(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0095529
(43) 공개일자 2024년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 31/7105* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *C12N 15/10* (2017.01)
C12N 15/113 (2010.01) *C12N 15/86* (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2024.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7005395
(22) 출원일자(국제) 2022년07월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/037490
(87) 국제공개번호 WO 2023/288135
국제공개일자 2023년01월19일
(30) 우선권주장
PCT/US2021/042100 2021년07월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
오르토바이오 테라퓨틱스, 인크.
미국, 콜로라도 81657, 베일, 노스 프론티지 로드 웨스트 1300, 박스 5937
젠치 조지
영국 캠브리지 씨비4 1유에이 렌티스 웨이 12
(72) 발명자
젠치 조지
영국 캠브리지 씨비4 1유에이 렌티스 웨이 12
밀레 피터 제이.
미국 콜로라도 81632 에드워즈 필그림 드라이브 975
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

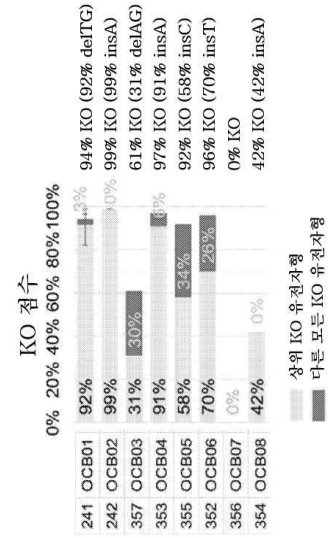
전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 **관절 기능 개선을 위한 유전자 편집**

(57) 요 약

본 개시는 염증 요소를 특징으로 하는 관절 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 조성물 및 방법은 포유류 관절을 대상으로 골관절염 및 다른 관절염의 진행을 예방하고, 골관절염 및 다른 관절염을 치료하기 위한 것이다.

대 표 도 - 도33c



(52) CPC특허분류
A61P 19/02 (2018.01)
C12N 15/102 (2013.01)
C12N 15/1136 (2013.01)
C12N 15/86 (2013.01)
C12N 9/22 (2013.01)
C12N 2310/20 (2017.05)
C12N 2750/14143 (2013.01)

(72) 발명자
러셀 이아인 알라스데어
영국 캠브리지 씨비1 9에이치이 헤딩턴 드라이브 11
알렌 매튜 제이.
영국 캄스 씨비25 0에이치피 스워프험 불벡 하이 스트리트 33

(30) 우선권주장
63/222,972 2021년07월17일 미국(US)
63/300,822 2022년01월19일 미국(US)
63/326,571 2022년04월01일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

관절 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 조성물로서,

(i) RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산; 및

(ii) 적어도 하나의 가이드 RNA, 또는 IL-1α 또는 IL-1β 유전자를 표적화하는 상기 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산을 포함하되, 상기 가이드 RNA는 Cas9 단백질에 대한 프로토스페이서 인접 모티프(PAM) 서열에 인접한 표적 서열에 특이적으로 결합하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 인간 IL-1α 유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 인간 IL-1α 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 168~187, 298~387, 및 681~710으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 인간 IL-1β유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 인간 IL-1β 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 188~201, 388~496, 및 711~740으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 개 IL-1α 유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 개 IL-1α 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 202~216, 552~590, 및 741~770으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 개 IL-1β 유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 개 IL-1β 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 217~235, 497~551, 및 771~800으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 말 IL-1α 유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 말 IL-1α 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 236~255 및 801~830으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 말 IL-1β 유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 말 IL-1β 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 256~262 및 831~860으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 고양이 IL-1α 유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 고양이 IL-1α 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 861~890으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 고양이 IL-1β 유전자를 표적화하는, 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 적어도 하나의 가이드는 고양이 IL-1β 유전자의 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 또는 엑손 6을 표적화하는, 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 서열번호 891~920으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성, 적어도 90% 동일성, 적어도 95% 동일성, 또는 100% 동일성을 갖는 crRNA 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, RNA-가이드 뉴클레아제는 CRISPR 연관 단백질 9(Cas9) 단백질인, 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, Cas9 단백질은 화농성연쇄상구균(*S. pyogenes*) Cas9 단백질인, 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, Cas9 단백질은 황색포도구균(*S. aureus*) Cas9 단백질인, 조성물.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, Cas9 단백질은 강화된 특이성 Cas9 변이체 단백질인, 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산은 RNA-가이드 뉴클레아제인, 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산은 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 DNA인, 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산은 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 mRNA인, 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산은 적어도 하나의 가이드 RNA인, 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산은 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 DNA인, 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, RNA-가이드 뉴클레아제 및 적어도 하나의 가이드 RNA 둘 모두를 암호화하는 핵산을 포함하는, 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가이드 RNA는 단일 가이드 RNA(sgRNA)인, 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 지질 나노입자(LNP)를 포함하되, 이는:

(i) RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산; 및

(ii) 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산을 집합적으로 캡슐화하는, 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 하나 이상의 LNP는:

RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산을 캡슐화하는 제1 복수의 LNP; 및

적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산을 캡슐화하는 제2 복수의 LNP를 포함하는, 조성물.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 하나 이상의 LNP는, 3-(디도데실아미노)-N1,N1,4-트리도데실-1-피페라진에탄아민(KL10), N1-[2-(디도데실아미노)에틸]-N1,N4,N4-트리도데실-1,4-피페라진다에탄아민(KL22), 14,25-디트리데실-15,18,21,24-테트라아자-옥타트리아콘테인(KL25), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLin-DMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥살렌(DLin-K-DMA), 헵타트리아콘다-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(DLin-MC3-DMA), 2,2-디리놀레일-4-(2-디메틸아미노에틸)-[1,3]-디옥살렌(DLin-KC2-DMA), 1,2-디올레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DODMA), 2-({8-[(3.베타.)-클로레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)- -옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA), (2R)-2-({8-[(3.베타.)-클로레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z- ,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA (2R)), (2S)-2-({8-[(3.베타.)-클로레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z- ,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA (2S)), 환형 아민기를 포함하는 지질, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 포함하는, 조성물.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, LNP는, 1,2-디리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DLPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-포스포콜린(DMPC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DOPC), 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC), 1,2-디운테카노일-sn-글리세로-포스포콜린(DUPC), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC), 1,2-디-O-옥타데세닐-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0 디에테르 PC), 1-올레오일-2-콜레스테릴헤미숙시노일-sn-글리세로-3-포스포콜린(OChemsPC), 1-헥사데실-sn-글리세로-3-포스포콜린(C16 Lyso PC), 1,2-딜리놀레노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에타올아민(DOPE), 1,2-디파이타노일-sn-글리세로-3-포스포에타올아민(ME 16.0 PE), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에타올아민, 1,2-딜리놀레노일-sn-글리세로-3-포스포에타올아민, 1,2-딜리놀레노일-sn-글리세로-3-포스포에타올아민, 1,2-디아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포에타올아민, 1,2-디도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포에타올아민, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 나트륨 염(DOPG), 스핑고미엘린(SM), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 포함하는, 조성물.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, LNP는, PEG-변형 포스파티딜에탄올아민, PEG-변형 포스파티드산, PEG-변형 세라미드, PEG-변형 디알킬아민, PEG-변형 디아실글리세롤, PEG-변형 디알킬글리세롤, 및 이들의 혼합물을 포함하되, 예를 들어, PEG 지질은 PEG-c-DOMG, PEG-DMG, PEG-DLPE, PEG-DMPE, PEG-DPPC, PEG-DMA, PEG-DSPE 지질, 및 이들의 혼합물일 수 있는, 조성물.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, LNP는, 콜레스테롤, 페코스테롤, 스티그마스테롤, 스티그마스탄올, 시토스테롤, β-시토스테롤, 루페올, 베툴린, 우르솔산, 올레아놀산, 캄페스테롤, 푸코스테롤, 브라시카스테롤, 에르고스테롤, 9, 11-탈수소에르고스테롤, 토마티딘, 토마틴, α-토코페롤, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 포함하는, 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 하나 이상의 리포좀을 포함하되, 이는:

(i) RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산; 및

(ii) 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산을 집합적으로 캡슐화하는, 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 하나 이상의 리포좀은:

RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산을 캡슐화하는 제1 복수의 리포좀; 및

적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산을 캡슐화하는 제2 복수의 리포좀을 포함하는, 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 하나 이상의 재조합 바이러스를 포함하되, 이는:

(i) RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산; 및

(ii) 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산을 집합적으로 캡슐화하는, 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 하나 이상의 재조합 바이러스는:

RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산을 캡슐화하는 제1 복수의 재조합 바이러스; 및

적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산을 캡슐화하는 제2 복수의 재조합 바이러스를 포함하는, 조성물.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 하나 이상의 재조합 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 렌티바이러스, 및 단순 포진 바이러스-1로부터 선택되는, 조성물.

청구항 48

제45항 또는 제46항에 있어서, 하나 이상의 재조합 바이러스는 재조합 아데노-연관 바이러스(AAV)를 포함하는, 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 재조합 AAV는 혈청형 5(AAV5)인, 조성물.

청구항 50

제48항에 있어서, 재조합 AAV는 혈청형 6(AAV6)인, 조성물.

청구항 51

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, RNA-가이드 뉴클레아제 또는 RNA-가이드 뉴클레아제를 암호화하는 핵산 및 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 적어도 하나의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산은 캡슐화되지 않는, 조성물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 비경구 투여용으로 제형화되는, 조성물.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 대상체의 관절 내에 관절내 주사용으로 제형화되는, 조성물.

청구항 54

관절 질환 또는 병태의 치료를 위한 방법으로서, 상기 방법은:

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 관절 질환 또는 병태는 관절염인, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 관절염은 골관절염인, 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 외상 후 관절염, 통풍, 또는 거짓통풍인, 방법.

청구항 58

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 59

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 개, 말, 또는 고양이인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 개, 말 또는 고양이 절뚝거림인, 방법.

청구항 61

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 투여하는 단계는 대상체의 관절 내로 조성물을 관절내 주사하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 62

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 수술 중에 투여되는, 방법.

청구항 63

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 수술 후에 투여되는, 방법.

청구항 64

제54항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 조절 방출식 약학적 조성물인, 방법.

청구항 65

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 관절 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 관절염인, 조성물.

청구항 67

제66항에 있어서, 관절염은 골관절염인, 조성물.

청구항 68

제65항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 외상 후 관절염, 통풍, 또는 거짓통풍인, 조성물.

청구항 69

제65항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 개, 말 또는 고양이 절뚝거림인, 조성물.

청구항 70

관절 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 조성물의, 용도.

청구항 71

제70항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 관절염인, 용도.

청구항 72

제71항에 있어서, 관절염은 골관절염인, 용도.

청구항 73

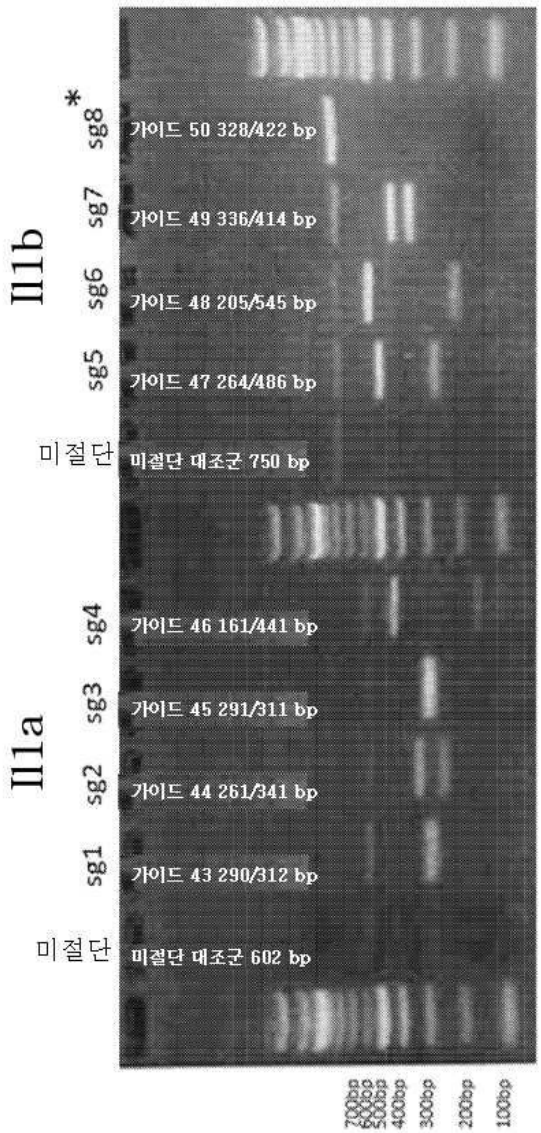
제70항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 외상 후 관절염, 통풍, 또는 거짓통풍인, 용도.

청구항 74

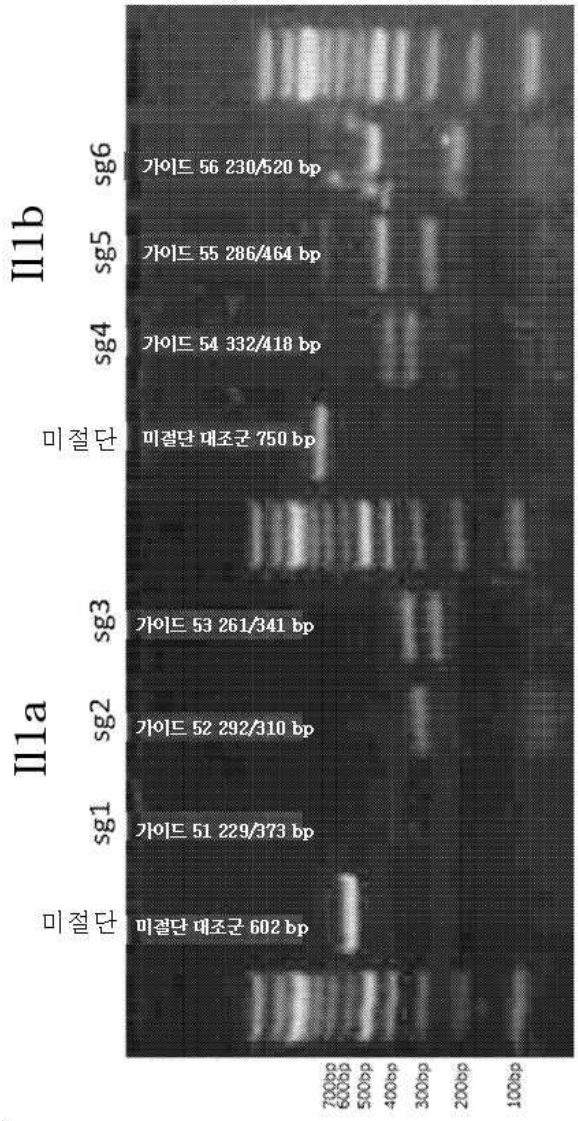
제70항에 있어서, 관절 질환 또는 장애는 개, 말 또는 고양이 절뚝거림인, 용도.

도면

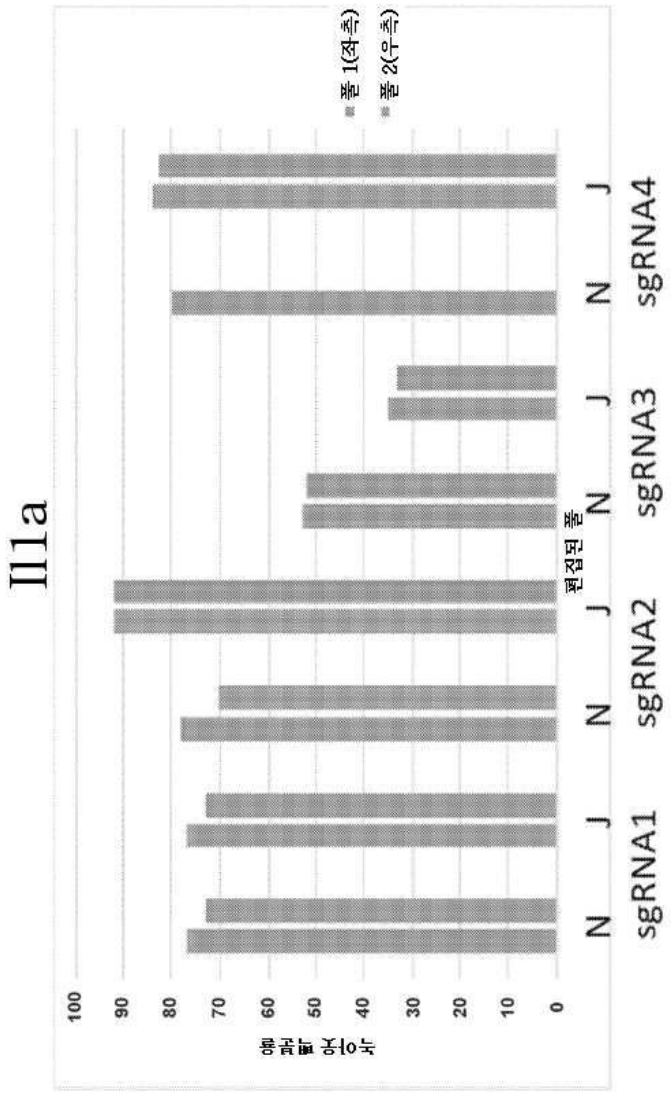
도면1a


Il1b
Il1a
sg8
sg7
sg6
sg5
sg4
sg3
sg2
sg1
*
가이드 50 328/422 bp
가이드 49 336/414 bp
가이드 48 205/545 bp
가이드 47 264/486 bp
미절단
미절단 대조군 750 bp
가이드 46 161/441 bp
가이드 45 291/311 bp
가이드 44 261/341 bp
가이드 43 290/312 bp
미절단
미절단 대조군 602 bp
700bp
600bp
500bp
400bp
300bp
200bp
100bp

