [SEC ID N.º: 60 y 137], 54.2/hu.22 [SEC ID N.º: 67 y 138], 54.7/hu.24 [SEC ID N.º: 66 y 136], 54.1/hu.21 [SEC ID N.º: 65 y 135], 54.4R/hu.27 [SEC ID N.º: 64 y 140]; 46.2/hu.28 [SEC ID N.º: 68 y 130]; 46.6/hu.29 [SEC ID N.º: 69 y 132]; hu. 29 modificado [SEC ID N.º: 225]; 172.1/hu.63 [SEC ID N.º: 171 y 195; n.º de referencia de GenBank AY530624]; 172.2/hu. 64 [SEC ID N.º: 172 y 196; n.º de referencia de GenBank AY530625]; 24.5/hu.13 [SEC ID N.º: 71 y 129; n.º de referencia de GenBank AY530578]; 145.6/hu.56 [SEC ID N.º: 168 y 192]; hu.57 [SEC ID N.º: 169 y 193]; 136.1/hu.49 [SEC ID N.º: 165 y 189]; 156.1/hu.58 [SEC ID N.º: 179 y 194]; 72.2/hu.34 [SEC ID N.º: 72 y 125; n.º de referencia de GenBank AY530598]; 72.3/hu.35 [SEC ID N.º: 73 y 164; n.º de referencia de GenBank AY530599]; 130.1/hu.47 [SEC ID N.º: 77 y 128]; 129.1/hu.45 (SEC ID N.º: 76 y 127; n.º de referencia de GenBank AY530608); 140.1/hu.51 [SEC ID N.º: 161 y 190; n.º de referencia de GenBank AY530613]; y 140.2/hu.52 [SEC ID N.º: 167 y 191; n.º de referencia de GenBank AY530614].

Uno o más de los miembros de este clado tienen una cápsida con una identidad de aminoácidos de al menos 85 % de identidad, al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, o al menos 97 % de identidad sobre la longitud completa de la vp1, la vp2 o la vp3 de la cápsida de AAV2.

El Clado B también contiene AAV que no tiene una cápsida de AAV2. Estos AAV pueden incluir, sin limitación, un AAV que tiene una cápsida derivada de uno o más de las siguientes: 52/hu.19 [SEC ID N.º: 62 y 133], 52.1/hu.20 [SEC ID N.º: 63 y 134], 54.5/hu.23 [SEC ID N.º: 60 y 137], 54.2/hu.22 [SEC ID N.º: 67 y 138], 54.7/hu.24 [SEC ID N.º: 66 y 136], 54.1/hu.21 [SEC ID N.º: 65 y 135], 54.4R/hu.27 [SEC ID N.º: 64 y 140]; 46.2/hu.28 [SEC ID N.º: 68 y 130]; 46.6/hu.29 [SEC ID N.º: 69 y 132]; hu. 29 modificada [SEC ID N.º: 225]; 172.1/hu.63 [SEC ID N.º: 171 y 195]; 172.2/hu. 64 [SEC ID N.º: 172 y 196]; 24.5/hu.13 [SEC ID N.º: 71 y 129]; 145.6/hu.56 [SEC ID N.º: 168 y 192; n.º de referencia de GenBank AY530618]; hu.57 [SEC ID N.º: 169 y 193; n.º de referencia de GenBank AY530619]; 136.1/hu.49 [SEC ID N.º: 165 y 189; n.º de referencia de GenBank AY530612]; 156.1/hu.58 [SEC ID N.º: 179 y 194; n.º de referencia de GenBank AY530620]; 72.2/hu.34 [SEC ID N.º: 72 y 125]; 72.3/hu.35 [SEC ID N.º: 73 y 164]; 129.1/hu.45 [SEC ID N.º: 76 y 127]; 130.1/hu.47 [SEC ID N.º: 77 y 128; n.º de referencia de GenBank AY530610]; 140.1/hu.51 [SEC ID N.º: 161 y 190; n.º de referencia de GenBank AY530613]; y 140.2/hu.52 [SEC ID N.º: 167 y 191; n.º de referencia de GenBank AY530614].

C. Clado C (Clado híbrido AAV2-AAV3)

El Clado C se caracteriza por contener AAV que son híbridos de los AAV2 y AAV3 previamente publicados tales como H-6/hu.4; H-2/hu.2 [Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2003/0138772 (24 jun, 2003). Además, este clado contiene AAV que incluyen, sin limitación, 3.1/hu.9 [SEC ID N.º: 58 y 155]; 16.8/hu.10 [SEC ID N.º: 56 y 156]; 16.12/hu.11 [SEC ID N.º: 57 y 153]; 145.1/hu.53 [SEC ID N.º: 176 y 186]; 145.6/hu.55 [SEC ID N.º: 178 y 187]; 145.5/hu.54 [SEC ID N.º: 177 y 188]; 7.3/hu.7 [SEC ID N.º: 55 y 150; ahora depositado como n.º de referencia de GenBank AY530628]; hu. 7 modificado [SEC ID N.º: 226]; 33.4/hu.15 [SEC ID N.º: 50 y 147]; 33.8/hu.16 [SEC ID N.º:

51 y 148]; hu.18 [SEC ID N°: 52 y 149]; 58.2/hu.25 [SEC ID N°: 49 y 146]; 161.10/hu.60 [SEC ID N°: 170 y 184]; H-5/hu.3 [SEC ID N°: 44 y 145]; H-1/hu.1 [SEC ID N°: 46 y 144]; y 161.6/hu.61 [SEC ID N°: 174 y 185].

5 Uno o más de los miembros de este clado tienen una cápsida con una identidad de aminoácidos de al menos 85 % de identidad, al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, o al menos 97 % de identidad sobre la longitud completa de la vp1, la vp2 o la vp3 de la cápsida hu.4 y/o hu.2.

10 El Clado C (el clado híbrido AAV2-AAV3) también contiene AAV que no comprenden una cápsida de hu.2 o hu.4. Estos AAV pueden incluir, sin limitación, un AAV que tiene una cápsida derivada de una o más de 3.1/hu.9 [SEC ID N°: 58 y 155]; 16.8/hu.10 [SEC ID N°: 56 y 156]; 16.12/hu.11 [SEC ID N°: 57 y 153]; 145.1/hu.53 [SEC ID N°: 176 y 186]; 145.6/hu.55 [SEC ID N°: 178 y 187]; 145.5/hu.54 [SEC ID N°: 177 y 188]; 7.3/hu.7 [SEC ID N°: 55 y 150]; hu.7 modificado [SEC ID N°: 226]; 33.4/hu.15 [SEC ID N°: 50 y 147]; 33.8/hu.16 [SEC ID N°: 51 y 148]; 58.2/hu.25 [SEC ID N°: 49 y 146]; 161.10/hu.60 [SEC ID N°: 170 y 184]; H-5/hu.3 [SEC ID N°: 44 y 145]; H-1/hu.1 [SEC ID N°: 46 y 144]; y 161.6/hu.61 [SEC ID N°: 174 y 185].

15 D. Clado D (Clado AAV7)

20 El Clado D se caracteriza por contener el AAV7 previamente descrito [G. Gao *et al*, Proc. Natl Acad. Sci USA, 99:11854-9 (3 sep., 2002)]. Las secuencias de ácido nucleico que codifican la cápsida de AAV7 se reproducen en SEC ID N°: 184; las secuencias de aminoácidos de la cápsida de AAV7 se reproducen en SEC ID N°: 185. Además, el clado contiene varias secuencias de AAV previamente descritas, incluyendo: cy.2; cy.3; cy.4; cy.5; cy.6; rh.13; rh.37; rh. 36; y rh.35 [Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º 2003/0138772 A1 (24 de julio de 2003)]. Adicionalmente, el clado de AAV7 contiene secuencias de AAV, incluyendo, sin limitación, 2-15/ rh.62 [SEC ID N°: 33 y 114]; 1-7/rh.48 [SEC ID N°: 32 y 115]; 4-9/rh.54 [SEC ID N°: 40 y 116]; y 4-19/rh.55 [SEC ID N°: 37 y 117]; cy. 5 modificada [SEC ID N°: 227]; rh.13 modificada [SEC ID N°: 228]; y rh. 37 modificada [SEC ID N°: 229].

25 Uno o más de los miembros de este clado tienen una cápsida con una identidad de aminoácidos de al menos 85 % de identidad, al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, o al menos 97 % de identidad sobre la longitud completa de la vp1, la vp2 o la vp3 de la cápsida de AAV7, SEC ID N°: 184 y 185.

30 El Clado D también contiene AAV que no comprenden una cápsida de ninguna de cy.2; cy.3; cy.4; cy.5; cy.6; rh.13; rh.37; rh. 36; y rh.35. Estos AAV pueden incluir, sin limitación, un AAV que tiene una cápsida derivada de una o más de las siguientes 2-15/ rh.62 [SEC ID N°: 33 y 114]; 1-7/rh.48 [SEC ID N°: 32 y 115]; 4-9/rh.54 [SEC ID N°: 40 y 116]; y 4-19/rh.55 [SEC ID N°: 37 y 117].

35 E. Clado E (Clado AAV8)

40 El Clado E se caracteriza por contener el AAV8 previamente descrito [G. Gao *et al*, Proc. Natl Acad. Sci USA, 99:11854-9 (3 sep. 2002)], 43.1/rh.2; 44.2/rh.10; rh. 25; 29.3/bb.1; y 29.5/bb.2 [Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º US 2003/0138772 A1 (24 de julio de 2003)].

45 Este clado comprende secuencias de AAV, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, 30.10/pi.1 [SEC ID N°: 28 y 93], 30.12/pi.2 [SEC ID N°: 30 y 95, 30.19/pi.3 [SEC ID N°: 29 y 94], LG-4/rh.38 [SEC ID N°: 7 y 86]; LG-10/rh.40 [SEC ID N°: 14 y 92]; N721-8/rh.43 [SEC ID N°: 43 y 163]; 1-8/rh.49 [SEC ID N°: 25 y 103]; 2-4/rh.50 [SEC ID N°: 23 y 108]; 2-5/rh.51 [SEC ID N°: 22 y 104]; 3-9/rh.52 [SEC ID N°: 18 y 96]; 3-11/rh.53 [SEC ID N°: 17 y 97]; 5-3/rh.57 [SEC ID N°: 26 y 105]; 5-22/rh.58 [SEC ID N°: 27 y 58]; 2-3/rh.61 [SEC ID N°: 21 y 107]; 4-8/rh.64 [SEC ID N°: 15 y 99]; 3.1/hu.6 [SEC ID N°: 5 y 84]; 33.12/hu.17 [SEC ID N°: 4 y 83]; 106.1/hu.37 [SEC ID N°: 10 y 88]; LG-9/hu.39 [SEC ID N°: 24 y 102]; 114.3/hu. 40 [SEC ID N°: 11 y 87]; 127.2/hu.41 [SEC ID N°: 6 y 91]; 127.5/hu.42 [SEC ID N°: 8 y 85]; hu. 66 [SEC ID N°: 173 y 197]; y hu.67 [SEC ID N°: 174 y 198]. Este clado incluye además rh. 2 modificado [SEC ID N°: 231]; rh. 58 modificado [SEC ID N°: 232]; rh. 64 modificado [SEC ID N°: 233].

50 Uno o más de los miembros de este clado tienen una cápsida con una identidad de aminoácidos de al menos de 85 % de identidad, al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, o al menos 97 % de identidad sobre la longitud completa de la vp 1, la vp2 o la vp3 de la cápsida de AAV8. Las secuencias de ácido nucleico que codifican la cápsida de AAV8 se reproducen en SEC ID N°: 186 y las secuencias de aminoácidos de la cápsida se reproducen en SEC ID N°: 187.

55 El Clado E también contiene AAV que no comprende una cápsida de AAV8, rh.8; 44.2/rh.10; rh. 25; 29.3/bb.1; y 29.5/bb.2 [Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos N.º US 2003/0138772 A1 (24 jul 2003)]. Estos AAV pueden incluir, sin limitación, un AAV que tiene una cápsida derivada de una o más de las siguientes: 30.10/pi.1 [SEC ID N°: 28 y 93], 30.12/pi.2 [SEC ID N°: 30 y 95, 30.19/pi.3 [SEC ID N°: 29 y 94], LG-4/rh.38 [SEC ID N°: 7 y 86]; LG-10/rh.40 [SEC ID N°: 14 y 92]; N721-8/rh.43 [SEC ID N°: 43 y 163]; 1-8/rh.49 [SEC ID N°: 25 y 103]; 2-4/rh.50 [SEC ID N°: 23 y 108]; 2-5/rh.51 [SEC ID N°: 22 y 104]; 3-9/rh.52 [SEC ID N°: 18 y 96]; 3-11/rh.53 [SEC ID N°: 17 y 97]; 5-3/rh.57 [SEC ID N°: 26 y 105]; 5-22/rh.58 [SEC ID N°: 27 y 58]; rh. 58 modificado [SEC ID N°: 232]; 2-3/rh.61 [SEC ID N°: 21 y 107]; 4-8/rh.64 [SEC ID N°: 15 y 99]; rh. 64 modificado [SEC ID N°: 233]; 3.1/hu.6 [SEC ID N°: 5 y 84]; 33.12/hu.17 [SEC ID N°: 4 y 83]; 106.1/hu.37 [SEC ID N°: 10 y 88]; LG-9/hu.39 [SEC ID N°: 24 y 102]; 114.3/hu.

40 [SEC ID N°: 11 y 87]; 127.2/hu.41 [SEC ID N°: 6 y 91]; 127.5/hu.42 [SEC ID N°: 8 y 85]; hu. 66 [SEC ID N°: 173 y 197]; y hu.67 [SEC ID N°: 174 y 198].

F. Clado F (Clado de AAV 9)

5 Este clado se identifica por el nombre de un serotipo de AAV identificado en el presente documento como hu.14/AAV9 [SEC ID N°: 3 y 123]. Además, este clado contiene otras secuencias incluyendo hu.31 [SEC ID N°: 1 y 121]; y hu.32 [SEC ID N°: 2 y 122].

10 Uno o más de los miembros de este clado tienen una cápsida con una identidad de aminoácidos de al menos 85 % de identidad, al menos 90 % de identidad, al menos 95 % de identidad, o al menos 97 % de identidad sobre la longitud completa de la vp1, la vp2 o la vp3 de la cápsida de AAV9, SEC ID N°: 3 y 123.

15 El Clado F incluye, sin limitación, un AAV que tiene una cápsida derivada de una o más de hu.14/AAV9 [SEC ID N°: 3 y 123], hu.31 [SEC ID N°: 1 y 121] y hu.32 [SEC ID N°: 1 y 122].

20 Los clados de AAV son útiles para una diversidad de fines, incluyendo proporcionar colecciones listas de AAV relacionados para generar vectores virales, y para generar moléculas de dirección. Estos clados también pueden usarse como herramientas para una diversidad de fines que resultarán evidentes para un experto en la materia.

II. NUEVAS SECUENCIAS DE AVV

25 La invención proporciona los AAV recombinantes, proteínas de la cápsida aisladas, ácidos nucleicos, métodos de generación, células hospedadoras transfectadas y composiciones, como se definen en las reivindicaciones, se caracterizan por cápsidas de AAV serotipo pi.2.

Las secuencias de ácido nucleico y secuencias de aminoácidos de varios AAV también son interés. Muchas de estas secuencias incluyen las descritas anteriormente como miembros de un clado, como se resume posteriormente.

30 128.1/hu. 43 [SEC ID N°: 80 y 160 n.º de referencia de GenBank AY530606]; hu. 43 modificado [SEC ID N°: 236]; 128.3/hu. 44 [SEC ID N°: 81 y 158; n.º de referencia de GenBank AY530607] y 130.4/hu.48 [SEC ID N°: 78 y 157; n.º de referencia de GenBank AY530611]; del Clado A;

35 52/hu.19 [SEC ID N°: 62 y 133; n.º de referencia de GenBank AY530584], 52.1/hu.20 [SEC ID N°: 63 y 134; n.º de referencia de GenBank AY530586], 54.5/hu.23 [SEC ID N°: 60 y 137; n.º de referencia de GenBank AY530589], 54.2/hu.22 [SEC ID N°: 67 y 138; n.º de referencia de GenBank AY530588], 54.7/hu.24 [SEC ID N°: 66 y 136; n.º de referencia de GenBank AY530590], 54.1/hu.21 [SEC ID N°: 65 y 135; n.º de referencia de GenBank AY530587], 54.4R/hu.27 [SEC ID N°: 64 y 140; n.º de referencia de GenBank AY530592]; 46.2/hu.28 [SEC ID N°: 68 y 130; n.º de referencia de GenBank AY530593]; 46.6/hu.29 [SEC ID N°: 69 y 132; n.º de referencia de GenBank AY530594];
40 hu.29 modificado [SEC ID N°: 225]; 172.1/hu.63 [SEC ID N°: 171 y 195]; y 140.2/hu.52 (SEC ID N°: 167 y 191; del Clado B;

45 3.1/hu.9 [SEC ID N°: 58 y 155; n.º de referencia de GenBank AY530626]; 16.8/hu.10 [SEC ID N°: 56 y 156; n.º de referencia de GenBank AY530576]; 16.12/hu.11 [SEC ID N°: 57 y 153; n.º de referencia de GenBank AY530577]; 145.1/hu.53 [SEC ID N°: 176 y 186; n.º de referencia de GenBank AY530615]; 145.6/hu.55 [SEC ID N°: 178 y 187; n.º de referencia de GenBank AY530617]; 145.5/hu.54 [SEC ID N°: 177 y 188; n.º de referencia de GenBank AY530616]; 7.3/hu.7 [SEC ID N°: 55 y 150; n.º de referencia de GenBank AY530628]; hu.7 modificado [SEC ID N°: 226]; hu.18 [SEC ID N°: 52 y 149; n.º de referencia de GenBank AY530583]; 33.4/hu.15 [SEC ID N°: 50 y 147; n.º de referencia de GenBank AY530580]; 33.8/hu.16 [SEC ID N°: 51 y 148; n.º de referencia de GenBank AY530581];
50 58.2/hu.25 [SEC ID N°: 49 y 146; n.º de referencia de GenBank AY530591]; 161.10/hu.60 [SEC ID N°: 170 y 184; n.º de referencia de GenBank AY530622]; H-5/hu.3 [SEC ID N°: 44 y 145; n.º de referencia de GenBank AY530595]; H-1/hu.1 [SEC ID N°: 46 y 144; n.º de referencia de GenBank AY530575]; y 161.6/hu.61 [SEC ID N°: 174 y 185; n.º de referencia de GenBank AY530623] del Clado C;

55 2-15/ rh.62 [SEC ID N°: 33 y 114; n.º de referencia de GenBank AY530573]; 1-7/rh.48 [SEC ID N°: 32 y 115; n.º de referencia de GenBank AY530561]; 4-9/rh.54 [SEC ID N°: 40 y 116; n.º de referencia de GenBank AY530567]; y 4-19/rh.55 [SEC ID N°: 37 y 117; n.º de referencia de GenBank AY530568]; cy.5 modificado [SEC ID N°: 2 7]; rh.13 modificado [SEC ID N°: 228]; y rh. 37 modificado [SEC ID N°: 229] del Clado D;

60 30.10/pi.1 [SEC ID N°: 28 y 93; n.º de referencia de GenBank AY53055], 30.12/pi.2 [SEC ID N°: 30 y 95; n.º de referencia de GenBank AY 530554], 30.19/pi.3 [SEC ID N°: 29 y 94; n.º de referencia de GenBank AY530555], LG-4/rh.38 [SEC ID N°: 7 y 86; n.º de referencia de GenBank AY 530558]; LG-10/rh.40 [SEC ID N°: 14 y 92; n.º de referencia de GenBank AY530559]; N721-8/rh.43 [SEC ID N°: 43 y 163; n.º de referencia de GenBank AY530560]; 1-8/rh.49 [SEC ID N°: 25 y 103; n.º de referencia de GenBank AY530561]; 2-4/rh.50 [SEC ID N°: 23 y 108; n.º de referencia de GenBank AY530563]; 2-5/rh.51 [SEC ID N°: 22 y 104; n.º de referencia de GenBank 530564]; 3-9/rh.52 [SEC ID N°: 18 y 96; n.º de referencia de GenBank AY530565]; 3-11/rh.53 [SEC ID N°: 17 y 97; n.º de referencia de

GenBank AY530566]; 5-3/rh.57 [SEC ID N°: 26 y 105; n.º de referencia de GenBank AY530569]; 5-22/rh.58 [SEC ID N°: 27 y 58; n.º de referencia de GenBank 530570]; rh. 58 modificado [SEC ID N°: 232]; 2-3/rh.61 [SEC ID N°: 21 y 107; n.º de referencia de GenBank AY530572]; 4-8/rh.64 [SEC ID N°: 15 y 99; n.º de referencia de GenBank AY530574]; rh. 64 modificado [SEC ID N°: 233]; 3.1/hu.6 [SEC ID N°: 5 y 84; n.º de referencia de GenBank AY530621]; 33.12/hu.17 [SEC ID N°: 4 y 83; n.º de referencia de GenBank AY530582]; 106.1/hu.37 [SEC ID N°: 10 y 88; n.º de referencia de GenBank AY530600]; LG-9/hu.39 [SEC ID N°: 24 y 102; n.º de referencia de GenBank AY530601]; 114.3/hu. 40 [SEC ID N°: 11 y 87; n.º de referencia de GenBank AY530603]; 127.2/hu.41 [SEC ID N°: 6 y 91; n.º de referencia de GenBank AY530604]; 127.5/hu.42 [SEC ID N°: 8 y 85; n.º de referencia de GenBank AY530605]; y hu. 66 [SEC ID N°: 173 y 197; n.º de referencia de GenBank AY530626]; y hu.67 [SEC ID N°: 174 y 198; n.º de referencia de GenBank AY530627]; y rh.2 modificado [SEC ID N°: 231]; del Clado E; hu.14/AAV9 [SEC ID N°: 3 y 123; n.º de referencia de GenBank AY530579], hu.31 [SEC ID N°: 1 y 121; AY530596] y hu.32 [SEC ID N°: 1 y 122; n.º de referencia de GenBank AY530597] del Clado F.

Además, secuencias de AAV que incluyen rh.59 [SEC ID N°: 49 y 110]; rh.60 [SEC ID N°: 31 y 120; n.º de referencia de GenBank AY530571], ch.5 modificado [SEC ID N°: 234]; y rh. 8 modificado [SEC ID N°: 235], están fuera de la definición de los clados descritos anteriormente.

También son relevantes fragmentos de las secuencias de AAV. Cada uno de estos fragmentos puede utilizarse fácilmente en una diversidad de sistemas de vector y células hospedadoras. Entre los fragmentos de AAV deseables están las proteínas cap, incluyendo las vp1, vp2, vp3 y regiones hipervariables. Cuando se desee, puede usarse la metodología descrita en la Publicación de Patente de Estados Unidos publicada N.º US 2003/0138772 A1 (24 de julio de 2003) para obtener las secuencias de rep para los clones de AAV identificados anteriormente. Dichas secuencias de rep incluyen, por ejemplo, rep 78, rep 68, rep 52 y rep 40 y las secuencias que codifican estas proteínas. De forma similar, pueden obtenerse otros fragmentos de estos clones usando las técnicas descritas en la publicación de patente referida, incluyendo la repetición terminal invertida (ITR) de AAV, secuencias de P 19 de AAV, secuencias de P40 de AAV, el sitio de unión a rep, y el sitio de resolución terminal (TRS). Otros fragmentos adecuados más estarán disponibles fácilmente para los expertos en la materia.

La cápsida de la invención puede utilizarse fácilmente en una diversidad de sistemas de vector y células hospedadoras. Dichos fragmentos pueden usarse solos, en combinación con otras secuencias o fragmentos de AAV, o en combinación con elementos de otras secuencias virales de AAV o no AAV. En una realización particularmente deseable, un vector contiene las secuencias de cap y/o rep de AAV de la invención.

Las secuencias y fragmentos de AAV de las mismas son útiles en la producción de rAAV, y también son útiles como vectores de suministro antisentido, vectores de terapia génica o vectores de vacuna. La invención proporciona además moléculas de ácido nucleico, vectores de suministro génico y células hospedadoras que contienen las secuencias de AAV de la invención.

Los fragmentos adecuados pueden determinarse usando la información proporcionada en el presente documento.

Como se describe en el presente documento, los vectores de la invención que contienen las proteínas de la cápsida de AAV de la invención están particularmente bien adaptados para su uso en aplicaciones en las que los anticuerpos neutralizantes reducen la eficacia de otros vectores basados en serotipo de AAV, así como otros vectores virales. Los vectores de rAAV de la invención son particularmente ventajosos en la readministración de rAAV y terapia génica de repetición.

Estas y otras realizaciones y ventajas de la invención se describen en más detalle posteriormente.

A. Secuencias de serotipo 9/hu14 de AAV

Son de interés las secuencias de ácido nucleico y aminoácidos de un AAV, que se denomina indistintamente en el presente documento clon hu. 14 (anteriormente denominado 28.4) y huAAV9. Como se define en el presente documento, el serotipo AAV9 se refiere a AAV que tiene una cápsida que genera anticuerpos que reaccionan de forma cruzada serológicamente con la cápsida que tiene la secuencia de hu. 14 [SEC ID N°: 123] y cuyos anticuerpos no reaccionan de forma cruzada serológicamente con anticuerpos generados para las cápsidas de cualquiera de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7 o AAV8.

1. Secuencias de ácido nucleico

Las secuencias de ácido nucleico de AAV9 incluyen las secuencias de ADN de SEC ID N°: 3, que consiste en 2211 nucleótidos.

Las secuencias de ácido nucleico abarcan además la cadena que es complementaria de SEC ID N°: 3, así como las secuencias de ARN y ADNc correspondientes a SEC ID N°: 3, y su cadena complementaria. También se incluyen en las secuencias de ácido nucleico variantes naturales y modificaciones obtenidas técnicamente de SEC ID N°: 3, y su cadena complementaria. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, marcadores que se conocen en la técnica,

metilación y sustitución de uno o más de los nucleótidos de origen natural con un nucleótido degradado.

Se incluyen además secuencias de ácido nucleico que son mayores de aproximadamente 90 %, más preferentemente al menos aproximadamente 95 % y más preferentemente al menos aproximadamente 98 a 99 %, idénticas u homólogas de SEC ID N°: 3.

También se incluyen fragmentos de SEC ID N°: 3, su cadena complementaria y ADNc y ARN complementario del mismo. Los fragmentos adecuados son de al menos 15 nucleótidos de longitud, y abarcan fragmentos funcionales, es decir, fragmentos que son de interés biológico. Dichos fragmentos incluyen las secuencias que codifican las tres proteínas variables (vp) de la cápsida de AAV/HU.14 que son variantes de corte y empalme alternativo: vp1 [nt 1 a 2211 de SEC ID N°: 3]; vp2 [aproximadamente nt 411 a 2211 de SEC ID N°: 3]; y vp 3 [aproximadamente nt 609 a 2211 de SEC ID N°: 3]. Otros fragmentos adecuados de SEC ID N°: 3, incluyen el fragmento que contiene el codón de partida para la proteína de la cápsida de AAV9/HU.14, y los fragmentos que codifican las regiones hipervariables de la proteína de la cápsida de vp1, que se describen en el presente documento.

Además de incluir las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en las figuras y el Listado de Secuencias, la presente divulgación incluye moléculas y secuencias de ácido nucleico que están diseñadas para expresar las secuencias de aminoácidos, proteínas y péptidos de los serotipos de AAV descritos en el presente documento. Por lo tanto, la divulgación incluye secuencias de ácido nucleico que codifican las siguientes secuencias de aminoácidos de AAV y serotipos de AAV artificiales generados usando estas secuencias y/o fragmentos únicos de las mismas.

Cómo se usa en el presente documento, los serotipos de AAV artificiales incluyen, sin limitación, AAV con una proteína de la cápsida de origen no natural. Dicha cápsida artificial puede generarse por cualquier técnica adecuada, usando secuencias de AAV descritas en el presente documento (por ejemplo, un fragmento de una proteína de la cápsida de vp1) en combinación con secuencias heterólogas que pueden obtenerse de otros serotipos de AAV (conocido o nuevo), partes no contiguas del mismo serotipo de AAV, de una fuente viral no AAV o de una fuente no viral. Un serotipo de AAV artificial puede ser, sin limitación, una cápsida de AAV quimérica, una cápsida de AAV recombinante o una cápsida de AAV "humanizada".

2. Secuencias de aminoácidos, proteínas y péptidos de HU.14/AAV9

Son de interés proteínas y fragmentos de las mismas que están codificados por los ácido nucleicos de hu.14/AAV9 y proteínas y fragmentos de hu.14/AAV9 que se generan por otros métodos. Como se usa en el presente documento, estas proteínas incluyen la cápsida ensamblada. La divulgación abarca además serotipos de AAV generados usando secuencias de los serotipos de AAV descritos en el presente documento, que se generan usando técnicas sintéticas, recombinantes u otras conocidas por los expertos en la materia. La divulgación no se limita a secuencias de aminoácidos, péptidos y proteínas de AAV expresados a partir de secuencias de ácido nucleico de AAV desveladas en el presente documento, sino que abarca las secuencias de aminoácidos, péptidos y proteínas generados por otros métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, por síntesis química, por otras técnicas sintéticas o por otros métodos. Las secuencias de cualquiera de las cápsidas de AAV proporcionadas en el presente documento pueden generarse fácilmente usando una diversidad de técnicas.

Se conocen bien por los expertos en la materia técnicas de producción adecuadas. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor, NY). Como alternativa, también pueden sintetizarse péptidos por los métodos de síntesis de péptidos de fase sólida bien conocidos (Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85: 2149 (1962); Stewart y Young, Solid Phase Peptide Synthesis (Freeman, San Francisco, 1969) pp. 27-62). Estos y otros métodos de producción adecuados están dentro del conocimiento de los expertos en la materia.

Las proteínas particularmente deseables incluyen las proteínas de la cápsida de AAV, que se codifican por las secuencias de nucleótidos identificadas anteriormente. La cápsida de AAV está compuesta de tres proteínas, vp1, vp2 y vp3, que son variantes de corte y empalme alternativo. La secuencia de longitud completa proporcionada en la Fig. 2 es la de vp1. Las proteínas de la cápsida AAV9/HU.14 incluyen vp1 [aminoácidos (aa) 1 a 736 de SEC ID N°: 123], vp2 [aproximadamente aa 138 a 736 de SEC ID N°: 123], vp3 [aproximadamente aa 203 a 736 de SEC ID N°: 123], y fragmentos funcionales de las mismas. Otros fragmentos deseables de la proteína de la cápsida incluyen las regiones constante y variable, localizadas entre regiones hipervariables (HVR). Otros fragmentos deseables de la proteína de la cápsida incluyen las HVR en sí mismas.

Un algoritmo desarrollado para determinar áreas de divergencia de secuencia en AAV2 ha producido 12 regiones hipervariables (HVR) de las que 5 solapan o son parte de las cuatro regiones variables previamente descritas [Chiorini *et al*, J. Virol, 73: 1309-19 (1999); Rutledge *et al*, J. Virol., 72: 309-319]. Usando este algoritmo y/o las técnicas de alineamiento descritas en el presente documento, se determinan las HVR de los serotipos de AAV. Por ejemplo, las HVR están localizadas de la siguiente manera: HVR1, aa 146-152; HVR2, aa 182-186; HVR3, aa 262-264; HVR4, aa 381-383; HVR5, aa 450-474; HVR6, aa 490-495; HVR7, aa 500-504; HVR8, aa 514-522; HVR9, aa 534-555; HVR10, aa 581-594; HVR11, aa 658-667; y HVR12, aa 705-719 [el sistema de numeración se basa en un alineamiento que usa la vp1 de AAV2 como punto de referencia]. Usando el alineamiento proporcionado en el

presente documento realizado usando el programa Clustal X con ajustes por defecto, o usando otros programas de alineamiento disponibles en el mercado o públicamente con ajustes por defecto tales como los descritos en el presente documento, un experto en la materia puede determinar fácilmente los fragmentos correspondientes del AAV.

Otros fragmentos deseables más de la proteína de la cápsida AAV9/HU.14 incluyen los aminoácidos 1 a 184 de SEC ID N°: 123, aminoácidos 199 a 259; aminoácidos 274 a 446; aminoácidos 603 a 659; aminoácidos 670 a 706; aminoácidos 724 a 736 de SEC ID N°: 123; aa 185-198; aa 260-273; aa 447-477; aa 495-602; aa 660-669; y aa 707-723. Adicionalmente, los ejemplos de otros fragmentos adecuados de cápsidas de AAV incluyen, con respecto a la numeración de AAV9 [SEC ID N°: 123], aa 24-42, aa 25-28; aa 81-85; aa 133-165; aa 134-165; aa 137-143; aa 154-156; aa 194-208; aa 261-274; aa 262-274; aa 171-173; aa 413-417; aa 449-478; aa 494-525; aa 534-571; aa 581-601; aa 660-671; aa 709-723. Usando el alineamiento proporcionado en el presente documento realizado usando el programa Clustal X con ajustes por defecto, o usando otros programas de alineamiento disponibles en el mercado o públicamente con ajustes por defecto, un experto en la materia puede determinar fácilmente los fragmentos correspondientes de las nuevas cápsidas de AAV de la invención.

Otras proteínas de AAV9/HU.14 deseables más incluyen las proteínas rep incluyendo rep68/78 y rep40/52.

Convenientemente, los fragmentos son de al menos 8 aminoácidos de longitud. Sin embargo, pueden utilizarse fácilmente fragmentos de otras longitudes deseadas. Dichos fragmentos pueden producirse de forma recombinante o por otro medio adecuado, por ejemplo, síntesis química.

También son de interés otras secuencias de AAV9/HU.14 que se identifican usando la información de secuencia proporcionada en el presente documento. Por ejemplo, dadas las secuencias de AAV9/HU.14 proporcionadas en el presente documento, puede aislarse AAV9/HU.14 infeccioso usando tecnología de avance de genoma (Siebert *et al.*, 1995, *Nucleic Acid Research*, **23**: 1087-1088, Friezner-Degen *et al.*, 1986, *J. Biol. Chem.* **261**: 6972-6985, BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA). El avance de genoma es particularmente adecuado para identificar y aislar las secuencias adyacentes a las secuencias identificadas de acuerdo con el método descrito en el presente documento. Esta técnica también es útil para aislar repeticiones terminales invertidas (ITR) del serotipo AAV9/HU.14, basándose en las secuencias de rep y la cápsida de AAV proporcionadas en el presente documento.

Las secuencias, las proteínas y los fragmentos de la invención pueden producirse por cualquier medio adecuado, incluyendo producción recombinante, síntesis química u otros medios sintéticos. Dichos métodos de producción están dentro del conocimiento de los expertos en la materia y no son una limitación de la presente invención.

III. Producción de rAAV con nuevas cápsidas de AAV

La invención abarca nuevas secuencias de la cápsida de AAV que están libres de ADN y/o material celular con las que estos virus se asocian en la naturaleza.

En otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas que utilizan las nuevas secuencias de AAV de la invención, para la producción de moléculas útiles en el suministro de un gen heterólogo u otras secuencias de ácido nucleico a una célula diana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas que utilizan las secuencias de AAV de la invención, para la producción de vectores virales útiles en el suministro de un gen heterólogo u otras secuencias de ácido nucleico a una célula diana.

Las moléculas de la invención que contienen secuencias de AAV incluyen cualquier elemento genético (vector) que pueda suministrarse a una célula hospedadora, por ejemplo, ADN desnudo, un plásmido, fago, transposón, cósmido, episoma, una proteína en un vehículo de suministro no viral (por ejemplo, un vehículo basado en lípidos), virus, etc., que transfiera las secuencias portadas en el mismo. El vector seleccionado puede suministrarse por cualquier método adecuado, incluyendo transfección, electroporación, suministro de liposomas, técnicas de fusión de membrana, microgránulos recubiertos con ADN de alta velocidad, infección viral y fusión de protoplastos. Los métodos usados para construir cualquier realización de la presente invención se conocen por los expertos en la materia de la manipulación de ácidos nucleicos e incluyen ingeniería genética, ingeniería recombinante y técnicas sintéticas. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY.

En una realización, los vectores de la invención contienen, entre otras, secuencias que codifican una cápsida de AAV de la invención. Opcionalmente, los vectores de la invención pueden contener proteínas tanto cap como rep de AAV. En vectores en los que se proporcionan tanto *rep* como *cap* de AAV, las secuencias de *rep* de AAV y *cap* de AAV pueden originarse de un AAV del mismo clado. Como alternativa, la presente invención proporciona vectores en los que las secuencias de *rep* son de una fuente de AAV que difiere de la que proporciona las secuencias de *cap*.

En una realización, secuencias de *rep* y *cap* se expresan de fuentes separadas (por ejemplo, vectores separados o una célula hospedadora y un vector). En otra realización, estas secuencias de *rep* se fusionan en fase de

secuencias de *cap* de una fuente de AAV diferente para formar un vector de AAV quimérico. Opcionalmente, los vectores de la invención son vectores empaquetados en una cápsida del AAV de la invención. Estos vectores y otros vectores descritos en el presente documento pueden contener adicionalmente un minigén que comprende un transgén seleccionado que está flanqueado por AAV 5' ITR y AAV 3' ITR.

Por lo tanto, los vectores descritos en el presente documento contienen secuencias de ácido nucleico que codifican una cápsida de AAV intacta que puede ser de una única secuencia de AAV (por ejemplo, AAV9/HU.14). Dicha cápsida puede comprender los aminoácidos 1 a 736 de SEC ID N°: 123. Como alternativa, estos vectores contienen secuencias que codifican cápsidas artificiales que contienen uno o más fragmentos de la cápsida de AAV9/HU.14 fusionada con proteínas de la cápsida AAV o no AAV heterólogas (o fragmentos de las mismas). Estas proteínas de la cápsida artificiales se seleccionan de partes no contiguas de la cápsida de AAV9/HU.14 o de cápsidas de otros AAV. Por ejemplo, un rAAV puede tener una proteína de la cápsida que comprende una o más de las regiones de la cápsida de AAV9/HU.14 seleccionadas de la vp2 y/o vp3, o de vp 1, o fragmentos de las mismas seleccionadas de los aminoácidos 1 a 184, aminoácidos 199 a 259; aminoácidos 274 a 446; aminoácidos 603 a 659; aminoácidos 670 a 706; aminoácidos 724 a 738 de la cápsida de AAV9/HU.14, SEC ID N°: 123. En otro ejemplo, puede ser deseable alterar el codón de partida de la proteína vp3 a GTG. Como alternativa, el rAAV puede contener una o más de las regiones hipervariables de la proteína de la cápsida de serotipo 9 de AAV que se identifican en el presente documento, u otro fragmento incluyendo, sin limitación, aa 185-198; aa 260-273; aa 447-477; aa 495-602; aa 660-669; y aa 707-723 de la cápsida de AAV9/HU.14. Véase, SEC ID N°: 123. Estas modificaciones pueden ser para aumentar la expresión, el rendimiento y/o para mejorar la purificación en los sistemas de expresión seleccionados, o para otro fin deseado (por ejemplo, para cambiar el tropismo o alterar los epítomos de anticuerpos de neutralización).

