

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 241**

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 10182796 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2292780**

54 Título: **Clados de virus adenoasociados (AAV), secuencias, vectores que contienen el mismo, 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:

29.12.2017

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 2 648 241 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 adenoasociados (AAV), secuencias, vectores que contienen el mismo, y usos de los mismos

5 Declaración con respecto a desarrollo o investigación patrocinada federalmente

Esta solicitud contiene la obra respaldada mediante subvenciones NIDDK P30 DK47757 y NHLBI P01 HL59407 de instituto nacional de salud (NIH). El gobierno de los Estados Unidos puede tener determinados derechos en esta invención.

10

Antecedente de la invención

15 Los virus Adenoasociados (AAV), un integrante de la familia parvovirus, es un virus icosaédrico, pequeño sin envoltura, con genomas de ADN lineales de cadena sencilla de 4.7 kilobases (kb) a 6 kb. El AAV está asignado al género, Dependovirus, debido a que el virus fue descubierto como un contaminante en existencias de adenovirus purificados. El ciclo de vida del AAV incluye una fase latente en la que los genomas del AAV, después de infección, se integran específicamente al sitio en cromosomas a anfitrión y en fase infecciosa en la que, luego de infección por virus, herpes simplex o adenovirus, los genomas integrados se rescatan posteriormente, se replican, y se reempacan en virus infecciosos. Las propiedades de no patogenicidad, amplio rango de anfitrión de infectividad, que incluyen células de no división e integración cromosómica específica el sitio potencial hace al AAV una herramienta atractiva para transferencia génica.

20

Estudios recientes sugieren que los vectores AAV pueden ser el vehículo preferido para el suministro génico. Hasta la fecha, se han caracterizado bien diferentes AAV aislados de primates humanos o no humanos (NHP).

25

Se ha encontrado que el AAV de diferentes serotipos exhiben diferentes eficacias de transfección y también exhiben tropismo por diferentes células o tejidos. Sin embargo, la relación entre estos diferentes serotipos no se ha explorado anteriormente.

30

La solicitud anterior del solicitante, publicada como EP 1,310,571, divulga métodos para detectar AAV en una muestra y métodos para identificar el serotipo de secuencias AAV en una muestra. También se divulga un número de secuencias AAV pero no aquellas de la presente invención.

35

Lo que es deseable son construcciones basadas en AAV para suministro de moléculas heterólogas.

Resumen de la invención

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

45 En un aspecto, la invención proporciona un virus adenoasociado (AAV) que comprende por lo menos una cápside AAV que comprende los aminoácidos 1 a 734 de la SEQ ID NO: 186 (AAVhu.53) o SEQ ID NO: 187 (hu.55) o SEQ ID NO: 188 (hu.54), en el que el AAV adicional comprende una minigen que tiene repeticiones de terminal invertidas de AAV y un gen heterólogo ligado operablemente a secuencias reguladores que dirigen su expresión en una célula anfitriona.

50 En otro aspecto, la invención proporciona una proteína de cápside de virus adenoasociado aislado seleccionada del grupo que consiste de: proteína de cápside vp 1 que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 734, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187 o SEQ ID NO: 188; proteína de cápside VP2 que tiene la secuencia de aminoácidos 138 a 734, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187 o SEQ ID NO: 188; y la proteína de cápside vp3 que tiene la secuencia de aminoácidos 204 a 734, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187 o SEQ ID NO: 18. La invención también se extiende a moléculas de ácido nucleico que comprenden las secuencias de ácido nucleico que codifican dichas proteínas.

55 En un aspecto alternativo adicional, la invención proporciona un método para genera un virus adenoasociado (AAV) recombinante que comprende una cápside AAV que comprende las etapas de cultivar una célula anfitriona que contiene: (a) una molécula que codifica una proteína cápside AAV; (b) un gen rep funcional; (c) un minigen que comprende las repeticiones de terminal invertido (ITR) de AAV y un transgen; y (d) suficientes funciones auxiliares para permitir el empaque del minigen en la proteína de cápside AAV, en el que dicha célula anfitriona comprende una molécula de ácido nucleico de la invención como se describió anteriormente.

60

La presente invención también proporciona células anfitrionas que comprenden el AAV reivindicado, así como composiciones que contienen los AAV y usos de los mismos. Ventajosamente, estas composiciones están particularmente bien adecuadas para uso en composiciones que requieran readministración de vectores AAV para propósitos profilácticos o terapéuticos.

65

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

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 es un árbol que muestra la relación filogénica construida utilizando heurística de unión de vecinos con medición de distancia de corrección de Poisson. La relación se determina con base en la proteína de cápside vp1 de AAV aislada, con el AAV aislado agrupado en clados. Los grupos de clones de cápside individuales se clasifican en clados con base en su ancestro común. La nomenclatura de clado va de la A a la F; los subtipos se representan por la letra de clado seguido por un número.

15 Las figuras 2A-2AE son una alineación de las secuencias de aminoácidos de las proteínas de cápside vp1 AAV, con la numeración de las secuencias individuales reportadas, y previamente publicadas AAV1 [SEQ ID NO: 219]; AAV2 [SEQ ID NO: 221]; AAV3-3 [SEQ ID NO: 217]; AAV4-4 [SEQ ID NO: 218]; AAV5 [SEQ ID NO: 216]; AAV6 [SEQ ID NO: 220]; AAV7 [SEQ ID NO: 222]; AAV8 [SEQ ID NO: 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 (denominada anteriormente 41.10); RH.25 (denominada anteriormente 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 Estadounidense Publicada No. 2003/0138772 A1 (Jul 24, 2003)]. Las secuencias incluyen hu.14/AAV9 [SEQ ID NO:123]; hu.17 [SEQ ID NO: 83], hu. 6 [SEQ ID NO: 84], hu.42 [SEQ ID NO: 85], rh.38 [SEQ ID NO: 86], hu.40 [SEQ ID NO: 87], hu.37 [SEQ ID NO: 88], rh.40 [SEQ ID NO: 92], rh.52 [SEQ ID NO: 96]; rh.53 [SEQ ID NO: 97]; rh.49 [SEQ ID NO: 103]; rh.51 [SEQ ID NO: 104]; rh.57 [SEQ ID NO: 105]; rh.58 [SEQ ID NO: 106], rh.61 [SEQ ID NO: 107]; rh.50 [SEQ ID NO: 108]; rh.43 [SEQ ID NO: 163]; rh.62 [SEQ ID NO: 114]; rh.48 [SEQ ID NO: 115]; 4-9/rh.54 (SEQ ID No: 116); y 4-19/rh.55 (SEQ ID Nos: 117); hu.31 [SEQ ID NO:121]; hu.32 [SEQ ID NO: 122]; hu.34 [SEQ ID NO: 125]; hu.45 [SEQ ID NO: 127]; hu.47 [SEQ ID NO: 128]; hu.13 [SEQ ID NO: 129]; hu.28 [SEQ ID NO: 130]; hu.29 [SEQ ID NO: 132]; hu.19 [SEQ ID NO: 133]; hu.20 [SEQ ID NO: 134]; hu.21 [SEQ ID NO: 135]; hu.23.2 [SEQ ID NO: 137]; hu.22 [SEQ ID NO: 138]; hu.27 [SEQ ID NO: 140]; hu.4 [SEQ ID NO: 141]; hu.2 [SEQ ID NO: 143]; hu.1 [SEQ ID NO: 144]; hu.3 [SEQ ID NO: 145]; hu.25 [SEQ ID NO: 146]; hu.15 [SEQ ID NO: 147]; hu.16 [SEQ ID NO: 148]; hu.18 [SEQ ID NO: 149]; hu.7 [SEQ ID NO: 150]; hu.11 [SEQ ID NO: 153]; hu.9 [SEQ ID NO: 155]; hu.10 [SEQ ID NO: 156]; hu.48 [SEQ ID NO: 157]; hu.44 [SEQ ID NO: 158]; hu.46 [SEQ ID NO: 159]; hu.43 [SEQ ID NO: 160]; hu.35 [SEQ ID NO: 164]; hu.24 [SEQ ID NO: 136]; rh.64 [SEQ ID NO: 99]; hu.41 [SEQ ID NO: 91]; hu.39 [SEQ ID NO: 102]; hu.67 [SEQ ID NO: 198]; hu.66 [SEQ ID NO: 197]; hu.51 [SEQ ID NO: 190]; hu.52 [SEQ ID NO: 191]; hu.49 [SEQ ID NO: 189]; hu.56 [SEQ ID NO: 192]; hu.57 [SEQ ID NO: 193]; hu.58 [SEQ ID NO: 194]; hu.63 [SEQ ID NO: 195]; hu.64 [SEQ ID NO: 196]; hu.60 [SEQ ID NO: 184]; hu.61 [SEQ ID NO: 185]; hu.53 [SEQ ID NO: 186]; hu.55 [SEQ ID NO: 187]; hu.54 [SEQ ID NO: 188]; hu.6 [SEQ ID NO: 84]; y rh.56 [SEQ ID NO: 152]. Estas secuencias de cápside también se reproducen en la lista de secuencias.

40 Las figuras 3A-3CN son una alineación de las secuencias de ácido nucleico de las proteínas de cápside vp1 de AAV, con la numeración de las secuencias individuales reportadas y previamente publicadas AAV5 (SEQ ID NO: 199); AAV3-3 (SEQ ID NO: 200); AAV4-4 (SEQ ID NO: 201); AAV1 (SEQ ID NO: 202); AAV6 (SEQ ID NO: 203); AAV2 (SEQ ID NO: 211); AAV7 (SEQ ID NO: 213) and AAV8 (SEQ ID NO: 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 (denominada anteriormente 41.10); rh.25 (denominada anteriormente 41.15; acceso 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 Estadounidense Publicada No. 2003/0138772 A1 (Jul 24, 2003)]. Las secuencias de ácido nucleico incluyen, hu.14/AAV9 (SEQ ID No: 3); LG-4/rh.38 (SEQ ID No: 7); LG-10/rh.40 (SEQ ID No: 14); N721-8/rh.43 (SEQ ID No: 43); 1-8/rh.49 (SEQ ID NO: 25); 2-4/rh.50 (SEQ ID No: 23); 2-5/rh.51 (SEQ ID No: 22); 3-9/rh.52 (SEQ ID No: 18); 3-11/rh.53 (SEQ ID NO: 17); 5-3/rh.57 (SEQ ID No: 26); 5-22/rh.58 (SEQ ID No: 27); 2-3/rh.61 (SEQ ID NO: 21); 4-8/rh.64 (SEQ ID No: 15); 3.1/hu.6 (SEQ ID NO: 5); 33.12/hu.17 (SEQ ID NO:4); 106.1/hu.37 (SEQ ID No: 10); LG-9/hu.39 (SEQ ID No: 24); 114.3/hu.40 (SEQ ID No: 11); 127.2/hu.41 (SEQ ID NO:6); 127.5/hu.42 (SEQ ID No: 8); y hu.66 (SEQ ID NO: 173); 2-15/ rh.62 (SEQ ID NO: 33); 1-7/rh.48 (SEQ ID NO: 32); 4-9/rh.54 (SEQ ID NO: 40); 4-19/rh.55 (SEQ ID NO: 37); 52/hu.19 (SEQ ID NO: 62); 52.1/hu.20 (SEQ ID NO: 63); 54.5/hu.23 (SEQ ID No: 60); 54.2/hu.22 (SEQ ID No: 67); 54.7/hu.24 (SEQ ID No: 66); 54.1/hu.21 (SEQ ID No: 65); 54.4R/hu.27 (SEQ ID No: 64); 46.2/hu.28 (SEQ ID No: 68); 46.6/hu.29 (SEQ ID No: 69); 128.1/hu.43 (SEQ ID No: 80); 128.3/hu.44 (SEQ ID No: 81) y 130.4/hu.48 (SEQ ID NO: 78); 3.1/hu.9 (SEQ ID No: 58); 16.8/hu.10 (SEQ ID No: 56); 16.12/hu.11 (SEQ ID No: 57); 145.1/hu.53 (SEQ ID No: 176); 145.6/hu.55 (SEQ ID No: 178); 145.5/hu.54 (SEQ ID No: 177); 7.3/hu.7 (SEQ ID No: 55); 52/hu.19 (SEQ ID No: 62); 33.4/hu.15 (SEQ ID No: 50); 33.8/hu.16 (SEQ ID No: 51); 58.2/hu.25 (SEQ ID No: 49); 161.10/hu.60 (SEQ ID NO: 170); H-5/hu.3 (SEQ ID No: 44); H-1/hu.1 (SEQ ID No: 46); 161.6/hu.61 (SEQ ID No: 174); hu.31 (SEQ ID No: 1); hu.32 (SEQ ID No: 2); hu.46 (SEQ ID NO: 82); hu.34 (SEQ ID NO: 72); hu.47 (SEQ ID NO: 77); hu.63 (SEQ ID NO: 204); hu.56 (SEQ ID NO: 205); hu.45 (SEQ ID NO: 76); hu.57 (SEQ ID NO: 206); hu.35 (SEQ ID NO: 73); hu.58 (SEQ ID NO: 207); hu.51 (SEQ ID NO: 208); hu.49 (SEQ ID NO: 209); hu.52 (SEQ ID NO: 210); hu.13 (SEQ ID NO: 71); hu.64 (SEQ ID NO: 212); rh.56 (SEQ ID NO: 54); hu.2 (SEQ ID NO: 48); hu.18 (SEQ ID NO: 52); hu.4 (SEQ ID NO: 47); y hu.67 (SEQ ID NO: 215). Estas secuencias de ácido nucleico también se reproducen en la lista de secuencias acompañante.

65 Las figuras 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 fueron pseudotipados como se describe [Gao et al, Proc Natl Acad Sci USA, 99:11854-11859 (Sept. 3, 2002)] con cápsides 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*, la figura 4A, células 84-32 (células 293 que expresan E4 de serotipos de adenovirus) sembrados en una placa de 96 pozos se infectaron con vectores AAVCMVEGFP pseudotipados en un MOI de 1×10^4 GC por célula. Se estimó la eficiencia de transducción EGFP relativa como porcentaje de células verdes utilizando un microscopio UV en 48 horas de después infección y se muestra en el eje Y. Para estudio *in vivo*, los vectores que expresan el gen A1AT indicador secretado se administran al hígado (Figura 4B), pulmón (Figura 4C) y músculo (Figura 4D) de ratones sin pelo NCR (de 4-6 semanas) en una dosis de 1×10^{11} GC por animal mediante inyección intraportal (Figura 4B), intratraqueal (Figura 4C) e intramuscular (Figura 4D), respectivamente. Se compararon los niveles de suero A1AT (ng/mL) en el día 28 después de transferencia génica y se presenta en el eje Y. El eje X indica el AAV analizado y los clados a los que pertenecen.

Descripción detallada de la invención

En cualquier arsenal de vectores útiles en terapia o profilaxis, se desea una variedad de distintos vectores capaz de llevar una macromolécula a una célula objetivo, con el fin de 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 es a falta de una variedad de fuentes de virus diferentes. Los clados de AAV discutidos aquí son útiles para seleccionar AAV filogenéticamente relacionados, o si se desea para un régimen seleccionado, filogenéticamente distintos, y para función de predicción.

El término "homología sustancial" o "similitud sustancial", cuando se refiere a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea óptimamente con inserciones de nucleótidos adecuadas o eliminaciones con otros ácidos nucleicos (o su cadena complementaria), existe identidad de secuencia de nucleótidos en por lo menos aproximadamente 95 a 99% de las secuencias alineadas. Preferiblemente, la homología está por encima de la secuencia de longitud completa, o un marco de lectura abierto del mismo u otro fragmento adecuado que tiene por lo menos 15 nucleótidos de longitud. Ejemplos de fragmentos adecuados se describen aquí.

El término "identidad de secuencia" "porcentaje de identidad de secuencia" o "porcentaje idéntico" en el contexto de secuencias de ácidos nucleicos se refiere a los residuos en las dos secuencias que son iguales cuando alineadas para máxima correspondencia. La longitud de la comparación de identidad de secuencia puede ser sobre la longitud completa del genoma, se desea la longitud completa de una secuencia que codifica un gen o un fragmento de por lo menos aproximadamente de 500 a 5000 nucleótidos. Sin embargo, la identidad entre fragmentos más pequeños, por ejemplo, de aproximadamente unos nueve nucleótidos, usualmente por lo menos aproximadamente 20 a 24 nucleótidos, por lo menos aproximadamente 28 a 32 nucleótidos, por lo menos aproximadamente 36 o más nucleótidos, también se desea. Del mismo modo, "porcentaje de identidad de secuencia" se puede determinar fácilmente para secuencias de aminoácidos, sobre la longitud completa de una proteína, o un fragmento de la misma. En forma adecuada, un fragmento tiene por lo menos aproximadamente 8 aminoácidos de longitud y puede tener hasta aproximadamente 700 aminoácidos. Ejemplos de fragmentos adecuados se describen aquí.

El término "homología sustancial" o "similitud sustancial", cuando se refieren a aminoácidos o fragmentos de los mismos, indica que, cuando se alinean óptimamente con las inserciones de aminoácidos adecuadas o eliminaciones con otros aminoácidos (o sus cadenas complementarias), existe identidad de secuencia de aminoácidos en por lo menos aproximadamente 95 a 99% de las secuencias alineadas. Preferiblemente, la homología está sobre la secuencia de longitud completa, o una parte de la misma, por ejemplo una proteína cap, una proteína rep, o un fragmento de las mismas que tiene por lo menos 8 aminoácidos, o más deseable, por lo menos 15 aminoácidos de longitud. Ejemplos de fragmentos adecuados se describen aquí.

El término "altamente conservado" significa identidad de por lo menos 80% identidad, preferiblemente identidad de por lo menos 90% y más preferiblemente, identidad de más del 97%. La identidad se determina fácilmente por el experto al reclasificar algoritmos y programas de ordenador conocidos por aquellos expertos en la técnica.

En general, cuando se refiere a "identidad", "homología" o "similitud" entre dos diferentes virus adenoasociado, "identidad", "homología" o "similitud" se determina con referencia a secuencias "alineadas". Las secuencias "alineadas" o "alineaciones" se refieren a múltiples secuencias de ácidos nucleicos o secuencias de proteínas (aminoácidos), que frecuentemente contienen correcciones para bases adicionales o faltantes o aminoácidos cuando se comparan con una secuencia de referencia. En estos ejemplos, se realizan alineaciones AAV utilizando las secuencias AAV1 AAV2 publicadas como punto de referencia. Sin embargo, un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente otra secuencia AAV como referencia.

Se realizan alineaciones utilizando cualquiera de una variedad de programas de alineación de secuencias múltiple disponibles comercialmente o públicamente. Ejemplos de dichos programas incluyen, "Clustal W", "CAP Sequence Assembly", "MAP", y "MEME", que son accesibles a través de servidores de Red en la internet. Otras fuentes para dichos programas son conocidos para aquellos expertos en la técnica. Alternativamente, también se utilizan utilidades Vector NTI. También existe una serie de algoritmos conocidos en la técnica que se pueden utilizar para medir la identidad de secuencia de nucleótidos, que incluyen aquellos contenidos en los programas descritos anteriormente. Como otro ejemplo, se pueden comparar secuencias de polinucleótidos utilizando Fasta™, un programa en GCG versión 6.1. Fasta™ proporciona alineamientos y % de identidad de secuencia de las regiones de

mejor sobreposición entre las secuencias de consulta y búsqueda. Por ejemplo, El porcentaje de identidad de secuencia entre las secuencias de ácidos nucleicos se pueden determinar utilizando Fasta™ con sus parámetros predeterminados (un tamaño de palabra de 6 y el factor NOPAM para la matriz de calificación) como se proporciona en el GCG versión 6.1. Los programas de alineación de secuencia múltiple también están disponibles para secuencias de aminoácidos, por ejemplo, los programas “Clustal X”, “MAP”, “PIMA”, “MSA”, “BLOCKMAKER”, “MEME”, y “Match-Box”. En general, cualquiera de estos programas se utiliza en configuraciones predeterminadas, aunque el experto en la técnica puede alterar esta configuración según se necesite. Alternativamente, un experto en la técnica puede utilizar otro algoritmo o programa de ordenador que proporcione por lo menos el nivel de identidad o alineación como aquel proporcionado por los algoritmos y programas referenciados. 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 cápside que es serológicamente distinto de otros serotipos AAV. Se determina la distintividad serológica sobre la base de la falta de reactividad cruzada entre anticuerpos del AAV según se compara con otros AAV.

La reactividad cruzada se mide normalmente en un ensayo de anticuerpos neutralizantes. Para este ensayo se genera suero policlonal contra un AAV específico en un conejo u otro modelo de animal adecuado utilizando los virus adenoasociados. En este ensayo, el suero generado contra una AAV específico se prueba luego en su capacidad de neutralizar la misma (homóloga) o un AAV heterólogo. La dilución que alcanza 50% de neutralización se considera el título de anticuerpo neutralizante. Si para dos AAV el cociente del título heterólogo dividido por el título homólogo es menor de 16 en una forma recíproca, aquellos dos vectores se consideran como el mismo serotipo. Por el contrario, si la relación del título heterólogo sobre el título homólogo es 16 o más en una forma recíproca los dos AAV se consideran serotipos distintos.

Según se define aquí, para formar el serotipo 9, los anticuerpos generados para una cápside AAV seleccionada deben no tener reactividad cruzada con cualquiera de AAV 1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7 o AAV8.

Como se utiliza a lo largo de esta especificación y las reivindicaciones, los términos “que comprenden” y “que incluyen” son incluyentes de otros componentes, elementos, enteros, etapas y similares. Por el contrario, el término “que consiste” y sus variantes son excluyentes de otros componentes, elementos, enteros, etapas y similares.

I. Clados

Un clado es un grupo de AAV que se relaciona filogenéticamente con otro determinado según se determina utilizando el algoritmo de unión de vecino mediante un valor de arranque de por lo menos 75% (de por lo menos 1000 réplicas) y una medición de distancia de corrección de Poisson de uno o más de 0.05, con base en la alineación de la secuencia de aminoácidos vp1 de AAV.

El algoritmo de Unión Vecino se ha descrito extensamente en la literatura. Véase, por ejemplo, M. Nei and S. Kumar, Molecular Evolution and Phylogenetics (Oxford University Press, New York (2000)). Están disponibles programas de ordenar que se pueden utilizar para implementar este algoritmo. Por ejemplo, el programa MEGA v2.1 implementa el método Nei-Gojobori modificado. Utilizando estas técnicas y programas de ordenador y la secuencia de una proteína de cápside vp1 AAV, un experto en la técnica puede determinar fácilmente si un AAV seleccionado está contenida en uno de los clados identificados aquí, en otro clado, o está en el exterior de estos clados.

Aunque los clados definidos aquí se basan principalmente en cápside vp1 de AAV que se presentan en forma natural, los clados no se limitan a AAV que se presentan en forma natural. Los clados pueden abarcar AAV que se presentan en forma no natural, que incluyen, sin limitación, AAV recombinante, modificado o alterado, quimérico, híbrido, sintético, artificial, etcétera que se relacionan filogenéticamente según se determina utilizando un algoritmo de Unión-Vecino en por lo menos el 75% (de por lo menos 1000 réplicas) y una medición de distancia de corrección de Poisson de no más de 0.05, con base en la alineación de la secuencia de aminoácidos vp de 1 AAV.

Los clados descritos aquí Clado A (representado por AAV1 y AAV6), Clado B (representada por AAV2) y Clado C (representado por el híbrido AAV2-AAV3), el Clado D (representado por AAV7), Clado E (representado por AAV8), y clado F (representado por AAV9 humano). Estos clados se representan por un miembro del clado que es un serotipo AAV descrito anteriormente. Los AAV1 y AAV6 descritos anteriormente son integrantes de un único clado (clado A) en el que 4 aislados se recuperan de 3 humanos. Los serotipos AAV3 y AAV5 descritos anteriormente son claramente distintos uno del otro, pero no se detectan en una clasificación descrita aquí y no se han descrito en ninguno de estos clados.

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

Existe un gran número de secuencias agrupadas en el clado D (AAV7) o clado E (AAV8). En forma interesante, ambos clados son prevalentes en diferentes especies. El clado D es único para macacos rhesus y cynomologus con

15 elementos que se aíslan de 10 animales diferentes. El clado E es interesante porque se encuentra en tanto humanos como en primates no humanos: se recuperan 9 aislados de 7 humanos y se obtienen 21 aislados en 9 primates no humanos diferentes que incluyen macacos rhesus, un babuino y un mono coleta.

- 5 En otros dos animales se prueba la naturaleza híbrida de determinadas secuencias, aunque todas las secuencias en este caso parecen haberse originado a través de diferentes recombinaciones y recombinaciones individuales de dos virus de Coinfección (en ambos animales como un Clado D con un virus de Clado E). Ninguno de estos recombinantes se identificó en otros animales o sujetos.
- 10 En razón a que el clado C (el híbrido AAV2-AAV3) se identificó en 6 humanos diferentes, el evento de recombinación resulta en una progenie alta. En el caso de híbridos AAV7-AAV8 de otra parte, sólo se pueden extraer pocas conclusiones en cuanto a la implicación de la recombinación en evolución de AAV. Estos eventos de recombinación muestran que el AAV es capaz de recombinación, creando por lo tanto genes en marco y en algunos casos estructuras de cápside infecciosas y/o que se puede empacar. El clado C (el clado híbrido AAV2-AAV3) de otra parte
- 15 es un grupo de virus que ha adquirido una ventaja selectiva a través de la recombinación que los ha hecho sostener determinadas presiones ambientales.

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

- 20 El Clado A se caracteriza por que contiene el AAV1 y AAV6 publicado anteriormente. Véase, por ejemplo, publicación internacional No. WO 00/28061, mayo 18 de 2000; Rutledge et al, J Virol, 72(1):309-319 (Jan 1998). Adicionalmente, este clado contiene AAV que incluye, sin limitación, 128.1/hu. 43 [SED ID NO: 80 y 160]; 128.3/hu. 44 [SED ID NO: 81 y 158]; 130.4/Hu.48 [SEQ ID NO: 78 y 157]; y hu.46 [SED ID NO: 82 y 159]; cápside hu. 43 modificado [SEQ ID NO: 236] y cápside hu. 46 modificado [SEQ ID NO: 224].

- 25 Uno o más de los elementos de este clado tienen una cápside con una identidad de aminoácidos de por lo menos 85% de identidad, por lo menos 90% de identidad, por lo menos 95% de identidad, o por lo menos 97% de identidad sobre la longitud completa del vp1, el vp2, o el vp3 dla cápside AAV1 y/o AAV6.

- 30 El Clado A también contiene AAV que no comprende una cápside de cualquiera de AAV1 o AAV6. Estos AAV puede incluir, sin limitación, un AAV que tiene una cápside derivado de uno o más de 128.1/hu. 43 [SED ID NO: 80 y 160]; hu.43 modificado [SEQ ID NO: 236] 128.3/hu. 44 [SED ID NO: 81 y 158]; Hu.46 [SED ID NO: 82 y 159]; hu. 46 modificado [SEQ ID NO: 224]; y 130.4/hu.48 [SEQ ID NO: 78 y 157].

35 B. Clado B (Clado AAV2):

- El Clado B se caracteriza por que contiene, en un mínimo, el AAV2 y AAV descritos anteriormente que incluyen, 52/hu.19 [SED ID NO: 62 y 133], 52.1/hu.20 [SED ID NO: 63 y 134], 54.5/hu.23 [SED ID NO: 60 y 137], 54.2/hu.22 [SEQ ID no. : 67 y 138], 54.7/hu.24 [SED ID NO: 66 y 136], 54.1/hu.21 [SED ID NO: 65 y 135], 54.4R/hu.27 [SED ID NO: 64 y 140]; 46.2/hu.28 [SED ID NO: 68 y 130]; 46.6/hu.29 [SED ID NO: 69 y 132]; hu. 29 modificado [SEQ ID NO: 225]; 172.1/Hu.63 [SEQ ID NO: 171 y 195; número de acceso GenBank AY530624]; 172.2/hu. 64 [SEQ ID NO: 172 y 196; número de acceso GenBank AY530625]; 24.5/hu.13 [SEQ ID NO: 71 y 129; número de acceso GenBank AY530578]; 145.6/hu.56 [SEQ ID NO: 168 y 192]; hu.57 [SED ID NO: 169 y 193]; 136.1/hu.49 [SEQ ID NO: 165 y 189]; 156.1/Hu.58 [SEQ ID NO: 179 y 194]; 72.2/hu.34 [SEQ ID NO: 72 y 125; número de acceso GenBank AY530598]; 72.3/hu.35 [SEQ ID NO: 73 y 164; número de acceso GenBank AY530599]; 130.1/hu.47 [SEQ ID NO: 77 y 128]; 129.1/hu.45 (SEQ ID NO: 76 y 127; número de acceso GenBank AY530608); 140.1/hu.51 [SEQ ID NO: 161 y 190; número de acceso GenBank AY530613]; y 140.2/hu.52 [SEQ ID NO: 167 y 191; número de acceso GenBank AY530614].

- 50 Uno o más de los elementos de este clado tiene una cápside con una identidad de aminoácidos de por lo menos 85% de identidad, por lo menos 90% de identidad, por lo menos 95% de identidad, o por lo menos 97% de identidad sobre la longitud completa del vp1, el vp2, o el vp3 dla cápside AAV2.

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

C. Clado C (Clado híbrido AAV2-AAV3)

El Clado C se caracteriza por que contiene AAV que son híbridos de los AAV2 y AAV3 publicados anteriormente tal como H-6/hu.4; H-2/hu.2 [solicitud de patente estadounidense 2003/0138772 (Jun 24, 2003). Adicionalmente, este clado contiene AAV que incluye, sin limitación, 3.1/hu.9 [SED ID NO: 58 y 155]; 16.8/hu.10 [SED ID NO: 56 y 156]; 16.12/hu.11 [SED ID NO: 57 y 153]; 145.1/hu.53 [SED ID NO: 176 y 186]; 145.6/hu.55 [SED ID NO: 178 y 187]; 145.5/hu.54 [SED ID NO: 177 y 188]; 7.3/hu.7 [SED ID NO: 55 y 150]; depositado ahora como número de acceso GenBank AY530628]; hu. 7 modificado [SEQ ID NO: 226]; 33.4/Hu.15 [SED ID NO: 50 y 147]; 33.8/hu.16 [SED ID NO: 51 y 148]; hu.18 [SED ID NO: 52 y 149]; 58.2/hu.25 [SED ID NO: 49 y 146]; 161.10/hu.60 [SED ID NO: 170 y 184]; H-5/hu.3 [SED ID NO: 44 y 145]; H-1/hu.1 [SED ID NO: 46 y 144]; y 161.6/hu.61 [SED ID NO: 174 y 185].

Uno o más de los integrantes de este clado tiene una cápside con una identidad de aminoácidos de por lo menos 85% de identidad, por lo menos 90% de identidad, por lo menos 95% de identidad, o por lo menos 97% de identidad sobre la longitud completa del vp1, el vp2, o el vp3 dla cápside hu.4 o hu.2.

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

D. Clado D (Clado AAV7)

El Clado D se caracteriza por que contiene el AAV7 descrito anteriormente AAV7 [G. Gao et al, Proc. Natl Acad. Sci USA, 99:11854-9 (Sep. 3, 2002). Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican la cápside AAV7 se reproducen en la SEQ ID NO: 184; las secuencias de aminoácidos dla cápside AAV7 se reproducen en la SEQ ID NO: 185. Adicionalmente, el clado contiene un número de secuencias AAV descritas anteriormente, que incluyen: cy.2; cy.3; cy.4; cy.5; cy.6; rh.13; rh.37; rh. 36; y rh.35 [solicitud de patente estadounidense publicada no. 2003/0138772 A1 (julio 24, 2003)]. Adicionalmente, el clado AAV7 contiene secuencias AAV, que incluyen, sin limitación, 2-15 / rh.62 [SED ID NO: 33 y 114]; 1-7/rh.48 [SED ID NO: 32 y 115]; 4-9/rh.54 [SED ID NO: 40 y 116]; y 4-19/rh.55 [SED ID NO: 37 y 117]. La invención incluye adicionalmente cy. 5 modificado [SEQ ID NO: 227]; rh.13 modificado [SEQ ID NO: 228]; y rh. 37 modificado [SEQ ID NO: 229].

Uno o más de los elementos de este clado tiene una cápside con una identidad de aminoácidos de por lo menos 85% de identidad, por lo menos 90% de identidad, por lo menos 95% de identidad, o por lo menos 97% de identidad sobre la longitud completa del vp1, el vp2, o el vp3 dla cápside AAV7, SEQ ID NO: 184 y 185.

El clado D también contiene AAV que no comprende una cápside de cualquiera 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 cápside derivado de uno o más de los siguientes 2-15 / rh.62 [SED ID NO: 33 y 114]; 1-7/rh.48 [SED ID NO: 32 y 115]; 4-9/rh.54 [SED ID NO: 40 y 116]; y 4-19/rh.55 [SED ID NO: 37 y 117].

E. Clado E (Clado AAV8)

El Clado E se caracteriza por que contiene el AAV8 descrito anteriormente [G. Gao et al, Proc. Natl Acad. Sci USA, 99:11854-9 (Sep. 3, 2002)], 43.1/rh.2; 44.2/rh.10; rh. 25; 29.3/bb.1; y 29.5/bb.2 [solicitud de patente estadounidense publicada no. 2003/0138772 A1 (julio 24 de 2003)].

Este clado comprende las secuencias AAV, que incluyen, sin limitación, por ejemplo, 30.10/pi.1 [SED ID NO: 28 y 93]; 30.12/pi.2 [SEQ ID NO: 30 y 95]; 30.19/pi.3 [SED ID NO: 29 y 94]; LG-4/rh.38 [SED ID NO: 7 y 86]; LG-10/rh.40 [SED ID NO: 14 y 92]; N721-8/rh.43 [SED ID NO: 43 y 163]; 1-8/rh.49 [SED ID NO: 25 y 103]; 2-4/rh.50 [SED ID NO: 23 y 108]; 2-5/rh.51 [SED ID NO: 22 y 104]; 3-9/rh.52 [SED ID NO: 18 y 96]; 3-11/rh.53 [SED ID NO: 17 y 97]; 5-3/rh.57 [SED ID NO: 26 y 105]; 5-22/rh.58 [SED ID NO: 27 y 58]; 2-3/rh.61 [SED ID NO: 21 y 107]; 4-8/rh.64 [SED ID NO: 15 y 99]; 3.1/hu.6 [SEQ ID NO: 5 y 84]; 33.12/Hu.17 [SEQ ID NO: 4 y 83]; 106.1/Hu.37 [SED ID NO: 10 y 88]; LG-9/hu.39 [SED ID NO: 24 y 102]; 114.3/hu. 40 [SEQ ID no: 11 y 87]; 127.2/Hu.41 [SEQ ID NO: 6 y 91]; 127.5/Hu.42 [SED ID NO: 8 y 85]; hu. 66 [SED ID NO: 173 y 197]; y hu.67 [SED ID NO: 174 y 198]. Este clado incluye adicionalmente rh. 2 modificado [SEQ ID NO: 231]; rh. 58 modificado [SEQ ID NO: 232]; rh. 64 modificado [SEQ ID NO: 233].

uno o más de los elementos de este clado tiene una cápside con una identidad de aminoácidos de por lo menos 85% de identidad, por lo menos 90% de identidad, por lo menos 95% de identidad, o por lo menos 97% de identidad sobre la longitud completa del vp1, el vp2, o el vp3 dla cápside AAV8. Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican la cápside AAV8 se reproducen en la SEQ ID NO: 186 y las secuencias de aminoácidos dla cápside se reproducen en la SEQ ID NO: 187.