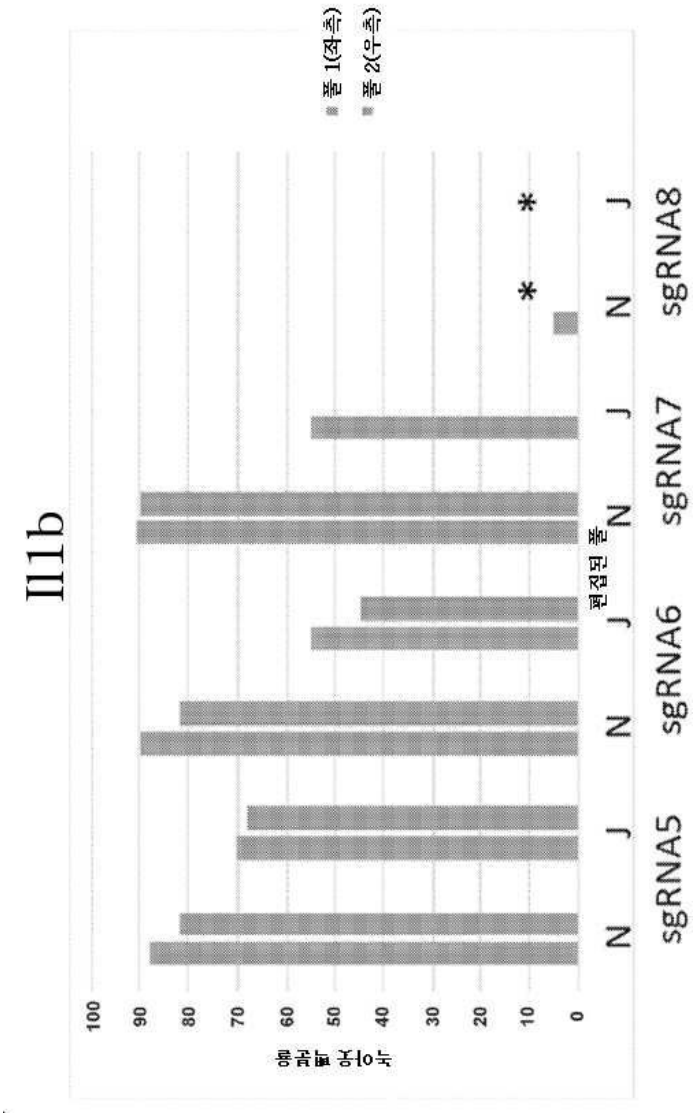
도면1b


Il1b
sg6
가이드 56 230/520 bp
sg5
가이드 55 286/464 bp
sg4
가이드 54 332/418 bp
미절단
미절단 대조군 750 bp
Il1a
sg3
가이드 53 261/341 bp
sg2
가이드 52 292/310 bp
sg1
가이드 51 229/373 bp
미절단
미절단 대조군 602 bp
700bp
600bp
500bp
400bp
300bp
200bp
100bp

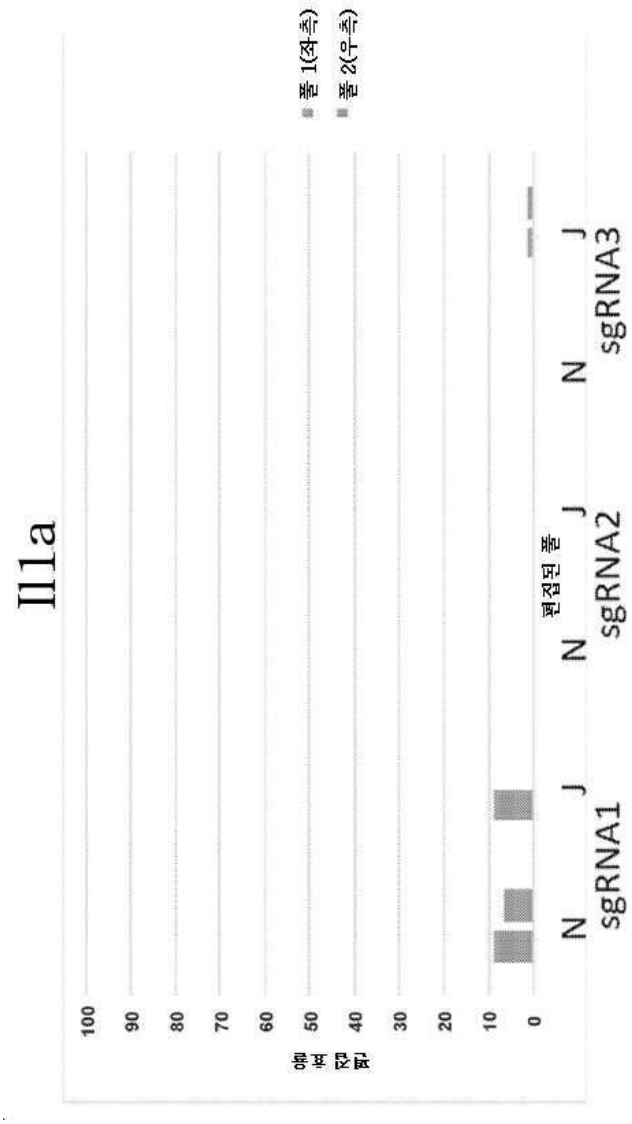
도면2a


Il1a
풀 1(좌측)
풀 2(우측)
누아글 백분율
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
편집된 풀
N
J
N
J
N
J
N
J
sgRNA1
sgRNA2
sgRNA3
sgRNA4

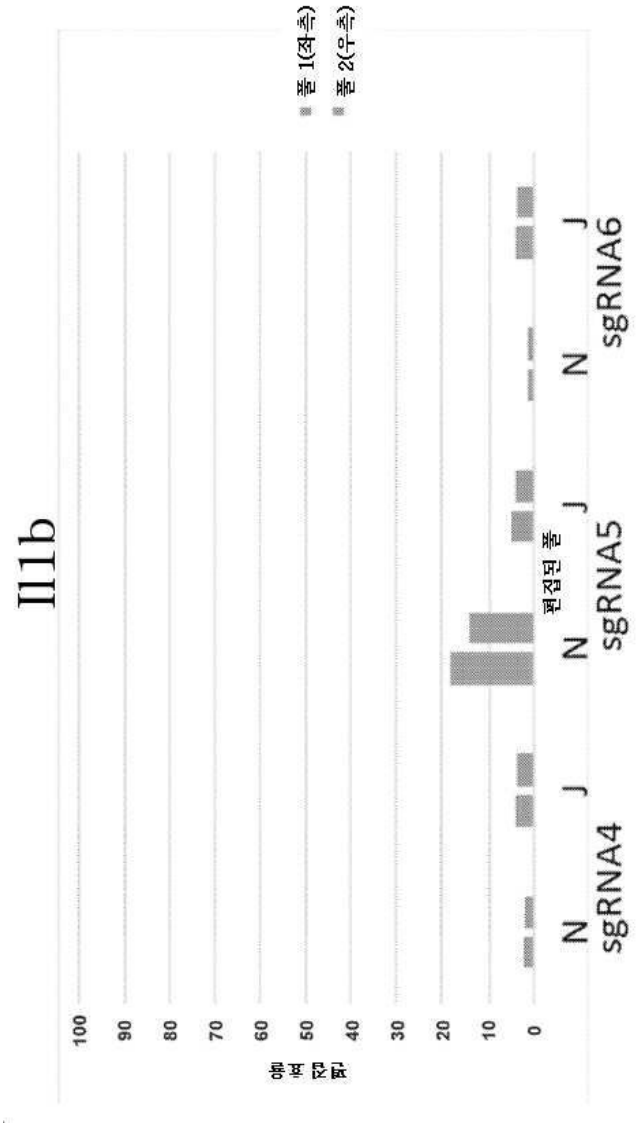
도면2b


Il1b
풀 1(좌측)
풀 2(우측)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
N
J
N
J
N
J
N
J
sgRNA5
sgRNA6
sgRNA7
sgRNA8
편집된 풀
*
*

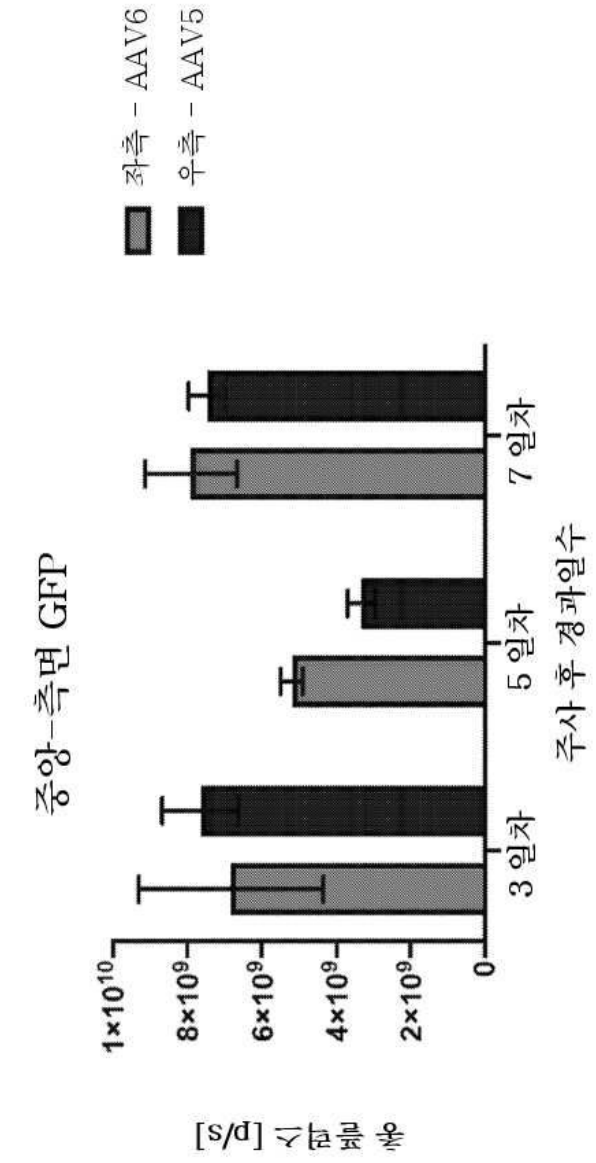
도면2c


Il1a
풀 1(좌측)
풀 2(우측)
편집 효율
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
N
J
sgRNA1
N
J
sgRNA2
N
J
sgRNA3
편집된 풀

도면2d


Il1b
풀 1(좌측)
풀 2(우측)
편집 효율
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
N
J
sgRNA4
N
J
sgRNA5
편집된 풀
N
J
sgRNA6

도면3

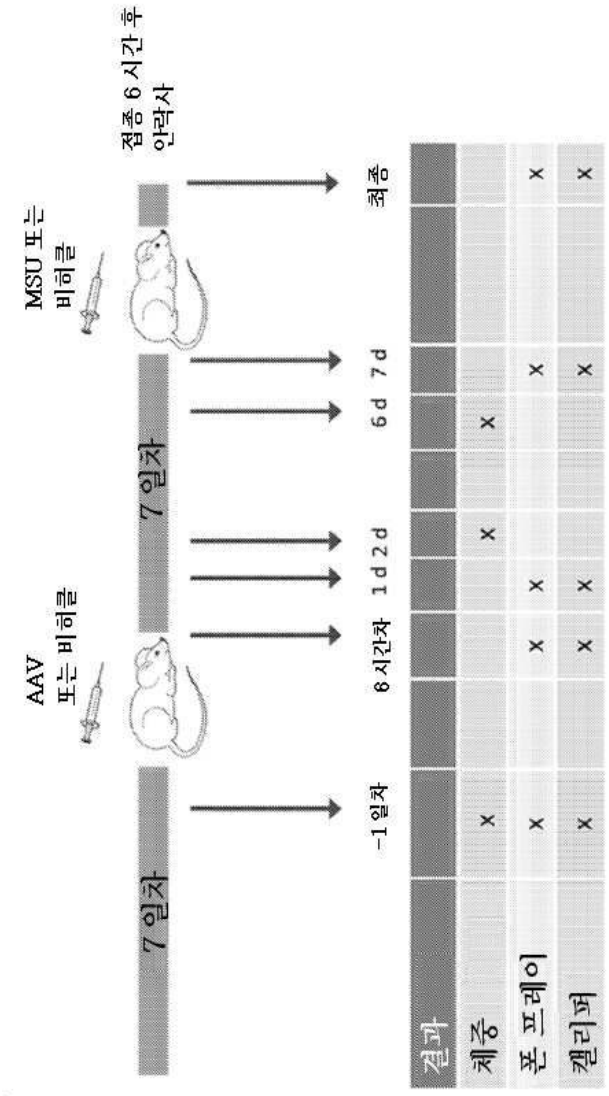

좌측 - AAV6
우측 - AAV5
중앙-측면 GFP
총 플럭스 [p/s]
1×10^10
8×10^9
6×10^9
4×10^9
2×10^9
0
3 일차
5 일차
7 일차
주사 후 경과일수

도면4

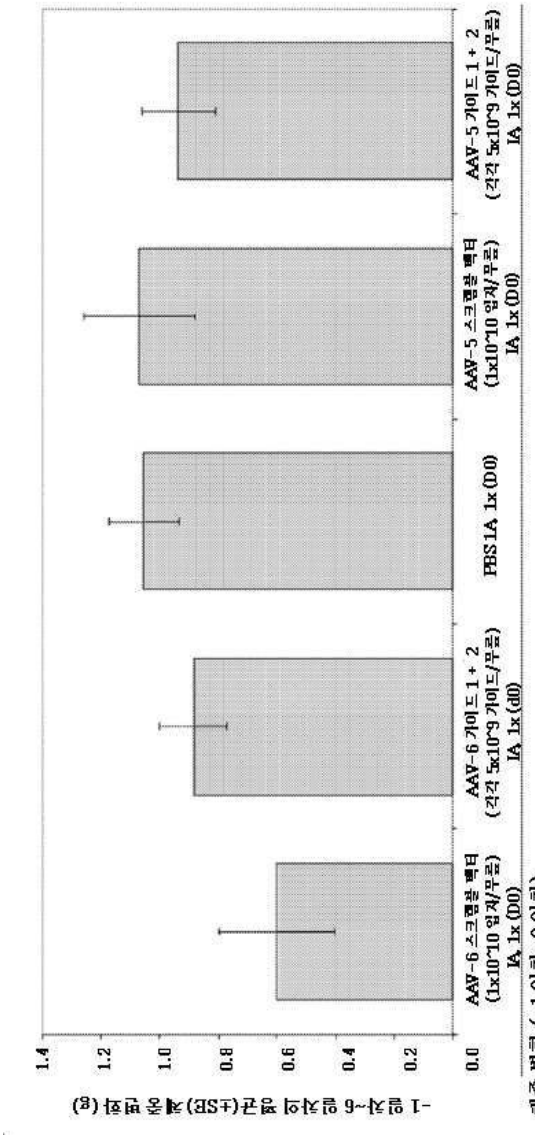
군	치료	접종
AAV-6 활성	두 가이드를 이용한 AAV-6	MSU
AAV-6 스크램블	스크램블 가이드를 이용한 AAV-6	MSU
미치료	식염수	MSU
AAV-5 활성	두 가이드를 이용한 AAV-5	MSU
AAV-5 스크램블	스크램블 가이드를 이용한 AAV-5	MSU
정상*	없음	없음

*는 미치료군의 좌측 무릎을 나타냄.

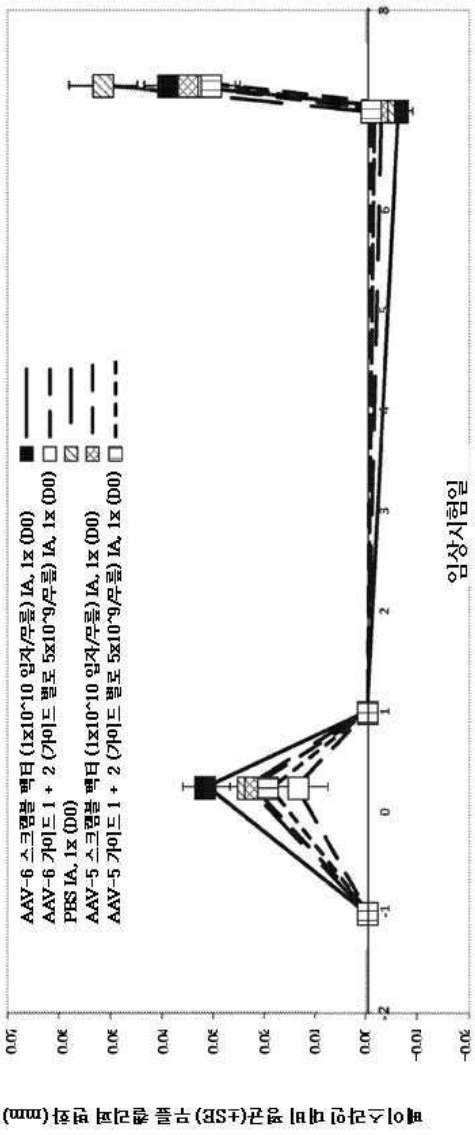
도면5


AAV
또는 비히클
7 일차
MSU 또는
비히클
점종 6 시간 후
안락사
7 일차
-1 일차
6 시간차
1 d
2 d
6 d
7 d
최종
결과
체중
폰 프레이
캘리퍼
x

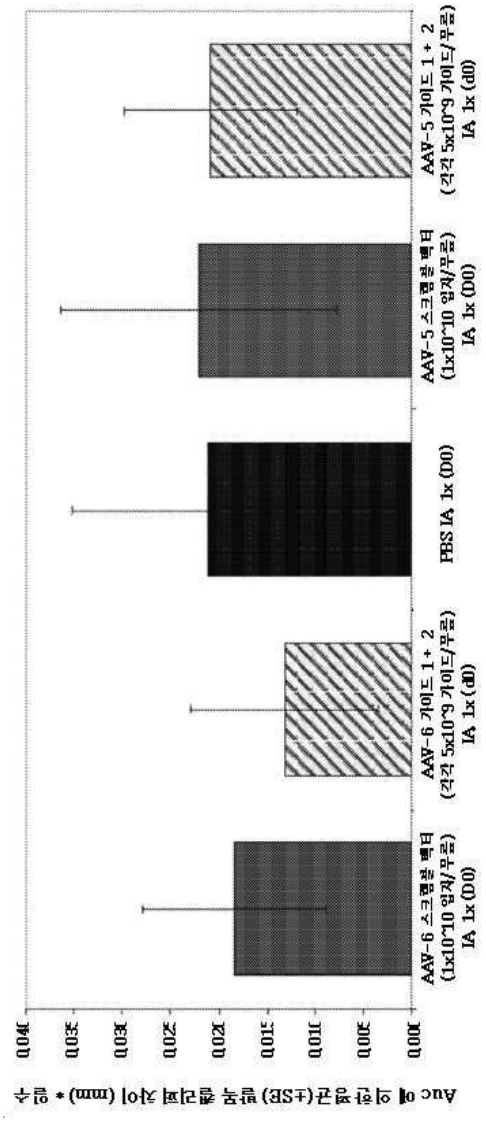
도면6


-1 일차~6 일차의 평균(±SE) 체중 변화 (g)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
AAV-6 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/무릎) IA, 1x (D0)
AAV-6 가이드 1 + 2 (각각 5x10^9 가이드/무릎) IA, 1x (d0)
PBS IA, 1x (D0)
AAV-5 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/무릎) IA, 1x (D0)
AAV-5 가이드 1 + 2 (각각 5x10^9 가이드/무릎) IA, 1x (D0)
체중 변화 (-1 일차~6 일차)
n = 14/군
*p ≤ 0.05 ANOVA (Tukey 사후 검정) 대 AAV-6 가이드 1
† p ≤ 0.05 ANOVA (Tukey 사후 검정) 대 PBS
‡ p ≤ 0.05 ANOVA (Tukey 사후 검정) 대 AAV-5 스크램블 벡터
§ p ≤ 0.05 ANOVA (Tukey 사후 검정) 대 AAV-5 가이드 1