Los vectores descritos en el presente documento, por ejemplo, un plásmido, son útiles para una diversidad de fines, pero son particularmente bien adecuados para su uso en la producción de un rAAV que contiene una cápsida que comprende secuencias de AAV o un fragmento de las mismas. Estos vectores, incluyendo rAAV, sus elementos, construcción, y uso se describen en detalle en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para generar un virus adeno-asociado (AAV) recombinante de acuerdo con la reivindicación 13.

Los componentes requeridos para cultivar en la célula hospedadora para empaquetar un minigén de AAV en una cápsida de AAV pueden proporcionarse en la célula hospedadora en *trans*. Como alternativa, puede proporcionarse uno cualquiera o más de los componentes requeridos (por ejemplo, minigén, secuencias de *rep*, secuencias de *cap* y/o funciones auxiliares) por una célula hospedadora estable que se ha modificado técnicamente para contener uno o más de los componentes requeridos usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Más convenientemente, dicha célula hospedadora estable contendrá el componente o los componentes requeridos bajo el control de un promotor inducible. Sin embargo, el componente o los componentes requeridos pueden estar bajo el control de un promotor constitutivo. Se proporcionan en el presente documento ejemplos de promotores inducibles y constitutivos, en el análisis de elementos reguladores adecuados para su uso con el transgén. En otra alternativa más, una célula hospedadora estable seleccionada puede contener un componente o componentes seleccionados bajo control de un promotor constitutivo y otro componente o componentes seleccionados bajo el control de uno o más promotores inducibles. Por ejemplo, puede generarse una célula hospedadora estable que deriva de células 293 (que contienen funciones auxiliares E1 bajo el control de un promotor constitutivo), pero que contiene las proteínas *rep* y/o *cap* bajo el control de promotores inducibles. Otras células hospedadoras estables más pueden generarse por un experto en la materia.

El minigén, secuencias de *rep*, secuencias de *cap*, y funciones auxiliares requeridas para producir el rAAV de la invención pueden suministrarse a la célula hospedadora de empaquetamiento en la forma de cualquier elemento genético que transfiera las secuencias transportadas en la misma. El elemento genético seleccionado puede suministrarse por cualquier método adecuado, incluyendo los descritos en el presente documento. Los métodos usados para construir cualquier realización de la presente invención se conocen por los expertos en la materia de la manipulación de ácido nucleico e incluyen ingeniería genética, ingeniería recombinante y técnicas sintéticas. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY. De forma similar, se conocen bien métodos para generar viriones de rAAV y la selección de un método adecuado no es una limitación en la presente invención. Véase, por ejemplo, K. Fisher *et al*, J. Virol., 70: 520-532 (1993) y Patente de Estados Unidos N.º 5.478.745.

A no ser que se especifique de otro modo, las ITR de AAV, y otros componentes de AAV seleccionados descritos en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente de entre cualquier AAV, incluyendo, sin limitación, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV9. Estas ITR u otros componentes de AAV pueden aislarse fácilmente usando técnicas disponibles para los expertos en la materia a partir de una secuencia de AAV. Dicho AAV puede aislarse u obtenerse de fuentes académicas, comerciales o públicas (por ejemplo, la Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA). Como alternativa, las secuencias de AAV pueden obtenerse mediante medios sintéticos u otros adecuados por referencia a secuencias publicadas tales como las que están disponibles en la bibliografía o en bases de datos tales como, por ejemplo, GenBank®, PubMed® o similares.

A. El minigén

El minigén está compuesto de, como mínimo, un transgén y sus secuencias reguladoras y repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV 5' y 3'. En una realización deseable, se usan las ITR de AAV de serotipo 2. Sin embargo, pueden seleccionarse ITR de otras fuentes adecuadas. Es este minigén el que se empaqueta en una proteína de la cápsida y se suministra una célula hospedadora seleccionada.

1. El transgén

El transgén es una secuencia de ácido nucleico, heteróloga de las secuencias de vectores que flanquean el transgén, que codifica un polipéptido, una proteína u otro producto de interés. La secuencia codificante de ácido nucleico está unida operativamente con componentes reguladores de manera que permita la transcripción, traducción y/o expresión de transgenes en una célula hospedadora.

La composición de la secuencia transgénica dependerá del uso que se le dé al vector resultante. Por ejemplo, un tipo de secuencia transgénica incluye una secuencia indicadora, que tras su expresión produce una señal detectable. Dichas secuencias indicadoras incluyen, sin limitación, secuencias de ADN que codifican β -lactamasa, β -galactosidasa (LacZ), fosfatasa alcalina, timidina quinasa, proteína verde fluorescente (GFP), GFP potenciada (EGFP), cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), luciferasa, proteínas unidas a membrana incluyendo, por ejemplo, CD2, CD4, CD8, la proteína hemaglutinina de la gripe, y otras bien conocidas en la técnica, para las que existen anticuerpos de alta afinidad dirigidos a las mismas o pueden producirse por medios convencionales, y proteínas de fusión que comprenden una proteína unida a membrana fusionada de forma apropiada con un dominio marcador de antígeno de, entre otros, hemaglutinina o Myc.

Estas secuencias codificantes, cuando se asocian con elementos reguladores que conducen su expresión, proporcionan señales detectables por medios convencionales, incluyendo ensayos enzimáticos, radiográficos, colorimétricos, de fluorescencia u otros espectrográficos, ensayos de separación de células activadas por fluorescencia y ensayos inmunológicos, incluyendo ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA) e inmunohistoquímica. Por ejemplo, cuando la secuencia marcadora es el gen de LacZ, la presencia del vector que porta la señal se detecta por ensayos con respecto a la actividad beta-galactosidasa. Cuando el transgén es proteína verde fluorescente o luciferasa, el vector que porta la señal puede medirse visualmente por el color o la producción de luz en un luminómetro.

Sin embargo, convenientemente, el transgén es una secuencia no marcadora que codifica un producto que es útil en biología y medicina, tales como proteínas, péptidos, ARN, enzimas, mutantes negativos dominantes, o ARN catalíticos. Las moléculas de ADN convenientes incluyen ARNt, ARNbc, ARN ribosómico, ARN catalítico, ARNip, ARN en horquilla pequeño, ARN de corte y empalme en trans, y ARN antisentido. Un ejemplo de una secuencia de ARN útil es una secuencia que inhibe o extingue la expresión de una secuencia de ácido nucleico diana en el animal tratado. Típicamente, las secuencias diana adecuadas incluyen dianas oncológicas y enfermedades virales. Véase, como ejemplo de dichas dianas las dianas oncológicas y virus identificados posteriormente en la sección que se refiere a inmunógenos.

El transgén puede utilizarse para corregir o aliviar deficiencias génicas, que pueden incluir deficiencias en las que se expresan genes normales a niveles menores que los niveles normales o deficiencias en las que el producto génico funcional no se expresa. Como alternativa, el transgén puede proporcionar un producto a una célula que no se expresa de forma nativa en el tipo celular o en el hospedador. Un tipo preferido de secuencia transgénica codifica una proteína o un polipéptido terapéutico que se expresa en una célula hospedadora. La invención incluye además usar múltiples transgenes. En ciertas situaciones, un transgén diferente puede usarse para codificar cada subunidad de una proteína, o para codificar diferentes péptidos o proteínas. Esto es deseable cuando el tamaño del ADN que codifica la subunidad proteica es grande, por ejemplo, para una inmunoglobulina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, o una proteína distrofina. Para que la célula produzca la proteína multi-subunidad, se infecta una célula con el virus recombinante que contiene cada una de las subunidades diferentes. Como alternativa, diferentes subunidades de una proteína pueden codificarse por el mismo transgén. En este caso, un único transgén incluye el ADN que codifica cada una de las subunidades, con el ADN para cada subunidad separado por un sitio de entrada de ribozimas interno (IRES). Esto es deseable cuando el tamaño del ADN que codifica cada una de las subunidades es pequeño, por ejemplo, el tamaño total del ADN que codifica las subunidades y el IRES es menor de cinco kilobases. Como alternativa a un IRES, el ADN puede separarse por secuencias que codifican un péptido 2A, que se auto-escinde en un acontecimiento postraducciona. Véase, por ejemplo, M.L. Donnelly, *et al.*, *J. Gen. Virol.*, 78(Pt 1): 3-21 (ene 1997); Furler, S., *et al.*, *Gene Ther.*, 8(11): 864-873 (junio 2001); Klump H., *et al.*, *Gene Ther.*, 8(10): 811-817 (mayo 2001). Este péptido 2A es significativamente más pequeño que un IRES, haciéndolo adecuado para su uso cuando el espacio es un factor limitante. Con más frecuencia, cuando el transgén es grande, consiste en múltiples subunidades, o se suministran conjuntamente dos transgenes, se administran conjuntamente rAAV que porta el transgén o los transgenes deseados o subunidades para permitirles concatemerizar *in vivo* para formar un único genoma de vector. En una de dichas realizaciones, un primer AAV puede portar un casete de expresión que expresa un único transgén y un segundo AAV puede portar un casete de expresión que expresa un transgén diferente para co-expresión en la célula hospedadora. Sin embargo, el transgén seleccionado puede codificar

cualquier producto biológicamente activo u otro producto, por ejemplo, un producto conveniente para su estudio.

Pueden seleccionarse fácilmente transgenes adecuados por un experto en la materia. La selección del transgén no se considera una limitación de la presente invención.

5

2. Elementos reguladores

Además de los principales elementos identificados anteriormente para el minigén, el vector también incluye elementos de control convencionales que están unidos operativamente con el transgén de manera que permite su transcripción, traducción y/o expresión en una célula transfectada con el vector plasmídico o infectada con el virus producido por la invención. Como se usa en el presente documento, las secuencias "unidas operativamente" incluyen tanto secuencias de control de la expresión que son contiguas con el gen de interés como secuencias de control de la expresión que actúan en *trans* o a una distancia para controlar el gen de interés.

10

15

Las secuencias de control de la expresión incluyen secuencias de inicio de la transcripción, terminación, promotoras y potenciadoras apropiadas; señales de procesamiento de ARN eficaces tales como señales de corte y empalme y poliadenilación (poliA); secuencias que estabilizan ARNm citoplasmático; secuencias que potencian la eficacia de traducción (es decir, secuencia consenso de Kozak); secuencias que potencian la estabilidad proteica; y cuando se desee, secuencias que potencien la secreción del producto codificado. Un gran número de secuencias de control de la expresión, incluyendo promotores que son nativos, constitutivos, inducibles y/o específicos de tejido, se conocen en la técnica y pueden utilizarse.

20

25

Los ejemplos de promotores constitutivos incluyen, sin limitación, el promotor de LTR del virus de sarcoma de Rous (VSR) retroviral (opcionalmente con el potenciador de VSR), el promotor de citomegalovirus (CMV) (opcionalmente con el potenciador de CMV) [véase, por ejemplo, Boshart *et al*, Cell, 41: 521-530 (1985)], el promotor de SV40, el promotor de dihidrofolato reductasa, el promotor de β -actina, el promotor de fosfoglicerol quinasa (PGK), y el promotor de EF1 [Invitrogen]. Los promotores inducibles permiten la regulación de la expresión génica y pueden regularse por compuestos proporcionados de forma exógena, factores ambientales tales como la temperatura, o la presencia de un estado fisiológico específico, por ejemplo, fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o en células de replicación solamente. Los promotores inducibles y sistemas inducibles están disponibles de una diversidad de fuentes comerciales, incluyendo, sin limitación, Invitrogen, Clontech y Ariad. Se han descrito muchos otros sistemas y pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de promotores inducibles regulados por compuestos proporcionados de forma exógena incluyen el promotor de metalotionina de oveja inducible por cinc (MT), el promotor del virus del tumor mamario de ratón inducible por dexametasona (Dex) (MMTV), el sistema de promotor de polimerasa T7 [Publicación de Patente Internacional N.º WO 98/10088]; el promotor de ecdisona de insectos [No *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 3346-3351 (1996)], el sistema reprimible por tetraciclina [Gossen *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)], el sistema inducible por tetraciclina [Gossen *et al*, Science, 268: 1766-1769 (1995), véase también Harvey *et al*, Curr. Opin. Chem. Biol., 2: 512-518 (1998)], el sistema inducible por RU486 [Wang *et al*, Nat. Biotech., 15: 239-243 (1997) y Wang *et al*, Gene Ther., 4: 432-441 (1997)] y el sistema inducible por rapamicina [Magari *et al*, J. Clin. Invest., 100: 2865-2872 (1997)]. Otros tipos de promotores inducibles que pueden ser útiles en este contexto son los que están regulados por un estado fisiológico específico, por ejemplo, temperatura, fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o en células de replicación solamente.

30

35

40

45

En otra realización, se usará el promotor nativo para el transgén. El promotor nativo puede preferirse cuando se desee que la expresión del transgén imite la expresión nativa. El promotor nativo puede usarse cuando la expresión del transgén debe regularse temporalmente o por el desarrollo, o de una manera específica de tejido, o en respuesta a estímulos transcripcionales específicos. En una realización adicional, otros elementos de control de la expresión nativos, tales como elementos potenciadores, sitios de poliadenilación o secuencias consenso de Kozak, también pueden usarse para imitar la expresión nativa.

50

Otra realización del transgén incluye un gen unido operativamente con un promotor específico de tejido. Por ejemplo, si se desea la expresión en músculo esquelético, debería usarse un promotor activo en el músculo. Estos incluyen los promotores de genes que codifican β -actina esquelética, cadena ligera 2A de miosina, distrofina, creatina quinasa de músculo, así como promotores de músculo sintético con actividades mayores que los promotores de origen natural (véase Li *et al*, Nat. Biotech., 17: 241-245 (1999)). Se conocen para el hígado ejemplos de promotores que son específicos de tejido (albúmina, Miyatake *et al*, J. Virol., 71: 5124-32 (1997); promotor del núcleo del virus de la hepatitis B, Sandig *et al*, Gene Ther., 3: 1002-9 (1996); alfa-fetoproteína (AFP), Arbutnot *et al*, Hum. Gene Ther., 7: 1503-14 (1996)), osteocalcina de hueso (Stein *et al*, Mol. Biol. Rep., 24: 185-96 (1997)); sialoproteína de hueso (Chen *et al*, J. Bone Miner. Res., 11: 654-64 (1996)), linfocitos (CD2, Hansal *et al*, J. Immunol., 161: 1063-8 (1998); cadena pesada de inmunoglobulina; cadena de receptor de linfocitos T), promotor neuronal tal como de enolasa específica de neurona (NSE) (Andersen *et al*, Cell. Mol. Neurobiol., 13: 503-15 (1993)), gen de cadena ligera de neurofilamento (Piccioli *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 5611-5 (1991)), y el gen de vgf específico de neurona (Piccioli *et al*, Neuron, 15: 373-84 (1995)), entre otros.

55

60

65

Opcionalmente, los plásmidos que portan transgenes terapéuticamente útiles también pueden incluir marcadores

seleccionables o genes indicadores que pueden incluir secuencias que codifican resistencia a genética, higromicina o puromicina, entre otros. Dichos indicadores seleccionables o genes marcadores (preferentemente localizados fuera del genoma viral para rescatar por el método de la invención) pueden usarse para señalar la presencia de los plásmidos en células bacterianas, tales como resistencia a ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación. La selección de estos y otros promotores y elementos vectores son convencionales y están disponibles muchas de dichas secuencias [véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, y referencias citadas en el mismo].

La combinación del transgén, promotor/potenciador, e ITR 5' y 3' de AAV se denomina "minigén" para facilitar la referencia en el presente documento. Provisto de las enseñanzas de la presente invención, puede realizarse el diseño de dicho minigén acudiendo a técnicas convencionales.

3. Suministro del minigén a una célula hospedadora de empaquetamiento

El minigén puede transportarse en cualquier vector adecuado, por ejemplo, un plásmido, que se suministra a una célula hospedadora. Los plásmidos útiles en la presente invención pueden modificarse técnicamente de modo que sean adecuados para replicación y, opcionalmente, integración en células procariotas, células de mamífero o ambas. Estos plásmidos (u otros vectores que portan el ITR 5' de AAV-molécula heteróloga-ITR 3' de AAV) contienen secuencias que permiten la replicación del minigén en eucariotas y/o procariotas y marcadores de selección para estos sistemas. Los marcadores seleccionables o genes indicadores pueden incluir secuencias que codifican resistencia a genética, higromicina o purimicina, entre otros. Los plásmidos también pueden contener ciertos indicadores o genes marcadores seleccionables que pueden usarse para señalar la presencia del vector en células bacterianas, tales como resistencia a ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación y un amplicón, tal como el sistema de amplicón que emplea el antígeno nuclear de virus de Epstein Barr. Este sistema de amplicón, u otros componentes de amplicón similares permiten una replicación episómica de alto número de copias en las células. Preferentemente, la molécula que porta el minigén se transfecta a la célula, en la que puede existir de forma transitoria. Como alternativa, el minigén (que porta el ITR 5' de AAV-molécula heteróloga-ITR 3') puede estar integrado de forma estable en el genoma de la célula hospedadora, bien de forma cromosómica o como un epítoma. En ciertas realizaciones, el minigén puede estar presente en múltiples copias, opcionalmente en concatémeros cabeza a cabeza, cabeza a cola o cola a cola. Se conocen técnicas de transfección adecuadas y pueden utilizarse fácilmente para suministrar el minigén a la célula hospedadora.

Generalmente, cuando se suministra el vector que comprende el minigén por transfección, el vector se suministra en una cantidad de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 100 µg de ADN, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg de ADN a aproximadamente 1×10^4 células a aproximadamente 1×10^{13} células, o aproximadamente 1×10^5 células. Sin embargo, las cantidades relativas de ADN de vector para células hospedadoras pueden ajustarse, teniendo en consideración factores tales como el vector seleccionado, el método de suministro y las células hospedadoras seleccionadas.

B. Secuencias de *Rep* y *Cap*

Además del minigén, la célula hospedadora contiene las secuencias que conducen la expresión de una nueva proteína de cápsida de AAV de la invención (o una proteína de cápsida que comprende un fragmento de la misma) en la célula hospedadora y secuencias de rep de la misma fuente que la fuente de las ITR de AAV halladas en el minigén, o una fuente de complementación cruzada. Las secuencias de *cap* y *rep* de AAV pueden obtenerse de forma independiente de una fuente de AAV como se ha descrito anteriormente y pueden introducirse en la célula hospedadora de cualquier manera conocida por un experto en la materia como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, cuando se pseudotipe un vector de AAV en (por ejemplo, una cápsida de AAV9/HLJ.14), las secuencias que codifican cada una de estas proteínas rep esenciales puede proporcionarse por diferentes fuentes de AAV (por ejemplo, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8). Por ejemplo, las secuencias de *rep78/76* pueden ser de AAV2, mientras que las secuencias de *rep52/40* pueden ser de AAV8.

En una realización, la célula hospedadora contiene de forma estable la proteína de la cápsida bajo el control de un promotor adecuado, tal como los descritos anteriormente. Más convenientemente, en esta realización, la proteína de la cápsida se expresa bajo el control de un promotor inducible. En otra realización, la proteína de la cápsida se proporciona a la célula hospedadora en *trans*. Cuando se suministra la célula hospedadora en *trans*, la proteína de la cápsida puede suministrarse mediante un plásmido que contiene las secuencias necesarias para dirigir la expresión de la proteína de la cápsida seleccionada en la célula hospedadora. Más convenientemente, cuando se suministra a la célula hospedadora en *trans*, el plásmido que porta la proteína de la cápsida también porta otras secuencias requeridas para el empaquetamiento del rAAV, por ejemplo, las secuencias de *rep*.

En otra realización, la célula hospedadora contiene de forma estable las secuencias de *rep* bajo el control de un promotor adecuado, tal como los descritos anteriormente. Más convenientemente, en esta realización, las proteínas rep esenciales se expresan bajo el control de un promotor inducible. En otra realización, las proteínas rep se proporcionan a la célula hospedadora en *trans*. Cuando se suministran a la célula hospedadora en *trans*, las proteínas rep pueden suministrarse mediante un plásmido que contiene las secuencias necesarias para dirigir la

expresión de las proteínas *rep* seleccionadas en la célula hospedadora. Más convenientemente, cuando se suministra a la célula hospedadora en *trans*, el plásmido que porta la proteína de la cápsida también porta otras secuencias requeridas para el empaquetamiento de rAAV, por ejemplo, las secuencias de *rep* y *cap*.

5 Por lo tanto, en una realización, las secuencias de *rep* y *cap* pueden transfectarse a la célula hospedadora en una única molécula de ácido nucleico y existen de forma estable en la célula como un episoma. En otra realización, las secuencias de *rep* y *cap* se integran de forma estable en el cromosoma de la célula. Otra realización tiene las secuencias de *rep* y *cap* expresadas de forma transitoria en la célula hospedadora. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico útil para dicha transfección comprende, de 5' a 3', un promotor, un espaciador opcional intercalado
10 entre el promotor y el sitio de inicio de la secuencia del gen *rep*, una secuencia del gen *rep* de AAV y una secuencia del gen *cap* de AAV.

Opcionalmente, las secuencias de *rep* y/o *cap* pueden proporcionarse en un vector que contiene otras secuencias de ADN que se van a introducir en las células hospedadoras. Por ejemplo, el vector puede contener la construcción de rAAV que comprende el minigén. El vector puede comprender uno o más de los genes que codifican las funciones auxiliares, por ejemplo, las proteínas adenovirales E1, E2a y E4 ORF6, y el gen para ARN de VAI.

Preferentemente, el promotor usado en esta construcción puede ser cualquiera de los promotores constitutivos, inducibles o nativos conocidos por los expertos en la materia o como se ha analizado anteriormente. En una
20 realización, se emplea la secuencia promotora de P5 de AAV. La selección de AAV para proporcionar cualquiera de estas secuencias no limita la invención.

En otra realización preferida, el promotor para *rep* es un promotor inducible, tal como se ha analizado anteriormente en relación con los elementos reguladores del transgén. Un promotor preferido para la expresión de *rep* es el promotor de T7. El vector que comprende el gen *rep* regulado por el promotor T7 y el gen *cap*, se transfecta o transforma en una célula que expresa de forma constitutiva o inducible la T7 polimerasa. Véase Publicación de Patente Internacional N.º WO 98/10088, publicada el 12 de marzo de 1998.

El espacio por es un elemento opcional en el diseño del vector. El espaciador es una secuencia de ADN intercalada entre el promotor y el sitio de inicio ATG del gen *rep*. El espaciador puede tener cualquier diseño deseado; es decir, puede ser una secuencia aleatoria de nucleótidos o, como alternativa, puede codificar un producto génico, tal como un gen marcador. El espaciador puede contener genes que incorporan típicamente sitios de inicio/terminación y poliA. El espaciador puede ser una secuencia de ADN no codificante de un procarionota o eucariota, una secuencia no codificante repetitiva, una secuencia codificante sin controles de la transcripción o una secuencia codificante con controles de la transcripción. Dos fuentes ejemplares de secuencias espaciadoras son las secuencias de escalera de fagos o secuencias de escalera de levadura, que están disponibles en el mercado, por ejemplo, de Gibco o Invitrogen, entre otros. El espaciador puede ser de cualquier tamaño suficiente para reducir la expresión de los productos génicos de *rep78* y *rep68*, dejando los productos génicos de *rep52*, *rep40* y *cap* expresados a niveles normales. La longitud del espaciador puede variar por lo tanto de aproximadamente 10 pb a aproximadamente 10,0
40 kpb, preferentemente en el intervalo da aproximadamente 100 pb a aproximadamente 8,0 kpb. Para reducir la posibilidad de recombinación, el espaciador es preferentemente menor de 2 kpb de longitud; sin embargo, la invención no está limitada de este modo.

Aunque la molécula o las moléculas que proporcionan *rep* y *cap* pueden existir en la célula hospedadora de forma transitoria (es decir, mediante transfección), se prefiere que una o ambas de las proteínas *rep* y *cap* y el promotor o los promotores que controlen su expresión se expresen de forma estable en la célula hospedadora, por ejemplo, como un episoma o mediante integración en el cromosoma de la célula hospedadora. Los métodos empleados para construir realizaciones de la presente invención son técnicas de ingeniería genética o ingeniería recombinante convencionales tales como las descritas en las referencias anteriores. Aunque la presente memoria descriptiva proporciona ejemplos ilustrativos de construcciones específicas, usando la información proporcionada en el presente documento, un experto en la materia puede seleccionar y diseñar otras construcciones adecuadas, usando una selección de espaciadores, promotores P5, y otros elementos, incluyendo al menos una señal de inicio y terminación de la traducción y la adición opcional de sitios de poliadenilación.

55 En otra realización de la presente invención, la proteína *rep* o *cap* puede proporcionarse de forma estable por una célula hospedadora.

C. Las funciones auxiliares

60 La célula hospedadora de empaquetamiento también requiere funciones auxiliares para empaquetar el rAAV de la invención. Opcionalmente, estas funciones pueden proporcionarse por un herpes virus. Más convenientemente, las funciones auxiliares necesarias se proporcionan cada una a partir de una fuente de adenovirus de primate humano o no humano, tal como las descritas anteriormente y/o están disponibles de una diversidad de fuentes, incluyendo la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), Manassas, VA (Estados Unidos). En una realización preferida en la actualidad, la célula hospedadora se proporciona con y/o contiene un producto génico de E1a, un producto génico de E1b, un producto génico de E2a, y/o un producto génico de E4 ORF6. La célula hospedadora puede contener

otros genes adenovirales tales como ARN de VAI, pero estos genes no son necesarios. En una realización preferida, no están presentes otros genes de adenovirus o funciones génicas en la célula hospedadora.

5 Por "ADN adenoviral que expresa el producto génico de E1a" se entiende cualquier secuencia de adenovirus que codifique E1a o cualquier parte de E1a funcional. El ADN adenoviral que expresa el producto génico de E2a y el ADN adenoviral que expresa los productos génicos de E4 ORF6 se definen de forma similar. También se incluye cualquier alelo u otras modificaciones del gen adenoviral o parte funcional del mismo. Dichas modificaciones pueden introducirse deliberadamente acudiendo a técnicas de ingeniería genética o mutagénicas convencionales para potenciar la función adenoviral de alguna manera, así como variantes alélicas de origen natural de las mismas. 10 Dichas modificaciones y métodos para manipular el ADN para conseguir estas funciones de genes de adenovirus se conocen por los expertos en la materia.

Los productos génicos de adenovirus E1a, E1b, E2a, y/o E4ORF6, así como cualquier otra función auxiliar deseada, pueden proporcionarse usando cualquier medio que permita su expresión en una célula. Cada una de las 15 secuencias que codifican estos productos pueden estar en un vector separado, o uno o más genes pueden estar en el mismo vector. El vector puede ser cualquier vector conocido en la técnica o desvelado anteriormente, incluyendo plásmidos, cósmidos y virus. La introducción en la célula hospedadora del vector puede conseguirse por cualquier medio conocido en la técnica o como se ha desvelado anteriormente, incluyendo transfección, infección, electroporación, suministro por liposomas, técnicas de fusión de membrana, microgránulos recubiertos con ADN de 20 alta velocidad, infección viral y fusión de protoplastos, entre otros. Uno o más de los genes adenovirales pueden integrarse de forma estable en el genoma de la célula hospedadora, expresado de forma estable como episomas, o expresado de forma transitoria. Los productos génicos pueden expresarse todos de forma transitoria, en un episoma o integrado de forma estable, o algunos de los productos génicos pueden expresarse de forma estable mientras que otros se expresan de forma transitoria. Además, los promotores para cada uno de los genes adenovirales pueden seleccionarse independientemente de un promotor constitutivo, un promotor inducible o un promotor adenoviral 25 nativo. Los promotores pueden regularse por un estado fisiológico específico del organismo o la célula (es decir, por el estado de diferenciación o en células en replicación o quiescentes) o mediante factores añadidos de forma exógena, por ejemplo.

30 D. Células hospedadoras y líneas celulares de empaquetamiento

La célula hospedadora en sí misma puede seleccionarse de cualquier organismo biológico, incluyendo células procariotas (por ejemplo, bacterianas), y células eucariotas, incluyendo, células de insecto, células de levadura y células de mamífero. Se seleccionan células hospedadoras particularmente deseables de entre cualquier especie de 35 mamífero, incluyendo, sin limitación, células tales como A549, WEHI, 3T3, 10T1/2, BHK, MDCK, COS 1, COS 7, BSC 1, BSC 40, BMT 10, VERO, WI38, HeLa, células 293 (que expresan E1 adenoviral funcional), Saos, C2C12, células L, HT1080, HepG2 y fibroblastos primarios, hepatocitos y células mioblásticas derivadas de mamíferos incluyendo ser humano, mono, ratón, rata, conejo y hámster. La selección de las especies de mamífero que proporcionan las células no es una limitación de la presente invención; ni lo es el tipo de células de mamífero, es decir, fibroblasto, hepatocito, célula tumoral, etc. Los requisitos para la célula usada es que no porte ningún gen de adenovirus distinto de E1, E2a y/o E4 ORF6; no contiene ningún otro gen de virus que pueda dar como resultado recombinación homóloga de un virus contaminante durante la producción de rAAV; y es capaz de infectar o 40 transfectar ADN y expresar el ADN transfectado. En una realización preferida, la célula hospedadora es una que tiene *rep* y *cap* transfectado de forma estable en la célula.

Una célula hospedadora útil en la presente invención es una célula hospedadora transformada de forma estable con las secuencias que codifican *rep* y *cap*, y que se transfecta con el ADN de adenovirus E1, E2a y E4ORF6 y una construcción que porta el minigén como se ha descrito anteriormente. También pueden emplearse de forma similar 45 líneas celulares que expresan *rep* y/o *cap*, tales como B-50 (Publicación de Solicitud de Patente Internacional N.º WO 99/15685) o las descritas en la Patente de Estados Unidos N.º 5.658.785. Otra célula hospedadora deseable contiene el ADN adenoviral mínimo que es suficiente para expresar E4 ORF6. Pueden construirse otras líneas celulares más usando las secuencias de *cap* de AAV9 nuevas de la invención.

La preparación de una célula hospedadora de acuerdo con la presente invención implica técnicas tales como 55 ensamblaje de secuencias de ADN seleccionadas. Este ensamblaje puede conseguirse utilizando técnicas convencionales. Dichas técnicas incluyen clonación de ADNc y genómico, que se conocen bien y se describen en Sambrook *et al.*, citado anteriormente, uso de secuencias oligonucleotídicas solapantes de los genomas de adenovirus y AAV, combinado con reacción en cadena de la polimerasa, métodos sintéticos y cualquier otro método adecuado que proporcione la secuencia de nucleótidos deseada.

60 La introducción de las moléculas (como plásmidos o virus) en la célula hospedadora también puede conseguirse usando técnicas conocidas por los expertos en la materia y como se analiza a lo largo de la memoria descriptiva. En una realización preferida, se utilizan técnicas de transfección convencionales, por ejemplo, transfección con CaPO₄ o electroporación y/o infección por vectores de adenovirus híbrido/AAV en líneas celulares tales como la línea celular de riñón embrionario humano HEK 293 (una línea celular de riñón humano que contiene genes E1 de adenovirus 65 funcionales que proporcionan proteínas E1 de acción en *trans*).

Los vectores basados en AAV9/HU.14 que se generan por un experto en la materia son beneficiosos para el suministro génico a células hospedadoras seleccionadas y pacientes de terapia génica ya que no se han descubierto anticuerpos de neutralización para AAV9/HU.14 en la población humana. Un experto en la materia puede preparar fácilmente otros vectores virales de rAAV que contienen las proteínas de la cápsida de AAV9/HU.14 proporcionadas en el presente documento usando una diversidad de técnicas conocidas por los expertos en la materia. Se pueden preparar de forma similar otros vectores virales de rAAV que contienen una secuencia de AAV9/HU.14 y cápsidas de AAV de otra fuente.

Un experto en la materia entenderá fácilmente que las nuevas secuencias del AAV de la invención pueden adaptarse fácilmente para su uso en estos y otros sistemas de vectores virales para suministro génico *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. De forma similar, un experto en la materia puede seleccionar fácilmente otros fragmentos del genoma de AAV de la invención para su uso en una diversidad de sistemas de vector de rAAV y no rAAV. Dichos sistemas de vector pueden incluir, por ejemplo, lentivirus, retrovirus, poxvirus, virus vaccinia y sistemas adenovirales, entre otros. La selección de estos sistemas de vector no es una limitación de la presente invención.

Por lo tanto, la invención proporciona además vectores generados usando las secuencias de ácido nucleico y aminoácidos del AAV nuevo de la invención. Dichos vectores son útiles para una diversidad de fines, incluyendo para suministro de moléculas terapéuticas y para su uso en regímenes de vacuna. Son particularmente convenientes para suministro de moléculas terapéuticas AAV recombinantes que contienen cápsidas del nuevo AAV de la invención. Estas, u otras construcciones de vector que contienen nuevas secuencias de AAV de la invención pueden usarse en regímenes de vacuna, por ejemplo, para suministro conjunto de una citocina, o para suministro del inmunógeno en sí mismo.

IV. Virus recombinantes y usos para los mismos

Usando las técnicas descritas en el presente documento, un experto en la materia puede generar un rAAV que tenga una cápsida de un AAV de la invención o que tenga una cápsida que contenga uno o más fragmentos de un AAV de la invención. En una realización, puede generarse una cápsida de longitud completa que contiene uno o más fragmentos de la nueva cápsida de AAV de la invención fusionada en fase con secuencias de otro AAV seleccionado, o de partes heterólogas (es decir, no contiguas) del mismo AAV. Por ejemplo, un rAAV puede contener una o más de las secuencias de región hipervariable de AAV9/HU.14. Como alternativa, las secuencias de AAV únicas de la invención pueden usarse en construcciones que contienen otras secuencias virales o no virales. Opcionalmente, un virus recombinante puede portar secuencias de rep de AAV que codifican una o más de las proteínas rep de AAV.

A. Suministro de virus

Se conocen bien por los expertos en la materia métodos para suministro y no son una limitación de la presente invención.

En una realización conveniente, la invención permite el suministro mediado por AAV de un transgén a un hospedador.

Opcionalmente, una muestra del hospedador puede ensayarse en primer lugar con respecto a la presencia de anticuerpos para una fuente de AAV seleccionada (por ejemplo, un serotipo). Se conocen bien por los expertos en la materia una diversidad de formatos de ensayo para detectar anticuerpos neutralizantes. La selección de dicho ensayo no es una limitación de la presente invención. Véase, por ejemplo, Fisher *et al*, Nature Med., 3(3): 306-312 (marzo de 1997) y W. C. Manning *et al*, Human Gene Therapy, 9: 477-485 (1 de marzo de 1998). Los resultados de este ensayo pueden usarse para determinar qué vector de AAV que contiene proteínas de la cápsida de una fuente particular se prefiere para suministro, por ejemplo, mediante la ausencia de anticuerpos neutralizantes específicos para esa fuente de cápsida.

En un aspecto de este método, el suministro del vector con proteínas de la cápsida de AAV de la invención puede preceder o seguir al suministro de un gen mediante un vector con una proteína de la cápsida de AAV diferente. Por lo tanto, el suministro génico mediante vectores de rAAV puede usarse para repetir el suministro génico a una célula hospedadora seleccionada. Convenientemente, los vectores de rAAV administrados posteriormente portan el mismo transgén que el primer vector de rAAV, pero los vectores administrados posteriormente contienen proteínas de la cápsida de fuentes (y, preferentemente, serotipos diferentes) que difieren del primer vector. Por ejemplo, si un primer vector tiene proteínas de la cápsida de AAV9/HU.14, los vectores administrados posteriormente pueden tener proteínas de la cápsida seleccionadas de entre los otros AAV, opcionalmente, de otro serotipo o de otro clado.

Opcionalmente, pueden usarse múltiples vectores de rAAV para suministrar grandes transgenes o múltiples transgenes mediante co-administración de vectores de rAAV que concatemerizan *in vivo* para formar un único genoma de vector. En dicha realización, un primer AAV puede portar un casete de expresión que exprese un único transgén (o una subunidad del mismo) y un segundo AAV puede portar un casete de expresión que exprese un segundo transgén (o una subunidad diferente) para co-expresión en la célula hospedadora. Un primer AAV puede

portar un casete de expresión que es un primer trozo de una construcción policistrónica (por ejemplo, un promotor y transgén, o subunidad) y un segundo AAV puede portar un casete de expresión que es un segundo trozo de una construcción policistrónica (por ejemplo, transgén o subunidad y una secuencia de poliA). Estos dos trozos de una construcción policistrónica concatemerizan *in vivo* para formar un único genoma de vector que co-expresa los transgenes suministrados por el primer y segundo AAV. En dichas realizaciones, el vector de rAAV que porta el primer casete de expresión y el vector de rAAV que porta el segundo casete de expresión puede suministrarse en una única composición farmacéutica. En otras realizaciones, los dos o más vectores de rAAV se suministran como composiciones farmacéuticas separadas que pueden administrarse sustancialmente de forma simultánea o uno poco antes o poco después del otro.

Los vectores recombinantes anteriormente descritos pueden suministrarse a células hospedadoras de acuerdo con métodos publicados. El rAAV, preferentemente suspendido en un vehículo fisiológicamente compatible, puede administrarse a un paciente mamífero humano o no humano. Los vehículos adecuados pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia a la vista de la indicación para la que se dirige el virus de transferencia. Por ejemplo, un vehículo adecuado incluye solución salina, que puede formularse con una diversidad de soluciones de tamponamiento (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato). Otros vehículos ejemplares incluyen solución salina estéril, lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, gelatina, dextrano, agar, pectina, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y agua. La selección del vehículo no es una limitación de la presente invención.

Opcionalmente, las composiciones de la invención pueden contener, además del rAAV y vehículo o vehículos, otros ingredientes farmacéuticos convencionales, tales como conservantes o estabilizantes químicos. Los conservantes ejemplares adecuados incluyen clorobutanol, sorbato potásico, ácido sórbico, dióxido de azufre, propil galato, los parabenos, etil vainillina, glicerina, fenol y paraclorofenol. Los estabilizantes químicos adecuados incluyen gelatina y albúmina.

Los vectores se administran en cantidades suficientes para transfectar las células y para proporcionar suficientes niveles de transferencia génica y expresión para proporcionar un beneficio terapéutico sin efectos adversos excesivos, o con efectos fisiológicos médicamente aceptables, que pueden determinarse por los expertos en la técnica médica. Las vías de administración convencionales y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, suministro directo a un órgano deseado (por ejemplo, el hígado (opcionalmente a través de la arteria hepática) o el pulmón), oral, inhalación, intranasal, intratraqueal, intraarterial, intraocular, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica y otras vías de administración parenterales. Las vías de administración pueden combinarse, si se desea.