El Clado E también contiene AAV que no comprenden una cápside de cualquiera de AAV8, rh.8; 44.2/rh.10; rh. 25; 29.3/bb.1; y 29.5/bb.2 [solicitud de patente estadounidense publicada No. U.S. 2003/0138772 A1 (24 de julio de 2003)]. Estos AAV pueden incluir, sin limitación, un AAV que tiene una cápside derivado de uno o más de los siguientes: 30.10/pi.1 [SED ID NO: 28 y 93], 30.12/pi.2 [SED ID NO: 30 y 95], 30.19/pi.3 [SED ID NO: 29 y 94], LG-4/rh.38 [SEQ ID No: 7 y 86]; LG-10/rh.40 [SED ID NO: 14 y 92]; N721-8/rh.43 [SED ID NO: 43 y 163]; 1-8/rh.49 [SED ID NO: 25 y 103]; 2-4/rh.50 [SED ID NO: 23 y 108]; 2-5/rh.51 [SED ID NO: 22 y 104]; 3-9/rh.52 [SED ID NO: 18 y 96]; 3-11/rh.53 [SED ID NO: 17 y 97]; 5-3/rh.57 [SED ID NO: 26 y 105]; 5-22/rh.58 [SED ID NO: 27 y 58]; rh. 58 modificado [SEQ ID NO: 232]; 2-3/rh.61 [SED ID NO: 21 y 107]; 4-8/rh.64 [SED ID NO: 15 y 99]; rh. 64 modificado [SEQ ID NO: 233]; 3.1/hu.6 [SEQ ID NO: 5 y 84]; 33.12/hu.17 [SEQ ID NO: 4 y 83]; 106.1/hu.37 [SED ID NO: 10 y 88]; LG-9/hu.39 [SED ID NO: 24 y 102]; 114.3/hu. 40 [SEQ ID no: 11 y 87]; 127.2/hu.41 [SEQ ID NO: 6 y 91]; 127.5/hu.42 [SED ID NO: 8 y 85]; hu. 66 [SED ID NO: 173 y 197]; y hu.67 [SED ID NO: 174 y 198].

F. Clado F (Clado AAV 9)

Este clado se identifica por el número de un serotipo AAV identificado aquí como hu.14/AAV9 [SED ID NO: 3 y 123]. Adicionalmente, este clado contiene otras secuencias que incluyen, hu.31 [SEQ ID NO: 1 y 121]; y hu.32 [SEQ ID No: 2 y 122].

Uno o más elementos de este clado tienen una cápside con una identidad de aminoácidos de por lo menos 85% de identidad, por lo menos 90% de identidad, por lo menos 95% de identidad, o por lo menos 97% de identidad sobre la longitud completa del vp1, el vp2, o el vp3 dla cápside AAV9, SEQ ID NO: 3 y 123.

El Clado F incluye, sin limitación, un AAV que tiene una cápside derivado de uno o más de hu.14/AAV9 [SED ID NO: 3 y 123], hu.31 [SEQ ID NO: 1 y 121] y hu.32 [SEQ ID no: 1 y 122].

Los clados AAV son útiles para una variedad de propósitos, que incluyen proporcionar colecciones listas de AAV relacionadas para generar vectores víricos, y para la generación moléculas objetivo. Estos clados también pueden ser utilizados como herramientas para una variedad de propósitos que serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

II. Secuencias AAV Novedosas

La invención proporciona los AAV, proteínas cápside aislada, ácidos nucleicos, métodos de generación, células anfitrionas transfectadas, composiciones y usos, como se define en las reivindicaciones, que se caracterizan por cápsides de AAVhu.53, AAVhu.55 y AAVhu.54. Las secuencias de ácidos nucleicos y las secuencias de aminoácidos de una serie de AAV también son de interés. Muchas de estas secuencias incluyen aquellas descritas anteriormente como elementos de un clado, como se resume adelante.

128.1/hu. 43 [SED ID NO: 80 y 160 número de acceso GenBank AY530606]; hu. 43 modificado [SEQ ID NO: 236]; 128.3/hu. 44 [SED ID NO: 81 y 158; número de acceso GenBank AY530607] y 130.4/hu.48 [SEQ ID NO: 78 y 157; número de acceso GenBank AY530611]; del Clado A;

52/hu.19 [SED ID NO: 62 y 133; número de acceso GenBank AY530584], 52.1/hu.20 [SED ID NO: 63 y 134; número de acceso GenBank AY530586], 54.5/hu.23 [SED ID NO: 60 y 137; número de acceso GenBank AY530589], 54.2/hu.22 [SED ID NO: 67 y 138; número de acceso GenBank AY530588], 54.7/hu.24 [SED ID NO: 66 y 136; número de acceso GenBank AY530590], 54.1/hu.21 [SED ID NO: 65 y 135; número de acceso GenBank AY530587], 54.4R/hu.27 [SED ID NO: 64 y 140; número de acceso GenBank AY530592]; 46.2/hu.28 [SED ID NO: 68 y 130; número de acceso GenBank AY530593]; 46.6/hu.29 [SED ID NO: 69 y 132; número de acceso GenBank AY530594]; hu. 29 modificado [SEQ ID NO: 225]; 172.1/hu.63 [SEQ ID NO: 171 y 195]; y 140.2/hu.52 (SEQ ID NO: 167 y 191; del Clado B;

3.1/hu.9 [SED ID NO: 58 y 155; número de acceso GenBank AY530626]; 16.8/hu.10 [SED ID NO: 56 y 156; número de acceso GenBank AY530576]; 16.12/hu.11 [SED ID NO: 57 y 153; número de acceso GenBank AY530577]; 145.1/hu.53 [SED ID NO: 176 y 186; número de acceso GenBank AY530615]; 145.6/hu.55 [SED ID NO: 178 y 187; número de acceso GenBank AY530617]; 145.5/hu.54 [SED ID NO: 177 y 188; número de acceso GenBank AY530616]; 7.3/hu.7 [SED ID NO: 55 y 150; número de acceso GenBank AY530628]; modificado hu. 7 [SEQ ID NO: 226]; hu.18 [SED ID NO: 52 y 149; número de acceso GenBank AY530583]; 33.4/hu.15 [SED ID NO: 50 y 147; número de acceso GenBank AY530580]; 33.8/hu.16 [SED ID NO: 51 y 148; número de acceso GenBank AY530581]; 58.2/hu.25 [SED ID NO: 49 y 146; número de acceso GenBank AY530591]; 161.10/hu.60 [SED ID NO: 170 y 184; número de acceso GenBank AY530622]; H-5/hu.3 [SED ID NO: 44 y 145; número de acceso GenBank AY530595]; H-1/hu.1 [SED ID NO: 46 y 144; número de acceso GenBank AY530575]; y 161.6/hu.61 [SED ID NO: 174 y 185; número de acceso GenBank AY530623] del Clado C;

2-15 / rh.62 [SED ID NO: 33 y 114; número de acceso GenBank AY530573]; 1-7/rh.48 [SED ID NO: 32 y 115; número de acceso GenBank AY530561]; 4-9/rh.54 [SED ID NO: 40 y 116; número de acceso GenBank AY530567];

y 4-19/rh.55 [SED ID NO: 37 y 117; número de acceso GenBank AY530568]; cy. 5 modificado [SEQ ID NO: 227]; rh.13 modificado [SEQ ID NO: 228]; y rh. 37 modificado [SEQ ID NO: 229] del Clado D;

5 30.10/pi.1 [SED ID NO: 28 y 93; número de acceso GenBank AY530555], 30.12/pi.2 [SED ID NO: 30 y 95; número de
 acceso GenBank AY 530554], 30.19/pi.3 [SED ID NO: 29 y 94; número de acceso GenBank AY530555], LG-4/rh.38
 [SED ID NO: 7 y 86; número de acceso GenBank AY 530558]; LG-10/rh.40 [SED ID NO: 14 y 92; número de acceso
 GenBank AY530559]; N721-8/rh.43 [SED ID NO: 43 y 163; número de acceso GenBank AY530560]; 1-8/rh.49 [SED
 ID NO: 25 y 103; número de acceso GenBank AY530561]; 2-4/rh.50 [SED ID NO: 23 y 108; número de acceso
 10 GenBank AY530563]; 2-5/rh.51 [SED ID NO: 22 y 104; número de acceso GenBank 530564]; 3-9/rh.52 [SED ID NO:
 18 y 96; número de acceso GenBank AY530565]; 3-11/rh.53 [SED ID NO: 17 y 97; número de acceso GenBank
 AY530566]; 5-3/rh.57 [SED ID NO: 26 y 105; número de acceso GenBank AY530569]; 5-22/rh.58 [SED ID NO: 27 y
 58; número de acceso GenBank 530570]; rh. 58 modificado [SEQ ID NO: 232]; 2-3/rh.61 [SED ID NO: 21 y 107;
 número de acceso GenBank AY530572]; 4-8/rh.64 [SED ID NO: 15 y 99; número de acceso GenBank AY530574];
 15 rh. 64 modificado [SEQ ID NO: 233]; 3.1/hu.6 [SEQ ID NO: 5 y 84; número de acceso GenBank AY530621];
 33.12/hu.17 [SEQ ID NO: 4 y 83; número de acceso GenBank AY530582]; 106.1/hu.37 [SED ID NO: 10 y 88;
 número de acceso GenBank AY530600]; LG-9/hu.39 [SED ID NO: 24 y 102; número de acceso GenBank
 AY530601]; 114.3/hu. 40 [SEQ ID no: 11 y 87; número de acceso GenBank AY530603]; 127.2/hu.41 [SEQ ID NO: 6
 y 91; número de acceso GenBank AY530604]; 127.5/hu.42 [SED ID NO: 8 y 85; número de acceso GenBank
 AY530605]; y hu. 66 [SED ID NO: 173 y 197; número de acceso GenBank AY530626]; y hu.67 [SED ID NO: 174 y
 20 198; número de acceso GenBank AY530627]; y rh.2 modificado [SEQ ID NO: 231]; del Clado E;
 hu.14/AAV9 [SED ID NO: 3 y 123; número de acceso GenBank AY530579], hu.31 [SEQ ID NOs: 1 y 121; AY530596]
 y hu.32 [SEQ ID no: 1 y 122; número de acceso GenBank AY530597] del Clado F.

25 Adicionalmente, las secuencias AAV, que incluyen, rh.59 [SEQ ID NO: 49 y 110]; rh.60 [SEQ ID NO: 31 y 120;
 número de acceso GenBank AY530571], ch.5 modificado [SEQ ID NO: 234]; y rh. 8 modificado [SEQ ID NO: 235],
 están fuera de la definición de los clados descritos anteriormente.

30 También son de importancia los fragmentos de las secuencias de AAV. Cada uno de estos fragmentos se puede
 utilizar fácilmente en una variedad de sistemas de vectores y células anfitrionas. Entre los fragmentos AAV
 deseables están las proteínas cap, que incluyen las regiones vp1, vp2, vp3 e hipervariables. Cuando se desea, la
 metodología descrita en la publicación de patente estadounidense No. U.S. 2003/0138772 A1 publicada (julio 24,
 2003)] se puede utilizar para obtener las secuencias rep de los clones AAV identificados anteriormente. Dichas
 secuencias rep incluyen, por ejemplo, rep 78, rep 68, rep 52, rep 40 y las secuencias que codifican estas proteínas.
 35 Del mismo modo, se pueden obtener otros fragmentos de estos clones utilizando las técnicas descritas en la
 publicación de patente referenciada, que incluyen la repetición del terminal invertido (RTI) de AAV, secuencias P19
 de AAV, secuencias P40 de AAV, el sitio de unión rep, y el sitio de resolución terminal (TRS). Todavía otros
 fragmentos adecuados serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica.

40 Las cápsides de la invención se pueden utilizar fácilmente en una variedad de sistemas de vectores y células
 anfitrionas. Se pueden utilizar solos, en combinación con otras secuencias AAV o fragmentos, o en combinación con
 elementos de otras secuencias víricas AAV o no AAV. En una realización particularmente deseable, un vector
 contiene las secuencias cap y/o rep de AAV.

45 Las secuencias AAV y fragmentos de estos son útiles en la producción de rAAV, y también son útiles como vectores
 de suministro anticodificantes, vectores de terapia génica, o vectores de vacunas. La invención proporciona
 adicionalmente moléculas de ácidos nucleicos, vectores de suministro génico, y células anfitrionas que contienen
 secuencias AAV de la invención.

50 Los fragmentos adecuados se pueden determinar utilizando la información suministrada aquí.

55 Como se describe aquí, los vectores de la invención que contienen las proteínas cápside de AAV son
 particularmente bien adecuadas para uso en aplicaciones en las que los anticuerpos neutralizantes disminuyen la
 efectividad de otros vectores basados en serotipos AAV, así como otros vectores víricos. Los vectores rAAV de la
 invención son particularmente ventajosos en readministración rAAV y terapia génica de repetición.

Éstas y otras realizaciones y ventajas de la invención se describen en más detalle adelante.

A. Secuencias 9/hu14 de Serotipo de AAV

60 Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos de un AAV son de interés, se denominan intercambiamente
 aquí como clon hu.14 (denominada anteriormente 28.4) y huAAV9. Como se define aquí, el serotipo AAV9 se refiere
 a AAV que tiene una cápside que genera anticuerpos que reaccionan en forma cruzada serológicamente con la
 cápside que tiene la secuencia de hu. 14 [SEQ ID NO: 123] y cuyos anticuerpos no reaccionan en forma cruzada
 65 serológicamente con anticuerpos generados para las cápsides de cualquiera de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5,
 AAV6, AAV7 o AAV8.

1. Secuencias de ácidos nucleicos

Las secuencias de ácidos nucleicos AAV9 incluyen las secuencias de ADN de la SEQ ID NO: 3, que consiste de 2211 nucleótidos.

Las secuencias de ácidos nucleicos abarcan adicionalmente la cadena que es complementaria para la SEQ ID NO: 3, así como las secuencias de ARN y cADN que corresponden a la SEQ ID NO: 3 y su cadena complementaria. También se incluyen las secuencias de ácido nucleico variantes naturales y modificaciones por ingeniería de la SEQ ID NO: 3 y su cadena complementaria. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, etiquetas que se conocen en la técnica, metilación, y sustitución de uno o más de los nucleótidos que se presentan en forma natural con un nucleótido degenerado.

Adicionalmente se incluyen secuencias de ácidos nucleicos que son mayores de aproximadamente 90%, más preferiblemente por lo menos aproximadamente 95%, y más preferiblemente por lo menos aproximadamente 98 a 99%, idéntico u homólogo a la SEQ ID NO: 3.

También se incluyen fragmentos de la SEQ ID NO: 3, su cadena complementaria, y cADN y ARN complementario al esto. Los fragmentos adecuados tienen por lo menos 15 nucleótidos de longitud, y abarcan fragmentos funcionales, es decir, fragmentos que tienen interés biológico. Dichos fragmentos incluyen las secuencias que codifican tres proteínas variables (vp) dla cápside AAV9/HU.14 que son variantes de corte y empalme alternativo: vp1 [nt 1 a 2211 de SEQ ID NO: 3]; vp2 [aproximadamente nt 411 a 2211 de SEQ ID NO: 3]; y vp 3 [aproximadamente nt 609 a 2211 de SEQ ID NO: 3]. Otros fragmentos adecuados de SEQ ID NO: 3, incluyen el fragmento que contiene el codón de inicio para la proteína cápside AAV9/HU.14 y los fragmentos que codifican las regiones hipervariables de la proteína cápside vp1, que se describen aquí.

Adicionalmente a incluir las secuencias de ácidos nucleicos proporcionadas en las figuras y la Lista de Secuencias, la presente divulgación incluye secuencias y moléculas de ácidos nucleicos que se diseñan para expresar las secuencias de aminoácidos, proteínas y péptidos de los serotipos de AAV descritos aquí. Sin embargo, la divulgación incluye la secuencias de ácidos nucleicos que codifican las siguientes secuencias de aminoácidos de AAV y los serotipos de AAV artificiales generados utilizando estas secuencias y/o fragmentos únicos de los mismos.

Como se utiliza aquí, los serotipos AAV artificiales incluyen, sin limitación, AAV con una proteína cápside que se presenta en forma no natural. Dicha cápside artificial se puede generar mediante cualquier técnica adecuada, utilizando secuencias AAV descritas aquí (por ejemplo, un fragmento de una proteína cápside vp 1) en combinación con secuencias heterólogas que se pueden obtener de otro serotipo AAV (conocido o novedoso), porciones no contiguas del mismo serotipo de AAV, de una fuente vírica de no AAV, o de una fuente no vírica. Un serotipo de AAV artificial puede ser, sin limitación, una cápside AAV quimérico, una cápside AAV recombinante, o una cápside AAV "humanizado".

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

De interés son las proteínas y fragmentos de los mismos que se codifican por los ácidos nucleicos hu.14/AAV9 y las proteínas hu.14/AAV9 y fragmentos que se generan mediante otros métodos. Como se utiliza aquí, las proteínas incluyen la cápside ensamblado. La divulgación abarca adicionalmente serotipos AAV generados utilizando secuencias de los serotipos AAV descritos aquí, que se generan utilizando técnicas sintéticas, recombinantes u otras técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia. La invención no se limita a secuencias de aminoácidos AAV novedosas, péptidos y proteínas expresados de las secuencias de ácidos nucleicos de AAV novedosas de la invención, pero abarcan secuencias de aminoácidos, péptidos y proteínas generadas mediante otros métodos conocidos en la materia, que incluyen, por ejemplo, síntesis química, otras técnicas sintéticas, o mediante otros métodos. Las secuencias de cualquiera de las cápsides AAV proporcionados aquí se pueden generar fácilmente utilizando una variedad de técnicas.

Las técnicas de producción adecuadas son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, e.g., Sambrook et al, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor, NY). Alternativamente, los péptidos también se pueden sintetizar mediante métodos de síntesis de péptidos de fase sólida bien conocidos (Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 85:2149 (1962); Stewart and Young, *Solid Phase Peptide Synthesis* (Freeman, San Francisco, 1969) pp. 27-62). Estos y otros métodos de producción están dentro del conocimiento de aquellos expertos en la técnica y no son una limitación de la presente invención.

Las proteínas particularmente deseables incluyen proteínas de cápside de AAV, que se codifican mediante las secuencias de nucleótidos identificadas anteriormente. La cápside AAV está compuesto de tres proteínas, vp1, vp2 y vp3, que son variantes de corte y empalme alternativas. La secuencia de longitud completa proporcionada en la figura 2 es aquella de vp1. Las proteínas de cápside AAV9/HU.14 incluyen vp1 [aminoácidos (aa) 1 a 736 de la SEQ ID NO: 123], vp2 [aproximadamente aa 138 a 736 de la SEQ ID NO: 123], vp3 [aproximadamente aa 203 a 736 de la SEQ ID NO: 123], y fragmentos funcionales de los mismos. Otros fragmentos deseables de la proteína de cápside

incluyen las regiones constantes y variables, ubicadas entre las regiones hipervariables (HVR). Otros fragmentos deseables de la proteína de cápside incluyen los HVR propiamente dichos.

Un algoritmo desarrollado para determinar áreas de divergencia de secuencia en AAV2 ha producido 12 regiones hipervariables (HVR) de las cuales 5 se superponen o hacen parte de las cuatro regiones variables descritas anteriormente. [Chiorini et al, J. Virol, 73:1309-19 (1999); Rutledge et al, J. Virol., 72:309-319] utilizando este algoritmo y/o las técnicas de alineación descritas aquí, se determina el HVR de los serotipos AAV. Por ejemplo, el HVR se ubica como sigue: 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 una alineación que utiliza el AAV2 vp1 como un punto de referencia]. Utilizando la alineación proporcionada aquí realizada utilizando el programa Clustal X en configuraciones predeterminadas, o utilizando otros programas de alineación públicamente disponibles o comercialmente disponibles en configuraciones predeterminadas tal como se describe aquí, un experto en la técnica puede determinar fácilmente los fragmentos correspondientes de las cápsides de AAV.

Todavía otros fragmentos deseables de la proteína de cápside AAV9/HU.14 incluyen los aminoácidos 1 a 184 de la SEQ ID NO: 123, aminoácidos 199 a 259; aminoácidos 274 a 446; aminoácidos 603 a 659; aminoácidos 670 a 706; aminoácidos 724 a 736 de la SEQ ID NO: 123; aa 185-198; aa 260-273; aa447-477; aa495-602; aa660-669; y aa707-723. Adicionalmente, ejemplos de otros fragmentos de cápsides AAV incluyen, con respecto a la numeración de AAV9 [SEQ ID NO: 123], aa 24-42, aa 25-28; aa 81-85; aa133-165; 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. Utilizar la alineación proporcionada aquí realizada utilizando el programa Clustal X en configuraciones predeterminadas, o utilizando otros programas de alineación públicamente disponibles o comercialmente disponibles, un experto en la técnica puede determinar fácilmente los fragmentos correspondientes de las cápsides AAV.

Todavía otras proteínas AAV9/HU.14 deseables incluyen las proteínas rep que incluyen rep68/78 y rep40/52.

En forma adecuada, los fragmentos tienen por lo menos 8 aminoácidos de longitud. Sin embargo, los fragmentos de otras longitudes deseadas se pueden utilizar fácilmente. Dichos fragmentos se pueden producir en forma recombinante o mediante otros medios adecuados, por ejemplo, síntesis química.

También son de interés otras secuencias AAV9/HU.14 que se identifican utilizando la información de secuencia proporcionada aquí. Por ejemplo, dadas las secuencias AAV9/HU.14 proporcionadas aquí, el AAV9/HU.14 infeccioso se pueden aislar utilizando tecnología de encaminamiento a 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 encaminamiento a genoma es particularmente bien adecuado para identificar y aislar las secuencias adyacentes a las secuencias identificadas de acuerdo con el método descrito aquí. Esta técnica también es útil para aislar repeticiones terminales invertidas (ITR) del serotipo AAV9/HU.14, con base en las secuencias rep y de cápside AAV proporcionadas aquí.

Las secuencias, proteínas, y fragmentos de la invención se pueden producir mediante cualesquiera medios adecuados, que incluyen producción recombinante, síntesis química, otros medios sintéticos. Dichos métodos de producción están dentro del conocimiento de aquellos expertos en la materia y no son una limitación de la presente invención.

III. Producción de rAAV con cápsides de AAV

La invención abarca secuencias de cápside AAV novedosas de las cuales están libres de material celular y/o ADN con las que estos virus se asocian en la naturaleza. Para evitar repetir todas las cápsides AAV discutidos aquí, se hace referencia a través de esto y las siguientes secciones al cápside hu.14/AAV9. Sin embargo, se debe apreciar que las otras secuencias de cápside AAV se pueden utilizar en una forma similar.

En otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas que utilizan las secuencias AAV novedosas 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 objetivo.

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

Las moléculas de la invención que contienen las secuencias AAV incluyen cualquier elemento genético (vector) que pueden ser suministradas a una célula anfitrión, por ejemplo, ADN desnudo, un plásmido, fago, transposón, cósmido, episoma, una proteína en un vehículo de suministro no vírico (por ejemplo, un portador basado en lípidos), virus, etc., que transfiere las secuencias llevadas en esta. El vector seleccionado se puede suministrar mediante cualquier método adecuado, que incluye transfección, electroporación, suministro de liposomas, técnicas de fusión

de membranas, gránulos recubiertos con ADN a alta velocidad, infección vírica y fusión de protoplastos. Los métodos utilizados para construir cualesquiera realizaciones de esta invención son conocidos por aquellos expertos en 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 otros, secuencias que codifican cápside AAV de la invención. Opcionalmente, los vectores de la invención pueden contener proteínas rep y cap de AAV. En vectores en los que se proporcionan rep y cap de AAV, las secuencias de rep AAV y de cap AAV se pueden originar a partir de un AAV del mismo clado. Alternativamente, la presente invención proporciona vectores en los que las secuencias rep son de una fuente AAV que difiere de aquella que está proporcionando las secuencias cap. En una realización, las secuencias rep y cap se expresan de fuentes separadas (por ejemplo, vectores separados, o una célula anfitriona y un vector). En otra realización, las secuencias rep se fusionan en marco a las secuencias cap de una fuente AAV diferente para formar un vector AAV quimérico. Opcionalmente, los vectores de la invención son vectores empacados en una cápside de AAV de la invención. Estos vectores y otros vectores descritos aquí pueden contener adicionalmente un mini gen que comprende un transgen seleccionado que se flanquea por AAV 5' ITR y AAV 3' ITR.

De esta manera, por ejemplo, los vectores descritos aquí contienen secuencias de ácidos nucleicos que codifican una cápside AAV intacto que puede ser de una única secuencia AAV (por ejemplo, AAV9/HU.14). Dicha cápside puede comprender los aminoácidos 1 a 736 de la SEQ ID NO: 123. Alternativamente, estos vectores contienen secuencias que codifican cápsides artificiales que contienen uno o más fragmentos dla cápside AAV9/HU.14 fusionado a proteínas de cápside AAV o no AAV heterólogas (o fragmentos de las mismas). Estas proteínas de cápside artificial se seleccionan de porciones no contiguas de la cápside AAV9/HU.14 o de cápsides de otros AAV. Por ejemplo, un rAAV puede tener una proteína cápside comprende una o más de las regiones de cápside de AAV9/HU.14 seleccionadas del vp2 y/o vp3, o del vp1, o fragmentos de los mismos seleccionados 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 dla cápside AAV9/HU.14, SEQ ID NO: 123. En otro ejemplo, puede ser deseable alterar el codón de inicio de la proteína vp3 a GTG. Alternativamente, el rAAV puede contener uno o más de las regiones hipervariables de proteína de cápside serotipo 9 AAV que se identifican aquí, u otro fragmento que incluye, sin limitación, aa 185-198; aa 260-273; aa447-477; aa495-602; aa660-669; y aa707-723 dla cápside AAV9/HU.14. Véase, SEQ ID NO: 123. Estas modificaciones pueden ser para aumentar la expresión, rendimiento, y/o mejorar la purificación en los sistemas de expresión seleccionados, o para otro propósito deseado (por ejemplo, cambiar el tropismo o alterar los epítomos de anticuerpos neutralizantes).

Los vectores descritos aquí, por ejemplo, un plásmido, son útiles para una variedad de propósitos, pero son particularmente bien adecuados para uso en la producción de rAAV que contiene una cápside que comprende secuencias AAV o un fragmento de las mismas. Estos vectores, incluyendo rAAV, sus elementos, construcción, y usos se describen aquí en detalle.

En un aspecto, la invención proporciona un método para generar un virus adeno-asociado (AAV) recombinante como se reivindica en la reivindicación 11.

Los componentes requeridos para ser cultivados en la célula anfitriona para empacar un minigen AAV en una cápside AAV se pueden proporcionar a la célula anfitriona en trans. Alternativamente, uno cualquiera o más de los componentes requeridos (por ejemplo, minigen, secuencias rep, secuencias cap, y/o funciones auxiliares) se pueden proporcionar mediante una célula anfitriona estable que ha sido diseñada con ingeniería para contener uno o más de los componentes requeridos utilizando los métodos conocidos por aquellos conocidos en la técnica. En forma más adecuada, dichas células anfitrionas estables contendrán los componentes requeridos bajo el control de un promotor inducible. Sin embargo, los componentes requeridos pueden estar bajo el control de un promotor constitutivo.

Ejemplos de promotores inducibles y constitutivos se proporcionan aquí, en la discusión de elementos reguladores adecuados para uso con el transgen. En todavía otra alternativa, una célula anfitriona estable seleccionada puede contener componentes seleccionados bajo el control de un promotor constitutivo y otros componentes seleccionados bajo el control de uno o más promotores inducibles. Por ejemplo, se puede generar una célula anfitriona estable que se deriva de 293 células (que contienen funciones auxiliares E1 bajo el control de un promotor constitutivo), pero que contienen proteínas rep y/o cap bajo el control de promotores inducibles. Todavía otras células anfitrionas estables se pueden generar por el experto en la técnica.

El minigen, las secuencias rep, secuencias cap, y funciones auxiliares requeridas para producir el rAAV de la invención se pueden suministrar en la célula anfitriona de empaque en la forma de cualquier elemento genético que transfiere las secuencias llevadas en esta. El elemento genético seleccionado se puede suministrar mediante cualquier método adecuado, que incluye aquellos descritos aquí. Los métodos utilizados para construir cualquier realización de esta invención se conocen por aquellos expertos en manipulación de ácidos nucleicos y que incluye 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. Del mismo modo, se conocen

bien métodos para generar viriones rAAV y la selección de un método adecuado no es una limitación en la presente invención. Véase, por ejemplo, Fisher et al, *J Virol*, 70:520-532 (1993) y patente estadounidense No. 5,478,745.

A menos que se especifique otra cosa, los ITR de AAV y otros componentes de AAV seleccionados descritos aquí, se pueden seleccionar fácilmente entre cualquier AAV, que incluye, sin limitación, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV9 y una de las otras secuencias de AAV descritas aquí. Estos ITR u otros componentes de AAV se pueden aislar fácilmente utilizando técnicas disponibles para aquellos expertos en la técnica a partir de una secuencia AAV. Dicho AAV se puede aislar u obtener a partir de fuentes académicas, comerciales, o públicas (por ejemplo, el American Type Culture Collection, Manassas, Virginia). Alternativamente, las secuencias AAV se pueden obtener a través de medios sintéticos u otros medios adecuados mediante referencia a secuencias publicadas tal como está disponible en la literatura o en bases de datos tal como, por ejemplo, GenBank®, PubMed® o similares.

A. El Minigen

El minigen está compuesto de, al mínimo, un transgen y su secuencia reguladora, y repeticiones de terminal invertido (ITR) de AAV 5' y 3'. En una realización deseable, se utiliza el ITR del serotipo 2 de AAV. Sin embargo, se puede seleccionar ITR de otras fuentes adecuadas. Este es el minigen que se empaqueta en una proteína de cápside y se suministra a una célula anfitriona seleccionada.

1. El Transgén

El transgén es una secuencia de ácido nucleico, heteróloga para las secuencias vectores que flanquean el transgén, que codifican un polipéptido, proteína, u otro producto, de interés. La secuencia de codificación de ácido nucleico se vincula funcionalmente a los componentes reguladores a una forma que permite transcripción del transgen, traducción, y/o expresión en una célula.

La composición de la secuencia del transgén dependerá del uso al que se le dará al vector resultante. Por ejemplo, un tipo de secuencia de transgen incluye una secuencia indicadora, que luego de expresión produce una señal detectable. Dicha secuencia indicadora incluye, sin limitación, secuencias de ADN que codifican β -lactamasa, β -galactosidasa (LacZ), fosfatasa alcalina, timidina quinasa, proteína fluorescente verde (GFP), GFP mejorada (EGFP), cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), luciferasa, proteínas de unión a membrana que incluyen, por ejemplo, CD2, CD4, CD8, proteína de hemaglutinina de influenza, y otras bien conocidas en la técnica, a la que los anticuerpos de alta afinidad dirigidos a estos existen o se pueden producir mediante medios convencionales, y proteínas de fusión que comprenden una proteína de unión a membrana fusionada adecuadamente a un dominio de etiqueta de antígeno de, entre otros, hemaglutinina o Myc.

Estas secuencias de codificación cuando se asocian con elementos reguladores que pueden activar su expresión, proporcionan señales detectables mediante medios convencionales, que incluyen ensayos enzimáticos, radiográficos, colorimétricos, de fluorescencia u otros ensayos espectrográficos, ensayos de clasificación celular de activación de fluorescencia y ensayos inmunológicos, que incluyen ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzima (ELISA), radioinmunoensayos (RIA) e inmunohistoquímica. Por ejemplo, cuando una secuencia marcadora, es el gen LacZ, la presencia del vector que lleva la señal se detecta mediante ensayos para actividad beta-galactosidasa. Cuando el transgén es proteína fluorescente verde o luciferasa, el vector que lleva la señal se puede medir visualmente mediante producción de luz o color en un luminómetro.

Sin embargo, es deseable, que el transgén sea una secuencia no marcadora que codifica un producto que es útil en biología y medicina, tal como proteínas, péptidos, ARN, enzimas, mutantes negativos dominantes, o ARN catalítico. Moléculas ARN deseables incluyen tARN, dsARN, ARN ribosómico, ARN catalítico, siARN, ARN de horquilla pequeña, ARN de trans-corte y empalme, y ARN anticodificante. Un ejemplo de una secuencia ARN útil es una secuencia que inhibe o extingue la expresión de una secuencia de ácido nucleico objetivo en el animal tratado. Normalmente, las secuencias objetivas adecuadas incluyen objetivos oncológicos y enfermedades víricas. Véase, por ejemplo, dichos objetivos de objetivos oncológicos y virus identificados adelante en la sección que se relaciona con inmunógenos.

El transgen se puede utilizar para corregir o aliviar deficiencias génicas, que puede incluir deficiencias en las cuales los genes normales se expresan en niveles menores que los normales o deficiencias en las que el producto génico funcional no se expresa. Alternativamente, el transgén puede proporcionar un producto a una célula que no se expresa naturalmente en el tipo celular o en el anfitrión. Un tipo preferido de secuencia transgénica codifica una proteína terapéutica o polipéptido que se expresa en una célula anfitriona. La invención incluye adicionalmente utilizar múltiples transgenes. En determinadas situaciones, un transgen diferente se puede utilizar 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 de proteína es grande, por ejemplo, para una inmunoglobulina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, o una proteína distrofina. Con el fin de que la célula produzca la proteína de múltiples subunidades, se infecta una célula con el virus recombinante que contiene cada una de las diferentes subunidades. Alternativamente, se pueden codificar diferentes subunidades de una proteína mediante el mismo transgén. En este caso, un único transgen incluye el ADN que codifica cada una de las subunidades, con el ADN

para cada subunidad separado mediante un sitio de entrada de ribozima 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 5 kilobases. Como una alternativa a un IRES, el ADN se puede separar mediante secuencias que codifican un péptido 2A, que se autodivide en un evento postraduccion. Véase, por ejemplo, M.L. Donnelly, et al, *J. Gen. Virol.*, 78(Pt 1):13-21 (Jan 1997); Furler, S., et al, *Gene Ther.*, 8(11):864-873 (June 2001); Klump H., et al., *Gene Ther.*, 8(10):811-817 (May 2001). Este péptido 2A es significativamente más pequeño que un IRES, haciéndolo bien adecuado para uso cuando el espacio es un factor limitante. Más frecuentemente, cuando el transgén es grande, consiste de múltiples subunidades, o se cosuministran dos transgenes, rAAV que lleva el transgen deseado o subunidades que se coadministran para permitirles concatamerizar in vivo para formar un único genoma de vector. En dicha realización, un primer AAV puede llevar un casete de expresión que expresa un único transgén y un segundo AAV puede llevar un casete de expresión que expresa un diferente transgén para expresión en la célula anfitriona. Sin embargo, el transgén seleccionado puede codificar cualquier producto biológicamente activo u otro producto, por ejemplo, un producto deseable para estudio.

Los transgenes adecuados se pueden seleccionar fácilmente por el experto en la técnica. La selección del transgén no se considera que sea una limitación de esta invención.

2. Elementos reguladores

Además de los elementos principales identificados anteriormente para el minigén, el vector también incluye elementos de control convencionales que se ligan operablemente al transgén en una forma que permite su transcripción, traducción y/o expresión en una célula transfectada con el vector plásmido o infectada con el virus producido por la invención. Como se utiliza aquí, secuencias "ligadas operablemente" incluyen tanto secuencias de control de expresión que son contiguas con el gen de interés como secuencias de control de expresión que actúan en trans o en una distancia para controlar el gen de interés.

Las secuencias de control de expresión incluyen secuencias de iniciación de transcripción adecuada, secuencias de terminación, secuencias promotoras y mejoradoras; señales de procesamiento de ARN eficientes tales como señales de poliadenilación (poliA) y de corte y empalme; secuencias que estabilizan el mRNA citoplásmico; secuencias que mejoran la eficiencia de traducción (es decir, secuencias consensus Kozak); secuencias que mejoran la estabilidad de proteínas; y cuando se desea, secuencias que mejoran la secreción del producto codificado. Un gran número de secuencias de control de expresión, que incluyen promotores que son naturales, constitutivos, inducibles y/o específicos de tejido, se conocen en la técnica y se pueden utilizar.

Ejemplos de promotores constitutivos incluyen, sin limitación, el promotor LTR de virus de sarcoma de Rous (RSV) retrovírico (opcionalmente con el mejorador RSV), el promotor de citomegalovirus (CMV) (opcionalmente con el mejorador CMV) [véase, por ejemplo, Boshart et al., *Celular*, 41:521-530 (1985)], el promotor SV40, el promotor de reductasa dihidrofolato, el promotor β -actina, el promotor fosfoglicerol quinasa (PGK) y el promotor EF1 [Invitrogen].