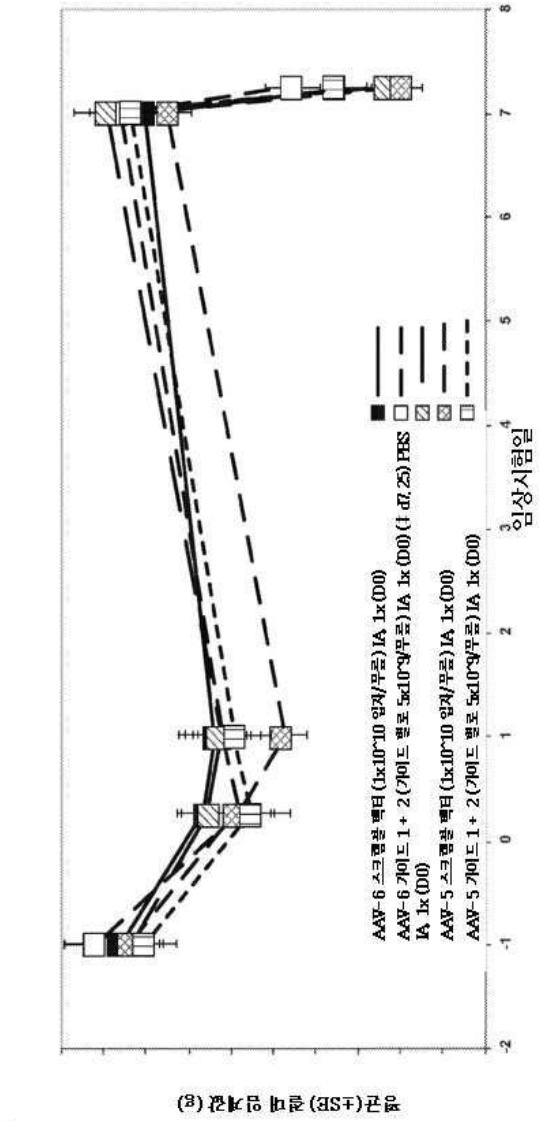
도면7a


AAV-6 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/쿠울) IA, 1x (D0)
AAV-6 가이드 1 + 2 (가이드 블로 5x10^9/쿠울) IA, 1x (D0)
PBS IA, 1x (D0)
AAV-5 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/쿠울) IA, 1x (D0)
AAV-5 가이드 1 + 2 (가이드 블로 5x10^9/쿠울) IA, 1x (D0)
임상시험일
베이스라인 대비 평균(±SE) 무릎 관리퍼 변화 (mm)

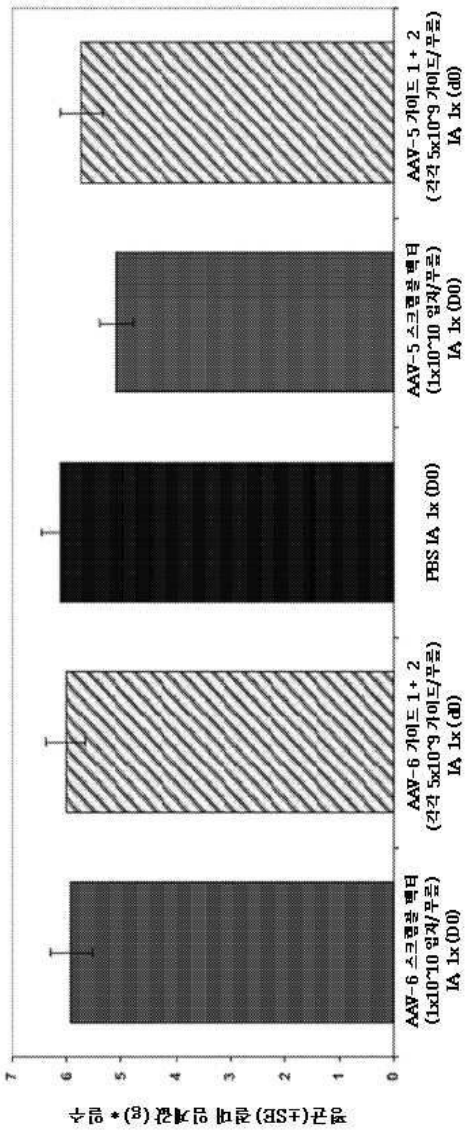
도면7b


Auc 에 의한 평균(±SE) 발목 관절염 차이 (mm) * 일수
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
AAV-6 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/무릎) IA 1x (D0)
AAV-6 가이드 1 + 2 (각각 5x10^9 가이드/무릎) IA 1x (d0)
PBS IA 1x (D0)
AAV-5 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/무릎) IA 1x (D0)
AAV-5 가이드 1 + 2 (각각 5x10^9 가이드/무릎) IA 1x (d0)

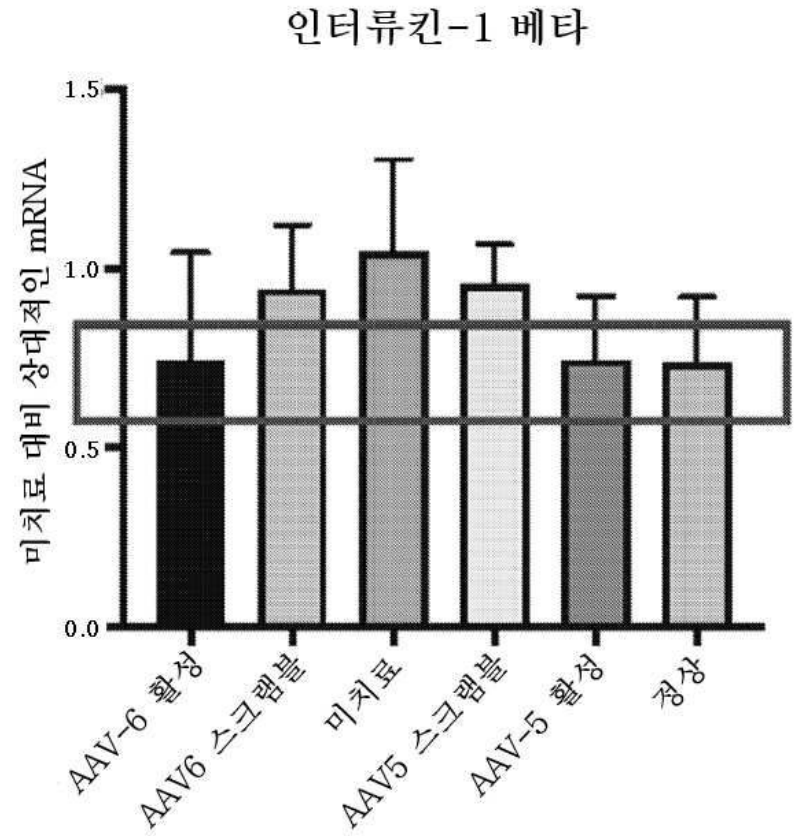
도면8a


평균(±SE) 결막 임계값 (g)
임상시험일
AAV-6 스크램블 백터 (1x10^10 엄자/무릎) IA 1x(D0)
AAV-6 개이드 1 + 2 (개이드 혈로 5x10^엄무릎) IA 1x (D0) (1 df, 25) PBS
IA 1x(D0)
AAV-5 스크램블 백터 (1x10^10 엄자/무릎) IA 1x(D0)
AAV-5 개이드 1 + 2 (개이드 혈로 5x10^엄무릎) IA 1x (D0)

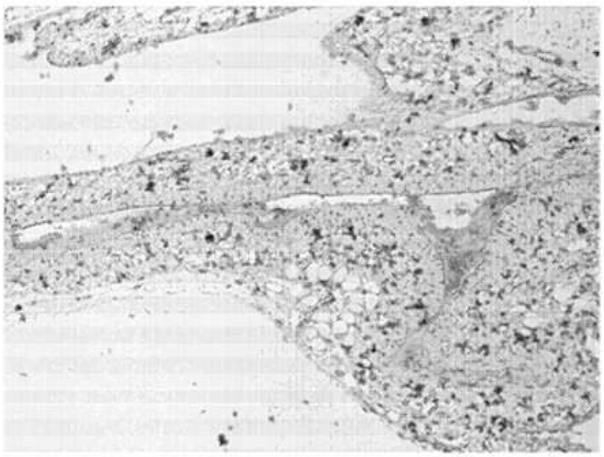
도면8b


평균(±SE) 절대 임계값 (g) * 일수
0
1
2
3
4
5
6
7
AAV-6 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/무릎) IA, 1x (D0)
AAV-6 가이드 1 + 2 (각각 5x10^9 가이드/무릎) IA, 1x (d0)
PBS IA, 1x (D0)
AAV-5 스크램블 벡터 (1x10^10 입자/무릎) IA, 1x (D0)
AAV-5 가이드 1 + 2 (각각 5x10^9 가이드/무릎) IA, 1x (d0)

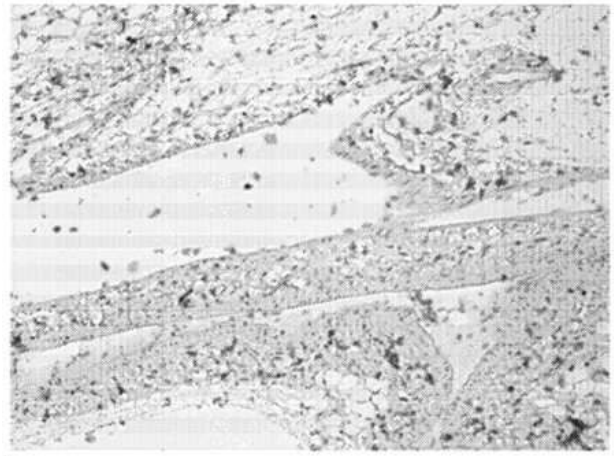
도면9


인터류킨-1 베타
미치료 대비 상대적인 mRNA
1.5
1.0
0.5
0.0
AAV-6 활성
AAV6 스크램블
미치료
AAV5 스크램블
AAV-5 활성
정상

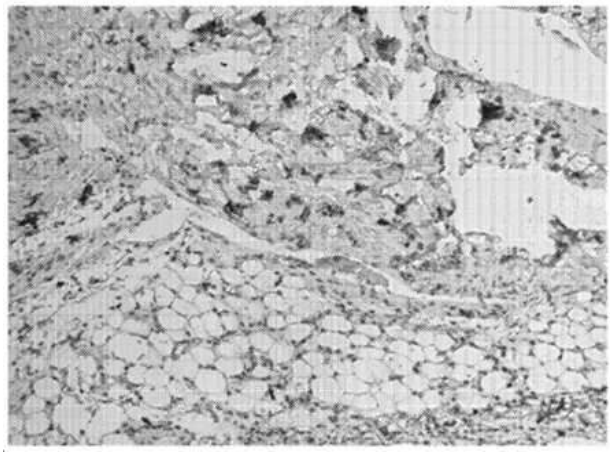
도면10a



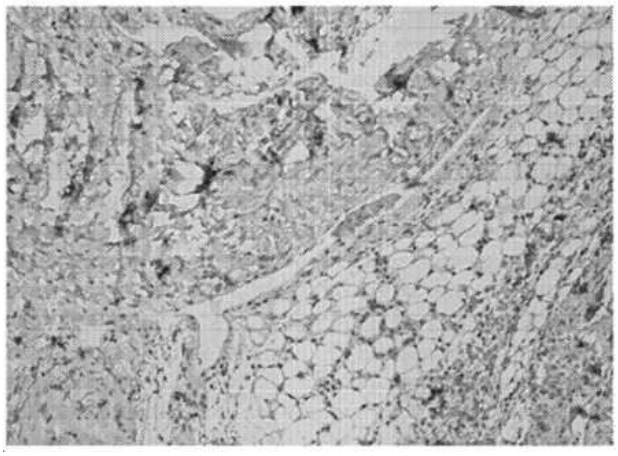
도면10b



도면10c



도면10d



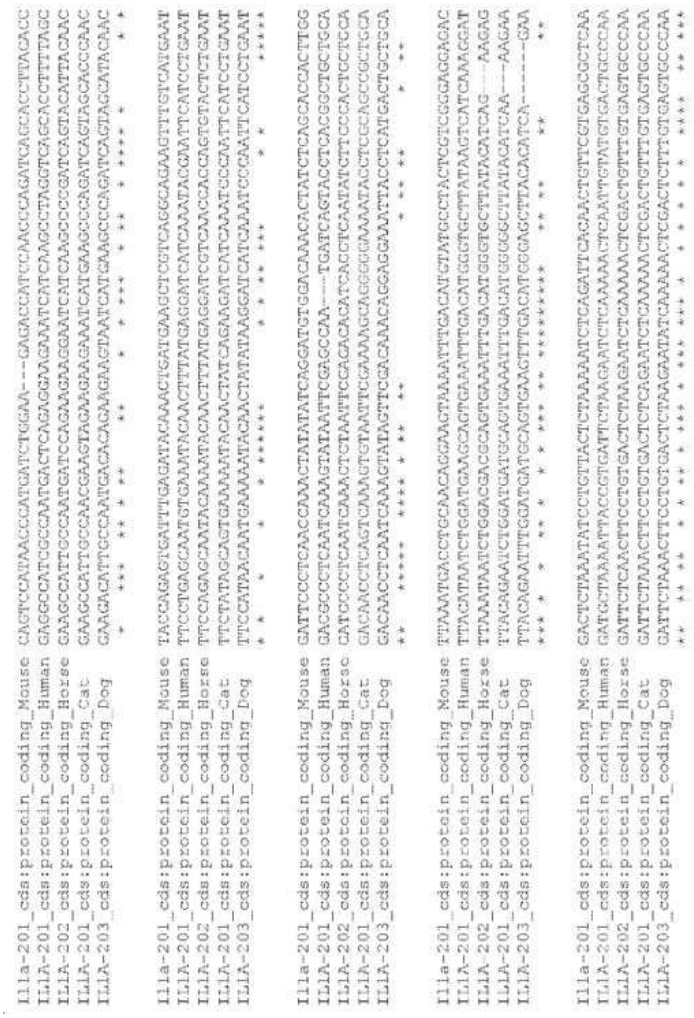
CLUSTAL O(1.2.4) 다중 서열 정렬

```
Il1a-201_cds:protein_coding_Mouse ATGGCCAAAGTTCCTGACTTGTTTGAAGACCTAAAGAACTGTTACAGTGAAAACGAAGAC
IL1A-201_cds:protein_coding_Human ATGGCCAAAGTTCCAGACATGTTTGAAGACCTGAAGAACTGTTACAGTGAAAATGAAGAA
IL1A-202_cds:protein_coding_Horse ATGGCGAAAGTCCCTGACCTCTTTGAAGACCTGAAGAACTGTTACAGTGAAAATGAAGAC
IL1A-201_cds:protein_coding_Cat   ATGGCCAAAGTTCCTGACCTCTTTGAAGACCTGAAGAACTGTTACAGTGAAAATGAAGAA
IL1A-203_cds:protein_coding_Dog   ATGGCCAAAGTTCCTGACCTCTTTGAAGACCTGAAGAACTGTTACAGTGAAAATGAAGAA
                                  ***** ***** ** *** * ********** ********************** *****

Il1a-201_cds:protein_coding_Mouse TACAGTTCTGCCATTGACCATCTCTCTCTGAATCAGAAATCCTTCTATGATGCAAGCTAT
IL1A-201_cds:protein_coding_Human GACAGTTCCTCCATTGATCATCTGTCTCTGAATCAGAAATCCTTCTATCATGTAAGCTAT
IL1A-202_cds:protein_coding_Horse TACAGTTCTGAAATTGACCATCTCTCTCTGACTCAGAAATCCTTCTATGATGCAAGCTAT
IL1A-201_cds:protein_coding_Cat   TACAGTTCTGAAATTGACCATCTCACTCTGAATCAGAAATCCTTCTATGATGCAAGCTAT
IL1A-203_cds:protein_coding_Dog   TACAGTTCTGAAATTGACCATCTCTCTCTGAATCAGAAATCCTTCTATGATATGAGCTGT
                                   *******   *****  *****  ****** ********************  **   **** *

Il1a-201_cds:protein_coding_Mouse GGCTCACTTCATGAGACTTGCACAGATCAGTTTGTATCTCTGAGAACCTCTGAAACGTCA
IL1A-201_cds:protein_coding_Human GGCCCACTCCATGAAGGCTGCATGGATCAATCTGTGTCTCTGAGTATCTCTGAAACCTCT
IL1A-202_cds:protein_coding_Horse GACCCACTTCCTGAGGACTGCATGGATACATTTATGTCTCTGAGCACCTCTGAAACCTCT
IL1A-201_cds:protein_coding_Cat   GACCCACTTCATGAGGACTGTACAGATAAATTCATGTCTCCGAGTACTTCTGAAACCTCT
IL1A-203_cds:protein_coding_Dog   GACCCACTTCATGAGGACTG------------CATGTCTCTGAGTACCTCTGAAATCTCA
                                  * * **** * ***    **              * **** *** *  *******  **

Il1a-201_cds:protein_coding_Mouse AAGATGTCCAACTTCACCTTCAAGGAGAGCCGGGTGACAGTATCAGCAACGTCAAGCAAC
IL1A-201_cds:protein_coding_Human AAAACATCCAAGCTTACCTTCAAGGAGAGCATGGTGGTAGTAG----------CAACCAAC
IL1A-202_cds:protein_coding_Horse AAGACATCCAAGCTGAACTTCAAGGAGAGCGTGGTGCTGGTGG----------CAGCCAAC
IL1A-201_cds:protein_coding_Cat   AAGACACCCCAGCTTACCCTCAAGAAGAGTGTGGTGATGGTGG----------CAGCCAAT
IL1A-203_cds:protein_coding_Dog   AAGACATCCCAGCTTACCTTCAAGGAAAAATGTGGTAGTGGTGG----------CAGCCAAT
                                  ** *   ** *  * * * ***** * *    ***    **           **  ***

Il1a-201_cds:protein_coding_Mouse GGGAAGATTCTGAAGAAGAGACGGCTGAGTTTCAGTGAGACCTTCACTGAAGATGACCTG
IL1A-201_cds:protein_coding_Human GGGAAGGTTCTGAAGAAGAGACGGTTGAGTTTAAGCCAATCCATCACTGATGATGACCTG
IL1A-202_cds:protein_coding_Horse GGGAAGACTCTGAAGAAGAGACGGTTGAGTTTAAATCAGTTCATCACCAATGATGACCTG
IL1A-201_cds:protein_coding_Cat   GGGAAGATTCTGAAGAAGAGACGGTTGAGTTTAAATCAATTCCTCACTGCTGATGACCTG
IL1A-203_cds:protein_coding_Dog   GGGAAGATTCTAAAGAAGAGACGGTTGAGTTTAAGTCAATTCATCACCGATGATGACCTG
                                  ******  *** ************ ******* *   *   * ****    *********
```

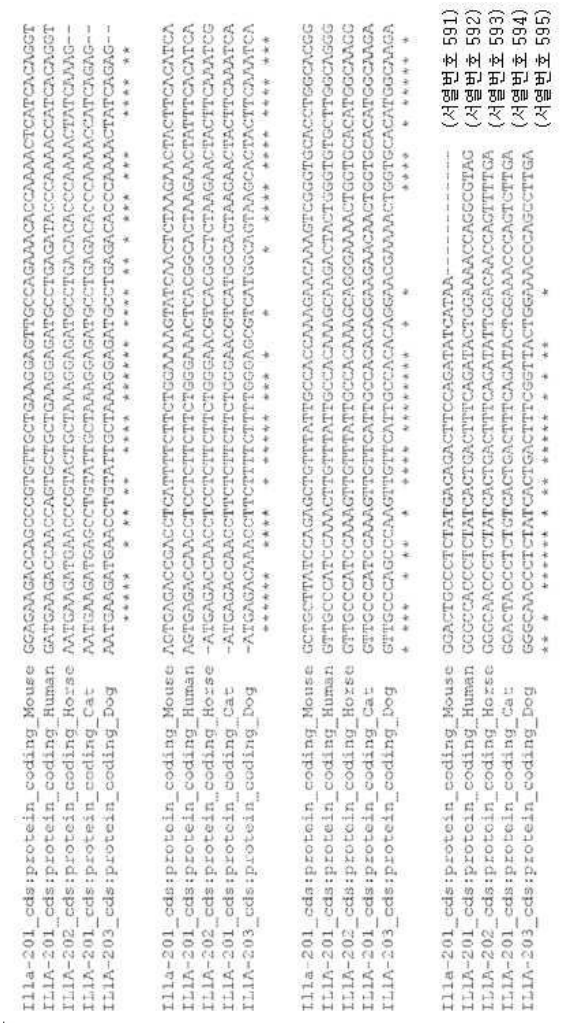
(계속...)