Las dosificaciones del vector viral dependerán principalmente de factores tales como la afección que se trate, la edad, el peso y la salud del paciente, y pueden por lo tanto variar entre pacientes. Por ejemplo, una dosificación humana terapéuticamente eficaz del vector viral está en general en el intervalo de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 100 ml de solución que contiene concentraciones de aproximadamente 1×10^9 a 1×10^{16} genomas de vector de virus. Una dosificación humana preferida para el suministro a órganos grandes (por ejemplo, hígado, músculo, corazón y pulmón) puede ser de aproximadamente 5×10^{10} a 5×10^{13} genomas de AAV por 1 kg, a un volumen de aproximadamente 1 a 100 ml. Una dosificación preferida para el suministro al ojo es de aproximadamente 5×10^9 a 5×10^{12} copias de genoma, a un volumen de aproximadamente 0,1 ml a 1 ml. La dosificación se ajustará para equilibrar el beneficio terapéutico frente a cualquier efecto secundario y dichas dosificaciones pueden variar dependiendo de la aplicación terapéutica para la que se emplee el vector recombinante. Los niveles de expresión del transgén pueden controlarse para determinar la frecuencia de dosificación que da como resultado vectores virales, preferentemente vectores de AAV que contienen el minigén. Opcionalmente, pueden utilizarse regímenes de dosificación similares a los descritos para fines terapéuticos para inmunización usando las composiciones de la invención.

Se proporcionan posteriormente ejemplos de productos terapéuticos y productos inmunogénicos para suministro por los vectores que contienen AAV de la invención. Estos vectores puedan usarse para una diversidad de regímenes terapéuticos o de vacuna, como se describe en el presente documento. Adicionalmente, estos vectores pueden suministrarse en combinación con uno o más vectores o principios activos adicionales en un régimen terapéutico y/o de vacuna deseado.

B. Transgenes terapéuticos

Los productos terapéuticos útiles codificados por el transgén incluyen hormonas y factores de crecimiento y de diferenciación incluyendo, sin limitación, insulina, glucagón, hormona de crecimiento (GH), hormona paratiroidea (PTH), factor de liberación de hormona del crecimiento (GRF), hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), gonadotropina coriónica humana (hCG), factor de crecimiento endotelial y vascular (VEGF), angiopoyetinas, angiostatina, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de insulina I y II (IGF-1 e IGF-II), uno cualquiera de la superfamilia del factor de crecimiento transformante α , incluyendo TGF α , activinas, inhibinas, o cualquiera de las proteínas morfogenéticas del

hueso (BMP), BMP 1-15, uno cualquiera de la familia del factor de diferenciación de heregulina/neuregulina/ARIA/neu (NDF) de factores de crecimiento, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), neurotrofinas NT-3 y NT-4/5, factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), neurturina, agrina, uno cualquiera de la familia de semaforinas/colapsinas, netrina-1 y netrina-2, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), efrinas, noggina, sonic hedgehog y tirosina hidroxilasa.

Otros productos transgénicos útiles incluyen proteínas que regulan el sistema inmunitario, incluyendo sin limitación, citocinas y linfocinas tales como trombopoyetina (TPO), interleucinas (IL) IL-1 a IL-25 (incluyendo, por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-12 e IL-18), proteína quimioatrayente de monocitos, factor inhibidor de leucemia, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, ligando de Fas, factores de necrosis tumoral α y β , interferones α , β y γ , factor de células madre, ligando de flk-2/flt3. Los productos génicos producidos por el sistema inmunitario también son útiles en la invención. Estos incluyen, sin limitación, inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, inmunoglobulinas quiméricas, anticuerpos humanizados, anticuerpos monocatenarios, receptores de linfocitos T, receptores de linfocitos T quiméricos, receptores de linfocitos T monocatenarios, moléculas del MHC de clase I y clase II, así como inmunoglobulinas modificadas técnicamente y moléculas del MHC. Los productos génicos útiles también incluyen proteínas reguladoras del complemento tales como proteínas reguladoras del complemento, proteína de cofactor de membrana (MCP), factor acelerante de la degradación (DAF), CR1, CF2 y CD59.

Otros productos génicos útiles adicionales incluyen cualquiera de los receptores para las hormonas, factores de crecimiento, citocinas, linfocinas, proteínas reguladoras y proteínas del sistema inmunitario. La invención abarca el uso de receptores para regulación del colesterol y/o modulación de lípidos, incluyendo el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), receptor de lipoproteínas de alta densidad (HDL), el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y receptores neutralizantes. La invención también abarca el uso de productos génicos tales como miembros de la subfamilia de receptores de hormonas esteroideas incluyendo receptores de glucocorticoides y receptores de estrógenos, receptores de vitamina D y otros receptores nucleares. Además, los productos génicos útiles incluyen factores de transcripción tales como *jun*, *fos*, *max*, *mad*, factor de respuesta de suero (SRF), AP-1, AP2, *myb*, MyoD y miogenina, proteínas que contienen caja ETS, TFE3, E2F, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ZF5, NFAT, CREB, HNF-4, C/EBP, SP1, proteínas de unión a caja CCAAT, factor de regulación de interferón (IRF-1), proteína de tumor de Wilms, proteínas de unión a ETS, STAT, proteínas de unión a caja GATA, por ejemplo, GATA-3 y la familia de forkhead de proteínas de hélice winged.

Otros productos génicos útiles incluyen carbamoil sintetasa I, ornitina transcarbamilasa, arginosuccinato sintetasa, arginosuccinato liasa, arginasa, fumarilacetato hidrolasa, fenilalanina hidroxilasa, antitripsina alfa-1, glucosa-6-fosfatasa, porfobilinógeno desaminasa, cistación beta-sintasa, cetoácido descarboxilasa de cadena ramificada, albúmina, isovaleril-coA deshidrogenasa, propionil CoA carboxilasa, metil malonil CoA mutasa, glutaril CoA deshidrogenasa, insulina, beta-glucosidasa, piruvato carboxilato, fosforilasa hepática, fosforilasa quinasa, glicina decarboxilasa, proteína H, proteína T, una secuencia reguladora transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y un producto génico de distrofina [por ejemplo, una mini o micro-distrofina]. Otros productos génicos útiles adicionales incluyen enzimas tales como las que pueden ser útiles en la terapia de reemplazo enzimático, que es útil en diversas afecciones resultantes de actividad deficiente de enzimas. Por ejemplo, pueden utilizarse enzimas que contienen manosa-6-fosfato en terapias para enfermedades de almacenamiento lisosómico (por ejemplo, un gen adecuado incluye el que codifica β -glucuronidasa (GUSB)).

Otros productos génicos útiles adicionales incluyen los usados para el tratamiento de la hemofilia, incluyendo hemofilia B (incluyendo Factor IX) y hemofilia A (incluyendo Factor VIII y sus variantes, tales como la cadena ligera y cadena pesada del heterodímero y el dominio con B suprimido; Patente de Estados Unidos N.º 6.200.560 y Patente de Estados Unidos N.º 6.221.349). El gen del Factor VIII codifica 2351 aminoácidos y la proteína tiene seis dominios, designados desde el extremo amino al extremo carboxilo terminal como A1-A2-B-A3-C1-C2 [Wood *et al.*, Nature, 312:330 (1984); Vehar *et al.*, Nature 312:337 (1984); y Toole *et al.*, Nature, 342: 337 (1984)]. El Factor VIII humano se procesa dentro de la célula para producir un heterodímero que comprende principalmente una cadena pesada que contiene los dominios A1, A2 y B y una cadena ligera que contiene los dominios A3, C1 y C2. Tanto el polipéptido de cadena sencilla como el heterodímero circulan en el plasma como precursores inactivos, hasta que se activan por la escisión de trombina entre los dominios A2 y B, lo que libera el dominio B y da como resultado una cadena pesada que consiste en los dominios A1 y A2. El dominio B se suprime en la forma pro-coagulante activada de la proteína. Adicionalmente, en la proteína nativa, dos cadenas polipeptídicas ("a" y "b"), que flanquean el dominio B, se unen con un catión de calcio divalente.

En algunas realizaciones, el minigén comprender los primeros 57 pares de bases de la cadena pesada del Factor VIII que codifican la secuencia señal de 10 aminoácidos, así como la secuencia de poliadenilación de la hormona del crecimiento humana (hGH). En realizaciones alternativas, el minigén comprende además los dominios A1 y A2, así como 5 aminoácidos del extremo N terminal del dominio B, y/u 85 aminoácidos del extremo C terminal del dominio B, así como los dominios A3, C1 y C2. En otras realizaciones más, los ácidos nucleicos que codifican la cadena pesada y la cadena ligera del Factor VIII se proporcionan en un único minigén separado por 42 ácidos nucleicos que codifica 14 aminoácidos del dominio B [Patente de Estados Unidos N.º 6.200.560].

Como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de vector AAV que produce suficientes cantidades de Factor VIII para reducir el tiempo que tarda la sangre de un sujeto en coagular. En general, varios hemófilos que tienen menos del 1 % de niveles normales del Factor VIII tienen un tiempo de coagulación de sangre completa de más de 60 minutos en comparación con aproximadamente 10 minutos para no hemófilos.

La presente invención no se limita a ninguna secuencia de Factor VIII específica. Se han aislado y generado muchas formas naturales y recombinantes del Factor VIII. Pueden encontrarse ejemplos de formas de origen natural y recombinante del Factor VII en la bibliografía de patentes y científica incluyendo, Patente de Estados Unidos N.º 5.563.045, Patente de Estados Unidos N.º 5.451.521, Patente de Estados Unidos N.º 5.422.260, Patente de Estados Unidos N.º 5.004.803, Patente de Estados Unidos N.º 4.757.006, Patente de Estados Unidos N.º 5.661.008, Patente de Estados Unidos N.º 5.789.203, Patente de Estados Unidos N.º 5.681.746, Patente de Estados Unidos N.º 5.595.886, Patente de Estados Unidos N.º 5.045.455, Patente de Estados Unidos N.º 5.668.108, Patente de Estados Unidos N.º 5.633.150, Patente de Estados Unidos N.º 5.693.499, Patente de Estados Unidos N.º 5.587.310, Patente de Estados Unidos N.º 5.171.844, Patente de Estados Unidos N.º 5.149.637, Patente de Estados Unidos N.º 5.112.950, Patente de Estados Unidos N.º 4.886.876; Publicaciones de Patente Internacional N.º WO 94/11503, WO 87/07144, WO 92/16557, WO 91/09122, WO 97/03195, WO 96/21035 y WO 91/07490; Solicitudes de Patente Europea N.º EP 0 672 138, EP 0 270 618, EP 0 182 448, EP 0 162 067, EP 0 786 474, EP 0 533 862, EP 0 506 757, EP 0 874 057, EP 0 795 021, EP 0 670 332, EP 0 500 734, EP 0 232 112 y EP 0 160 457; Sanberg *et al.*, XXth Int. Congress of the World Fed. Of Hemophilia (1992), y Lind *et al.*, Eur. J. Biochem., 232: 19 (1995).

Pueden obtenerse secuencias de ácido nucleico que codifican el Factor VIII anteriormente descrito usando métodos recombinantes o derivando la secuencia de un vector que se sabe que la incluye. Además, la secuencia deseada puede aislarse directamente de células y tejidos que la contienen, usando técnicas convencionales, tales como extracción con fenol y PCR de ADNc o ADN genómico [véase, por ejemplo, Sambrook, *et al.*]. También pueden producirse secuencias de nucleótidos de forma sintética, en lugar de clonarse. La secuencia completa puede ensamblarse a partir de oligonucleótidos solapantes preparados por métodos convencionales y ensamblados en una secuencia codificante completa [véase, por ejemplo, Edge, Nature 292: 757 (1981); Nambari *et al.*, Science, 223: 1299 (1984); y Jay *et al.*, J. Biol. Chem. 259:6 311 (1984).

Además, la invención no se limita al Factor VIII humano. De hecho, se pretende que la presente invención abarque el uso del Factor VIII de animales distintos de seres humanos, incluyendo pero sin limitación animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos y equinos), ganado (por ejemplo, bovinos, caprinos y ovinos), animales de laboratorio, mamíferos marinos, grandes felinos, etc.

Los vectores del AAV pueden contener un ácido nucleico que codifica fragmentos del Factor VIII que en sí mismo no está biológicamente activo, pero cuando se administra al sujeto mejora o restaura el tiempo de coagulación sanguínea. Por ejemplo, como se ha analizado anteriormente, la proteína del Factor VIII comprende dos cadenas polipeptídicas: una cadena pesada y una cadena ligera separadas por un dominio B que se escinde durante el procesamiento. Como se demuestra por la presente invención, la co-transducción de células receptoras con las cadenas pesada y ligera del Factor VIII conduce a la expresión del Factor VIII biológicamente activo. Debido a que la mayoría de los hemófilos contienen una mutación o delección en solamente una de las cadenas (por ejemplo, cadena pesada o ligera), puede ser posible administrar solamente la cadena defectuosa en el paciente para proporcionar la otra cadena.

Otros productos génicos útiles incluyen polipéptidos de origen no natural, tales como polipéptidos quiméricos o híbridos que tienen una secuencia de aminoácidos de origen no natural que contiene inserciones, delecciones o sustituciones de aminoácidos. Por ejemplo, las inmunoglobulinas modificadas técnicamente monocatenarias podrían ser útiles en ciertos pacientes inmunocomprometidos. Otros tipos de secuencias génicas de origen no natural incluyen moléculas antisentido y ácidos nucleicos catalíticos, tales como ribozimas, que podrían usarse para reducir la sobreexpresión de una diana.

La reducción y/o modulación de la expresión de un gen es particularmente conveniente para el tratamiento de afecciones hiperproliferativas caracterizadas por células hiperproliferativas, como los cánceres y la psoriasis. Los polipéptidos diana incluyen los polipéptidos que se producen exclusivamente o a mayores niveles en células hiperproliferativas en comparación con células normales. Los antígenos diana incluyen polipéptidos codificados por oncogenes tales como myb, myc, fyn, y el gen de traslocación bcr/abl, ras, src, P53, neu, trk y EGRF. Además de productos oncogénicos como antígenos diana, los polipéptidos diana para tratamientos antineoplásicos y regímenes protectores incluyen regiones variables de anticuerpos realizados por linfomas de linfocitos B y regiones variables de receptores de linfocitos T de linfomas de linfocitos T que, en algunas realizaciones, también se usan como antígenos diana para enfermedad autoinmunitaria. Otros polipéptidos asociados a tumor pueden usarse como polipéptidos diana tales como polipéptidos que se encuentran a mayores niveles en células tumorales incluyendo el polipéptido reconocido por el anticuerpo monoclonal 17-1A y polipéptidos que se unen a folato.

Otros polipéptidos y proteínas terapéuticos adecuados incluyen los que pueden ser útiles para el tratamiento de individuos que padecen enfermedades y trastornos autoinmunitarios confiriendo una respuesta inmunitaria

5 protectora de base amplia contra dianas que se asocian con autoinmunidad incluyendo receptores celulares y células que producen anticuerpos dirigidos "a uno mismo". Las enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos T incluyen artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS), síndrome de Sjögren, sarcoidosis, diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), tiroiditis autoinmunitaria, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, psoriasis, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Cada una de estas enfermedades se caracteriza por receptores de linfocitos T (TCR) que se unen con antígenos endógenos que inician la cascada inflamatoria asociada con enfermedades autoinmunitarias.

10 C. Transgenes inmunogénicos

10 Convenientemente, los vectores de AAV de la invención evitan la generación de respuestas inmunitarias a las secuencias de AAV contenidas dentro del vector. Sin embargo, estos vectores pueden no obstante formularse de manera que permita la expresión de un transgén portado por los vectores para inducir una respuesta inmunitaria a un antígeno seleccionado. Por ejemplo, para promover una respuesta inmunitaria, el transgén puede expresarse a partir de un promotor constitutivo, el vector puede acompañarse de adyuvante como se describe en el presente documento y/o el vector puede ponerse en tejido en degradación.

20 Los ejemplos de transgenes inmunogénicos adecuados incluyen los seleccionados de una diversidad de familias virales. Los ejemplos de familias virales deseables contra las que sería deseable una respuesta inmunitaria incluyen la familia de picornavirus, que incluyen el género rinovirus, que son responsables de aproximadamente 50 % de los casos de resfriado común; el género enterovirus, que incluye poliovirus, coxsackievirus, ecovirus y enterovirus humanos tales como virus de la hepatitis A; y el género aphotavirus, que son responsables de la glosopedia, principalmente en animales no humanos. Dentro de la familia de virus picornavirus, los antígenos diana incluyen los VP1, VP2, VP3, VP4 y VPG. Otras familias virales incluyen los astrovirus y las familias de calcivirus. La familia de calcivirus abarca el grupo de virus Norwalk, que son un agente causante importante de la gastroenteritis epidémica. Otra familia viral más conveniente para su uso en la dirección de antígenos para inducir respuestas inmunitarias en seres humanos y animales no humanos es la familia de togavirus, que incluye los géneros alfavirus, que incluye virus Sindbis, virus del río Ross y encefalitis equina venezolana, oriental y occidental, y rubivirus, incluyendo virus de la rubéola. La familia de flaviviridae incluye virus del dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis de St. Luis y encefalitis transmitida por garrapatas. Otros antígenos diana pueden generarse a partir de la familia de hepatitis C o el coronavirus, que incluye varios virus no humanos tales como virus de la bronquitis infecciosa (aves de corral), virus gastroentérico transmisible porcino (cerdo), virus de la encefalomiелitis de hemaglutinina porcina (cerdo), virus de la peritonitis infecciosa felina (gato), coronavirus entérico felino (gato), coronavirus canino (perro) y coronavirus respiratorios humanos, que pueden provocar el resfriado común y/o hepatitis no A, B o C, y que incluyen la causa potencial del síndrome respiratorio agudo repentino (SARS). Dentro de la familia de coronavirus, los antígenos diana incluyen la glucoproteína E1 (también denominada proteína M o de matriz), E2 (también denominada proteína S o Spike), E3 (también denominada HE o hemaglutinina-elterosa) (no presentes en todos los coronavirus) o N (nucleocápsida). Otros antígenos más pueden dirigirse contra la familia de arterivirus y la familia de rabdovirus. La familia de rabdovirus incluye los géneros vesiculovirus (por ejemplo, Virus de la Estomatitis Vesicular) y el lisavirus general (por ejemplo, rabia). Dentro de la familia de rabdovirus, los antígenos adecuados pueden derivar de la proteína G o la proteína N. La familia filoviridae, que incluye virus de fiebres hemorrágicas tales como virus de Marburg y Ébola puede ser una fuente adecuada de antígenos. La familia de paramixovirus incluye virus paragripal de Tipo 1, virus paragripal de Tipo 3, virus paragripal bovino de Tipo 3, rubulavirus (virus de las paperas), virus paragripal de Tipo 2, virus paragripal de Tipo 4, virus de enfermedad de Newcastle (pollos), peste bovina, morbilivirus, que incluye sarampión y moquillo, y pneumovirus, que incluye el virus sincitial respiratorio. El virus de la gripe se clasifica dentro de la familia ortomixovirus y es una fuente adecuada de antígeno (por ejemplo, la proteína HA, la proteína N1). La familia de bunyavirus incluye los géneros bunyavirus (encefalitis de California, La Crosse), flebovirus (Fiebre del Valle del Rift), hantavirus (puremala es un virus de fiebre de hemahagina), nairovirus (enfermedad de las ovejas de Nairobi) y diversos bungavirus no asignados. La familia de arenavirus proporciona una fuente de antígenos contra LCM y virus de fiebre de Lassa. Otra fuente de antígenos es la familia de bornavirus. La familia de reovirus incluye los géneros reovirus, rotavirus (que provoca gastroenteritis aguda en niños), orbivirus y cultivirus (fiebre de garrapata de Colorado, Lebombo (seres humanos), encefalosis equina, lengua azul). La familia de retrovirus incluye la subfamilia oncorivirinal que abarca enfermedades humanas y veterinarias tales como virus de leucemia felina, HTLV I y HTLV II, lentivirinal (que incluye VIH, virus de inmunodeficiencia de simios, virus de inmunodeficiencia felina, virus de anemia infecciosa equina y espumavirinal). La familia de papovavirus incluye la sub-familia polioma virus (virus BKU y JCU) y la subfamilia papilomavirus (asociada con cánceres o progresión maligna de papiloma). La familia de adenovirus incluye virus (EX, AD7, ARD, O.B.) que provocan enfermedad respiratoria y/o enteritis. La familia de parvovirus incluye parvovirus felino (enteritis felina), panleucopeniavirus felina, parvovirus canino y parvovirus porcino. La familia de herpesvirus incluye la subfamilia alfaherpesvirinae, que abarca los géneros simplexvirus (HSV I, HSV II), varicelovirus (seudorrabia, varicela zóster) y la subfamilia betaherpesvirinae, que incluye los géneros citomegalovirus (HCMV, muromegalovirus) y la subfamilia gammaherpesvirinae, que incluye los géneros linfocriptovirus, VEB (linfoma de Burkitt), herpesvirus humano 6A, 6B y 7, herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi y herpesvirus de cercopitecino (virus B), rinotraqueítis infecciosa, virus de enfermedad de Marek y rhadinovirus. La familia de poxvirus incluye la subfamilia clordopoxvirane, que abarca los géneros ortopoxvirus (Variola mayor (viruela) y Vaccinia (viruela vacuna)), parapoxvirus, avipoxvirus, capripoxvirus, leporipoxvirus, suipoxvirus, y la subfamilia entomopoxvirinae. La familia de hepadnavirus incluye el virus de la Hepatitis B. Un virus

no clasificado que puede ser una fuente adecuada de antígenos es el virus de la Hepatitis delta, el virus de la Hepatitis E y priones. Otro virus que es una fuente de antígenos es el Virus Nipán. Otros fuentes virales más pueden incluir virus de enfermedad bursal infecciosa aviar y virus de síndrome respiratorio y reproductor porcino. La familia de alfavirus incluye virus de la arteritis equina y diversos virus de Encefalitis.

La presente invención también puede abarcar el uso de inmunógenos que son útiles para inmunizar a un ser humano o animal no humano contra otros patógenos incluyendo bacterias, hongos, microorganismos parasitarios o parásitos multicelulares que infectan a seres humanos y vertebrados no humanos, o de una célula de cáncer o célula tumoral. Los ejemplos de patógenos bacterianos incluyen cocos gram-positivos patógenos incluyendo neumococos; estafilococos (y las toxinas producidas por los mismos, por ejemplo, enterotoxina B); y estreptococos. Los cocos gram-negativos patógenos incluyen meningococos; gonococos. Los bacilos gram-negativos entéricos patógenos incluyen enterobacteriaceae; pseudomonas, acinetobacteria y eikenella; melioidosis; salmonella; shigella; haemophilus; moraxella; *H. ducreyi* (que provoca chancroide); especies de brucella (brucelosis); *Francisella tularensis* (que provoca tularemia); *Yersinia pestis* (peste) y otras yersinia (pasteurella); *Streptobacillus moniliformis* y spirillum; los bacilos gram-positivos incluyen *Listeria monocytogenes*; *Erysipelothrix rhusiopathiae*; *Corynebacterium diphtheria* (difteria); cólera; *B. anthracis* (carbunco); donovanosis (granuloma inguinal); y bartonellosis. Las enfermedades provocadas por bacterias anaerobias patógenas incluyen tétanos; botulismo (*Clostridium botulinum* y su toxina); *Clostridium perfringens* y su toxina épsilon; otros clostridios; tuberculosis; lepra; y otras micobacterias. Las enfermedades de espiroquetas patógenas incluyen sífilis; treponematosi; pian, pinta y sífilis endémica; y leptospirosis. Otras infecciones provocadas por bacterias patógenas superiores y hongos patógenos incluyen muermo (*Burkholderia mallei*); actinomicosis; nocardiosis; criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis; candidiasis, aspergillosis y mucormicosis; esporotricosis; paracoccidioidomicosis, petriellidiosis, torulopsosis, micetoma y cromomicosis; y dermatofitosis. Las infecciones por Rickettsia incluyen fiebre tifoidea, fiebre moteada de las Montañas Rocosas, fiebre Q (*Coxiella burnetti*), y viruela por Rickettsias. Los ejemplos de infecciones por micoplasmas y clamidias incluyen: *Mycoplasma pneumoniae*; linfogranuloma venéreo; psittacosis; e infecciones clamidiales perinatales. Los eucariotas patógenos abarcan protozoos patógenos y helmintos e infecciones producidos por los mismos incluyen: amebiasis; malaria; leishmaniosis; tripanosomiasis; toxoplasmosis; *Pneumocystis carinii*; *Trichans*; *Toxoplasma gondii*; babesiosis; giardiasis; triquinosis; filariasis; esquistosomiasis; nematodos; trematodos; e infecciones por cestodos (tenia).

Muchos de estos organismos y/o las toxinas producidas por los mismos se han identificado por el Centro de Control de Enfermedades [(CDC), Departamento de Salud y Servicios Humanos, Estados Unidos], como agentes que tienen potencial para su uso en ataques biológicos. Por ejemplo, algunos de esos agentes biológicos incluyen *Bacillus anthracis* (carbunco), *Clostridium botulinum* y su toxina (botulismo), *Yersinia pestis* (peste), variola mayor (viruela), *Francisella tularensis* (tularemia), fiebres hemorrágicas virales (filovirus [por ejemplo, Ébola, Marburg], y arenavirus [por ejemplo, Lassa, Machupo]), todos los cuales se clasifican en la actualidad como agentes de Categoría A; *Coxiella burnetti* (fiebre Q); especies de *Brucella* (brucelosis), *Burkholderia mallei* (muermo), *Burkholderia pseudomallei* (meloidosis), *Ricinus communis* y su toxina (toxina ricina), *Clostridium perfringens* y su toxina (toxina épsilon), especies de *Staphylococcus* y sus toxinas (enterotoxina B), *Chlamydia psittaci* (psittacosis), amenazas para la seguridad del agua (por ejemplo, *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*), fiebre tifoidea (*Rickettsia powazekii*) y encefalitis viral (alfavirus, por ejemplo, encefalitis equina venezolana; encefalitis equina oriental; encefalitis equina occidental); todos los cuales se clasifican en la actualidad como agentes de Categoría B; y virus Nipán y hantavirus, que se clasifican en actualidad como agentes de Categoría C. Además, otros organismos, que se clasifican de este modo o se clasifican de forma diferente, pueden identificarse y/o usarse para dicho fin en el futuro. Se entenderá fácilmente que los vectores virales y otras construcciones descritas en el presente documento son útiles para suministrar antígenos de estos organismos, virus, sus toxinas u otros productos secundarios, que prevendrán y/o tratarán la infección u otras reacciones adversas con estos agentes biológicos.

La administración de los vectores de la invención para suministrar inmunógenos contra la región variable de los linfocitos T induce una respuesta inmunitaria incluyendo CTL para eliminar los linfocitos T. En artritis reumatoide (RA), se han caracterizado varias regiones variables específicas de TCR que están implicadas en la enfermedad. Estas TCR incluyen V3, V14, V-17 y V-17. Por lo tanto, el suministro de una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos uno de estos polipéptidos inducirá una respuesta inmunitaria que se dirigirá a los linfocitos T indicados en RA. En esclerosis múltiple (MS), se han caracterizado varias regiones específicas variables de TCR que están implicadas en la enfermedad. Estas TCR incluyen V-7 y V-10. Por lo tanto, el suministro de una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos uno de estos polipéptidos inducirá una respuesta inmunitaria que se dirigirá a linfocitos T implicados en MS. En esclerodermia, se han caracterizado varias regiones variables específicas de TCR que están implicadas en la enfermedad. Estas TCR incluyen V-6, V-8, V-14 y V-16, V-3C, V-7, V-14, V-15, V-16, V-28 y V-12. Por lo tanto, el suministro de una molécula de ácido nucleico que codifica al menos uno de estos polipéptidos inducirá una respuesta inmunitaria que se dirigirá a linfocitos T implicados en la esclerodermia.

Por lo tanto, un vector viral recombinante derivado de rAAV de la invención proporciona un vehículo de transferencia génica que puede suministrar un transgén seleccionado a una célula hospedadora seleccionada *in vivo* o *ex vivo* incluso cuando el organismo tiene anticuerpos neutralizantes para una o más fuentes de AAV. En una realización, el rAAV y las células se mezclan *ex vivo*. En una realización, el rAAV y las células se mezclan *ex vivo*; las células infectadas se cultivan usando metodologías convencionales; y las células transducidas se vuelven a infundir en el

paciente.

Estas composiciones están particularmente bien adaptadas para el suministro génico para fines terapéuticos y para inmunización, incluyendo inducción de inmunidad protectora. Además, las composiciones de la invención también pueden usarse para la producción de un producto génico deseado *in vitro*. Para la producción *in vitro*, puede obtenerse un producto deseado (por ejemplo, una proteína) a partir de un cultivo deseado después de la transfección de células hospedadoras con un rAAV que contiene la molécula que codifica el producto deseado y cultivar el cultivo celular en condiciones que permiten la expresión. El producto expresado puede después purificarse y aislarse, según se desee. Se conocen por los expertos en la materia técnicas adecuadas para transfección, cultivo celular, purificación y aislamiento.

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos y realizaciones de la invención.

EJEMPLO 1 – Análisis computacional de secuencias de AAV de primate

A. Recogida de tejidos de primate

Se han descrito previamente fuentes de tejidos de primate no humano [N. Muzyczka, K. I. Berns, en Fields Virology D. M. Knipe, P. M. Howley, Eds. (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2001), vol. 2, pp. 2327-2359]. Se recogieron tejidos humanos de procedimientos quirúrgicos o examen post-mortem o donantes de órganos a través de dos proveedores de tejidos humanos nacionales principales, Cooperative Human Tissue Network (CHTN) y National Disease Research Interchange (NDRI). Los tejidos humanos usados para este estudio comprendían 18 tipos tisulares diferentes que incluían colon, hígado, pulmón, bazo, riñón, cerebro, intestino delgado, médula ósea, corazón, ganglios linfáticos, músculo esquelético, ovario, páncreas, estómago, esófago, cuello uterino, testículo y próstata. Las muestras tisulares vinieron de un grupo de diversos individuos de distinto sexo, razas (caucásicos, afroamericanos, asiáticos e hispanos) y edades (23 – 83 años). Entre 259 muestras de 250 individuos analizados, aproximadamente el 28 % de los tejidos se asociaron con patología.

B. Detección y aislamiento de secuencias de AAV

Se extrajeron ADN celulares totales de tejidos de primate humano y no humano como se ha descrito previamente [R. W. Atchison, *et al.*, Science 194, 754-756 (1965)]. La prevalencia molecular y distribución tisular de AAV en seres humanos se determinó mediante PCR de cap de longitud completa o identificación usando los cebadores y condiciones que fueron similares a los usados para el análisis de primates no humanos. Se desplegó la misma estrategia de clonación de PCR usada para el aislamiento y caracterización de una familia expandida de AAV en primates no humanos en el aislamiento de AAV de tejidos humanos seleccionados. Brevemente, se amplificó un fragmento de 3,1 kb que contenía una parte de la secuencia de rep y cap de longitud completa a partir del ADN tisular por PCR y se clonó con Topo (Invitrogen). Los clones de AAV humanos se analizaron inicialmente por mapeo de restricción para ayudar a identificar la diversidad de secuencias de AAV, que se sometieron posteriormente a análisis de secuencia completo por SeqWright (SeqWright, Houston, TX) con una precisión del 99,9 %. Se caracterizaron un total de 67 clones de cápsidas aislados de tejidos humanos (hu.1 – hu.67). A partir de tejidos de primate no humanos, se secuenciaron 86 clones de cap, entre los 70 clones fueron de macacos rhesus, 6 clones de macacos cynomolgus, 3 clones de macacos de cola de cerdo, 2 clones de un babuino y 5 clones de un chimpancé.

C. Análisis de secuencias de AAV

A partir de todas las secuencias contiguas, se analizaron fases abiertas de lectura (ORF) de proteína viral de la cápsida de AAV (vp1). Las secuencias de proteína VP1 de la cápsida de AAV se alinearon con el programa ClustalX1.81™ [H. D. Mayor, J. L. Melnick, Nature 210, 331-332 (1966)] y se produjo un alineamiento de ADN en fase con el paquete de software BioEdit™ [U. Bantel-Schaal, H. Zur Hausen, Virology 134, 52-63 (1984)]. Las filogenias se infirieron con el MEGA™ v2.1 y el paquete TreePuzzle™. Se usaron algoritmos de Unión de Vecinos, Máxima Parsimonia y Máxima Probabilidad [M. Nei, S. Kumar, Molecular Evolution and Phylogenetics (Oxford University Press, Nueva York, 2000); H. A. Schmidt, K. Strimmer, M. Vingron, A. von Haeseler, Bioinformatics 18, 502-4 (Mar, 2002); N. Saitou, M. Nei, Mol Biol Evol 4, 406-25 (jul, 1987)] para confirmar agrupamiento similar de secuencias en grupos monofiléticos.

Los clados se definieron después a partir de un árbol filogenético de Unión de Vecinos de todas las secuencias proteicas. Las distancias de aminoácidos se estimaron haciendo uso de la corrección de Poisson. Se realizó análisis de Bootstrap con 1000 repeticiones. Las secuencias se consideraron monofiléticas cuando tuvieron un nodo de conexión a una distancia genética de 0,05. Un grupo de secuencias que se originaban de 3 o más fuentes se consideró un clado. La filogenia de AAV se evaluó adicionalmente con respecto a pruebas de recombinación a través de un análisis secuencial. La homoplasia se exploró por implementación del algoritmo de Descomposición Dividido [H. J. Bandelt, A. W. Dress, Mol Phylogenet Evol 1, 242-52 (Sep. 1992)]. Las divisiones que se seleccionaron de esta manera se analizaron adicionalmente después con respecto a recombinación haciendo uso del algoritmo de Bootscan en el software Simplot [M. Nei y S. Kumar, Molecular Evolution and Phylogenetics (Oxford University Press, Nueva York, 2000)]. Se usó una ventana deslizante de 400 nt (10 nt/etapa) para obtener 100

árboles de unión de vecinos de repetición de bootstrap. Posteriormente, se infirieron las filogenias de Descomposición de División y de Unión de Vecinos a partir de los fragmentos de recombinación potenciales. Las mejoras significativas de los valores de bootstrap, reducción de divisiones y reagrupamiento de las secuencias híbridas con sus fuentes parentales se consideraron el criterio de recombinación.

Varias secuencias de cap diferentes amplificadas a partir de 8 sujetos humanos diferentes mostraron relación filogenética con AAV2 (5') y AAV3 (3') en torno a un punto de rotura común en la posición 1400 de la secuencia de ADN de Cap, coherente con la recombinación y la formación de un virus híbrido. Esta es la región general del gen cap en el que se detectó recombinación a partir de aislados de un ganglio linfático mesentérico de un macaco rhesus [Gao *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 100, 6081-6086 (13 de mayo de 2002)]. Se realizó un ensayo Z basado en codones general para selección implementando el método de Neib-Gojabori [R. M. Kotin, Hum Gene Ther 5, 793-801 (jul, 1994)].

Los análisis filogenéticos se repitieron excluyendo los clones que se identificaron positivamente como híbridos. En este análisis, se incluyeron los AAV de ganso y aviar como grupos exteriores [(I. Bossis, J. A. Chiorini, J Virol 77, 6799-810 (jun. 2003)]. La Figura 1 es un árbol de unión de vecinos; se obtuvieron relaciones similares usando parsimonia máxima y análisis de probabilidades máximas.

Este análisis demostró 11 grupos filogenéticos, que se resumen en la Tabla 1. El origen de especie de los 6 clados de AAV y 5 clones de AAV individuales (o conjunto de clones) se representa por el número de fuentes de las que se recuperaron las secuencias en la toma de muestras. El número total de secuencias reunidas por especie y por agrupamiento se muestra entre paréntesis. Las referencias para secuencias previamente descritas por clado están en la columna derecha. Rhesus – macacos rhesus; cyno – macacos cynomolgus; chimp – chimpancés; cola de cerdo – macacos de cola de cerdo.

Tabla 1
Clasificación del número de fuentes (secuencias) por especie y por clado o clon

Clado/representativo	Humano	Rhesus	Cyno	Babuino	Chimp	Cola de cerdo
A / AAV1 (AAV6)	3(4)					
B / AAV2	12(22)					
C / AAV2-AAV3 híbrido	8(17)					
D / AAV7		5(10)	5(5)			
E / AAV8	7(9)	7(16)			1(2)	1(3)
F / AAV9	3(3)					
<u>Clones</u>						
AAV3						
AAV4		1(3)				
AAV5						
Ch.5					1(1)	
Rh.8		2(2)				

Ya que, como se ha indicado anteriormente, la recombinación no se implementa en los algoritmos filogenéticos convencionales usados, para construir un árbol filogenético apropiado, esas secuencias se excluyeron del análisis, de lo que se estableció su ascendencia recombinante. Un análisis de unión de vecinos de todas las secuencias no recombinadas se representa en paralelo con los clados que sí evolucionaron haciendo uso de la recombinación. Se generó un resultado similar con el algoritmo diferente usado y con la secuencia de nucleótidos como aportación.

Se realizaron experimentos adicionales para evaluar la relación de parentesco filogenético con respecto a la función como se mide por actividad serológica y tropismo, como se describe en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 2 – Análisis serológico de AAV humanos nuevos

El último clado obtenido como se ha descrito en el ejemplo precedente se derivó de aislados de 3 seres humanos y no contenía un serotipo previamente descrito. Se generaron antisueros policlonales contra un miembro representativo de este clado y se realizó un estudio exhaustivo de reactividad cruzada serológica entre los serotipos previamente descritos. Esto mostró que el nuevo clado humano es serológicamente distinto de los otros serotipos conocidos y por tanto se denomina Clado F (representado por AAV9).

Se generaron anticuerpos policlonales de conejo contra los serotipos de AAV 1-9 por inoculación intramuscular de los animales con 1×10^{13} copias de genoma de cada uno de los vectores de AAV junto con un volumen igual de adyuvante incompleto de Freund. Las inyecciones se repitieron el día 34 para reforzar los títulos de anticuerpo. La reactividad cruzada serológica entre AAV 1-9 se determinó evaluando el efecto inhibidor de antisueros de conejo en la transducción de células 293 por vectores que portaban un gen indicador (AAVCMVEGPF, que porta proteína

5 verde fluorescente potenciada) pseudotipado con cápsidas derivadas de diferentes de fuentes de AAV. La transducción de 84-31 células por vectores AAVCMVEGPF se evaluó con un microscopio UV. En la evaluación de las relaciones serológicas entre dos AAV, se ensayó la capacidad de sueros tanto heterólogos como homólogos para neutralizar los vectores de cada AAV. Si la neutralización por el suero fue al menos 16 veces menor contra vectores heterólogos que frente a vectores homólogos de una manera recíproca, los dos AAV se consideran serotipos distintos. Los títulos de neutralización se definieron como se ha descrito previamente [(G. P. Gao *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A 99, 11854-9 (3 sep, 2002)].