Promotores inducibles permiten la regulación de la expresión génica y se pueden regular mediante compuestos suministrados exógenamente, factores ambientales tales como temperatura, o la presencia de un estado fisiológico específico, por ejemplo, fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o solamente en células de replicación. Promotores inducibles y sistemas inducibles están disponibles de una variedad de fuentes comerciales, que incluyen, sin limitación, Invitrogen, Clontech y Ariad. Muchos otros sistemas se han descrito y se pueden seleccionar fácilmente por el experto en la técnica. Ejemplos de promotores inducibles regulados mediante compuestos suministrados exógenamente, incluyen, el promotor metalotionina (MT) de ovejas inducible por zinc, el promotor del virus de tumor mamario de ratón (MMTV) inducible por (Dex), el sistema promotor de polimerasa T7 [Publicación de patente internacional no. WO 98/10088]; el promotor de insectos ecdisona [n et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:3346-3351 (1996)], el sistema represible de tetraciclina [Gossen et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5547-5551 (1992)], el sistema inducible de tetraciclina [Gossen et al, *ciencia*, 268:1766-1769 (1995), véase también Harvey et al, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2:512-518 (1998)], el sistema inducible por RU 486 [Wang et al., *NAT Biotech.*, 15:239-243 (1997) y Wang et al, *Gene Ther.*, 4:432-441 (1997)] y el sistema inducible de rapamicina [Magari et al., *J. Clin. Invest.*, 100:2865-2872 (1997)]. Otros tipos de promotores inducibles, que pueden ser útiles en este contexto son aquellos que se regulan mediante un estado fisiológico específico, por ejemplo, temperatura, fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o solamente en células de replicación.

En otra realización, se utilizará el promotor natural para el transgen. El promotor natural se puede preferir cuando se desea que la expresión del transgén deba imitar la expresión natural. El promotor natural se puede utilizar cuando la expresión del transgén se debe regular temporalmente o en forma desarrollada, o en una forma específica del tejido, o en respuesta a un estímulo transcripcional. En una realización adicional, otros elementos de control de expresión natural, tal como los elementos mejoradores, sitios de poliadenilación o secuencias consenso Kozak también se pueden utilizar para imitar la expresión natural.

Otra realización del transgen incluye un gen ligado funcionalmente a un promotor específico de tejido. Por ejemplo, si se desea la expresión en el músculo esquelético, se debe utilizar un promotor activo en el músculo. Estos incluyen los promotores de los genes que codifican β -actina esquelética, cadena 2A liviana de miosina, distrofina, creatina

quinasa muscular, así como también promotores musculares sintéticos con mayores actividades que los promotores que se presentan en forma natural (véase Li et al., *NAT Biotech.*, 17:241-245 (1999)). Se conocen ejemplos de promotores que son específicos para tejido para el hígado (albumin, Miyatake et al., *J. Virol.*, 71:5124-32 (1997); promotores de núcleo del virus de la hepatitis B, Sandig et al., *Gene Ther.*, 3:1002-9 (1996); alfa-fetoproteína (AFP), Arbuthnot et al., *Hum. Gene Ther.*, 7:1503-14 (1996)), osteocalcina ósea (Stein et al., *Mol. Biol. Rep.*, 24:185-96 (1997)); sialoproteína ósea (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 receptora de células T), promotores neuronales tales como enolasa específica de neuronas (NSE) (Andersen et al., *Cell. Mol. Neurobiol.*, 13:503-15 (1993)), gen de cadena ligera de neurofilamentos (Piccioli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:5611-5 (1991)) y gen vgf específico de neuronas (Piccioli et al., *Neuron*, 15:373-84 (1995)), entre otros.

Opcionalmente, los plásmidos que llevan los transgenes terapéuticamente útiles también pueden incluir genes indicadores o marcadores seleccionables que pueden incluir secuencias que codifican resistencia a purimicina, higromicina o genética, entre otros. Dichos indicadores seleccionables o genes marcadores (preferiblemente ubicados fuera del genoma vírico que se va a rescatar por el método de la invención) se pueden utilizar para señalar la presencia de plásmidos en células bacterianas, tal como resistencia a la ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación. La selección de estos y otros promotores y elementos de vectores son convencionales y están disponibles muchas de dichas secuencias [véase, por ejemplo, Sambrook et al y referencias citadas allí].

La combinación del transgen/promotor/mejorador, e ITR de AAV 5' y 3' se refieren como un "minigen" para facilidad de referencia aquí. Con las enseñanzas de esta invención, el diseño de dicho minigen se puede hacer recurriendo a técnicas convencionales.

3. Suministro del Minigen a una célula anfitriona de empaque

El minigen se puede llevar sobre cualquier vector adecuado, por ejemplo, un plásmido, que se suministra a una célula anfitriona. Los plásmidos útiles en esta invención se pueden diseñar con ingeniería de tal manera que sean adecuados para replicación y, opcionalmente, integración en células procarióticas, células de mamíferos, o ambos. Estos plásmidos (u otros vectores que llevan el ITR AAV 3'-molécula heteróloga-ITR de AAV 5') contienen secuencias que permiten la replicación del minigen en eucariotes y/o procariotes y marcadores de selección para estos sistemas. Los marcadores seleccionables o genes indicadores pueden incluir secuencias que codifican genética, higromicina o resistencia a la purimicina, entre otros. Los plásmidos también pueden contener determinados indicadores seleccionables o genes marcadores que se pueden utilizar para señalar la presencia del vector en células bacterianas, tal como resistencia a la ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación y un amplicón, tal como el sistema amplicón que emplea el antígeno nuclear del virus Epstein Barr. Este sistema de amplicón, u otros componentes amplicones similares permiten replicación episómica de altas copias. Preferiblemente, la molécula que lleva el minigen se transfecta en la célula, en donde esta puede existir transitoriamente. Alternativamente, el minigen (que lleva el ITR 3'-molécula heteróloga-ITR de AAV 5') se puede integrar en forma estable en el genoma de la célula anfitriona, ya sea cromosómicamente o como un episoma. En determinadas realizaciones, el minigen se puede presentar en múltiples copias, opcionalmente en concatameros cabeza a cabeza, cabeza a cola o cola a cola. Dichas técnicas de transfección adecuadas se conocen y se pueden utilizar fácilmente para suministrar el minigen a la célula anfitriona.

En general, cuando se suministra el vector que comprende el minigen mediante transfección, el vector se suministra en una cantidad de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 100 µg de ADN, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg de ADN hasta aproximadamente 1×10^4 células hasta aproximadamente 1×10^{13} células, o aproximadamente 1×10^5 células. Sin embargo, las cantidades relativas del ADN del vector para hospedar las células se pueden ajustar, teniendo en consideración factores como el vector seleccionado, el método de suministro y las células anfitrionas seleccionadas.

B. Secuencias Rep y Cap

Además del minigen, las células anfitrionas contienen las secuencias que activan la expresión de una proteína de cápside AAV novedosa de la invención (o una proteína de cápside que comprende un fragmento de la misma) en la célula anfitriona y secuencias rep de la misma fuente que la fuente de ITR de AAV encontrada en el minigen o una fuente de complementos cruzados. Las secuencias cap y rep del AAV se pueden obtener independientemente de una fuente de AAV como se describió anteriormente y se puede introducir en la célula anfitriona en cualquier forma conocida por alguien en la técnica como se describió anteriormente. Adicionalmente, cuando se pseudotipifica un vector AAV (por ejemplo, una cápside AAV9/HU.14), las secuencias que codifican cada una de las proteínas rep esenciales se puede suministrar mediante diferentes fuentes AAV (por ejemplo, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8). Por ejemplo, las secuencias rep 78/68 pueden ser de AAV2, mientras que las secuencias rep52/40 pueden ser de AAV8.

En una realización, las células anfitrionas contienen establemente la proteína cápside bajo el control de un promotor adecuado, tal como aquellas descritas anteriormente. En forma más deseable, en esta realización, la proteína de

cápside se expresa bajo el control de un promotor inducible. En otra realización, la proteína de cápside se suministra a la célula anfitriona en trans. Cuando se suministra a las células anfitrionas en trans, la proteína de cápside se puede suministrar a través de un plásmido que contiene las secuencias necesarias para dirigir la expresión de la proteína de cápside seleccionada de la célula anfitriona. En forma más deseable, cuando se suministra a la célula anfitriona en trans, el plásmido que lleva la proteína de cápside también lleva otras secuencias requeridas para empaquetar el rAAV, por ejemplo, las secuencias rep.

En otra realización, la célula anfitriona contiene establemente las secuencias rep bajo el control de un promotor adecuado, tal como aquellas descritas anteriormente. En esta realización, es más deseable, que las proteínas rep esenciales se expresen bajo el control de un promotor inducible. En otras realizaciones, se suministran proteínas rep a las células anfitrionas en trans. Cuando se suministra a las células anfitrionas en trans, las proteínas rep se pueden suministrar a través de un plásmido que contiene las secuencias necesarias para dirigir la expresión de las proteínas rep seleccionadas en la célula anfitriona. Cuando se suministra a la célula anfitriona en trans, es más deseable que el plásmido lleve la proteína de cápside que también lleva otras secuencias requeridas para empaquetar el rAAV, por ejemplo, las secuencias rep y cap.

Sin embargo, en una realización, las secuencias rep y cap se pueden transfectar en la célula anfitriona en una única molécula de ácido nucleico y existe establemente en la célula como un episoma. En otra realización, las secuencias rep y cap se integran establemente en el cromosoma de la célula. Otra realización tiene las secuencias rep y cap expresadas transitoriamente en la célula anfitriona. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico útil para dicha transfección comprende, un promotor, de 5' a 3', un separador opcional interpuesto entre el promotor y el sitio de inicio de la secuencia génica rep, una secuencia de gen rep AAV y una secuencia de gen cap AAV.

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

Preferiblemente, el promotor utilizado en esta construcción puede ser cualquiera de los promotores constitutivos, inducibles o naturales conocidos por el experto en la técnica o como se discutió anteriormente. En una realización, se emplea una secuencia promotora P5 de AAV. La selección del 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 discutió anteriormente en relación con los elementos reguladores de transgenes. Otro promotor preferido para expresión rep es el promotor 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 constitutivamente o induciblemente la polimerasa T7. Véase publicación de patente internacional no. WO 98/10088, publicada el 12 de marzo, 1998.

El separador es un elemento opcional en el diseño del vector. El separador es una secuencia de ADN interpuesta entre el promotor y el sitio de inicio ATG del gen rep. El separador puede tener cualquier diseño deseado; es decir, puede ser una secuencia de nucleótidos aleatoria, o alternativamente, puede codificar un producto génico, tal como un gen marcador. El separador puede contener genes que normalmente incorporan sitios de inicio/detención y sitios poliA. El separador puede ser una secuencia de ADN no codificante de un procarionte o eucariote, una secuencia no codificante repetitiva, una secuencia codificante sin controles transcripcionales o una secuencia de codificación con controles transcripcionales. Dos secuencias de fuentes de separadores de ejemplo son las secuencias de escalera de fago o secuencias de escalera de levadura, que están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Gibco o Invitrogen, entre otros. El separador puede tener cualquier tamaño suficiente para reducir la expresión de los productos génicos rep78 y rep68, que dejan al rep52 y rep40 y los productos génicos cap expresados en niveles normales. La longitud del separador puede, por tanto, variar de aproximadamente 10 bp hasta aproximadamente 10.0 kbp, preferiblemente en el rango de aproximadamente 100 bp hasta aproximadamente 8.0 kbp. Para reducir la posibilidad de recombinación, el separador es preferiblemente de menos de 2 kbp de longitud; sin embargo, la invención no se limita.

Aunque las moléculas que proporcionan rep y cap pueden existir en la célula anfitriona transitoriamente (es decir, a través de transfección), se prefiere que una o ambas de las proteínas rep y cap y los promotores que controlan su expresión se expresen establemente en la célula anfitriona, por ejemplo, como un episoma o mediante integración en el cromosoma de la célula anfitriona. Los métodos empleados para la construir incorporados de esta invención son técnicas de ingeniería recombinante o de ingeniería genética convencional tal como aquellas descritas en las referencias anteriores. Aunque esta especificación proporciona ejemplos ilustrativos de construcciones específicas, utilizando la información proporcionada aquí, un experto en la técnica puede seleccionar y diseñar otras construcciones adecuadas, utilizando una elección de separadores, promotores P5, y otras realizaciones, que incluyen por lo menos una señal de inicio y detención traduccional, y la adición opcional de sitios de poliadenilación.

En otra realización de esta invención, la proteína rep o cap se puede proporcionar establemente mediante una célula anfitriona.

C. Funciones Auxiliares

Las células anfitrionas de empaque también requieren funciones auxiliares con el fin de empaquetar el rAAV de la invención. Opcionalmente, estas funciones se pueden suministrar mediante un herpesvirus. Las funciones auxiliares necesarias, más deseables, se proporcionan cada una a partir de una fuente de adenovirus de primate humano o no humano, tal como aquellas descritas anteriormente y/o están disponibles de una variedad de fuentes, que incluyen el American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA(US). En una realización actualmente preferida, se proporcionan células anfitrionas con y/o contienen un producto génico E1a, un producto génico E1b, un producto génico E2a y/o un producto génico E4 ORF6. La célula anfitriona puede contener otros genes adenovíricos tal como ARN VAI, pero estos genes no se requieren. En una realización preferida, ningún otro gen de adenovirus o funciones génicas se presentan en la célula anfitriona.

“ADN adenovírico que expresa el producto génico E1a”, significa cualquier secuencia de adenovirus que codifica E1a o cualquier parte E1a funcional. El ADN adenovírico que expresa el producto génico E2a y el ADN adenovírico que expresa productos génicos E4 ORF6 se definen de forma similar. También se incluyen cualesquiera alelos u otras modificaciones del gen adenovírico o porción funcional del mismo. Dichas modificaciones se pueden introducir deliberadamente al reclasificar a técnicas mutagénicas o de ingeniería genética convencional para mejorar la función adenovírica en alguna forma, así como también variantes alélicas que se presentan en forma natural de las mismas. Dichas modificaciones y métodos para manipular ADN para alcanzar aquellas funciones génicas de adenovirus se conocen por aquellos expertos en la técnica.

Los productos génicos E1a, E1b, E2a y/o E4ORF6 de adenovirus, así como cualesquier otras funciones auxiliares deseadas, se pueden proporcionar utilizando cualesquier medios que permitan su expresión en una célula. Cada una de las secuencias que codifican estos productos pueden estar sobre 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 divulgado anteriormente, que incluye plásmidos, cósmidos y virus. La introducción en la célula anfitriona del vector se puede lograr mediante cualesquier medios conocidos en la técnica o como se divulgó anteriormente, incluyendo transfección, infección, electroporación, suministro de liposomas, técnicas de fusión de membrana, gránulos de ADN recubiertos a alta velocidad, infección vírica y fusión de protoplastos, entre otros. Uno o más de los genes adenovíricos se pueden integrar establemente en el genoma de la célula anfitriona, expresado establemente como episómeros o expresado transitoriamente. Los productos génicos todos se pueden expresar transitoriamente, sobre un episoma o integrados establemente, o algunos de los productos génicos se pueden expresar establemente mientras que otros se expresan transitoriamente. Adicionalmente, los promotores para cada uno de los genes adenovíricos se pueden seleccionar independientemente de un promotor constitutivo, y un promotor inducible o un promotor adenovírico natural. Los promotores se pueden regular mediante un estado fisiológico específico del organismo o célula (es decir, mediante el estado de diferenciación o en células en reposo o en replicación) o mediante factores adicionados exógenamente, por ejemplo.

D. Células anfitrionas y estirpes celulares de empaque

Las células anfitrionas propiamente dichas se pueden seleccionar de cualquier organismo biológico, que incluye células procarióticas (por ejemplo, bacterianas), y células eucarióticas, que incluyen células de insectos, células de levadura y células de mamíferos. Particularmente se desean células anfitrionas deseables de entre cualquier especie de mamíferos, que incluyen, 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 adenovírico funcional), Saos, C2C12, células L, HT1080, HepG2 y fibroblastos primario, hepatocitos y células de mioblastos derivadas de mamíferos que incluyen humanos, monos, ratones, ratas, conejos, y hámsters. La selección de las especies de mamíferos que proporcionan las células no es una limitación de esta invención; ni es el tipo de célula de mamífero, es decir, fibroblastos, hepatocitos, células tumorales, etcétera. Los requerimientos para las células utilizadas es que no lleve ningún gen de adenovirus diferente de E1, E2a y/o E4 ORF6; no contienen ningún otro gen vírico que pueda resultar en recombinación homóloga de un virus contaminante durante la producción de rAAV; y es capaz de infección o transfección de ADN y expresión del ADN transfectado. En una realización preferida, la célula anfitriona es una que tiene rep y cap establemente transfectado en la célula.

Una célula anfitriona útil en la presente invención es una célula anfitriona transformada establemente con las secuencias que codifican rep y cap, y que se transfectan con el adenovirus E1, E2a, y ADN E4ORF6 y una construcción que lleva el minigen como se describió anteriormente. Las estirpes celulares que expresan rep y/o cap estables, tal como B-50 (solicitud de publicación de patente internacional No. WO 99/15685), o aquellas descritas en la patente estadounidense No. 5,658,785, también se pueden emplear en forma similar. Otras células anfitrionas deseables contienen el ADN adenovírico mínimo que es suficiente para expresar E4 ORF6. Aún se pueden expresar otras estirpes celulares construidas utilizando las secuencias cap de AAV9 descritas aquí.

La preparación de una célula anfitriona de acuerdo con esta invención implica técnicas tal como el ensamble de secuencias de ADN seleccionadas. Este montaje se puede lograr utilizando técnicas convencionales. Dichas técnicas incluyen clonación genómica y de cADN, que son bien conocidas y se describen en Sambrook et al., citadas anteriormente, utilizan secuencias de oligonucleótidos de superposición de los genomas de AAV y

adenovirus, combinadas con métodos sintéticos, de reacción de cadena de polimerasa, y cualesquiera otros métodos adecuados que proporcionan la secuencia de nucleótidos deseada.

La introducción de las moléculas (como plásmidos o virus) en la célula anfitriona también se puede lograr utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos y que se discuten a través de la especificación. En realizaciones preferidas, se utilizan técnicas de transfección estándar, por ejemplo, transfección CaPO₄ o electroporación y/o infección mediante vectores AAV/adenovirus híbrido en estirpes celulares tales como estirpe HEK 293 de célula embrionaria de riñón humano (una estirpe celular de riñón humano que contiene genes E1 de adenovirus funcional que proporciona proteínas E1 de acción trans).

Los vectores basados en AAV9/HU.14 que son generados por el experto en la técnica se benefician para suministro génico a células anfitrionas seleccionadas y pacientes de terapia génica en razón a que no se ha encontrado anticuerpos de neutralización para AAV9/HU.14 en la población humana. Un experto en la técnica puede preparar fácilmente otros vectores víricos rAAV que contiene las proteínas de cápside AAV9/HU.14 proporcionadas aquí utilizando una variedad de técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica. Uno puede del mismo modo preparar aún otros vectores víricos rAAV que contienen la secuencia AAV9/HU.14 y cápsides de AAV de otra fuente.

Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que las secuencias AAV novedosas de la invención se pueden adaptar fácilmente para uso en estos y otros sistemas de vectores víricos para suministro génico in vitro, ex vivo o in vivo. Del mismo modo, un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente otros fragmentos del genoma AAV de la invención para uso en una variedad de sistemas de vectores de rAAV y no rAAV. Dichos sistemas de vectores pueden incluir, por ejemplo, lentivirus, retrovirus, poxvirus, virus vaccinia, y sistemas adenovíricos, entre otros. La selección de estos sistemas víricos no es una limitación de la presente invención.

Sin embargo, la invención proporciona adicionalmente vectores generados utilizando secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos del AAV novedoso de la invención. Dichos vectores son útiles para una variedad de propósitos, que incluyen suministro de moléculas terapéuticas y para uso en regímenes de vacunas. Particularmente es deseable para suministro de moléculas terapéuticas cápsides que contienen AAV recombinante del AAV novedoso de la invención. Éstas, u otras construcciones de vectores que contienen secuencias de AAV novedosas de la invención se pueden utilizar en regímenes de vacunas, por ejemplo, para cosuministro de una citoquina, o para suministro del inmunógeno propiamente dicho.

IV. Virus recombinante y usos de los mismos

Utilizando las técnicas descritas aquí, un experto en la técnica puede generar un rAAV que tiene una cápside de un AAV de la invención o tiene una cápside que contiene uno o más fragmentos de un AAV de la invención. En una realización, se puede utilizar una cápside de longitud completa de un único AAV. Alternativamente, se puede generar una cápside de longitud completa que contiene uno o más fragmentos de la cápside AAV novedoso de la invención fusionado en marco con las secuencias de otros AAV seleccionados, o de partes heterólogas (es decir, no contiguas) del mismo AAV. Por ejemplo, un rAAV puede contener una o más secuencias de región hipervariable de AAV9/HU.14. Alternativamente, las únicas secuencias AAV de la invención se pueden utilizar en construcciones que contienen otras secuencias víricas y no víricas. Opcionalmente, un virus recombinante puede llevar secuencias rep AAV que codifican una o más de las proteínas rep AAV.

A. Suministro de virus

Los métodos para suministro son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y no son una limitación de la presente invención.

En una realización deseable, la invención permite el suministro mediado por AAV de un transgen a un anfitrión.

Opcionalmente, una muestra del anfitrión se puede ensayar primero para detectar la presencia de anticuerpos para una fuente AAV seleccionada (por ejemplo, un serotipo). Una variedad de formatos de ensayo para detectar anticuerpos neutralizantes son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. La selección de dicho ensayo no es una limitación de la presente invención. Véase, por ejemplo, Fisher et al, *nature Med.*, 3:306-312 (March 1997) y W. C. Manning et al, *Human Gene Therapy*, 9:477-485 (March 1, 1998). Los resultados de este ensayo se pueden utilizar para determinar cuál vector de AAV contiene proteínas de cápside de una fuente particular que se prefiere para suministro, por ejemplo, por la ausencia de anticuerpos neutralizantes específicos para esa fuente de cápside.

En un aspecto de este método, el suministro del vector con proteínas de cápside AAV de la invención pueden preceder o seguir el suministro de un gen a través de un vector con una proteína cápside AAV diferente. De esta manera, el suministro génico a través de vectores rAAV se puede utilizar para suministro génico de repetición a una célula anfitriona seleccionada. En forma deseable, los vectores de rAAV administrados posteriormente llevan el mismo transgén que el primer vector de rAAV, pero los vectores administrados posteriormente contienen proteínas de cápside de fuentes (y, preferiblemente, diferentes serotipos) que difieren del primer vector. Por ejemplo, si un

primer vector tiene proteínas de cápside AAV9/HU.14, los vectores administrados posteriormente pueden tener proteínas de cápside seleccionadas de entre otros AAV, opcionalmente de otros serotipos o de otro clado.

Opcionalmente, se pueden utilizar múltiples vectores rAAV para suministrar grandes transgenes o múltiples transgenes mediante coadministración de vectores rAAV concatamerizados in vivo para forman un único genoma vector. En dicho ejemplo, un primer AAV puede llevar un casete de expresión que expresa un único transgen (o una subunidad del mismo) y un segundo AAV puede llevar un casete de expresión que expresa un segundo transgen (o una subunidad diferente) para coexpresión en la célula anfitriona. Un primer AAV puede llevar un casete de expresión que es una primera pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, un promotor y un transgén o subunidad) y un segundo AAV puede llevar un casete de expresión que es una segunda pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, transgén o subunidad y una secuencia poliA). Estas dos piezas de construcción policistrónica concatamerizan in vivo para forma un único genoma vector que coexpresa los transgenes suministrados por el primero y segundo AAV. En dichos ejemplos, el vector rAAV que lleva el primer casete de expresión y el vector rAAV que lleva el segundo casete de expresión se pueden suministrar en una única composición farmacéutica. En otros ejemplos, dos o más vectores rAAV se suministran como composiciones farmacéuticas separadas que se pueden administrar sustancialmente simultáneamente, o brevemente antes o después del otro.

Los vectores recombinantes descritos anteriormente se pueden suministrar a células anfitrionas de acuerdo con métodos publicados. El rAAV, preferiblemente en un portador fisiológicamente compatible, se puede administrar a un paciente mamífero humano o no humano. Portadores adecuados se pueden seleccionar fácilmente por el experto en la técnica en vista de la indicación para el que se dirige el virus de transferencia. Por ejemplo, un portador adecuado incluye solución salina, que se puede formular con una variedad de soluciones reguladoras (por ejemplo, solución salina regulada con fosfato). Otros portadores de ejemplo incluyen solución salina estéril, lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, gelatina, dextrano, agar, pectina, aceite de maní, aceite de sésamo y agua. La selección del portador no es una limitación de la presente invención.

Opcionalmente, las composiciones de la invención pueden contener, adicionalmente a los rAAV y potadores, otros ingredientes farmacéuticos convencionales, tal como conservantes, o estabilizantes químicos. Conservantes de ejemplo incluyen clorobutanol, sorbato de potasio, ácido sórbico, dióxido de azufre, propil galato, parabenes, etil vainillina, glicerina, fenol, y paraclorofenol. Estabilizantes químicos adecuados incluyen gelatina y albúmina.

Los vectores se administran en cantidades suficientes para transfectar las células y proporcionar suficientes niveles de transferencia y expresión génica para proporcionar un beneficio terapéutico sin efectos adversos indebidos, o con efectos fisiológicamente médicamente aceptables, que se pueden determinar por aquellos expertos en las áreas médicas. Las rutas de administración farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, suministro directo a un órgano deseado (por ejemplo, el hígado (opcionalmente a través de la arteria hepática) o pulmón), oral, inhalación, intranasal, intratraqueal, intrarterial, intraocular, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, y otras rutas de administración parenterales. Las rutas de administración se pueden combinar, si se desea.

Las dosificaciones del vector vírico dependerán principalmente de factores tale como la condición que se trata, la edad, peso y salud del paciente, y puede de esta manera variar entre pacientes. Por ejemplo, una dosificación humana efectiva del vector vírico está generalmente en el rango de aproximadamente 0.1 mL hasta aproximadamente 100 mL de solución que contiene concentraciones desde aproximadamente 1×10^9 hasta 1×10^{16} genomas de vector vírico. Una dosificación humana preferida para suministro a órganos mayores (por ejemplo, hígado, músculo, corazón y pulmón) puede ser de aproximadamente 5×10^{10} hasta 5×10^{13} genomas de AAV por 1 kg, en un volumen de aproximadamente 1 a 100 mL. Una dosificación preferida para suministro al ojo es de aproximadamente 5×10^9 a 5×10^{12} copias de genoma, en un volumen de aproximadamente 0.1 mL a 1 mL. La dosificación se ajustará hasta el equilibrio del beneficio terapéutico contra cualquier efecto secundario tal como dosificaciones que pueden variar dependiendo de la aplicación terapéutica para la que se emplea el vector recombinante. Los niveles de expresión del transgen se pueden monitorear para determinar la frecuencia de dosificación que resulta en vectores víricos, preferiblemente vectores AAV que contienen el minigen. Opcionalmente, regímenes de dosificación similares a aquellos descritos para propósitos terapéuticos se pueden utilizar para inmunización utilizando las composiciones de la invención.

Se proporcionan adelante ejemplos de productos terapéuticos y productos inmunogénicos para suministro mediante vectores que contienen AAV de la invención. Estos vectores se pueden utilizar para una variedad de regímenes terapéuticos o de vacuna, como se describe aquí. Adicionalmente, estos vectores se pueden suministrar en combinación con uno o más de otros vectores o ingredientes activos en un régimen terapéutico y/o de vacuna deseado.

B. Transgenes terapéuticos

Los productos terapéuticos útiles codificados por el transgen incluyen hormonas y factores de diferenciación y crecimiento, que incluyen, sin limitación, insulina, glucagón, hormona de crecimiento (GH), hormona paratiroide (PTH), factor de liberación de hormona (GRF), hormona de estimulación de folículos (FSH), hormona luteinizante

(LH), gonadotropina coriónica humana (hCG), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetinas, angiostatina, factor estimulador de colonias de granulocitos (GCSF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de tejidos conjuntivos (CTGF), factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor ácido de crecimiento de fibroblastos (aFGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores I y II de crecimiento de insulina (IGF-I e IGF-II), uno cualquiera de la superfamilia del factor α de crecimiento de transformación, que incluye TGF α , activinas, inhibinas, o cualquiera de las proteínas morfogénicas óseas (BMP) BMP 1-15, una cualquiera de la familia de factor de diferenciación de heregluina/neureglulina/ARIA/ factor de diferenciación neu (NDF) de factores de crecimiento, factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofinas NT-3 y NT-4/5, factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor neurotrófico derivado de estirpe de células gliales (GDNF), neurturina, agrina, una cualquiera de la familia de semaforinas/colapsinas, netrin-1 y netrin-2, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), Efrinas, noginas, sonic hedgehog y tirosina hidroxilasa.

Otros productos de transgen útiles incluyen proteínas que regulan el sistema inmunitario que incluyen, sin limitación, citoquinas y linfoquinas tal como trombopoyetina (TPO), interleuquinas (IL) IL-1 a IL-25 (que incluyen, por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-12 e IL-18), proteína quimioatrayente de monocitos, factor inhibidor de leucemia, factor estimulador de colonia de macrófagos -granulocitos, ligando Fas, factor α y β de necrosis de tumor, interferones α , β y γ , factor de células madre, ligando flk-2/ft3. Productos génicos producidos por el sistema inmunitario que también son útiles en la invención. Estos incluyen, sin limitaciones, inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, inmunoglobulinas quiméricas, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena sencilla, receptores de células T, receptores de células T quiméricas, receptores de células T de cadena sencilla, moléculas MHC clase I y clase II, así como moléculas MHC e inmunoglobulinas diseñadas por ingeniería. Productos génicos útiles también incluyen proteínas reguladoras de complementos tal como proteínas reguladoras de complementos, proteínas de cofactor de membrana (MCP), factor de aceleración de decaimiento (DAF), CR1, CF2 y CD59.

Todavía otros productos génicos útiles incluyen uno cualquiera de los receptores para hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, linfoquinas, proteínas reguladoras y proteínas del sistema inmunitario. La invención abarca el uso de receptores para regulación de colesterol y/o modulación de lípidos, que incluyen receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), receptor de lipoproteína de alta densidad (HDL), receptor de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y receptores antioxidantes. La invención también abarca el uso de productos génicos tal como integrantes de la superfamilia de receptores de hormona esteroide que incluyen receptores glucocorticoides, y receptores de estrógeno, receptores de vitamina D y otros receptores nucleares. Adicionalmente, productos génicos útiles incluyen factores de transcripción tal como jun, fos, max, mad, factores de respuesta de suero (SRF), AP-1, AP2, myb, MyoD y miogenina, proteínas que contienen la caja ETS, TFE3, E2F, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ZF5, NFAT, CREB, HNF-4, C/EBP, SP1, proteína de unión de caja CCAAT, factor de regulación de interferón (IRF-1), proteína del tumor de Wilms, proteína de unión ETS, STAT, proteínas de unión de caja GATA por ejemplo, GATA-3 y la familia de cabeza de horquilla de proteínas de hélice alada.

Otros productos génicos útiles incluyen, sintetasa I Carbamoilo transcarbamilasa ornitina, sintetasa arginosuccinato, liasa arginosuccinato, arginasa, hidrolasa fumarilacetato, hidroxilasa fenilalanina, antitripsina alfa-1, glucosa-6-fosfatasa, desaminasa porfobilinógeno, beta-sintasa cistationa, decarboxilada cetoácido de cadena ramificada, albúmina, deshidrogenasa isovaleril-coA, carboxilasa CoA propionilo, mutasa CoA malonil metilo, deshidrogenasa CoA glutarilo, insulina, beta-glucosidasa, carboxilato de piruvato, fosforilasa hepática, cinasa fosforilasa, descarboxilasa glicina, proteína H, proteína T, una secuencia reguladora de transmembrana de fibrosis quística (CFTR), y un producto génico distrofina [por ejemplo, una mini - o micro-distrofina]. Todavía otros productos génicos útiles incluyen enzimas tal como puede ser útil en terapia de reemplazo de enzimas, que es útil en una variedad de condiciones que resultan de actividad deficiente de enzimas. Por ejemplo, enzimas que contienen manosa-6-fosfato que se pueden utilizar en terapias para enfermedades de almacenamiento lisosómico (por ejemplo, un gen adecuado incluye aquel que codifica β -glucuronidasa (GUSB)).

Todavía otros productos génicos útiles incluyen aquellos utilizados para el tratamiento de la hemofilia, que incluyen hemofilia B (que incluyen factor IX) y hemofilia A (que incluyen factor VIII y sus variantes, tal como la cadena liviana y la cadena pesada del heterodímero y el dominio eliminado B suprimido; Patente estadounidense No. 6.200.560 y Patente estadounidense No. 6.221.349). El gen del factor VIII codifica 2351 aminoácidos y la proteína tiene seis dominios, designados desde el terminal amino hasta el terminal carboxi 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 principalmente que comprende de 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 activados por división de trombina entre los dominios A2 y B, que liberan el dominio B y resultan en una cadena pesada que consiste de los dominios A1 y A2. El dominio B se elimina en la forma de procoagulante activado de la proteína. Adicionalmente, en la proteína natural, dos cadenas de polipéptidos ("a" y "b"), flanquean el dominio B, que se unen a un catión de calcio divalente.

En algunas realizaciones, el minigen comprende los primeros 57 pares base de la cadena pesada del factor VIII que codifican 10 aminoácidos de secuencia de señal, así como la secuencia de poliadenilación de la hormona de

crecimiento humano (hGH). En realizaciones alternativas, el minigen comprende adicionalmente los dominios A1 y A2, así como 5 aminoácidos del terminal N del dominio B y/o 85 aminoácidos del terminal C del dominio B, así como los dominios A3, C1 y C2. En aún otras realizaciones, los ácidos nucleicos que codifican la cadena liviana y pesada del factor VIII se proporcionan en un único minigen separado por 42 ácidos nucleicos que codifican los 14 aminoácidos del dominio B [Patente estadounidense No. 6,200,560].

Como se utiliza aquí, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad del vector AAV que produce cantidades suficientes del factor VIII para reducir el tiempo que le toma coagular la sangre a un sujeto. En general, pacientes hemofílicos severos tienen menos de 1% de niveles normales de factor VIII que tienen tiempo de coagulación de sangre completa además de 60 minutos en comparación con 10 minutos aproximadamente para no hemofílicos.

La presente invención no se limita a ninguna secuencia del factor VIII específica. Se han aislado y generado Muchas formas naturales y recombinantes del factor VIII. Ejemplos de formas recombinantes y que se presentan de forma natural de Factor VII se pueden encontrar en la literatura científica y de patentes que incluyen, Patente estadounidense No 5.563.045 Patente estadounidense No. 5.451.521, Patente estadounidense No. 5.422.260, Patente estadounidense No. 5.004.803, Patente estadounidense No 4.757.006, Patente estadounidense No. 5.661.008, U.S. Patente estadounidense No. 5.789.203, Patente estadounidense No. 5.681.746, Patente estadounidense No. 5.595.886, Patente estadounidense No. 5.045.455, Patente estadounidense No. 5.668.108, Patente estadounidense No. 5.633.150, Patente estadounidense No. 5.693.499 Patente estadounidense No. 5.587.310, Patente estadounidense No. 5.171.844, Patente estadounidense No. 5.149.637, Patente estadounidense No. 5.112.950, Patente estadounidense No. 4.886.876; Publicación de patente internacional. WO 94/11503, 87/07144, WO 92/16557, WO 91/09122, WO 97/03195, WO 96/21035 y WO 91/07490; Solicitud de patente Europea No. 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., int. de XX Congreso de la Fed del mundo. De hemofilia (1992) y Lind et al., EUR J Biochem., 232:19 (1995).

Secuencias de ácidos nucleicos que codifican para el factor VIII descrito anteriormente se puede obtener utilizando métodos recombinantes o al derivar la secuencia de un vector conocido para incluir el mismo. Adicionalmente, se puede aislar la secuencia deseada directamente de las células y tejidos que contienen el mismo, utilizando técnicas estándar, tal como extracción del fenol y PCR de cADN o ADN genómico [Véase, por ejemplo, Sambrook et al.]. Las secuencias de nucleótidos también se pueden producir sintéticamente, a diferencia de clonadas. La secuencia completa se puede ensamblar a partir de sobreposición de oligonucleótidos preparados mediante métodos estándar y ensamblados en una secuencia de codificación completa [Véase, por ejemplo, Edge, Nature 292:757 (1981); Nambari et al, Science, 223:1299 (1984); y Jay et al, J. Biol. Chem. 259:6311 (1984).