공개특허 10-2024-0095529

도면11b


Illa-201_cds:protein_coding_Mouse
Illa-201_cds:protein_coding_Human
Illa-202_cds:protein_coding_Horse
Illa-201_cds:protein_coding_Cat
Illa-203_cds:protein_coding_Dog
(계속...)

도면11c


IIIa-201_cds:protein_coding_Mouse GGAGAAGACCAGCCCGGTGTTGCTGAAGAAGAGTTGCCAGAAACACCAAACTCATCACAGGT
IIIA-201_cds:protein_coding_Human GATGAAGACCAACCAGTGCTGCTGAAGGAGATGCCTGAGATACCCAAAACCATCACAGGT
IIIA-202_cds:protein_coding_Horse AATGAAGATGAACCCGTACTGCTAAGGAGATGCCTGACACACCCAAACTATCAAG--
IIIA-201_cds:protein_coding_Cat AATGAAGATGAGCCTGTATTGCTAAGGAGATGCCTGAGACACCCAAACCATCAGAG--
IIIA-203_cds:protein_coding_Dog AATGAAGATGAACCTGTATTGCTAAAGGAGATGCCTGAGACACCCAAACTATCAGAG--
IIIa-201_cds:protein_coding_Mouse ACTCAGAGCCGACCTCAATTTTCTTCTGCAAAAGTATCAACTACTTCAGATCA
IIIA-201_cds:protein_coding_Human AGTGAGACCAACCTCCTCTTCTTCTGGGAACTCACGGCACTAAGAACTATTTCACATCA
IIIA-202_cds:protein_coding_Horse -ATGAGACCAACCTCCCTCTTCTTCTGGGAACGTCACAGGCTCTAAGAACTACTTCAAACG
IIIA-201_cds:protein_coding_Cat -ATGAGACGAACCTTCTCTTCTTCTGGGAACGTCATGGCAGTAAGAACTACTTCAAATCA
IIIA-203_cds:protein_coding_Dog -ATGAGACAAACCTTCTTTCTTTCTGGGAGCGTCATGGCAGTAAGCACTACTTCAAATCA
IIIa-201_cds:protein_coding_Mouse GCTGCTTATCCAGAGCTGTTTATTGCCACCAAGAGACAAAGTCGGCTGCACCTGGCACGG
IIIA-201_cds:protein_coding_Human GTTGCCCATCCAAACTTGTTTATTGCCACAAGCAGACTACTGGGTGTGCTTGGCAGGG
IIIA-202_cds:protein_coding_Horse GTTGCCCATCCAAAGTTGTTTATTGCCACAAGCAGGGAAAACTGCTGCCACATGGCAACG
IIIA-201_cds:protein_coding_Cat GTTGCCCATCCAAAGTTGTTCATTGCCACACAGGAAGAACAAGTGGTGCCACATGGCAAGA
IIIA-203_cds:protein_coding_Dog GTTGCCCAGCCCAAGTTGTTCATTGCCACACAGGAAGGAAAACTGGTGCCACATGGCAAGA
IIIa-201_cds:protein_coding_Mouse GGACTGCCCTCTATGACAGACTTCCAGATATCATAA---------- (서열번호 591)
IIIA-201_cds:protein_coding_Human GGCCCACCCTCTATCACTGACTTTCAGATACTGGAAAACCAGGCGTAG (서열번호 592)
IIIA-202_cds:protein_coding_Horse GGCCAACCCTCTATCACTGACTTTCAGATATTGGACAACCAGTTTGA (서열번호 593)
IIIA-201_cds:protein_coding_Cat GCACTACCCTCTGTCACTGACTTTCAGATACTGCAAACCCAGTCTTGA (서열번호 594)
IIIA-203_cds:protein_coding_Dog GGGCAACCCTCTATCACTGACTTTCGGTTACTGGAAACCCAGCCTTGA (서열번호 595)

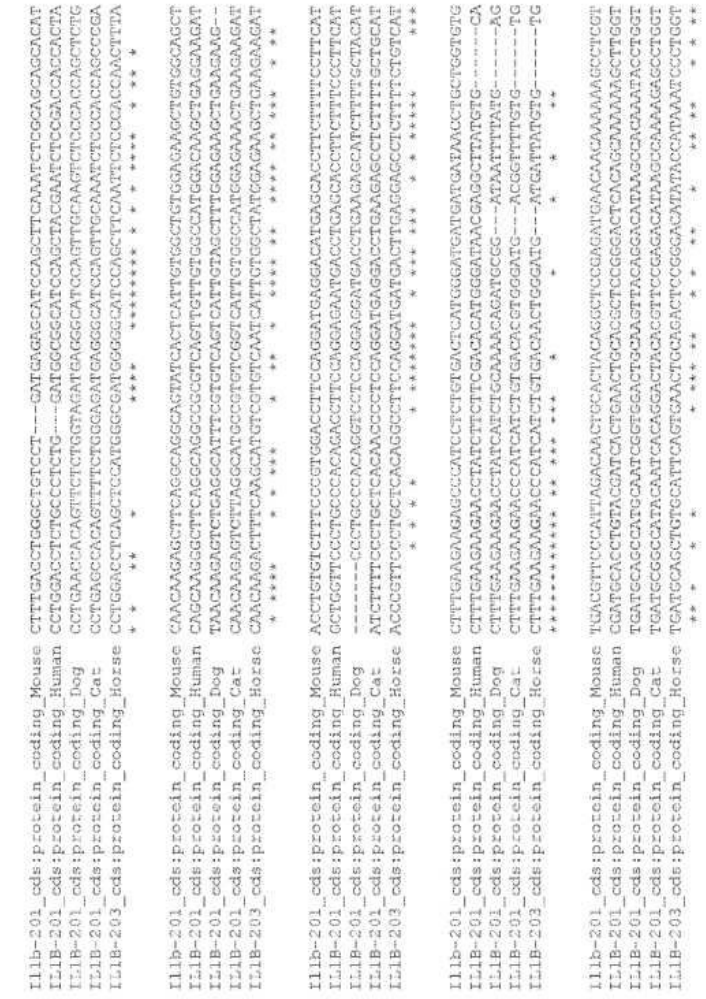
CLUSTAL O(1.2.4) 다중 서열 정렬

```
Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse ------------------------------------------------------------
IL1B-201_cds:protein_coding_Human ------------------------------------------------------------
IL1B-201_cds:protein_coding_Dog   ATGTTTCCTCTGCACCCAAAGGAAGGTTCTTTCATGCATTCACTCATTCATTTAAAGATT
IL1B-201_cds:protein_coding_Cat   ------------------------------------------------------------
IL1B-203_cds:protein_coding_Horse ------------------------------------------------------------

Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse ------------------------------------------------------------
IL1B-201_cds:protein_coding_Human ------------------------------------------------------------
IL1B-201_cds:protein_coding_Dog   GTTTCTTTACATGCCTGCCAT-GTACCAGGTGCTAAGGGAAACTCACATATGAAGGCAGC
IL1B-201_cds:protein_coding_Cat   -------------ATGAGATTGAAATTGGCAGAGAGCAGATCTCTCGAGGCA-------
IL1B-203_cds:protein_coding_Horse ------------------------------------------------------------

Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse ------------------------------------------------------------
IL1B-201_cds:protein_coding_Human ------------------------------------------------------------
IL1B-201_cds:protein_coding_Dog   CCTGGGGGAGACTGGCCTGGCAGGAATCATTTATTTTCTCCTCTTTACGCAGGTTTCTAA
IL1B-201_cds:protein_coding_Cat   -CAGCAGCCCACTCCGGGATTCTATTCTCTCCAGTCAGTCTTCATTACTCAGGTTTCTGA
IL1B-203_cds:protein_coding_Horse ------------------------------------------------------------

Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse -------ATGGCAACTGTTCCTGAACTCAACTGTGAAATGC---CACCTTTTGACAGTGA
IL1B-201_cds:protein_coding_Human -------ATGGCAGAAGTACCTGAGCTCGCCAGTGAAATGATGGCTTATTACAGTGGCAA
IL1B-201_cds:protein_coding_Dog   AGCAGCCATGGCAGCAGTACCCGAACTCACCAGTGAAATGATGGCTTACTCCAGTAACAA
IL1B-201_cds:protein_coding_Cat   AGTGGCCATGGCAGCAGTACCTGAACTCACCAGTGAAATGA---TGGCTTACTACAGTGA
IL1B-203_cds:protein_coding_Horse -------ATGGCAGCAGTACCCGACACCAGTGACATGATGA---CTTACTGCAGCGGCAA
                                        ******   ** ** **   *        ***       *       *

Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse TGAGAATGACCTGTTCTTTGAAGTTGACGGACCCCAAAAGATGAAGGGCTGCTTCCAAAC
IL1B-201_cds:protein_coding_Human TGAGGATGACTTGTTCTTTGAAGCTGATGGCCCTAAACAGATGAAGTGCTCCTTCCAGGA
IL1B-201_cds:protein_coding_Dog   TGAGAATGACCTATTCTTTGAAGCTGATGGCCCTGGAAATGTGAAGTGCTGCTGCCAAGA
IL1B-201_cds:protein_coding_Cat   TGAGAATGACCTGTTCTTTGAGGCTGATGGCCCCGAAAAGATGAAGGGCAGCCTCCAAAA
IL1B-203_cds:protein_coding_Horse TGAGAATGACCTGTTCTTTGAGGAGGATGGCCCAAAACAGATGAAGGGCAGCTTCCAAGA
                                  **** ***** * ******** *  ** ** **   * *  ***** **  *  ***
```

(계속...)

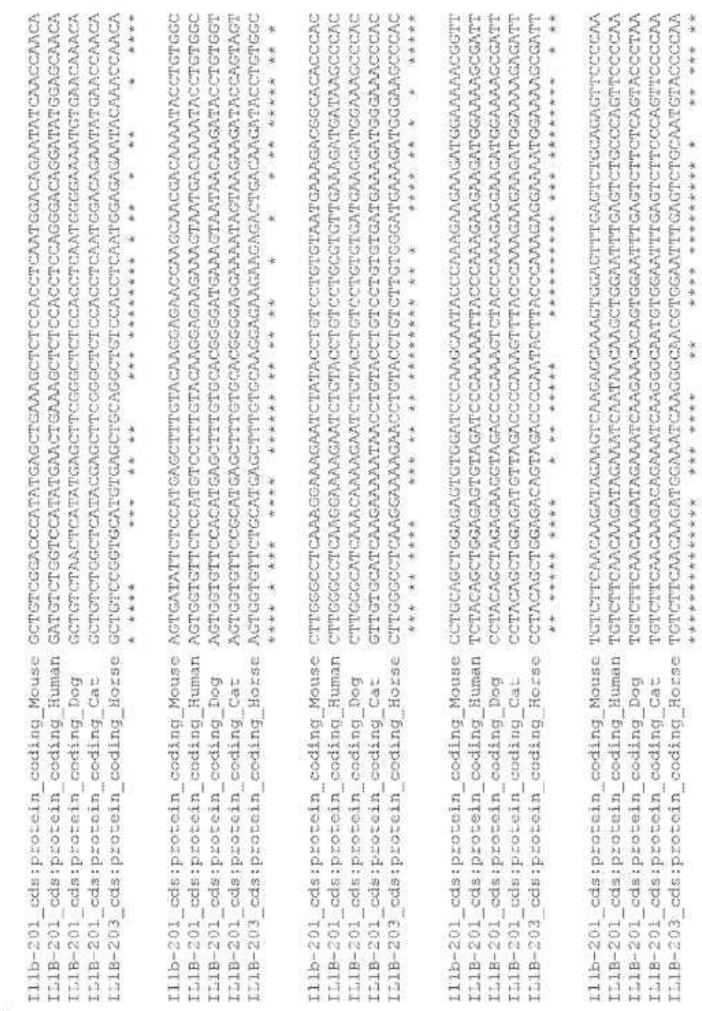
공개특허 10-2024-0095529

도면12b


Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse CTTTGACCTGGGCTGTCCT---GATGAGAGCATCCAGCTTCAAATCTCGAAGCAGCACAT
Il1B-201_cds:protein_coding_Human CCTGGACCTGTGCCCTCTG----GATGGCCGCATCCAGCTACGAATCTCCGACCACCACTA
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog CCTGAACCACAGTTCTCTGGTAGATGAGGGCATGCAGTTGCAAGTCTCCCACCAGCTCTG
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat CCTGACCCACAGTTTCTGGGAGATGAGGGCATCCAGTTGCAAATCTCCCACCAGCCCGA
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse CCTGGACCTCAGCTCCATGGGCGATGGGGCATCCAGCTTCAATTCTCCCACCAACTTTA
CAACAAGAGGTTCAGGCAGGCATATCACTCATTGTGGCTGTGGAGAAGGTGTGGCAGCT
Il1B-201_cds:protein_coding_Human CAGCAAGGGGTTCAGGCAGGCCGCGTCACTGTTGTGGCCATGGCAAGCTGAGGAAGAT
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog TAACAAGAGTCTCAGGCATTCGTGTCACTCATTGTAGCTTTGGAGAAGCTGAAGAAG--
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat CAACAAGAGTCTTAGGCATGCCGTGTCGCTCATTGTGCCCATGGAGAAACTGAAGAAGAT
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse CAACAAGACTTTCAAGCATGTCGTGTCAATCATTGTGCTATGGAGAAGCTGAAGAAGAT
ACCTGTGTCTTTCCCGTGGACCTTCCAGGATGAGGACATGAGCACGTTCTTTTCCTTCAT
Il1B-201_cds:protein_coding_Human GCTGGTTCCCTGCCCACAGACCTTCCAGGAGAATGACCTGAGCACCTTCTTTCCCTTCAT
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog -------CCCTGCCCACAGGTCCTCCAGGAGGATGACCTGAAGAGCATCTTTTGCTACAT
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat ATCTTTTCCCTGCTCACAACCCCTCCAGGATGAGGACCTGAAGAGCCTCTTTTGCTGCAT
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse ACCCGTTCCCTGCTCAGAGGCTTCCAGGATGATGACTTGAGGAGCCTCTTTTCTGTCAT
CTTTGAAGAAGAGGCCATCCTCTGTGACTCATGGGATGATGATGAAAACCTGCTGGTGTG
Il1B-201_cds:protein_coding_Human CTTTGAAGAAGAACCTATCTTCTTCGACACATGGGATAACGAGGCTTATGTG--------CA
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog CTTTGAAGAAGAACCTATCATCTGCAAAACAGATGCGG----ATAATTTTATG--------AG
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat CTTTGAAGAAGAACCCATCATCTGTGACACGTGGGATG----ACGGTTTTGTG--------TG
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse CTTTGAAGAAGAACCCATCATCTGTGACACTGGGATG----ATGATTATGTG--------TG
TGACGTTCCCATTAGACAACTGCACTACACAGGCTCCGGAGATGAACAGAAAAAAGCCTCGT
Il1B-201_cds:protein_coding_Human CGATGCACCTGTACGATCACTGAACTGCACGCTCCGGGACTCACAGCAAAAAAGCTTGGT
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog TGATGCAGCCATGGAATCGGTGGACTGCAAGTTACAGGACATAAGCCACGAAATACCTGGT
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat TGATCGGCCATACAATCACAGGACTACACGTTCCGAGACATAAGCCAAAAGAGCCTGGT
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse TGATGCAGCTGTGCATTCAGTGAACTGCCACACTCCGGGACATATACCATAAATCCCTGGT

(계속...)