Tabla 2

Evaluación serológica de nuevos vectores de AAV											
Pseudotipos de vector usados en el ensayo de neutralización											
de conejo inmunizado con:	AAV2/1	AAV2/2	AAV2/3	AAV2/4	AAV2/5	AAV2/6	AAV2/7	AAV2/8	AAV2/9		
AAV2/1	1/163.840	Sin NAB	Sin NAB	Sin NAB	1/40.960	1/40.960	1/40	Sin NAB	Sin NAB		
AAV2/2	1/80	1/81.920	1/5.120	1/20	Sin NAB	1/80	1/40	1/40	Sin NAB		
AAV2/3	1/1.280	1/2.560	1/40.960	1/20	1/40	1/2.560	1/1.280	1/1.280	Sin NAB		
AAV2/4	1/20	Sin NAB	Sin NAB	1/1.280	1/40	Sin NAB	Sin NAB	Sin NAB	1/40		
AAV2/5	1/20.480	Sin NAB	1/80	Sin NAB	1/163.840	1/5.120	1/40	Sin NAB	Sin NAB		
AAV2/6	1/81.920	Sin NAB	1/640	1/40	1/40	1/327.680	1/40	Sin NAB	1/40		
AAV2/7	1/1.280	1/640	1/1.280	1/20	Sin NAB	1/1.280	1/163.840	1/5.120	1/80		
AAV2/8	1/20	1/1.280	1/1.280	Sin NAB	1/20	Sin NAB	1/640	1/327.680	1/2.560		
AAV2/9	Sin NAB	Sin NAB	Sin NAB	Sin NAB	Sin NAB	Sin NAB	1/20	1/640	1/20.480		

Estos datos confirman los agrupamientos filogenéticos de los diferentes clones y clados excepto por la reactividad serológica no anticipada de los serotipos de AAV5 y AAV1 estructuralmente distintos (es decir, la relación de título heterólogo/homólogo fue de 1/4 y 1/8 en valoraciones recíprocas).

5 El resultado indicó además que AAVhu.14 tenía una propiedad serológica distinta y no tenía reactividad cruzada significativa con antisueros generados a partir de cualquier serotipo de AAV conocido. La singularidad serológica de AAVhu.14 se apoyó adicionalmente por su carácter único en la estructura de la cápsida que compartía menos del 85 % de identidad de secuencia de aminoácidos con todos los otros serotipos de AAV comparados en este estudio. Esos hallazgos proporcionaron la base para que los inventores nombraran AAVhu.14 como un nuevo serotipo, AAV9.

EJEMPLO 3 – Evaluación de AAV de primate como vectores de transferencia génica

15 Los tropismos biológicos de AAV se estudiaron generando un vector pseudotipado en el que los genomas de AAV recombinantes que expresan GFP o el gen indicador secretado α -1 antitripsina (A1AT) se empaquetaron con cápsidas derivadas de diversos clones y un miembro representativo de cada clado de AAV de primate para comparación. Por ejemplo, los datos obtenidos de AAV1 se usaron para representar el Clado A, seguido de AAV2 para el Clado B, Rh.34 para AAV4, AAV7 para el Clado D, AAV8 para el Clado E, y AAVHu.14 para el Clado F. AAV5, AAVCh.5 y AAVRh.8 permanecen como genotipos de AAV individuales para la comparación.

20 Los vectores se evaluaron con respecto a eficacia de transducción *in vitro*, basándose en la transducción de GFP, y eficacia de transducción *in vivo* en hígado, músculo o pulmón (Fig. 4).

A. *In Vitro*

25 Se usaron vectores que expresaban proteína verde fluorescente potenciada (EGFP) para examinar su eficacia de transducción *in vitro* en 84-31 células y para estudiar sus propiedades serológicas. Para análisis funcional, se midió la transducción *in vitro* de diferentes vectores de AAVCMVEGFP en 84-31 células que se sembraron en una placa de 96 pocillos y se infectaron con vectores AAVCMVEGFP pseudotipados a una MOI de 1×10^4 GC por célula. Los vectores de AAV se pseudotiparon con cápsidas de AAV 1, 2, 5, 7, 8 y 6 otros nuevos AAV (Ch.5, Rh.34, Cy5, rh.20, Rh.8 y AAV9) usando la técnica descrita en G. Gao *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A 99, 11854-9 (3 sep, 2002). La eficacia de transducción de EGFP relativa se puntuó como 0, 1, 2 y 3 correspondiente a 0-10 %, 10-30 %, 30-70 % y 70-100 % de células verdes estimadas usando un microscopio de UV a las 48 horas después de la infección.

35 B. *In Vivo*

Para estudios *in vivo*, se seleccionó α -antitripsina humano (A1AT) como un gen indicador sensible y cuantitativo en los vectores y se expresó bajo el control del promotor de β -actina de pollo potenciada por CMV. El empleo del promotor de CB permite conseguir altos niveles de transferencia génica de A1AT no específica y constitutiva de tejido y también permite el uso de la misma preparación de vector para estudios de transferencia génica en cualquier tejido de interés. Se trataron ratones desnudos NCR de cuatro a seis semanas de edad con nuevos vectores de AAV (AAVCBhA1AT) a una dosis de 1×10^{11} copias de genoma por animal a través de inyecciones intraportal, intratraqueal e intramuscular para transferencia génica dirigida al hígado, pulmón y músculo, respectivamente. Las muestras de suero se recogieron en diferentes puntos temporales después de la transferencia génica y se determinaron las concentraciones de A1AT por un ensayo basado en ELISA y se puntuaron como 0, 1, 2 y 3 en relación con diferentes niveles de A1AT en suero el día 28 después de la transferencia génica, dependiendo de la vía de administración del vector (Hígado: 0 = A1AT < 400 ng/ml, 1 = A1AT 400-1000 ng/ml, 2 = A1AT 1000-10.000 ng/ml, 3 = A1AT > 10.000 ng/ml; Pulmón: 0 = A1AT < 200 ng/ml, 1 = A1AT 200-1000 ng/ml, 2 = A1AT 1000-10.000 ng/ml, 3 = A1AT > 10.000 ng/ml; Músculo: 0 = A1AT < 100 ng/ml, 1 = A1AT 100-1000 ng/ml, 2 = A1AT 1000-10.000 ng/ml, 3 = A1AT > 10.000 ng/ml).

Un AAV humano, clon 28.4/hu.14 (ahora nombrado AAV9), tiene la capacidad de transducir hígado a una eficacia similar a AAV8, pulmón 2 log mejor que AAV5 y músculo superior a AAV1, mientras que el rendimiento de otros dos clones humanos, 24.5 y 16.12 (hu.12 y hu.13) fue marginal en los 3 tejidos diana. El clon N721.8 (AAVRh.43) también tiene alto rendimiento en los tres tejidos.

Para analizar adicionalmente la eficacia de transferencia génica de AAV9 y rh 43 en comparación con la de marcadores para el hígado (AAV8), pulmón (AAV5) y músculo (AAV1), se llevó a cabo un experimento de respuesta a dosis. Ambos nuevos vectores demostraron al menos 10 veces más transferencia génica que AAV1 en el músculo, un rendimiento similar a AAV8 en el hígado y 2 log más eficaz que AAV5 en el pulmón.

Un grupo de AAV demostró que había surgido una transferencia génica eficaz en los 3 tejidos que era similar o superior al rendimiento de su marcador en cada tejido. Hasta la fecha, 3 AAV nuevos han entrado en esta categoría, dos de rhesus (rh10 y 43) y uno de ser humano (hu.14 o AAV9). Una comparación directa de la eficacia de transferencia génica relativa de esos 3 AAV con sus marcadores en el hígado, pulmón y músculo murino sugiere que algunos AAV de primates con el mejor ajuste podrían haber evolucionado a partir de selección biológica rigurosa y

evolución como “súper” virus. Estos son particularmente adecuados para aplicaciones de transferencia génica.

C. Perfiles de Actividad Biológica

5 Se demostraron perfiles únicos de actividad biológica, con respecto a la eficacia de transferencia génica, para los diferentes AAV con concordancia sustancial dentro de miembros de un conjunto de clones o clado. Sin embargo, la transducción *in vitro* no predijo la eficacia de transferencia génica *in vivo*. Un algoritmo para comparar la actividad biológica entre dos pseudotipos de AAV diferentes se desarrolló basándose en la puntuación relativa del nivel de expresión de transgén y un análisis acumulativo de diferencias.

10 Las diferencias acumulativas de las puntuaciones de transferencia génica *in vitro* e *in vivo* entre pares de AAV se calcularon y se presentaron en la tabla (ND = no determinado) de acuerdo con la siguiente fórmula. Diferencia funcional acumulativa con respecto a puntuaciones entre los vectores A y B = (A – B) *in vitro* + de pulmón (A – B) + de hígado (A – B) + de músculo (A – B). Cuanto más pequeño sea el número, más similar en su función son los AAV. En el área sombreada en gris, el porcentaje de diferencia en la secuencia se representa en cursiva y negrita. El porcentaje de diferencia en la estructura de cap se determinó dividiendo el número de diferencias de aminoácidos después de una delección por pares de huecos en 750, la longitud del alineamiento de secuencia de proteínas VP1.

AAV1	AAV2	AAV3	Ch.5	AAV4	AAV5	AAV7	AAV8	Rh,8	AAV9	
AAV1	0	5	ND	4	4	4	2	4	5	4
AAV2	16,3	0	ND	3	2	4	7	7	6	9
AAV3	13,2	12,3	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ch,5	15,5	10,5	11,5	0	2	4	6	6	5	8
AAV4	33,7	36,7	34,8	34,9	0	2	7	6	5	8
AAV5	39,1	38,8	38,5	38,4	42,7	0	4	4	3	6
AAV7	14,1	16,7	14,9	15,6	33,2	38,5	0	2	3	2
AAV8	15,6	16,4	14	15,6	33,2	38,9	11,6	0	1	2
Rh,8	14,1	15,2	14,3	14,4	33,7	39,6	12,1	8,8	0	3
AAV9	17,2	17,3	15,6	14,8	34,5	39,7	17,5	14,3	12,5	0

20 Estos estudios apuntan a varios problemas relevantes para el estudio de parvovirus en seres humanos. La prevalencia de secuencias de AAV endógenas en una amplia serie de tejidos humanos sugiere que las infecciones naturales con este grupo de virus son bastante comunes. La amplia distribución tisular de secuencias virales y la detección frecuente en hígado, bazo e intestino indican que la transmisión se produce mediante el tracto gastrointestinal y que la viremia puede ser una característica de la infección.

25 La enorme diversidad de secuencias presentes en primates tanto humanos como no humanos tiene correlación funcional con respecto a tropismo y serología, lo que sugiere que está conducida por presiones biológicas reales tales como escape inmunitario. Claramente, la recombinación contribuye a esta diversidad como se demuestra por el segundo clado humano más común, que es un híbrido de dos AAV previamente descritos.

30 La inspección de la topología del análisis filogenético revela información acerca de la relación entre la evolución del virus y su restricción de hospedador. El género completo de dependovirus parece derivar de AAV aviar lo que es coherente con Lukashov y Goudsmit [(V. V. Lukashov, J. Goudsmit, J Virol 75, 2729-40 (mar, 2001)]. Los aislados de AAV4 y AAV5 divergieron pronto a partir del desarrollo posterior de los otros AAV. El siguiente nodo importante divide la especie en dos grupos monofiléticos principales. El primer grupo contiene clones aislados solamente de seres humanos e incluye el Clado B, clon de AAV3, Clado C y Clado A; la única excepción de la restricción de especies de este grupo es el clon individual de chimpancés, denominado ch.5. El otro grupo monofilético, que representa los miembros restantes del género, deriva de primates tanto humanos como no humanos. Este grupo incluye el Clado D y el clon rh.8, que se aislaron exclusivamente de macacos, y el Clado F, que es específico humano. El clado restante dentro de este grupo (es decir, Clado E) tiene miembros tanto de seres humanos como varias especies de primates no humanos lo que sugiere la transmisión de este clado a través de barreras de especies. Resulta interesante que las estructuras de cápsida de miembros de Clado E aislados de algunos seres humanos son esencialmente idénticas a algunos de los primates no humanos, lo que indica que se ha producido muy poca adaptación a hospedador. El análisis de la biología de vectores derivados de AAV8 demostró un amplio intervalo de tropismo tisular con altos niveles de transferencia génica, lo que es coherente con un intervalo de infecciosidad más promiscuo, y puede explicar su aparente zoonosis. Se observó para el Clado F un intervalo y eficacia de transferencia génica aún mayores, lo que destaca el potencial de transmisión de especies cruzada, que hasta la fecha no se ha detectado.

50 La presencia de AAV latentes ampliamente diseminados a lo largo de seres humanos y primates no humanos y su predisposición aparente para recombinar y para cruzar barreras de especies plantea problemas importantes. Esta combinación de acontecimientos tiene potencial para conducir a la aparición de nuevos agentes infecciosos con virulencia modificada. La evaluación de este potencial está confundida por el hecho de que las secuelas clínicas de las infecciones por AAV en primates aún no se han definido. Además, la alta prevalencia de secuencias de AAV en el hígado puede contribuir a diseminación del virus en la población humana en la situación de trasplante de hígado

alogénico y xenogénico. Finalmente, el hallazgo de AAV endógenos en seres humanos tiene implicaciones en el uso de AAV para terapia génica humana. El hecho de que AAV de tipo silvestre es tan prevalente en primates sin haberse asociado nunca con un tumor maligno sugiere que no es particularmente oncogénico. De hecho, se ha mostrado que la expresión de genes de rep de AAV suprime la transformación [P. L. Hermonat, *Virology* 172, 253-61 (sep, 1989)].

EJEMPLO 4 – Vector de AAV 2/9 para el Tratamiento de Enfermedad de las Vías Respiratorias de Fibrosis Quística

Hasta la fecha, la transferencia génica de CFTR al pulmón para el tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias CF se ha limitado por escaso rendimiento del vector combinado con las barreras significativas que el epitelio de las vías respiratorias plantea para la transferencia génica eficaz. El genoma de AAV2 empaquetado en la cápsida de AAV9 (AAV2/9) se comparó con AAV2/5 en diversos sistemas de modelo de las vías respiratorias.

Se instiló por vía intranasal una única dosis de 50 μ l de 1×10^{11} copias del genoma (gc) de AAV2/9 que expresan el gen de la β -galactosidasa dirigida al núcleo (nLacZ) o el gen de la proteína verde fluorescente (GFP) bajo el control transcripcional del promotor de β -actina de pollo en ratones desnudos y también C57B1/6. Veintiún días después, el pulmón y la nariz se procesaron con respecto a expresión génica. En animales de control transducidos con AAV2/9-GFP, no se vieron células positivas para LacZ. AAV2/9-nLacZ se transdujo con éxito principalmente a las vías respiratorias, mientras que AAV2/5-nLacZ se transdujo principalmente en los alvéolos y algunas vías respiratorias. A través del epitelio de las vías respiratorias nasales, tanto AAV2/5 como AAV2/9 transdujeron células epiteliales no ciliadas y ciliadas.

Los promotores específicos de células epiteliales se evalúan en la actualidad para mejorar la dirección a las células de las vías respiratorias *in vivo*. Basándose en los hallazgos *in vivo*, la eficacia de transferencia génica de AAV2/9 a células epiteliales de las vías respiratorias humanas se ensayó a continuación. Se aislaron células epiteliales de las vías respiratorias de tráquea y los bronquios humanos y se cultivaron en interfaz de aire-líquido (ALI) en soportes de membrana recubiertos con colágeno. Una vez que las células se polarizaron y se diferenciaron, se transdujeron con AAV2/9 o AAV2/5 que expresaban GFP desde el lado apical así como el basolateral. Tanto AAV2/5 como AAV2/9 tuvieron éxito en la transducción de células epiteliales desde la superficie basolateral. Sin embargo, cuando se aplicó a la superficie apical AAV2/9 dio como resultado un aumento de 10 veces del número de células transducidas en comparación con AAV2/5. En la actualidad, el rendimiento de transferencia génica de AAV2/9 en los pulmones y las vías respiratorias nasales de primates no humanos se está evaluando.

Este experimento demuestra que AAV2/9 puede transducir de forma eficaz las vías respiratorias de pulmón murino y células epiteliales de las vías respiratorias humanas bien diferenciadas cultivadas en ALI.

EJEMPLO 5 – Comparación de inyección directa de AAV1 (2/1) y AAV9 (2/9) en corazones de ratas adultas

Dos ratas adultas (de 3 meses de edad) recibieron una única inyección de 5×10^{11} partículas de AAV2/1 o AAV2/9 en el ventrículo izquierdo.

Los resultados fueron espectaculares, observándose significativamente más expresión en el corazón de rata adulto con los vectores de AAV2/9 en comparación con AAV2/1, como se evaluó con histoquímica de lacZ. AAV2/9 también muestra transferencia génica superior en corazón de ratón neonatal.

EJEMPLO 6 – Vector de AAV2/9 para Terapia Génica de Hemofilia B

En este estudio, se muestra que los vectores de AAV 2/9 son vectores más eficaces y menos inmunogénicos para terapia génica dirigida tanto a hígado como a músculo para hemofilia B que las fuentes de AAV tradicionales.

Para un enfoque dirigido a hígado, se realizó evaluación del vector pseudotipado AAV2/9 en modelos hemofílicos de ratón y perro. En ratones con hemofilia B inmunocompetentes (en fondo de C57BL/6), se han conseguido niveles superfisiológicos a largo plazo de Factor IX canino (cFIX, 41-70 μ g/ml) y tiempo de tromboplastina parcial activada acortada (aPTT) después de la inyección intraportal de 1×10^{11} copias del genoma (GC)/ratón de vectores de AAV2/7, 2/8 y 2/9 en los que el cFIX se expresa bajo un promotor específico de hígado (LSP) y elemento sensible post-transcripcional de hepatitis B de marmota (WPRE). Una dosis 10 veces menor (1×10^{10} GC/ratón) del vector de AAV2/8 generó un nivel normal de cFIX y un tiempo de aPTT. En perros con hemofilia B de la Universidad de Carolina del Norte (UNC), se ha demostrado previamente que la administración de un vector de AAV2/8 en un perro previamente tratado con un vector de AAV2 fue exitosa; la expresión de cFIX alcanzó un máximo a 10 μ g/ml el día 6 después de la 2ª inyección intraportal (dosis = 5×10^{12} GC/kg), después se redujo gradualmente y se estabilizó a aproximadamente 700 ng/ml (16 % del nivel normal) a lo largo del estudio (1 1/2 año). Este nivel fue aproximadamente 3 veces mayor que el de un perro con hemofilia B que recibió una única inyección de AAV2-cFIX a la dosis similar. Recientemente, se inyectaron a dos perros con hemofilia B sin tratamiento previo vectores de AAV2/8 por vía intraportal a la dosis de $5,25 \times 10^{12}$ GC/kg. Los niveles de cFIX en un perro (macho) alcanzaron el 30 % del nivel normal (1,5 μ g/ml) diez semanas después de la inyección y se ha mantenido a 1,3-1,5 μ g/ml, mientras

que el segundo perro (hembra) mantuvo la expresión de cFIX a aproximadamente el 10 % del nivel normal. El tiempo de coagulación de sangre completa (WBCT) y aPTT se acortaron ambos después de la inyección, lo que sugiere que el antígeno era biológicamente activo. Las enzimas hepáticas (aspartato amino transferasa (SGOT), alanina amino transferasa (SGPT)) en ambos perros permanecieron en el intervalo normal después de la cirugía. Estos AAV también se evaluaron con respecto a terapia génica dirigida a músculo de la hemofilia B. AAV-CMV-cFIX-WPRE [un AAV que porta cFIX bajo el control de un promotor de CMV y que contiene el WPRE] empaquetado con seis fuentes de AAV diferentes se comparó en ratones con hemofilia B inmunocompetentes (en fondo de C57BL/6) después de inyección intramuscular a la dosis de 1×10^{11} GC/ratón. Se controló la expresión génica de cFIX y la formación de anticuerpos. Se detectó mayor expresión en el plasma de los ratones a los que se inyectaron vectores de AAV2/8 (1460 ± 392 ng/ml el día 42), seguido de AAV2/9 (773 ± 171 ng/ml el día 42) y AAV2/7 (500 ± 311 ng/ml el día 42). Los niveles se mantuvieron durante 5 meses. Sorprendentemente, la expresión de cFIX por AAV2/1 varió de 0 a 253 ng/ml (promedio: 66 ± 82 ng/ml). Se detectó inhibidor anti-cFIX (IgG) en algunos de los ratones a los que se inyectó AAV2/1. Los niveles de expresión de cFIX en estos ratones se correlacionaron bien con los niveles inhibidores. Se realizó exploración adicional de la formación de inhibidores en muestras el día 28 para todos los AAV. Los ratones con hemofilia B mostraron mayor formación de inhibidores contra AAV2/2, seguido de AAV2/5 y AAV2/1. Solamente se detectaron inhibidores de nivel bajo y esporádicos en animales a los que se inyectó AAV2/7, AAV2/8 y AAV2/9. Por lo tanto, se muestran las ventajas de los nuevos vectores de AAV de serotipo 2/9 para terapia génica dirigida a músculo para hemofilia B como vectores más eficaces y seguros sin inducir ninguna formación de anticuerpo anti-FIX significativa.

EJEMPLO 7 – Vectores de Rh.43

A. Comparación del vector de expresión A1AT basado en AAVrh.43 con AAV8 y AAV9 en transferencia génica dirigida a hígado de ratón

AAVrh.43, que pertenece al Clado E por vector de análisis filogenético se comparó con AAV8 y AAV9 con respecto a niveles de hA1AT después de la infusión intraportal al hígado de ratón. Más particularmente, los vectores AAVrh.43, AAV2/8 y AAV2/9 pseudotipados se compararon en transferencia génica dirigida a hígado de ratón. Los vectores pseudotipados a las dosis de 1×10^{11} GC, 3×10^{10} GC y 1×10^{10} GC por animal se administraron a ratones C57BL/6 de 4-6 semanas de edad por vía intramuscular. Se recogieron muestras de suero de animales el día 28 después de la infusión del vector para el ensayo de anti-tripsina alfa 1 humano (hA1AT).

Los datos indicaron que el vector de AAVrh.43 tenía de hecho un rendimiento similar al de AAV9 en el modelo de ratón.

B. Transferencia génica de LacZ diana nuclear a hígado y músculo de ratón mediado por vectores de AAV pseudotipados

Los vectores basados en AAV9 y AAVrh.43 se compararon con vectores basados en AAV1 y AAV2. Los vectores se inyectaron a una dosis de 1×10^{11} GC por ratón bien por vía intraportal para dirigirse al hígado o bien por vía intramuscular al músculo tibial anterior derecho de ratones C57BL/6 por vía intramuscular. Los animales se sacrificaron el día 28 después de la transferencia génica y los tejidos de interés se recogieron para tinción histoquímica con X-gal.

El vector de AAVrh.43 demostró eficacia de transferencia génica que era cercana a AAV9 pero al menos 5 veces mayor que AAV1. La propiedad de AAVrh.43 se analizó adicionalmente tanto en hígado como en músculo usando el gen de LacZ diana nuclear como un indicador para visualizar la extensión de la transferencia génica de forma histoquímica.

C. Comparación del vector de expresión de A1AT basado en AAVrh.43 con AAV5 en transferencia génica dirigida a pulmón de ratón

Un vector basado en rh.43 también demostró una potencia de transferencia génica estupenda en tejido pulmonar. Se administraron diferentes dosis (1×10^{10} , 3×10^{10} y 1×10^{11} GC por animal) de vectores pseudotipados a pulmones de ratones C57BL/6 de 4-6 semanas de edad por vía intratraqueal. Se recogieron muestras de suero de animales en diferentes puntos temporales para el ensayo de hA1AT.

Este vector se comparó con AAV5 a diferentes dosis con respecto a niveles de hA1AT detectado de forma sistemática después de la instilación intratraqueal al pulmón de ratón. Los datos indicaron que este nuevo vector era al menos 100 veces más eficaz que AAV5 en el modelo de ratón.

EJEMPLO 8 – Nuevos vectores basados en AAV humano en modelos de ratón para transferencia génica dirigida a hígado y pulmón

Los clones humanos, AAVhu.37, AAVhu.41 y AAVhu.47 se pseudotiparon y se examinaron respecto a la potencia de transferencia génica en tejidos de ratón. Los vectores de AAVCBA1AT pseudotipados con cápsidas de hu.37, hu.41

5 y hu.47 se prepararon usando los métodos descritos en el presente documento y se administraron a ratones C57BL/6 de 4-6 semanas de edad a través de inyecciones intraportales e intratraqueales. Se recogieron muestras de suero de animales el día 14 después de la inyección del vector para el ensayo de hA1AT, que se realizó de acuerdo con técnicas publicadas. AAVhu.47 pertenece a la familia de AAV2 (clado B) AAV2 y se aisló de una muestra de médula ósea humana. AAVhu.37 y AAVhu.41 vienen de un tejido de testículo humano y una muestra de médula ósea humana respectivamente. Filogenéticamente, quedan en el clado de AAV 8 (clado E).

10 El análisis de A1AT en suero de animales inyectados indicó que AAV hu.41 y AAV hu.47 rindieron poco en los tres tejidos ensayados. Sin embargo, la potencia de transferencia génica del vector derivado de AAVhu.37 fue similar a la de AAV8 en hígado y AAV9 en pulmón.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones particularmente preferidas, se apreciará que pueden realizarse modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un virus adeno-asociado recombinante que comprende una cápsida de AAV que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEC ID N°: 95 (AAVpi.2) o una cápside de AAV funcional que tiene al menos una identidad de 99% con la misma, en el que el AAV comprende además un minigén que tiene repeticiones terminales invertidas de AAV y un gen heterólogo unido operativamente con secuencias reguladoras que dirigen su expresión en una célula hospedadora neuronal.
- 10 2. El AAV de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cápsida tiene la secuencia de SEC ID N°: 95.
- 15 3. Un AAV de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha cápsida está codificada por la secuencia de ácido nucleico de SEC ID N°: 30.
- 20 4. El AAV de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cápside tiene la secuencia de SEC ID NO: 94.
- 25 5. El AAV de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cápside tiene la secuencia de SEC ID NO: 93.
- 30 6. El AAV de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que las repeticiones terminales invertidas son de AAV2.
- 35 7. Una cápsida de virus adeno-asociado aislada que comprende una proteína de la cápsida de AAV que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEC ID N°: 95.
- 40 8. Un virus adeno-asociado recombinante que comprende una proteína de la cápsida que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEC ID N°: 95.
- 45 9. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 731 de SEQ ID NO: 95.
- 50 10. Una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho ácido nucleico tiene la secuencia de nt 1 a 2196 de SEQ ID NO: 30.
- 55 11. Una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en la que dicha molécula comprende además una secuencia que codifica una proteína rep de AAV funcional.
12. Una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que dicha molécula es un plásmido.
13. Un método para generar un virus adeno-asociado recombinante que comprende una cápsida de AAV que comprende las etapas de cultivar una célula hospedadora que contiene: (a) una molécula que codifica una proteína de la cápsida de AAV, en la que la molécula que codifica la proteína de la cápsida de AAV es la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9 o reivindicación 10, (b) un gen de rep funcional; (c) un minigén que comprende repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV y un transgén; y (d) suficientes funciones auxiliares para permitir el empaquetamiento del minigén en la proteína de la cápsida de AAV.
14. Una célula hospedadora *in vitro* que comprende un virus adeno-asociado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.
15. Una composición que comprende un AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 y un vehículo fisiológicamente compatible.
16. Un AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el suministro de una molécula a una célula.

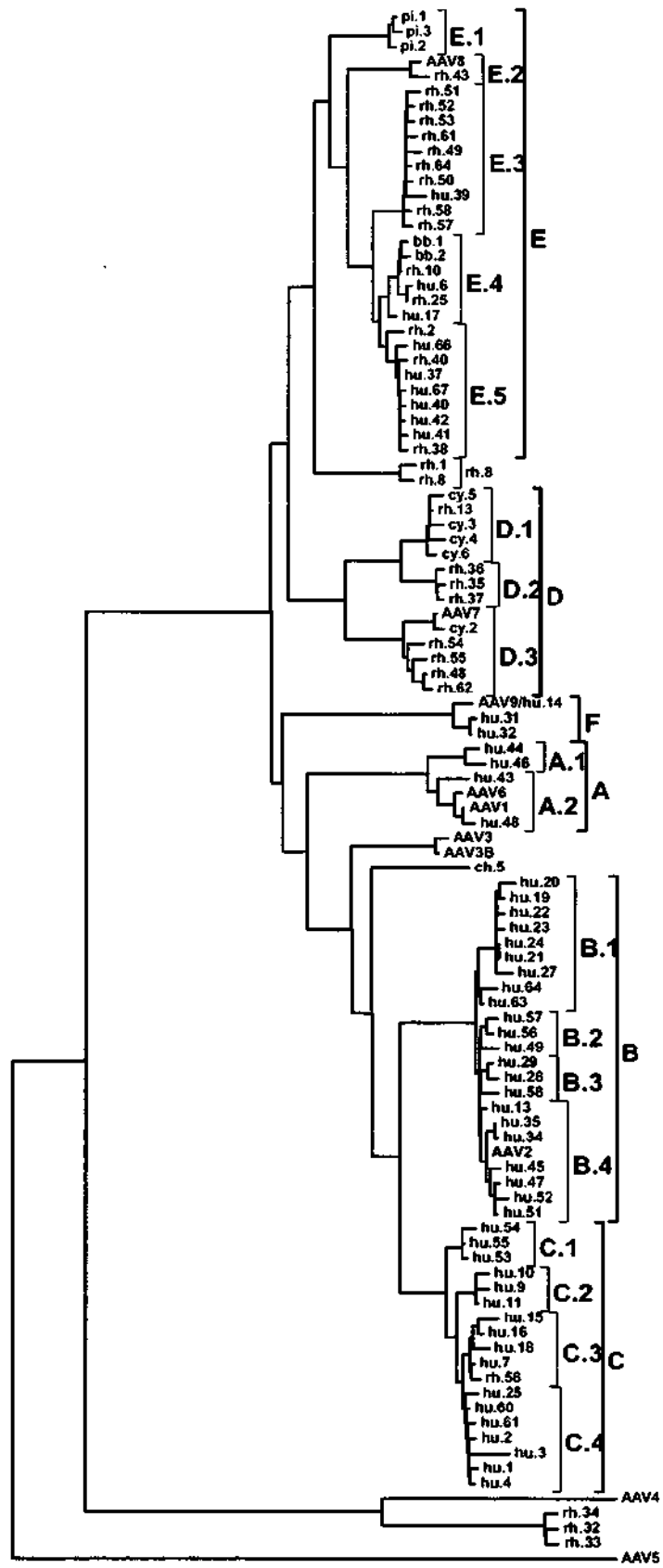


FIG. 1

	10	20	30	40	50	60	70
						
AAV5	1	MSFVDHPPDWLEE-V	EGLEFLGLEAGPPK	PNQQHQDQARGLV	LP	CGYNYLPGNGLDR	GEPVNRAD
AAV3-3	1	MAADGYLPDWLEDN	LSGIREWALKPGVP	QPKANQQHDDNR	RRLVLP	GYKYLPGNGLDK	GEPVNEAD
AAV4-4	1	-MTDGYLPDWLEDN	LSGIREWALKPGAP	KPKANQQHDDNAR	GLVLP	GYKYLPGNGLDK	GEPVNAAD
AAV1-A	1	MAADGYLPDWLEDN	LSGIREWDLKPGAP	KPKANQQKDDGR	GLVLP	GYKYLPGFNGLDK	GEPVNAAD
hu. 46-A	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 48-A	1	MAADGYLPDWLEDN	LSGIREWDLKPGAP	KPKANQQKDDGR	GLVLP	GYKYLPGFNGLDK	GEPVNAAD
hu. 44-A	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 43-A	1	MAADGYLPDWLEDN	LSGIREWDLKPGAP	KPKANQQKDDGR	GLVLP	GYKYLPGFNGLDK	GEPVNAAD
AAV6-A	1	MAADGYLPDWLEDN	LSGIREWDLKPGAP	KPKANQQKDDGR	GLVLP	GYKYLPGFNGLDK	GEPVNAAD
hu. 34-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 47-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHRDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 29-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 63-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 56-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 45-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHRDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 57-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 35-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 58-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 28-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 51-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 19-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 49-B	1	MAADGYLPDWLKD	TLSEGIRQWVKL	KPGPPPP	AP	ERHKDDSGGLV	LP
hu. 52-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 13-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
AAV2-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 20-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYRYLPGFNGLDK
hu. 24-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK
hu. 64-B	1	MAADGYLPDWLEDT	LSGIRQWVKLKP	PPPAP	ERHKDDSRGLV	LP	GYKYLPGFNGLDK

FIG. 2A

hu. 27-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 21-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 22-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 23-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 7-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 61-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 rh. 56-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 9-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHQDNRGLVLPGYKYLGPSNGLDKGEPVNEADA
 hu. 54-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 53-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 60-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 55-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 2-C 1 MAADGYPPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 1-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 18-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 3-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 25-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDGSRLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 15-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 16-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 11-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHQDSDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 10-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKLAERHQDSDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 4-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNEADA
 rh. 54-D 1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 48-D 1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 55-D 1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 62-D 1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA
 AAV7-D 1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDNGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 52-E 1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 51-E 1 MVADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA
 hu. 39-E 1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQKQDDGRGLVLPGYKYLPGFFNGLDKGEPVNAADA

FIG. 2B

hu. 48-A 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEGAKTA
 hu. 44-A 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEGAETA
 hu. 43-A 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYPRYNHADADEFQERLQEDTFFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEAAKTA
 AAV6-A 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEGAKTA
 hu. 34-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 47-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVGEPPVKA
 hu. 29-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 63-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYPKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 56-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 45-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 57-B 70 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 35-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 58-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYDHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 28-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLS-LVEEPPVKA
 hu. 51-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVGEPPVKA
 hu. 19-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 49-B 71 AALEYDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 52-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVGEPPVKA
 hu. 13-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 AAV2-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 20-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 24-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 64-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 27-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 21-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 22-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 23-B 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 hu. 7-C 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEGPPVKA
 hu. 61-C 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA
 rh. 56-C 71 AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRIVLEPLG-LVEEPPVKA

FIG. 2D

hu. 9-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 54-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 53-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 60-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 55-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 2-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 1-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 18-C 71 AALEHDKAYDRQLESGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 3-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLRPGLRKPKVKTA
 hu. 25-C 71 AALEHDKAYDRQLNSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 15-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVGEPPVKTA
 hu. 16-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHAGAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 11-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 10-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 hu. 4-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEPPVKTA
 rh. 54-D 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAAKTA
 rh. 48-D 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAAKTA
 rh. 55-D 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 rh. 62-D 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LAEAAKTA
 AA7-D 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 rh. 52-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 rh. 51-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 hu. 39-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 rh. 53-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 hu. 37-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAAKTA
 rh. 43-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 rh. 50-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 rh. 49-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPHLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 rh. 61-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAGAKTA
 hu. 41-E 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKRRVLEPLG-LVEEAAKTA

FIG. 28

rh. 64-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 42-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
rh. 57-E	71	AALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 40-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
AAV8-E	71	AALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
rh. 58-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
rh. 40-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 67-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 17-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 6-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 66-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
rh. 38-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 32-F	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
AAV9/hu	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
hu. 31-F	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADA	150	160	170	180	190	200	210
AAV5	139	PTGKRIDDHFP-----	150	160	170	180	190	200	210
AAV3-3	140	PGKKGAVDQSPQ-EPDSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDS	150	160	170	180	190	200	210
AAV4-4	139	PGKRRPLIESPQ-QPDSSTGIGKKGKQPAKPKLVFEDET	150	160	170	180	190	200	210
AAV1-A	140	PGKRRPVEQSPQ-EPDSSSGIGKTGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
hu. 46-A	140	PGKRRPVEQSPQ-EPDSSSGIGKTGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
hu. 48-A	140	PGKRRPVEQSPQ-EPDSSSGIGKTGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
hu. 44-A	140	PGKRRPVEQSPQ-GPDSSTGIGKTGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
hu. 43-A	140	PGKRRPVEPSPQSPDSTGIGKKGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
AAV6-A	140	PGKRRPVEQSPQ-EPDSSSGIGKTGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
hu. 34-B	140	PGKRRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
hu. 47-B	140	PGKRRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210
hu. 29-B	140	PGKRRPVEHSPA-EPDSSSGTGKSGNQPAKPKRLNFGQT	150	160	170	180	190	200	210

FIG. 2F

hu. 63-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 56-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 45-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 57-B 139 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 35-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 58-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 28-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKSGNQPARKRLNFGQTDSDSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 51-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 19-B 140 PGEKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu. 49-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 52-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 13-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 AAV2-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 20-B 140 PGEKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu. 24-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PRPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu. 64-B 140 PGKKRPVEHSLA-EPDSSSGTGKAGQQPARRRRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu. 27-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu. 21-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PRPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu. 22-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu. 23-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu. 7-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGSITTMATGS
 hu. 61-C 140 PGKKRPVEHPPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGSITTMATGS
 rh. 56-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGSITTMATGS
 hu. 9-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGHQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSTLGSITTMATGS
 hu. 54-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSTLGSITTMATGS
 hu. 53-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLRQPPAAPSTLGSITTMATGS
 hu. 60-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGSITTMATGS
 hu. 55-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSTLGSITTMATGS
 hu. 2-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQRPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGSITTMATGS
 hu. 1-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGSITTMATGS

FIG. 26

hu. 18-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGGSTTMASGS
 hu. 3-C 141 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGGSTTMATGS
 hu. 25-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGGSTTMATGS
 hu. 15-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGGSTTMATGS
 hu. 16-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGGSTTMATGS
 hu. 11-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGHQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSTLGGSTTMATGS
 hu. 10-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGHQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSTLGGSTTMATGS
 hu. 4-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDP-PQPLGQPPAAPSGLGGSTTMATGS
 rh. 54-D 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPLGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG
 rh. 48-D 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG
 rh. 55-D 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 rh. 62-D 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG
 AAV7-D 140 PAKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPLGEPFPAAPSSVSGSTVAAGG
 rh. 52-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 rh. 51-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 hu. 39-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGRTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 rh. 53-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 hu. 37-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG
 rh. 43-E 140 PGKKRPVEQSPQ-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPLGEPFPAAPSGVGPNTMAAGG
 rh. 50-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPAGKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 rh. 49-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPLGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 rh. 61-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 hu. 41-E 140 PGKKRPVEPPQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG
 rh. 64-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 hu. 42-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG
 rh. 57-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 hu. 40-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG
 AAV8-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPLGEPFPAAPSGVGPNTMAAGG
 rh. 58-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAPSSVSGSTMAAGG
 rh. 40-E 140 PGKKRPVEPSQRSPPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVDP-PQPIGEPFPAAGPSGLGGSTMAAGG