Adicionalmente, 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 diferentes a humanos, que incluye pero no se limita a animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos y equinos), ganado (por ejemplo, bovinos, caprinos y ovinos), animales de laboratorio, mamíferos marinos, gatos grandes, etcétera.

Los vectores de AAV pueden contener un ácido nucleico que codifica fragmentos para el factor VIII que propiamente no es biológicamente activo, aun cuando se administra en el sujeto mejora o restaura el tiempo de coagulación sanguíneo. Por ejemplo, como se discutió anteriormente, la proteína de factor VIII comprende dos cadenas de polipéptidos: una cadena pesada y una cadena ligera separadas por un dominio B que se divide durante el procesamiento. Como se demuestra por la presente invención, las células receptoras de co-transducción con cadenas ligeras y pesadas del factor VIII para la expresión del Factor VIII biológicamente activo. Debido a que la mayoría de hemofílicos contienen una mutación o eliminación en solamente una de las cadenas (por ejemplo, cadena ligera o pesada), puede ser posible administrar solamente el defecto de la cadena en el paciente para suministrar la otra cadena.

Otros productos génicos útiles incluyen polipéptidos que se presentan en forma no natural, tal como polipéptidos quiméricos o híbridos que tienen una secuencia de aminoácidos que se presentan en forma no natural que contienen inserciones, eliminaciones o sustituciones de aminoácidos. Por ejemplo, inmunoglobulinas de cadena sencilla diseñadas por ingeniería que pueden ser útiles en determinados pacientes inmunocomprometidos. Otros tipos de secuencias génicas que se presentan en forma no natural incluyen moléculas anticodificantes y ácidos nucleicos catalíticos, tal como ribozimas, que se pueden utilizar para reducir la sobreexpresión de un objetivo.

La reducción y/o modulación de expresión de un gen es particularmente deseable para el tratamiento de afecciones hiperproliferativas caracterizadas por células hiperproliferantes, como son el cáncer y la psoriasis. Polipéptidos objetivo incluyen aquellos polipéptidos que se producen exclusivamente o en mayores niveles en células hiperproliferativas cuando se compara con células normales. Los antígenos objetivo incluyen polipéptidos codificados por oncogenes tal como myb, myc, fyn, y el gen de translocación bcr/abl, ras, src, P53, neu, trk y EGRF.

Adicionalmente a los productos oncogén como antígenos objetivo, polipéptidos objetivo para tratamientos anticancerígenos y regímenes protectores incluyen regiones variables de anticuerpos hechos mediante linfomas de

células B y regiones variables de receptores de células T de linfomas de células T que, en algunas realizaciones, también se utilizan como antígenos objetivo para enfermedades autoinmunitarias. Se pueden utilizar otros polipéptidos asociados a tumores como polipéptidos objetivo tal como polipéptidos que se encuentran en mayores niveles en células tumorales que incluyen polipéptidos reconocidos mediante anticuerpo 17-1A monoclonal y polipéptidos de unión de folato.

Otros polipéptidos y proteínas terapéuticos incluyen aquellos que pueden ser útiles para tratar individuos que sufren de enfermedades autoinmunitarias y trastornos al conferir una respuesta inmunitaria protectora de base amplia contra objetivos que se asocian con autoinmunidad que incluye células y receptores celulares que producen anticuerpos "auto" dirigidos. Enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T incluyen artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS), síndrome de Sjögren, sarcoidosis, diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), tiroiditis autoinmunitaria, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, psoriasis, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. Cada una de estas enfermedades se caracteriza por receptores de células T (TCR) que se unen a antígenos endógenos e inician la cascada inflamatoria asociada con enfermedades autoinmunitarias.

C. Transgenes Inmunogénicos

En forma adecuada, los vectores de AAV de la invención evitan la generación de respuestas inmunitarias de las secuencias de AAV contenidas dentro del vector. Sin embargo, estos vectores se pueden formular no obstante en una forma que permita la expresión de un gen llevado por los vectores para inducir una respuesta inmunitaria a un antígeno seleccionado. Por ejemplo, con el fin de promover una respuesta inmunitaria, el transgén se puede expresar a partir de un promotor constitutivo, el vector puede ser un adyuvante como se describe aquí, y/o el vector se puede poner en un tejido degenerativo.

Ejemplos de transgenes inmunogénicos adecuados y que incluyen aquellos seleccionados de una variedad de familias víricas. Ejemplos de familias víricas deseadas contra las que sería deseable una respuesta inmunitaria incluyen, la familia picornavirus, que incluye el género rinovirus, que son responsables de aproximadamente 50% de casos de resfriado común; El género enterovirus, que incluye poliovirus, coxsakievirus, Ecovirus y enterovirus humano tal como el virus de la hepatitis A; y el género aptovirus, que son responsables de enfermedades de pie y boca, principalmente en animales no humanos. Dentro de la familia de picornavirus de virus, los antígenos objetivos incluyen el VP1, VP2, VP3, VP4 y VPG. Otras familias víricas incluyen los astrovirus y la familia calcivirus. La familia calcivirus abarca el grupo de virus Norwalk, que es un importante agente causante de gastroenteritis epidémica.

Todavía otra familia vírica deseable para uso en antígenos objetivo para inducir respuestas inmunitarias en animales humanos y no humanos es la familia togavirus, que incluye el género alfavirus, que incluye virus Sindbis, virus Ross River, y virus de la encefalitis equina oriental y occidental, venezolano, y rubivirus, que incluye virus de la rubéola. La familia flaviviridae incluye dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis de St. Louis y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. Otros antígenos se pueden generar a partir de la Hepatitis C o la familia coronavirus, que incluyen una serie de virus no humanos tal como el virus de la bronquitis infecciosa (aviar), virus gastroentérico transmisible de porcinos (cerdos), virus de la encefalomielitis hemaglutinina porcina (cerdos), virus de la peritonitis infecciosa de felinos (gatos), coronavirus entérico felino (gatos), coronavirus canino (perros), y coronavirus respiratorio humano, que pueden provocar el resfriado común y/o la hepatitis A, B o C, y que incluyen una causa putativa del síndrome respiratorio agudo repentino (SARS). Dentro de la familia coronavirus, los antígenos objetivo incluyen el E1 (también denominado proteína matriz o M), E2 (también denominada proteína de Spike o S), E3 (también denominada hemaglutinina-elterosa o he), glucoproteína (no presente en todos los coronavirus) o N (nucleocápside). Todavía otros antígenos pueden ser tratados contra la familia arterivirus y la familia rabdovirus. La familia rabdovirus incluye el género vesiculovirus (por ejemplo, virus de la Estomatitis Vesicular), y el lisavirus general (por ejemplo, rabia). Dentro de la familia rabdovirus, se pueden derivar antígenos adecuados de la proteína G o la proteína N. La familia filoviridae, que incluye virus de la fiebre hemorrágica tal como virus Marburg o Ébola puede ser una fuente adecuada de antígenos. La familia paramixovirus incluye Virus de parainfluenza tipo 1, Virus de parainfluenza tipo 3, Virus de parainfluenza bovina tipo 3, rubulavirus (virus de la parotiditis, Virus de parainfluenza tipo 2, virus de parainfluenza tipo 4, virus de enfermedad de Newcastle (pollos), peste bovina, morbillivirus, que incluye sarampión y moquillo, y neumovirus, que incluye virus sincitial respiratorio. El virus de la influenza se clasifica dentro de la familia ortomixovirus y es una fuente adecuada de antígenos (por ejemplo, la proteína HA, la proteína N1). La familia bunyavirus incluye el género bunyavirus (encefalitis de California, La Crosse), flebovirus (fiebre del Valle del Rift), hantavirus (puremala es un virus de la fiebre de hemahagina), nairovirus (enfermedad de las ovejas de Nairobi) y diversos bungavirus no asignados. La familia arenavirus proporciona una fuente de antígenos contra el virus de la fiebre de Lassa y LCM. Otra fuente de antígenos es la familia bornavirus. La familia reovirus incluye el género reovirus, rotavirus, que provoca gastroenteritis aguda en niños, orbivirus y cultivirus (fiebre de la garrapata de Colorado, Lebombo, (humanos), encefalitis equina, lengua azul). La familia retrovirus incluye la subfamilia oncovirinal que abarca dichas enfermedades veterinarias y humanas como el virus de la leucemia felina, HTLV I y HTLV II, lentivirinal (que incluye VIH, virus de la inmunodeficiencia del simio, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de anemia infecciosa equina y espumavirinal).

La familia papovavirus incluye la subfamilia Poliomavirus (virus BKU y JCU) y la subfamilia papilomavirus (asociada con cánceres o progresión maligna de papiloma). La familia adenovirus incluye virus (EX, AD7, ARD, O.B.) que provoca enfermedad respiratoria y/o enteritis. La familia parvovirus incluye parvovirus felino (enteritis felina), panleucopeniavirus felina, parvovirus canina y parvovirus porcina. La familia herpesvirus incluye la Sub-familia alphaherpesvirinae, que abarca el género simplexvirus (HSV1, HSV2), varicelovirus (pseudorrabia, zoster varicela) y la subfamilia betaherpesvirinae, que incluye el género citomegalovirus (HCMV, muromegalovirus) y la sub-familia gammaherpesvirinae, que incluye el género linfocriptovirus, EBV (linfoma de Burkitt), Herpesvirus humano 6A, 6B y 7, herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi y herpesvirus de cercopitecina (virus B), rinotraqueítis infecciosa, virus de la enfermedad de Marek, y radinivirus. La familia poxvirus incluye la subfamilia cordopoxvirinae, que abarca el género ortopoxvirus (Variola mayor (viruela) y Vaccinia (viruela bovina)), parapoxvirus, avipoxvirus, capripoxvirus, leporipoxvirus, suipoxvirus, y la subfamilia entomopoxvirinae. La familia 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, virus de la Hepatitis E, y priones. Otro virus que es una fuente de antígenos es el Virus Nipán. Todavía otras fuentes víricas pueden incluir virus de la enfermedad de bursitis infecciosa aviar y virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino. La familia alfavirus incluye virus de la arteritis equina y diversos virus de encefalitis.

La presente invención también abarca el uso de inmunógenos que son útiles para inmunizar un animal humano o no humano contra otros patógenos que incluyen bacterias, hongos, microorganismos parásitos o parásitos multicelulares que infectan a vertebrados humanos y no humanos, o de una celda cancerígena o una célula tumoral.

Ejemplos de patógenos bacterianos incluyen cocos grampositivos patogénicos que incluyen neumococos; estafilococos (y las toxinas producidas, por lo tanto, por ejemplo, enterotoxina B); y estreptococos. Cocos gramnegativos patogénicos incluyen meningococos; gonococos. Bacilos Gram-negativos entéricos patogénicos incluyen enterobacteriaceae; Pseudomonas, acinetobacterias y eiquenela; melioidosis; Salmonella; Shigella; Haemophilus; moraxela; H. ducreyi (que provoca carcinoides); especies Brucella (brucelosis); Francisella Tularensis (que provoca tularemia); Yersinia pestis (plaga) y otra yersinia (pasteurela); streptobacillus moniliformis y spirillum; Bacilos grampositivos incluyen monocitogenes listeria; erisipelotrix rhusiopathiae; Corynebacterium diphtheriae (difteria); cólera; B. anthracis (antrax); donovanosis (granuloma inguinal); y Bartonelosis. Enfermedades provocadas por bacterias anaeróbicas patogénicas incluyen tétano; botulismo (Clostridium botulinum y su toxina); Clostridium perfringens y su toxina épsilon; otro clostridio; tuberculosis; lepra; y otras micobacterias. Enfermedades espiroquetales patogénicas incluyen sífilis; treponematosis; frambesia, Sífilis endémica y pinta; y leptospirosis. Otras infecciones provocadas por bacterias patógenas y hongos patógenos mayores incluyen muermo (Burkholderia mallei); Actinomicosis; nocardiosis; criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis; candidiasis, aspergilosis, y mucormicosis; Esporotricosis; paracoccidioidomicosis, petrieldiosis, torulopsosis, micetoma y Cromomicosis; y dermatofitosis. Infecciones por rickettsia incluyen fiebre Tifoidea, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre Q (Coxiella burnetii) y rickettsiosis exantemática. Ejemplos de infecciones de Clamidia y micoplasma: micoplasma neumoniae; Linfogranuloma venéreo; psitacosis; e infecciones de clamidia perinatales. Eucariotes Patogénicos abarcan protozoarios patogénicos y helmintos e infecciones producidas en consecuencia incluyen: amebiasis; Malaria; Leismaniasis; tripanosomiasis; toxoplasmosis; Pneumocystis carinii; Trichans; Toxoplasma gondii, babesiosis; giardiasis; triquinosis; filariasis; esquistosomiasis; nematodos; tremátodos o tremátodos; e infecciones por céstodos (tenia).

Muchos de estos organismos y/o las toxinas producidas por lo tanto se han identificado por los centros de Control de Enfermedades [(CDC), Department of Health and Human Services, EUA], como agentes que tienen potencial para uso en ataques biológicos. Por ejemplo, algunos de estos agentes biológicos, incluyen, Bacillus anthracis (ántrax), Clostridium botulinum y su toxina (botulismo), Yersinia pestis (plaga), variola mayor (viruela), Francisella tularensis (tularemia), y fiebres hemorrágicas víricas [filovirus (por ejemplo, Ebola, Marburg] y arenavirus [por ejemplo, Lassa, Machupo]), todo los cuales se clasifican actualmente como agentes categoría A; Coxiella burnetii (fiebre Q); Especies Brucella (brucelosis), Burkholderia mallei (muermo), Burkholderia pseudomallei (maleidosis), Ricinus communis y su toxina (toxina ricina), Clostridium perfringens y su toxina (toxina épsilon), Especies estafilococos y sus toxinas (enterotoxina B), clamidia psittaci (psitacosis), amenazas de seguridad para el agua (por ejemplo, Vibrio cholerae, Cryptosporidium parvum), fiebre tifoidea (Rickettsia powazekii) y encefalitis vírica (alfavirus, por ejemplo, encefalitis equina Venezolana, encefalitis equina oriental; encefalitis equina occidental); todas las cuales se clasifican actualmente como agentes categoría B; y hantavirus y virus Nipán, que se clasifican actualmente como agentes de categoría C. Adicionalmente, otros organismos, que también se clasifican o se clasifican en forma diferentemente, se pueden identificar y/o utilizar para dicho propósito en el futuro. Se entenderá fácilmente que los vectores víricos y otras construcciones descritas aquí son útiles para suministrar antígenos a partir de estos organismos, virus, sus toxinas u otros subproductos, que evitarán 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 las células T provoca una respuesta inmunitaria que incluye CTL para eliminar aquellas células T. En artritis reumatoide (RA), diversas regiones variables específicas de TCR que están implicadas en la enfermedad se han caracterizado.

Estos TCR incluyen V-3, V-14, V-17 y V-17. Sin embargo, el suministro de una secuencia de ácido nucleico que codifica por lo menos uno de estos polipéptidos provocará una respuesta inmunitaria que se dirigirá a las células T

implicadas en RA. En esclerosis múltiple (MS), se han caracterizado diversas regiones variables específicas de TCR que están implicadas en la enfermedad. Estos TCR incluyen V-7 y V-10. Sin embargo, el suministro de una secuencia de ácido nucleico que codifica por lo menos uno de estos polipéptidos provocará una respuesta inmunitaria que se dirigirá a células T implicadas en MS. En escleroderma, se han caracterizado diversas regiones variables específicas de TCR que están implicadas en la enfermedad. Estos 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. Sin embargo, el suministro de una molécula de ácido nucleico que codifica por lo menos uno de estos polipéptidos provocará una respuesta inmunitaria que se dirigirá a células T implicadas en escleroderma.

Sin embargo, un vector vírico recombinante derivado de rAAV de la invención proporciona un vehículo de transferencia génica eficiente que puede suministrar un transgen seleccionado a una célula anfitriona seleccionada in vivo o ex vivo incluso cuando el organismo ha neutralizado anticuerpos a una o más fuentes AAV. En un ejemplo, el rAAV en las células se mezcla ex vivo, las células infectadas se cultivan utilizando metodologías convencionales; y las células transducidas se reinfunden en el paciente.

Estas composiciones son particularmente bien adecuadas para suministro génico con propósitos terapéuticos y de inmunización, que incluyen inducir inmunidad protectora. Adicionalmente, las composiciones de la invención también se pueden utilizar para producción de un producto génico deseado in vitro. Para producción in vitro, se puede obtener un producto deseado (por ejemplo, una proteína) a partir de un cultivo deseado luego de transfección de células anfitrionas con una molécula que tiene rAAV que codifica el producto deseado y cultivar la célula de cultivo bajo condiciones que permitan la expresión. El producto expresado puede luego ser purificado y aislado, según se desee. Técnicas adecuadas para transfección, cultivo celular, purificación, y aislamiento son conocidas por aquellos expertos en la materia.

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

Ejemplo 1 - Análisis computacional de secuencias AAV de primates

A. Recolección de tejidos de primates

Fuentes de tejidos de primates no humanos se describieron previamente [N. Muzyczka, K. I. Berns, in *Fields Virology* D. M. Knipe, P. M. Howley, Eds. (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001), vol. 2, pp. 2327-2359]. Se recolectan tejidos humanos de procedimientos quirúrgicos o exámenes post mortem o donantes de órganos a través de dos proveedores de tejidos humanos nacionales, Cooperative Human Tissue Network (CHTN) y National Disease Research Interchange (NDRI). Los tejidos humanos utilizados para este estudio están comprendidos de 18 tipos de tejidos diferentes que incluyen colon, hígado, pulmón, bazo, riñón, cerebro, intestino delgado, médula ósea, corazón, ganglios linfáticos, músculo esquelético, ovarios, páncreas, estómago, esófago, cuello uterino, testículos y próstata. Las muestras de tejidos vienen de un grupo diverso de individuos de diferente género, raza (Caucásica, afroamericana, asiática, e hispánica) y edades (23-83 años). Entre 259 muestras de 250 individuos analizados, aproximadamente el 28% de los tejidos se asocia con patología.

B. Detección y aislamiento de secuencias AAV

Se extrae ADN celular total de tejidos de primates humanos y no humanos como se describió anteriormente [R. W. Atchison, et al., *Science* 194, 754-756 (1965)]. La distribución de tejidos y prevalencia molecular de AAV en humanos se determina mediante la firma o el PCR de cap de longitud completa utilizando los cebadores y condiciones que fueron similares para aquellos utilizados para el análisis de primates no humanos. La misma estrategia de clonación PCR utilizada para el aislamiento y caracterización de una familia expandida de AAV en primates no humanos se despliega en el aislamiento de AAV a partir de tejidos humanos seleccionados. En resumen, un fragmento de 3.1 kb que contiene una parte de la secuencia cap de longitud completa y rep se amplifica a partir de tejido de ADN mediante PCR y Topo-clonado (Invitrogen). Los clones AAV humanos se analizaron inicialmente mediante mapeo de restricción para ayudar a identificar la diversidad de las secuencias AAV, que se sometieron posteriormente a análisis de secuencia completa mediante SeqWright (SeqWright, Houston, TX) con una precisión del 99.9%. Un total de 67 clones de cápside aislados de tejido humano se caracterizaron (hu.1 - hu.67). Se secuenciaron 86 clones cap de tejidos de primates no humanos, entre los cuales 70 clones fueron de macacos rhesus, 6 clones de macacos cynomologus, 3 clones de macacos cola de cerdo, 2 clones de babuinos y 5 clones de chimpancé.

C. Análisis de secuencias AAV

De todas las secuencias contiguas, se analiza los marcos de lectura abierto (ORF) de la proteína vírica (vp1) de cápside de AAV. Se alinean secuencias de proteína VP1 de cápside de AAV con el programa ClustalX1.81™ [H. D. Mayor, J. L. Melnick, *Nature* 210, 331-332 (1966)] y se produce una alineación de ADN en marco con el paquete de software BioEdit™ [U. Bantel-Schaal, H. Zur Hausen, *Virology* 134, (1984) 52-63]. Se infiere filogenia con el paquete MEGA™ v2.1 y TreePuzzle™. Se utilizaron los algoritmos de Unión-Vecino, Máxima Parsimonia y Máxima Probabilidad [M. Nei, S. Kumar, *Molecular Evolution and Phylogenetics* (Oxford University Press, New 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 de secuencias similares en grupos monofilicos.

5 Luego se definieron los clados de un árbol filogenético de Unión-Vecino de todas las secuencias de proteínas. Las distancias de aminoácidos se estimaron al hacer uso de corrección de Poisson. Se realizó análisis bootstrap con 1000 réplicas. Las secuencias se consideraron monofilicas cuando tuvieron un nodo de conexión dentro de una distancia genética de 0.05. Un grupo de secuencias que se originan de 3 o más fuentes fue considerado un clado.

10 La filogenia de AAV se evalúa adicionalmente para detectar la evidencia de recombinación a través de un análisis secuencial. Se detecta la homoplasia mediante implementación del algoritmo de Descomposición y División Split [H. J. Bandelt, A. W. Dress, *Mol Phylogenet Evol* 1, 242-52 (Sep. 1992)]. Las divisiones que se recogen de esta forma se analizan adicionalmente para recombinación haciendo uso del algoritmo Bootscan en el software Simplot [M. Nei and S. Kumar, *Molecular Evolution and Phylogenetics* (Oxford University Press, New York, 2000)]. Una ventana deslizante de 400nt se utiliza (10nt/etapa) para obtener 100 árboles de Unión-Vecino de réplicas bootstrap.
15 Posteriormente, Se infieren la filogenia de Unión-Vecino y Descomposición y División de fragmentos de recombinación putativos. La mejora significativa de los valores bootstrap, la reducción de las divisiones y la reagrupación de las secuencias híbridas con sus fuentes pariente se consideraron el criterio para recombinación.

20 Una serie de secuencias cap diferentes amplificadas de 8 sujetos humanos diferentes mostró relaciones filogenéticas con AAV2 (5') y AAV3 (3') alrededor de un punto de ruptura en la posición 1400 de la secuencia de ADN cap, consistente con la recombinación de la formulación de un virus híbrido. Esto es la región general del gen cap en donde se detecta la recombinación de aislados de un ganglio linfático mesentérico de un macaco rhesus [Gao et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 6081-6086 (May 13, 2002)]. Se realizó una prueba Z basada en codón general para selección implementando el método Neib-Gojobori [R. M. Kotin, *Hum Gene Ther* 5, 793-801 (Jul, 1994)].
25

30 Se repiten los análisis filogenéticos excluyendo los clones que se identificaron positivamente como híbridos. En este análisis, se incluyen AAV aviar y de ganso como grupos externos [(Bossis I., J. A. Chiorini, *J Virol* 77, 6799-810 (Jun. 2003)]. La figura 1 es un árbol de Unión-Vecino; se obtienen relaciones similares utilizando análisis de parsimonia máxima y probabilidad máxima.

35 Este análisis demuestra 11 grupos filogenéticos, que se resumen en la tabla 1. El origen de las especies de los 6 clados AAV y 5 clones AAV individuales (o grupos de clones) se representa mediante el número de fuentes desde las cuales se recupera en la muestra. El número total de secuencias recolectadas por especie y por agrupamiento se muestra entre llaves. Las referencias para secuencias descritas anteriormente por clado están en la columna derecha. Rhesus- macacos rhesus; cyno- macacos cynomologus; chimp- chimpancés; cola de cerdo- macacos cola de cerdo.

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

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

Dado que, como se indicó anteriormente, la recombinación no se implementa en los algoritmos filogenéticos estándar utilizados, con el fin de construir un árbol filogenético adecuado, se excluyen aquellas secuencias del análisis, de la que se establecen sus ancestros recombinantes. Un análisis de Unión-Vecino de todas las secuencias no recombinadas se representa lado a lado con los clados que evolucionaron haciendo uso de recombinación. Se genera un resultado similar con el algoritmo diferente utilizado y con la secuencia de nucleótidos como se ingresa.

Se realizan experimentos adicionales para evaluar la relación de la relación filogenética para funcionar según se mide mediante actividad serológica y tropismo, como se describe en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 2 - Análisis serológico de AAV humano novedoso

El último clado obtenido como se describe en el ejemplo precedente se deriva de aislados de 3 humanos y no contienen un serotipo descrito previamente. El antisuero policlonal se genera contra un integrante representativo de este clado y se realizó un estudio comprensivo de reactividad cruzada serológica entre los serotipos descritos anteriormente. Esto mostró que el nuevo clado humano es serológicamente distinto de los otros serotipos conocidos y por lo tanto se denomina Clado F (representado por AAV9).

Anticuerpos policlonales de conejo contra serotipos 1-9 de AAV se generan mediante inoculación intramuscular a animales con 1×10^{13} copias genómicas cada uno de los vectores AAV junto con un volumen igual de adyuvante de Freud incompleto. Las inyecciones se repiten en el día 34 para reforzar los títulos de anticuerpo. Se determinó la reactividad cruzada serológica entre AAV 1-9 al evaluar el efecto inhibidor de antisuero de conejo en la transducción de 293 células mediante vectores que llevan un gen indicador (AAVCMVEGFP, que lleva proteína fluorescente verde mejorada) pseudotipada con cápsides derivadas de diferentes fuentes de AAV. Se evalúa la transducción de células 84-31 mediante vectores AAVCMVEGFP bajo un microscopio UV. En la evaluación de relaciones serológicas entre dos AAV, se prueba la capacidad de ambos sueros heterólogos y homólogos para neutralizar los vectores de cada AAV. Si la neutralización mediante el suero fue de por lo menos 16 veces menor contra vectores heterólogos que vectores homólogos en una forma recíproca, los 2 AAV se consideran serotipos distintos. Se definen títulos de neutralización como se describió anteriormente [(G. P. Gao et al, Proc Natl Acad Sci USA 99, 11854-9 (3 de Sep, 2002)].

Tabla 2.
Evaluación Serológica de vectores AAV novedosos

Pseudotipos de vectores utilizados en el ensayo de neutralización

De conejos inmunizados con:	AAV2/1	AAV2/2	AAV2/3	AAV2/4	AAV2/5	AAV2/6	AAV2/7	AAV2/8	AAV2/9
AAV2/1	1/163,840	No NAB	No NAB	No NAB	1/40,960	1/40,960	1/40	No NAB	No NAB
AAV2/2	1/80	1/81,920	1/5,120	1/20	No NAB	1/80	1/40	1/40	No 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	No NAB
AAV2/4	1/20	No NAB	No NAB	1/1,280	1/40	No NAB	No NAB	No NAB	1/40
AAV2/5	1/20,480	No NAB	1/80	No NAB	1/163,840	1/5,120	1/40	No NAB	No NAB
AAV2/6	1/81,920	No NAB	1/640	1/40	1/40	1/327,680	1/40	No NAB	1/40
AAV2/7	1/1,280	1/640	1/1,280	1/20	No NAB	1/1,280	1/163,840	1/5,120	1/80
AAV2/8	1/20	1/1,280	1/1,280	No NAB	1/20	No NAB	1/640	1/327,680	1/2,560
AAV2/9	No NAB	No NAB	No NAB	No NAB	No NAB	No NAB	1/20	1/640	1/20,480

Estos datos confirman los agrupamientos filogenéticos de los diferentes clones y clados salvo para reactividad serológica no anticipada de serotipos AAV5 y AAV1 estructuralmente distintos (es decir, la relación de títulos heterólogos/homólogos fue 1/4 y 1/8 en titulaciones recíprocas).

El resultado adicional indica que el AAVhu.14 tiene una propiedad serológica distinta y no tiene reactividad cruzada significativa con antisuero generado de cualesquier serotipos AAV conocidos. La distintividad serológica de AAVhu.14 se soportó adicionalmente mediante su singularidad en la estructura de cápside que comparte menos del 85% de identidad de secuencia de aminoácidos con todos los otros serotipos AAV comparados en este estudio.

Aquellos hallazgos nos proporcionan la base para nombrar al AAVhu.14 como un nuevo serotipo, AAV9.

Ejemplo 3 - Evaluación de AAV de primates como vectores de transferencia génica

5 Los tropismos biológicos de AAV se estudian al generar vectores pseudotipados en el que los genomas AAV2 recombinantes que expresan el GFP o el gen indicador secretado antitripsina α -1 (A1AT) se empaquetan con cápsides derivados de diversos clones y un elemento representativo de cada clado AAV de primate para comparación. Por ejemplo, los datos obtenidos de AAV1 se utilizan para representar el Clado A, seguido por AAV2 para Clado B, Rh.34 para AAV4, AAV7 para Clado D, AAV8 para Clado E y AAVHu.14 para Clado F. AAV5, AAVCh.5 y AAVRh.8 representan genotipos AAV individuales para comparación.

Los vectores se evalúan para eficiencia de transducción *in vitro* con base en la transducción GFP, y la eficiencia de transducción *in vivo* en hígado, músculo o pulmón (Figura 4).

15 A. In Vitro

Se utilizan vectores que expresan proteína verde fluorescente mejorada (EGFP) para examinar su eficiencia de transducción *in vitro* en células 84-31 y para estudiar sus propiedades serológicas. Para análisis funcional, se mide la transducción *in vitro* de diferentes vectores AAVCMVEGFP en células 84-31 que luego se siembran en una placa de 96 pozos y se infectan con vectores AAVCMVEGFP pseudotipados en un MOI de 1×10^4 GC por célula. Los vectores AAV se pseudotipan con cápside de AAV 1, 2, 5, 7, 8 y 6 otros AAV novedosos (Ch.5, Cy5, Rh.34, rh.20, Rh.8 y AAV9) utilizan la técnica descrita en G. Gao et al, Proc Natl Acad Sci USA 99, 11854-9 (Sep 3, 2002). Se califica la eficiencia de transducción EGFP relativa como 0, 1, 2 y 3 que corresponden a 0-10%, 10-30%, 30-70% y 70-100% de células verdes estimadas utilizando un microscopio UV en 48 horas post infección.

25 B. In Vivo

Para estudios *in vivo*, se selecciona α -antitripsina (A1AT) humana como un gen indicador cuantitativo y sensitivo en los vectores y se expresa bajo el control del promotor β -actina de pollo mejorado por CMV. El empleo del promotor CB permite que se alcancen altos niveles de transferencia génica A1AT constitutiva y no específica de tejido y también permite el uso de la misma preparación de vectores para estudios de transferencia génica en cualquier tejido de interés. Se tratan cuatro de seis ratones sin pelo NCR de seis semanas de edad con vectores AAV novedosos (AAVCBhA1AT) en una dosis de 1×10^{11} copias de genoma por animal a través de inyección intraportal, intratraqueal e intramuscular para transferencia génica dirigida a hígado, pulmón y músculo, respectivamente. Las muestras de suero se recolectan en diferentes puntos de tiempo después de transferencia génica y se determinan concentraciones A1AT mediante un ensayo basado en ELISA y se califican como 0, 1, 2 y 3 con relación a diferentes niveles A1AT de suero en el día 28 después de transferencia génica, dependiendo de la ruta de la administración de 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 (denominado ahora AAV9), tiene la capacidad de transducir hígado en una eficiencia similar a AAV8, pulmón 2 registros mejor que AAV5 y músculo superior a AAV1, mientras que el desempeño de los otros dos clones humanos, 24.5 y 16.12 (hu.12 y hu.13) fueron marginales en todos los 3 tejidos objetivo. El clon N721.8 (AAVRh.43) también tiene un alto desempeño en todos los tres tejidos.

Para analizar adicionalmente la eficiencia de transferencia génica de AAV9 y rh 43 en comparación con aquella de los marcadores comparativos para hígado (AAV8), pulmón (AAV5) y músculo (AAV1), se lleva a cabo un experimento de respuesta de dosis. Ambos vectores nuevos demuestran por lo menos 10 veces más transferencia génica que el AAV1 en músculo, desempeño similar para AAV8 en hígado y 2 registros más eficientes que AAV5 en pulmón.

Un grupo de AAV demuestra transferencia génica eficiente en todos los 3 tejidos que es similar o superior al desempeño de su marcador comparativo en cada tejido que ha surgido. Hasta la fecha, 3 AAV novedosos han caído en esta categoría, dos de rhesus (rh10 y 43) y uno de humano (hu.14 o AAV9). Una comparación directa de eficacia de transferencia génica relativa de aquellos 3 AAV con sus marcadores comparativos en hígado de murino, pulmón y músculo sugiere que algo del AAV primate con la mejor aptitud puede haber evolucionado de la evolución y selección biológica rigurosa como "súper" virus. Estos son particularmente bien adecuados para aplicaciones de transferencia génica.

60 C. Perfiles de actividad biológica

Perfiles únicos de actividad biológica, en términos de eficiencia de transferencia génica, se demostraron para diferentes AAV con concordancia sustancial dentro de elementos de un grupo de clones o clados. Sin embargo, la transducción *in vitro* no predijo la eficiencia de la transferencia génica *in vivo*. Se desarrolló un algoritmo para

comparar la actividad biológica entre dos pseudotipos AAV con base en calificación relativa del nivel de expresión de transgenes y un análisis acumulado de diferencias.

5 Las diferencias acumuladas de las calificaciones de transferencia génica in vitro en in vivo entre pares de AAV se calcula y presenta en la tabla (ND = no determinado) de acuerdo con la siguiente fórmula. Diferencia funcional acumulada en términos de calificación entre vectores A y B = in vitro (A - B) + pulmón (A - B) + hígado (A - B) + músculo (A - B). Entre más pequeño es el número, mayor es la similitud en función con el AAV. En el área gris sombreada, la diferencia de porcentaje en la secuencia se representa en negrilla cursiva. La diferencia de porcentaje en la estructura cap se determina al dividir el número de diferencias de aminoácidos después de una eliminación en forma de pares de espacios en 750, la longitud de la alineación de secuencia de proteína 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						
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

15 Estos estudios indican una serie de tejidos relevantes para el estudio de parvovirus en humanos. La prevalencia de secuencias AAV endógenas en una matriz amplia de tejidos humanos sugiere que las infecciones naturales con este grupo de virus son bastante comunes. La amplia distribución de tejido de secuencias víricas y la frecuente detección en hígado, bazo e intestino indican que ocurre transmisión a través del tubo gastrointestinal y que la viremia puede ser una característica de la infección.

20 La tremenda diversidad de secuencias presentes tanto en primates humanos como no humanos tiene correlación funcional en términos de tropismo y serología, lo que sugiere que se activa mediante presiones biológicas reales tal como escape inmunitario. Claramente, la recombinación contribuye con esta diversidad, como se evidencia mediante el segundo clado humano más común, que es un híbrido de dos AAV descritos anteriormente.

25 La inspección de la topología de los análisis filogenéticos revela información en la relación entre la evolución de los virus y su restricción de anfitrión. El género completo de dependovirus parece ser derivado de AAV aviar consistente con Lukashov y Goudsmit [(V. V. Lukashov, J. Goudsmit, J Virol 75, 2729-40 (Mar, 2001)]. Los aislados AAV4 y AAV5 divergen tempranamente del desarrollo posterior de otros AAV. El siguiente nodo importante divide las especies en dos grupos monofilicos principales. El primer grupo contiene clones aislados únicamente de humanos e incluye Clado B, clon AAV3, Clado C y Clado A; la única excepción a la restricción de especies de este grupo es el único clon de chimpancés, denominado ch.5. El otro grupo monofilico, que representa el resto de integrantes del género, se deriva tanto de primates humanos como no humanos. Este grupo incluye el Clado D y el clon rh.8, que se aíslan exclusivamente de macacos, y el Clado F, que es específico de humanos. El clado restante dentro de este grupo (es decir, Clado E) tiene elementos tanto de primates humanos como no humanos que sugieren la transmisión de este clado a través de barreras de especies. Es interesante que las estructuras de cápside del elemento de Clado E aislado de algunos humanos es esencialmente idéntico a algunos de los primates no humanos, que indican que ha ocurrido muy poca adaptación del anfitrión. Los análisis de biología de vectores derivados de AAV8 demuestran un amplio rango de tropismo de tejido con altos niveles de transferencia génica, que es consistente con un rango de infectividad más promiscuo, y puede explicar su zoonosis evidente. En un rango y eficiencia incluso mayores de transferencia génica se observa para el Clado F, resaltando el potencial para la transmisión de especies cruzadas, que no se ha detectado hasta la fecha.