도면12c

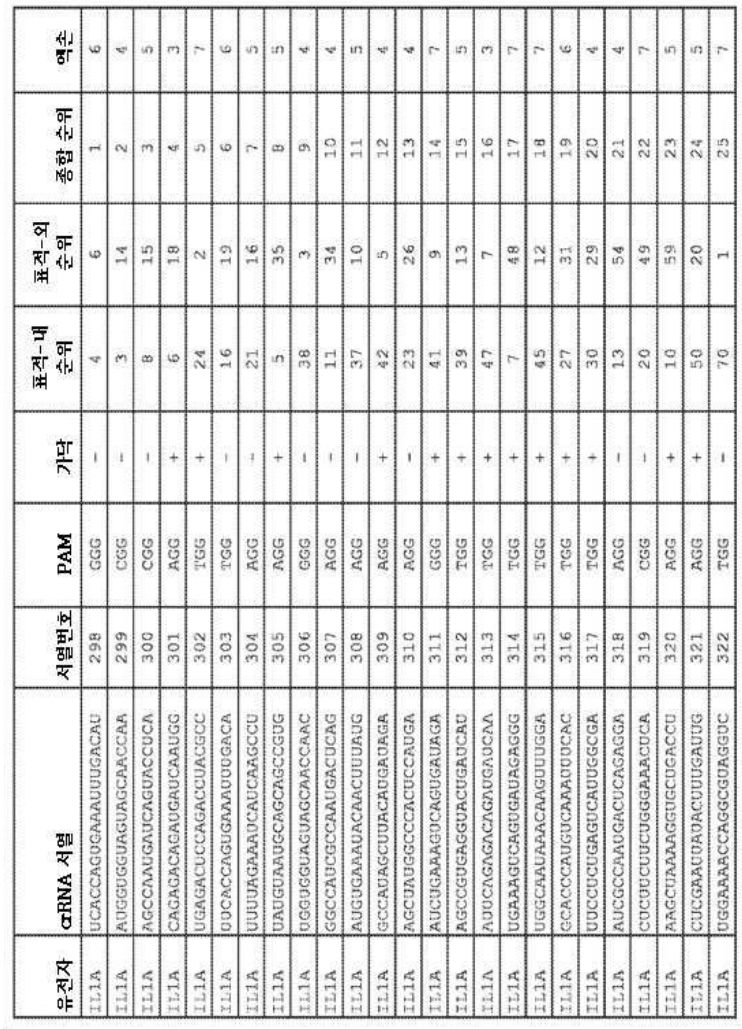

Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse GCTGTCGGACCCATATGAGCTGAAAGCTCTCCACCTCAATGGACAGAATATCAACCAACA
Il1B-201_cds:protein_coding_Human GATGTCTGGTCCATATGAACTGAAGGTCTCCACCTCCAGGGACAGGATATGGAGCAACA
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog GCTGTCTAACTCATATGAGCTTCGGCCTCTCCACCTCAATGCGGGAAAATATGTGAACAAACA
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat GCTGTCTGGCTCAATCGAGCTTCGGCTCTCCACCTCAATGGACAGAATATGAACCAACA
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse GCTGTCCCGGTGCATGTGAGCTGCAGGCTGTCGCACCTCAATGGAGAGAATATACAAACCAACA
Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse AGTGATATTCTCCATGAGCTTTGTAGAAGGAGAACCAAGCAACGACAAAATACCTGTGGC
Il1B-201_cds:protein_coding_Human AGTGGTGTTCTCCATGTCCTTTGTAGAAGGAGAAGAATAATACAAGATACCTGTGGC
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog AGTGGTGTTCCACATGAGCTTTGTGCACGGGATGAAAGTAATACAAGATACCTGTGGT
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat AGTGGTGTTCCGCATGAGCTTTGTGCACGGGAGAAAATAGTAAGAGATACCAGTAGT
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse AGTGGTGTTCTGCATGAGCTTTGTGCAAGGAGAAGAACTGACAAGATACCTGTGGC
Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse CTTGGGCCTCAAGGAAAGAATCTATACTGTCCTGTGTAATGAAAGACGGCACACCAC
Il1B-201_cds:protein_coding_Human CTTGGGCCTCAAGGAAAGAATCTGTACCTGTCCTGCGTGTTGAAGATGATAAGCCCAC
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog CTTGGGCATCAAACAAAAGAATCTGTACCTGTCCTGTGTGATGAAGATGGGAAAGCCCAC
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat GTTGTGCATCAAGAAAAATACCTGTACCTGTCCTGTGTGATGAAGATGGGAAACCCAC
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse CTTGGGCCTCAAGGAAAAGAACCTGTACCTGTCTGTGGGATGAAAGATGGGAAGCCCAC
Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse CCTGCAGCTGGAGAGTGTGGATCCCAAGCAATACCCAAAGAAGATGGAAAAACGGTT
Il1B-201_cds:protein_coding_Human TCTACAGCTGGAGAGTGTAGATCCCAAAAATTACCCAAAGAAGATGGAAAAGCGATT
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog CCTACAGCTAGAGAAGTATGACCCCAAAGTCTACCCAAAGAGGAAGATGGAAAAGCGATT
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat CCTACAGCTGGAGATGTTTAGACCCCAAAGTTTACCCAAAGAAGATGGAAAAGAGATT
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse CCTACAGCTGGAGACAGTATGACCCCAATACTTACCCAAAGAGGAAAATGGAAAAGCGATT
Il1b-201_cds:protein_coding_Mouse TGTCTTCAACAAGATAGAAGTCAAGAGGAAAGTGGAGTTTGAGTCTGCAGAGTTCCCCAA
Il1B-201_cds:protein_coding_Human TGTCTTCAACAAGATAGAATCAAGAAGCAGAGTGGAATTTGAGTCTGCCCAGTTCCCCAA
Il1B-201_cds:protein_coding_Dog TGTCTTCAACAAGATAGAAATCAAGAAGCAGAGTGGAATTTGAGTCTTCTCAGTACCTAA
Il1B-201_cds:protein_coding_Cat TGTCTTCAACAAGACAGAAATCAAGGGCAATGTGGAATTTGAGTCTTCCCAGTTCCCCAA
Il1B-203_cds:protein_coding_Horse TGTCTTCAACAAGATGGAAATCAAGGGCAACGTGGAATTTGAGTCTGCAATGTACCCCAA

(계속...)

도면12d

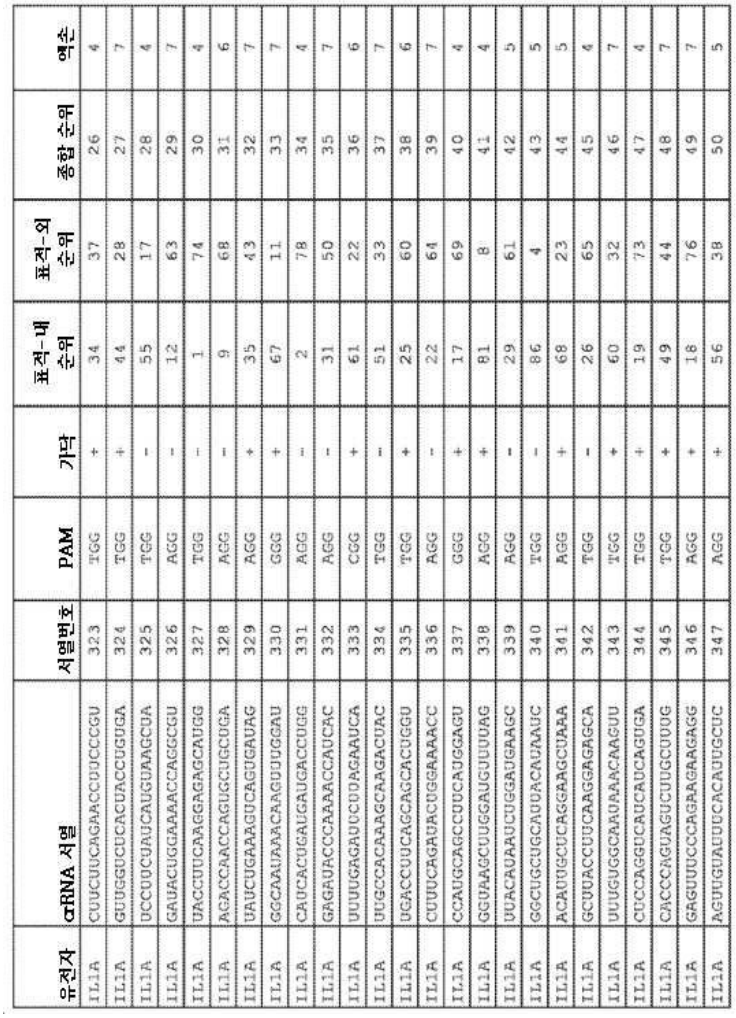
```
I11b-201_cds:protein_coding_Mouse CTGGTACATCAGCACCTCACAAGCAGAGCACAAGCCTGTTCCTGGGAAACAAGTGG
I11B-201_cds:protein_coding_Human CTGGTACATCAGCACCTCTCAAGCAGAAACATGCCCGTCTTCCTGGGAGGGACCAAAGG
I11B-201_cds:protein_coding_Dog   CTGGTACATCAGCACCTCTCAAGTCGAAGGAATGCCTGTCTTCCTAGGAAATACCAGAGG
I11B-201_cds:protein_coding_Cat   CTGGTACATCAGCACCTCTCAAGCAGAAGAAATGCCTGTCTTCCTAGGAAATACCAAAGG
I11B-203_cds:protein_coding_Horse CTGGTACATCAGCACCTCTCAAGCAGAAAAAAGCCTGTCTTCCTAGGAAATACCAGAGG
                                  ********************* ****  **     * *** ********* ***    * **  **

I11b-201_cds:protein_coding_Mouse T---CAGGACATAATTGACTTCACCATGGAATCCGTGTCTTCCTAA (서열번호 596)
I11B-201_cds:protein_coding_Human CGGCCAGGATATAACTGACTTCACCATGCAATTTGTGTCTTCCTAA (서열번호 597)
I11B-201_cds:protein_coding_Dog   TGGCCAGGATATAACTGACTTCACCATGGAATTCTCTTCCTAG--- (서열번호 598)
I11B-201_cds:protein_coding_Cat   TGGTCAGGATATAACTGACTTCATCATGGAAAGCGCTTCCTAA--- (서열번호 599)
I11B-203_cds:protein_coding_Horse CGGCCGGGATAACTGACTTCATCATGGAAATCACCTCTCCTAA (서열번호 600)
                                    * *** **** ******** **** **          **
```

도면13a



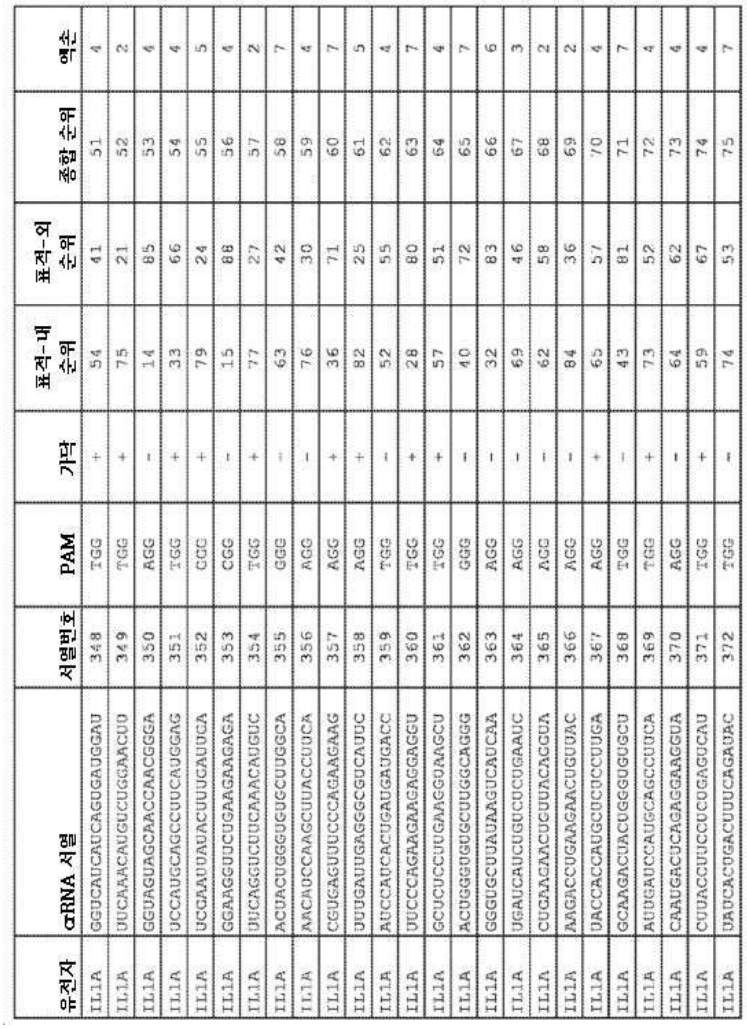
유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	엑손
IL1A	UCACCAGUGAAAUUUGACAU	298	GGG	-	4	6	1	6
IL1A	AUGGUGGUAGUAGCAACCAA	299	CGG	-	3	14	2	4
IL1A	AGCCAAUGAUCAGUACCUCA	300	CGG	-	8	15	3	5
IL1A	CAGAGACAGAUGAUCAAUGG	301	AGG	+	6	18	4	3
IL1A	UGAGACUCCCAGACCUACGCC	302	TGG	+	24	2	5	7
IL1A	UUCACCAGUGAAAUUUGACA	303	TGG	-	16	19	6	6
IL1A	UUUUAGAAAUCAUCAAGCCU	304	AGG	-	21	16	7	5
IL1A	UAUGUAAUGCAGCAGCCGUG	305	AGG	+	5	35	8	5
IL1A	UGGUGGUAGUAGCAACCAAC	306	GGG	-	38	3	9	4
IL1A	GGCCAUCGCCAAUGACUCAG	307	AGG	-	11	34	10	4
IL1A	AUGUGAAAUACAACUUUAUG	308	AGG	-	37	10	11	5
IL1A	GCCAUAGCUUACAUGAUAGA	309	AGG	+	42	5	12	4
IL1A	AGCUAUGGCCCACUCCAUGA	310	AGG	-	23	26	13	4
IL1A	AUCUGAAAGUCAGUGAUAGA	311	GGG	+	41	9	14	7
IL1A	AGCCGUGAGGUACUGAUCAU	312	TGG	+	39	13	15	5
IL1A	AUUCAGAGACAGAUGAUCAA	313	TGG	+	47	7	16	3
IL1A	UGAAAGUCAGUGAUAGAGGG	314	TGG	+	7	48	17	7
IL1A	UGGCAAUAAACAAGUUUGGA	315	TGG	+	45	12	18	7
IL1A	GCACCCAUGUCAAAGUUCAC	316	TGG	+	27	31	19	6
IL1A	UUCCUCUGAGUCAUUGGCGA	317	TGG	+	30	29	20	4
IL1A	AUCGCCAAUGACUCAGAGGA	318	AGG	-	13	54	21	4
IL1A	CUCUCUUCUGGGAAACUCCA	319	CGG	-	20	49	22	7
IL1A	AAGCUAAAAGGUGCUGACCU	320	AGG	+	10	59	23	5
IL1A	CUCGAAUUAUACUUUGAUUG	321	AGG	+	50	20	24	5
IL1A	UGGAAAACCAGGCGUAGGUC	322	TGG	-	70	1	25	7

도면13b



유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	역순
IL1A	CUUCUUCAGAACCUUCCCGU	323	TGG	+	34	37	26	4
IL1A	GUUGGUCUCACUACCUGUGA	324	TGG	+	44	28	27	7
IL1A	UCCUUCUAUCAUGUAAGCUA	325	TGG	-	55	17	28	4
IL1A	GAUACUGGAAAACCAGGCGU	326	AGG	-	12	63	29	7
IL1A	UACCUUCAAGGAGAGCAUGG	327	TGG	-	1	74	30	4
IL1A	AGACCAACCAGUCCUGCUGA	328	AGG	-	9	68	31	6
IL1A	UAUCUGAAAGUCAGUGAUAG	329	AGG	+	35	43	32	7
IL1A	GGCAAUAAACAAGUUUGGAU	330	GGG	+	67	11	33	7
IL1A	CAUCACUGAUGAUGACCUGG	331	AGG	-	2	78	34	4
IL1A	GAGAUACCCAAAACCAUCAC	332	AGG	-	31	50	35	7
IL1A	UUUUGAGAUCCUUAGAAUCA	333	CGG	+	61	22	36	6
IL1A	UUGCCACAAAGCAAGACUAC	334	TGG	-	51	33	37	7
IL1A	UGACCUUCAGCAGCACUGGU	335	TGG	+	25	60	38	6
IL1A	CUUUCAGAUACUGGAAAACC	336	AGG	-	22	61	39	7
IL1A	CCAUGCAGCCUUCAUGGAGU	337	GGG	+	17	69	40	4
IL1A	GGUAAGCUUGGAUGUUUUAG	338	AGG	+	81	8	41	4
IL1A	UUACAUAAUCUGGAUGAAGC	339	AGG	-	29	61	42	5
IL1A	GGCUGCUGCAUUACAUAAUC	340	TGG	-	86	4	43	5
IL1A	ACAUUGCUCAGGAAGCUAAA	341	AGG	+	68	23	44	5
IL1A	GCUUACCUUCAAGGAGAGCA	342	TGG	-	26	65	45	4
IL1A	UUUGUGGCAAUAAACAAGUU	343	TGG	+	60	32	46	7
IL1A	CUCCAGGUCAUCAUCAGUGA	344	TGG	+	19	73	47	4
IL1A	CACCCAGUAGUCUUGCUUUG	345	TGG	+	49	44	48	7
IL1A	GAGUUUCCCAGAAGAAGAGG	346	AGG	+	18	76	49	7
IL1A	AGUUGUAUUUCACAUUGCUC	347	AGG	+	56	38	50	5