FIG. 2H

hu. 51-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 19-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWYCDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 49-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGSHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 52-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNRHRCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYRQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 13-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 AAV2-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 20-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 24-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 64-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYRQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 27-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 21-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 22-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 23-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSTWMDRVI TTSTRTWALPTCNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 7-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 61-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 rh. 56-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWAQPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 9-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGC
 hu. 54-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 53-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 60-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 55-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 2-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 1-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 18-C 208 GAPVADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 3-C 209 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLD RVIATSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGACNDNDHYFGY
 hu. 25-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 15-C 208 GAPVADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 16-C 208 GAPVADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 11-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY
 hu. 10-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGDRVI TTSTRTWALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNDHYFGY

FIG. 23

hu. 4-C 208 GAPMADNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISS--SQSGASNDNHYFGY
 rh. 54-D 209 GAPMADNEGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 rh. 48-D 209 GAPMADNKGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 rh. 55-D 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSRWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 rh. 62-D 209 GAPMADNKGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 AAV7-D 209 GAPMADNEGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISS-ETAGSTNDNTYFGY
 rh. 52-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 51-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 39-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 53-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 37-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 43-E 208 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGY
 rh. 50-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 49-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 61-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 41-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 64-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 42-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 57-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 40-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 AAV8-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGY
 rh. 58-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 40-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 67-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 17-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 6-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 66-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 38-E 209 GAPMADNEGADGVGSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 32-F 208 GAPVADNEGADGVGSSGNWHCHDSQWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGY
 AAV9/hu 208 GAPVADNEGADGVGSSGNWHCHDSQWLGLDRVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGY

FIG. 2K

```

hu.31-F 208 GAPVADNEGADGVSSGNWHCHDSQWLGDRLVITSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGSSNDNAYEGY
          290          300          310          320          330          340          350
          .....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV5      267 STPWGYDFENREHSHWSPRDWQRLINNYWGFPRSLRVKIFNIQVKEVTQDSTTTIANNLTSTVQVFTD
AAV3-3    276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKLSFKLFNIQVRGVTONDGTTTIANNLTSTVQVFTD
AAV4-4    267 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGMRPKAMRVKIFNIQVKEVTSNGETTANNLTSTVQIFAD
AAV1-A    277 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS
hu.46-A   277 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS
hu.48-A   277 GTPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVEEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS
hu.44-A   277 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS
hu.43-A   278 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS
AAV6-A    277 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS
hu.34-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.47-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.29-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.63-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.56-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.45-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.57-B   275 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.35-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.58-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVREVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.28-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.51-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.19-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.49-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.52-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.13-B   276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
AAV2-B    276 STPWGYDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
hu.20-B   276 STPWGHDFENREHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD

```

FIG. 21

hu. 24-B 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 64-B 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGSRPKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 27-B 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 21-B 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 22-B 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 23-B 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 7-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 61-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 rh. 56-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 9-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 54-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 53-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 60-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 55-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 2-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 1-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 18-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNSWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 3-C 277 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNSWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 25-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 15-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDRQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 16-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 11-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 10-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 hu. 4-C 276 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLVNNRGRKRLNEKLFNIQVKEVTQNDGTTIANNLTSTVQVFTD
 rh. 54-D 278 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTNDGVTIANNLTSTVQVFS
 rh. 48-D 278 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNSWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTNDGVTIANNLTSTVQVFS
 rh. 55-D 278 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTNDGVTIANNLTSTVQVFS
 rh. 62-D 278 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTGDGVTIANNLTSTVQVFS
 AAV7-D 278 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNEKLFNIQVKEVTNDGVTIANNLTSTVQVFS
 rh. 52-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSEKLFNIQVKEVTQNEGKTIANSLTSTVQVFTD

FIG. 2M

rh. 51-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 39-E 279 STPWGYLDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 53-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 37-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 43-E 278 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 50-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 49-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 61-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 41-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 64-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 42-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 57-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 40-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 AAV8-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 58-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 rh. 40-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQDEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 67-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 17-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLNFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 6-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLNFKLFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 66-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTEIANNLTSTIQVFTD
 rh. 38-E 279 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLSEKPFNIQVKEVTQNEGKTKIANNLTSTIQVFTD
 hu. 32-F 278 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANLLTSTVQVFTD
 AAV9/hu 278 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANLLTSTVQVFTD
 hu. 31-F 278 STPWGYFDENRFHCHFSRPRDQRLINNNWGFRRPKRRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANLLTSTVQVFTD

360 370 380 390 400 410 420
|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
 AAV5 337 DDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPQVFTLPQYGYATLNRD-NTENPTERSFFCLEYFPSKMLRTGNNEFT
 AAV3-3 346 SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMVPOYGYLTLNNG---SOAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNEQFS
 AAV4-4 337 SSYELPYVMDAGQESLPPFPNDVFMVPOYGYCGLVTGNTSQQTDRNAFYCLEYFPSQMLRTGNNEFIT

FIG. 22

AAV1-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 46-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGRLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---SQAVGRSSSYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 48-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 44-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 43-A 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
AAV6-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 34-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNE---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 47-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 29-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLGYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 63-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 56-B 346 LEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 45-B 346 SGYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYPTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 57-B 345 LEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 35-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 58-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 28-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 51-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 19-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 49-B 346 SEYQLPYVPGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 52-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 13-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
AAV2-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 20-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 24-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 64-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 27-B 346 SGYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 21-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 22-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 23-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS
hu. 7-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNTFFS

FIG. 20

hu. 61-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 56-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 9-C 346 SEYPLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 54-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 53-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 60-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 55-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 2-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 1-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 18-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 3-C 347 SEYQLPYVPGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 25-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSPFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 15-C 346 SGYQLPYVLGLAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 16-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 11-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 10-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFTVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 4-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 54-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 48-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 55-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 62-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNND---SQSVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 AAV7-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 52-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTPNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 51-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 39-E 349 SEYQPPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 53-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 hu. 37-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 43-E 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFT
 rh. 50-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS
 rh. 49-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFFPSQMLRTGNNFQFS

FIG. 2F

rh. 61-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
hu. 41-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
rh. 64-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
hu. 42-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
rh. 57-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
hu. 40-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
AAV8-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFT
rh. 58-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
rh. 40-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
hu. 67-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
hu. 17-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMRRRTGNNFSEFS
hu. 6-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMRRRTGNNFSEFS
hu. 66-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
rh. 38-E	349	SEYQLPYVLGSAHQCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFSEFS
hu. 32-F	348	SDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
AAV9/hu	348	SDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDG---	SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
hu. 31-F	348	SDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDG---	GQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS

AAV5	406	YNFEEVPHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLRYFVSTN----	NTGGVQFNKNLAGRYANTYKNWFPGP
AAV3-3	413	YTFEDVPHSSYAHSQSLDRMLNPLIDQYLYLNRTOGTTSGTTNQSRL	LFSSQAGPQSMSLQARNWLPGP
AAV4-4	407	YSFEKVPFHSMYAHSQSLDRMLNPLIDQYLWGLQSTTTGTTLNAGTAT	TNFTKLRPTNFESFKKNWLPGP
AAV1-A	414	YTFEEVPHSSYAHSQSLDRMLNPLIDQYLYLNRTO-NQSGSAQNKD	LLFSRGS PAGMSVQPKNWLPGP
hu. 46-A	414	YTFEEVPLHSSCAHSQSLDRMLNPLIDQYLYLNRTO-NQSGSAQN	RDLLFSRGS PAGMSVQPKNWLPGP
hu. 48-A	414	YTFEEVPHSSYAHSQSLDRMLNPLIDQYLYLNRTO-NQSGSAQN	KDLLFSRGS PAGMSVQPKNWLPGP
hu. 44-A	414	YTFEEVPHSSYAHSQSLDRMLNPLIDQYLYPNRTO-NQSGSAQN	KDLLFSRGS PAGMSVQPKNWLPGP
hu. 43-A	415	YTFEEVPLHSSYAHSQSLDRMLNPLIVQYLYLNRTO-NQSGSAQN	KDLLFSRGS PAGMSVQPKNWLPGP
AAV6-A	414	YTFEDVPHSSYAHSQSLDRMLNPLIDQYLYLNRTO-NQSGSAQN	KDLLFSRGS PAGMSVQPKNWLPGP
hu. 34-B	413	YTFEDVPHSSYAHSQSLGRMLNPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQ	SRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

FIG. 20

hu. 47-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 29-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 63-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 56-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 45-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 57-B 412 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 35-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLGRMLMNP...
 hu. 58-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 28-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 51-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 19-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 49-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 52-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 13-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 AAV2-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 20-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 24-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 64-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 27-B 413 YTFEDVPEHSSYAHGQSLDRMLMNP...
 hu. 21-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 22-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 23-B 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 7-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 61-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 rh. 56-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 9-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 54-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQGLDRMLMNP...
 hu. 53-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 60-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...
 hu. 55-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP...

FIG. 28

hu. 2-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu. 1-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu. 18-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-SNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 3-C 414 YTFEDVPEHSSYAHQCQLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu. 25-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu. 15-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-SNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 16-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-SNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 11-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-SNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 10-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-SNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 4-C 413 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh. 54-D 415 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 48-D 415 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 55-D 415 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 62-D 415 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

AAV7-D 415 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 52-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 51-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 39-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 53-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 37-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 43-E 415 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 50-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 49-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 61-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 41-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 64-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 42-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh. 57-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu. 40-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

AAV8-E 416 YTFEDVPEHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DQYLYLNLKTO-TNSGTLQQSRL LFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

FIG. 26

```

rh. 58-E 416 YTFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SRTQS - TGGTAGTQQLLESOAGPSNMSAQARNWLP GP
rh. 40-E 416 YTFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SRTQS - TGGTQGTQQLLEFSQAGPANMSARAKNWLPGP
hu. 67-E 416 YTFEDVPFHSGYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SRTQS - TGGTQGTQQLLEFSQAGPANMSAQAKNWLPGP
hu. 17-E 416 YQFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SRTQS - TGGTAGTQQLLEFSQAGPNNSAQAKNWLPGP
hu. 6-E 416 YQFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SRTQS - TGGTAGTQQLLEFSQAGPNNSAQAKNWLPGP
hu. 66-E 416 YTFEDVPFHSSCAHSQSSDRMLMNP LI DOYLYL SRTQS - TGGTQGTQQLLEFSQAGPANMSAQAKNWLPGP
rh. 38-E 416 YTFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SRTQS - TGGTQGTQQLLEFSQAGPANMSAQAKNWLPGP
hu. 32-F 415 YEFENVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SKTINGSG -- QNQOTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGP
AAV9/hu 415 YEFENVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SKTINGSG -- QNQOTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGP
hu. 31-F 415 YEFENVPFHSSYAHSQSLDRMLMNP LI DOYLYL SKTINGSG -- QNQOTLKFSVAGPSNMAVQGRNYIPGP

AAV5 469 MGRTOGWNLGSGVN ---- RASVSAFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQP
AAV3-3 483 CYRQQRVSKTANDN ---- NNSNFPWTAASKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPMHGNIIFGKEG
AAV4-4 477 SIKQOQFSKTANQYKIPATGSDSLIKYETHSTLDGRWSALTPGPPMATAGPADSKFS - NSQLIFAGPKQ
AAV1-A 483 CYRQQRVSKTKTDN ---- NNSNFTWTGASKYNLNGRESI INPGTAMASHKDDDEDKFFPMSGVMIFGKES
hu. 46-A 483 CYRQQRVSKTKTDN ---- NNSNFTWTGASKYNLNGRESI INPGTAMASHKDDDEDKFFPMSGVMIFGKES
hu. 48-A 483 CYRQQRVSKTKTDN ---- NNSNFTWTGASKYNLNGRESI INPGTAVASHKDDDEDKFFPMSGVMIFGKES
hu. 44-A 483 CYRQQRVSKTKTDN ---- NNSNFTWTGASKYNLNGRESI INPGTAMASHKDDDEDKFFPMSGVMIFGKES
hu. 43-A 484 CYRQQRVSKTKTDN ---- NNSNFTWTGASKYNLNGRESI INPGTAMASHKDDDEDKFFPMSGVMIFGKES
AAV6-A 483 CYRQQRVSKTKTDN ---- NNSNFTWTGASKYNLNGRESI INPGTAMASHKDDDEDKFFPMSGVMIFGKES
hu. 34-B 482 CYRQQRVSKTSADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ
hu. 47-B 482 CYRQQRVSKTSADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ
hu. 29-B 482 CYRQQRVSKTSADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ
hu. 63-B 482 CYRQQRVSKTSADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ
hu. 56-B 482 CYRQQRVSKTAADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ
hu. 45-B 482 CYRQQRVSKTSADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ
hu. 57-B 481 CYRQQRVSKTAADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ
hu. 35-B 482 CYRQQRVSKTSADN ---- NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLIIFGKQ

```

```

500 510 520 530 540 550 560
....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|

```

H
G
H

hu. 58-B 482 CYRQQRVSKTSADN-----NNSEYSWIGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQG
hu. 28-B 482 CYRQQRVSKTSADN-----NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQG
hu. 51-B 482 CYRQQRVSKTSADN-----NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQG
hu. 19-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSDYSWTATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 49-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQG
hu. 52-B 482 CYRQQRVSKTSADN-----NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQG
hu. 13-B 482 CYRQQRVSKTSADN-----NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQG
AAV2-B 482 CYRQQRVSKTSADN-----NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQG
hu. 20-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSDYSWTATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 24-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSDYSWTATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 64-B 482 CYRQQRVSKTSADN-----NNSEYSWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 27-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSDYSWTATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 21-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSDYSWTATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 22-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSDYSWTATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 23-B 482 CYRQQRVSKTAADN-----NNSDYSWTATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPQSGVLI FGKQD
hu. 7-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 61-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
rh. 56-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 9-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 54-C 481 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTGATKYHLNNGDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKEG
hu. 53-C 481 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKEG
hu. 60-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 55-C 481 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTGATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKEG
hu. 2-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 1-C 482 CYRQQRLSKQANGN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 18-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 3-C 483 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 25-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 15-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG
hu. 16-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVPGPAMASHKDDDEEKFPPMHGTLI FGKQG

FIG. 2

hu. 11-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEKFFPMHGTLIFGKQG
 hu. 10-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEKFFPMHGTLIFGKQG
 hu. 4-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEKFFPMHGTLIFGKQG
 rh. 54-D 485 CFRQORVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEDRFFPSSGVLIFGKTG
 rh. 48-D 485 CFRQORVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLIFGKTG
 rh. 55-D 485 CFRQORVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLIFGKTG
 rh. 62-D 485 CFRQORVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLIFGKTG
 AAV7-D 485 CFRQORVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEDRFFPSSGVLIFGKTG
 rh. 52-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 rh. 51-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 hu. 39-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 rh. 53-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 hu. 37-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 rh. 43-E 484 CYRQORVSTTIGQN-----NNSNFAWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATHKDDDEERFFPVTG-SCFWQQN
 rh. 50-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 rh. 49-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 rh. 61-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 hu. 41-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 rh. 64-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 hu. 42-E 485 CYRQORVSTTLSQS-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 rh. 57-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 hu. 40-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 AAV8-E 485 CYRQORVSTTIGQN-----NNSNFAWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATHKDDDEERFFPSNGILIFGKQN
 rh. 58-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQG
 rh. 40-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 hu. 67-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 hu. 17-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 hu. 6-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 hu. 66-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG
 rh. 38-E 485 CYRQORVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQG

FIG. 2V

hu. 32-F 483 SYRQORVSTTVTON-----NNSEFAWPAGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQG
 AAV9/hu 483 SYRQORVSTTVTON-----NNSEFAWPAGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQG
 hu. 31-F 483 SYRQORVSTTVTON-----NNSEFAWPAGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGSLIFGKQG

		570	580	590	600	610	620	630
							
AAV5	534	ANPGTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSSSTTAPATGTYNLQEI VPGSVMMERDVYL						
AAV3-3	548	T--TASNAELD-NVMITDEEII RTTNPVATEOYGTVANNLQSSNTAPTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL						
AAV4-4	546	N--GNTATVPG-TLIFTSEEE LAATNATDTMMGNLPGGQSSNLPFTVDRLTALGAVPGMVWQNRDIYY						
AAV1-A	548	A--GASNTALD-NVMITDEEIIKATNPVATERFGTVAVNFQSSSTDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYL						
hu. 46-A	548	A--GASNTALD-NVMITDEEIIKATNPVATERFGTVAVNFQSSSTDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYL						
hu. 48-A	548	A--GASSTALD-NVMITDEEIIKATNPVATERFGTVAVNFQSSSTDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYL						
hu. 44-A	548	A--GASNTALD-NVMITDEEIIKATNPVATERFGTVAVNFQSSSTDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYL						
hu. 43-A	549	A--GASNTALD-NVMITDEEIIKATNPVATERFGTVAVNFQSSSTDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYL						
AAV6-A	548	A--GASNTALD-NVMITDEEIIKATNPVATERFGTVAVNLQSSSTDPATGDVHVMGALPGMVWQDRDVYL						
hu. 34-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 47-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 29-B	547	P--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 63-B	547	S--GKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 56-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 45-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 57-B	546	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTRAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 35-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 58-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 28-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 51-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 19-B	547	S--GKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 49-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQSGNTQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVHL						
hu. 52-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						
hu. 13-B	547	S--EKTNV DIE-KVMITDEEII RTTNPVATEOYGSVSTNLQGGNTQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL						

214
 215

AAV2-B 547 S--EKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATA DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 20-B 547 S--GKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATS DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 24-B 547 S--GKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATS DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 64-B 547 S--GKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATS DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 27-B 547 S--GKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATS DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 21-B 547 S--GKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATS DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 22-B 547 S--GKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATS DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 23-B 547 S--GKTNV DIE-KVMITDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTYLQSGNTQAATS DVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu. 7-C 547 T--NANDADLD-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 61-C 547 T--NANDADLE-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

rh. 56-C 547 T--NANDADLD-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 9-C 547 T--NANDADLE-HVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTENVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 54-C 546 T--NATNAELE-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTAAS TETVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 53-C 546 T--NATNAELE-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTAAS TETVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 60-C 547 T--NANDADLE-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 55-C 546 T--NATNAELE-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTAAS TETVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 2-C 547 T--NANDADLE-NVMITDEEEI RATNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNRQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 1-C 547 T--NANDADLE-NVMITDEEEI RATNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 18-C 547 T--NANDADLD-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 3-C 548 T--NANDADLE-NVMITDEEEI RPTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 25-C 547 T--NANDADLE-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 15-C 547 T--NANDADLD-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 16-C 547 T--NANDADLD-NVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 11-C 547 T--NANDADLE-HVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTENVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 10-C 547 T--NANDADLE-HVMITDEEEI RTTNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTENVNHQGALP GMVWQDRDVYL

hu. 4-C 547 T--NANDADLE-NVMITDEEEI RATNPVATEQYGVSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALP GMVWQDRDVYL

rh. 54-D 550 A--TN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGVSSNLQAANTAAQTQV VNNQCALP GMVWQNRDVYL

rh. 48-D 550 A--AN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGVSSNLQAANTAAQTQV VNNQCALP GMVWQNRDVYL

rh. 55-D 550 A--AN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGVSSNLQAANTAAQTQV VNNQCALP GMVWQNRDVYL

rh. 62-D 550 A--AN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGVSSNLQAANTAAQTQV VNNQCALP GMVWQNRDVYL

214 . X

```

AAV7-D
rh. 52-E 550 A--TN-KTTL-NVLMTNEEEIRPTNPVATEEYGVSSNLQAANTAAQTQVNNQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 51-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 39-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 53-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 37-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 43-E 548 A--ARDNADYS-DVMLTSEEEIKTTNPVATEEYGVADNLQOQNTAPIQIGTVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 50-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 49-E 550 A--GKDNMGYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 61-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQDTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 41-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 64-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 42-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 57-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 40-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
AAV8-E 550 A--ARDNADYS-DVMLTSEEEIKTTNPVATEEYGVADNLQOQNTAPIQIGTVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 58-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 40-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 67-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 17-E 550 A--GKDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNAAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 6-E 550 A--GKDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNAAPIVGAVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 66-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
rh. 38-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVADNLQOQNTGPIVGNVNSQCALPGMVWQNRDVYL
hu. 32-F 548 T--GRDNVDAD-KVMITNEEEIKTTNPVATESYGVATNHQSAQAQAQTGWVQNGILPGMVWQDRDVYL
AAV9/hu 548 T--GRDNVDAD-KVMITNEEEIKTTNPVATESYGVATNHQSAQAQAQTGWVQNGILPGMVWQDRDVYL
hu. 31-F 548 T--GRDNVDAD-KVMITNEEEIKTTNPVATESYGVATNHQSAQAQAQTGWVQNGILPGMVWQDRDVYL

...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|
604 QGPIWAKIPETGAHFHSPAMGGFGLKHPPMMLIKNTVPVPGN-ITSFSDVPVSSFEITQYSTGQVTVEME
AAV5
640 650 660 670 680 690 700

```

FIG. 24

AAV3-3 615 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQIIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIE

AAV4-4 613 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPILGGFGLKHPPQIFIKNTPVPANPATTFSSTPVNSFITQYSTGQVSQVID

AAV1-A 615 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKNPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 46-A 615 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKNPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYASAGQVSVEIE

hu. 48-A 615 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKNPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 44-A 615 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKNPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 43-A 616 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKNPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIE

AAV6-A 615 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 34-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 47-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 29-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 63-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 56-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 45-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 57-B 613 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 35-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 58-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGRVSVEIE

hu. 28-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 51-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 19-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 49-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 52-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 13-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

AAV2-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 20-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 24-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 64-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 27-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 21-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

hu. 22-B 614 QGPIWAKIPHTDGHFHPSPMLMGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIE

74
10
22

hu. 23-B 614 RGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPANPSTTFSAAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 7-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 61-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LVGGFGLKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 56-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 9-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 54-C 613 RGPIWAKI PHADGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 53-C 613 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 60-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 55-C 613 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 2-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 1-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 18-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 3-C 615 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 25-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 15-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 16-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 11-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 10-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 4-C 614 QGPIWAKI PHTDGHFHSP LMGFG LKHPP PPI IMIKNT PVPANPPTNFSSAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 54-D 616 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPANPPEVFTPAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 48-D 616 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPANPPEVFTPAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 55-D 616 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPANPPEVFTPAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 62-D 616 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPANPPEVFTPAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 AAV7-D 616 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPANPPEVFTPAKFA SFI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 52-E 617 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPADPPTAFNAKLNSEI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 51-E 617 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPADPPTAFNAKLNSEI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 39-E 617 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPADPPTAFNAKLNSEI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 53-E 617 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPADPPTAFNAKLNSEI TQYSTGQV SVEIE
 hu. 37-E 617 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPADPPTTFSQAKLASEI TQYSTGQV SVEIE
 rh. 43-E 615 QGPIWAKI PHTDGNFHSP LMGFG LKHPP PPI LIKNT PVPADPPTTFSQAKLNSEI TQYSTGQV SVEIE

FIG. 2AA

rh. 50-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TAFNQAKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIE
rh. 49-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TAFNQAKLNS	FI	QYGTGQVS	VEIE
rh. 61-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	VLIKNTVP	PADPP	TAFNQAKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIE
hu. 41-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
rh. 64-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TAFNQAKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIV
hu. 42-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
rh. 57-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TAFNQAKLNS	FI	QYSTGQVS	AEIE
hu. 40-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
AAV8-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFNQSKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIE
rh. 58-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKSTVP	PADPP	TAFNQAKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIE
rh. 40-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
hu. 67-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
hu. 17-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
hu. 6-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
hu. 66-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
rh. 38-E	617	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TTFSQAKLAS	FI	QYSTGQVS	VEIE
hu. 32-F	615	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TAFNKDKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIE
AAV9/hu	615	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TAFNKDKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIE
hu. 31-F	615	QGPIWAKIPHTDGNFHPSP	LMGGFGLKHPPPPQ	ILIKNTVP	PADPP	TAFNKDKLNS	FI	QYSTGQVS	VEIE

AAV5	673	WELKENS	KRW	PEI	QY	TNNY	ND	PQ	FV	D	F	A	P	D	S	T	G	E	Y	R	T	T	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	P	L	*					
AAV3-3	685	WELQENS	KRW	PEI	QY	T	S	N	Y	K	S	V	N	V	D	T	V	D	T	N	G	V	S	E	P	R	I	G	T	R	Y	L	T	R	N	L	*			
AAV4-4	683	WEIQERS	KRW	NE	V	Q	T	S	N	Y	G	O	N	S	L	L	W	A	P	D	A	A	G	K	Y	T	E	P	R	A	I	G	T	R	Y	L	T	H	L	*
AAV1-A	685	WELQENS	KRW	NE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	P	L	*
hu. 46-A	685	WELQENS	KRW	NE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	P	L	*
hu. 48-A	685	WELQENS	KRW	NE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	P	L	*
hu. 44-A	685	WELQENS	KRW	NE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	P	L	*
hu. 43-A	686	WELQENS	KRW	NE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	P	L	*

FIG. 24B

AAV6-A 685 WELQENSKRWNPEIQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu. 34-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 47-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 29-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 63-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 56-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 45-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 57-B 683 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 35-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 58-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 28-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 51-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 19-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 49-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 52-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 13-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

AAV2-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 20-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGARYLTRNL*

hu. 24-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 64-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 27-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 21-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 22-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 23-B 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 7-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 61-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

rh. 56-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 9-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPCPIGTRYLTRNL*

hu. 54-C 683 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

hu. 53-C 683 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

FIG. 2AC

hu. 60-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 55-C 683 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 2-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 1-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 18-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 3-C 685 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 25-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 15-C 684 WELQEDSKRWNPEIQYTSNYNKPXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 16-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 11-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 10-C 684 WELRKENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 4-C 684 WELQENSKRWNPEIQYTSNYNKSXVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 54-D 686 WELQENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 48-D 686 WELQENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 55-D 686 WELQENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 62-D 686 WELQENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 AAV7-D 686 WELQENSKRWNPEIQYTSNFEKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 52-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 51-E 687 WEPQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 39-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 53-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 37-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 43-E 685 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 50-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 49-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 61-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 41-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 64-E 687 WELQENSKRRNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 42-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 57-E 687 WELQENSKRWNPEIQYTSNYKXVNDFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

FIG. 2D

hu. 40-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL*
 AAV8-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 58-E 687 WELQKENSKCWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 40-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNSEGTYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 67-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 17-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFVDTNNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 6-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 66-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 38-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 32-F 685 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 AAV9/hu 685 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 31-F 685 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYYKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

FIG. 2AE

	10	20	30	40	50	60	70		
								
AAV5	1	ATGTC	TTTGTGATCAC	CTCCAGATGG	TTGGAAGAA--	GTGGTGA	AGGTC	TCGCGGAGTTT	TGG
AAV3-3	1	ATGGCTG	CTGACGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	ACCTTTCT	GAAGGCAT	TCGTGAGTGG	TGGG
AAV4-4	1	--ATGACT	GACGGTTAC	CTCCAGATGG	CTAGAGGACA	ACCTCTCT	GAAGGC	CTCGAGAGTGG	TGGG
AAV1-A	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	ACCTCTCT	GAGGGCA	TTCCGCGAGTGG	TGGG
hu.46-A	1	ATGGCTG	CCGACGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.48-A	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	ACCTCTCT	GAGGGCA	TTCCGCGAGTGG	TGGG
hu.44-A	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.43-A	1	ATGGCTG	CTGACGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	ACCTCTCT	GAGGGCA	TTCCGCGAGTGG	TGGG
AAV6-A	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	ACCTCTCT	GAGGGCA	TTCCGCGAGTGG	TGGG
hu.34-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGC	CGGTGGA
hu.47-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.29-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.63-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.56-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.45-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.57-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.35-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGC	CGGTGGA
hu.58-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.28-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.51-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.19-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.49-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCAAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.52-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.13-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
AAV2-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.20-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	GAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.24-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CCCTCT	CTGAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA
hu.64-B	1	ATGGCTG	CCGATGGTTAT	CTCCAGATGG	CTCGAGGACA	CTCTCT	CTGAAGGA	ATAAGACAGTGG	TGGA

Fig. 34

hu. 27-B 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 21-B 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACCCCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 22-B 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 23-B 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 7-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 61-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 rh. 56-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 9-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 54-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 53-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 60-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 55-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 2-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 1-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 18-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 3-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 25-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 15-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 16-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 11-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 10-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 hu. 4-C 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACACTCTCTCTGAAGGAATAAGACACAGTGGTGGG
 rh. 54-D 1 ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG
 rh. 48-D 1 ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG
 rh. 55-D 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG
 rh. 62-D 1 ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG
 AAV7-D 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG
 rh. 52-E 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG
 rh. 51-E 1 ATGGTTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG
 hu. 39-E 1 ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACTCTCTGAGGGCATTCCGGAGTGGTGGG

FIG. 3B

rh. 53-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	80
hu. 37-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	90
rh. 43-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	100
rh. 50-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	110
rh. 49-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	120
rh. 61-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	130
hu. 41-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	140
rh. 64-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 42-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
rh. 57-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 40-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
AAV8-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
rh. 58-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
rh. 40-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 67-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 17-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 6-E	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 66-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
rh. 38-E	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 32-F	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	
AAV9/hu	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTAGTGAAGGAATTCGCGAGTGGTGGG	
hu. 31-F	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG	

AAV5	68	80
AAV3-3	71	GCCTTGAAGCGGGCCACCCGAAACCCAAACCCCAATCAGCAGCATCAAGATCAAGCCCGTGGTCTTGTGCT	90
AAV4-4	68	CTCTGAAACCTGGAGTCCCTCAACCCAAAGCGAACCACCAACACCAGGACAACCCGTCGGGGTCTTGTGCT	100
AAV1-A	71	CGCTGCAACCTGGAGCCCTAAACCCAAAGGCAATCAACAACATCAGGACAACCCGTCGGGGTCTTGTGCT	110
hu. 46-A	71	ACTTGAACCTGGAGCCCGAAGCCCAAGCCCAACCCAGCAAAAGCAGGACGACGCGCCGGGGTCTGTTGCT	120
		AGCTCAAACCTGGCCCAACCCAAAGCCCGCAGGCGGCAATGAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT	130
		140

FIG. 3C

hu. 48-A 71 ACTTGA AACCTGGAGCCCCGGAAGCCCAAGCCAAACCAGCAAAAGCAGGACGAGCCCGGGGTCTGGTGCT
 hu. 44-A 71 AGCTCAGACCTGGCCCCACCAACCAAGCCCGCAGAGCGGCGATAAGGACGACAGCGAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 43-A 71 ACCTGAAACCTGGAGCCCCAAGCCCAAGCCAAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGGCCGGGGTCTGGTGCT
 AAV6-A 71 ACTTGA AACCTGGAGCCCCGGAACCCAAAGCCAAACCAGCAAAAGCAGGACGACGGCCGGGGTCTGGTGCT
 hu. 34-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 47-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 29-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 63-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 56-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 45-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 57-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCA -- AAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 35-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 58-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 28-B 71 AACTCAA AACCTGGCCCCACCAAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 51-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 19-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 49-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 52-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 13-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 AAV2-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 20-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 24-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 64-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 27-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 21-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 22-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 23-B 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 7-C 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 hu. 61-C 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
 rh. 56-C 71 AGTCAA AACCTGGCCCCACCAACCAGAGCCCGCAGAGCCGCGATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT

hu. 9-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATCAGGACAACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 54-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 53-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 60-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 55-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 2-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 1-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 18-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 3-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 25-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 15-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 16-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 11-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 10-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 4-C	71	AGCTCAAACCTGGCCCCACCACCAAGAGCCCGCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 54-D	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 48-D	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 55-D	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 62-D	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
AAV7-D	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 52-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 51-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 39-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 53-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 37-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 43-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 50-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 49-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
rh. 61-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT
hu. 41-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAAGCCAGAGGGGCATAAGGACGACAGCAGGGGTCTTGTGCT

FIG. 3E

hu. 63-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTTGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 56-B 141 TCCTGGATACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 45-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 57-B 138 TCCTGGATACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 35-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 58-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 28-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 51-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 19-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 49-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 52-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 13-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 AAV2-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 20-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 24-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 64-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 27-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 21-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 22-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 23-B 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 7-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 61-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 rh. 56-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 9-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 54-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 53-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 60-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 55-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 2-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC
 hu. 1-C 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGGCAGACGGC

Fig. 36

hu. 67-E 141 TCTTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAATGCGGGGGACGCA
 hu. 17-E 141 TCCTGGCTGAAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGGGGGACGCA
 hu. 6-E 141 TCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGGGGGACGCA
 hu. 66-E 141 TCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGGGGGACGCA
 rh. 38-E 141 TCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGGGGGACGCA
 hu. 32-F 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCTCGGCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGAGACGCGG
 AAV9/hu 141 TCGGGTTACAAATACCTTGGACCCTGGCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGAGACGCGG
 hu. 31-F 141 TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCTCGGCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGCGAGACGCGG

220 230 240 250 260 270 280
|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
 AAV5 208 GTCGGGGAGAGCACGACATCTCGTACAACGAGCAGCTTGAGGGGGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 AAV3-3 211 GCAGCCCTCGAACACGACAAAGCTTACGACCAGCAGCTCAAGCCCGGTGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 AAV4-4 208 GCAGCCCTCGAGCAGCAAGGCCTACGACCAGCAGCTCAAGCCCGGTGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 AAV1-A 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCAAGCCCGGTGACAACCCCTACCTGCGGTATA
 hu. 46-A 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 48-A 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCAAGCCCGGTGACAACCCCTGCGGTATA
 hu. 44-A 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 43-A 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCAAGCCCGGTGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 AAV6-A 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCAAGCCCGGTGACAACCCCTGCGGTATA
 hu. 34-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 47-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 29-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 63-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 56-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 45-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACA
 hu. 57-B 208 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 35-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 58-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACG
 hu. 28-B 211 GCGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA

Fig. 31

hu. 51-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 19-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 49-B 211 GCGGCCCTCGAGTACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 52-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 13-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 AAV2-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 20-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 24-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGATAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 64-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACCCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 27-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 21-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGATAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 22-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 23-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 7-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 61-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 rh. 56-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 9-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 54-C 211 GCGGCTCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 53-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 60-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 55-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 2-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 1-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 18-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGAAAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 3-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 25-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCAACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 15-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 16-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 11-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 10-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA

FIG. 3J

hu. 4-C	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 54-D	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 48-D	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 55-D	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 62-D	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
AAV7-D	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 52-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 51-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 39-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 53-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 37-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 43-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 50-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 49-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 61-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 41-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 64-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 42-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 57-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 40-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
AAV8-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 58-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 40-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 67-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 17-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 6-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 66-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
rh. 38-E	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
hu. 32-F	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC
AAV9/hu	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCC

FIG. 3K

```

hu. 31-F 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCGCAGCTCAAGGCCGGAGACAACCCGTACCTCAAGTACA
          290      300      310      320      330      340      350
          .....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV5      278 ACCACGGGACGCCGGAGTTTCAGGAGAAGCTCGCCGACGACACATCCTTCGGGGGAAACCTCGGAAAGGC
AAV3-3    281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCTTCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTTGGCAGAGC
AAV4-4    278 ACCACGCCGACGCCGGAGTTCCAGCAGCGGCTTCAGGGCGACACATCGTTTGGGGCAACCTCGGCAGAGC
AAV1-A    281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC
hu. 46-A  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGGC
hu. 48-A  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC
hu. 44-A  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC
hu. 43-A  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC
AAV6-A    281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC
hu. 34-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 47-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 29-B  281 ACCACGCCGACGCCAGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 63-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTCCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 56-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 45-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 57-B  278 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 35-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 58-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 28-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 51-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 19-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 49-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 52-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 13-B  281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
AAV2-B    281 ACCACGCCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGCCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
hu. 20-B  281 ACCACGTCGACGCCGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC

```

FIG. 25

hu. 24-B 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAGGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 64-B 281 ACCACGCCGACGGAGTTCCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 27-B 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 21-B 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAGGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 22-B 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGGAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 23-B 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 7-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 61-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh. 56-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 9-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 54-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 53-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 60-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 55-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 2-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 1-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 18-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 3-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 25-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 15-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 16-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 11-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 10-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu. 4-C 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGCCCTAAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh. 54-D 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh. 48-D 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh. 55-D 281 ATCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh. 62-D 281 ACCACGCCGACGGAGTTCCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 AAV7-D 281 ACCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCATTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh. 52-E 281 ATCACGCCGACGGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCCTTTGGGGGCAACCTCGGACGAGC

FIG. 3M

rh. 51-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGCTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC	360	370	380	390	400	410	420
hu. 39-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 53-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 37-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 43-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 50-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 49-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 61-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 41-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 64-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 42-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 57-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 40-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
AAV8-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 58-E	281	ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 40-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 67-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 17-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 6-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 66-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
rh. 38-E	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 32-F	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
AAV9/hu	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							
hu. 31-F	281	ACCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGCTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGAGC							

AAV5	348							
AAV3-3	351	AGTCTTCAGGCCAAGAAAGGGTTCGGAACCTTTTGGC--CTGGTTGAGAGGGGTGCTAAGACGGCC							
AAV4-4	348	AGTCTTCAGGCCAAGAAAGGGTTCGGAACCTTTGGT---CTGGTTGAGGAAGCAGCTAAACGGCT							

FIG. 22

AAV1-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCT
 hu.46-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCT
 hu.48-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCT
 hu.44-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCT
 hu.43-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCT
 AAV6-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCT
 hu.34-B 351 AGTCTTCCAGGCCGAAAAGAGGGTACTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.47-B 351 AGTCTTCCAGGCCGAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.29-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTGGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAGCCTGTAAAGACGGCT
 hu.63-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.56-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.45-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.57-B 348 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.35-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTACTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.58-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAGCCTGTAAAGACGGCT
 hu.28-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTGGAACCTCTGAGC---CTGGTTGAGGAGCCTGTAAAGACGGCT
 hu.51-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGGGAAACCTGTCAAGACGGCT
 hu.19-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGATCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.49-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.52-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.13-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAGCCTGTAAAGACGGCT
 AAV2-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.20-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGATCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGCGGGCT
 hu.24-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGATCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.64-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.27-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGATCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.21-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGATCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.22-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGATCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.23-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGATCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAAACCTGTAAAGACGGCT
 hu.7-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAGCCTGTAAAGACGGCT

FIG. 30

hu. 61-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAAACGGCT
 rh. 56-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 9-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 54-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 53-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 60-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 55-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 2-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 1-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 18-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 3-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 25-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 15-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 16-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 11-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 10-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 4-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 54-D 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 48-D 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 55-D 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 62-D 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 AAV7-D 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 52-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 51-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 39-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 53-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 hu. 37-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 43-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 50-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT
 rh. 49-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAAGAGGGTTCTTGAACCTCTGGGC---CTGGTTGAGGAACCTGTTAAGACGGCT