40 La presencia de AAV latente ampliamente diseminada a través de primates humanos y no humanos y su aparente predisposición para recombinarse y cruzar barreras de especies surgen problemas importantes. Esta combinación de eventos tiene el potencial de conducir a la emergencia de nuevos agentes infecciosos con virulencia modificada.

45 La evaluación de este potencial se confunde por el hecho de que la secuela clínica de infecciones AAV en primates aún no se ha definido. Adicionalmente, la alta prevalencia de secuencias AAV en hígado puede contribuir a la diseminación de los virus en la población humana en la configuración de trasplante de hígado alogénico o xenogénico. Finalmente, el hallazgo de AAV endógeno en humanos tiene implicaciones en el uso de AAV para terapia génica humana. El hecho de que el AAV tipo natural sea tan prevalente en primates sin incluso estar

asociado con una malignidad sugiere que no es particularmente oncogénico. De hecho, la expresión de los genes rep AAV se ha mostrado que suprime la transformación P. L. Hermonat, *Virology* 172, 253-61 (Sep, 1989)].

Ejemplo 4 - Vector AAV 2/9 para el tratamiento de enfermedades de fibrosis quística de vías respiratorias

Hasta la fecha, la transferencia génica CFTR al pulmón para el tratamiento de enfermedades de CF de vías respiratorias se ha limitado por el pobre desempeño del vector combinado con barreras significativas que posee el epitelio de las vías respiratorias para transferencia génica efectiva. El genoma AAV2 empacado en la cápside AAV9 (AAV2/9) se compara con AAV2/5 en diversos sistemas de modelos de vías respiratorias.

Una única dosis de 50 μ l de 1×10^{11} copias de genoma (gc) de AAV2/9 que expresan el gen β -galactosidasa objetivo nuclear (nLacZ) o el gen de la proteína fluorescente verde (GFP) bajo el control transcripcional del promotor β -actina de pollo se instiló por vía nasal en ratones C57B1/6 y en ratones sin pelo. Veintiún días después, se procesan la nariz y los pulmones para expresión génica. En animales de control transducidos con AAV2/9-GFP, no se observaron células positivas para LacZ. 9/AAV2-nLacZ las vías respiratorias principalmente transducidas exitosamente, el AAV2/9-nLacZ transdujo exitosamente vías respiratorias principalmente, mientras que el AAV2/5-nLacZ transdujo principalmente alvéolos y pocas vías respiratorias. A través del epitelio de las vías respiratorias nasal, el AAV2/5 y AAV2/9 transdujeron células epiteliales ciliadas y no ciliadas.

Los promotores específicos de células especiales actualmente se evalúan para mejorar la orientación hacia las células de las vías respiratorias in vivo. Con base en los hallazgos in vivo, la eficiencia de transferencia génica de AAV2/9 a células epiteliales de vías respiratorias humanas se probó luego. Se aislaron células epiteliales de vías respiratorias de tráquea humana y bronquios y se cultivaron en una interfaz aire-líquido (ALI) en soportes de membrana recubiertos con colágeno. Una vez las células se polarizaron y diferenciaron, se transdujeron con AAV2/9 o AAV2/5 que expresa GFP de ápice, así como el lado basolateral. El AAV2/5 y AAV2/9 fueron exitosos en transducir células epiteliales de la superficie basolateral. Sin embargo, cuando se aplica en la superficie apical de AAV2/9 resulta en un aumento de 10 veces en el número de células transducidas en comparación con AAV2/5.

Actualmente, el desempeño de transferencia génica de AAV2/9 en vías respiratorias nasales y de pulmón de primates no humanos se está evaluando.

Este experimento demuestra que el AAV2/9 puede transducir eficientemente las vías respiratorias de pulmones de murinos y células epiteliales de vía respiratorias humanas bien diferenciadas cultivadas en ALI.

Ejemplo 5 - Comparación de inyección directa de AAV1(2/1) y AAV9(2/9) en corazones de rata adulta

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

Los resultados fueron espectaculares, con expresión más significativa observada en el corazón de la rata adulta con vectores AAV2/9 en comparación con AAV2/1, como se evalúa por histoquímica lacZ. AAV2/9 también muestra transferencia génica superior en corazones de ratones neonatales.

Ejemplo 6 - Vector AAV2/9 para terapia génica de hemofilia b

En este estudio, se muestran vectores AAV2/9 que son más eficientes y vectores menos inmunogénicos para terapia génica dirigida a músculo e hígado y para hemofilia B que las fuentes AAV tradicionales.

Para un método dirigido al hígado, se realiza la evaluación del vector pseudotipado AAV2/9 en modelos de perros y ratones hemofílicos. En ratones con hemofilia B inmunocompetentes (en C57BL/6 de fondo), los niveles superfisiológicos a largo plazo del Factor IX canino (cFIX, 41-70 μ g/ml) y tiempo de tromboplastina parcial activada acortada (aPTT) se han alcanzado luego de inyección intraportal de 1×10^{11} copias de genoma (GC) / ratón de vectores AAV2/7, 2/8 y 2/9 en el que se expresa cFIX bajo un promotor específico de hígado (LSP) y elemento de respuesta postranscripcional de la hepatitis B de la marmota (WPRES). Una dosis 10 veces menor (1×10^{10} GC/ratón) de vector AAV2/8 genera un nivel normal de tiempo aPTT y cFIX. En perros con hemofilia B de la Universidad de Carolina del Norte (UNC), se demostró previamente que la administración de un vector AAV2/8 en un perro previamente tratado con un vector AAV2 fue exitosa; la expresión cFIX máxima en 10 μ g/ml en el día 6 después de la segunda inyección intraportal (dosis = 5×10^{12} GC/kg), se redujo luego gradualmente y se estabilizó aproximadamente 700ng/ml (16% de nivel normal) a través del estudio (1 año y medio). Este nivel fue aproximadamente 3 veces mayor que aquel de un perro con hemofilia B que recibió una única inyección de AAV2-cFIX en la dosis similar. Recientemente, se inyectaron dos perros neófitos con hemofilia B con vectores AAV2/8 intraportalmente en la dosis de 5.25×10^{12} GC/kg. Niveles de cFIX en un perro (macho) alcanza el 30% del nivel normal (1.5 μ g/ml) diez semanas después de inyección y se ha sostenido en 1.3-1.5 μ g/ml, mientras que el segundo perro (hembra) mantuvo la expresión cFIX en aproximadamente 10% del nivel normal. El tiempo de coagulación de sangre total (WBCT) y aPTT se acortaron después de inyección, lo que sugiere que el antígeno era biológicamente activo. Enzimas hepáticas (amino transferasa aspartato (SGOT), amino transferasa alanina (SGPT) en ambos perros

se mantuvo en el rango normal después de cirugía. Estos AAV también se evaluaron para terapia génica dirigida al músculo de hemofilia B. AAV-CMV-cFIX-WPRE [un AAV lleva cFIX bajo el control de un promotor CMV y contiene el WPRE] empacado con seis fuentes AAV diferentes comparado en ratones con hemofilia B inmunocompetentes (en C57BL/6 de fondo) después de inyección intramuscular en la dosis de 1×10^{11} GC/ratón. Se monitorizó la formación de anticuerpos y expresión génica cFIX. Se detectó la expresión más alta en el plasma de ratones inyectados con vectores AAV2/8 (1460 ± 392 ng/ml en el día 42), seguido por AAV2/9 (773 ± 171 ng/ml en el día 42) y AAV2/7 (500 ± 311 ng/ml en el día 42). Los niveles se mantienen durante 5 meses. De manera sorprendente, la expresión cFIX por AAV2/1 varía de 0-253 ng/ml (promedio: 66 ± 82 ng/ml). Se detectó inhibidor Anti-cFIX (IgG) en algunos de los ratones AAV2/1 inyectados. Los niveles de expresión cFIX en estos ratones se correlacionan bien con los niveles inhibidores. Se realizó una selección adicional de la formación de inhibidor en las muestras del día 28 para todos los AAV. Ratones con hemofilia B mostraron la más alta formación de inhibidor contra AAV2/2, seguido por AAV2/5, y AAV2/1. Solamente se detectaron inhibidores de bajo nivel y esporádicos en animales inyectados con AAV2/7, AAV2/8 y AAV2/9. De esta manera, se muestran las ventajas de los nuevos vectores serotipo 2/9 de AAV para terapia génica dirigida a músculo para hemofilia B como vectores más eficientes y seguros sin provocar ninguna formación de anticuerpos anti-FIX significativa.

Ejemplo 7 - Vectores rh.43

A. comparación de AAVrh.43 con base en el vector de expresión A1AT con AAV8 y AAV9 en transferencia génica dirigida a hígado de ratón

AAVrh.43, que pertenece al Clado E mediante el vector de análisis filogenético se compara con AAV8 y AAV9 para niveles hA1AT después de infusión intraportal al hígado de ratón. Más particularmente, se comparan vectores AAV2/8, AAVrh.43 y AAV2/9 pseudotipados en transferencia génica dirigida a hígado de ratones. Vectores pseudotipados en dosis de 1×10^{11} GC, 3×10^{10} GC y 1×10^{10} GC por animal se administra intramuscularmente a ratones C57BL/6 de 4-6 semanas de edad. Se recolectan muestras de suero de animales en el día 28 después de infusión del vector para el ensayo de anti tripsina alfa 1 humana (hA1AT).

Los datos indican que el vector AAVrh.43 de hecho tiene un desempeño similar a aquel del AAV9 en el modelo de ratón.

B. Transferencia génica LacZ dirigida nuclear a músculo e hígado de ratones mediado por vectores AAV pseudotipados.

Vectores basados en AAV9 y AAVrh.43 se comparan con vectores basados en AAV1 y AAV2. Los vectores se inyectan en una dosis de 1×10^{11} GC por ratón intraportalmente al hígado objetivo o intramuscularmente al músculo tibialis anterior derecho intramuscularmente de ratones C57BL/6. Los animales se sacrifican en el día 28 después de transferencia génica y se cultivan los tejidos de interés para tinción histoquímica X-gal.

El vector AAVrh.43 demuestra eficiencia de transferencia génica que estuvo cerca al AAV9 pero fue por lo menos 5 veces mayor que el AAV 1. La propiedad del AAVrh.43 se analizó adicionalmente tanto en hígado como en músculo utilizando el gen LacZ dirigido nuclear como un indicador para visualizar el grado de transferencia génica histoquímicamente.

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

Un vector basado en rh.43 también demuestra potencia de transferencia génica superb en tejido pulmonar. Se administran 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 intratraquealmente. Se recolectan muestras de suero de animales en diferentes momentos de tiempo para el ensayo hA1AT.

Este vector se compara con a AAV5 en diferentes dosis para niveles de hA1AT detectados sistemáticamente después de instilación intratraqueal a pulmones de ratón. Los datos indican que este vector novedoso fue al menos 100 veces más eficiente que el AAV5 en el modelo de ratón.

Ejemplo 8 - vectores basados en AAV humano en modelos de ratón para transferencia génica dirigida a pulmón e hígado

Se pseudotipan y examinan clones humanos, AAVhu.37, AAVhu.41 y AAVhu.47 para potencia de transferencia génica en tejidos de ratón. Los vectores AAVCBA1AT pseudotipados con cápsides de hu.37, hu.41 y hu.47 se preparan utilizando los métodos descritos aquí y se administran a ratones C57BL/6 de 4-6 semanas de edad a través de inyecciones intraportal e intratraqueal. Las muestras se recolectan de animales en el día 14 después de inyección de vector para el ensayo hA1AT, que se realiza de acuerdo con técnicas publicadas. El AAVhu.47 pertenece a la familia AAV2 (Clado B) AAV2 y se aísla de la muestra de médula ósea humana. El AAVhu.37 y

AAVhu.41 vienen de un tejido testicular humano y una muestra de médula ósea respectivamente. Filogenéticamente, caen en el clado AAV 8 (clado E).

5 Los análisis de A1AT en suero de animales inyectados AAV hu.41 y AAV hu.47 se desempeñaron pobremente en tres tejidos probados. Sin embargo, la potencia de transferencia génica del vector derivado de AAVhu.37 fue similar a aquel del AAV8 en hígado y AAV9 en pulmón

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un virus adeno-asociado (AAV) que comprende por lo menos una cápside AAV que comprende aminoácidos 1 a 734 de la SEQ ID NO: 186 (AAVhu.53) o SEQ ID NO: 187 (hu.55) o SEQ ID NO: 188 (hu.54), en el que el AAV comprende adicionalmente un minigen que tiene repeticiones terminales invertidas de AAV y un gen heterólogo ligado operablemente a secuencias reguladoras que dirigen su expresión en una célula anfitriona.
- 10 2. Un AAV de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha cápside se codifica mediante la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 176 (hu.53).
3. Un AAV de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha cápside se codifica mediante la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 177 (hu.54).
- 15 4. Un AAV de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho cápside se codificada mediante la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 178 (hu.55).
5. El AAV de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que las repeticiones de terminal invertido son de AAV heterólogo a AAV que proporcionan la proteína de cápside.
- 20 6. Una proteína de cápside de virus adeno-asociado aislada seleccionada del grupo que consiste de:
 proteína de cápside vp1 que tiene la secuencia de aminoácidos 1 a 734 de la SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187 o SEQ ID NO: 188;
 proteína de cápside vp2 que tiene la secuencia de aminoácidos 138 a 734 de la SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187 o
 25 SEQ ID NO: 188; y
 proteína de cápside vp3 que tiene la secuencia de aminoácidos 204 a 734 de la SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 187 o SEQ ID NO: 188.
- 30 7. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína de acuerdo con la reivindicación 6.
8. Una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha secuencia de ácido nucleico se selecciona del grupo que consiste de:
- 35 vp1 que tiene la secuencia de nt 1 a 2206 de la SEQ ID NO: 176;
 vp2 que tiene la secuencia de nt 411 a 2206 de la SEQ ID NO: 176; y
 vp3 que tiene la secuencia de nt 609 a 2206 de la SEQ ID NO: 176.
- 40 9. Una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que dicha molécula de ácido nucleico comprende adicionalmente una secuencia AAV que codifica una proteína rep de AAV funcional.
10. Una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que dicha molécula es un plásmido.
- 45 11. Un método para generar un virus adeno-asociado (AAV) recombinante que comprende una cápside AAV que comprende las etapas de cultivar una célula anfitriona que contiene: (a) una molécula que codifica una proteína de cápside AAV; (b) un gen rep funcional; (c) un minigen que comprende repeticiones de terminal invertido (ITR) de AAV y un transgen; y (d) funciones auxiliares suficientes para permitir el empaque del minigen en la proteína de cápside AAV, en el que dicha célula anfitriona comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera
 50 de las reivindicaciones 7 a 10.
12. Una célula anfitriona aislada que comprende un virus adeno-asociado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.
- 55 13. Una composición de acuerdo con un AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 y un portador fisiológicamente compatible.
- 60 14. Uso de un AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para suministrar una molécula a una célula.
15. Un AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en suministrar una molécula a una célula.

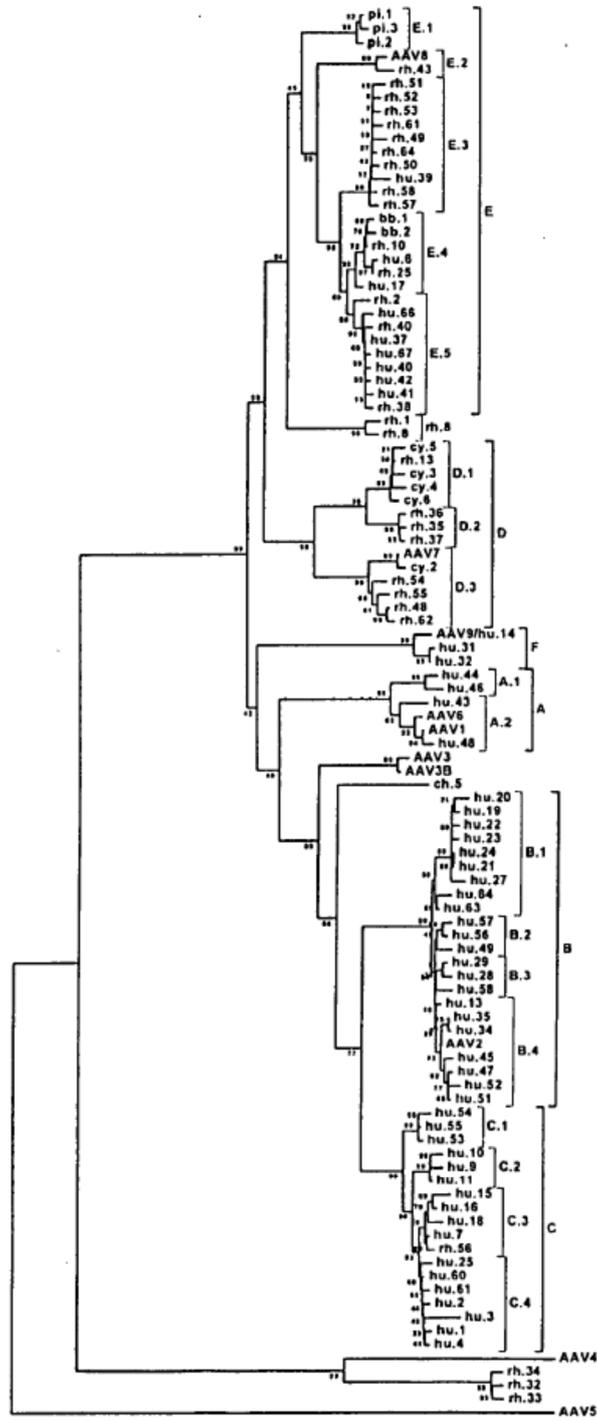


FIG. 1

	10	20	30	40	50	60	70
AAV5	1	MSFVDHPPDWLEE-VGEG	REFLGL	EAGPPKPKPNQHQDQ	ARGLVLP	GYNYLGP	GNGLDRGEPVNR
AAV3-3	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	REWWALKPGVQPKANQHQ	DNRRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
AAV4-4	1	-MTDGYLPDWLEDNL	SEGVREWWALQPGAPKPKANQHQ	DNARGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNAADA	
AAV1-A	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	REWWDLKPGAPKPKANQHQ	DDGRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNAADA
hu.46-A	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.48-A	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	REWWDLKPGAPKPKANQHQ	DDGRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNAADA
hu.44-A	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.43-A	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	REWWDLKPGAPKPKANQHQ	DDGRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNAADA
AAV6-A	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	REWWDLKPGAPKPKANQHQ	DDGRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNAADA
hu.34-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.47-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHRDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.29-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.63-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.56-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.45-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHRDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.57-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.35-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.58-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.28-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.51-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.19-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.49-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.52-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.13-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
AAV2-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYRYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.20-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.24-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA
hu.64-B	1	MAADGYLPDWLEDNL	SEGI	RQWWKLPKPGPPPKPAERHKDD	SRGLVLP	GYKYLGP	GNGLDKGEPVNEADA

FIG. 2A

hu. 27-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 21-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 22-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 23-B 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 7-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 61-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 rh. 56-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 9-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHQDNRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 54-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 53-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 60-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 55-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 2-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 1-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 18-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 3-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 25-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDGSRLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 15-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 16-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 11-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHQDNRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 10-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKLAERHQDNRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 hu. 4-C 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNEADA
 rh. 54-D 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 48-D 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 55-D 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 62-D 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA
 AAV7-D 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 52-E 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA
 rh. 51-E 1 MVADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA
 hu. 39-E 1 MAADGYLPDWLEDTLSEGIROWWKLLKPGAPKPKANQQKDDGRGLVLPGYKYLGFNGLDKGEPVNAADA

FIG. 2B

hu. 48-A 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEGAKTA
hu. 44-A 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEGAETA
hu. 43-A 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYRYNHADADEFQERLQEDTFFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEAAKTA
AAV6-A 71 AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADADEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPFG-LVEEGAKTA
hu. 34-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 47-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVGEPPVKT
hu. 29-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 63-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPPYKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 56-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 45-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 57-B 70 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 35-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNDHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 58-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 28-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 51-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVGEPPVKT
hu. 19-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 49-B 71 AALEYDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 52-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVGEPPVKT
hu. 13-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
AAV2-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 20-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRILEPLG-LVEEPPVKA
hu. 24-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 64-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
hu. 27-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRILEPLG-LVEEPPVKT
hu. 21-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRILEPLG-LVEEPPVKT
hu. 22-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRILEPLG-LVEEPPVKT
hu. 23-B 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRILEPLG-LVEEPPVKT
hu. 7-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEGPPVKT
hu. 61-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT
rh. 56-C 71 AALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLG-LVEEPPVKT

FIG. 2D

hu. 9-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 54-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 53-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 60-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 55-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 2-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 1-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 18-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 3-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLRPLG	RKPKTA
hu. 25-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 15-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVGE	PKTA
hu. 16-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 11-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 10-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
hu. 4-C	71	AALEHDKAYDRQLDSDGNPYLKYNHADA	AEFQERL	KEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	PKTA
rh. 54-D	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	AAKTA
rh. 48-D	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	AAKTA
rh. 55-D	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
rh. 62-D	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LAE	AAKTA
AAV7-D	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
rh. 52-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
rh. 51-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
hu. 39-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
rh. 53-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
hu. 37-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	AAKTA
rh. 43-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
rh. 50-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
rh. 49-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
rh. 61-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-LVEE	GAKTA
hu. 41-E	71	AALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA	AEFQERL	QEDT	SFGGNLGRAV	FQAKKRVLEPLG-PVEE	AAKTA

FIG. 2E

hu.63-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.56-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.45-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.57-B 139 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.35-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.58-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.28-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.51-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.19-B 140 PGEKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu.49-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.52-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.13-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 AAV2-B 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.20-B 140 PGEKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu.24-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-PRPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu.64-B 140 PGKKRPVEHSLA-EPDSSSGTGKAGQOPARRRNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMATGS
 hu.27-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu.21-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-PRPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu.22-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu.23-B 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGTNTMASGS
 hu.7-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGSSTTMATGS
 hu.61-C 140 PGKKRPVEHPPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGSSTTMATGS
 rh.56-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGSSTTMATGS
 hu.9-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSTLGSSTTMATGS
 hu.54-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSTLGSSTTMATGS
 hu.53-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLRQPPAAPSTLGSSTTMATGS
 hu.60-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGSSTTMATGS
 hu.55-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSTLGSSTTMATGS
 hu.2-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGSSTTMATGS
 hu.1-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQOPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGQPPAAPSGLGSSTTMATGS

FIG. 28

hu.18-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFQGTGDADSVDP-PQPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 hu.3-C 141 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFQGTGDADSVDP-POPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 hu.25-C 140 PGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFQGTGDADSVDP-PQPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 hu.15-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNQPARKRLNFQGTGDADSVDP-PQPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 hu.16-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGNQPARKRLNFQGTGDADSVDP-PQPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 hu.11-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGHQPARKRLNFQGTGDADSVDP-PQPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 hu.10-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGHQPARKRLNFQGTGDADSVDP-PQPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 hu.4-C 140 PGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFQGTGDADSVDP-PQPLGOPPAAPSSGLSSTTMAAGS
 rh.54-D 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAGPSSGLSGTMAAGG
 rh.48-D 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAGPSSGLSGTMAAGG
 rh.55-D 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAGPSSGLSGTMAAGG
 rh.62-D 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAGPSSGLSGTMAAGG
 AAV7-D 140 PAKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.52-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.51-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 hu.39-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.53-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 hu.37-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.43-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.50-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.49-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.61-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 hu.41-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.64-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 hu.42-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.57-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 hu.40-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 AAV8-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.58-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG
 rh.40-E 140 PGKKRPVEPSPQRSPPDSSTIGKKGQQPARKRLNFQGTGDSESVDP-PQPLGEPAPAAAPSSVSGSGTMAAGG

FIG. 2H

hu. 51-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 19-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWYCDSTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 49-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGWHCDSTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 52-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNRHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYRQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 13-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 AAV2-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 20-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 24-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 64-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYRQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 27-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 21-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 22-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 23-B 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSWTWMDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 7-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 61-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 rh. 56-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWAQPTYYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 9-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 54-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 53-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 60-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 55-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 2-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 1-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 18-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 3-C 209 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLDRIATSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGACNDNHYFGY
 hu. 25-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 15-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 16-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 11-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 hu. 10-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDRVIITSTRTWPALPTYNNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY

FIG. 2J

hu. 4-C 208 GAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCHDSQWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQIS--SQSGASNDNHYFGY
 rh. 54-D 209 GAPMADNNEGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 rh. 48-D 209 GAPMADNNEGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 rh. 55-D 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSRWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 rh. 62-D 209 GAPMADNNEGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISS-QSAGSTNDNVYFGY
 AAV7-D 209 GAPMADNNEGADGVGNASGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISS-ETAGSTNDNTYFGY
 rh. 52-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 51-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 39-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 53-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 37-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 43-E 208 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGY
 rh. 50-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 49-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 61-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 41-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 64-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 42-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 57-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 40-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 AAV8-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGY
 rh. 58-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 40-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 67-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 17-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRPVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 6-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 66-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 rh. 38-E 209 GAPMADNNEGADGVSSSGNWHCHDSWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGY
 hu. 32-F 208 GAPVADNNEGADGVSSSGNWHCHDSQWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGY
 AAV9/hu 208 GAPVADNNEGADGVSSSGNWHCHDSQWLGLDRVITSTRTVALPTYNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGY

FIG. 2K

hu.31-F	208	GAPVADNNEGADGVGSSGNWHCDSQWLGDRIITSTRITWALPTYNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGY	290	300	310	320	330	340	350
AAV5	267	STPWGYFDENRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVDSTTTIANLLTSTVQVFTD						
AAV3-3	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKLSFKLFNIQVRGVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
AAV4-4	267	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGMRPKAMRVKIFNIQVKEVTSNGETTIVANNLTSTVQIFAD							
AAV1-A	277	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS							
hu.46-A	277	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS							
hu.48-A	277	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVEEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS							
hu.44-A	277	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS							
hu.43-A	278	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS							
AAV6-A	277	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGVTTIANNLTSTVQVFS							
hu.34-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.47-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.29-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.63-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.56-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.45-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.57-B	275	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.35-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.58-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.28-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.51-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.19-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.49-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.52-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.13-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
AAV2-B	276	STPWGYFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							
hu.20-B	276	STPWGHFDENRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTIANLLTSTVQVFTD							

FIG. 21

hu.24-B 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.64-B 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGSRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.27-B 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.21-B 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.22-B 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.23-B 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.7-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.61-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 rh.56-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.9-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.54-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.53-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.60-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.55-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.2-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.1-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.18-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNSWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.3-C 277 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNSWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.25-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.15-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDRQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.16-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.11-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.10-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 hu.4-C 276 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLVNNNRGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTD
 rh.54-D 278 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGTTTIANNLSTVQVFS
 rh.48-D 278 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNSWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGTTTIANNLSTVQVFS
 rh.55-D 278 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGTTTIANNLSTVQVFS
 rh.62-D 278 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTGDGTTTIANNLSTVQVFS
 AAV7-D 278 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQVKEVTNDGTTTIANNLSTVQVFS
 rh.52-E 279 STPWGYDFDNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFPRKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGKTIANSLSLSTVQVFTD

FIG. 2M

rh. 51-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	QRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 39-E	279	STPWGYLDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 53-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 37-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 43-E	278	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 50-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 49-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 61-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 41-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 64-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 42-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 57-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 40-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
AAV8-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 58-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 40-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 67-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 17-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 6-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 66-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
rh. 38-E	279	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 32-F	278	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
AAV9/hu	278	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T
hu. 31-F	278	STPWGYFDENRFHCHFS	PRD	WQRL	INN	NW	GFR	PKR	LS	FK	LNI	QV	KE	V	Q	N	E	G	T	K	I	A	N	N	L	T	S	T	I	Q	V	F	T

AAV5	337	DDYQLPYVVGN	TEG	CL	PA	FP	PQ	V	F	T	L	P	Q	Y	A	T	L	N	R	D	N	T	E	N	P	T	E	R	S	S	F	F	C	L	E	F	F	P	S	K	M	L	R	T	G	N	N	F	E	T									
AAV3-3	346	SEYQLPYVL	GS	A	H	Q	G	L	P	F	F	P	A	D	V	E	M	V	P	Q	Y	G	L	T	L	N	G	--	--	S	Q	A	V	G	R	S	S	F	C	L	E	F	F	S	Q	M	L	R	T	G	N	N	F	Q	F				
AAV4-4	337	SSYELPY	V	M	D	A	G	Q	E	G	S	L	P	P	F	F	N	D	V	F	M	V	P	Q	Y	G	C	G	L	V	T	G	N	T	S	Q	Q	T	D	R	N	A	F	C	L	E	F	F	S	Q	M	L	R	T	G	N	N	F	E

FIG. 2N

AAV1-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.46-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGRLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSSYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.48-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.44-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.43-A 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
AAV6-A 347 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.34-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNE---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.47-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.29-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.63-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.56-B 346 LEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.45-B 346 SGYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYPTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.57-B 345 LEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.35-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.58-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.28-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.51-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.19-B 346 SEYQLPYVPGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.49-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.52-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.13-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
AAV2-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.20-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.24-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.64-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.27-B 346 SGYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.21-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.22-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.23-B 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFTFS
hu.7-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCYCLEYFPPSQMLRGTGNNFQFS

FIG. 20

hu. 61-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 56-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 9-C 346 SEYPLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 54-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 53-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 60-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 55-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 2-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 1-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 18-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 3-C 347 SEYQLPYVPGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 25-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSPFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 15-C 346 SGYQLPYVLGLAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 16-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 11-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 10-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFTVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNLTFFS
 hu. 4-C 346 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVMPVPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 54-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 48-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 55-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 62-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNND---SQSVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 AAV7-D 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 52-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 51-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 39-E 349 SEYQPPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 53-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 hu. 37-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 43-E 348 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFT
 rh. 50-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS
 rh. 49-E 349 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVEMIPOYGylTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPPSOMLRTGNNFQFS

FIG. 24

rh. 61-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---	430	440	450	460	470	480	490
hu. 41-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---						
rh. 64-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
hu. 42-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
rh. 57-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
hu. 40-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
AAV8-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
rh. 58-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
rh. 40-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
hu. 67-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
hu. 17-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
hu. 6-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
hu. 66-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
rh. 38-E	349	SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNNG---							
hu. 32-F	348	SDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNDG---							
AAV9/hu	348	SDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNDG---							
hu. 31-F	348	SDYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPOYGYLTLNDG---							
AAV5	406	YNFEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTN---						
AAV3-3	413	YTFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLMNPLIDQYLYLNRTQGTTS							
AAV4-4	407	YSFEKVPFHSMYAHSQSLDRMLMNPLIDQYLYLNRTQGTTS							
AAV1-A	414	YTFEEVPFHSSYAHSQSLDRMLMNPLIDQYLYLNRTQ-NQ							
hu. 46-A	414	YTFEEVPLHSSCAHSQSLDRMLMNPLIDQYLYLNRTQ-NQ							
hu. 48-A	414	YTFEEVPFHSSYAHSQSLDRMLMNPLIDQYLYLNRTQ-NQ							
hu. 44-A	414	YTFEEVPFHSSYAHSQSLDRMLMNPLIDQYLYLNRTQ-NQ							
hu. 43-A	415	YTFEEVPLHSSYAHSQSLDRMLMNPLIVQYLYLNRTQ-NQ							
AAV6-A	414	YTFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLMNPLIDQYLYLNRTQ-NQ							
hu. 34-B	413	YTFEDVPFHSSYAHSQSLGRMLMNPLIDQYLYLSRTN-T							

FIG. 20

hu.47-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSTTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.29-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.63-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.56-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.45-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSTTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.57-B 412 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.35-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.58-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.28-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.51-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSTTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.19-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.49-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.52-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSTTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.13-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

AAV2-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.20-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.24-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.64-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.27-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.21-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.22-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.23-B 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLSRTN-TPSGTTTQSRLOFSQAGASDIRDQSRNWLPGP

hu.7-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLNKTQ-SNSGTLQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.61-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLNKTQ-TNSGTLQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

rh.56-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLNKTQ-SNSGALQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.9-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLNRTQ-SNSGTLQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.54-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSGLDRMLMPLIDQYLYLNRTQ-TASGT-QQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.53-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLNRTQ-TASGT-QQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.60-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLNKTQ-TNSGTLQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.55-C 413 YTFEDVPEFHSSYAHQSLSLDRMLMPLIDQYLYLNRTQ-TASGT-QQSRLLFSQAGPTSMSLQAKNWLPGP

FIG. 2R

hu.2-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-TNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.1-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-TNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.18-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.3-C 414 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-TNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.25-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-TNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.15-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.16-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.11-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTSMSLQAKNWLPGP

hu.10-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-TNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.4-C 413 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-TNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.54-D 415 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.48-D 415 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.55-D 415 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.62-D 415 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

AAV7-D 415 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.52-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.51-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.39-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.53-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.37-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.43-E 415 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.50-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.49-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.61-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.41-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.64-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.42-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

rh.57-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu.40-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

AAV8-E 416 YTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLMNPIDQYLYLNLKTQ-SNSGTLQOSRLLFSOAGPTNMSLQAKNWLPGP

hu. 58-B 482 CYRQORVSKTSADN-----NNEYSMIGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 28-B 482 CYRQORVSKTSADN-----NNEYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 51-B 482 CYRQORVSKTSADN-----NNEYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 19-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 49-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNEYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 52-B 482 CYRQORVSKTSADN-----NNEYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 13-B 482 CYRQORVSKTSADN-----NNEYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 AAV2-B 482 CYRQORVSKTSADN-----NNEYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 20-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 24-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 64-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 27-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 21-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 22-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 23-B 482 CYRQORVSKTAADN-----NNSDYSWTGATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 7-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 61-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 rh. 56-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 9-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 54-C 481 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNNGDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 53-C 481 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 60-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 55-C 481 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 2-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 1-C 482 CYRQORLSKQANGN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 18-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 3-C 483 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 25-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 15-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK
 hu. 16-C 482 CYRQORLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSVNP GPAMASHKDDDEEKFFPQSGVLI FGKQK

FIG. 2U

hu. 11-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYRHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEKFFPMHCTLIIFGKQKQ
 hu. 10-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEKFFPMHGTLIIFGKQKQ
 hu. 4-C 482 CYRQQRLSKQANDN-----NNSNFPWTAATKYHLNGRDLSLVNPGPAMASHKDDDEKFFPMHGTLIIFGKQKQ
 rh. 54-D 485 CFRQQRVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEDRFFPSSGVLIFGKKTG
 rh. 48-D 485 CFRQQRVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLIFGKKTG
 rh. 55-D 485 CFRQQRVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLIFGKKTG
 rh. 62-D 485 CFRQQRVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLIFGKKTG
 AAV7-D 485 CFRQQRVSKTLDQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLIFGKKTG
 rh. 52-E 485 CYRQQRVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFSSGILMFGKQKQ
 rh. 51-E 485 CYRQQRVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFSSGILMFGKQKQ
 hu. 39-E 485 CYRQQRVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFSSGILMFGKQKQ
 rh. 53-E 485 CYRQQRVSTTLSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFSSGILMFGKQKQ
 hu. 37-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPVTG-SCFWQQN
 rh. 43-E 484 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPVTG-SCFWQQN
 rh. 50-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQKQ
 rh. 49-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQKQ
 rh. 61-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQKQ
 hu. 41-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 rh. 64-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQKQ
 hu. 42-E 485 CYRQQRVSTTTSQS-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 rh. 57-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQKQ
 hu. 40-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 AAV8-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSNGILIFGKQN
 rh. 58-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATNKDDDEDRFFPSSGILMFGKQKQ
 rh. 40-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 hu. 67-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 hu. 17-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 hu. 6-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 hu. 66-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ
 rh. 38-E 485 CYRQQRVSTTTSQN-----NNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGILMFGKQKQ

FIG. 2V

AAV2-B 547 S--EKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.20-B 547 S--GKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.24-B 547 S--GKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.64-B 547 S--GKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.27-B 547 S--GKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPAAATEQYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.21-B 547 S--GKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.22-B 547 S--GKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.23-B 547 S--GKTNV DIE-KVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSGNTQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYL

hu.7-C 547 T--NANDADLD-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.61-C 547 T--NANDADLE-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

rh.56-C 547 T--NANDADLD-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.9-C 547 T--NANDADLE-HVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGNVSNLQNSNTGPTTENVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.54-C 546 T--NATNAELE-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTAASTETVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.53-C 546 T--NATNAELE-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTAASTETVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.60-C 547 T--NANDADLE-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.55-C 546 T--NATNAELE-NVMI TDEEEI RATNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTAASTETVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.2-C 547 T--NANDADLE-NVMI TDEEEI RATNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.1-C 547 T--NANDADLD-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.18-C 547 T--NANDADLD-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.3-C 548 T--NANDADLE-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.25-C 547 T--NANDADLD-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.15-C 547 T--NANDADLD-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.16-C 547 T--NANDADLD-NVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.11-C 547 T--NANDADLE-HVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGNVSNLQNSNTGPTTENVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.10-C 547 T--NANDADLE-HVMI TDEEEI RTTNPVATEQYGNVSNLQNSNTGPTTENVNHQGALPGMVWQDRDVYL

hu.4-C 547 T--NANDADLE-NVMI TDEEEI RATNPVATEQYGSVSTNLQSNLQNSNTGPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYL

rh.54-D 550 A--TN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGI VSSNLQAANTAAQTQVNNQGALPGMVWQDRDVYL

rh.48-D 550 A--AN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGI VSSNLQAANTAAQTQVNNQGALPGMVWQDRDVYL

rh.55-D 550 A--AN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGI VSSNLQAANTAAQTQVNNQGALPGMVWQDRDVYL

rh.62-D 550 A--AN-KTTLE-NVLMTNEEEI RPTNPVATEEYGI VSSNLQAANTAAQTQVNNQGALPGMVWQDRDVYL

FIG. 28

AAV7-D 550 A--TN-KTILE-NVIMTNEEEI RPTNPVATEEYIGIVSSNLQAANTAQTQVVNNQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 52-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 51-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 39-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPTIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 53-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPTIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 37-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 43-E 548 A--ARDNADYS-DVMLTSEEEI KTTNPVATEEYIGIVADNLQQNTAPQIGTVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 50-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 49-E 550 A--GKDNMGYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQODTAPIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 61-E 550 A--GRDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 41-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPTIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 64-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 42-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPTIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 57-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 40-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEEYIGIVADNLQQNTAPQIGTVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
AAV8-E 550 A--ARDNADYS-DVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTAPIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 58-E 550 A--GKDNVDYS-NVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 40-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 67-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 17-E 550 A--GKDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNAAPIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 6-E 550 A--GKDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNAAPIVGAVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 66-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
rh. 38-E 550 A--GRDNVDYS-SVMLTSEEEI KTTNPVATEQYGVVADNLQQNTGPIVGNVNSQOGALPGMVWQNRDVYL
hu. 32-F 548 T--GRDNVDAD-KVMITNEEEI KTTNPVATESYGVVADNLHQAQAQTGWVQNGILPGMVWQDRDVYL
AAV9/hu 548 T--GRDNVDAD-KVMITNEEEI KTTNPVATESYGVVADNLHQAQAQTGWVQNGILPGMVWQDRDVYL
hu. 31-F 548 T--GRDNVDAD-KVMITNEEEI KTTNPVATESYGVVADNLHQAQAQTGWVQNGILPGMVWQDRDVYL

AAV5 604 QGPIWAKIPETGAHFHSPAMGGFGLKHPMPMLIKNTPVPGN-ITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEME
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|

FIG. 24

AAV3-3 615 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQIMIKNTPVPANPPTTFFPAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
AAV4-4 613 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLIGGFGLKHPPPPQIFIKNTPVPANPATTFFSPTVNSFI TOYSTGOVSQVQID
AAV1-A 615 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKNPPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 46-A 615 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKNPPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFI TOYSAAGQVSVEIE
hu. 48-A 615 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKNPPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 44-A 615 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKNPPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 43-A 616 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKNPPPPQILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFI TOYSTGOVSVEIE
AAV6-A 615 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 34-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 47-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 29-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 63-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 56-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 45-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 57-B 613 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 35-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 58-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGRVSVEIE
hu. 28-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 51-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 19-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 49-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 52-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 13-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
AAV2-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 20-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 24-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 64-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 27-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 21-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE
hu. 22-B 614 QGPIWAKI PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPPQILIKNTPVPANPSTTFFSAAKFASFI TOYSTGOVSVEIE

719. 22

hu.23-B 614 RGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPSTTFSAAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.7-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.61-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LVGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.56-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.9-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.54-C 613 RGPWAKI PHADGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.53-C 613 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.60-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.55-C 613 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.2-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.1-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LTGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.18-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.3-C 615 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.25-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.15-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.16-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.11-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.10-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.4-C 614 QGPWAKI PHTDGHFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPTNFSSAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.54-D 616 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPEVFTPAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.48-D 616 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPEVFTPAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.55-D 616 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPEVFTPAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.62-D 616 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPEVFTPAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 AA7-D 616 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPANPPEVFTPAKFAFASFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.52-E 617 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPADPPTAFNQAKLNSFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.51-E 617 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPADPPTAFNQAKLNSFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.39-E 617 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPADPPTAFNQAKLNSFIAQYSTGQVSVEIE
 rh.53-E 617 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPADPPTAFNQAKLNSFI TQYSTGQVSVEIE
 hu.37-E 617 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPADPPTTFSQAKLASFI TQYSTGQVSVEIE
 rh.43-E 615 QGPWAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHPPPPQ I I I KNTVPADPPTTFSQAKLNSFI TQYSTGQVSVEIE

FIG. 2A

rh. 50-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
rh. 49-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
rh. 61-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQV	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 41-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
rh. 64-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 42-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
rh. 57-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 40-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
AAV8-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	NQ	SK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
rh. 58-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
rh. 40-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 67-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 17-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 6-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 66-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
rh. 38-E	617	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TF	SQ	AK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 32-F	615	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NK	DK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
AAV9/hu	615	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NK	DK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE
hu. 31-F	615	QGPIWAKI	PHTDGNF	HPSPLM	GGFGLK	HPPQI	LI	KNT	VP	AD	PP	TAF	NK	DK	LN	SFI	QY	ST	GQ	VS	VE	IE

AAV5	673	WEL	KEN	SKR	WN	PEI	QY	TN	NY	ND	PQ	FV	DE	AP	DS	TG	EY	RT	TR	PI	G	TR	Y	L	TR	PL	*																					
AAV3-3	685	WEL	QEN	SKR	WN	PEI	QY	T	SN	YK	SN	VN	VD	T	V	D	T	N	G	V	Y	S	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	N	L	*											
AAV4-4	683	WEI	Q	K	E	R	S	K	R	W	N	PE	V	Q	T	S	N	Y	Q	O	N	S	L	L	W	A	P	D	A	A	G	K	Y	E	P	R	A	I	G	T	R	Y	L	T	H	H	L	*
AAV1-A	685	WEL	QEN	SKR	WN	PE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	Y	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	PL	*						
hu. 46-A	685	WEL	QEN	SKR	WN	PE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	Y	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	PL	*						
hu. 48-A	685	WEL	QEN	SKR	WN	PE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	Y	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	PL	*						
hu. 44-A	685	WEL	QEN	SKR	WN	PE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	Y	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	PL	*						
hu. 43-A	686	WEL	QEN	SKR	WN	PE	V	Q	T	S	N	Y	A	K	S	A	N	V	D	T	V	D	N	N	G	L	Y	T	E	P	R	P	I	G	T	R	Y	L	T	R	PL	*						

FIG. 2AB

AAV6-A 685 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.34-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.47-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.29-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.63-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.56-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.45-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.57-B 683 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.35-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.58-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.28-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.51-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.19-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.49-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.52-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.13-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

AAV2-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.20-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.24-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.64-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.27-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.21-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.22-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.23-B 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.7-C 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.61-C 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

rh.56-C 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.9-C 684 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.54-C 683 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

hu.53-C 683 WELQENSKRWNPVQYTSNYAKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL*

FIG. 2AC

hu. 60-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 55-C 683 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 2-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 1-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 18-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 3-C 685 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 25-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 15-C 684 WELQKEDSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 16-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 11-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 10-C 684 WELRKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 4-C 684 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 54-D 686 WELQKENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 48-D 686 WELQKENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 55-D 686 WELQKENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 62-D 686 WELQKENSKRWNPEIQYTSNFDKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 AAV7-D 686 WELQKENSKRWNPEIQYTSNFEKQTVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 52-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 51-E 687 WEPQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 39-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 53-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 37-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 43-E 685 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 50-E 687 WELQKENSKRWSPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 49-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 61-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 41-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 64-E 687 WELQKENSKRWRNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 hu. 42-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*
 rh. 57-E 687 WELQKENSKRWNPEIQYTSNYSKSNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL*

FIG. 2AD

hu. 40-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
AAV8-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
rh. 58-E	687	WELQKENS	KCWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
rh. 40-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	SEGTYSSEPR	PIGTRYL	TRNL*
hu. 67-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
hu. 17-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
hu. 6-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
hu. 66-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
rh. 38-E	687	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
hu. 32-F	685	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
AAV9/hu	685	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*
hu. 31-F	685	WELQKENS	KRWNPEI	QYTSNYYK	STNVDFAVN	TEGTYSEPR	PIGTRYL	TRNL*

FIG. 2AE

		10	20	30	40	50	60	70
							
AAV5	1	ATGCTTTTGTGATCACCCCTCCAGATTGGTTGGAAGAA---GTTGGTGAAGGTCTTCGCGAGTTTTTGG						
AAV3-3	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTTTCTGAAGGCATTCGTGAGTGGTGGG						
AAV4-4	1	---ATGACTGACGGTTACCTCCAGATTGGCTAGAGGACAACCTCTCTGAAGCCGTTCCAGAGTGGTGGG						
AAV1-A	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG						
hu.46-A	1	ATGGCTGCCGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.48-A	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG						
hu.44-A	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.43-A	1	ATGGCTGCTGACGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG						
AAV6-A	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGG						
hu.34-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.47-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.29-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.63-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.56-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.45-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.57-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.35-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.58-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.28-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.51-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.19-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.49-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.52-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.13-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
AAV2-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.20-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.24-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						
hu.64-B	1	ATGGCTGCCGATGGTTATCTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTCTGAAGGAATAAGACAGTGGTGGG						

FIG. 3A

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

FIG. 3B

hu. 48-A	71	ACTTGAAACCTGGAGCCCGAAGCCCAAAGCCAAACCAAGCAAAAGCAGGACGAGCGGGGCTCTGGTGTCT
hu. 44-A	71	AGTCCAGACCTGGCCACCCACCAACCAAAAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCAGGGTCTTGTGCT
hu. 43-A	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCAAGCCCAAGGCCAACCAAGCAGAGAAGCAGGACGACGGCCGGGGTCTGGTGTCT
AAV6-A	71	ACTTGAAACCTGGAGCCCGAAGCCCAAAGCCAAACCAAGCAGGACGAGCGGGGCTCTGGTGTCT
hu. 34-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 47-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 29-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 63-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 56-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 45-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 57-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 35-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 58-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 28-B	71	AACTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 51-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 19-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 49-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 52-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 13-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
AAV2-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 20-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 24-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 64-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 27-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 21-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 22-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 23-B	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 7-C	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
hu. 61-C	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT
rh. 56-C	71	AGTCAAACCTGGCCCAACCAACCAAGAGCCCGCAGAGCGGCATAAGGACGACAGCGGGTCTTGTGCT

FIG. 3D

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

FIG. 3E

rh. 64-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAAGCCAAACCAGCAAAAACAGGACGACCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 42-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
rh. 57-E	71	CGCTGAAACCTGGAGCCCCGAAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 40-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
AAV8-E	71	CGCTGAAACCTGGAGCCCCGAAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
rh. 58-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
rh. 40-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 67-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 17-E	71	ACTTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 6-E	71	ACTTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 66-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
rh. 38-E	71	ACCTGAAACCTGGAGCCCCCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 32-F	71	AGCTCAAACCTGGGCCACACACCACCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
AAV9/hu	71	CTTTGAAACCTGGAGCCCCCTCAACCCAAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT
hu. 31-F	71	AGCTCAAACCTGGGCCCCCCACCAACCAAGCCCAAGCCCAAGCCCAACCAGCAGAAAGCAGGACGACGCGCCCGGGGTCTGGTGCT

AAV5	138
AAV3-3	141	GCCTGGTTATAACTATCTCGGACCCCGGAAACCGGTCTCGATCGAGGAGAGCCCTGTCAACAGGGGCAGACGAG
AAV4-4	138	TCCGGGTTACAAATACCTCGGACCCCGGTAACGGACTCGACAAAGGAGAGCCCGGTCAACGAGGGACGCGG
AAV1-A	141	TCCGGGTTACAAATACCTCGGACCCCGGCAACGGACTCGACAAAGGGGAAACCCCGTCAACGCGGACGCGG
hu. 46-A	141	TCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC
hu. 48-A	141	TCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC
hu. 44-A	141	TCCTGGGTTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC
hu. 43-A	141	TCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC
AAV6-A	141	TCCTGGCTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC
hu. 34-B	141	TCCTGGGTTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC
hu. 47-B	141	TCCTGGGTTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC
hu. 29-B	141	TCCTGGGTTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGGTCAACGCGGACGCGC

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

FIG. 36

hu. 18-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
hu. 3-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
hu. 25-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
hu. 15-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
hu. 16-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
hu. 11-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
hu. 10-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGAGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
hu. 4-C	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGAGACGGC
rh. 54-D	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 48-D	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 55-D	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 62-D	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
AAV7-D	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 52-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 51-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
hu. 39-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 53-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
hu. 37-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 43-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 50-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 49-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 61-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
hu. 41-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 64-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
hu. 42-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 57-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
hu. 40-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
AAV8-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 58-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA
rh. 40-E	141	TCCTGGGTACAAGTACCTCGGACCCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCGGTCAACGAGGCGGACGGCA

FIG. 3H

hu. 51-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 19-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 49-B 211 GCGGCCCTCGAGTACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 52-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAAGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 13-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 AAV2-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 20-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 24-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGATAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 64-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 27-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 21-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGATAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 22-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 23-B 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 7-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 61-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 rh. 56-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 9-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 54-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 53-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 60-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 55-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 2-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 1-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 18-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGAAAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 3-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 25-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 15-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 16-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 11-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA
 hu. 10-C 211 GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCCGGCAGCTCGACAGCGGGAGACAACCCCGTACCTCAAGTACA

FIG. 35

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

FIG. 3K

hu. 31-F	211	GCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCCTACGACCAGCAGCTCAAGGCCCGGAGACACCCCGTACCTCAAGTACA	290	300	310	320	330	340	350
AAV5	278							
AAV3-3	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGAAGCTCGCCGACGACACATCCTTCGGGGGAACCTCGGAAAGGC							
AAV4-4	278	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGTTCGAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTTGGCAGAGC							
AAV1-A	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGTTCGAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 46-A	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 48-A	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGTTCGAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 44-A	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 43-A	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGTTCGAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
AAV6-A	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 34-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 47-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 29-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 63-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 56-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 45-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 57-B	278	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 35-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 58-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 28-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 51-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 19-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 49-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 52-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 13-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
AAV2-B	281	ACCACGGGACGCGGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							
hu. 20-B	281	ACCACGTTCGACGCGGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAGATACGCTTTTGGGGCAACCTCGGGCAGAGC							

FIG. 31

hu.24-B 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCCCTTAAAGAGGATACGTCCTTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.64-B 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTCCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.27-B 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.21-B 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAGGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.22-B 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAGGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.23-B 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.7-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.61-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh.56-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.9-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.54-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.53-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.60-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.55-C 281 ACCACGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.2-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.1-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.18-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.3-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.25-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.15-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.16-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.11-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.10-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGTCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 hu.4-C 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGCTTAAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh.54-D 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh.48-D 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh.55-D 281 ATCAGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh.62-D 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 AAV7-D 281 ACCACGCCGACCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAAGATACGTCATTTGGGGCAACCTCGGACGAGC
 rh.52-E 281 ATCAGCCGACCGCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAAGATACGTCCTTTGGGGCAACCTCGGACGAGC

FIG. 3M

rh. 51-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGCTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 39-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 53-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 37-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 43-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 50-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 49-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 61-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 41-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 64-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 42-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 57-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 40-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
AAV8-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 58-E	281	ATCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 40-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 67-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 17-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 6-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 66-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
rh. 38-E	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 32-F	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
AAV9/hu	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
hu. 31-F	281	ACCACGCCGACGCCGAGTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATAACGCTTTTGGGGGCAACCTCGGGCGGAGC			
AAV5	348	360	370	380
AAV3-3	351	AGTCTTTCAGGCCCAAGAAAAGGGTTCTCGAACCTTTTGGC---CTGGTTGAAGAGGGTGTCTAAGACGGCC	390	400	410
AAV4-4	348	AGTCTTTCAGGCCCAAGAAAAGGGATCCTTGAGCCCTCTTGGT---CTGGTTGAGGAAGCAGCTAAAACGGCT			420

FIG. 3N

AAV1-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.46-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.48-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.44-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.43-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTCGGT---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

AAV6-A 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.34-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.47-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.29-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.63-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.56-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.45-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.57-B 348 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.35-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.58-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.28-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGAGC---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.51-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.19-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.49-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.52-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.13-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

AAV2-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.20-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.24-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.64-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.27-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.21-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.22-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.23-B 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

hu.7-C 351 AGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTCTCGAACCTCTGGG---CTGGTTGAGGAAGCGCTAAGACGGCT

FIG. 30

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

FIG. 39

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

FIG. 38

hu. 2-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 1-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 18-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 3-C 421 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 25-C 418 CCGGAAAAAAGAGACCGGTAGAGCACTCTCCTGCG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 15-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 16-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 11-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 10-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 hu. 4-C 418 CCGGAAAAAAGAGGCGGTAGAGCACTCTCCTGTG---GAGCCAGACTCCTCCTCGGGAAACCGGAAAAAG
 rh. 54-D 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 48-D 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 55-D 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 62-D 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 AAV7-D 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 52-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 51-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 39-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 53-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 37-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 43-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 50-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 49-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 61-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 41-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAACCGCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 64-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 42-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 rh. 57-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 hu. 40-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAACCGTCACTCAGCGTTCCCCCGACTCCTCCACGGGCATCGGCAAGA
 AAV8-E 418 CCTGAAAGAAAGAGACCGGTAGAGCCATCACCCAGCGTTCTCCAGACTCCTTACGGGCATCGGCAAGA

FIG. 35

hu. 58-B 485 CCGGCAACCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTCGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 28-B 485 CCGGCAACCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTCGGTCAGACTGGAGACTCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 51-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 19-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGCCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 49-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGGAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 52-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 13-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 AAV2-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 20-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 24-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 64-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 27-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 21-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 22-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 23-B 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCAGTAACCTGAC--
 hu. 7-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 61-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 rh. 56-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 9-C 485 CCGGCCATCAGCCCTGGAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 54-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 53-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 60-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 55-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 2-C 485 CCGGCCAGCGGCCCTGCAAGAAAAGAGATTAAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 1-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTAAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 18-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 3-C 488 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTAAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 25-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 15-C 485 CCGGCCAACCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 16-C 485 CCGGCCAACCAGCCCTGCAAGAAAAGAGATTGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--

FIG. 3U

hu. 11-C 485 CCGGCCATCAGCCCTGGAGAAAAGAGATGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 10-C 485 CCGGCCATCAGCCCTGGAGAAAAGAGATGAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 hu. 4-C 485 CCGGCCAGCAGCCCTGCAAGAAAAGATTAATTTGGTCAGACTGGAGACGCAGACTCCGTAACCTGAC--
 rh. 54-D 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGCCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 48-D 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGCCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 55-D 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 62-D 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGCCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 AAV7-D 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 52-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 51-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 39-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 53-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 37-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 43-E 485 AAGGCCAACAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTGGCCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 50-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 49-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 61-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 41-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 64-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 42-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 57-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTCCGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 40-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAGCTTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 AAV8-E 488 AAGGCCAACAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAATTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 58-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGCCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 40-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 67-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 hu. 17-E 488 CAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAACTTTGGCCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTGGCCGAC--
 hu. 6-E 488 CAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTCAACTTTGGCCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTGGCCGAC--
 hu. 66-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--
 rh. 38-E 488 AAGGCCAGCAGCCCGCTAGAAAAGAGACTGAACCTTGGTCAGACTGGCCGACTCAGAGTCAGTCCCCGAC--

FIG. 34

hu. 32-F	485	CGGGTTACAGCCCGCTAAAAAAGAAACTCAATTCGGTCAGACTGGCGACACAGAGTCAGTCCCGGAC--	570	580	590	600	610	620	630
AAV9/hu	485	CGGGTGCACAGCCCGCTAAAAAGAGACTCAATTCGGTCAGACTGGCGACACAGAGTCAGTCCCGGAC--							
hu. 31-F	485	CGGGTTACAGCCCGCTAAAAAAGAAACTCAATTCGGTCAGACTGGCGACACAGAGTCAGTCCCGGAC--							
AAV5	522	ATCCAGCAGCTGCAAAATCCCAGCCCAACCAGCCTCAAGTTGGGAGCTGATACAATGTCTCGGGGAGGT							
AAV3-3	552	-CCTCAACCTCTCGGAGAACACACAGAGCCCCACAAAGTTGGGATCTAAATACAATGGCTTCAGGCGGT							
AAV4-4	546	-----CCTGAGGATCAACTCCGGAGCCATGTCT-----GATGACAGTGAGATGCGTGCAGCAGCT							
AAV1-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCCCGTGTGGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 46-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCCCGTGTGGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 48-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCCCGTGTGGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 44-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCCCGTGTGGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 43-A	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACACACAGAGGCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAATGGCTGCAGGCGGT							
AAV6-A	552	-CCACAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAACCCCCCGTGTGGGACCTACTACAATGGCTTCAGGCGGT							
hu. 34-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 47-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 29-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 63-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 56-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 45-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 57-B	549	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 35-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 58-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 28-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 51-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 19-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 49-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 52-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							
hu. 13-B	552	-CCCCAGCCTCTCGGACAGCCACAGAGCCCCCTCTGGTCTGGGAACTAAATACGATGGCTACAGGCAGT							

FIG. 3W

AAV2-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.20-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.24-B	552	-CCCCGGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.64-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.27-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.21-B	552	-CCCCGGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.22-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.23-B	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.7-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.61-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
rh.56-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.9-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.54-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.53-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.60-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.55-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.2-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.1-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.18-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.3-C	555	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.25-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.15-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.16-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.11-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.10-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
hu.4-C	552	-CCCAGCCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
rh.54-D	555	-CCTCAACCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
rh.48-D	555	-CCTCAACCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
rh.55-D	555	-CCTCAACCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT
rh.62-D	555	-CCTCAACCTCTCGGACAGCCACCAGCAGCCCCCTCTGGTCTGGAACTAATACGATGGCTACAGGCAGT

FIG. 3X

AAV7-D	555	-CCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAGTGGCTGCAGGCGGT	640
rh. 52-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	650
rh. 51-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	660
hu. 39-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	670
rh. 53-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGCGCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	680
hu. 37-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	690
rh. 43-E	552	-CCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	700
rh. 50-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
rh. 49-E	555	-CCTCAACTTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
rh. 61-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 41-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
rh. 64-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 42-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
rh. 57-E	555	-CCTCAACCTATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 40-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
AAV8-E	555	-CCTCAACCTCTCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
rh. 58-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCAGCAGGCCCCCTCTAGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
rh. 40-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 67-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 17-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCCCCGAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 6-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCCCCGAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 66-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
rh. 38-E	555	-CCTCAACCAATCGGAGAACCAACAGCAGGCCCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAAATGGCTGCAGGCGGT	
hu. 32-F	552	-CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCCGCAGCCCCCTCAGGTCTGGGATCTCTTACAAATGGCTGCAGGTGGT	
AAV9/hu	552	-CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCCGCAGCCCCCTCAGGTCTGGGATCTCTTACAAATGGCTGCAGGTGGT	
hu. 31-F	552	-CCTCAACCAATCGGAGAACCTCCCGCAGCCCCCTCAGGTCTGGGATCTCTTACAAATGGCTGCAGGTGGT	

FIG. 34

AAV3-3 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGGTAATTCCTCAGGAAATGGCATTGCG
AAV4-4 604 GCGGAGCTGCAGTCGAGGGCGACAAGGTGCCGATGGAGTGGGTAATGCCTCGGTTGATTTGGCATTGCG
AAV1-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG
hu.46-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCACTGCG
hu.48-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG
hu.44-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG
hu.43-A 625 GCGCTCCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG
AAV6-A 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATGCCTCAGGAAATTTGGCATTGCG
hu.34-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.47-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.29-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.63-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.56-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.45-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.57-B 619 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAGATTTGGCATTGCG
hu.35-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.58-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGATGGGCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.28-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.51-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.19-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGTATTGCG
hu.49-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.52-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.13-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
AAV2-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.20-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.24-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.64-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.27-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.21-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG
hu.22-B 622 GCGCACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGACGGAGTGGGTAATTCCTCGGAAATTTGGCATTGCG

FIG. 32

hu. 23-B	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGGGCCGACCGGAGTGGGTAATTCCTCGGGAAATGGCCATTGCG
hu. 7-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 61-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCGGAAATGGCCATTGCG
rh. 56-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 9-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 54-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 53-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 60-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 55-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 2-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 1-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 18-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 3-C	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 25-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 15-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 16-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 11-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 10-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 4-C	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 54-D	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 48-D	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 55-D	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 62-D	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
AAV7-D	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 52-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 51-E	625	GGCGGCGCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 39-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 53-E	625	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
hu. 37-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG
rh. 43-E	622	GGCGACCAATGGCAGACAATAACGAGGGTCCGATGGAGTGGTAATTCCTCAGGAAATGGCCATTGCG

FIG. 3AA

rh. 50-E	625	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC	710	720	730	740	750	760	770
rh. 49-E	625	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC						
rh. 61-E	625	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 41-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
rh. 64-E	625	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 42-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
rh. 57-E	625	GGCGGCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 40-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
AAV8-E	625	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
rh. 58-E	625	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
rh. 40-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 67-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 17-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 6-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 66-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
rh. 38-E	625	GGCGTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCAGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 32-F	622	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
AAV9/hu	622	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
hu. 31-F	622	GGCGCACCAATGGCAGACAAATAACGAAGGTGCCACGGAGTGGTAGTTCCCTCGGGAAATTTGGCATTGGC							
AAV5	662							
AAV3-3	692	ATTCCACGTGGATGGGGACAGAGTGTACCAAGTCCACCCGAACTGGGTGCTGCCCACTACAACAA							
AAV4-4	674	ATTCCCAATGGCTGGCGACAGAGTCAATCACCCAGCACCCAGAACCTGGGCCCTGCCCACTTACAACAA							
AAV1-A	692	ATTCCACATGGTGGGGACAGAGTCAATCACCCAGCACCCAGAACCTGGGTCTTGGCCACTACAACAA							
hu. 46-A	692	ATTCCACATGGTGGGGACAGAGTCAATCACCCAGCACCCGACCTGGGCCCTTGGCCACTACAATAA							
hu. 48-A	692	ATTCCACATGGTGGGGACAGAGTCAATCACCCAGCACCCGACCTGGGCCCTTGGCCACTACAATAA							
hu. 44-A	692	ATTCCACATGGTGGGGACAGAGTCAATCACCCAGCACCCGACCTGGGCCCTTGGCCACTACAATAA							
hu. 43-A	695	ATTCCACATGGTGGGGACAGAGTCAATCACCCAGCACCCGACCTGGGCCCTTGGCCACTACAATAA							

FIG. 3AB

AAV6-A	692	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACATGGGCCTTGCCACCTATAACAA
hu.34-B	692	ATTCCACATGGATGGCGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.47-B	692	ATTCCACATGGATGGCGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.29-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.63-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.56-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.45-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.57-B	689	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.35-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.58-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.28-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.51-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.19-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.49-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.52-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.13-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
AAV2-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.20-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.24-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.64-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.27-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.21-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.22-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.23-B	692	ATTCCACATGGATGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.7-C	692	ATTCCAAATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.61-C	692	ATTCCAAATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh.56-C	692	ATTCCAAATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.9-C	692	ATTCCAAATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.54-C	692	ATTCCAAATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu.53-C	692	ATTCCAAATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCCAGCACC	CGGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA

FIG. 3A

hu. 60-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGCACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 55-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 2-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACATACAACAA
hu. 1-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACATACAACAA
hu. 18-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 3-C	695	ATTCCCAATGGCTGGACGACAGAGTCA	TGCCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACATACAACAA
hu. 25-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACAAGCACTCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 15-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCTCTGCCACCTACAATAA
hu. 16-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCTCTGCCACCTACAACAA
hu. 11-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 10-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 4-C	692	ATTCCCAATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 54-D	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 48-D	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 55-D	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 62-D	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
AAV7-D	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 52-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 51-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 39-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 53-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 37-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 43-E	692	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 50-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 49-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 61-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 41-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 64-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 42-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 57-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGTCA	TACCACCAGACCCCGAACCTGGGCCCTGCCACCTACAACAA

FIG. 3A

hu. 40-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
AAV8-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 58-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 40-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 67-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 17-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 6-E	695	ATTCCGATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 66-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
rh. 38-E	695	ATTCCACATGGCTGGCGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 32-F	692	ATTCCCAATGGCTGGGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
AAV9/hu	692	ATTCCCAATGGCTGGGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA
hu. 31-F	692	ATTCCCAATGGCTGGGGACAGAGT	CATCACCACCAGCACCCGGAACTTGGGCCCTGCCACCTACAACAA

AAV5	732	810	820	830	840
AAV3-3	762	CCACAGTACCCGAGAGATCAAAGC	---GGCTCCGTCCGACGGAGCAACGCCAACGGCCACTTTGGATAC			
AAV4-4	744	CCATCTACAAGCAAATCTCC	-----AGCCAATCAGGAGCTTCAAACGACAAACCCTACTTTGGCTAC			
AAV1-A	762	CCACCTTACAAGCGACTCGGA	-----GAGAGCCTGCAGTCCAACACCTACAACGGATT			
hu. 46-A	762	CCACCTTACAAGCAAATCTCCAGT	---GCTTCAACGGGGGCCAGCAACGCAACCCACTACTTCGGCTAC			
hu. 48-A	762	CCACCTTACAAGCAAATCTCCAGT	---GCTTCAACGGGGGCCAGCAACGCAACCCACTACTTCGGCTAC			
hu. 44-A	762	CCACCTTACAAGCAAATCTCCAGT	---GCTTCAACGGGGGCCAGCAACGCAACCCACTACTTCGGCTAC			
hu. 43-A	765	CCACCTTACAAGCAAATCTCCAGT	---GCTTCAACGGGGGCCAGCAACGCAACCCACTACTTCGGCTAC			
AAV6-A	762	CCACCTTACAAGCAAATCTCCAGT	---GCTTCAACGGGGGCCAGCAACGCAACCCACTACTTCGGCTAC			
hu. 34-B	762	CCACCTTACAAGCAAATTTCC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACATCACTACTTTGGCTAC			
hu. 47-B	762	CCACCTTACAAGCAAATTTCC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACATCACTACTTTGGCTAC			
hu. 29-B	762	CCATCTGACAAGCAAATATCC	-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGCAATCACTACTTTGGCTAC			
hu. 63-B	762	CCACCTTACAAGCAAGATTTCC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAACGACAAACCCTACTTTGGCTAC			
hu. 56-B	762	CCACCTTACAAGCAAGATTTCC	-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGCAACCCACTACTTTGGCTAC			
hu. 45-B	762	CCACCTTACAAGCAAATTTCC	-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACATCACTACTTTGGCTAC			

FIG. 3AE

hu. 57-B	759	CCACCTCTACAAGCAGAAATTTCC-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAATGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 35-B	762	CCACCTCTACAAGCAAAATTTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 58-B	762	CCATCTGTACAAGCAGAAATTTCC-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 28-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATTTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 51-B	762	CCACCTCTACAAGCAAAATTTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 19-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATTTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 49-B	762	CCATCTGTACAAGCAGATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 52-B	762	CCACCTCTACAAGCAAAATTTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAACGACAATCACTACTTTGGCTAC
hu. 13-B	762	CCATCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
AAV2-B	762	CCACCTCTACAAGCAAAATTTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 20-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 24-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATTTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 64-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 27-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 21-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 22-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 23-B	762	CCATCTGTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 7-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCA-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 61-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
rh. 56-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCA-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 9-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAGTCTGGAGCCAGCAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 54-C	762	CCACCTTTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 53-C	762	CCACCTTTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 60-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 55-C	762	CCACCTTTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 2-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 1-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 18-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 3-C	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC
hu. 25-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAACGACAACCACACTACTTTGGCTAC

FIG. 3A-F

hu. 15-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAAGCAAAACGACAACCCACTACTTTGGCTAC
hu. 16-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCAAAAGCAAAACGACAACCCACTACTTTGGCTAC
hu. 11-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAAGCCTCGAAGCAGACAACCCACTACTTTGGCTAC
hu. 10-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAAGCCTCGAAGCAGACAACCCACTACTTTGGCTAC
hu. 4-C	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCC-----AGCCAATCAGGAGCCTCGAAGCCTCGAAGCAGACAACCCACTACTTTGGCTAC
rh. 54-D	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACCAACGACAACAGTCTACTTCGGCTAC
rh. 48-D	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACCAACGACAACAGTCTACTTCGGCTAC
rh. 55-D	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACCAACGACAACAGTCTACTTCGGCTAC
rh. 62-D	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAGT---CAGTCAGCAGGTAGCACCACCAACGACAACAGTCTACTTCGGCTAC
AAV7-D	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAGT---GAAACTGCAGGTAGTACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 52-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 51-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 39-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 53-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 37-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAATGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 43-E	762	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 50-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 49-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 61-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 41-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAATGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 64-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAATGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 42-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGCGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 57-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAATGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 40-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAATGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
AAV8-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 58-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACCTCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
rh. 40-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAATGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 67-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAATGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 17-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC
hu. 6-E	765	CCACCTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACATCGGAGGAGGAGCACCACCAACGACAACCCACTACTTCGGCTAC

FIG. 3A

hu. 52-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 13-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 AAV2-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 20-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 24-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 64-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 27-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 21-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 22-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 23-B 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 7-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 61-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 rh. 56-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 9-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 54-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 53-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 60-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 55-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 2-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 1-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 18-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 3-C 829 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 25-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 15-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 16-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 11-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 10-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 hu. 4-C 826 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAAAGAC
 rh. 54-D 832 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAGCGAC
 rh. 48-D 832 AGCACCCCTTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATCCACTGCCACTTTTACCACCGTGACTGGCAGCGGGC

FIG. 3A1

rh. 55-D	832	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGTCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 62-D	832	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGTCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
AAV7-D	832	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 52-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 51-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 39-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 53-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 37-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 43-E	832	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 50-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 49-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 61-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 41-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 64-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 42-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 57-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 40-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
AAV8-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 58-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 40-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 67-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 17-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 6-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTAAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 66-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
rh. 38-E	835	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 32-F	832	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
AAV9/hu	832	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920
hu. 31-F	832	AGCACCCCCTGGGGGTATTTGACTTCAACAGATTCACACTGCCACTTCTCACCCACCGTGACTGGCAGCGGC	920

FIG. 3A

AAV5	869	TCATCAACAACACTACTGGGGCTTCAGACCCCGGTCCCTCAGAGTCAAAATCTTCAACATTCAAAGTCAAAGA
AAV3-3	896		TCATTAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAAACTCAGCTTCAAGCTCTTCAACATCCAAAGTTAGAGG
AAV4-4	869		TCATCAACAACAACACTGGGGCATGCGACCCAAGCCATGCGGGTCAAAAATCTTCAACATCCAGGTCAAAGGA
AAV1-A	899		TCATCAACAACAATTTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATCCAAAGTCAAAGGA
hu. 46-A	899		TCATCAACAACAATTTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATCCAAAGTCAAAGGA
hu. 48-A	899		TCATCAACAACAATTTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATCCAAAGTCAAAGGA
hu. 44-A	899		TCATCAACAACAATTTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATCCAAAGTCAAAGGA
hu. 43-A	902		TCATCAACAACAATTTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATCCAAAGTCAAAGGA
AAV6-A	899		TCATCAACAACAATTTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATCCAAAGTCAAAGGA
hu. 34-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 47-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 29-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 63-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 56-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 45-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 57-B	893		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 35-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 58-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 28-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 51-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 19-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 49-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 52-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 13-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
AAV2-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 20-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 24-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 64-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA
hu. 27-B	896		TCATCAACAACAACACTGGGGATTCGGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAACCTTCAAACATTCAAAGTCAAAGA