도면13c

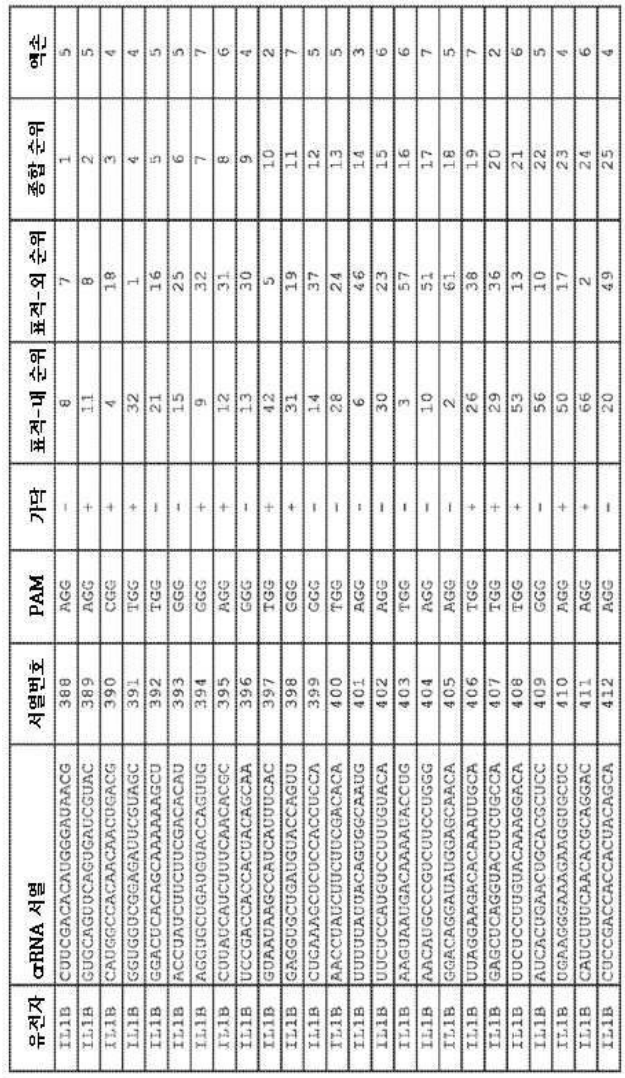


유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	엑손
IL1A	GGUCAUCAUCAGUGAUGGAU	348	TGG	+	54	41	51	4
IL1A	UUCAAACAUGUCUGGAACUU	349	TGG	+	75	21	52	2
IL1A	GGUAGUAGCAACCAACGGGA	350	AGG	-	14	85	53	4
IL1A	UCCAUGCAGCCUUCAUGGAG	351	TGG	+	33	66	54	4
IL1A	UCGAAUUAUACUUUGAUUGA	352	CGG	+	79	24	55	5
IL1A	GGAAGGUUCUGAAGAAGAGA	353	CGG	-	15	88	56	4
IL1A	UUCAGGUCUUUCAAACAUGUC	354	TGG	+	77	27	57	2
IL1A	ACUACUGGGUGUGCCUUGGCA	355	GGG	-	63	42	58	7
IL1A	AACAUCCAAGCUUACCUUCA	356	AGG	-	76	30	59	4
IL1A	CGUGAGUUUCCCAGAAGAAG	357	AGG	+	36	71	60	7
IL1A	UUUGAUUGAGGGCGUCAUUC	358	AGG	+	82	25	61	5
IL1A	AUCCAUCACUGAUGAUGACC	359	TGG	-	52	55	62	4
IL1A	UUCCCAGAAGAAGAGGAGGU	360	TGG	+	28	80	63	7
IL1A	GCUCUCCUUGAAGGUAAGCU	361	TGG	+	57	51	64	4
IL1A	ACUGGGGUGUGCUUGGCAGGG	362	GGG	-	40	72	65	7
IL1A	GGGUGCUUAUAAGUCAUCAA	363	AGG	-	32	83	66	6
IL1A	UGAUCAUCUGUCCUCUGAAUC	364	AGG	-	69	46	67	3
IL1A	CUGAACAACUCUUACAGGUA	365	AGG	-	62	58	68	2
IL1A	AAGACCUGAAGAACUGUUAC	366	AGG	-	84	36	69	2
IL1A	UACCACCAUGCUCUCCUUGA	367	AGG	+	65	57	70	4
IL1A	GCAAGACUACUGGGUGUGCU	368	TGG	-	43	81	71	7
IL1A	AUUGAUCCAUGCAGCCUUCA	369	TGG	+	73	52	72	4
IL1A	CAAUGACUCAGAGGAAGGUA	370	AGG	-	64	62	73	4
IL1A	CUUACCUUCCUCUGAGUCAU	371	TGG	+	59	67	74	4
IL1A	UAUCACUGACUUUCAGAUAC	372	TGG	-	74	53	75	7

도면13d

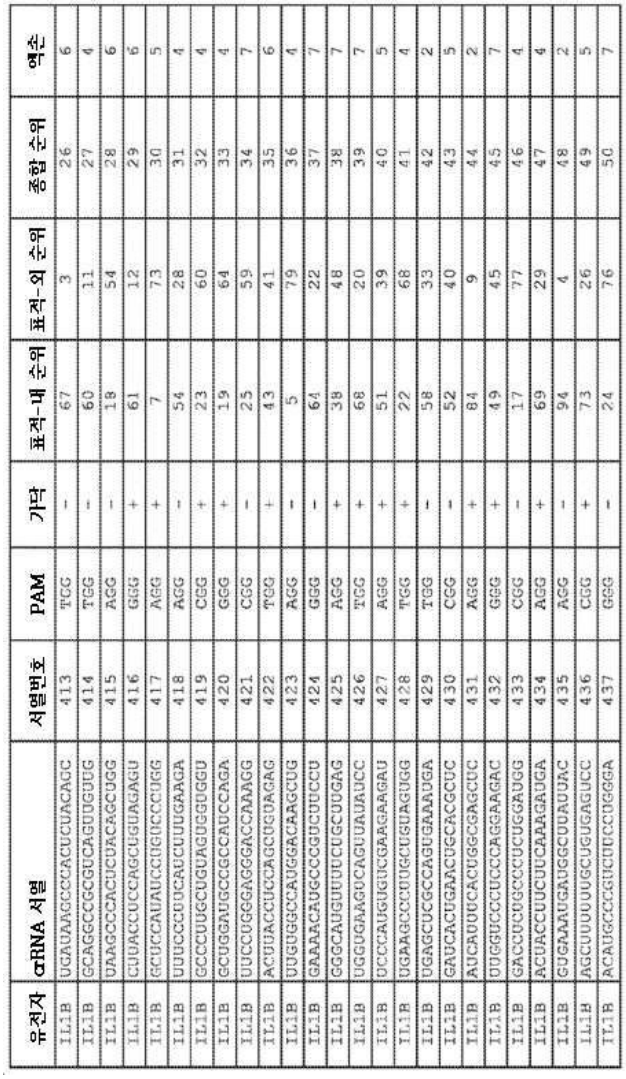
유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	엑손
IL1A	CCCACUCCCAUGAAGGCUGCCA	373	TGG	-	46	82	76	4
IL1A	CUCACUUACCUGUGCAUGGGUUU	374	TGG	+	90	39	77	7
IL1A	UCACUUACCUGUGCAUGGGUUUU	375	GGG	+	89	40	78	7
IL1A	CACUGGUUGGUCUUCAUCUU	376	GGG	+	83	47	79	6
IL1A	CUUACCUGUAACAGUUCUUC	377	AGG	+	87	45	80	2
IL1A	AGUCAUUGGCGAUGGCCUCC	378	AGG	+	48	90	81	4
IL1A	UGCCACAAAGCAAGACUACU	379	GGG	-	53	86	82	7
IL1A	GACUACUGGGUGUGCUUGGC	380	AGG	-	85	56	83	7
IL1A	CAACUGACCUUCAGCAGCAC	381	TGG	+	58	87	84	6
IL1A	CUACUGGGUGUGCUUGGCAG	382	GGG	-	72	75	85	7
IL1A	UACUGGGUGUGCUUGGCAGG	383	GGG	-	66	84	86	7
IL1A	GCACUGGUUGGUCUUCAUCU	384	TGG	+	80	70	87	6
IL1A	GACCAACCUCCCUCUUCUUCU	385	GGG	-	78	77	88	7
IL1A	GUGAUGGUUUUGGGUAUCUC	386	AGG	+	71	89	89	7
IL1A	AGACCAACCUCCCUCUUCUUC	387	TGG	-	88	79	90	7

도면14a



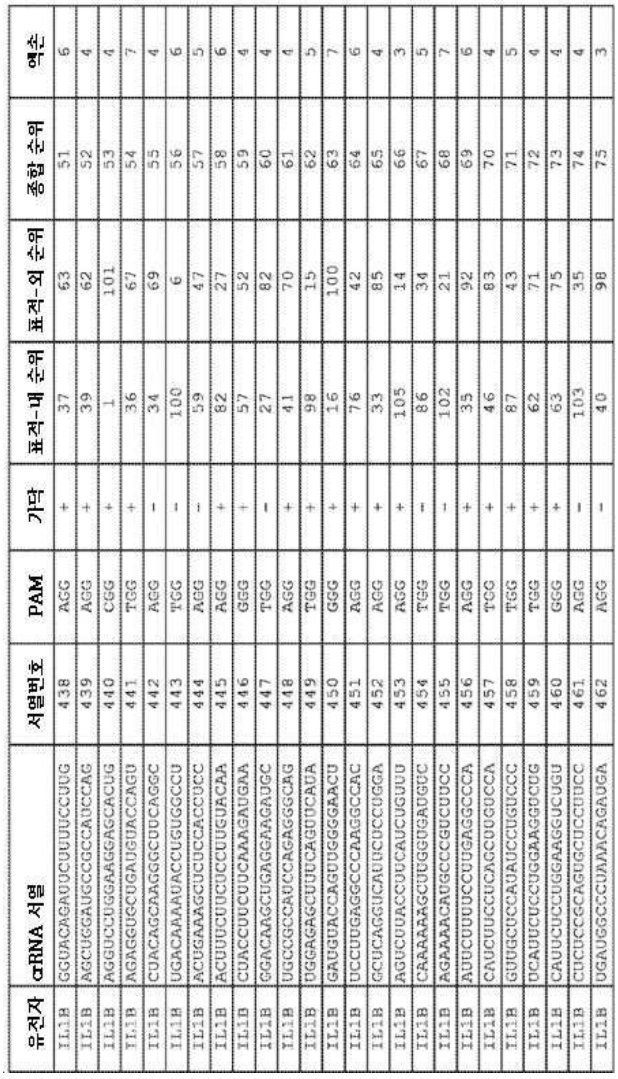
유전자	gRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	역순
IL1B	CUUCGACACAUGGGAUAACG	388	AGG	-	8	7	1	5
IL1B	GUGCAGUUCAGUGAUCGUAC	389	AGG	+	11	8	2	5
IL1B	CAUGGCCACAACAACUGACG	390	CGG	+	4	18	3	4
IL1B	GGUGGUCGGAGAUUCGUAGC	391	TGG	+	32	1	4	4
IL1B	GGACCCACAGCAAAAAAGCU	392	TGG	-	21	16	5	5
IL1B	ACCUAUCUUCUUCGACACAU	393	GGG	-	15	25	6	5
IL1B	AGGUGCUGAUGUACCAGUUG	394	GGG	+	9	32	7	7
IL1B	CUUAUCAUCUUUCAACACGC	395	AGG	+	12	31	8	6
IL1B	UCCGACCACCACUACAGCAA	396	GGG	-	13	30	9	4
IL1B	GUAACAAGCCAUCAUUCAC	397	TGG	+	42	5	10	2
IL1B	GAGGUGCUGAUGUACCAGUU	398	GGG	+	31	19	11	7
IL1B	CUGAAAGCUCUCCACCUCCA	399	GGG	-	14	37	12	5
IL1B	AACCUAUCUUCUUCGACACA	400	TGG	-	28	24	13	5
IL1B	UUUUUAUUACAGUGGCAAUG	401	AGG	-	6	46	14	3
IL1B	UUCUCCAUGUCCUUUGUACA	402	AGG	-	30	23	15	6
IL1B	AAGUAAUGACAAAUACCUG	403	TGG	-	3	57	16	6
IL1B	AACAUGCCCGUCUUCCUGGG	404	AGG	-	10	51	17	7
IL1B	GGACAGGAUAUGGAGCAACA	405	AGG	-	2	61	18	5
IL1B	UUAGGAAGACACAAAUUGCA	406	TGG	+	26	38	19	7
IL1B	GAGCUCAGGUACUCUGCCA	407	TGG	+	29	36	20	2
IL1B	UUCUCCUUGUACAAAGGACA	408	TGG	+	53	13	21	6
IL1B	AUCACUGAACUGCACGCUCC	409	GGG	-	56	10	22	5
IL1B	UGAAGGGAAAGAAGGUGCUC	410	AGG	+	50	17	23	4
IL1B	CAUCUUCAACACGCAGGAC	411	AGG	+	66	2	24	6
IL1B	CUCCGACCACCACUACAGCA	412	AGG	-	20	49	25	4

도면14b



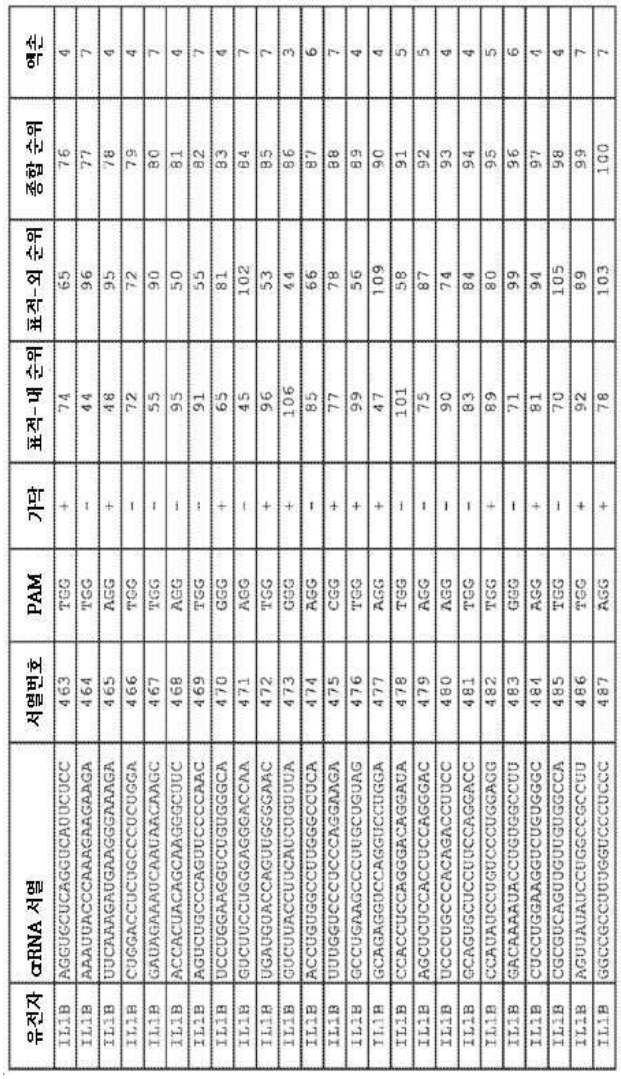
유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	역순
IL1B	UGAUAAGCCCACUCUACAGC	413	TGG	-	67	3	26	6
IL1B	GCAGGCCGCGUCAGUUGUUG	414	TGG	-	60	11	27	4
IL1B	UAAGCCCACUCUACAGCUGG	415	AGG	-	18	54	28	6
IL1B	CUUACCUCCCAGCUGUAGAGU	416	GGG	+	61	12	29	6
IL1B	GCUCCAUAUCCUGUCCCUGG	417	AGG	+	7	73	30	5
IL1B	UUUCCCUUCAUCUUUGAAGA	418	AGG	-	54	28	31	4
IL1B	GCCCUUGCUGUAGUGGUGGU	419	CGG	+	23	60	32	4
IL1B	GCUGGAUGCCGCCAUCCAGA	420	GGG	+	19	64	33	4
IL1B	UUCCUGGGAGGGACCAAAGG	421	CGG	-	25	59	34	7
IL1B	ACUUACCUCCAGCUGUAGAG	422	TGG	+	43	41	35	6
IL1B	UUGUGGCAUGGACAAGCUG	423	AGG	-	5	79	36	4
IL1B	GAAAACAUGCCCGUCUUCCU	424	GGG	-	64	22	37	7
IL1B	GGGCAUGUUUUCUGCUGAG	425	AGG	+	38	48	38	7
IL1B	UGGUGAAGUCAGUUAUAUCC	426	TGG	+	68	20	39	7
IL1B	UCCCAUGUGUCGAAGAAGAU	427	AGG	+	51	39	40	5
IL1B	UGAAGCCCUUGCUGUAGUGG	428	TGG	+	22	68	41	4
IL1B	UGAGCUCGCCAGUGAAAUGA	429	TGG	-	58	33	42	2
IL1B	GAUCACUGAACUGCACGCUC	430	CGG	-	52	40	43	5
IL1B	AUCAUUCACUGGCGAGCUC	431	AGG	+	84	9	44	2
IL1B	UUGGUCCCUCCCAGGAAGAC	432	GGG	+	49	45	45	7
IL1B	GACCUCUGCCCUCUGGAUGG	433	CGG	-	17	77	46	4
IL1B	ACUACCUUCUUCAAAGAUGA	434	AGG	+	69	29	47	4
IL1B	GUGAAUGAUGGCUUAUUAC	435	AGG	-	94	4	48	2
IL1B	AGCUUUUUUGCUGUGAGUCC	436	CGG	+	73	26	49	5
IL1B	ACAUGCCCGUCUUCCUGGGA	437	GGG	-	24	76	50	7

도면14c



유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	역초
IL1B	GGUACAGAUCUUUUCCUUG	438	AGG	+	37	63	51	6
IL1B	AGCUGGAUCCGCCAUCCAG	439	AGG	+	39	62	52	4
IL1B	AGGUCCUGGAAGGAGCACUG	440	CGG	+	1	101	53	4
IL1B	AGAGGUGCUGAUGUACCAGU	441	TGG	+	36	67	54	7
IL1B	CUACAGCAAGGGCUUCAGGC	442	AGG	-	34	69	55	4
IL1B	UGACAAAAUACCUGUGGCCU	443	TGG	-	100	6	56	6
IL1B	ACUGAAAGCUCUCCACCUCC	444	AGG	-	59	47	57	5
IL1B	ACUUUCUUCCUCUUGUACAA	445	AGG	+	82	27	58	6
IL1B	CUACCUUCUUCAAAGAUGAA	446	GGG	+	57	52	59	4
IL1B	GGACAAGCUGAGGAAGAUGC	447	TGG	-	27	82	60	4
IL1B	UGCCGCCAUCCAGAGGCAG	448	AGG	+	41	70	61	4
IL1B	UGGAGAGCUUUCAGUUCAUA	449	TGG	+	98	15	62	5
IL1B	GAUGUACCAGUUGGGGAACU	450	GGG	+	16	100	63	7
IL1B	UCCUUGAGGCCCAAGGCCAC	451	AGG	+	76	42	64	6
IL1B	GCUCAGGUCAUCUCCUGGA	452	AGG	+	33	85	65	4
IL1B	AGUCUUACCUUCAUCUGUUU	453	AGG	+	105	14	66	3
IL1B	CAAAAAAGCUUGGUGAUGUC	454	TGG	-	86	34	67	5
IL1B	AGAAAACAUGCCCGUCUUCC	455	TGG	-	102	21	68	7
IL1B	AUUCUUUCCUUGAGGCCCA	456	AGG	+	35	92	69	6
IL1B	CAUCUUCCUCAGCUUGUCCA	457	TCG	+	46	83	70	4
IL1B	GUUGCUCCAUAUCCUGUCCC	458	TGG	+	87	43	71	5
IL1B	UCAUUCUCCUGGAAGGUCUG	459	TGG	+	62	71	72	4
IL1B	CAUUCUCCUGGAAGGUCUGU	460	GGG	+	63	75	73	4
IL1B	CUCUCCGCAGUGCUCCUUCC	461	AGG	-	103	35	74	4
IL1B	UGAUGGCCCUAACAGAUGA	462	AGG	-	40	98	75	3