716. 34

rh. 61-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
hu. 41-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CCGTTGAGGAAGCTGCTAAGACGGCT
rh. 64-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
hu. 42-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
rh. 57-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
hu. 40-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCTGCTAAGACGGCT
AAV8-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
rh. 58-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCTGCTAAGACGGCT
rh. 40-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCTGCTAAGACGGCT
hu. 67-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCTGCTAAGACGGCT
hu. 17-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
hu. 6-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
hu. 66-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCTGCTAAGACGGCT
rh. 38-E 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCTGCTAAGACGGCT
hu. 32-F 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
AAV9/hu 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT
hu. 31-F 351 AGTCTTCCAGGCCAAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGGCTAAGACGGCT

430 440 450 460 470 480 490
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV5 415 CCTACCGGAAGCGGGATAGACGACCACCTTCCA-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV3-3 418 CCTGGAAGAAGGGGCTGTAGATCAGTCTCCTCAG---GAACCGGACTCATCATCTGGTGTGGCAAAAT-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV4-4 415 CCTGGAAGAAGAGACCGTTGATTGATCCCCCAG---CAGCCCCACTCCTCCACGGGTATCGGCCAAAA-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV1-A 418 CCTGGAAGAACAAGTCCGGTAGAGCAGTCCACAA---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGCATCGGCAAGA-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
hu. 46-A 418 CCTGGAAGAACAAGTCCGGTAGAGCAGTCCACAA---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGCATCGGCAAGA-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
hu. 48-A 418 CCTGGAAGAACAAGTCCGGTAGAGCAGTCCACAA---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGCATCGGCAAGA-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
hu. 44-A 418 CCTGGAAGAACAAGTCCGGTAGAGCAGTCCACAA---GGGCCAGACTCCTCCTCGGGCATCGGCAAGA-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
hu. 43-A 418 CCTGGAAGAAGAAGACCGGTAGAACCCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCTAAGACGGCTAAGACGGCT-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV6-A 418 CCTGGAAGAACAAGTCCGGTAGAGCAGTCCACAA---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGCATCGGCAAGA-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
hu. 34-B 418 CCGGGAAGAAGAAGCGGGTAGAGCAGTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGCAACCGGAAAG-----|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

71 G 30

hu. 47-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCTCGGGAACCGGAAAAGG
 hu. 29-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCA---GAGCCAGATTCTCCTCCCGGAACCTGGAAAAGT
 hu. 63-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 56-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 45-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 57-B 415 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 35-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 58-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 28-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCCGCA---GAGCCAGATTCTCCTCCCGGAACCTGGAAAAGT
 hu. 51-B 418 CCAGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 19-B 418 CCGGAGAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 49-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACAGGAAAAG
 hu. 52-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 13-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 AAV2-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 20-B 418 CCGGAGAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 24-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 64-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 27-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 21-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 22-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 23-B 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 7-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 61-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 rh. 56-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 9-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 54-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 53-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 60-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG
 hu. 55-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCGGAAAAG

FIG. 3R

hu. 2-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 1-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 18-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 3-C 421 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 25-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGCG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 15-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 16-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 11-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 10-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 hu. 4-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCCCGGTAGAGCACTCTCCTGTG--GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 rh. 54-D 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCACCGGTTCCCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 48-D 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCACCGGTTCCCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 55-D 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 62-D 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 AAV7-D 418 CCTGCAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 52-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 51-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 hu. 39-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 53-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 hu. 37-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 43-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCAGTAGAGCAGTCAACCCAA--GAACCCAGACTCCTCCTCGGGAACCCGGAAAAAG
 rh. 50-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 49-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 61-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 hu. 41-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAACCCGCCACTCAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 64-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 hu. 42-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 rh. 57-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCGTCAACCACAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 hu. 40-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCACCGGACTCCTCCACGGGCAATCGGCCAAGA
 AAV8-E 418 CCTGGAAGAAGAGAGACCCGGTAGAGCCATCAACCCAGCGTTCCTCCAGACTCCTCCTACGGGCAATCGGCCAAGA

FIG. 35

rh. 58-E 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 40-E 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 67-E 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 17-E 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 6-E 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 66-E 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 38-E 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 32-F 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 AAV9/hu 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 31-F 418 CCTGGAAGAAGAGACCGGTAGAACCGTACCTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA

500 510 520 530 540 550 560
|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
 AAV5 452 GAAAGAAGGCTCGGACCGAAGAGGACTCCAAGCCTTCCACCTCGTCAGACGCCGGAAGCTGGACCCAGCGG
 AAV3-3 485 CGGCAAACAGCCTGCCAGAAAAGACTAAATTCGGTCAGACTGGAGACTCAGAGTCAGTCCAGAC--
 AAV4-4 482 AAGGCAAGCAGCCGGCTAAAAGAAAGCTCGTTTTGAAAGACGAAACTGGAGCAGGCGGACCC-----
 AAV1-A 485 CAGGCCAGCAGCCCGCTAAAAGAGACTCAATTTTGGTCAGACTGGGACTCAGAGTCAGTCCCCGAT--
 hu. 46-A 485 CAGGCCAGCAGCCCGCTAAAAGAGACTCAATTTTGGTCAGACTGGGACTCAGAGTCAGTCCCCGAT--
 hu. 48-A 485 CAGGCCAGCAGCCCGCTAAAAGAGACTCAATTTTGGCCAGACTGGGACTCAGAGTCAGTCCCCGAT--
 hu. 44-A 485 CAGGCCAGCAGCCCGCTAAAAGAGACTCAATTTTGGTCAGACTGGGACTCAGAGTCAGTCCCCGAT--
 hu. 43-A 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 AAV6-A 485 CAGGCCAGCAGCCCGCTAAAAGAGACTCAATTTTGGTCAGACTGGGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 34-B 485 CGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 47-B 485 CGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 29-B 485 CGGCAAC CAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACTCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 63-B 485 CGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 56-B 485 CGGCAACCAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 45-B 485 CGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 57-B 482 CGGCAACCAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 35-B 485 CGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--

51 G. 51

hu. 58-B 485 CGGGCAACCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 28-B 485 CGGGCAACCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACTCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 51-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 19-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGCCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 49-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCGAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 52-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 13-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 AAV2-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 20-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 24-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 64-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 27-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 21-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 22-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 23-B 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTACCTGAC--
 hu. 7-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 61-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 rh. 56-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 9-C 485 CGGGCCATCAGCCTGCGAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 54-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGACTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 53-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGACTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 60-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 55-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGACTGAATTTCCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 2-C 485 CGGGCCAGCGGCCTGCAAGAAAAGAGATTAAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 1-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTAAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 18-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCGAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 3-C 488 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTAAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 25-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 15-C 485 CGGGCCAACCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 16-C 485 CGGGCCAACCAGCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--

FIG. 30

hu. 11-C 485 CGGGCCATCAGCCTGCGAGAAAAGAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 10-C 485 CGGGCCATCAGCCTGCGAGAAAAGAGATTGAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 hu. 4-C 485 CGGGCCAGCAGCCTGCAAGAAAAGAAATTAATTTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTACCTGAC--
 rh. 54-D 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACTTTGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 48-D 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACTTTGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 55-D 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 62-D 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACTTTGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 AAV7-D 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 52-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 51-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 39-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 53-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 37-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 43-E 485 AAGGCCAACAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTTGGCCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCAGAC--
 rh. 50-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 49-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 61-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 41-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 64-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 42-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 57-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 40-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAGCTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 AAV8-E 488 AAGGCCAACAGCCCCGCCAGAAAAGAGACTCAATTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCAGAC--
 rh. 58-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACTTTGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 40-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 67-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 17-E 488 CAGGCCAGCAGCCCCGCCGAAAAGAGACTCAACTTTGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 6-E 488 CAGGCCAGCAGCCCCGCCGAAAAGAGACTCAACTTTGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 66-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 38-E 488 AAGGCCAGCAGCCCCGCTAAAAAAGAGACTGAACTTTGGTCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--

FIG. 35

hu. 32-F	485	CGGGTTCACAGCCCGCTAAAAAGAACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACACAGAGTCAGTCCCCGAC--	570	580	590	600	610	620	630
AAV9/hu	485	CGGGTGCACAGCCCGCTAAAAAGAGACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACACAGAGTCAGTCCCCGAC--							
hu. 31-F	485	CGGGTTCACAGCCCGCTAAAAAGAACTCAATTTCCGGTCAGACTGGCGACACAGAGTCAGTCCCCGAC--							
								
AAV5	522	ATCCAGCAGCTGCAAATCCAGCCCAACCAGCCCTCAAGTTTGGGAGCTGATACAATGTCTGCGGGAGGT							
AAV3-3	552	-CCTCAACCCTCGGAGAACCCAGCAGCCCAAGTTTGGGATCTAATACAATGGCTTCAGGCGGT							
AAV4-4	546	-----CCTGAGGGATCAACTCCGGAGCCATGTCT-----GATGACAGTGAGATCCGTGCAGCAGCT							
AAV1-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCGCTGCTGTGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 46-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCGCTGCTGTGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 48-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCGCTGCTGTGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 44-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCGCTGCTGTGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 43-A	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGATCTGGATCTGGTACAATGGCTGCAGGCGGT							
AAV6-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCGCTGCTGTGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 34-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 47-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 29-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 63-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 56-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 45-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 57-B	549	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 35-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 58-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 28-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 51-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 19-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTTCAGGCAGT							
hu. 49-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTTCAGGCAGT							
hu. 52-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTTCAGGCAGT							
hu. 13-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCCAGCAGCCCGCTGCTGTGGTCTGCGGAACTAATACGATGGCTTCAGGCAGT							

FIG. 3W

AAV2-B 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.20-B 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.24-B 552 -CCCCGGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.64-B 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.27-B 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.21-B 552 -CCCCGGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.22-B 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.23-B 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.7-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.61-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 rh.56-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.9-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCAAGTTGGGATCTACTACAATGGCTACAGGCCAGT
 hu.54-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCAAGTTGGGATCTACTACAATGGCTACAGGCCAGT
 hu.53-C 552 -CCCCAGCCTCTCAGACAGCCACCAGCAGCCCCCAAGTTGGGATCTACTACAATGGCTACAGGCCAGT
 hu.60-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.55-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCAAGTTGGGATCTACTACAATGGCTACAGGCCAGT
 hu.2-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.1-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.18-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.3-C 555 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.25-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.15-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.16-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 hu.11-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCAAGTTGGGATCTACTACAATGGCTACAGGCCAGT
 hu.10-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCAAGTTGGGATCTACTACAATGGCTACAGGCCAGT
 hu.4-C 552 -CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 rh.54-D 555 -CCTCAACCTCTCGGAGAACCCAGCAGGCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 rh.48-D 555 -CCTCAACCTCTCGGAGAACCCAGCAGGCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 rh.55-D 555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCTCTAGTGTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT
 rh.62-D 555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCCAGCAGGCCCTCTGGTCTGGGAACTAATACGATGGCTACAGGCCAGT

FIG. 3X

```

AAV7-D      555 -CCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAGTGGCTGCAGGCGGT
rh.52-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.51-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.39-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.53-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.37-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.43-E     552 -CCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTGTGGTGTGGGACCTAATAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.50-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.49-E     555 -CCTCAACTTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.61-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.41-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.64-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.42-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.57-E     555 -CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.40-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
AAV8-E     555 -CCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTGTGGTGTGGGACCTAATAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.58-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTAGTGTGGGATCTGGTACAAATGGCCGCAGGCGGT
rh.40-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.67-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.17-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCCCCGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.6-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCCCCGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.66-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
rh.38-E     555 -CCTCAACCAATCGGAGAACCCACCAGCAGGCCCCCTGTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT
hu.32-F     552 -CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCCGCAGGCCCCCTCAGGTGTGGGATCTCTTACAAATGGCTTCAGGTGGT
AAV9/hu    552 -CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCCGCAGGCCCCCTCAGGTGTGGGATCTCTTACAAATGGCTTCAGGTGGT
hu.31-F     552 -CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCCGCAGGCCCCCTCAGGTGTGGGATCTCTTACAAATGGCTTCAGGTGGT

```

```

        640      650      660      670      680      690      700
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV5      592  GCGGCCCCATGGGGCGACAAATAACCAAGGTGCCGATGGAGTGGGCAATGCCCTCGGGAGATTGGCATTGCCG

```

FIG. 34

AAV3-3 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATTCCTCAGGAAATTGGCATTGCG

AAV4-4 604 GCGGAGCTGAGTGGGCGGACRAAGTGCAGATGGAGTGGGTAATGCCTCGGTGATTTGGCATTGCG

AAV1-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG

hu.46-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG

hu.48-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG

hu.44-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG

hu.43-A 625 GCGCTCCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG

AAV6-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG

hu.34-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.47-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.29-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.63-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.56-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.45-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.57-B 619 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAGATTTGGCATTGCG

hu.35-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.58-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGATGGCGCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.28-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.51-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.19-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGTATTGCG

hu.49-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.52-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.13-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

AAV2-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.20-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.24-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.64-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.27-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.21-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

hu.22-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

FIG. 32

hu. 23-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGGCGCCGACGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG
 hu. 7-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 61-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG
 rh. 56-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 9-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 54-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 53-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 60-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG
 hu. 55-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 2-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 1-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 18-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 3-C 625 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 25-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 15-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 16-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 11-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 10-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 hu. 4-C 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 rh. 54-D 625 GCGCTCCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 rh. 48-D 625 GCGCACCAATGGCTGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 rh. 55-D 625 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG
 rh. 62-D 625 GCGCACCAATGGCTGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 AAV7-D 625 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 rh. 52-E 625 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 rh. 51-E 625 GCGGCGCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG
 hu. 39-E 625 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG
 rh. 53-E 625 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG
 hu. 37-E 625 GCGCTCCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCAGGAAATGGCATTGCG
 rh. 43-E 622 GCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAGGGTGCCGATGGAGTGGGTAATCCTCGGGAAATGGCATTGCG

FIG. 3A

rh. 50-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC	710	720	730	740	750	760	770
rh. 49-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
rh. 61-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 41-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
rh. 64-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 42-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
rh. 57-E	625	GGCGGCCAATGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 40-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
AAV8-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
rh. 58-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
rh. 40-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 67-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 17-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 6-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 66-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
rh. 38-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAAGGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 32-F	622	GGCGACCCAGTGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGATGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
AAV9/hu	622	GGCGACCCAGTGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGATGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
hu. 31-F	622	GGCGACCCAGTGGCAGACAATAACGAAGGTGCCGATGGAGTGGGTAGTTCCTCGGGAAAATTGGCATTGCC						
AAV5	662	ATTCACGTGGATGGGGACAGAGTCGTCACCAAGTCCACCCGAACCTGGGTGCTGCCCAGCTACAACAA						
AAV3-3	692	ATTCACCAATGGCTGGCGACAGAGTCATCACCCAGCACCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAACAA						
AAV4-4	674	ATTCACCTGGTCTGAGGGCCACGTCACGACCCACGACCCAGAACCTGGGTCTTGGCCACCTACAACAA						
AAV1-A	692	ATTCACATGGCTGGCGACAGAGTCATCACCCAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGGCCACCTACAATAA						
hu. 46-A	692	ATTCACATGGCTGGCGACAGAGTCATCACCCAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGGCCACCTACAATAA						
hu. 48-A	692	ATTCACATGGCTGGCGACAGAGTCATCACCCAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGGCCACCTACAATAA						
hu. 44-A	692	ATTCACATGGCTGGCGACAGAGTCATCACCCAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGGCCACCTACAATAA						
hu. 43-A	695	ATTCACATGGCTGGCGACAGAGTCATCACCCAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGGCCACCTACAATAA						

FIG. 32B

AAV6-A 692 ATTCCACATGGCTGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACATGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 34-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 47-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 29-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 63-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 56-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 45-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 57-B 689 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 35-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 58-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 28-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 51-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 19-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 49-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 52-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 13-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 AAV2-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 20-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 24-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 64-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 27-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 21-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 22-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 23-B 692 ATTCCACATGGATGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 7-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 61-C 692 ATTCCCAATGGCTGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 rh. 56-C 692 ATTCCCAATGGCTGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 9-C 692 ATTCCCAATGGCTGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 54-C 692 ATTCCCAATGGCTGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA
 hu. 53-C 692 ATTCCCAATGGCTGGCGCAGAGTCAACACAGCACCAGAACCTGGGCCCTTGCCCACTATAACAA

FIG. 3A

hu. 60-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 55-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 2-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACATACAACAA
 hu. 1-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACATACAACAA
 hu. 18-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 3-C 695 ATTCCAAATGGCTGGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACATACAACAA
 hu. 25-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 15-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCTCTGCCACCTACAATAA
 hu. 16-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCTCTGCCACCTACAACAA
 hu. 11-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 10-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 4-C 692 ATTCCAAATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACATACAACAA
 rh. 54-D 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCTTTGCCACCTACAACAA
 rh. 48-D 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCTTTGCCACCTACAACAA
 rh. 55-D 695 ATTCCACACGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCTTTGCCACCTACAACAA
 rh. 62-D 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCTTTGCCACCTACAACAA
 AAV7-D 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 52-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 51-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 39-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 53-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 37-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 43-E 692 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 50-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 49-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 61-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 41-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 64-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 hu. 42-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
 rh. 57-E 695 ATTCCACATGGCTGGCGACAGAGTCAACACAGCAACCCGCAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA

FIG. 3AD

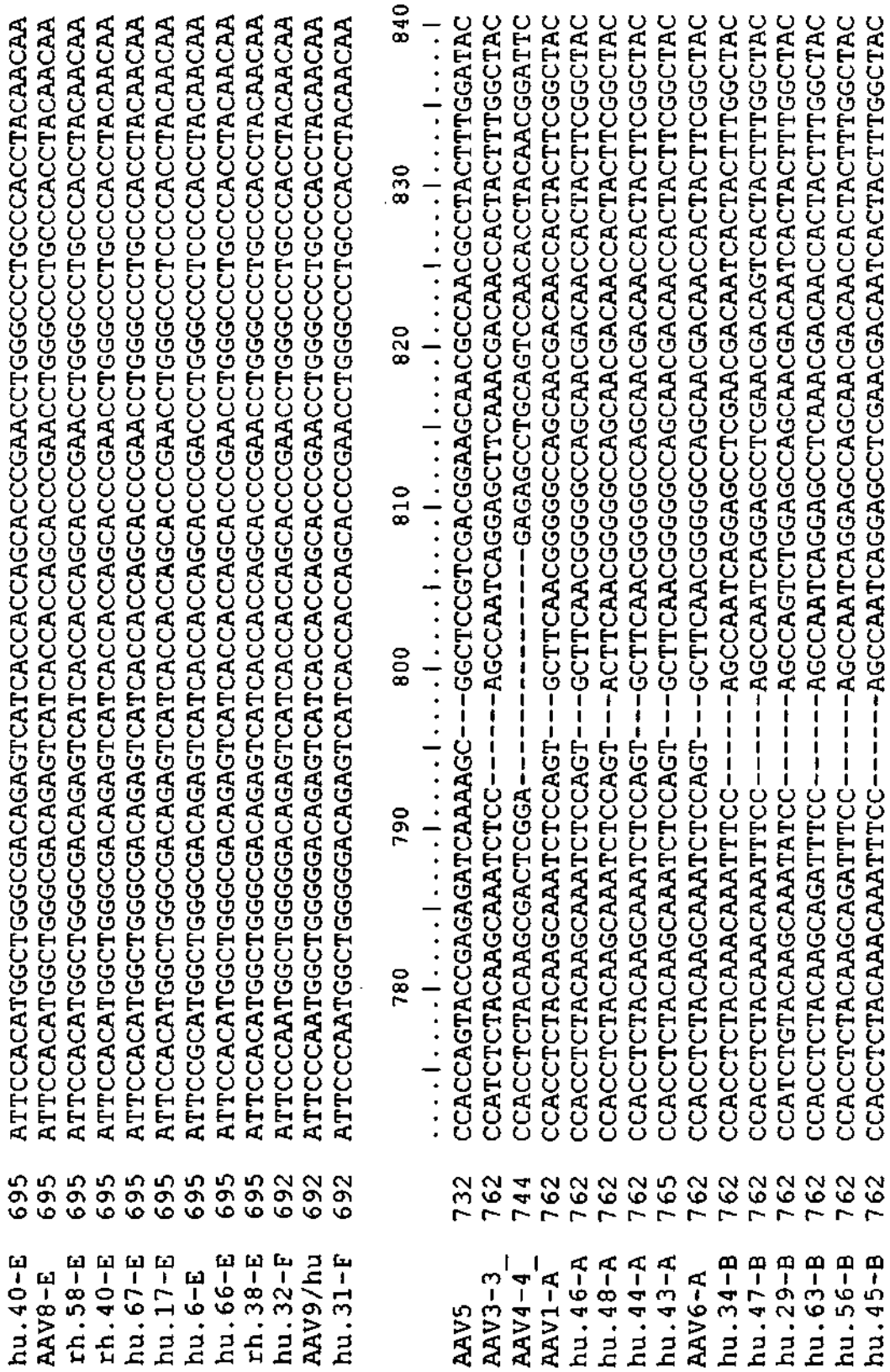


FIG. 3AE

hu. 57-B	759	CCACCTCTACAAGCAGATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAATGACAACCACCTACTTTGGCTAC
hu. 35-B	762	CCACCTCTACAACAATAATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 58-B	762	CCATCTGTACAAGCAGATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 28-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 51-B	762	CCACCTCTACAACAATAATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 19-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 49-B	762	CCATCTGTACAAGCAGATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 52-B	762	CCACCTCTACAGACAATAATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 13-B	762	CCATCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
AAV2-B	762	CCACCTCTACAACAATAATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 20-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 24-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 64-B	762	CCACCTCTACAGGCAAGATTTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 27-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 21-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 22-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 23-B	762	CCATCTGTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 7-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 61-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
rh. 56-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 9-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAACCACTACTTTGGCTGC
hu. 54-C	762	CCACCTTTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 53-C	762	CCACCTTTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 60-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 55-C	762	CCACCTTTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 2-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 1-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 18-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 3-C	765	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAACCACTACTTTGGCTAC
hu. 25-C	762	CCACCTCTACAAGCAATAATTC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAACCACTACTTTGGCTAC

FIG. 3AF

hu. 15-C 762 CCACCTCTACAAGCAAATCTCC-----AGCCAAATCAGGAGCCTCAAACGACAAACCACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 16-C 762 CCACCTCTACAAGCAAATCTCC-----AGCCAAATCAGGAGCCTCAAACGACAAACCACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 11-C 762 CCACCTCTACAAGCAAATCTCC-----AGCCAAATCAGGAGCCTCGAACGACAAACCACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 10-C 762 CCACCTCTACAAGCAAATCTCC-----AGCCAAATCAGGAGCCTCGAACGACAAACCACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 4-C 762 CCACCTCTACAAGCAAATCTCC-----AGCCAAATCAGGAGCCTCGAACGACAAACCACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 54-D 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACGACAAACGTCACTACTTTGGCTAC
 rh. 48-D 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACGACAAACGTCACTACTTTGGCTAC
 rh. 55-D 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACGACAAACGTCACTACTTTGGCTAC
 rh. 62-D 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACGACAAACGTCACTACTTTGGCTAC
 AAV7-D 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAGT---GAAACTGCAGGTAGTACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 52-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 51-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 39-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 53-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 37-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAATGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 43-E 762 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACATCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 50-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 49-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 61-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 41-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAATGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 64-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 42-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAATGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 57-E 765 CCACCTCTACAAGCAAACCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 40-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAATGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 AAV8-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACATCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 58-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACCTCGGGAGGCAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 rh. 40-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAATGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 67-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAATGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 17-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC
 hu. 6-E 765 CCACCTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACATCGGGAGGAAGCACCACGACAAACACCTACTACTTTGGCTAC

FIG. 3AG

hu. 66-E	765	CCACCTTACAAGCAAAATATCCAATGGGACATCGGAGGAGCACCACGACAACACACCTACTTCGGCTAC	850	860	870	880	890	900	910
rh. 38-E	765	CCACCTTACAAGCAAAATATCCAATGGGACATCGGAGGAGCACCACGACAACACACCTACTTCGGCTAC							
hu. 32-F	762	TCACCTTACAAGCAAAATCTCCAACAGCACATCTGGAGGATCTTCAAAATGACAACGCCTACTTCGGCTAC							
AAV9/hu	762	TCACCTTACAAGCAAAATCTCCAACAGCACATCTGGAGGATCTTCAAAATGACAACGCCTACTTCGGCTAC							
hu. 31-F	762	TCACCTTACAAGCAAAATCTCCAACAGCACATCTGGAGGATCTTCAAAATGACAACGCCTACTTCGGCTAC							
AAV5	799							
AAV3-3	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTAAACCGCTTCCACAGCCACTGGAGCCCCCGAGACTGGCAAAGAC							
AAV4-4	799	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGAC							
AAV1-A	829	TCCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACCGCTTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGAC							
hu. 46-A	829	AGCACCCCTGGGGTACTTTGATTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAGCGAC							
hu. 48-A	829	AGCACCCCTGGGGTACTTTGATTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAGCGAC							
hu. 44-A	829	GGCACCCCTGGGGTACTTTGATTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAGCGAC							
hu. 43-A	832	AGCACCCCTGGGGTACTTTGATTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAGCGAC							
AAV6-A	829	AGCACCCCTGGGGTACTTTGATTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAGCGAC							
hu. 34-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 47-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 29-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 63-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 56-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 45-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 57-B	823	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 35-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 58-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 28-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 51-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 19-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							
hu. 49-B	826	AGCACCCCTGGGGTACTTTGACTTTCAACAGATTCACACTGCCACTTTTTCACCCACGTGACTGGCAAAGAC							

FIG. 3A

hu. 52-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 13-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 AAV2-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 20-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTCCCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 24-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTCCCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 64-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTCGCCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 27-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTCCCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 21-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTCCCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 22-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTCCCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 23-B 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTCCCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 7-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 61-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 rh. 56-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 9-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTCCCACGTGATTGGCAAAGAC
 hu. 54-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 53-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 60-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 55-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 2-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 1-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 18-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 3-C 829 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 25-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 15-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 16-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 11-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTCCCACGTGATTGGCAAAGAC
 hu. 10-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTCCCACGTGATTGGCAAAGAC
 hu. 4-C 826 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAAAGAC
 rh. 54-D 832 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAGCGAC
 rh. 48-D 832 AGCACCCCTGGGGGATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTTTACCACGTGACTGGCAGCGGC

FIG. 3A1

rh. 55-D	832	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGTCACCTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 62-D	832	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGTCACCTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	930
AAV7-D	832	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	940
rh. 52-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	950
rh. 51-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	960
hu. 39-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATCTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	970
rh. 53-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	980
hu. 37-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 43-E	832	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 50-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 49-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 61-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 41-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 64-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 42-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 57-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 40-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
AAV8-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 58-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 40-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 67-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 17-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 6-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTAAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 66-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
rh. 38-E	835	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 32-F	832	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
AAV9/hu	832	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	
hu. 31-F	832	AGCACCCCTGGGGGTATTTTGACTTCAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCCACGTGACTGGCAGCGGC	

FIG. 32J

AAV5	869	TCATCAACAACACTGGGGCTTCAGACCCCGGTCCCTCAGAGTCAAAAATCTTCAACATTCAAAGTCAAAGA
AAV3-3	896		TCATTAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAAGTTAGAGG
AAV4-4	869		TCATCAACAACAACACTGGGGCATGCGACCCAAAGCCATGCGGGTCAAAAATCTTCAACATCCAGGTCAAGGA
AAV1-A	899		TCATCAACAACAATGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTCTTCAAACATCCAAGTCAAGGA
hu. 46-A	899		TCATCAACAACAATGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTCTTCAAACATCCAAGTCAAGGA
hu. 48-A	899		TCATCAACAACAATGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTCTTCAAACATCCAAGTCAAGGA
hu. 44-A	899		TCATCAACAACAATGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTCTTCAAACATCCAAGTCAAGGA
hu. 43-A	902		TCATCAACAACAATGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTCTTCAAACATCCAAGTCAAGGA
AAV6-A	899		TCATCAACAACAATGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTCAAACATCCAAGTCAAGGA
hu. 34-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 47-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 29-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 63-B	896		TCATCAACAACAATGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGGA
hu. 56-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGGA
hu. 45-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 57-B	893		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGGA
hu. 35-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 58-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGGA
hu. 28-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 51-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 19-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAAGCTTCAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 49-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGGA
hu. 52-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 13-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
AAV2-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGACCCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 20-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAAGCTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 24-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAAGCTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 64-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGGA
hu. 27-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCAAGAGACTCAAGCTTCAAAGCTCTTFAACATTCAAAGTCAAAGGA

FIG. 3AK

hu. 21-B 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 22-B 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 23-B 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 7-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 61-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 rh. 56-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 9-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 54-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 53-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 60-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 55-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 2-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAAATATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 1-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAAATATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 18-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 3-C 899 TCATCAACAGCAACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAAATATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 25-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 15-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 16-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 11-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 10-C 896 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 hu. 4-C 896 TCGTCAACAACAAC CGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAAATATTTCAAGTCAAAGA
 rh. 54-D 902 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
 rh. 48-D 902 TCATCAACAGCAACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTGTTCAACATTTCCAGGTCAAAGGA
 rh. 55-D 902 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTGTTCAACATTTCCAGGTCAAAGGA
 rh. 62-D 902 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTGTTCAACATTTCCAGGTCAAAGGA
 AAV7-D 902 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTGCGGTTCAAGCTCTTCAACATTTCCAGGTCAAAGGA
 rh. 52-E 905 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATTTCCAGGTCAAAGA
 rh. 51-E 905 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATTTCCAGGTCAAAGA
 hu. 39-E 905 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATTTCCAGGTCAAAGA
 rh. 53-E 905 TCATCAACAACAAC TGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATTTCCAGGTCAAAGA

Fig. 3E

hu. 37-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA	990	1000	1010	1020	1030	1040	1050
rh. 43-E	902	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA						
rh. 50-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
rh. 49-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
rh. 61-E	905	CCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
hu. 41-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
rh. 64-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
hu. 42-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
rh. 57-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
hu. 40-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
AAV8-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
rh. 58-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
rh. 40-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
hu. 67-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
hu. 17-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
hu. 6-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
hu. 66-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
rh. 38-E	905	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGGCCAAAAGACTCAGCTTCAAGCTCTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGA							
hu. 32-F	902	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGCCTAAGCGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
AAV9/hu	902	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGCCTAAGCGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
hu. 31-F	902	TCATCAACAACAAC	TGGGGATTCCGGCCTAAGCGACTCAACTTCAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGA							
AAV5	939	GGTCACGGTGCAGGACTCCACCACCACCATCGCCCAACAACCTCACCTCCACCCTCAAGTGTTCACGGAC							
AAV3-3	966	GGTCACGGCAGAACGATGGCAGCAGACTATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGTGTTCACGGAC								
AAV4-4	939	GGTCACGACGTCGAAACGGCGAGACAACGGTGGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGATCTTTTCGGGAC								
AAV1-A	969	GGTCACGACGGAATGATGGCGTCAACACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGTCTTCTCCGGAC								
hu. 46-A	969	GGTCACGACGGAATGATGGCGTCAACACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGTCTTCTCCGGAC								
hu. 48-A	969	GGTCACGACGGAATGATGGCGTCAACACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGTCTTCTCCGGAC								

FIG. 3AM

hu. 44-A 969 GGTACGCAGAAATGATGGCGTCACAACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTCTTCTCGGAC
 hu. 43-A 972 GGTACGCAGAAATGATGGCGTCACAACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTCTTCTCGGAC
 AAV6-A 969 GGTACGCAGAAATGATGGCGTCACGACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTCTTCTCGGAC
 hu. 34-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 47-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 29-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 63-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 56-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 45-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 57-B 963 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 35-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 58-B 966 GGTACGCAGAAATGATGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 28-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 51-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 19-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 49-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 52-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 13-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 AAV2-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 20-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 24-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 64-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 27-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 21-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 22-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 23-B 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 7-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 61-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 rh. 56-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC
 hu. 9-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTC AAGTGTTTACTGAC

FIG. 3AN

hu. 54-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 53-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 60-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 55-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 2-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 1-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 18-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 3-C 969 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 25-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 15-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 16-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 11-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 10-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 hu. 4-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATTGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 rh. 54-D 972 GGTACGCAGAAATGACGGGTACGACGACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 rh. 48-D 972 GGTACCAACGAAATGACGGGTACGACGACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 rh. 55-D 972 GGTACCAACGAAATGACGGGTACGACGACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 rh. 62-D 972 GGTACCAACGAAATGACGGGTACGACGACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTACTGAC
 AAV7-D 972 GGTACGCAGAAATGACGGGTACGACGACCATCGCTAATAACCTTACCAGCACGGATTCAGGTATTCCTCGGAC
 rh. 52-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAGCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 rh. 51-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAGCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 hu. 39-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAACCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 rh. 53-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAACCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 hu. 37-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAACCTTACCAGCACCGATTCAGGTATTCACGGAC
 rh. 43-E 972 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAACCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 rh. 50-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAACCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 rh. 49-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAACCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 rh. 61-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAAATAACCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC
 hu. 41-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCGTCCGCCAATAACCTTACCAGCACCGATTCAGGTATTCACGGAC
 rh. 64-E 975 GGTACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAATAACCTCACCAGCACCCATCCAGGTGTTACGGAC

FIG. 3A

hu. 42-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC	1060	1070	1080	1090	1100	1110	1120
rh. 57-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTCACCAGCACCATCCAGGTGTTACGGAC							
hu. 40-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC							
AAV8-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTCACCAGCACCATCCAGGTGTTACGGAC							
rh. 58-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTCACCAGCACCATCCAGGTGTTACGGAC							
rh. 40-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC							
hu. 67-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC							
hu. 17-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC							
hu. 6-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC							
hu. 66-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC							
rh. 38-E	975	GGTCACGCAGAAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGATTCAGGTATTACGGAC							
hu. 32-F	972	GGTTACGGACAACAATGGAGTCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGGTCCAGGTCTTCACGGAC							
AAV9/hu	972	GGTTACGGACAACAATGGAGTCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGGTCCAGGTCTTCACGGAC							
hu. 31-F	972	GGTTACGGACAACAATGGAGTCAAGACCATCGCCCAATAACCTTACCAGCACGGTCCAGGTCTTCACGGAC							

AAV5	1009	GACGACTACCAGCTGCCCTACGTCTGGCAACGGGACCGAGGGATGCCCTGCCGGCCTTCCCTCCCGCAGG							
AAV3-3	1036	TCGGAGTATCAGTCCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
AAV4-4	1009	TCGTCGTACGAACCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
AAV1-A	1039	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 46-A	1039	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 48-A	1039	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 44-A	1039	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 43-A	1042	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
AAV6-A	1039	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 34-B	1036	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 47-B	1036	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 29-B	1036	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							
hu. 63-B	1036	TCGGAGTACCAGCTCCGTACGTCTGGTCTGGGTCAGGCAAGGCTGTCTCCCGCGGTTCCAGCGGACG							

FIG. 3AP

hu. 56-B 1036 TTGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 45-B 1036 TCGGGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 57-B 1033 TTGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 35-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 58-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 28-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 51-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 19-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 49-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 52-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 13-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 AAV2-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 20-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 24-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 64-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 27-B 1036 TCGGGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 21-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 22-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 23-B 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 7-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 61-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 rh. 56-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 9-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 54-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 53-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 60-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 55-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 2-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 1-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG
 hu. 18-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCCAGCAGACG

FIG. 3A

hu. 3-C 1039 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGGCTCGGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTTCCAGCGGACG

hu. 25-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCTCGGCTCGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTTCCAGCGGACG

hu. 15-C 1036 TCGGGTACCAGCTCCCGTACGTCTCGGCTTGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTTCCAGCAGACG

hu. 16-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCTCGGCTCGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTTCCAGCAGACG

hu. 11-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCTCGGCTCGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTTCCAGCGGACG

hu. 10-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCTCGGCTCGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTTCCAGCGGACG

hu. 4-C 1036 TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCTCGGCTCGGGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTTCCAGCGGACG

rh. 54-D 1042 TCGGAGTACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 48-D 1042 TCGGAATACCAGCTGCCCTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 55-D 1042 TCGGAATACCAGCTGCCCTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 62-D 1042 TCGGAATACCAGCTGCCCTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

AAV7-D 1042 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 52-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 51-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

hu. 39-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 53-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

hu. 37-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 43-E 1042 TCGGAGTACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 50-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 49-E 1045 TCGGAGTACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 61-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

hu. 41-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 64-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

hu. 42-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 57-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

hu. 40-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

AAV8-E 1045 TCGGAGTACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 58-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

rh. 40-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

hu. 67-E 1045 TCGGAATACCAGCTGCCGTACGTCTCGGCTCTGCCACACAGGGCTGCCTGCCCTCCCGGGGACG

Fig. 3A

hu.17-E	1045	TCGGAATACCA	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.6-E	1045	TCGGAATACCA	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.66-E	1045	TCGGAATACCA	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
rh.38-E	1045	TCGGAATACCA	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.32-F	1042	TCAGACTATCA	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
AAV9/hu	1042	TCAGACTATCA	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.31-F	1042	TCAGACTATCA	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
AAVS	1079	TCTTTACGCTG	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
AAV3-3	1106	TCTTCATGCTC	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
AAV4-4	1079	TCTTTATGGTG	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
AAV1-A	1109	TGTTTCATGAT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.46-A	1109	TGTTTCATGAT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.48-A	1109	TGTTTCATGAT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.44-A	1109	TGTTTCATGAT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.43-A	1112	TGTTTCATGAT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
AAV6-A	1109	TGTTTCATGAT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.34-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.47-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.29-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.63-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.56-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.45-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.57-B	1103	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.35-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.58-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.28-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu.51-B	1106	TCTTTCATGGT	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190

FIG. 3A

hu. 19-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGGCGGTAGGACG
 hu. 49-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 52-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAGCAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 13-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 AAV2-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 20-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 24-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 64-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 27-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 21-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 22-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 23-B 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 7-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 61-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 rh. 56-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 9-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 54-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 53-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 60-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 55-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 2-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 1-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 18-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 3-C 1109 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 25-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 15-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 16-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 11-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 10-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG
 hu. 4-C 1106 TCTTCATGGTGCCACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCAGTAGGACG

FIG. 3AT

rh. 54-D 1112 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGCCAAATCGGTGGGACG
rh. 48-D 1112 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGCCAAATCGGTGGGTCG
rh. 55-D 1112 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGCCAAATCGGTGGGTCG
rh. 62-D 1112 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTGAACAATGAC-----AGCCAAATCGGTGGGTCG
AAV7-D 1112 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAATGGC-----AGTCAGTCTGTGGGACG
rh. 52-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCCCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
rh. 51-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
hu. 39-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
rh. 53-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
hu. 37-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
rh. 43-E 1112 TGTTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTAACAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
rh. 50-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
rh. 49-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCAACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
rh. 61-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
hu. 41-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
rh. 64-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
hu. 42-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
rh. 57-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
hu. 40-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
AAV8-E 1115 TGTTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTPAACACTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
rh. 58-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTGACTCTCAACAACGGT-----AGTCAGGCCCGTGGGACG
rh. 40-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
hu. 67-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGCTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
hu. 17-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCCCGTGGGCGG
hu. 6-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCCCGTGGGCGG
hu. 66-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
rh. 38-E 1115 TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTTACACTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCCGTAGGCCG
hu. 32-F 1112 TTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTATCTGACGGTTAATGATGGG-----AGCCAGGCCCGTGGGTCG
AAV9/hu 1112 TTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTATCTGACGGTTAATGATGGA-----AGCCAGGCCCGTGGGTCG
hu. 31-F 1112 TTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTATCTGACGGTTAATGATGGA-----GGCCAGGCCCGTGGGTCG

9 14 23

	1200	1210	1220	1230	1240	1250	1260
AAV5						
AAV3-3	1146 GAGCAGCTTCTTGCCCTAGAGTACTTCCACGCAAGATGCTGAGAACGGGCAACAACACTTTGAGTTTACC						
AAV4-4	1167 CTCATCCCTTTTACTGCGTGGAGTACTCCCTTCGCAGATGCTAAGGACTGGAAATAAATTCCTTCCAAATTCAGC						
AAV1-A	1149 AAATGCCCTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCGCAGATGCTGCGGACTGGCAACAACACTTTGAAATTCAGC						
hu.46-A	1170 TTCATCCCTTTTACTGCGTGGAAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.48-A	1170 TTCATCCCTTACTGCGTGGAAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.44-A	1170 TTCATCCCTTTTACTGCGTGGAAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.43-A	1173 TTCATCCCTTTTACTGCGTGGAAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACACTTTACCTTCAGC						
AAV6-A	1170 GTCATCCCTTTTACTGCGTGGAAATATTTCCCATCGCAGATGCTGAGAACGGGCAACAATAACTTTACCTTCAGC						
hu.34-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.47-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.29-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTAGGGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.63-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.56-B	1167 CTCTTCCTTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.45-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.57-B	1164 CTCTTCCTTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.35-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.58-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.28-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.51-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.19-B	1167 CTCTTCCTTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.49-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.52-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGCGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.13-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
AAV2-B	1167 CTCTTCATTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.20-B	1167 CTCTTCCTTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						
hu.24-B	1167 CTCTTCCTTTTACTGCGTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCCGGAACAACAACACTTTACCTTCAGC						

FIG. 3AV

hu. 64-B 1167 CTCCTTCATTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTACCTTCAGC
 hu. 27-B 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCCGGAAACAACCTTACCTTCAGC
 hu. 21-B 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCCGGAAACAACCTTACCTTCAGC
 hu. 22-B 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGACGCTTCGTACCCGGAAACAACCTTACCTTCAGC
 hu. 23-B 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCCGGAAACAACCTTACCTTCAGC
 hu. 7-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 61-C 1167 CTCCTTCATTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTCAGTTCAGC
 rh. 56-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 9-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCCGGAAACAACCTTACCTTCAGC
 hu. 54-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 53-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 60-C 1167 CTCCTTCATTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTCATTCAGC
 hu. 55-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 2-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 1-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 18-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 3-C 1170 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 25-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 15-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 16-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 11-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 10-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 hu. 4-C 1167 CTCCTTCCTTTTACTGCGCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACTGGAACAACCTTTCAGTTCAGC
 rh. 54-D 1173 TTCATCCTTCTACTGCGCTGGAATACTTCCCTTCTCAGGTGCTGAGAACGGGTAACAACCTTCACCTTCAGT
 rh. 48-D 1173 TTCCTCTTCTACTGCGCTGGAATAATTTCCCTTCTCAAATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTCACCTTCAGC
 rh. 55-D 1173 TTCCTCTTCTACTGCGCTGGAATAATTTCCCTTCTCAAATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTCACCTTCAGC
 rh. 62-D 1173 TTCCTCTTCTACTGCGCTGGAATAATTTCCCTTCTCAAATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTCACCTTCAGC
 AA7-D 1173 TTCCTCCTTCTACTGCGCTGGAGTACTTCCCTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTTCAGTTCAGC
 rh. 52-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCGCTGGAGTACTTCCCTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTTCCTTCAGC
 rh. 51-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCGCTGGAGTACTTCCCTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTTCCTTCAGC

FIG. 3AW

hu. 39-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 rh. 53-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 hu. 37-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 rh. 43-E 1173 CTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATACTTTCCTTCGCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTCCAGTTTACT
 rh. 50-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 rh. 49-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 rh. 61-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 hu. 41-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 rh. 64-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 hu. 42-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 rh. 57-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 hu. 40-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 AAV8-E 1176 CTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATACTTTCCTTCGCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTCCAGTTTACT
 rh. 58-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTCCCCTCTCAGATGCTGAGAACCGGCAACAACCTTTTCCCTTCAGC
 rh. 40-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 hu. 67-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 hu. 17-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAAATGCTGGAACCGGCAACAACCTTTGAGTTTCAGC
 hu. 6-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAAATGCTGGAACCGGCAACAACCTTTGAGTTTCAGC
 hu. 66-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 rh. 38-E 1176 TTCCTCCTTCTACTGCCCTGGAATATTTCCATCTCAAATGCTGGAACCTGGAACAATTTTGAATTCAGC
 hu. 32-F 1173 TTCGTCCCTTTTACTGCCCTGGAAATATTTCCCGTCCGAAATGCTAAGAACGGGTAAACAACCTTCCAGTTTCAGC
 AAV9/hu 1173 TTCGTCCCTTTTACTGCCCTGGAATATTTCCCGTCCGAAATGCTAAGAACGGGTAAACAACCTTCCAGTTTCAGC
 hu. 31-F 1173 TTCGTCCCTTTTACTGCCCTGGAATATTTCCCGTCCGAAATGCTAAGAACGGGTAAACAACCTTCCAGTTTCAGC

|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
 AAV5 1216 TACAACCTTTGAGGAGGTGCCCTTCCACTCCAGCTTCGCTCCCAGTCAGAACCTGTTCAGCTGGCCCAACC
 AAV3-3 1237 TATACCTTCGAGGATGTACCTTTTCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTTTGGATCGCTTGATGAATC
 AAV4-4 1219 TACAGTTTGGAGGAGGTGCCCTTTCCACTCGATGTACGGCCACAGCCAGAGCTGGACCGGCTGATGAACC
 AAV1-A 1240 TACACCTTTGAGGAGGAGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGCGCACAGCCAGAGCTGGACCGGCTGATGAATC

hu. 46-A 1240 TACACCTTTGAGGAAGTGCCTCTCCACAGCAGCTGCGCGCACAGCCACAGCCAGAGCCCTGGACCCGGCTGATGAATC
 hu. 48-A 1240 TACACCTTTGAGGAAGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGCGCACAGCCACAGCCAGAGCCCTGGACCCGGCTGATGAATC
 hu. 44-A 1240 TACACCTTTGAGGAAGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGCGCACAGCCACAGCCAGAGCCCTGGACCCGGCTGATGAATC
 hu. 43-A 1243 TACACCTTTGAGGAAGTGCCTCTCCACAGCAGCTACGGCGCACAGCCACAGCCAGAGCCCTGGACCCGGCTGATGAATC
 AAV6-A 1240 TACACCTTCGAGGACGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGCGCACAGCCACAGCCAGAGCCCTGGACCCGGCTGATGAATC
 hu. 34-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGGCCGTCTCATGAATC
 hu. 47-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 29-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 63-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCCACAGCCACAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 56-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGTCAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 45-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 57-B 1234 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGTCAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 35-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGGCCGTCTCATGAATC
 hu. 58-B 1237 TACACCTTTGAGGATGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 28-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 51-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCGGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 19-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGCTCACAGCCAAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 49-B 1237 TACACCTTTGAGGATGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 52-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 13-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 AAV2-B 1237 TACACTTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 20-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGCTCACAGCCAAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 24-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGCTCACAGCCAAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 64-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCCACAGCCAGAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 27-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGCTCACGGCCAAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 21-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGCTCACAGCCAAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 22-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGCTCACAGCCAAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 23-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGCTCACAGCCAAAGTCTGGACCCGTCTCATGAATC
 hu. 7-C 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 61-C 1237 TACACTTTTGAGGACGTTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC

rh. 56-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 9-C 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTTTGGACCGGCTGATGAATC
 hu. 54-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGGGTTTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 53-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTTTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 60-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 55-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTTTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 2-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 1-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 18-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 3-C 1240 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACTGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 25-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 15-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 16-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 11-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTTTGGACCGGCTGATGAATC
 hu. 10-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTTTGGACCGGCTGATGAATC
 hu. 4-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 54-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 48-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 55-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 62-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 AAV7-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 52-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 51-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 39-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 53-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 37-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 43-E 1243 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 50-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 49-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 61-E 1246 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGGTCCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC

FIG. JAN

hu. 41-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC	1340	1350	1360	1370	1380	1390	1400
rh. 64-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGTTTGGACAGGCTGATGAATC							
hu. 42-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
rh. 57-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGTTTGGACAGGCTGATGAATC							
hu. 40-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
AAV8-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTTGGACCGGCTGATGAATC							
rh. 58-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGTTTGGACAGGCTGATGAATC							
rh. 40-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
hu. 67-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
hu. 17-E	1246	TACCAGTTTGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACATAGCCAAAGCCTGGACCGGCTGATGAACC							
hu. 6-E	1246	TACCAGTTTGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACATAGCCAAAGCCTGGACCGGCTGATGAACC							
hu. 66-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTCGGACCGACTGATGAATC							
rh. 38-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
hu. 32-F	1243	TACGAGTTTGAGAACGTACCTTCCATAGCAGCTACGCTACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATC							
AAV9/hu	1243	TACGAGTTTGAGAACGTACCTTCCATAGCAGCTACGCTACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATC							
hu. 31-F	1243	TACGAGTTTGAGAACGTACCTTCCATAGCAGCTACGCTACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATC							
AAV5	1286	CGCTGGTGGACCCAGTACTTGTACCCGCTTCGTGAGCCAAAT							
AAV3-3	1307	CTCTATTGATCAGTATCTGTACTACTGAAACAGAAACGCAAGGAACAACCTCTGGAAACAACCAACCAATC							
AAV4-4	1289	CTCTCATCGACCAGTACCTGTGGGACTGCAATCGACCACCACCCGGAACCAACCTGAAATGCCGGGACTGC							
AAV1-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA							
hu. 46-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA							
hu. 48-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA							
hu. 44-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA							
hu. 43-A	1313	CTCTCATCGTCCAAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA							
AAV6-A	1310	CTCTCATCGACCCAGTACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAG							
hu. 34-B	1307	CTCTCATCGACCCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC							
hu. 47-B	1307	CTCTCATCGACCCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC							

FIG. 3BA

hu. 29-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 63-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 56-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 45-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 57-B 1304 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 35-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 58-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 28-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 51-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 19-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 49-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 52-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 13-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 AAV2-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 20-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 24-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 64-B 1307 CTCTCGTCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 27-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 21-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 22-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 23-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAACCCACCACGCAGTC
 hu. 7-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTC
 hu. 61-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAACACAAA---ACAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTC
 rh. 56-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAACACAAA---TCAAATAGTGGAGCTCTTCAGCAGTC
 hu. 9-C 1307 CTCTGATCGACCAGTATCTATATATCTGAACAGGACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTC
 hu. 54-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTAAACAGAACACAAA---ACAGCTAGTGGAACT---CAGCAGTC
 hu. 53-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTAAACAGAACACAAA---ACAGCTAGTGGAACT---CAGCAGTC
 hu. 60-C 1307 CTCTGGTCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAAGACACAAA---ACAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTC
 hu. 55-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTAAACAGAACACAAA---ACAGCTAGTGGAACT---CAGCAGTC
 hu. 2-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAAGACACAAA---ACAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTC

FIG. 3BB

hu. 1-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 18-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTATATTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 3-C 1310 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 25-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 15-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 16-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 11-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTATATTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 10-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTATATTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 hu. 4-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAATAGTGGAACTCTTCAGCAGTCC
 rh. 54-D 1313 CCTCATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCTAGAACAACAGAGTAACCCAGGAGGCCACATCTGGCAATCG
 rh. 48-D 1313 CTCTTATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCCAGAACACAGAGCAACCGCAGGAGGCCACAGCTGGCAATCG
 rh. 55-D 1313 CTCTTATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCCAGAACACAGAGCAACCGCAGGAGGCCACAGCTGGCAATCG
 rh. 62-D 1313 CTCTTATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCCAGAACACAGAGCAACCGCAGGAGGCCACAGCTGGCAATCG
 AAV7-D 1313 CCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGGCCAGAACACAGAGTAACCCAGGAGGCCACAGCTGGCAATCG
 rh. 52-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 rh. 51-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 hu. 39-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 rh. 53-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 hu. 37-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCA
 rh. 43-E 1313 CTCTGATTGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCTCGGACTCAAACA---ACAGGAGGCCACGGCAAATACGCA
 rh. 50-E 1316 CTCTCGTCCGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 rh. 49-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 rh. 61-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 hu. 41-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCA
 rh. 64-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 hu. 42-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCA
 rh. 57-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA
 hu. 40-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCA
 AAV8-E 1316 CTCTGATTGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCTCGGACTCAAACA---ACAGGAGGCCACGGCAAATACGCA
 rh. 58-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTACTGTCAAGAACCCAGTCT---ACGGGAGGCCACAGCGGGAAACCCA

FIG. 38C

hu.28-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCAGGACCAGTCTAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
 hu.51-B 1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
 hu.19-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu.49-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
 hu.52-B 1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
 hu.13-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
 AAV2-B 1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
 hu.20-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu.24-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu.64-B 1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
 hu.27-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu.21-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu.22-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu.23-B 1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu.7-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGTCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTACCTGGACCT
 hu.61-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 rh.56-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGTCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTACCTGGACCT
 hu.9-C 1374 TAGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.54-C 1371 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCC
 hu.53-C 1371 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCC
 hu.60-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.55-C 1371 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCC
 hu.2-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.1-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.18-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.3-C 1377 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.25-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.15-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.16-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT
 hu.11-C 1374 TAGGCTACTGTTTAGCCAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAACTGGCTGCTGGACCT

FIG. 3B

hu. 10-C 1374 TAGGCTACTGTTAGCCAAAGCTGGACCCACCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAAAGTGGCTGCCCTGGACCT
 hu. 4-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCCAAGCTGGACCAACCAACATGTCTCTTCAAGCTAAAAAAGTGGCTGCCCTGGACCT
 rh. 54-D 1383 GGAAGTGCAGTTTTACCAGGGGGGCTTCCACCATGGCCGAAACAGCCAAAGAACTGGTTACCTGGACCT
 rh. 48-D 1383 GGAAGTGCAGTTTTATCAGGGGGGCTTACCACCATGGCCGAAACAGCCAAAGAACTGGCTGCCCTGGACCT
 rh. 55-D 1383 GGAAGTGCAGTTTTATCAGGGGGGCTTACCACCATGGCCGAAACAGCCAAAGAACTGGCTGCCCTGGACCT
 rh. 62-D 1383 GGAAGTGCAGTTTTATCAGGGGGGCTTACCACCATGGCCGAAACAGCCAAAGAACTGGCTGCCCTGGACCT
 AAV7-D 1383 GGAAGTGCAGTTTTACCAGGGGGGCTTCAACTATGGCCGAAACAGCCAAAGAACTGGTTACCTGGACCT
 rh. 52-E 1383 GCAGTTGCTGTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 rh. 51-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 hu. 39-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 rh. 53-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 hu. 37-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCAGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 rh. 43-E 1380 GACTCTGGGCTTCAGCCAAAGTGGGCTAATACAATGGCCAATCAGGCAAAAGAACTGGCTGCCAGGACCC
 rh. 50-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 rh. 49-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 rh. 61-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 hu. 41-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCAGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 rh. 64-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 hu. 42-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCAGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 rh. 57-E 1383 GCAGTTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 hu. 40-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCAGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 AAV8-E 1383 GACTCTGGGCTTCAGCCAAAGTGGGCTAATACAATGGCCAATCAGGCAAAAGAACTGGCTGCCAGGACCC
 rh. 58-E 1383 GCAGCTGCTGTTTCTCAGGGCCGGGCTTAGCAACATGTGGGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGCCCTGGACCC
 rh. 40-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 hu. 67-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCAGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 hu. 17-E 1383 GCAGTTGCTATTTTCTCAGGGCCGGGCTAATACAATGTGGGCTCAGGCCAAAGAACTGGCTACCCGGGCC
 hu. 6-E 1383 GCAGTTGCTATTTTCTCAGGGCCGGGCTAATACAATGTGGGCTCAGGCCAAAGAACTGGCTACCCGGGCC
 hu. 66-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCAGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 rh. 38-E 1383 GCAATTGTTATTTTCTCAAGCTGGGCTGCAAAACATGTGGGCTCAGGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 hu. 32-F 1377 AACGCTAAAAATTCAGCGTGGCCGGACCCAGCAACATGGGCTGTCCAGGGAAGAAACTACATACCTGGACCC

FIG. 3BF

	1480	1490	1500	1510	1520	1530	1540
AAV9/hu	1377 AACGCTAAAA	TTCAGTGTGGCCGGACCCAGCAACATGGCTGTCCAGGGAAGAAACTACATA	CGGACCC				
hu.31-F	1377 AACGCTAAAA	TTCAGTGTGGCCGGACCCAGCAACATGGCTGTCCAGGGAAGAAACTACATA	CGGACCC				
AAV5	1405 ATGGGCCGAA	CCAGGGCTGGAACCTGGGCTCCGGGTCAAC	-----	-----	-----	-----	CGCGCCAGTGTCA
AAV3-3	1447 TGCTACCGG	CAACAGAGACTTTCAAAGACTGCTAACGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTAACT
AAV4-4	1429 TCAATCAAG	CAGCAGGGCTTCTCAAAGACTGCCAATCAAAACTACAAGATCCCTGCCACCGGGTCAGACA	-----	-----	-----	-----	
AAV1-A	1447 TGTATCGG	CAGCAGCGGTTTCTAAAACAATAAAGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGCAATT
hu.46-A	1447 TGTATCGG	CAGCAGCGGTTTCTAAAACAATAAAGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGCAATT
hu.48-A	1447 TGTATCGG	CAGCAGCGGTTTCTAAAACAATAAAGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGCAATT
hu.44-A	1447 TGTATCGG	CAGCAGCGGTTTCTAAAACAATAAAGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGCAATT
hu.43-A	1450 TGTATCGG	CAGCAGCGGTTTCTAAAACAATAAAGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGCAATT
AAV6-A	1447 TGTACCGG	CAACAGAGACTTTCAAAGACTGCTAACGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGCAACT
hu.34-B	1444 TGTACCGC	CAACAGAGACTTTCAAAGACTGCTAACGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.47-B	1444 TGTACCGC	CAACAGAGACTTTCAAAGACTGCTAACGACAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.29-B	1444 TGTACCGT	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.63-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.56-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.45-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.57-B	1441 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.35-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.58-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.28-B	1444 TGTACCGT	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.51-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.19-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.49-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.52-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
hu.13-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT
AAV2-B	1444 TGTACCGC	CAGCAGGATCAAAGACATCTGCGGATAAC	-----	-----	-----	-----	AACAACAGTGAAT

FIG. 38

hu. 20-B 1444 TGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACCAACAGTGATT
 hu. 24-B 1444 TGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACCAACAGTGATT
 hu. 64-B 1444 TGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAAC-----AACCAACAGTGAAT
 hu. 27-B 1444 TGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACCAACAGTGATT
 hu. 21-B 1444 TGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACCAACAGTGATT
 hu. 22-B 1444 TGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACCAACAGTGATT
 hu. 23-B 1444 TGTTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACCAACAGTGATT
 hu. 7-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 61-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 rh. 56-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 9-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 54-C 1441 TGTATCGCCAGCAGCGGTTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 53-C 1441 TGTATCGCCAGCAGCGGTTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 60-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 55-C 1441 TGTATCGCCAGCAGCGGTTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 2-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 1-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 18-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 3-C 1447 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAT-----AACCAACTGCAACT
 hu. 25-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 15-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 16-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 11-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 10-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 hu. 4-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACCGACAAC-----AACCAACAGCAACT
 rh. 54-D 1453 TGCTTCCGGCAACAAGAGTTCCAAAACACTGGATCAAAAAC-----AACCAACAGCAACT
 rh. 48-D 1453 TGCTTCCGGCAACAAGAGTCTCCAAGACGCTGGATCAAAAAC-----AACCAACAGCAACT
 rh. 55-D 1453 TGCTTCCGGCAACAAGAGTCTCCAAGACGCTGGATCAAAAAC-----AACCAACAGCAACT
 rh. 62-D 1453 TGCTTCCGGCAACAAGAGTCTCCAAGACGCTGGATCAAAAAC-----AACCAACAGCAACT
 AAV7-D 1453 TGCTTCCGGCAACAAGAGTCTCCAAAAACGCTGGATCAAAAAC-----AACCAACAGCAACT

FIG. 3BH

```

rh. 52-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 51-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 39-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 53-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 37-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 43-E 1450 TGTACCGCCAACAACGCGTCTCAACGACAACCGGGCAAAAAC-----AACAAATAGCAACT
rh. 50-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 49-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 61-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 41-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 64-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 42-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAGC-----AACAAACAGCAACT
rh. 57-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 40-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
AAV8-E 1453 TGTACCGCCAACAACGCGTCTCAACGACAACCGGGCAAAAAC-----AACAAATAGCAACT
rh. 58-E 1453 TGCTACAGACAGCAGCGGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 40-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 67-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 17-E 1453 TGCTACCGGCAGCAACGCGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAT-----AACAAACAGCAACT
hu. 6-E 1453 TGCTACCGGCAGCAACGCGTCTCCACGACACTGTGCGAAAAT-----AACAAACAGCAACT
hu. 66-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
rh. 38-E 1453 TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTCTACGACACTGTGCGAAAAC-----AACAAACAGCAACT
hu. 32-F 1447 AGCTACCGACAACAACGTTCTCAACCCTGTGACTCAAAAAC-----AACAAACAGCGGAAT
AAV9/hu 1447 AGCTACCGACAACAACGTTCTCAACCCTGTGACTCAAAAAC-----AACAAACAGCGGAAT
hu. 31-F 1447 AGCTACCGACAACAACGTTCTCAACCCTGTGACTCAAAAAC-----AACAAACAGCGGAAT
AAV5 1460 GCGCCTTCGCCACGACCAATAGGATGGAGCTCGAGGCGCGGAGTTACCAGGTGCCCCCGCAGCCGAAACGG
AAV3-3_ 1502 TTCCTTGGACAGCGGCCAGCAAAATATCATCTCAATGGCCCGGACTCGCTGGTGAATCCAGGACCAGCTAT

```

FIG. 3BI

AAV4-4_ 1499 GTCTCATCAAATACGAGACGCACAGCAGCTCTGGACGGGAAGATGGAGTGCCTGACCCCGGACCTCCAAT
 AAV1-A_ 1502 TTACCTGGACTGGTGCTTCAAATATAACCTCAATGGCGTGAATCCATCAACCTGGCACTGCTAT
 hu.46-A 1502 TTACCTGGACTGGTGCTTCAAATATAACCTCAATGGCGTGAATCCATCAACCTGGCACTGCTAT
 hu.48-A 1502 TTACCTGGACTGGTGCTTCAAATATAACCTCAATGGCGTGAATCCATCAACCTGGCACTGCTAT
 hu.44-A 1502 TTACCTGGACTGGTGCTTCAAATATAACCTCAATGGCGTGAATCCATCAACCTGGCACTGCTAT
 hu.43-A 1505 TTACCTGGACTGGTGCTTCAAATATAACCTCAATGGCGTGAATCCATCAACCTGGCACTGCTAT
 AAV6-A 1502 TTACCTGGACTGGTGCTTCAAATATAACCTTAATGGCGTGAATCCATCAACCTGGCACTGCTAT
 hu.34-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.47-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.29-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.63-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTTAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.56-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.45-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCG
 hu.57-B 1496 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.35-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.58-B 1499 ACTCGTGGATTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCAAT
 hu.28-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.51-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.19-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCAGCTAT
 hu.49-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.52-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.13-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 AAV2-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.20-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCAGCTAT
 hu.24-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCAGCTAT
 hu.64-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTTAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
 hu.27-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCAGCTAT
 hu.21-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCAGCTAT
 hu.22-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCAGCTAT
 hu.23-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGAAAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCAGCTAT

FIG. 3B

hu. 7-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTATACCCCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 61-C 1499 TTCCCTGGACCGCAGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 rh. 56-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTACCAACCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 9-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 54-C 1496 TTCCCTGGACTGGAGTACCAAGTACCAACCTCAATGCCCGGAGACTCTTTGGTGAACCCGGGCCCGGCCAT
 hu. 53-C 1496 TTCCCTGGACTGGAGTACCAAGTACTACCTCAATGCCAGAGACTCTTTGGTGAACCCGGGCCCGGCCAT
 hu. 60-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 55-C 1496 TTCCCTGGACTGGAGTACCAAGTACCAACCTCAATGCCAGAGACTCTTTGGTGAACCCGGGCCCGGCCAT
 hu. 2-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 1-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 18-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 3-C 1502 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 25-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 15-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 16-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 11-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTATCGTCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 10-C 1499 TTCCCTGGACTGGGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 4-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAGTATCATCTAAATGCCCGGACTCGTTGGTTAAATCCAGGACCAGCTAT
 rh. 54-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATCACCTGAACGGCAGAAACTCATTGGTGAATCCTGGTGTGCGCCAT
 rh. 48-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCATCTAAATGGAAGAAATTCATTGGTTAAATCCCGGTGCGCCAT
 rh. 55-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCATCTAAATGGAAGAAATTCATTGGTTAAATCCCGGTGCGCCAT
 rh. 62-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCATCTAAATGGAAGAAATTCATTGGTTAAATCCCGGTGCGCCAT
 AAV7-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATCACCTGAACGGCAGAAACTCATTGGTTAAATCCCGGTGCGCCAT
 rh. 52-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 rh. 51-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 hu. 39-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 rh. 53-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 hu. 37-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATCACCTGAACGGAAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGCGCCAT
 rh. 43-E 1505 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCATCTGAATGGAAGAAATTCATTGGTTAAATCCTGGCATCGCTAT
 rh. 50-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT

710. 3BK

rh. 49-E 1508 TTGCCCTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGC GCCAT
rh. 61-E 1508 TTGCCCTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGC GCCAT
hu. 41-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCTGAACGGGAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGC GCCAT
rh. 64-E 1508 TTGCCCTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGC GCCAT
hu. 42-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCTGAACGGGAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGC GCCAT
rh. 57-E 1508 TTGCCCTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGC GCCAT
hu. 40-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCTGAACGGGAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGC GCCAT
AAV8-E 1508 TTGCCCTGGACTGCTGGACCAATAATACCTGAATGGAAGAAATTCATTTGGCTAATCTCTGGCATCGCTAT
rh. 58-E 1508 TTGCCCTGGACTGGTGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGC GCCAT
rh. 40-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCTGAACGGGAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGC CCTAT
hu. 67-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCTGAACGGGAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGC GCCAT
hu. 17-E 1508 TTGCTTGGACCCGGTGCCACCAAGTATCATCTGAATGGCAGAGACTCTCTGGTAAATCCCGGTGTGC CCTAT
hu. 6-E 1508 TTGCTTGGACCCGGTGCCACCAAGTATCATCTGAATGGCAGAGACTCTCTGGTAAATCCCGGTGTGC CCTAT
hu. 66-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCTGAACGGGAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGC GCCAT
rh. 38-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAATAATACCTGAACGGGAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGC GCCAT
hu. 32-F 1502 TTGCTTGGCCTGGAGCTTCTTCTTGGCTCTCAATGGACGTAATAGCTTGAATGAATCCTGGACCTGCCTAT
AAV9/hu 1502 TTGCTTGGCCTGGAGCTTCTTCTTGGCTCTCAATGGACGTAATAGCTTGAATGAATCCTGGACCTGCCTAT
hu. 31-F 1502 TTGCTTGGCCTGGAGCTTCTTCTTGGCTCTCAATGGACGTAATAGCTTGAATGAATCCTGGACCTGCCTAT

AAV5|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
1530 CATGACCACAACCTCCAGGGCAGCAACACCTATGCCCTGGAGAACACTATGATCTTCAACAGCCAGCCG
AAV3-3 1572 GGCCAGTCACAAGGACGATGAAGAAAATTTTCCCTATGCACGGCAATCTAATATTTGGCAAAAGAGGG
AAV4-4 1569 GGCCACGGCTGGACCTGGGACAGCAAGTTCAGC--AACAGCCAGCTCATCTTTGGGGCCTAACAG
AAV1-A 1572 GGCCTCACAAAGACCGAAGACAAGTCTTTCCCATGAGCGGTGTCATGATTTTGGAAAAGAGAGC
hu. 46-A 1572 GGCCTCACAAAGACCGAAGACAAGTCTTTCCCATGAGCGGTGTCATGATTTTGGAAAAGAGAGC
hu. 48-A 1572 GGCCTCACAAAGACCGAAGACAAGTCTTTCCCATGAGCGGTGTCATGATTTTGGAAAAGAGAGC
hu. 44-A 1572 GGCCTCACAAAGACCGAAGACAAGTCTTTCCCATGAGCGGTGTCATGATTTTGGAAAAGAGAGC
hu. 43-A 1575 GGCCTCACAAAGACCGAAGACAAGTCTTTCCCATGAGCGGTGTCATGATTTTGGAAAAGAGAGC
AAV6-A 1572 GGCCTCACAAAGACCGAAGACAAGTCTTTCCCATGAGCGGTGTCATGATTTTGGAAAAGAGAGC

Fig. 3B1

hu. 34-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 47-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACAAATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 29-B 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 63-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 56-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAAAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 45-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 57-B 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAAAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 35-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 58-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGGA
 hu. 28-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTTATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 51-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACAATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 19-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAATATTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 49-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAAAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 52-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACAATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 13-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 AA2-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 20-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAATATTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAGCAAGGC
 hu. 24-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAATATTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 64-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 27-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAATATTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCGTCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 21-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAATATTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 22-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAATATTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 23-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAATATTTTCCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAAAACAAGAC
 hu. 7-C 1569 GGCCAGTCAAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCATGCATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 61-C 1569 GGCCAGTCAAAGGATGACGAAGAAAAGTTTTTCCCCATGCATGGAACCCCTTATATTTGGTAAACAAGGA
 rh. 56-C 1569 GGCCAGTCAAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCATGCATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 9-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCATGCATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 54-C 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCATGCATGGAACCCCTAATATTTGGTAAAGGAAGGA
 hu. 53-C 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCATGCATGGAACCCCTAATATTTGGTAAAGGAAGGA
 hu. 60-C 1569 GGCCAGTCAAAGGATGACGAAGAAAAGTTTTTCCCCATGCATGGAACCCCTTATATTTGGTAAACAAGGA

FIG. 3BM

hu. 55-C 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTAATATTTGGTAAAGAAAGGA
 hu. 2-C 1569 GGCCAGTCAAAAGGATGACGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 1-C 1569 GGCCAGTCAAAAGGATGACGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 18-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 3-C 1572 GGCCAGTCAAAAGGATGACGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 25-C 1569 GGCCAGTCAAAAGGATGACGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 15-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 16-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 11-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 10-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 4-C 1569 GGCCAGTCAAAAGGATGACGAAGAAAAAGTTTTTCCCCTGCAATGGAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 rh. 54-D 1578 GGCAACTCACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTCAGCGGAGTCCTGATTTTTGGAAAAAACTGGA
 rh. 48-D 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTCTTCCCCTCGAGCGGAGTCCTGATTTTTGGAAAAAACTGGA
 rh. 55-D 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTCTTCCCCTCGAGCGGAGTCCTGATTTTTGGAAAAAACTGGA
 rh. 62-D 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTCTTCCCCTCGAGCGGAGTCCTGATTTTTGGAAAAAACTGGA
 AAV7-D 1578 GGCAACTCACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTCAGCGGAGTCCTGATTTTTGGAAAAAACTGGA
 rh. 52-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 rh. 51-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 hu. 39-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 rh. 53-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 hu. 37-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTCTTCCCCTCGAGTGGAGTCCTGATGTTCCGAAAAACAGGGT
 rh. 43-E 1575 GGCAACACACAAGACCGACGAGGAGCGTTTTTCCCAGTAACGGGA--TCCTGTTTTGGCAACAATAAT
 rh. 50-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 rh. 49-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 rh. 61-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 hu. 41-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTCTTCCCCTCGAGTGGAGTCCTGATGTTTGGAAAAACAGGGT
 rh. 64-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 hu. 42-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTCTTCCCCTCGAGTGGAGTCCTGATGTTTGGAAAAACAGGGT
 rh. 57-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCCCTCAGCGGAGTCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA
 hu. 40-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTCTTCCCCTCGAGTGGAGTCCTGATGTTTGGAAAAACAGGGT

FIG. 3BN

```

AAV8-E      1578  GGCAACACAAAAGACGACGAGGAGCGTTTTTCCAGTAACGGGATCCTGATTTTGGCAAACAATAAT
rh. 58-E    1578  GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCCATCCAGCGGCATCCTCATGTTTGGCAAAGCAGGGA
rh. 40-E    1578  GGCAACGCATAAGGACGACGAGGAACGTTTCATCCAGCGGAGTCTTGATGTTTGGAAAACAGGGT
hu. 67-E    1578  GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAACGTTTCCTCCGTCGAGTGGAGTCTTGATGTTTGGAAAACAGGGT
hu. 17-E    1578  GGCAACGCACAAGGACGACGAGAGCGATTTTCCATCCAGCGGAGTCTTGATGTTTGGAAAACAGGGA
hu. 6-E     1578  GGCAACGCACAAGGACGACGAGAGCGATTTTCCATCCAGCGGAGTCTTGATGTTTGGAAAACAGGGA
hu. 66-E    1578  GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAACGTTTCCTCCGTCGAGTGGAGTCTTGATGTTTGGAAAACAGGGT
rh. 38-E    1578  GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAACGTTTCCTCCGTCGAGTGGAGTCTTGATGTTTGGAAAACAGGGT
hu. 32-F    1572  GGCCAGCCACAAGAARGAGGAGGACCGTTTCCTTGTCTGGATCTTAATTTTGGCAAACAAGGA
AAV9/hu     1572  GGCCAGCCACAAGAARGAGGAGGACCGTTTCCTTGTCTGGATCTTAATTTTGGCAAACAAGGA
hu. 31-F    1572  GGCCAGCCACAAGAARGAGGAGGACCGTTTCCTTGTCTGGATCTTAATTTTGGCAAACAAGGA

1690      1700      1710      1720      1730      1740      1750
....|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|
AAV5      1600  GCGAACCCGGCACCCGCCACGTACCTCGAGGGCAACATGCTCACCCAGCGGAGCGGACCCAGC
AAV3-3    1642  ACA-----ACGGCAAGTAACGCAGAAATTAGAT--AATGTAATGATTACCGGATGAAGAAGAGATTCCGTA
AAV4-4    1636  AAC-----GGCAACACCGCCACCGTACCCGGG---ACTCTGATCTTCACCCTCTGAGGAGGAGCTGGCAG
AAV1-A    1642  GCC-----GGAGCTTCAAAACACTGCATTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG
hu. 46-A   1642  GCC-----GGAGCTTCAAAACACTGCATTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG
hu. 48-A   1642  GCC-----GGAGCTTCAAGCACTGCATTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG
hu. 44-A   1642  GCC-----GGAGCTTCAAAACACTGCATTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG
hu. 43-A   1645  GCC-----GGAGCTTCAAAACACTGCATTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG
AAV6-A    1642  GCC-----GGAGCTTCAAAACACTGCATTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG
hu. 34-B   1639  TCA-----GAGAAAACAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
hu. 47-B   1639  TCA-----GAGAAAACAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
hu. 29-B   1639  CCA-----GAGAAAACAATAATGTGGATATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
hu. 63-B   1639  TCG-----GGAAAACACTAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
hu. 56-B   1639  TCA-----GAGAAAACAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
hu. 45-B   1639  TCA-----GAGAAAACAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
hu. 57-B   1636  TCA-----GAGAAAACAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA

```

FIG. 3B0

hu.35-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.58-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGAA
 hu.28-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGATATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.51-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.19-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA---AAGGTTATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.49-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGAA
 hu.52-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.13-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 AAV2-B 1639 TCA-----GAGAAAACAAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.20-B 1639 TCG-----GGAAAACATAATGTGGACATTGAA---AAGGTTATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.24-B 1639 TCG-----GGAAAACATAATGTGGACATTGAA---AAGGTTATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.64-B 1639 TCG-----GGAAAACATAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.27-B 1639 TCG-----GGAAAACATAATGTGGACATTGAA---AAGGTTATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.21-B 1639 TCG-----GGAAAACATAATGTGGACATTGAA---AAGGTTATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.22-B 1639 TCG-----GGAAAACATAATGTGGACATTGAA---AAGGTTATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.23-B 1639 TCG-----GGAAAACATAATGTGGACATTGAA---AAGGTTATGATTACAGACGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.7-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACGCGGATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCCGCA
 hu.61-C 1639 ACA-----AATGCCAACGACGCGGATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCAGGA
 rh.56-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACGCGGATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCCGCA
 hu.9-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACGCGGATTTGGAG---CATGTTATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCAGGA
 hu.54-C 1636 ACA-----AATGCTAACCAACGCGGAAATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.53-C 1636 ACA-----AATGCTAACCAACGCGGAAATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.60-C 1639 ACA-----AATGCCAACGACGCGGATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCAGGA
 hu.55-C 1636 ACA-----AATGCTAACCAACGCGGAAATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAGGAAAATCAGGA
 hu.2-C 1639 ACA-----AATGCCAACGACGCGGATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCAGGG
 hu.1-C 1639 ACA-----AATGCCAACGACGCGGATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCAGGG
 hu.18-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACGCGGATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCCGCA
 hu.3-C 1642 ACA-----AATGCCAACGACGCGGATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCAGGC
 hu.25-C 1639 ACA-----AATGCCAACGACGCGGATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCAGGA
 hu.15-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACGCGGATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAAATCCGCA

FIG. 389

hu. 16-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACCGCGGATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAATCCGCA
 hu. 11-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACCGCGGATTTGGAG---CATGTTATGATTACAGATGAAGAAGAAATCAGGA
 hu. 10-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACCGCGGATTTGGAG---CATGTTATGATTACAGATGAAGAAGAAATCAGGA
 hu. 4-C 1639 ACA-----AATGCCAACGACCGCGGATTTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAAGAAGAAATCAGGG
 rh. 54-D 1648 GCA-----ACCAAC---AAGACTACATTGGAA---AACGTGTTAATGACAAATGAAGAAGAAATTCGTC
 rh. 48-D 1648 GCA-----GCTAAT---AAGACTACACTGGAA---AATGCTTAATGACAAATGAAGAGGAAATTCGTC
 rh. 55-D 1648 GCA-----GCTAAT---AAGACTACACTGGAA---AATGCTTAATGACAAATGAAGAGGAAATTCGTC
 rh. 62-D 1648 GCA-----GCTAAT---AAGACTACACTGGAA---AATGCTTAATGACAAATGAAGAGGAAATTCGTC
 AAV7-D 1648 GCA-----ACTAAC---AAAACACTACATTGGAA---AATGCTTAATGACAAATGAAGAAGAAATTCGTC
 rh. 52-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 51-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 39-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 53-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 37-E 1648 GCT-----GGAAAGACAAATGTGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATTAAGA
 rh. 43-E 1642 GCT-----GCCAGAGACAAATGCGGATTAACAGC---GATGTCATGCTCACCCAGCGGAAAGAAATCAAAA
 rh. 50-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 49-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGCTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 61-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 41-E 1648 GCT-----GGAAAGACAAATGTGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATTAAGA
 rh. 64-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 42-E 1648 GCT-----GGAAAGACAAATGTGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATTAAGA
 rh. 57-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 40-E 1648 GCT-----GGAAAGACAAATGTGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATTAAGA
 AAV8-E 1648 GCT-----GCCAGAGACAAATGCGGATTAACAGC---GATGTCATGCTCACCCAGCGGAAAGAAATCAAAA
 rh. 58-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 40-E 1648 GCT-----GGAAAGACAAATGTGGACTATAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATTAAGA
 hu. 67-E 1648 GCT-----GGAAAGACAAATGTGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATTAAGA
 hu. 17-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCTGAGGAAAGAAATCAAAA
 hu. 6-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAAACCTGGACTATAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCTGAGGAAAGAAATCAAAA
 hu. 66-E 1648 GCT-----GGAAAGACAAATGTGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAAAGAAATTAAGA

FIG. 3B

```

rh. 38-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGTGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGAAGAAGAAATTTAAAA
hu. 32-F 1642 ACT-----GGAAGAGACAACGTGGATGCGGAC---AAAGTCATGATAACCAACGAAGAAGAAATTTAAAA
AAV9/hu 1642 ACT-----GGAAGAGACAACGTGGATGCGGAC---AAAGTCATGATAACCAACGAAGAAGAAATTTAAAA
hu. 31-F 1642 ACT-----GGAAGAGACAACGTGGATGCGGAC---AAAGTCATGATAACCAACGAAGAAGAAATTTAAAA

      1760      1770      1780      1790      1800      1810      1820
      .....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
AAV5 1670 CGGTGAACCCGGTGGCGTACAACGTGCGGGCAGATGGCCACCACAACCCAGAGCTCCACCACACTGCCCC
AAV3-3 1703 CCACCAATCCTGTGGCAACAGAGCAGTATGGAACCTGTGGCAATAAATTGCGAGAGCTCAAATACAGCTCC
AAV4-4 1697 CCACCAACGCCACCGATACGGACATGTGGGCAACCTACCTGGCGGTGACCAGAGCAACAGCAACCTGCC
AAV1-A 1703 CCACTAACCCCTGTGGCCACCGAAAGATTGGGACCGTGGCAGTCAATTTCCAGAGCAGCAGCAGACCC
hu. 46-A 1703 CCACTAACCCCTGTGGCCACCGAAAGATTGGGACCGTGGCAGTCAATTTCCAGAGCAGCAGCAGACCC
hu. 48-A 1703 CCACTAACCCCTGTGGCCACCGAAAGATTGGGACCGTGGCAGTCAATTTCCAGAGCAGCAGCAGACCC
hu. 44-A 1703 CCACTAACCCCTGTGGCCACCGAAAGATTGGGACCGTGGCAGTCAATTTCCAGAGCAGCAGCAGACCC
hu. 43-A 1706 CCACTAACCCCTGTGGCCACCGAAAGATTGGGACCGTGGCAGTCAATTTCCAGAGCAGCAGCAGACCC
AAV6-A 1703 CCACTAACCCCGTGGCCACCGAAAGATTGGGACCTGTGGCAGTCAATTTCCAGAGCAGCAGCAGACCC
hu. 34-B 1700 CAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC
hu. 47-B 1700 CAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC
hu. 29-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
hu. 63-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
hu. 56-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
hu. 45-B 1700 CAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC
hu. 57-B 1697 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
hu. 35-B 1700 CAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC
hu. 58-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCCACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
hu. 28-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
hu. 51-B 1700 CAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC
hu. 19-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACAGACAAGC
hu. 49-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCCACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
hu. 52-B 1700 CAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC

```

FIG. 3 BR

hu. 13-B 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTGCAGGGCGGCAACACACAAGC
 AAV2-B 1700 CAACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC
 hu. 20-B 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
 hu. 24-B 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
 hu. 64-B 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
 hu. 27-B 1700 CCACCAATCCCGGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
 hu. 21-B 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
 hu. 22-B 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
 hu. 23-B 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCTGTATCTACCTACCTCCAGAGCGGCAACACAAGC
 hu. 7-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGATATGTCAAATAAATTCGAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 61-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGAACTGTACAAATAAATTTGCAAAACCTCAAACACTGGTCC
 rh. 56-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGATAATGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 9-C 1700 CCACCAATCCTGTGGCTACAGAGCAGTACGGAAACGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 54-C 1697 CCACCAATCCCCTGGCTACAGAGCAGTACGGATATGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 53-C 1697 CCACCAATCCCCTGGCTACAGAGCAGTACGGATATGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 60-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGAACTGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAACACTGGTCC
 hu. 55-C 1697 CCACCAATCCCCTGGCTACAGAGCAGTACGGATAATGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 2-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGACTGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAACACTGGTCC
 hu. 1-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGACTGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAACACTGGTCC
 hu. 18-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGATAATGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 3-C 1703 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGACTGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAACACTGGTCC
 hu. 25-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGACTGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAACACTGGTCC
 hu. 15-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGATAATGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 16-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGATAATGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 11-C 1700 CCACCAATCCTGTGGCTACAGAGCAGTACGGAAAACGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 10-C 1700 CCACCAATCCTGTGGCTACAGAGCAGTACGGAAAACGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAATACTGGTCC
 hu. 4-C 1700 CCACCAATCCCCTGGCTACGGAGCAGTACGGACTGTCAAATAAATTTGCAAAACCTCAAACACTGGTCC
 rh. 54-D 1706 CTACTAATCCTGTGGCCACAGAGAATAACGGGATAGTCAGCAGCAATTTACAAGCGGCCAACTACTGCAGC
 rh. 48-D 1706 CTACCAACCCGGTAGCCACCCGAGGAATACGGGACTGTTAGCAGCAACCTGCAGGGGCTAACACTGCAGC
 rh. 55-D 1706 CTACCAACCCGGTAGCCACCCGAGGAATACGGGACTGTTAGCAGCAACCTGCAGGGGCTAACACTGCAGC

rh. 62-D	1706	CTACCAACCCGGTAGCCACCGGAATACGGACTGTTAGCAGCAACTGCAGGGGCTAACACTGCAGC	1830	1840	1850	1860	1870	1880	1890
AAV7-D	1706	CTACTAATCCTGTAGCCACGGAAGAAATACGGGATAGTCAGCAGCAACTTACAAGCGGCTAATACTGCAGC							
rh. 52-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
rh. 51-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
hu. 39-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
rh. 53-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
hu. 37-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
rh. 43-E	1703	CCACTAACCCTGTGGCTACAGAGGAATACGGTATCGTGGCAGATAAATTGCAGCAGCAAAAACACGGCTCC							
rh. 50-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
rh. 49-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
rh. 61-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
hu. 41-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
rh. 64-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
hu. 42-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
rh. 57-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
hu. 40-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
AAV8-E	1709	CCACTAACCCTGTGGCTACAGAGGAATACGGTATCGTGGCAGATAAATTGCAGCAGCAAAAACACGGCTCC							
rh. 58-E	1709	CCACCAACCCCGTGGCCACAGAACAGTATGGCGTGGTGGCTGATAAACCCTACAGCAGCAAAAACACCCGCTCC							
rh. 40-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
hu. 67-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
hu. 17-E	1709	CCACCAACCCAGTGGCCACAGAACAGTACGGCGTGGTGGCCGATACCTGCACAGCAAAAACCCGCTCC							
hu. 6-E	1709	CCACCAACCCAGTGGCCACAGAACAGTACGGCGTGGTGGCCGATACCTGCACAGCAAAAACCCGCTCC							
hu. 66-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
rh. 38-E	1709	CCACTAACCCTGTAGCCACAGAACAAATACGGTGTGGTGGTGACAACTTGCAGCAAAACCAATACAGGGCC							
hu. 32-F	1703	CTACTAACCCTGTAGCCACAGAACAGTACCTATGGCAAGTGGCCACAAAACCCAGAGTGCCCAAGCACAGGC							
AAV9/hu	1703	CTACTAACCCTGTAGCCACAGAACAGTACCTATGGCAAGTGGCCACAAAACCCAGAGTGCCCAAGCACAGGC							
hu. 31-F	1703	CTACTAACCCTGTAGCCACAGAACAGTACCTATGGCAAGTGGCCACAAAACCCAGAGTGCCCAAGCACAGGC							

.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

FIG. 3B1

AAV5 1740 CGCGACCGGCACGTAAACCTCCAGGAAATCGTGCCCGGCAGCGGTGGATGGAGAGGGACGTGTACCTC
AAV3-3 1773 CACGACTGGAACGTGCAATCATCAGGGGGCCCTTACCTGGCATGGTGTGCAAGATCGTGACGTGTACCTT
AAV4-4 1767 GACCGTGGACAGACTGACAGCCCTGGGAGCCGTGGAATGGTCTGGCAAAACAGAGACATTTACTAC
AAV1-A 1773 TGGACCCGGAGATGTCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu.46-A 1773 TGGACCCGGAGATGTCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu.48-A 1773 TGGACCCGGAGATGTCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu.44-A 1773 TGGACCCGGAGATGTCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu.43-A 1776 TGGACCCGGAGATGTCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
AAV6-A 1773 TGGACCCGGAGATGTCATGCTATGGGAGCCCTTACCTGGAAATGGTGTGCAAGACAGAGACCGTATACCTG
hu.34-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu.47-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu.29-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAAGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.63-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.56-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.45-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu.57-B 1767 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.35-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTT
hu.58-B 1770 ATCTACTGCGAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.28-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAAGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.51-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu.19-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.49-B 1770 AGCTACTGCCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.52-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu.13-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
AAV2-B 1770 AGCTACCCGCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu.20-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.24-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.64-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.27-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu.21-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAAAGGCCGTTCTTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG

FIG. 3B

hu. 22-B 1770 AGTACCTCAGATGTC AACACACAAGGCGTTCTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
 hu. 23-B 1770 AGTACCTCAGATGTC AACACACAAGGCGTTCTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
 hu. 7-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGCATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 61-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGCATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 rh. 56-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGCATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 9-C 1770 AACTACAGAAAATGTC AATCACCAGGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 54-C 1767 AAGTACTGAAAACGTGAATCACC AAGGAGCATTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 53-C 1767 AAGTACTGAAAACGTGAATCACC AAGGAGCATTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 60-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 55-C 1767 AAGTACTGAAAACGTGAATCACC AAGGAGCATTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 2-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 1-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 18-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 3-C 1773 AACTACAGAAAATGTC AATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 25-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGATGTGTACCTT
 hu. 15-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 16-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 11-C 1770 AACTACAGAAAATGTC AATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 10-C 1770 AACTACAGAAAATGTC AATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 hu. 4-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACCGTGTACCTG
 rh. 54-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACACC AAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACCTG
 rh. 48-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACCTG
 rh. 55-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACCTG
 rh. 62-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACACC AAGGAGCGTTACCTGGTATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACCTG
 AAV7-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACACC AAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACCTG
 rh. 52-E 1779 TATTGTGGGGCCGTC AACAGCCAGGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACTTG
 rh. 51-E 1779 TATTGTGGGGCCGTC AACAGCCAGGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACTTG
 hu. 39-E 1779 TACTGTGGGGCCGTC AACAGCCAGGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACTTG
 rh. 53-E 1779 TATTGTGGGGCCGTC AACAGCCAGGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACTTG
 hu. 37-E 1779 TATTGTGGGAAATGTC AACAGCC AAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACCGTGTACTTG

FIG. 3B

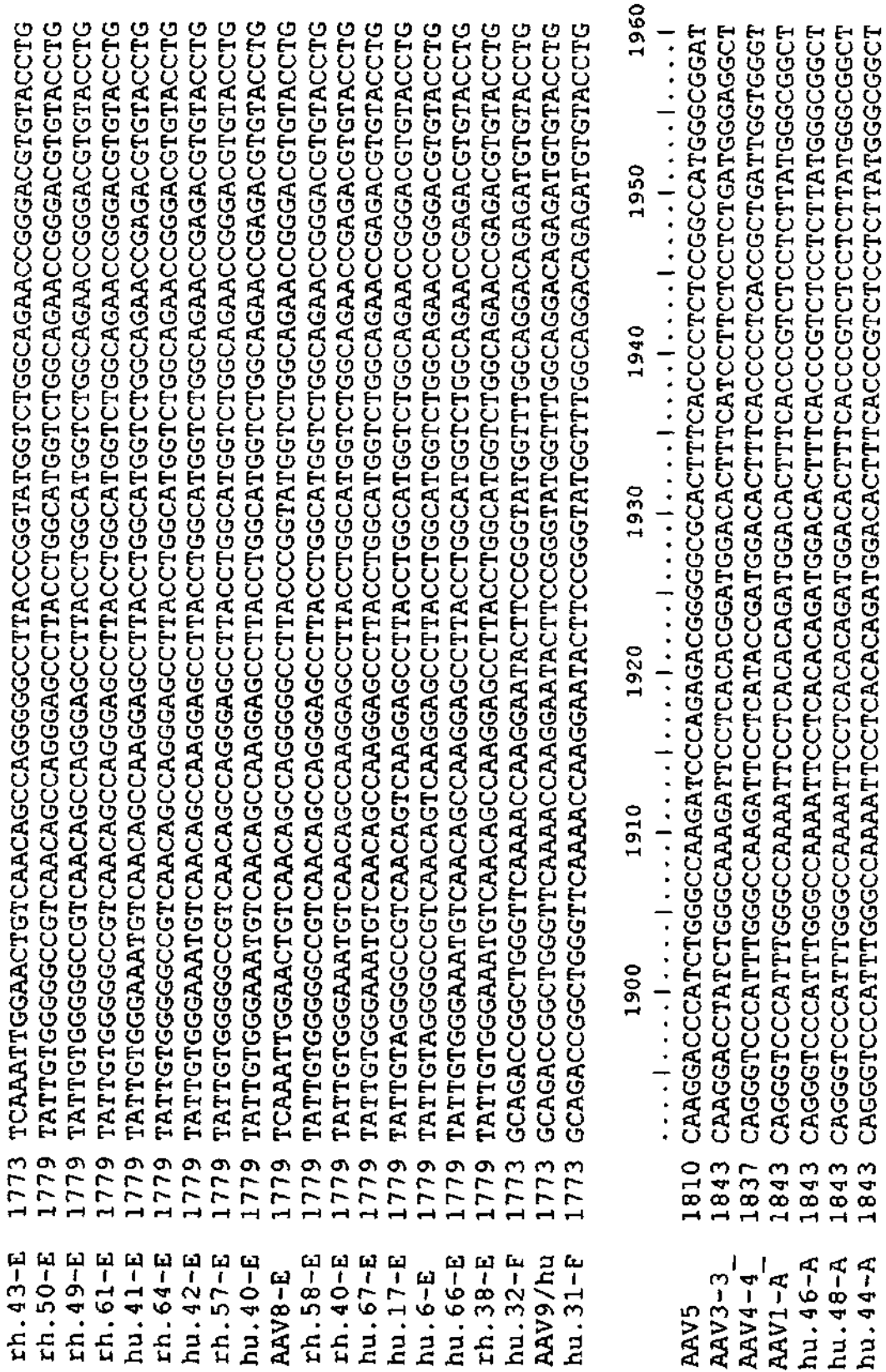


FIG. 3BW

hu. 43-A 1846 CAGGGTCCCATTTGGGCCAAAATTCCTCACACAGATGGACACTTTCACCCGTCCTCTTATGGGCGGCT
 AAV6-A 1843 CAGGGTCCATTTGGGCCAAAATTCCTCACACGGATGGACACTTTCACCCGTCCTCTCTCATGGGCGGCT
 hu. 34-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGTGGAT
 hu. 47-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGTGGAT
 hu. 29-B 1840 CAGGGCCATTTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 63-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 56-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 45-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGTGGAT
 hu. 57-B 1837 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 35-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGTGGAT
 hu. 58-B 1840 CAGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCGGCACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 28-B 1840 CAGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 51-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGTGGAT
 hu. 19-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 49-B 1840 CAGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 52-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGTGGAT
 hu. 13-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 AAV2-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGTGGAT
 hu. 20-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 24-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 64-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 27-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 21-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 22-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 23-B 1840 CAGGGGCCATCTGGGCAAAAGATTCACACACACGGACGGACATTTTCACCCCTCTCCCTCATGGGCGGAT
 hu. 7-C 1840 CAGGACCCATTTGGGCCAAAAGATTCCTCACACCGATGGACACTTTCATCCTCTCCACTGATGGAGGTT
 hu. 61-C 1840 CAGGACCCATTTGGGCCAAAAGATTCCTCACACCGATGGACACTTTCATCCTCTCCACTGGTGGAGGTT
 rh. 56-C 1840 CAGGACCCATTTGGGCCAAAAGATTCCTCACACCGATGGACACTTTCATCCTCTCCACTGATGGAGGTT
 hu. 9-C 1840 CAGGACCCATTTGGGCCAAAAGATTCCTCACACCGATGGACACTTTCACCCCTCTCCACTGATGGAGGTT
 hu. 54-C 1837 CAGGACCCATTTGGGCCAAAAGATTCCTCACACCGATGGACACTTTCATCCTCTCCACTGATGGAGGTT

FIG. 3BX

hu. 53-C 1837 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 60-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 55-C 1837 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 2-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 1-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGACGGGAGGTT
 hu. 18-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTAATGGGAGGTT
 hu. 3-C 1843 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 25-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 15-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTTATGGGAGGTT
 hu. 16-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTTATGGGAGGTT
 hu. 11-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 10-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 4-C 1840 CAGGGACCCATTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 54-D 1846 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 48-D 1846 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 55-D 1846 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 62-D 1846 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 AAV7-D 1846 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 52-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 51-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 39-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 53-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 37-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 43-E 1843 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 50-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 49-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 61-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 41-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 64-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 42-E 1849 CAGGGTCCCCTGTTGGGCCAAAGATTCCCTCACACCCGATGGACACTTTCATCCCTTCCACTGATGGGAGGTT

FIG. 3BY

hu. 45-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 57-B 1907 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATTAAGAAATACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 35-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 58-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 28-B 1910 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 51-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 19-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 49-B 1910 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCAATCCTTCGACCAC
 hu. 52-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 13-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 AAV2-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 20-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 24-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 64-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCCGCAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACTAC
 hu. 27-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 21-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 22-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 23-B 1910 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCAC
 hu. 7-C 1910 TTGGCTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 61-C 1910 TTGGACTCAAACACCCACCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 rh. 56-C 1910 TTGGGCTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 9-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 54-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATTATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 53-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATTATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 60-C 1910 TTGGACTCAAACACCCACCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 55-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATTATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 2-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 1-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA
 hu. 18-C 1910 TTGGGCTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCTACAAA
 hu. 3-C 1913 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAAGCACTCCCGTTCAGCCAATCCTCCCACAAA

FIG. 3A

hu. 25-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAGATTATGATCAAAAACACTCCCGTTCCAGCCRAATCCTCCTACAAA
 hu. 15-C 1910 TTGGACTCAAACACCCACCTCCTCAGATCATGATTA AAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCACAAA
 hu. 16-C 1910 TTGGACTCAAACACCCACCTCCTCAGATCATGATTA AAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCACAAA
 hu. 11-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCACAAA
 hu. 10-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCACAAA
 hu. 4-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCACAAA
 rh. 54-D 1916 TTGGACTGAAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCTAATCCCCGGAGGT
 rh. 48-D 1916 TTGGACTGAAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCTAATCCCCGGAGGT
 rh. 55-D 1916 TTGGACTGAAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCTAATCCCCGGAGGT
 rh. 62-D 1916 TTGGACTGAAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCTAATCCCCGGAGGT
 AAV7-D 1916 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCCGTTCCCGCTAATCCTCCGGAGGT
 rh. 52-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 51-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu. 39-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 53-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu. 37-E 1919 TTGGACTGAAAGCACCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 43-E 1913 TTGGCTGAAACATCCTCCGGCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCGACCAC
 rh. 50-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 49-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 61-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu. 41-E 1919 TTGGACTGAAAGCACCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 64-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu. 42-E 1919 TTGGACTGAAAGCACCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 57-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu. 40-E 1919 TTGGACTGAAAGCACCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 AAV8-E 1919 TTGGCTGAAACATCCTCCGGCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCGACCAC
 rh. 58-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh. 40-E 1919 TTGGACTGAAAGCACCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAATACGCCGGTACCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu. 67-E 1919 TTGGACTGAAAGCACCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACTCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu. 17-E 1919 TTGGACTGAAACACCCGGCTCCTCAGATCCTGATTAAGAATACACTGTTCCTCCGGGATCCTCCAACACTAC

Fig. 2B

	2040	2050	2060	2070	2080	2090	2100
hu. 6-E	1919	TTGGACTGAAACACCCGCCTCCTCAGATCCTGATTAAGAATACACCTGTCCCGGGATCCTCCAACACTAC					
hu. 66-E	1919	TTGGACTGAAGCACCCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACCGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACAAC					
rh. 38-E	1919	TTGGACTGAAGCACCCACCTCCTCAGATCCTGATCAAGAACACCGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACAAC					
hu. 32-F	1913	TTGGAATGAAGCACCCGCCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACACCTGTACCTGCGGATCCTCCAACGGC					
AAV9/hu	1913	TTGGAATGAAGCACCCGCCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACACCTGTACCTGCGGATCCTCCAACGGC					
hu. 31-F	1913	TTGGAATGAAGCACCCGCCTCCTCAGATCCTCATCAAAAACACACCTGTACCTGCGGATCCTCCAACGGC					
AAV5	1947	CTTCTCGGACGTGCCCGTCAGCAGCTTCATCACCCAGTACAGCACCGCCAGGTCACCCGTGGAGATGGAG					
AAV3-3	1983	TTTCAGCCCGGCAAGTTTGTCTTATCATTACCTCAGTACTCCACTGGACAGGTCAGCGTGGAAATTGAG					
AAV4-4	1977	CTTCAGCTTACTCCGGTAAACTCCTTCACTACTCAGTACAGCACTGGCCAGGTCGCGTGCAGATTGAC					
AAV1-A	1983	GTTTTCAGCTACAAAAGTTTGTCTTCACTCACCCCAATACTCCACAGGACAAGTGAGTGTGGAATTGAA					
hu. 46-A	1983	GTTTTCAGCTACAAAAGTTTGTCTTCACTCACCCCAATACTCCACAGGACAAGTGAGTGTGGAATTGAA					
hu. 48-A	1983	GTTTTCAGCTACAAAAGTTTGTCTTCACTCACCCCAATACTCCACAGGACAAGTGAGTGTGGAATTGAA					
hu. 44-A	1983	GTTTTCAGCTACAAAAGTTTGTCTTCACTCACCCCAATACTCCACAGGACAAGTGAGTGTGGAATTGAA					
hu. 43-A	1986	GTTTTCAGCTACAAAAGTTTGTCTTCACTCACCCCAATACTCCACAGGACAAGTGAGTGTGGAATTGAA					
AAV6-A	1983	GTTTTCAGCTACAAAAGTTTGTCTTCACTCACCCCAATACTCCACAGGACAAGTGAGTGTGGAATTGAA					
hu. 34-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 47-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 29-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 63-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 56-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 45-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 57-B	1977	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 35-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 58-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 28-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 51-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					
hu. 19-B	1980	CTTCAGTGGGCAAAAGTTTGTCTTCACTCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG					

FIG. 3C

hu. 49-B 1980 CTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTATTCACAGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 52-B 1980 CTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 13-B 1980 CTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 AAV2-B 1980 CTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 20-B 1980 TTTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 24-B 1980 TTTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 64-B 1980 CTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 27-B 1980 TTTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 21-B 1980 TTTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 22-B 1980 TTTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 23-B 1980 TTTTCAGTGC GGCAAAGTTTGCTTCC TTTTCATCACACAGTACTCCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 7-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 61-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 rh. 56-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 9-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 54-C 1977 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 53-C 1977 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 60-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 55-C 1977 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 2-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 1-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 18-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 3-C 1983 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 25-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 15-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 16-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 11-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 10-C 1980 CTACAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 4-C 1980 CTTCAGTTCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTATTCACGGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 rh. 54-D 1986 GTTTACGCCTGCCAAAGTTTGCTTCT TTTTCATCACACAGTACAGCACCGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG

Fig. 3B

rh. 48-D 1986 GTTTACGCCCTGCCAAGTTTGGCTTCTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
rh. 55-D 1986 GTTTACGCCCTGCCAAGTTTGGCTTCTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
rh. 62-D 1986 GTTTACGCCCTGCCAAGTTTGGCTTCTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
AAV7-D 1986 GTTTACTCCTGCGCAAGTTTGGCTTCTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAATCGAG
rh. 52-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
rh. 51-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
hu. 39-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCGCGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
rh. 53-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
hu. 37-E 1989 GTTCAGCCAGGCCGAAATTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATCGAG
rh. 43-E 1983 CTTCAACCAGTCAAAGCTGAATTTTCATCAGCAATACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATGAA
rh. 50-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
rh. 49-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
rh. 61-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
hu. 41-E 1989 GTTCAGCCAGGCCGAAATTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATCGAG
rh. 64-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGTG
hu. 42-E 1989 GTTCAGCCAGGCCGAAATTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATCGAG
rh. 57-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGCGGAGATCGAG
hu. 40-E 1989 GTTCAGCCAGGCCGAAATTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATCGAG
AAV8-E 1989 CTTCAACCAGTCAAAGCTGAATTTTCATCAGCAATACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATGAA
rh. 58-E 1989 GTTCAACCAGGCCAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
rh. 40-E 1989 GTTCAGCCAGGCCAAGTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
hu. 67-E 1989 GTTCAGCCAGGCCGAAATTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATCGAG
hu. 17-E 1989 CTTCAGTCAAGCCAAGCTGGCGTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATGAA
hu. 6-E 1989 CTTCAGTCAAGCCAAGCTGGCGTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATGAA
hu. 66-E 1989 GTTCAGCCAGGCCAAGTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATCGAG
rh. 38-E 1989 GTTCAGCCAGGCCGAAATTTGGCTTCTTTCATCAGCAGTACAGCACCCGGACAGGTCAGCGTGGAAATCGAG
hu. 32-F 1983 TTTCAATAAGGACAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTATCTACTGGCCAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
AAV9/hu 1983 CTTCAACAAGGACAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTATCTACTGGCCAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
hu. 31-F 1983 TTTCAATAAGGACAAGCTGAATTTTCATCAGCAGTATCTACTGGCCAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG

Fig. 3B

	2110	2120	2130	2140	2150	2160	2170
AAV5						
AAV3-3	2017	TGGGAGCTCAAGAAAGGAAACTCCAAAGAGGTGGAACCCAGAGATCCAGTACACAAACAACACTACAACGACC					
AAV4-4	2053	TGGGAGCTACAGAAAGAAACAGCAAAACGTTGGAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACTACAACAAGT					
AAV1-A	2047	TGGGAGATCCAGAAAGGAGCGGTCCAAACGCTGGAACCCCGAGGTCAGTTACCTCCAACACTACGGACAGC					
hu.46-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAAGTGCAGTACACATCCAATTATGCAAAAT					
hu.48-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAAGTGCAGTACACATCCAATTATGCAAAAT					
hu.44-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAAGTGCAGTACACATCCAATTATGCAAAAT					
hu.43-A	2056	TGGGAGCTGCAGAAAGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAAGTGCAGTACACATCCAATTATGCAAAAT					
AAV6-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAAGTGCAGTACATTAACATAAGCAAAAAT					
hu.34-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.47-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.29-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAGATCCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.63-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAGATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.56-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.45-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.57-B	2047	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.35-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.58-B	2050	TGGGAGCTACAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAGATCCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.28-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAGATCCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.51-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.19-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.49-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAGATCCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.52-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.13-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAGATCCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
AAV2-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.20-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.24-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
hu.64-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAACAGCAAAACGCTGGAATCCCGAGATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					

Fig. 30F

hu. 27-B 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 21-B 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 22-B 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 23-B 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 7-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 61-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 rh. 56-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 9-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 54-C 2047 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 53-C 2047 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 60-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 55-C 2047 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 2-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 1-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 18-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 3-C 2053 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 25-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 15-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 16-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 11-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 10-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 4-C 2050 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 rh. 54-D 2056 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 rh. 48-D 2056 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 rh. 55-D 2056 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 rh. 62-D 2056 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 AAV7-D 2056 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 rh. 52-E 2059 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 rh. 51-E 2059 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT
 hu. 39-E 2059 TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAACCGCTGGAATCCCGAAATTCAGTACACTTCCAAC TACAACAAAAT

FIG. 3G

rh. 53-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGCTGGAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT	2180	2190	2200	2210	2220	2230	2240
hu. 37-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAACCGCTGGAACCCAGAGATTTCAGTACACTTCAAACTACTACAAAT						
rh. 43-E	2053	TGGGAGCTACAGAAAGGAAAACAGCAAGCCGCTGGAACCCGAGATCCAGTACACCTCCAACACTACAAAT							
rh. 50-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGCTGGAGCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT							
rh. 49-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGCTGGAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT							
rh. 61-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGCTGGAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT							
hu. 41-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAACCGTTGGAACCCAGAGATTTCAGTACACTTCAAACTACTACAAAT							
rh. 64-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGAGGAAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT							
hu. 42-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAACCGTTGGAACCCAGAGATTTCAGTACACTTCAAACTACTACAAAT							
rh. 57-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGCTGGAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT							
hu. 40-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAACCGTTGGAACCCAGAGATTTCAGTACACTTCAAACTACTACAAAT							
AAV8-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGTTGGAACCCGAGATCCAGTACACCTCCAACACTACTACAAAT							
rh. 58-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGTGTGTGGAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT							
rh. 40-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCGATTGGAACCCAGAAATTTCAGTACACTTCCAACTACTACAAAT							
hu. 67-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAACCGCTGGAACCCAGAGATTTCAGTACACTTCAAACTACTACAAAT							
hu. 17-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGTTGGAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTATAACAAAT							
hu. 6-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGTTGGAACCCAGAGATTTCAGTATACACTTCCAACTACTACAAAT							
hu. 66-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAACCGTTGGAACCCAGAGATTTCAGTACACTTCAAACTACTACAAAT							
rh. 38-E	2059	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAACCGCTGGAACCCAGAGATTTCAGTACACTTCAAACTACTACAAAT							
hu. 32-F	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGTTGGAACCCGAGATCCAGTACACTTCCAACTATTACAAGT							
AAV9/hu	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGTTGGAACCCGAGATCCAGTACACTTCCAACTATTACAAGT							
hu. 31-F	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGGAGAACAGCAAGCCGTTGGAACCCGAGATCCAGTACACTTCCAACTATTACAAGT							
AAV5	2087							
AAV3-3	2123	CCGAGTTTGTGGACTTTGCCCCGGACAGCACCCGGGGAATACAGAAACCCAGACCTATCGGAAACCCCGATA							
AAV4-4	2117	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTAGACACTAATGGTGTATTATAGTGAACCTCGCCCTATTGGAAACCCGGTA							
AAV1-A	2123	AAACTCTCTGTTGTGGCTCCCGATGCGGCTGGGAAATACACTGAGCCTAGGGCTATCGGTACCCTGCTA							
hu. 46-A	2123	CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTAGCCTCGCCCCATTTGGCACCCCGTTA							
		CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTAGCCTCGCCCCATTTGGCACCCCGTTA							

FIG. 3

hu. 48-A 2123 CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCCGTTA
 hu. 44-A 2123 CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCCGTTA
 hu. 43-A 2126 CTGCCAGCGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCCGTTA
 AAV6-A 2123 CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCCGTTA
 hu. 34-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 47-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 29-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 63-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 56-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGGGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 45-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 57-B 2117 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGGGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 35-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 58-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 28-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 51-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 19-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 49-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 52-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 13-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 AAV2-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 20-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCGCCAGATA
 hu. 24-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 64-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 27-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 21-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 22-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 23-B 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 7-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 61-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA
 rh. 56-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTTCAGAGCCTCGCCCCCATTTGGCACCCAGATA

hu. 9-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 54-C 2117 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 53-C 2117 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 60-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 55-C 2117 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 2-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 1-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 18-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 3-C 2123 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 25-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTACTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 15-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 16-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 11-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 10-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 4-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTTCAGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 rh. 54-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 48-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 55-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 62-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
 AAV7-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 rh. 52-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 rh. 51-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 39-E 2129 CTACAAATGCGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 rh. 53-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 37-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 43-E 2123 CTACAAAGTGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 rh. 50-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 rh. 49-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 rh. 61-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGCACCAGATA
 hu. 41-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCTTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA

FIG. 33

rh. 64-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTAAATACTAGGGTGTACTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA
hu. 42-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGTACTCGTTA
rh. 57-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTAGGGTGTACTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA
hu. 40-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGTACTCGTTA
AAV8-E	2129	CTACAAGTGTGGACTTTGCTGTAAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA
rh. 58-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTAAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA
rh. 40-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGTACTCGTTA
hu. 67-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGTACTCGTTA
hu. 17-E	2129	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGACACTAATGGTGTGTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGTACTCGTTA
hu. 6-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA
hu. 66-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGTACTCGTTA
rh. 38-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGTACTCGTTA
hu. 32-F	2123	CTAATAATGTGAAATTTGCTGTAAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA
AAV9/hu	2123	CTAATAATGTGAAATTTGCTGTAAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA
hu. 31-F	2123	CTAATAATGTGAAATTTGCTGTAAATACTAGAGGAACTTATTCTGAGCCTCGCCCCATTGGCACTCGTTA

AAV5	2157
AAV3-3	2193	CCTTACCCCGACCCCTT----
AAV4-4	2187	TCTCACACGAAACTTG-----
AAV1-A	2193	CCTCACCCACCACCTGTAA-
hu. 46-A	2193	CCTTACCCGTCCCCTGTAA-
hu. 48-A	2193	CCTTACCCGTCCCCTGTAA-
hu. 44-A	2193	CCTTACCCGTCCCCTGTAA-
hu. 43-A	2196	CCTTACCCGTCCCCTGTAA-
AAV6-A	2193	CCTCACCCGTCCCCTGTAA-
hu. 34-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 47-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 29-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-

FIG. 3CK

hu. 63-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 56-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 45-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 57-B	2187	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 35-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 58-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 28-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 51-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 19-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 49-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 52-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 13-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
AAV2-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 20-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 24-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 64-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 27-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 21-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 22-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 23-B	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 7-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 61-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
rh. 56-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 9-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 54-C	2187	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 53-C	2187	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 60-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 55-C	2187	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 2-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 1-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-

FIG. 3CF

hu. 18-C	2190	CCGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 3-C	2193	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 25-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 15-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 16-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 11-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 10-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 4-C	2190	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
rh. 54-D	2196	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 48-D	2196	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 55-D	2196	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 62-D	2196	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
AAV7-D	2196	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 52-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 51-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
hu. 39-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 53-E	2199	CCCAACCCGTAATCTGTAA-
hu. 37-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 43-E	2193	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 50-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 49-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 61-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
hu. 41-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 64-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
hu. 42-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 57-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
hu. 40-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
AAV8-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 58-E	2199	CCTCACCCGTAATCTGTAA-
rh. 40-E	2199	TCTGACACGTAATCTGTAA-

FIG. 3C

hu. 67-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
hu. 17-E	2199	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 6-E	2199	CCTCACCCCGTAACCTGTAA-
hu. 66-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh. 38-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
hu. 32-F	2193	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
AAV9/hu	2193	CCTGACTCGTAATCTGTAA-
hu. 31-F	2193	CCTGACTCGTAATCTGTAA-

FIG. 3CN

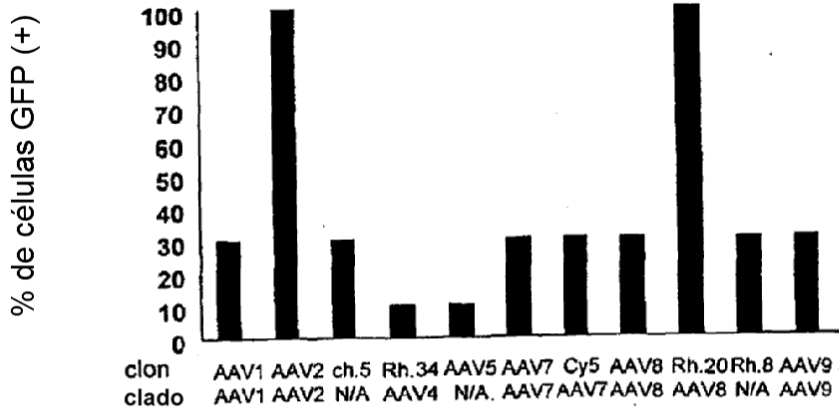


Fig. 4A
In vitro



Fig. 4B
Hígado

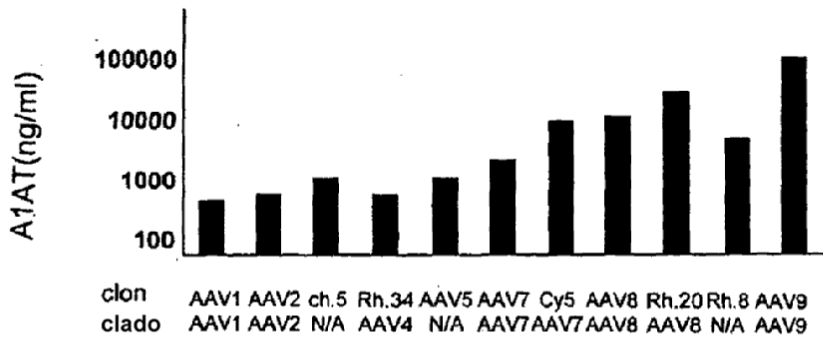


Fig. 4C
Pulmón



Fig. 4D
Músculo