FIG. 3AK

hu. 21-B	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 22-B	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 23-B	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAGCTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 7-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 61-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 56-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 9-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 54-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 53-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 60-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 55-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 2-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 1-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 18-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 3-C	899	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 25-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 15-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 16-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 11-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 10-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 4-C	896	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 54-D	902	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 48-D	902	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 55-D	902	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 62-D	902	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
AAV7-D	902	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 52-E	905	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 51-E	905	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
hu. 39-E	905	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA
rh. 53-E	905	TCATCAACAACAACCTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTTTAACATTTCAAGTCAAAGA

FIG. 3AL

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

FIG. 3AN

hu. 54-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 53-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 60-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 55-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 2-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 1-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 18-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 3-C 969 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 25-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 15-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 16-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 11-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 10-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 4-C 966 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 54-D 972 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 48-D 972 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 55-D 972 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 62-D 972 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 AAV7-D 972 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 52-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 51-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 39-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 53-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 37-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 43-E 972 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 50-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 49-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 61-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 hu. 41-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC
 rh. 64-E 975 GGTACGCAGAAATGACGGTACGACGACGATGCCAAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTGTTTACTGAC

Fig. 3A0

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

FIG. 3A0

hu. 3-C	1039	TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCGGGACG
hu. 25-C	1036	TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCGGGACG
hu. 15-C	1036	TCGGGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCAGACG
hu. 16-C	1036	TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCAGACG
hu. 11-C	1036	TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCGGGACG
hu. 10-C	1036	TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCGGGACG
hu. 4-C	1036	TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCGGGACG
rh. 54-D	1042	TCGGAGTACCAGCTCCCGTACGTCCCGGGCTCGGCGCATCAAGGATGCCTCCCGCCGTTCCAGCGGGACG
rh. 48-D	1042	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 55-D	1042	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 62-D	1042	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
AAV7-D	1042	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 52-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 51-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
hu. 39-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 53-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
hu. 37-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 43-E	1042	TCGGAGTACCAGCTGCCGTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 50-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 49-E	1045	TCGGAGTACCAGCTGCCGTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 61-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
hu. 41-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 64-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
hu. 42-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 57-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
hu. 40-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
AAV8-E	1045	TCGGAGTACCAGCTGCCGTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 58-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
rh. 40-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG
hu. 67-E	1045	TCGGAAATACCAGCTGCCCTACGTCCCTCGGCTCCGACACCAAGGGCTGCCTCCGTTCCCGGGCCGACG

Fig. 3A

hu. 17-E	1045	TCGGAATACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGGCACCAGGGCTGCCGGCCTCCGTCCCGGGCGGACG	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
hu. 6-E	1045	TCGGAATACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGGCACCAGGGCTGCCGGCCTCCGTCCCGGGCGGACG							
hu. 66-E	1045	TCGGAATACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGGCACCAGGGCTGCCGGCCTCCGTCCCGGGCGGACG							
rh. 38-E	1045	TCGGAATACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGGCACCAGGGCTGCCGGCCTCCGTCCCGGGCGGACG							
hu. 32-F	1042	TCAGACTATCAGTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGGCACCAGGGCTGCCGGCCTCCGTCCCGGGCGGACG							
AAV9/hu	1042	TCAGACTATCAGTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGGCACCAGGGCTGCCGGCCTCCGTCCCGGGCGGACG							
hu. 31-F	1042	TCAGACTATCAGTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGGCACCAGGGCTGCCGGCCTCCGTCCCGGGCGGACG							
AAV5	1079	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
AAV3-3	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
AAV4-4	1079	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
AAV1-A	1109	TGTTTCATGATTCGGCAATACGGCTACCTGACGCTCAACAATGGC--AGCCAAGCCCGTGGGACG							
hu. 46-A	1109	TGTTTCATGATTCGGCAATACGGCTACCTGACGCTCAACAATGGC--AGCCAAGCCCGTGGGACG							
hu. 48-A	1109	TGTTTCATGATTCGGCAATACGGCTACCTGACGCTCAACAATGGC--AGCCAAGCCCGTGGGACG							
hu. 44-A	1109	TGTTTCATGATTCGGCAATACGGCTACCTGACGCTCAACAATGGC--AGCCAAGCCCGTGGGACG							
hu. 43-A	1112	TGTTTCATGATTCGGCAATACGGCTACCTGACGCTCAACAATGGC--AGCCAAGCCCGTGGGACG							
AAV6-A	1109	TGTTTCATGATTCGGCAATACGGCTACCTGACGCTCAACAATGGC--AGCCAAGCCCGTGGGACG							
hu. 34-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 47-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 29-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 63-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 56-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 45-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 57-B	1103	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 35-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 58-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 28-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							
hu. 51-B	1106	TCATTACGCTGCCGACGTACGGTTACCGGACGCTGAACCGCGAC--AACACAGANAATCCCCACCCGAGAG							

FIG. 346

hu.19-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.49-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.52-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAGCAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.13-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 AAV2-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.20-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.24-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.64-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.27-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.21-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.22-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.23-B 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.7-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.61-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 rh.56-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.9-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.54-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.53-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.60-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.55-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.2-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.1-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.18-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.3-C 1109 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.25-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.15-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.16-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.11-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.10-C 1106 TCTTCACGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG
 hu.4-C 1106 TCTTCATGGTGCCACACAGTATGGATACCTCACCCCTGAACAACGGG-----AGTCAGGCGGGTAGGACG

FIG. 3A

rh. 54-D	1112	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGCCAATCGGTGGGACG
rh. 48-D	1112	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGCCAATCGGTGGGTGCG
rh. 55-D	1112	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGCCAATCGGTGGGTGCG
rh. 62-D	1112	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGCCAATCGGTGGGTGCG
AAV7-D	1112	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGC-----AGTCAGTCTGTGGGACG
rh. 52-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 51-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
hu. 39-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 53-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
hu. 37-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCGTAGGCCG
rh. 43-E	1112	TGTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 50-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 49-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 61-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
hu. 41-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCGTAGGCCG
rh. 64-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
hu. 42-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 57-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
hu. 40-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCGTAGGCCG
AAV8-E	1115	TGTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 58-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGT-----AGTCAGGCCGTGGGACG
rh. 40-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCGTAGGCCG
hu. 67-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCCGTGGGCCG
hu. 17-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCCGTGGGCCG
hu. 6-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAACGGC-----AGTCAGGCCGTGGGCCG
hu. 66-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCGTAGGCCG
rh. 38-E	1115	TCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAATGGA-----AGTCAAGCCGTAGGCCG
hu. 32-F	1112	TTTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTATCTGACGCTTAATGATGG-----AGCCAGGCCGTGGGTGCG
AAV9/hu	1112	TTTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTATCTGACGCTTAATGATGGA-----AGCCAGGCCGTGGGTGCG
hu. 31-F	1112	TTTTTCATGATTCCTCAGTACGGGTATCTGACGCTTAATGATGGA-----GGCCAGGCCGTGGGTGCG

FIG. 3AU

	1200	1210	1220	1230	1240	1250	1260
AAV5						
AAV3-3	1146	GAGCAGCTTCTGCTGAGTACTTCCAGCAAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTGAGTTTACC					
AAV4-4	1167	CTCATCCTTTTACTGCCTGGAGTACTCCCTCGCAGATGCTAAGGACTGGAATAAATCCCAATTCAGC					
AAV1-A	1149	AAATGCCTTCTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCGCAGATGCTGGGACTGGCAACAACCTTGAAATTCAG					
hu.46-A	1170	TTCAATCCTTTTACTGCCTGGAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.48-A	1170	TTCAATCCTTTTACTGCCTGGAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.44-A	1170	TTCAATCCTTTTACTGCCTGGAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.43-A	1173	TTCAATCCTTTTACTGCCTGGAATATTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGCAACAACCTTACCTTCAGC					
AAV6-A	1170	GTCATCCTTTTACTGCCTGGAATATTTCCCATCGCAGATGCTGAGAACGGGCAATAAATTTACCTTCAGC					
hu.34-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.47-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.29-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTAGGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.63-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.56-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGCACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.45-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.57-B	1164	CTCTTCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTTCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.35-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.58-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.28-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTAGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.51-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.19-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.49-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.52-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCCCGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.13-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
AAV2-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTGCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.20-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					
hu.24-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCCTGGAGTACTTTCCTTCTCAGATGCTTCGTACCGGAAACAACCTTACCTTCAGC					

FIG. 3A

hu. 64-B	1167	CTCTTCATTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 27-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 21-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 22-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGAGCTTCCGTAACCGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 23-B	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 7-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 61-C	1167	CTCTTCATTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
rh. 56-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTTCCGTAACCGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 9-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 54-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 53-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 60-C	1167	CTCTTCATTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTCAATTCAGC
hu. 55-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 2-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 1-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 18-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 3-C	1170	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 25-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 15-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 16-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 11-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 10-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
hu. 4-C	1167	CTCTTCCTTTTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGCGTACCCGGAAACAACCTTTACCTTCAGC
rh. 54-D	1173	TTCAATCCTTCTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGTAACAACCTTACCTTCAGT
rh. 48-D	1173	TTCCCTTTTCTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGTAACAACCTTACCTTCAGC
rh. 55-D	1173	TTCCCTTTTCTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGTAACAACCTTACCTTCAGC
rh. 62-D	1173	TTCCCTTTTCTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGTAACAACCTTACCTTCAGC
AAV7-D	1173	TTCCCTTTTCTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGTAACAACCTTACCTTCAGC
rh. 52-E	1176	TTCCCTTTTCTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGTAACAACCTTACCTTCAGC
rh. 51-E	1176	TTCCCTTTTCTACTGCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAGATGCTGAGAACGGGTAACAACCTTACCTTCAGC

FIG. 3AW

hu. 46-A 1240 TACACCTTTGAGGAAAGTGCCTCTCCACAGCAGCTGCGGCGCACAGCCAGAGCCTGGACC GGCTGATGAATC
 hu. 48-A 1240 TACACCTTTGAGGAAAGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGGCACAGCCAGAGCCTGGACC GGCTGATGAATC
 hu. 44-A 1240 TACACCTTTGAGGAAAGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGGCACAGCCAGAGCCTGGACC GGCTGATGAATC
 hu. 43-A 1243 TACACCTTTGAGGAAAGTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGGCACAGCCAGAGCCTGGACC GGCTGATGAATC
 AAV6-A 1240 TACACCTCGAGGACGTGCCCTTTCCACAGCAGCTACGGGCACAGCCAGAGCCTGGACC GGCTGATGAATC
 hu. 34-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGCCC GTCTCATGAATC
 hu. 47-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 29-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 63-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 56-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGTCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 45-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 57-B 1234 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGTCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 35-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGCCC GTCTCATGAATC
 hu. 58-B 1237 TACACCTTTGAGGATGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 28-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 51-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 19-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGTCACAGCCCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 49-B 1237 TACACCTTTGAGGATGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 52-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 13-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 AAV2-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 20-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGTCACAGCCCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 24-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGTCACAGCCCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 64-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGCCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 27-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGTCACAGCCCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 21-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGTCACAGCCCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 22-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGTCACAGCCCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 23-B 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCATAGCAGCTACGGTCACAGCCCAAAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 7-C 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC
 hu. 61-C 1237 TACACCTTTGAGGACGTTGCCTTTCCACAGCAGCTACGGTCACAGCCAGAGTCTGGACC GTCTCATGAATC

Fig. 3AY

rh. 56-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 9-C 1237 TACACCTTTGAGGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGACCGGCTGATGAATC
 hu. 54-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGGGTTTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 53-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 60-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 55-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 2-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 1-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 18-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 3-C 1240 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 25-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 15-C 1237 TACACCTTTGAAGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 16-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 11-C 1237 TACACTTTGAGGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 10-C 1237 TACACTTTGAGGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 4-C 1237 TACACTTTGAAGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 54-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 48-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 55-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 62-D 1243 TACACCTTCGAGGACGTTCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 AAV7-D 1243 TACAGCTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 52-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 51-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 39-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 53-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 hu. 37-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 43-E 1243 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 50-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 49-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC
 rh. 61-E 1246 TACACTTTCGAGGACGTTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCTCACAGCCAGAGTCTGGATCGGCTGATGAATC

Fig. 3A2

hu. 41-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC	1340	1350	1360	1370	1380	1390	1400
rh. 64-E	1246	TACACTTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACCGCCACAGCCAGAGTTTGGACAGGCTGATGAATC							
hu. 42-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
rh. 57-E	1246	TACACTTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACCGCCACAGCCAGAGTTTGGACAGGCTGATGAATC							
hu. 40-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
AAV8-E	1246	TACACTTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACCGCCACAGCCAGAGTTTGGACAGGCTGATGAATC							
rh. 58-E	1246	TACACTTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
rh. 40-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
hu. 67-E	1246	TACACCTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
hu. 17-E	1246	TACCAGTTGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACCGCCATAGCCAAAGCCTGGACCGGCTGATGAATC							
hu. 6-E	1246	TACCAGTTGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACCGCCATAGCCAAAGCCTGGACCGGCTGATGAATC							
hu. 66-E	1246	TACACTTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
rh. 38-E	1246	TACACTTTCGAGGACGTGCCCTTCCACAGCAGCTACGCACACAGCCAGAGCTTGGACCGACTGATGAATC							
hu. 32-F	1243	TACGAGTTTGAGAACGTACCTTCCATAGCAGCTACGCTCACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATC							
AAV9/hu	1243	TACGAGTTTGAGAACGTACCTTCCATAGCAGCTACGCTCACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATC							
hu. 31-F	1243	TACGAGTTTGAGAACGTACCTTCCATAGCAGCTACGCTCACAGCCAAAGCCTGGACCGACTAATGAATC							
AAV5	1286	CGCTGGTGGACCCAGTACTGTACCGCTTCGTGAGCACAAT							
AAV3-3	1307	CTCTVATTGATCAGTATCTGTACTACCTGAACAGAACGCAAGGAACAACCTCTGGAACAACCAACCAATC							
AAV4-4	1289	CTCTCATCGACCCAGTACCTGTGGGACTGCAATCGACCACCCGGAACCAACCTGATGATGCCGGGACTGC							
AAV1-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA--AATCAGTCCGGAAGTGCCCAAAACAA							
hu. 46-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA--AATCAGTCCGGAAGTGCCCAAAACAA							
hu. 48-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA--AATCAGTCCGGAAGTGCCCAAAACAA							
hu. 44-A	1310	CTCTCATCGACCAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA--AATCAGTCCGGAAGTGCCCAAAACAA							
hu. 43-A	1313	CTCTCATCGTCCAAATACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAA--AATCAGTCCGGAAGTGCCCAAAACAA							
AAV6-A	1310	CTCTCATCGACCCAGTACCTGTATTACCTGAACAGAACTCAG--ACTCCAAGTGGAAACCCACCGCAGTC							
hu. 34-B	1307	CTCTCATCGACCCAGTACCTGTATTACTTGAGCAGAAACAAAC--ACTCCAAGTGGAAACCCACCGCAGTC							
hu. 47-B	1307	CTCTCATCGACCCAGTACCTGTATTACTTGAGCACAACAAAC--ACTCCAAGTGGAAACCCACCGCAGTC							

FIG. 35A

hu. 29-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 63-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 56-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACTACGCAGTC
 hu. 45-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGTGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 57-B 1304 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACTACGCAGTC
 hu. 35-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 58-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 28-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 51-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGTGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 19-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGATGTC
 hu. 49-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 52-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGTGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 13-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 AAV2-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGTGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 20-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGATGTC
 hu. 24-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGATGTC
 hu. 64-B 1307 CTCTCGTCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGCAGTC
 hu. 27-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGATGTC
 hu. 21-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGATGTC
 hu. 22-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGATGTC
 hu. 23-B 1307 CTCTCATCGACCAGTACCTGTATTACTTGTAGCAGAACAAAC---ACTCCAAGCGGAAACCCACCACCGATGTC
 hu. 7-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTC
 hu. 61-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAAGACACAAA---ACAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTC
 rh. 56-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAACACAAA---TCAAATAGTGGAGTCTTTCAGCAGTC
 hu. 9-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAAGACACAAA---TCAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTC
 hu. 54-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTAAACAGAACACAAA---ACAGCTAGTGGAACT---CAGCAGTC
 hu. 53-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTAAACAGAACACAAA---ACAGCTAGTGGAACT---CAGCAGTC
 hu. 60-C 1307 CTCTGGTCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAAGACACAAA---ACAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTC
 hu. 55-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTAAACAGAACACAAA---ACAGCTAGTGGAACT---CAGCAGTC
 hu. 2-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTACTTGAACAAAGACACAAA---ACAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTC

Fig. 3BB

hu. 1-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 18-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTATATTTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 3-C 1310 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 25-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 15-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 16-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---TCAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 11-C 1307 CTCTGATCGACCAGTATCTATATTTATCTGAACAGGACACAAA---TCAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 10-C 1307 CTCTGATCGACCAGTATCTATATTTATCTGAACAGGACACAAA---TCAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 hu. 4-C 1307 CTCTGATCGACCAGTACCTGTATTATCTGAACAAGACACAAA---ACAAAATAGTGGAACTCTTTCAGCAGTCC
 rh. 54-D 1313 CCTCATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCTAGAACACAGAGTAACTCCAGGAGGCACATCTGGCAATCG
 rh. 48-D 1313 CTCTTATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCTAGAACACAGAGCAACCGCAGGAGGCACAGCTGGCAATCG
 rh. 55-D 1313 CTCTTATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCTAGAACACAGAGCAACCGCAGGAGGCACAGCTGGCAATCG
 rh. 62-D 1313 CTCTTATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCTAGAACACAGAGCAACCGCAGGAGGCACAGCTGGCAATCG
 AAV7-D 1313 CCTCATCGACCAGTACCTGTATTACCTGGCTAGAACACAGAGTAACTCCAGGAGGCACAGCTGGCAATCG
 rh. 52-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGGCCAGAAACACAGAGTAACTCCAGGAGGCACAGCTGGCAATCG
 rh. 51-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 hu. 39-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 hu. 39-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 rh. 53-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 hu. 37-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCCA
 rh. 43-E 1313 CTCTGATTGACCAGTACCTGTACTACTTGTCTCGGACTCAAAACA---ACAGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 rh. 50-E 1316 CTCTCGTCCAGTACCTGTACTACTTGTCTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 rh. 49-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTGTCTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 rh. 61-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTGTCTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 hu. 41-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCCA
 rh. 64-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTGTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 hu. 42-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCCA
 rh. 57-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTGTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA
 hu. 40-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACTCAAGGTACCCCA
 AAV8-E 1316 CTCTGATTGACCAGTACCTGTACTACTTGTCTCGGACTCAAAACA---ACAGGAGGCACAGCGGGAAATACGCCA
 rh. 58-E 1316 CTCTCATCGACCAGTACCTGTACTACTTGTCAAGAACTCCAGTCT---ACGGGAGGCACAGCGGGAAACCCCA

Fig. 3BC

```

1316 CTCTCATCGACCAGTACTGTACTACTTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACCTCAAGGTACCCCA
rh. 40-E
1316 CTCTCATCGACCAGTACTGTACTACTTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACCTCAAGGTACCCCA
hu. 67-E
1316 CCCTCATCGACCAGTACTGTACTACTACCTGTCTCGACTCAGTCC---ACGGGAGGTACCCGAGGAACTCA
hu. 17-E
1316 CCCTCATCGACCAGTACTGTACTACTACCTGTCTCGACTCAGTCC---ACGGGAGGTACCCGAGGAACTCA
hu. 6-E
1316 CTCTCATCGACCAGTACTGTACTACTTATCCAGAACTCGGTCC---ACAGGAGGAACCTCAAGGTACCCCA
hu. 66-E
1316 CTCTCATCGACCAGTACTGTACTACTTATCCAGAACTCAGTCC---ACAGGAGGAACCTCAAGGTACCCCA
rh. 38-E
1313 CACTCATCGACCAGTACTGTACTACTCTCAAAGACTATTAACGGTCTTGA-----CAGAAATCAACA
hu. 32-F
1313 CACTCATCGACCAGTACTGTACTACTCTCAAAGACTATTAACGGTCTTGA-----CAGAAATCAACA
AAV9/hu
1313 CACTCATCGACCAGTACTGTACTACTCTCAAAGACTATTAACGGTCTTGA-----CAGAAATCAACA
hu. 31-F
1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470
.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|
1335 CGGAGTCCAGTTCAACAAGAACCCTGGCCGGGAGAVACGCCAACCTACAAAAAATGGTTCCTCCGGGGCC
AAV5
1377 ACGGCTGCTTTTAGCCAGGCTGGGCTCAGTCTATGTCTTTCAGGCCAGAAATGGCTACCTGGGCC
AAV3-3
1359 CACCACCAACTTACCAAGCTGCGGCTACCAACTTTTCCAACCTTAAAAAGAACTGGCTGCCCGGGCT
AAV4-4
1377 GGACTTGTCTGTAGCCGCTGGGCTCCAGCTGGCATGTCTGTTGAGCCCAAAAACCTGGCTACCTGGACCC
AAV1-A
hu. 46-A
1377 GGACTTGTCTGTAGCCGCTGGGCTCCAGCTGGCATGTCTGTTGAGCCCAAAAACCTGGCTACCTGGACCC
hu. 48-A
1377 GGACTTGTCTGTAGCCGCTGGGCTCCAGCTGGCATGTCTGTTGAGCCCAAAAACCTGGCTACCTGGACCC
hu. 44-A
1377 GGACTTGTCTGTAGCCGCTGGGCTCCAGCTGGCATGTCTGTTGAGCCCAAAAACCTGGCTACCTGGACCC
hu. 43-A
1380 GGACTTGTCTGTAGCCGCTGGGCTCCAGCTGGCATGTCTGTTGAGCCCAAAAACCTGGCTACCTGGACCC
AAV6-A
1377 GGACTTGTCTGTAGCCGCTGGGCTCCAGCTGGCATGTCTGTTGAGCCCAAAAACCTGGCTACCTGGACCC
hu. 34-B
1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 47-B
1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 29-B
1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 63-B
1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 56-B
1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 45-B
1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 57-B
1371 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 35-B
1374 AAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC
hu. 58-B
1374 CAGGCTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGGACCACTYAGGAACCTGGCTTCCTGGACCC

```

FIG. 3B

hu. 28-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCAGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 51-B 1374 AAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 19-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 49-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 52-B 1374 AAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 13-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 AAV2-B 1374 AAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCGAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 20-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 24-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 64-B 1374 AAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 27-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 21-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 22-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 23-B 1374 CAGGCTTCAGTTTCTCAGGCCGGAGCAAGTGACATTCGGACCAGTCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCC
 hu. 7-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGTCAAGTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTACTGGACCT
 hu. 61-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTACTGGACCT
 rh. 56-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGTCAAGTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTACTGGACCT
 hu. 9-C 1374 TAGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCT
 hu. 54-C 1371 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 53-C 1371 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 60-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 55-C 1371 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 2-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 1-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 18-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 3-C 1377 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 25-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 15-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 16-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC
 hu. 11-C 1374 TAGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCACCCAGCATGTCTTTCAAGCTAAAAACTGGCTGGACCC

Fig. 3BE

hu. 10-C 1374 TAGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCAGCATGTCTCTTCAAGCTAAAAAAGTGGCTGGACCT
 hu. 4-C 1374 TCGGCTACTGTTTAGCCAAAGCTGGACCCAAACCAACATGTCTCTTCAAGCTAAAAAAGTGGCTGGACCT
 rh. 54-D 1383 GGAACCTGCAGTTTACAGGGGGGCTTCCACCATGGCCAAAGCCAAAGAACTGGTTACCTGGACCT
 rh. 48-D 1383 GGAACCTGCAGTTTATCAGGGGGGCTTACCACCATGGCCAAAGCCAAAGAACTGGCTGGACCT
 rh. 55-D 1383 GGAACCTGCAGTTTATCAGGGGGGCTTACCACCATGGCCAAAGCCAAAGAACTGGCTGGACCT
 rh. 62-D 1383 GGAACCTGCAGTTTATCAGGGGGGCTTACCACCATGGCCAAAGCCAAAGAACTGGCTGGACCT
 AAV7-D 1383 GGAACCTGCAGTTTACCAGGGGGGCTTCAACTATGGCCAAAGCCAAAGAACTGGTTACCTGGACCT
 rh. 52-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 rh. 51-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 hu. 39-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 rh. 53-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 hu. 37-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 rh. 43-E 1380 GACTCTGGGCTTACGCCAAGGTGGGCTTAATACAATGGCCAATCAGGCCAAAGAACTGGCTGCCAGGACCT
 rh. 50-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 rh. 49-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 rh. 61-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 hu. 41-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTACCTGGACCT
 rh. 64-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 hu. 42-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTGGACCT
 rh. 57-E 1383 GCAGTTGCTGTCTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 hu. 40-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTGGACCT
 AAV8-E 1383 GACTCTGGGCTTACGCCAAGGTGGGCTTAATACAATGGCCAATCAGGCCAAAGAACTGGCTGCCAGGACCT
 rh. 58-E 1383 GCAGCTGCTGTTTTCAGGGGGGCTTAGCAACATGTCCGCTCAGGCCAGAAACTGGCTGGACCT
 rh. 40-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTGGACCT
 hu. 67-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTGGACCT
 hu. 17-E 1383 GCAGTTGCTATTTTCAGGGGGGCTTAACAATGTCCGCTCAGGCCAAAGAACTGGCTACCCGGGCT
 hu. 6-E 1383 GCAGTTGCTATTTTCAGGGGGGCTTAACAATGTCCGCTCAGGCCAAAGAACTGGCTACCCGGGCT
 hu. 66-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTGGACCT
 rh. 38-E 1383 GCAATTTGTTATTTTCAGAGCTGGGCTGCAAAACATGTCCGCTCAGGCTAAGAACTGGCTGGACCT
 hu. 32-F 1377 AACGCTAAAAATTCAGCGTGGCCGGACCCAGCAACATGGCTGTCCAGGGGAAGAACTACATACCTGGACCT

Fig. 3B4

hu.20-B 1444 TGTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACAAACAGTGATT
 hu.24-B 1444 TGTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACAAACAGTGATT
 hu.64-B 1444 TGTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACATCTGCGGATAAC-----AACAAACAGTGAAT
 hu.27-B 1444 TGTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACAAACAGTGATT
 hu.21-B 1444 TGTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACAAACAGTGATT
 hu.22-B 1444 TGTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACAAACAGTGATT
 hu.23-B 1444 TGTACCGCCAGCAGCGAGTATCAAAGACAGCTGCGGACAAC-----AACAAACAGTGATT
 hu.7-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.61-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 rh.56-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.9-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGCTTTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.54-C 1441 TGTATCGCCAGCAGCGTTTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.53-C 1441 TGTATCGCCAGCAGCGTTTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.60-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.55-C 1441 TGTATCGCCAGCAGCGTTTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.2-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.1-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.18-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.3-C 1447 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAACTGCAACT
 hu.25-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.15-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.16-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.11-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTCTTTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.10-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTCTTTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 hu.4-C 1444 TGCTACAGACAGCAGCGTCTGTCAAAGCAGGCAACGACAAC-----AACAAACAGCAACT
 rh.54-D 1453 TGCTCCGGCAACAAAGAGTTTCCAAAACACTGGATCAAAC-----AACAAACAGCAACT
 rh.48-D 1453 TGCTCCGGCAACAAAGAGTCTCCAAGACGCTGGATCAAAC-----AACAAACAGCAACT
 rh.55-D 1453 TGCTCCGGCAACGAAGAGTCTCCAAGACGCTGGATCAAAC-----AACAAACAGCAACT
 rh.62-D 1453 TGCTCCGGCAACAAAGAGTCTCCAAGACGCTGGATCAAAC-----AACAAACAGCAACT
 AAV7-D 1453 TGCTCCGGCAACAAAGAGTCTCCAAAACGCTGGATCAAAC-----AACAAACAGCAACT

FIG. 3BH

rh. 52-E	1453	TGCTACAGACAGAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC	1550	1560	1570	1580	1590	1600	1610
rh. 51-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC						
hu. 39-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
rh. 53-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
hu. 37-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTACGACACTGTCGAAAAAC							
rh. 43-E	1450	TGTTACCGCCAAACAACCGGCTCTCAACGACAACCGGCAAAAAC							
rh. 50-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
rh. 49-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
rh. 61-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
hu. 41-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTTACGACACTGTCGAAAAAC							
rh. 64-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
hu. 42-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTTACGACACTGTCGAAAAAC							
rh. 57-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
hu. 40-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTTACGACACTGTCGAAAAAC							
AAV8-E	1453	TGTTACCGCCAAACAACCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
rh. 58-E	1453	TGCTACAGACAGCAGCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
rh. 40-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTTACGACACTGTCGAAAAAC							
hu. 67-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTTACGACACTGTCGAAAAAC							
hu. 17-E	1453	TGCTACCGGCAGCAACCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
hu. 6-E	1453	TGCTACCGGCAGCAACCGGCTCCACGACTGTCGAAAAAC							
hu. 66-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTTACGACACTGTCGAAAAAC							
rh. 38-E	1453	TGCTACCGGCAGCAGCGGAGTCTTACGACACTGTCGAAAAAC							
hu. 32-F	1447	AGTACCGGACAACAACCGTGTCTCAACCCTGTGACTCAAAAAC							
AAV9/hu	1447	AGTACCGGACAACAACCGTGTCTCAACCCTGTGACTCAAAAAC							
hu. 31-F	1447	AGCTACCGGACAACAACCGTGTCTCAACCCTGTGACTCAAAAAC							
AAV5	1460	GCGCCTTCGCCACGACCAATAGGATGGAGCTCGAGGGCCCGGAGTTACCAGGTGCCCCCGCAGCCGGAACGG						
AAV3-3	1502	TTCCTTGGACAGCGGCCAGCAAATATCATCTCAATGSCCGGACTCGCTGGTGAATCCAGGACCAGCTAT							

FIG. 3BI

AAV4-4 1499 GTCATCAAAATACGAGACGCACAGCACCTCTGGACGGAAAGATGGAGTGCCTGACCCCGGACCTCCAAT
AAV1-A 1502 TTACCTGGACTGGTGTCTCAAAATATAAACCCTCAATGGCGTGAATCCATCATCAACCCTGGCACCTGCTAT
hu.46-A 1502 TTACCTGGACTGGTGTCTCAAAATATAAACCCTCAATGGCGTGAATCCATCATCAACCCTGGCACCTGCTAT
hu.48-A 1502 TTACCTGGACTGGTGTCTCAAAATATAAACCCTCAATGGCGTGAATCCATCATCAACCCTGGCACCTGCTAT
hu.44-A 1502 TTACCTGGACTGGTGTCTCAAAATATAAACCCTCAATGGCGTGAATCCATCATCAACCCTGGCACCTGCTAT
hu.43-A 1505 TTACCTGGACTGGTGTCTCAAAATATAAACCCTCAATGGCGTGAATCCATCATCAACCCTGGCACCTGCTAT
AAV6-A 1502 TTACCTGGACTGGTGTCTCAAAATATAAACCCTCAATGGCGTGAATCCATCATCAACCCTGGCACCTGCTAT
hu.34-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.47-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.29-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.63-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.56-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.45-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.57-B 1496 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.35-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.58-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.28-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.51-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.19-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.49-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.52-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.13-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
AAV2-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.20-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.24-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.64-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.27-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.21-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.22-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT
hu.23-B 1499 ACTCGTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCCCCGGCCAT

FIG. 3BJ

hu. 7-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTATCACCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 61-C 1499 TTCCCTGGACCGCAGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 rh. 56-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTACCACCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 9-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 54-C 1496 TTCCCTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCCGGGACTCTTTGGTGAACCCGGGCCCGGCCAT
 hu. 53-C 1496 TTCCCTGGACTGGAGCTACCAAGTACTACCTCAATGGCAGAGACTCTTTGGTGAACCCGGGCCCGGCCAT
 hu. 60-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 55-C 1496 TTCCCTGGACTGGAGCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTTTGGTGAACCCGGGCCCGGCCAT
 hu. 2-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 1-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 18-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 3-C 1502 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 25-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 15-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 16-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 11-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTATCGTCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 10-C 1499 TTCCCTGGACTGCGGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 hu. 4-C 1499 TTCCCTGGACTGCAGCTACAAAAGTATCATCTAAATGGCCGGGACTCGTTGGTTAATCCAGGACCAGCTAT
 rh. 54-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAATATCACCTGAACGGCAGAAACTCATTTGGTGAATCCCGGTTGCGCCAT
 rh. 48-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAATACCATCTAAATGGAAGAAATTCATTTGGTGAATCCCGGTTGCGCCAT
 rh. 55-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAATACCATCTAAATGGAAGAAATTCATTTGGTGAATCCCGGTTGCGCCAT
 rh. 62-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAATACCATCTAAATGGAAGAAATTCATTTGGTGAATCCCGGTTGCGCCAT
 AAV7-D 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAATATCACCTGAACGGCAGAAACTCGTTGGTTAATCCCGGTTGCGCCAT
 rh. 52-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 rh. 51-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 hu. 39-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 rh. 53-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT
 hu. 37-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAATATCACCTGAACGGCAGAAACTCTTTGGTGAATCCCGGTTGCGCCAT
 rh. 43-E 1505 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAATACCATCTGAATGGAAGAAATTCATTTGGTGAATCCCGGTTGCGCCAT
 rh. 50-E 1508 TTGCTTGGACTGGTGCCACCAAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGCGTCCGCCAT

FIG. 3BK

rh. 49-E	1508	TTGCCTGGACTGGTGGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGGCCAT	1620	1630	1640	1650	1660	1670	1680
rh. 61-E	1508	TTGCCCTGGACTGGTGGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGGCCAT						
hu. 41-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGAAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGGCCAT							
rh. 64-E	1508	TTGCCCTGGACTGGTGGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCGGGGCGTGGCCAT							
hu. 42-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGAAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGGCCAT							
rh. 57-E	1508	TTGCCCTGGACTGGTGGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGGTGTGGCCAT							
hu. 40-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGAAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGGCCAT							
AAV8-E	1508	TTGCCCTGGACTGGTGGCCACCAAGTATCATCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGGCGTGGCCAT							
rh. 58-E	1508	TTGCCCTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGGTGTGGCCAT							
rh. 40-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGAAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGGCCAT							
hu. 67-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAGTATCATCTGAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGGTGTGGCCAT							
hu. 17-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGAAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGGCCAT							
hu. 6-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGGTGTGGCCAT							
hu. 66-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGAAAGAGACTCTTTGGTAAATCCCGGTGTGGCCAT							
rh. 38-E	1508	TTGCTTGGACTGGTGGCCACCAAAATACACCTGAACGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGGTGTGGCCAT							
hu. 32-F	1502	TTGCTTGGCCCTGGAGCTTCTTCTTGGCTCTCAATGGACGTAATAGCTTGAATCCTGGACCTGCTAT							
AAV9/hu	1502	TTGCTTGGCCCTGGAGCTTCTTCTTGGCTCTCAATGGACGTAATAGCTTGAATCCTGGACCTGCTAT							
hu. 31-F	1502	TTGCTTGGCCCTGGAGCTTCTTCTTGGCTCTCAATGGACGTAATAGCTTGAATCCTGGACCTGCTAT							
AAV5	1530	CATGACCAACAACCTCCAGGGCAGCAACACCTATGCCCTGGAGAACAATATGATCTTCAACAGCCAGCCCG						
AAV3-3	1572	GGCCAGTCAAAAGGACGATGAAGAAATTTTCCCTATGCACGGCAATCTAAATTTGGCAAAGAAAGGG							
AAV4-4	1569	GGCCACGGTGGACCTGGGACAGCAGTTCAGC---AACAGCCAGCTCATCTTGGGGGGCCCTAAACAG							
AAV1-A	1572	GGCTCACACAAGACGACGAAGACAAGTTCCTTCCCATGAGCGGTGTCAATGATTTTTGGAAAAGAGAGC							
hu. 46-A	1572	GGCTCACACAAGACGACGAAGACAAGTTCCTTCCCATGAGCGGTGTCAATGATTTTTGGAAAAGAGAGC							
hu. 48-A	1572	GGCTCACACAAGACGACGAAGACAAGTTCCTTCCCATGAGCGGTGTCAATGATTTTTGGAAAAGAGAGC							
hu. 44-A	1572	GGCTCACACAAGACGACGAAGACAAGTTCCTTCCCATGAGCGGTGTCAATGATTTTTGGAAAAGAGAGC							
hu. 43-A	1575	GGCTCACACAAGACGACGAAGACAAGTTCCTTCCCATGAGCGGTGTCAATGATTTTTGGAAAAGAGAGC							
AAV6-A	1572	GGCTCACACAAGACGACGAAGACAAGTTCCTTCCCATGAGCGGTGTCAATGATTTTTGGAAAAGAGAGC							