도면14d



유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	엑손
IL1B	AGGUGCUCAGGUCAUUCUCC	463	TGG	+	74	65	76	4
IL1B	AAAUUACCCAAAGAAGAAGA	464	TGG	-	44	96	77	7
IL1B	UUCAAAGAUGAAGGGAAAGA	465	AGG	+	48	95	78	4
IL1B	CUGGACCUCUGCCCUCUGGA	466	TGG	-	72	72	79	4
IL1B	GAUAGAAAUCAAUAACAAGC	467	TGG	-	55	90	80	7
IL1B	ACCACUACAGCAAGGGCUUC	468	AGG	-	95	50	81	4
IL1B	AGUCUGCCCAGUUCCCCAAC	469	TGG	-	91	55	82	7
IL1B	UCCUGGAAGGUCUGUGGGCA	470	GGG	+	65	81	83	4
IL1B	GUCUCCUGGGAGGGACCAA	471	AGG	-	45	102	84	7
IL1B	UGAUGUACCAGUUGGGGAAC	472	TGG	+	96	53	85	7
IL1B	GUCUUACCUUCAUCUGUUA	473	GGG	+	106	44	86	3
IL1B	ACCUGUGGCCUUGGGCCUCA	474	AGG	-	85	66	87	6
IL1B	UUUGGUCCCUCCCAGGAAGA	475	CGG	+	77	78	88	7
IL1B	GCCUGAAGCCCUUGCUGUAG	476	TGG	+	99	56	89	4
IL1B	GCAGAGGUCCAGGUCCUGGA	477	AGG	+	47	109	90	4
IL1B	CCACCUCCAGGGACAGGAUA	478	TGG	-	101	58	91	5
IL1B	AGCUCUCCACCUCCAGGGAC	479	AGG	-	75	87	92	5
IL1B	UCCCUGCCCACAGACCUUCC	480	AGG	-	90	74	93	4
IL1B	GCAGUGCUCCUUCCAGGACC	481	TGG	-	83	84	94	4
IL1B	CCAUAUCCUGUCCCUGGAGG	482	TGG	+	89	80	95	5
IL1B	GACAAAAUACCUGUGGCCUU	483	GGG	-	71	99	96	6
IL1B	CUCCUGGAAGGUCUCUGGGC	484	AGG	+	81	94	97	4
IL1B	CGCGUCAGUGUUGUGGCCA	485	TGG	-	70	105	98	4
IL1B	AGUUAUAUCCUGGCCGCCUU	486	TGG	+	92	89	99	7
IL1B	GGCCGCCUUUGGUCCUCCC	487	AGG	+	78	103	100	7

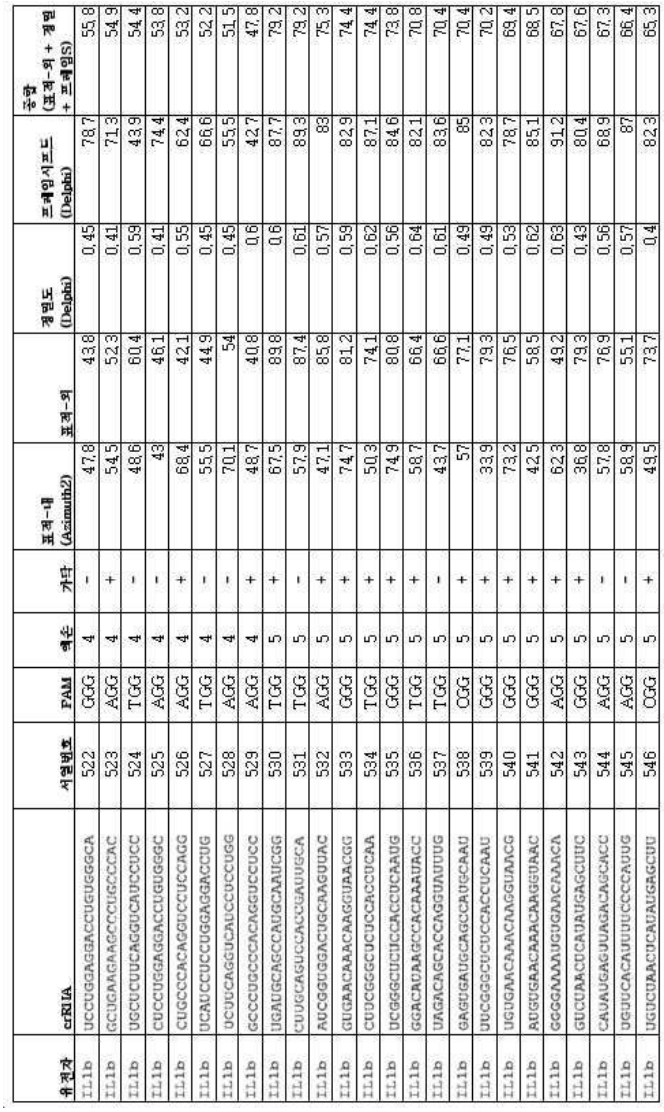
도면14e

유전자	crRNA 서열	서열번호	PAM	가닥	표적-내 순위	표적-외 순위	종합 순위	액손
IL1B	CAUCCAGAGGGCAGAGGUCC	488	AGG	+	88	93	101	4
IL1B	GAGGGCAGAGGUCCAGGUCC	489	TGG	+	97	86	102	4
IL1B	GGGAGGGACCAAAGGCGGCC	490	AGG	-	79	106	103	7
IL1B	GACUUGUUCUUUGAAGCUGA	491	TGG	-	80	107	104	3
IL1B	CGCUUUUCCAUCUUCUUCUU	492	TGG	+	107	88	105	7
IL1B	GGACCUGGACCUCUGCCCUC	493	TGG	-	93	104	106	4
IL1B	CUUCUUCUUUGGGUAAUUUU	494	TGG	+	108	91	107	7
IL1B	GCUUUUCCAUCUUCUUCUUU	495	GGG	+	104	97	108	7
IL1B	UUCUUCUUUGGGUAAUUUUU	496	GGG	+	109	108	109	7

도면15a

유전자	crRNA	서열번호	PAM	엑손	가닥	표적-내 (Azimuth2)	표적-외	결합도 (Delphi)	프레임시프트 (Delphi)	종합 (표적-외 + 결합 + 프레임S)
IL1b	GAAAUGUGAAGGUGAGACCA	497	TGG	3	+	70.6	54.6	0.56	88.3	66.3
IL1b	UGAUGGCCCUGGAAAUGUGA	498	AGG	3	+	66.1	51.5	0.53	91.2	65.2
IL1b	GGUCUCACCUUCACAUUCCC	499	AGG	3	-	36.6	44.3	0.59	87.6	63.6
IL1b	GUCUCACCUGCACAUUGCCA	500	GGG	3	-	62.4	48.6	0.57	83.2	62.9
IL1b	AAAUGUGAAGGUGAGACCAU	501	GGG	3	+	68.4	61.9	0.41	78.2	60.4
IL1b	GACCUAUUCUUUGAAGCUGA	502	TGG	3	+	55.9	58.4	0.48	80.4	55.6
IL1b	UCCUUUGAAGCUGAUGGCCC	503	TGG	3	+	47.6	67	0.51	47.8	55.3
IL1b	GGCCAUCAGCUUCAAAGAAU	504	AGG	3	-	46.5	45.6	0.46	69.5	53.7
IL1b	CGUGUCAGUCAUUGUAGCUU	505	TGG	4	+	42.6	86.8	0.43	84.4	71.4
IL1b	ACUCUUGUUACAGAGCUGGU	506	GGG	4	-	68.9	62	0.64	84	70
IL1b	CCUCAUCUACCAGAAACUG	507	TGG	4	-	76.7	60.6	0.58	90	69.5
IL1b	AGACCUGAACCACAGUUCUC	508	TGG	4	+	54.5	62.1	0.55	89.3	68.8
IL1b	GCUGGUGGGAGACUUGCAAC	509	TGG	4	-	48.7	74.9	0.53	78.2	68.7
IL1b	CACAGUUCUCUGGUAGAUGA	510	GGG	4	+	61.8	66.6	0.56	81	67.9
IL1b	AGGUCUUGGCAGCAGCACUG	511	TGG	4	-	69.3	49.5	0.57	91.5	66
IL1b	UCAGACUCUUGUUACAGAGC	512	TGG	4	-	56.6	65.4	0.49	82.7	65.7
IL1b	AGCUCUGUAACAACAGUCUG	513	AGG	4	+	64.1	58.3	0.62	76.8	65.7
IL1b	GAGAACUGUGGUUCAGGUCU	514	TGG	4	-	49.3	63.7	0.49	80.7	64.5
IL1b	GCAGCACUGUGGAGAGACCA	515	AGG	4	-	62.5	50.7	0.55	84	63.2
IL1b	CCACAGUUCUCUGGUAGAUG	516	AGG	4	+	56.7	66.1	0.43	78.1	62.4
IL1b	CUACCAGAGAACUGUGGUUC	517	AGG	4	-	35.7	68	0.47	69.9	61.6
IL1b	CAUCUCUCCUGGAGGACCUGU	518	GGG	4	-	57.1	59.3	0.45	78.1	60.8
IL1b	GACUCUGUUACAGAGCUGG	519	TGG	4	-	54.4	60.4	0.44	75.4	59.9
IL1b	UUUCUCUACAUCUUUGAAGA	520	AGG	4	+	48.9	49.2	0.55	73.5	59.2
IL1b	UGUAGCAAAAGAUCCUCUUC	521	AGG	4	-	34.5	59.5	0.46	70.6	58.7

도면15b

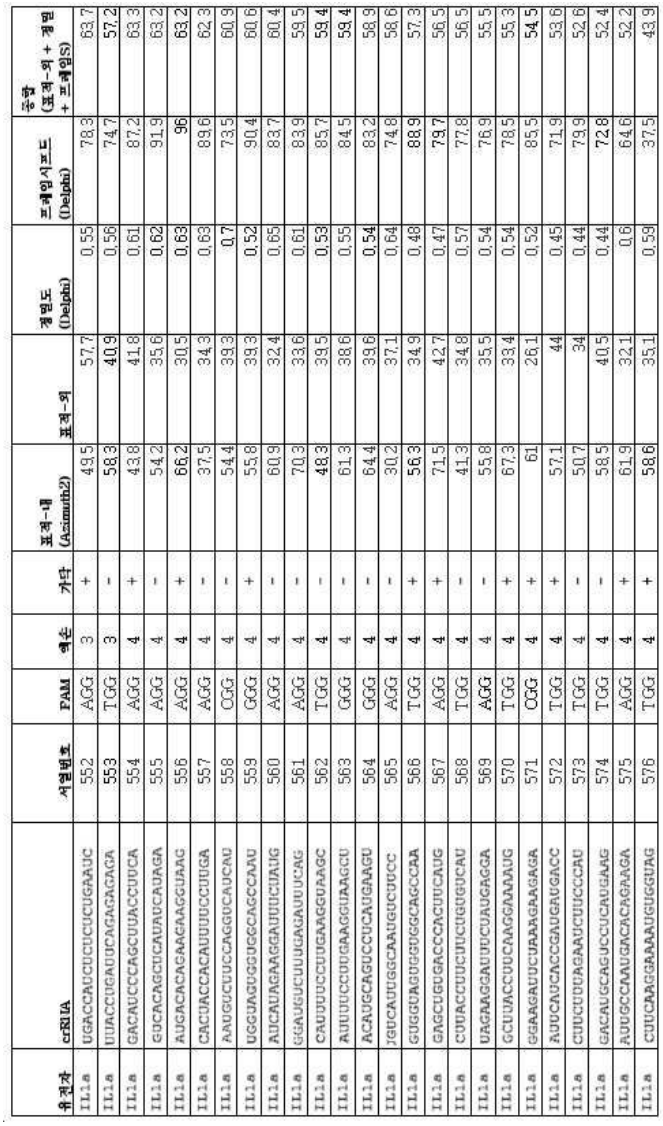


유전자	crRUA	서열번호	PAM	혁손	가닥	표적-내 (Azimuth2)	표적-외	경향도 (Delphi)	프레임시프트 (Delphi)	종합 (표적-외 + 경향 + 프레임S)
Il1b	UCCUGGAGGACCUGUGGGCA	522	GGG	4	-	47.8	43.8	0.45	78.7	55.8
Il1b	GCUGAAGAAGCCCUGCCCAC	523	AGG	4	+	54.5	52.3	0.41	71.3	54.9
Il1b	UGCCUCUUCAGGUCAUCCUCC	524	TGG	4	-	48.6	60.4	0.59	43.9	54.4
Il1b	CUCCUGGAGGACCUGUGGGC	525	AGG	4	-	43	46.1	0.41	74.4	53.8
Il1b	CUGCCCACAGGUCCUCCAGG	526	AGG	4	+	68.4	42.1	0.55	62.4	53.2
Il1b	UCAUCCUCCUGGAGGACCUG	527	TGG	4	-	55.5	44.9	0.45	66.6	52.2
Il1b	UCUUCAGGUCAUCCUCCUGG	528	AGG	4	-	70.1	54	0.45	55.5	51.5
Il1b	GCCCUGCCCACAGGUCCUCC	529	AGG	4	+	48.7	40.8	0.6	42.7	47.8
Il1b	UGAUGCAGCCCAUGCAAUCGG	530	TGG	5	+	67.5	89.8	0.6	87.7	79.2
Il1b	CUUGCAGUCCACCGAUUGCA	531	TGG	5	-	57.9	87.4	0.61	89.3	79.2
Il1b	AUCGGUGGACUGCAAGUUAC	532	AGG	5	+	47.1	85.8	0.57	83	75.3
Il1b	GUGAACAAACAAGGUAACGG	533	CGG	5	+	74.7	81.2	0.59	82.9	74.4
Il1b	CUUCGGGCUCUCCACCUCAA	534	TGG	5	+	50.3	74.1	0.62	87.1	74.4
Il1b	UCGGGCUCUCCACCUCAAUG	535	CGG	5	+	74.9	80.8	0.56	84.6	73.8
Il1b	GGACAUAAGCCACAAAUACC	536	TGG	5	+	58.7	66.4	0.64	82.1	70.8
Il1b	UAGACAGCACCAGGUAUUUG	537	TGG	5	-	43.7	66.6	0.61	83.6	70.4
Il1b	GAGUGAUGCAGCCAUGCAAU	538	CGG	5	+	57	77.1	0.49	85	70.4
Il1b	UUCGGGCUCUCCACCUCAAU	539	CGG	5	+	33.9	79.3	0.49	82.3	70.2
Il1b	UGUGAACAAACAAGGUAACG	540	GGG	5	+	73.2	76.5	0.53	78.7	69.4
Il1b	AUGUGAACAAACAAGGUAAC	541	GGG	5	+	42.5	58.5	0.62	85.1	68.5
Il1b	GGGGAAAAUGUGAACAAACA	542	AGG	5	+	62.3	49.2	0.63	91.2	67.8
Il1b	GUCUAACUCAUAUGAGCUUC	543	GGG	5	+	36.8	79.3	0.43	80.4	67.6
Il1b	CAUAUGAGUUAGACAGCACC	544	AGG	5	-	57.8	76.9	0.56	68.9	67.3
Il1b	UGUUCACAUUUUCCCCAUUG	545	AGG	5	-	58.9	55.1	0.57	87	66.4
Il1b	UGUCUAACUCAUAUGAGCUU	546	CGG	5	+	49.5	73.7	0.4	82.3	65.3

도면15c

유전자	crRNA	서열번호	PAM	엑손	가닥	표적-내 (Azimuth2)	표적-외	결합도 (Delphi)	프레임시프트 (Delphi)	종합 (표적-외 + 결합 + 프레임S)
Il1b	AGAUGAUAGGUUCUGAAAUG	547	TGG	5	-	66.3	48.3	0.53	90.3	63.9
Il1b	GCAGCUGUUUUGCAGAUGAU	548	AGG	5	-	48.6	56.4	0.66	67.9	63.4
Il1b	UCACAUUUUCCCCAUUGAGG	549	TGG	5	-	60.6	57.1	0.46	77.6	60.2
Il1b	AAUGUGAACAAACAAGGUAA	550	CGG	5	+	58.8	48.2	0.48	78.3	58.2
Il1b	UAUCAUCUGCAAAACAGAUG	551	CGG	5	+	68.8	44.5	0.42	80.1	55.5

도면16a

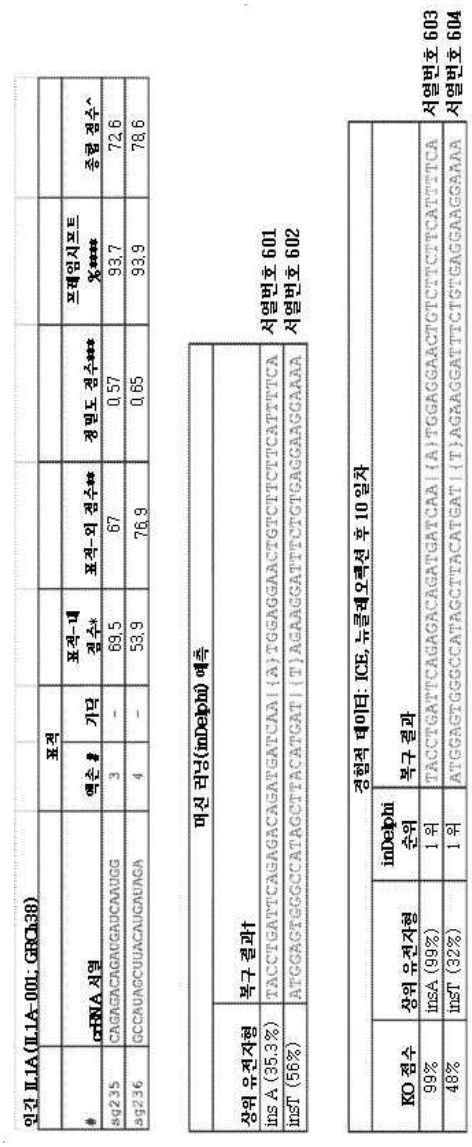


유전자	crRNA	서열번호	PAM	핵산	가닥	표적-내 (Azimuth2)	표적-외	절임도 (Doench)	프레임시프트 (Lindel)	종합 (표적-외 + 절임(S))
Il1a	UGACCAUCUCUCUCUGAAUC	552	AGG	3	+	49.5	57.7	0.55	78.3	63.7
Il1a	UUACCUGAUUCAGAGAGAGA	553	TGG	3	-	58.3	40.9	0.56	74.7	57.2
Il1a	GACAUCCCAGCUUACCUUCA	554	AGG	4	+	43.8	41.8	0.61	87.2	63.3
Il1a	GUCACAGCUCAUAUCAUAGA	555	AGG	4	-	54.2	35.6	0.62	91.9	63.2
Il1a	AUCACACAGAAGAAGGUAAG	556	AGG	4	+	66.2	30.5	0.63	96	63.2
Il1a	CACUACCACAUUUUCCUUGA	557	AGG	4	-	37.5	34.3	0.63	89.6	62.3
Il1a	AAUGUCUUCCAGGUCAUCAU	558	CGG	4	-	54.4	39.3	0.7	73.5	60.9
Il1a	UGGUAGUGGUGGCAGCCAAU	559	GGG	4	+	55.8	39.3	0.52	90.4	60.6
Il1a	AUCAUAGAAGGAUUUCUAUG	560	AGG	4	-	60.9	32.4	0.65	83.7	60.4
Il1a	GGAUGUCUUUGAGAUUUCAG	561	AGG	4	-	70.3	33.6	0.61	83.9	59.5
Il1a	CAUUUUCCUUGAAGGUAAGC	562	TGG	4	-	48.3	39.5	0.53	85.7	59.4
Il1a	AUUUUCCUUGAAGGUAAGCU	563	GGG	4	-	61.3	38.6	0.55	84.5	59.4
Il1a	ACAUGCAGUCCUCAUGAAGU	564	GGG	4	-	64.4	39.6	0.54	83.2	58.9
Il1a	JGUCAUUGGCAAUGUCUGCC	565	AGG	4	-	30.2	37.1	0.64	74.8	58.6
Il1a	GUGGUAGUGGUGGCAGCCAA	566	TGG	4	+	56.3	34.9	0.48	88.9	57.3
Il1a	GAGCUGUGACCCACUUCAUG	567	AGG	4	+	71.5	42.7	0.47	79.7	56.5
Il1a	CUUACCUUCUUCUGUGUCAU	568	TGG	4	-	41.3	34.8	0.57	77.8	56.5
Il1a	UAGAAGGAUUUCUAUGAGGA	569	AGG	4	-	55.8	35.5	0.54	76.9	55.5
Il1a	GCUUACCUUCAAGGAAAAUG	570	TGG	4	+	67.3	33.4	0.54	78.5	55.3
Il1a	GGAAGAUUCUAAAGAAGAGA	571	CGG	4	+	61	26.1	0.52	85.5	54.5
Il1a	AUUCAUCACCGAUGAUGACC	572	TGG	4	+	57.1	44	0.45	71.9	53.6
Il1a	CUUCUUUAGAAUCUUCCCAU	573	TGG	4	-	50.7	34	0.44	79.9	52.6
Il1a	GACAUGCAGUCCUCAUGAAG	574	TGG	4	-	58.5	40.5	0.44	72.8	52.4
Il1a	AUUGCCAAUGACACAGAAGA	575	AGG	4	+	61.9	32.1	0.6	64.6	52.2
Il1a	CUUCAAGGAAAAUGUGGUAG	576	TGG	4	+	58.6	35.1	0.59	37.5	43.9