FIG. 3BL

hu. 34-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 47-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACAAATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 29-B 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTTATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 63-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGAATAACAAGAC
 hu. 56-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 45-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 57-B 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 35-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 58-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGGA
 hu. 28-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTTATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 51-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACAAATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 19-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 49-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 52-B 1569 GGCAAGCCACAAGGACAAATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 13-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGCAAGGC
 hu. 20-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 24-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 64-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 27-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 21-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 22-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 23-B 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 7-C 1569 GGCCAGTCAAAAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 61-C 1569 GGCCAGTCAAAAAGGATGACGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 rh. 56-C 1569 GGCCAGTCAAAAAGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 9-C 1569 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 54-C 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 53-C 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC
 hu. 60-C 1569 GGCCAGTCAAAAAGGATGACGAAGAAAAAGTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGSAATAACAAGAC

FIG. 3BM

hu. 55-C 1566 GGCCAGCCACAAGGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTAATATTTGGTAAAGAAAGGA
 hu. 2-C 1569 GGCCAGTCAACAAGGATGACGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 1-C 1569 GGCCAGTCAACAAGGATGACGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 18-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 3-C 1572 GGCCAGTCAACAAGGATGACGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 25-C 1569 GGCCAGTCAACAAGGATGACGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 15-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 16-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 11-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 10-C 1569 GGCCAGCCACAAGACGATGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 hu. 4-C 1569 GGCCAGTCAACAAGGATGACGAAGAAAAGTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGTAAACAAGGA
 rh. 54-D 1578 GGCAACTCAAAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAAAAACCTGGA
 rh. 48-D 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAAAAACCTGGA
 rh. 55-D 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAAAAACCTGGA
 rh. 62-D 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAAAAACCTGGA
 AAV7-D 1578 GGCAACTCAAAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAAAAACCTGGA
 rh. 52-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAAAAACCTGGA
 rh. 51-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 hu. 39-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 rh. 53-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 hu. 37-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAAAACAGGGT
 rh. 43-E 1575 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAAAACAGGGT
 rh. 50-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 rh. 49-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 rh. 61-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 hu. 41-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAACAAGGGT
 rh. 64-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 hu. 42-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAACAAGGGT
 rh. 57-E 1578 GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGCAAGCAGGGGA
 hu. 40-E 1578 GGCAACCCACAAGGACGACGAGGACCGCTTTTTCCCCTATGCATGGAAACCCCTGATATTTGGAAACAAGGGT

FIG. 3BN

AAV8-E	1578	GGCAACACACAAAGACGACGAGGAGCGGTTTTTTTCCAGTAACGGGATCCTGATTTTGGCAACAAAAAT	1690	1700	1710	1720	1730	1740	1750
rh. 58-E	1578	GGCAACCAACAAGGACGACGAGGACCGCTTCTTCCATCCAGCGGCATCCTCATGTTTGGCAAGCAGGGA							
rh. 40-E	1578	GGCAACGCATAAGGACGACGAGGAAACGTTCTTCCATCGAGCGGAGTCTGATGTTTGGAAAACAGGGT							
hu. 67-E	1578	GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACGCTTCTTCCGTCGAGTGGAGTCTGATGTTTGGAAAACAGGGT							
hu. 17-E	1578	GGCAACGCACAAGGACGACGAGGAGCGATTTTCCATCCAGCGGAGTCTTGGATGTTTGGAAAACAGGGA							
hu. 6-E	1578	GGCAACGCACAAGGACGACGAGGAGCGATTTTCCATCCAGCGGAGTCTTGGATGTTTGGAAAACAGGGA							
hu. 66-E	1578	GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACGCTTCTTCCGTCGAGTGGAGTCTGATGTTTGGAAAACAGGGT							
rh. 38-E	1578	GGCAACCCACAAGGACGACGAGGAAACGCTTCTTCCGTCGAGTGGAGTCTGATGTTTGGAAAACAGGGT							
hu. 32-F	1572	GGCCAGCCACAAGAAGGAGGACCGTTCTTCCCTTGTCTGGATCTTAAATTTTGGCAACCAAGGA							
AAV9/hu	1572	GGCCAGCCACAAGAAGGAGGACCGTTCTTCCCTTGTCTGGATCTTAAATTTTGGCAACCAAGGA							
hu. 31-F	1572	GGCCAGCCACAAGAAGGAGGACCGTTCTTCCCTTGTCTGGATCTTAAATTTTGGCAACCAAGGA							
AAV5	1600	GGCAACCCGGGCACCCGACCGTACCTCGAGGGCAACATGCTCATCACCCAGCGAGAGCGAGACGCAGC							
AAV3-3	1642	ACA-----ACGGCAAGTAACGCAGAAATAGAT---AATGTAATGATACGGATGAAGAAAGAGATTCGTA							
AAV4-4	1636	AAC-----GGCAACACGGCCACCGTACCCGGG---ACTCTGATCTCACCTCTGAGGAGGAGCTGGCAG							
AAV1-A	1642	GCC-----GGAGCTTCAAACACTGCATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG							
hu. 46-A	1642	GCC-----GGAGCTTCAAACACTGCATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG							
hu. 48-A	1642	GCC-----GGAGCTTCAAACACTGCATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG							
hu. 44-A	1642	GCC-----GGAGCTTCAAACACTGCATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG							
hu. 43-A	1645	GCC-----GGAGCTTCAAACACTGCATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG							
AAV6-A	1642	GCC-----GGAGCTTCAAACACTGCATTTGGAC---AATGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATTAAG							
hu. 34-B	1639	TCA-----GAGAAAACAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAAGG							
hu. 47-B	1639	TCA-----GAGAAAACAAATGTGGACATTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAAGG							
hu. 29-B	1639	CCA-----GAGAAAACAAATGTGGATATGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAAGG							
hu. 63-B	1639	TCG-----GGAAAACAAATGTGGACATTTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAAGG							
hu. 56-B	1639	TCA-----GAGAAAACAAATGTGGACATTTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAAGG							
hu. 45-B	1639	TCA-----GAGAAAACAAATGTGGACATTTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAAGG							
hu. 57-B	1636	TCA-----GAGAAAACAAATGTGGACATTTGAA---AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAAGG							

FIG. 3B

hu. 35-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 58-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 28-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGATATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 51-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 19-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTTATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 49-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 52-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 13-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 AAV2-B 1639 TCA-----GAGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 20-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTTATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 24-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTCATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 64-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTTATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 27-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTTATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 21-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTTATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 22-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTTATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 23-B 1639 TCG-----GGAAAAAATAATGTGGACATTGAA--AAGGTTATGATTACAGACGAAAGAGGAAATCAGGA
 hu. 7-C 1639 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAC--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCCGCA
 hu. 61-C 1639 ACA-----AATGCCAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGA
 rh. 56-C 1639 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAC--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCCGCA
 hu. 9-C 1639 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAG--CATGTTATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGA
 hu. 54-C 1636 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGA
 hu. 53-C 1636 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGA
 hu. 60-C 1639 ACA-----AATGCCAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGA
 hu. 55-C 1636 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGA
 hu. 2-C 1639 ACA-----AATGCCAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGG
 hu. 1-C 1639 ACA-----AATGCCAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGG
 hu. 18-C 1639 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAC--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCCGCA
 hu. 3-C 1642 ACA-----AATGCCAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGC
 hu. 25-C 1639 ACA-----AATGCCAACCGACCGCGGATTTGGAA--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCAGGA
 hu. 15-C 1639 ACA-----AATGCTAACCGACCGCGGATTTGGAC--AATGTCATGATTACAGATGAAGAAATAATCCGCA

FIG. 3BP

hu. 16-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACCGGGATTGGAC---AATGTCATGATTACAGATGAACAAAGAAATCCGCCA
 hu. 11-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACCGGGATTGGAG---CATGTTATGATTACAGATGAACAAAGAAATCAGGA
 hu. 10-C 1639 ACA-----AATGCTAACGACCGGGATTGGAG---CATGTTATGATTACAGATGAACAAAGAAATCAGGA
 hu. 4-C 1639 ACA-----AATGCCAACGACCGGGATTGGAA---AATGTCATGATTACAGATGAACAAAGAAATCAGGG
 rh. 54-D 1648 GCA-----ACCAAC---AAGACTACATTGGAA---AACGTGTTAATGACAAATGAACAAAGAAATTCGTC
 rh. 48-D 1648 GCA-----GCTAAT---AAGACTACACTGGAA---AATGTGTTAATGACAAATGAACAAAGAAATTCGTC
 rh. 55-D 1648 GCA-----GCTAAT---AAGACTACACTGGAA---AATGTGTTAATGACAAATGAACAAAGAAATTCGTC
 rh. 62-D 1648 GCA-----GCTAAT---AAGACTACACTGGAA---AATGTGTTAATGACAAATGAACAAAGAAATTCGTC
 AAV7-D 1648 GCA-----ACTAAC---AAAACACTATTGGAA---AATGTGTTAATGACAAATGAACAAAGAAATTCGTC
 rh. 52-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 51-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 39-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 53-E 1648 GCT-----GGAAAAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 37-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGATTACAGC---GATGTCATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 rh. 43-E 1642 GCT-----GCCAGAGACAATGCGGATTACAGC---GATGTCATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 rh. 50-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 49-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 61-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 41-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 rh. 64-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGACTACAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 42-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 rh. 57-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 hu. 40-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 AAV8-E 1648 GCT-----GCCAGAGACAATGCGGATTACAGC---GATGTCATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 rh. 58-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAACCGTGGACTATAGC---AACGTGATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAGA
 rh. 40-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGACTATAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 hu. 67-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA
 hu. 17-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAACCGTGGACTATAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGTGAAGAAAGAAATCAAAA
 hu. 6-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAACCGTGGACTATAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGTGAAGAAAGAAATCAAAA
 hu. 66-E 1648 GCT-----GGAAGAGACAATGCGGACTACAGC---AGCGTTATGCTAACCCAGCGGAGGAAAGAAATCAAAA

FIG. 3B

hu. 13-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTGCAGGGCGGCAACACACAAGC
 AAV2-B 1700 CAACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGAGGCAACAGACAAGC
 hu. 20-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 24-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 64-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 27-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 21-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 22-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 23-B 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 7-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 61-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 rh. 56-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 9-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 54-C 1697 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 53-C 1697 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 60-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 55-C 1697 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 2-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 1-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 18-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 3-C 1703 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 25-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 15-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 16-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 11-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 10-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 hu. 4-C 1700 CCACCAATCCCGTGGCTACGGAGCAGTATGGTTCGTATCTACCAACCTCCAGAGCGGCAACACACAAGC
 rh. 54-D 1706 CTACTAATCCTGTGGCTACAGAGCAGTATGGGACTGTGTCAAAATAAATTTGCAAAACTCAAACACTGGTCC
 rh. 48-D 1706 CTACCAACCCGGTAGCCACCAGGAAATACGGGACTGTGTAGCAGCAACCTGCAGGCGGCTAACACTGCAGC
 rh. 55-D 1706 CTACCAACCCGGTAGCCACCAGGAAATACGGGACTGTGTAGCAGCAACCTGCAGGCGGCTAACACTGCAGC

FIG. 3B

AAV5 1740 CGCGACCGGCACGTACAAACCTCCAGGAAATCGTCCCGGSCAGCGTGTGGATGGAGAGGGACCGTGTACCTC
AAV3-3 1773 CACGACTGGAACTGTCAATCATCAGGGGGCCTTACCTGGCAIAGGTGTGGCAAGATCGTGACCGTGTACCTT
AAV4-4 1767 GACCGTGGACAGACTGACAGCCTTGGGAGCCGTGCCTGGAATGGTCTGGCAAAACAGAGACATTTACTAC
AAV1-A 1773 TCGGACCGGAGATGTGCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu. 46-A 1773 TCGGACCGGAGATGTGCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu. 48-A 1773 TCGGACCGGAGATGTGCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu. 44-A 1773 TCGGACCGGAGATGTGCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu. 43-A 1776 TCGGACCGGAGATGTGCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
AAV6-A 1773 TCGGACCGGAGATGTGCATGCTATGGGAGCATTACCTGGCATGGTGTGGCAAGATAGAGACCGTGTACCTG
hu. 34-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 47-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 29-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 63-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 56-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTT
hu. 45-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 57-B 1767 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 35-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 58-B 1770 ATCTACTGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 28-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 51-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 19-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 49-B 1770 AGCTACTGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 52-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 13-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
AAV2-B 1770 AGCTACCGCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGATGTGTACCTT
hu. 20-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 24-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 64-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 27-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG
hu. 21-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACACAAGGCGTCTTCCAGGCAIAGGTCTGGCAGGACAGAGACCGTGTACCTG

FIG. 3BU

hu. 22-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAACAAGGGCGTTCTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACGCTGTACCTG
 hu. 23-B 1770 AGCTACCTCAGATGTCAACACACAACAAGGGCGTTCTCCAGGCATGGTCTGGCAGGACAGAGACGCTGTACCTG
 hu. 7-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGCATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 61-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 rh. 56-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGCATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 9-C 1770 AACTACAGAAAATGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 54-C 1767 AAGTACTGAAACTGTGAATCACCACCAAGGAGCATTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 53-C 1767 AAGTACTGAAACTGTGAATCACCACCAAGGAGCATTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 60-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 55-C 1767 AAGTACTGAAACTGTGAATCACCACCAAGGAGCATTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 2-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 1-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 18-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 3-C 1773 AACTACAGGAACTGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 25-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 15-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 16-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 11-C 1770 AACTACAGAAAATGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 10-C 1770 AACTACAGAAAATGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 hu. 4-C 1770 AACTACTGGAACGTCAATCACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTGTGGCAGGATCGAGACGCTGTACCTG
 rh. 54-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACAACCACCAAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACCTG
 rh. 48-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACAACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACCTG
 rh. 55-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACAACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACCTG
 rh. 62-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACAACCACCAAGGAGCGTTACCTGGTATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACCTG
 AAV7-D 1776 CCAGACACAAGTGTCAACAACCACCAAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACCTG
 rh. 52-E 1779 TATTGTGGGGCCGTCAACAGCCAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACTTG
 rh. 51-E 1779 TATTGTGGGGCCGTCAACAGCCAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACTTG
 hu. 39-E 1779 TACTGTGGGGCCGTCAACAGCCAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACTTG
 rh. 53-E 1779 TATTGTGGGGCCGTCAACAGCCAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACTTG
 hu. 37-E 1779 TATTGTGGGAAATGTCAACAGCCACCAAGGAGCGTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCCGGACGCTGTACTTG

FIG. 3BV

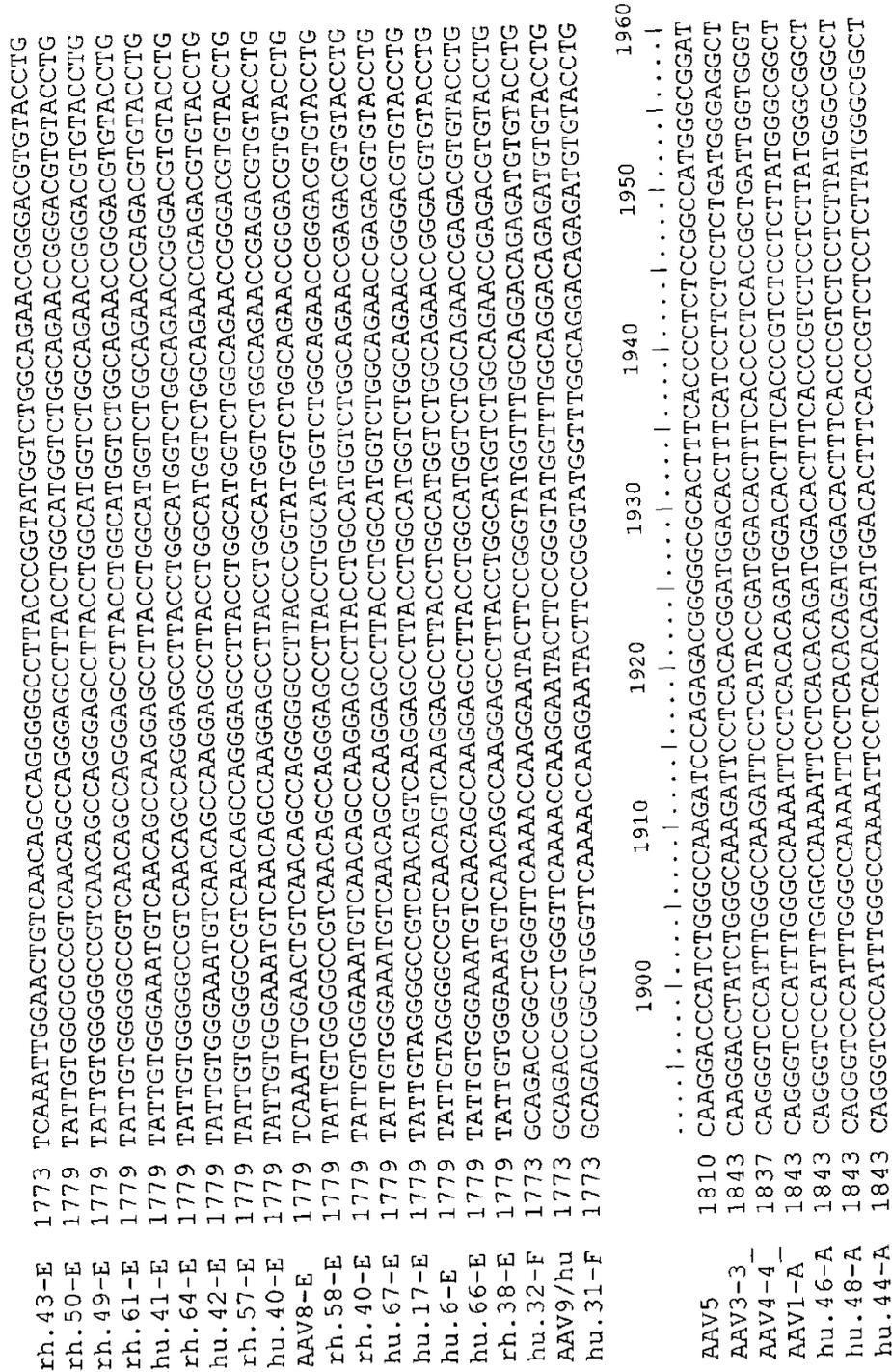


FIG. 3B

hu. 53-C 1837 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 60-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 55-C 1837 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 2-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 1-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGACGGGAGGTT
 hu. 18-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTAATGGGAGGTT
 hu. 3-C 1843 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 25-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 15-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 16-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 11-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 10-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGACGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 4-C 1840 CAGGGACCCCATTTGGGCCAAGATTCCCTCACACCGGATGGACACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 54-D 1846 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 48-D 1846 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 55-D 1846 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 62-D 1846 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 AAV7-D 1846 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 52-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 51-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 39-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 53-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 37-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 43-E 1843 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 50-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 49-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 61-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 41-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 rh. 64-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACAGATGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT
 hu. 42-E 1849 CAGGGTCCCATTGGGCCAAGATTCCCTCACACGGACGGCAACTTTTCATCCCTTCTCCACTGATGGGAGGTT

FIG. 3BY

hu. 45-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 57-B 1907 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATTAAGAAATACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 35-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 58-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 28-B 1910 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 51-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 19-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATTTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 49-B 1910 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 52-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 13-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 AAV2-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 20-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATTTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 24-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATTTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 64-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCCGCAGATTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACTAC
 hu. 27-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATTTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 21-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATTTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 22-B 1910 TCGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATTTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 23-B 1910 TTGGACTTAAACACCCCTCCTCCACAAATTTCTCATCAAGAAACACCCCGGTACCTGCGAATCCTTCGACCCAC
 hu. 7-C 1910 TTGGCTCAAACACCCCGCTCCTCCAGATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 61-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 rh. 56-C 1910 TTGGCTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 9-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 54-C 1907 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATTATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 53-C 1907 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATTATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 60-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAAATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 55-C 1907 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATTATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 2-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 1-C 1910 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 18-C 1910 TTGGCTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA
 hu. 3-C 1913 TTGGACTCAAACACCCCGCTCCTCAGATCATGATCAAAAACACCTCCCGTTCAGCCAAATCCTCCCAAAA

Fig. 3CA

hu.25-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAGATTATGATCAAAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCTACAAA
 hu.15-C 1910 TTGGACTCAAACACCCAGCTCCTCAGATCATGATTAATAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCTACAAA
 hu.16-C 1910 TTGGACTCAAACACCCAGCTCCTCAGATCATGATTAATAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCTACAAA
 hu.11-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAAATCATGATCAAAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCTACAAA
 hu.10-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAAATCATGATCAAAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCTACAAA
 hu.4-C 1910 TTGGACTCAAACACCCGGCTCCTCAGATCATGATCAAAAAACACTCCCGTTCCAGCCAAATCCTCCTACAAA
 rh.54-D 1916 TTGGACTGAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCTAATCCCGGGAGGT
 rh.48-D 1916 TTGGACTGAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCTAATCCCGGGAGGT
 rh.55-D 1916 TTGGACTGAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCTAATCCCGGGAGGT
 rh.62-D 1916 TTGGACTGAAGCATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAAAAACACTCCCGTTCCCGTAAATCCCGGGAGGT
 AAV7-D 1916 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACTCCCGTTCCCGTAAATCCCGGGAGGT
 rh.52-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh.51-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu.39-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh.53-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu.37-E 1919 TTGGACTGAAGCACCCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACAAC
 rh.43-E 1913 TTGGCTGAAACATCCTCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACGCTGTACCTGCGGATCCTCCAACCAC
 rh.50-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh.49-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh.61-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu.41-E 1919 TTGGACTGAAGCACCCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACAAC
 rh.64-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu.42-E 1919 TTGGACTGAAGCACCCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACAAC
 rh.57-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 hu.40-E 1919 TTGGACTGAAGCACCCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACAAC
 AAV8-E 1919 TTGGCTGAAACATCCTCCGGCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACGCTGTACCTGCGGATCCTCCAACCAC
 rh.58-E 1919 TTGGACTTAAACATCCGGCTCCTCAGATCCTCATCAAAAAACACTCCCTGTTCCTGCGGATCCTCCAACAGC
 rh.40-E 1919 TTGGACTGAAGCACCCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAATACGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACCAGC
 hu.67-E 1919 TTGGACTGAAGCACCCTCCTCAGATCCTGATCAAGAAACACGCGGTACCTGCGGATCCTCCAACCAGC
 hu.17-E 1919 TTGGACTGAAACACCCCGCTCCTCAGATCCTGATTAAGAAATACACTGTTCCTCCCGGGATCCTCCAACACTAC

FIG. 3B

hu. 49-B 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTATTTCCACAGGGCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 52-B 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 13-B 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTATTTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 AAV2-B 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 20-B 1980 TTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 24-B 1980 TTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 64-B 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 27-B 1980 TTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 21-B 1980 TTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 22-B 1980 TTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 23-B 1980 TTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 7-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 61-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 rh. 56-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 9-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 54-C 1977 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 53-C 1977 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 60-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 55-C 1977 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 2-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 1-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 18-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 3-C 1983 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 25-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 15-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 16-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 11-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 10-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 hu. 4-C 1980 CTTTTCAGTGGGCAAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 rh. 54-D 1986 GTTTTACGCCCTGCCAAAGTTTGGCTTCCCTTCAATCACACAGTACTCCACGGGACAGGTCAGCGTGGAGATCGAG

FIG. 30

1986 rh. 48-D GTTTACGCCTGCCAAGTTTGGCTTCTTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1986 rh. 55-D GTTTACGCCTGCCAAGTTTGGCTTCTTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1986 rh. 62-D GTTTACGCCTGCCAAGTTTGGCTTCTTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1986 AAV7-D GTTTACTCCTGCCAAGTTTGGCTTCTTTTCATCACACAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1989 rh. 52-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 rh. 51-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 hu. 39-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 rh. 53-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 hu. 37-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1983 rh. 43-E CTTCAACCAGTCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAA
 1989 rh. 50-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 rh. 49-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 rh. 61-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 hu. 41-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1989 rh. 64-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGGTG
 1989 hu. 42-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1989 rh. 57-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGCGGAGATCGAG
 1989 hu. 40-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1989 AAV8-E CTTCAACCAGTCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAA
 1989 rh. 58-E GTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 rh. 40-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCCAGGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1989 hu. 67-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1989 hu. 17-E CTTCAGTCAAAGCCAAAGCTGGCGTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAA
 1989 hu. 6-E CTTCAGTCAAAGCCAAAGCTGGCGTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAA
 1989 hu. 66-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1989 rh. 38-E GTTCAGCCAGGCCAAAATTGGCTTCTTTTCATCAGCCAGTACAGCACCCGGCAAGTCAGCGTGGAAAATCGAG
 1983 hu. 32-F TTTCAAATAAGGACAAGCTGAACTCTTTTCATCAGCCAGTACTTCTACTGGCCAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1983 AAV9/hu CTTCAACCCAGGCCAAAGCTGAAATCTTTTCATCAGCCAGTACTTCTACTGGCCAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG
 1983 hu. 31-F TTTCAAATAAGGACAAGCTGAACTCTTTTCATCAGCCAGTACTTCTACTGGCCAAAGTCAGCGTGGAGATCGAG

FIG. 3CE

	2110	2120	2130	2140	2150	2160	2170
AAV5						
AAV3-3	2017	TGGGAGCTCAAGAAGGAAAACTCCAAGAGGTGGAAACCCAGAGATCCAGTACACAAAACAACACTACAACGGACC					
AAV4-4	2053	TGGGAGCTACAGAAAGAAAAACAGCAAACGTTGGAAATCCAGAGATTCAGTACACTTCCAACACTACAACAAGT					
AAV1-A	2047	TGGGAGATCCAGAAGGAGCGGTCCAACCGTGGAAACCCGAGGTCCAGTTTACCTCCAACACTACGGACAGC					
hu.46-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAAAACAGCAAGCGTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACATCCAATATGCAAAAAT					
hu.48-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAAAACAGCAAGCGTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACATCCAATATGCAAAAAT					
hu.44-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAAAACAGCAAGCGTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACATCCAATATGCAAAAAT					
hu.43-A	2056	TGGGAGCTGCAGAAAGAAAAACAGCAAGCGTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACATCCAATATGCAAAAAT					
AAV6-A	2053	TGGGAGCTGCAGAAAGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACATTAACATATGCAAAAAT					
hu.34-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.47-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.29-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.63-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.56-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.45-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.57-B	2047	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.35-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.58-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.28-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.51-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.19-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.49-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.52-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.13-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
AAV2-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.20-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.24-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					
hu.64-B	2050	TGGGAGCTGCAGAAAGGAAAAACAGCAAAACGCTGGAAATCCCGAAGTGCAGTACACTCCAACACTACAACAAGT					

FIG. 3C4

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

FIG. 300

hu. 48-A	2123	CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCCTGTTA
hu. 44-A	2123	CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCCTGTTA
hu. 43-A	2126	CTGCCAGCGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCCTGTTA
AAV6-A	2123	CTGCCAACGTTGATTTTACTGTGGACAACAATGGACTTTATACTGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCCTGTTA
hu. 34-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 47-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 29-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 63-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGGTA
hu. 56-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGGGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 45-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 57-B	2117	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGGGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 35-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 58-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 28-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 51-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 19-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 49-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 52-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 13-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
AAV2-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 20-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 24-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 64-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 27-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 21-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 22-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 23-B	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 7-C	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
hu. 61-C	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGTGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA
rh. 56-C	2120	CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAATGGCGTGTATTCAGAGCCTCGCCCCATTTGGCACCAGATA

Fig. 31

hu. 9-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 54-C 2117 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 53-C 2117 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 60-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 55-C 2117 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 2-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 1-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 18-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 3-C 2123 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 25-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGCGTGTACTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 15-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 16-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 11-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 10-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 hu. 4-C 2120 CTGTTAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTGTATTTCAGAGCCCTGCCCCATTTGGCACCCAGATA
 rh. 54-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 48-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 55-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 62-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 AAV7-D 2126 AGACTGGTGTGGACTTTGCCGTTGACAGCCAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 52-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTACTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 51-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTACTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 hu. 39-E 2129 CTACAAATGCGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTACTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 53-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTACTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 hu. 37-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 43-E 2123 CTACAAGTGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 50-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTACTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 49-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTACTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 rh. 61-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTACTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA
 hu. 41-E 2129 CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAATACTGAGGGTGTATTCTGAGCCCTGCCCCATTTGGTACTCGTTA

33 20 14

rh. 64-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAAATACTGAGGGTGTACTCTGAGCCTGCCCCCATTTGGCACTCGTTA
hu. 42-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACAGAGGAACTTATTCTGAGCCTGCCCCCATTTGTTACTCGTTA
rh. 57-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAAATACTGAGGGTGTACTCTGAGCCTGCCCCCATTTGGCACTCGTTA
hu. 40-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACAGAGGAACTTATTCTGAGCCTGCCCCCATTTGTTACTCGTTA
AAV8-E	2129	CTACAAGTGTGGACTTTGCTGTTAAATACAGAAGCGTGTACTCTGAACCCCGCCCCCATTTGGACCCCGTTA
rh. 58-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTTAAATACTGAGGGTGTACTCTGAGCCTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
rh. 40-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATTTCTGAGGGTACATAATTCAGAGCCTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
hu. 67-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACAGAGGAACTTATTCTGAGCCTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
hu. 17-E	2129	CTGTTAAATGTGGACTTTACTGTGGACACTAAATGGTGTATTCAGAGCCTGCCCCCATTTGGACCCAGATA
hu. 6-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACAGGGTACTTATTTCAGAGCCTGCCCCCATTTGGACCCCGTTA
hu. 66-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACAGAGGAACTTATTCTGAGCCTGCCCCCATTTGGTACTCGTTA
rh. 38-E	2129	CTACAAATGTGGACTTTGCTGTCAATACAGAGGAACTTATTCTGAGCCTGCCCCCATTTGGTACTCGCTA
hu. 32-F	2123	CTAATAATGTTGAATTTGCTGTTAAATACTGAAGGTGTATATAGTGAACCCCGCCCCCATTTGGACCCAGATA
AAV9/hu	2123	CTAATAATGTTGAATTTGCTGTTAAATACTGAAGGTGTATATAGTGAACCCCGCCCCCATTTGGACCCAGATA
hu. 31-F	2123	CTAATAATGTTGAATTTGCTGTTAGTACTGAAGGTGTATATAGTGAACCCCGCCCCCATTTGGACCCAGATA

AAV5	2157
AAV3-3	2193	CCTTACCCCGACCCCTT-----
AAV4-4	2187	TCACACACGAAACTTG-----
AAV1-A	2193	CCTTACCCCGTCCCTGTAA-
hu. 46-A	2193	CCTTACCCCGTCCCTGTAA-
hu. 48-A	2193	CCTTACCCCGTCCCTGTAA-
hu. 44-A	2193	CCTTACCCCGTCCCTGTAA-
hu. 43-A	2196	CCTTACCCCGTCCCTGTAA-
AAV6-A	2193	CCTCACCCTGTCCTGTAA-
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. 3CL

hu.18-C	2190	CCCGACTCGTAATCTGTAA-
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	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.48-D	2196	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.55-D	2196	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.62-D	2196	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
AAV7-D	2196	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.52-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.51-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
hu.39-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.53-E	2199	CCCAACCCCGTAATCTGTAA-
hu.37-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.43-E	2193	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.50-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.49-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.61-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
hu.41-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.64-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
hu.42-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.57-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
hu.40-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
AAV8-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.58-E	2199	CCTCACCCCGTAATCTGTAA-
rh.40-E	2199	TCTGACACCGTAATCTGTAA-

FIG. 3CM

hu. 67-E	2199	CCTCACCCCGTAAATCTGTAA-
hu. 17-E	2199	CCTGACTCGTAAATCTGTAA-
hu. 6-E	2199	CCTCACCCCGTAAACCTGTAA-
hu. 66-E	2199	CCTCACCCCGTAAATCTGTAA-
rh. 38-E	2199	CCTCACCCCGTAAATCTGTAA-
hu. 32-F	2193	CCTGACTCGTAAATCTGTAA-
AAV9/hu	2193	CCTGACTCGTAAATCTGTAA-
hu. 31-F	2193	CCTGACTCGTAAATCTGTAA-

FIG. 3CN

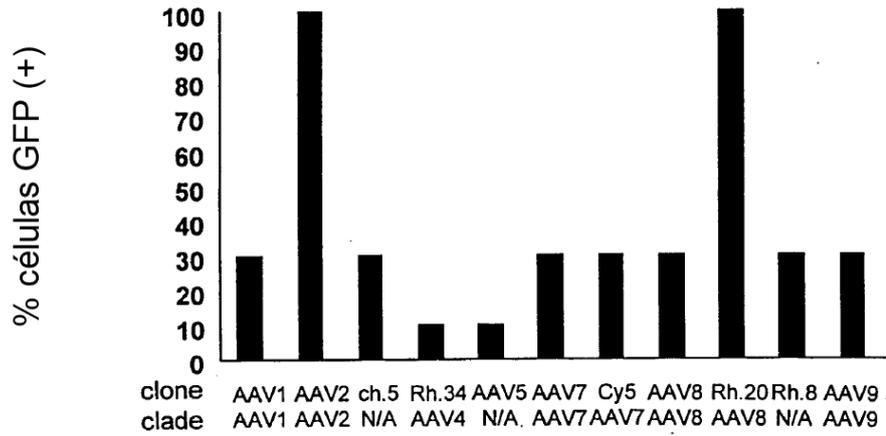


Fig. 4A

In Vitro



Fig. 4B

Hígado

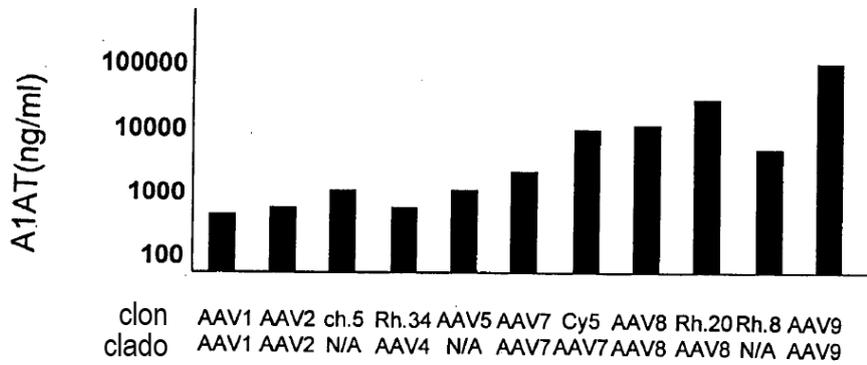


Fig. 4C

Pulmón

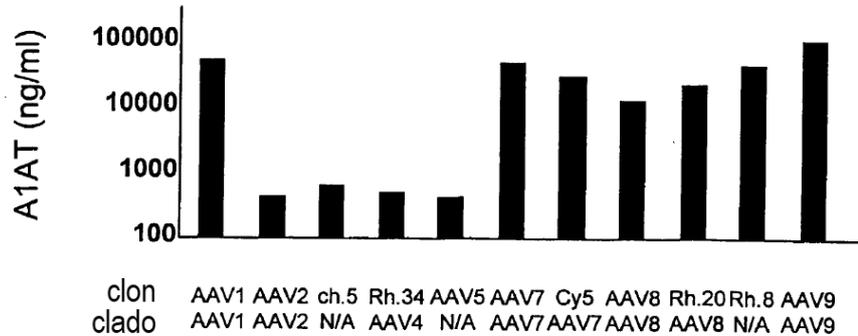


Fig. 4D

Músculo