도면16b

유전자	crRNA	서열번호	PAM	핵산	가닥	표적-내 (Azimuth2)	표적-외	결합도 (Delphi)	프레임시프트 (Delphi)	종합 (표적-외 + 결합 + 프레임S)
Il1a	CAAGGAAAAUGUGGUAGUGG	577	TGG	4	+	66.8	25.7	0.57	33.6	40.8
Il1a	AGUAUAGUUCGACAAACAGG	578	AGG	5	+	72.1	85.1	0.49	77.6	70.6
Il1a	UCUGGAAUGCAGCAGUCAUG	579	AGG	5	-	68.4	66.6	0.48	90.4	68.3
Il1a	UUACAGAAUUUGGAUGAUGC	580	AGG	5	+	57	57.6	0.56	80.8	64.8
Il1a	GUCGAACUAUACUUUGAUUG	581	AGG	5	-	54.7	85.7	0.62	93.5	80.4
Il1a	AAGUUGUAUGCCUACUGAUCU	582	GGG	5	-	51.5	73.5	0.6	92.6	75.4
Il1a	CAAAGUAUAGUUCGACAAAC	583	AGG	5	+	44.3	91.5	0.6	87	79.5
Il1a	GUUGUCACUCAGGAUGAAUU	584	GGG	5	-	42	59	0.56	84.4	66.5
Il1a	AUGAAAAAUACAACUAUAUA	585	AGG	5	+	38	41.8	0.65	94.3	67
Il1a	GAAGUUGUAUGCUACUGAUC	586	TGG	5	-	37.5	81.1	0.52	85.4	72.8
Il1a	GGUUGUCAUUCAGGAUGAAU	587	TGG	5	-	34.6	64.7	0.47	77.9	63.2
Il1a	UUUGAUUGAGGUUGUCAUUC	588	AGG	5	-	23.9	69.4	0.6	85.6	71.7
Il1a	AGUUGUAUUUUUCAUUGUUA	589	TGG	5	-	23.3	38.8	0.49	72.5	53.4
Il1a	GACUGCUGCAUUACAGAAUU	590	TGG	5	+	27.7	63.5	0.54	86.1	67.9

도면17a



인간 IL1A (IL1A-001; GRCh38)

#	crRNA 서열	표적		표적-내 결실	표적-외 결실***	정밀도 점수***	프레임시프트 %****	종합 점수^
		염초 #	가닥					
sg235	CAGAGACAGAUGAUCAAUGG	3	-	69.5	67	0.57	93.7	72.6
sg236	GCCAUAGCUUACAUCAUAGA	4	-	53.9	76.9	0.65	93.9	78.6

미신 라닝(inDelphi) 예측

상위 유전자형	복구 결과	
ins A (35.3%)	TACCTGATTCAGAGACAGATGATCAA|A|TGGAGGAACTGTCTTCTTCATTTTCA	서열번호 601
insT (56%)	ATGGAGTGGGCCATAGCTTACATGAT|T|AGAAGGATTTCTGTGAGGAAGGAAAA	서열번호 602

경험적 데이터: ICE, 뉴클레오펙션 후 10 일차

KO 점수	상위 유전자형	inDelphi 순위	복구 결과	
99%	insA (99%)	1 위	TACCTGATTCAGAGACAGATGATCAA|A|TGGAGGAACTGTCTTCTTCATTTTCA	서열번호 603
48%	insT (32%)	1 위	ATGGAGTGGGCCATAGCTTACATGAT|T|AGAAGGATTTCTGTGAGGAAGGAAAA	서열번호 604

인간 IL1B (IL1B-201; GRCh38)

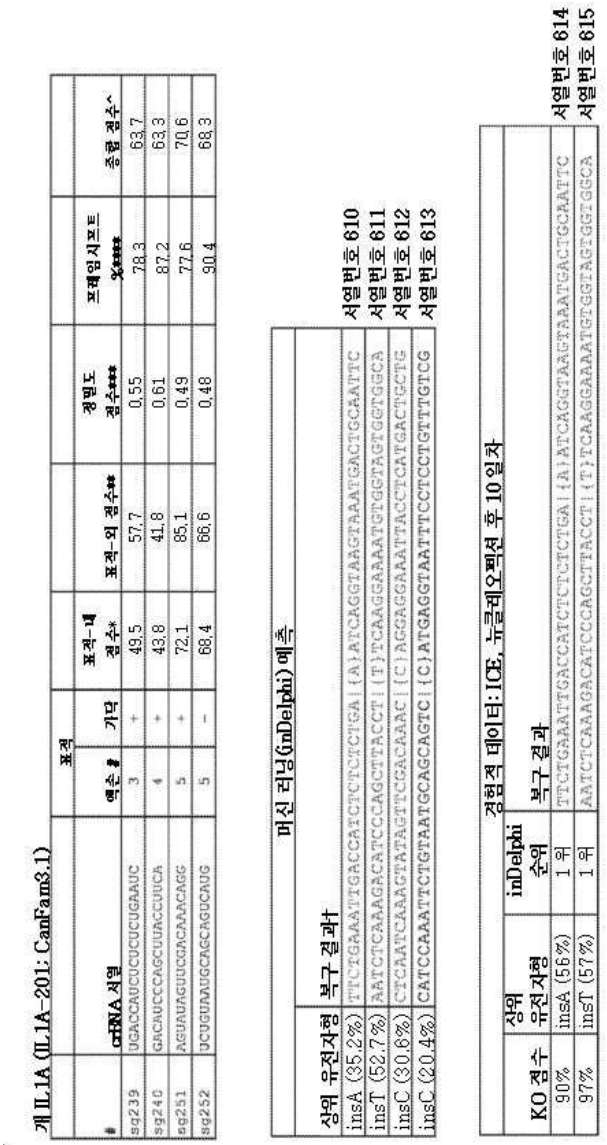
#	crRNA 서열	표적 액손 #	표적 가닥	표적-내 점수*	표적-외 점수**	정밀도 점수***	프레임시프트 %****	종합 점수^
sg237	UGAUGGCCCUAAACAGAUGA	3	+	60.9	66.7	0.57	80	67.9
sg238	GGUGGUCGGAGAUUCGUAGC	4	-	58.3	49.3	0.6	86.3	65.2
sg248	ACCUAUCUUCUUCGACACAU	5	+	61.7	86.5	0.65	89.9	80.5
sg249	CUUCGACACAUGGGAUAACG	5	+	68.2	93.8	0.52	75.3	73.7
sg250	GUGCAGUUCAGUGAUCGUAC	5	-	64.4	91	0.48	83.9	74.3

(inDelphi) 머신 러닝 예측		
상위 유전자형	복구 결과†	
insA (33.3%)	CTTTGAAGCTGATGGCCCTAAACAGA|(A)TGAAGGTAAGACTATGGGTTTAACTC	서열번호 605
insT (51.5%)	TGCTGTAGTGGTGGTCGGAGATTCGT|(T)AGCTGGATGCCGCCATCCAGAGGGCA	서열번호 606
insA (51.9%)	CATTTCAGAACCTATCTTCTTCGACA|(A)CATGGGATAACGAGGCTTATGTGCAC	서열번호 607
insA (33.4%)	ACCTATCTTCTTCGACACATGGGATA|(A)ACGAGGCTTATGTGCACGATGCACCT	서열번호 608
insT (18.3%)	TCCCGGAGCGTGCAGTTCAGTGATCG|(T)TACAGGTGCATCGTGCACATAAGCCT	서열번호 609

경험적 데이터: ICE, 뉴클레오펙션 후 10 일차(*3 일차)				
KO 점수	상위 유전자형	inDelphi 순위	복구 결과	
66%	insA (40%)	1 위	CTTTGAAGCTGATGGCCCTAAACAGA|(A)TGAAGGTAAGACTATGGGTTTAACTC	서열번호 605
0%	야생형	NA	TGCTGTAGTGGTGGTCGGAGATTCGT|AGCTGGATGCCGCCATCCAGAGGGCA	서열번호 606
3%*	CAdel (3%)*	2 위	CATTTCAGAACCTATCTTCTTCGACA|--TGGGATAACGAGGCTTATGTGCAC	서열번호 607
33%*	insA (22%)*	1 위	ACCTATCTTCTTCGACACATGGGATA|(A)ACGAGGCTTATGTGCACGATGCACCT	서열번호 608
81%*	Gdel (55%)*	8 위	TCCCGGAGCGTGCAGTTCAGTGATC-|TACAGGTGCATCGTGCACATAAGCCT	서열번호 609

공개특허 10-2024-0095529

도면17c



개 IL1A (IL1A-201; CanFam3.1)

#	crRNA 서열	표적			표적-내 점수*	표적-외 점수**	정밀도 점수***	프레임시프트 %****	종합 점수^
		엑손 #	가닥						
sg239	UGACCAUCUCUCUCUGAAUC	3	+		49.5	57.7	0.55	78.3	63.7
sg240	GACAUCCCAGCUUACCUUCA	4	+		43.8	41.8	0.61	87.2	63.3
sg251	AGUAUAGUUCGACAAACAGG	5	+		72.1	85.1	0.49	77.6	70.6
sg252	UCUGUAAUGCAGCAGUCAUG	5	-		68.4	66.6	0.48	90.4	68.3

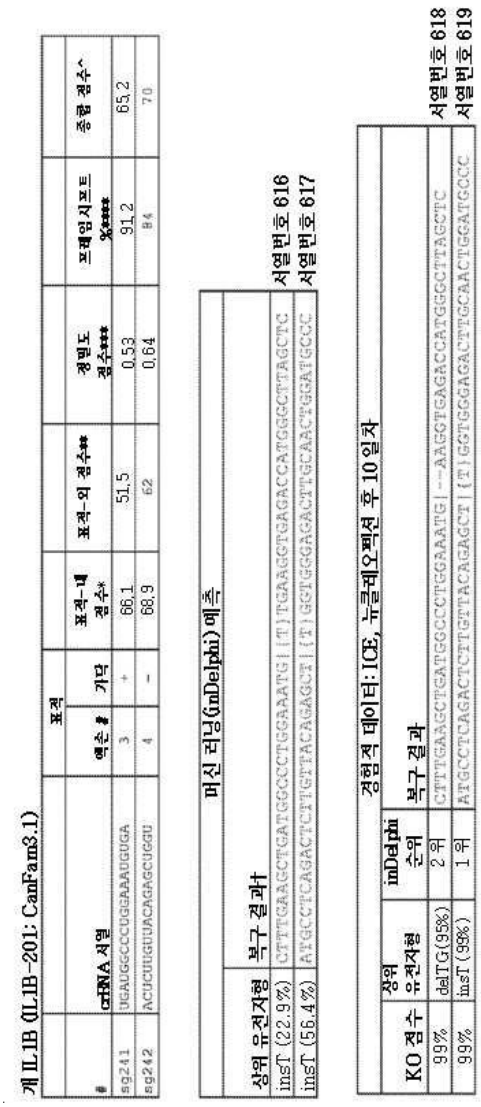
머신 러닝(inDelphi) 예측

상위 유전자형	복구 결과	
insA (35.2%)	TTCTGAAATTGACCATCTCTCTCTGA(+A)ATCAGGTAAGTAAATGACTGCAATTC	서열번호 610
insT (52.7%)	AATCTCAAAGACATCCCAGCTTACCT(+T)TCAAGGAAAATGTGGTAGTGGTGGCA	서열번호 611
insC (30.6%)	CTCAATCAAAGTATAGTTCGACAAAC(+C)AGGAGGAAATTACCTCATGACTGCTG	서열번호 612
insC (20.4%)	CATCCAAATTCTGTAATGCAGCAGTC(+C)ATGAGGTAATTTCCTCCTGTTTGTCG	서열번호 613

경험적 데이터: ICE, 뉴클레오펙션 후 10일차

KO 점수	상위 유전자형	inDelphi 순위	복구 결과	
90%	insA (56%)	1 위	TTCTGAAATTGACCATCTCTCTCTGA(+A)ATCAGGTAAGTAAATGACTGCAATTC	서열번호 614
97%	insT (57%)	1 위	AATCTCAAAGACATCCCAGCTTACCT(+T)TCAAGGAAAATGTGGTAGTGGTGGCA	서열번호 615

도면17d



개 IL1B (IL1B-201; CanFam3.1)

#	crRNA 서열	표적 엑손 #	표적 가닥	표적-내 점수*	표적-외 점수**	경쟁도 점수***	프레임시프트 %****	종합 점수^
sg241	UGAUGGCCCUGGGAAAUGUGA	3	+	66.1	51.5	0.53	91.2	65.2
sg242	ACUCUUGUUACAGAGCUGGU	4	-	68.9	62	0.64	84	70

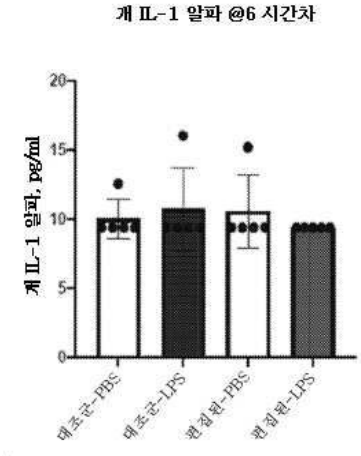
머신 러닝(inDelphi) 예측

상위 유전자형	복구 결과	
insT (22.9%)	CTTTGAAGCTGATGGCCCTGGAAATG[TT]TGAAGGTGAGACCATGGGCTTAGCTC	서열번호 616
insT (56.4%)	ATGCCTCAGACTCTTGTTACAGAGCT[TT]GGTGGGAGACTTGCAACTGGATGCCC	서열번호 617

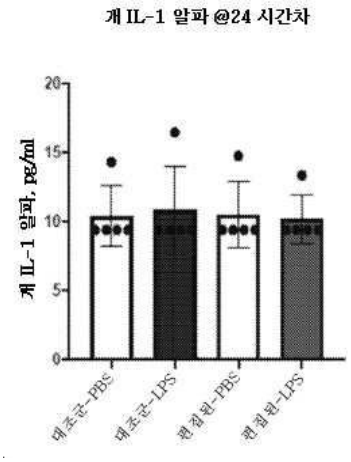
경험적 데이터: ICE, 뉴클레오펙션 후 10일차

KO 점수	상위 유전자형	inDelphi 순위	복구 결과	
99%	delTG(95%)	2 위	CTTTGAAGCTGATGGCCCTGGAAATG--AAGGTGAGACCATGGGCTTAGCTC	서열번호 618
99%	insT(95%)	1 위	ATGCCTCAGACTCTTGTTACAGAGCT[TT]GGTGGGAGACTTGCAACTGGATGCCC	서열번호 619

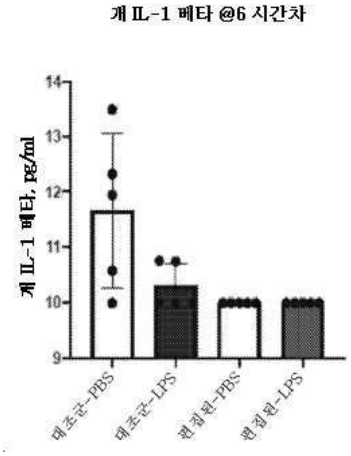
도면18a



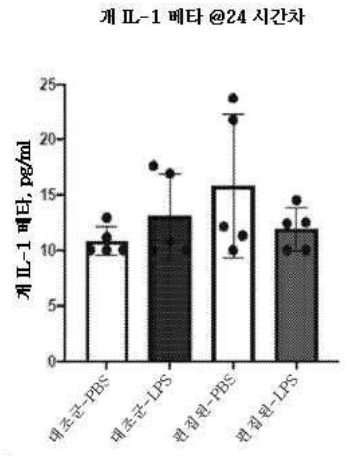
도면18b



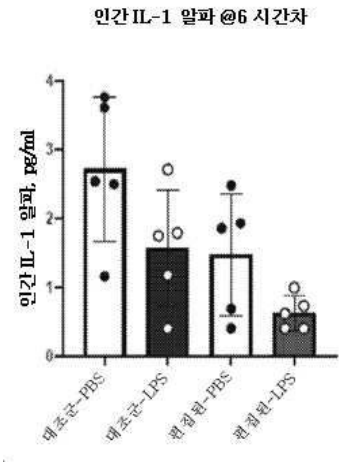
도면18c



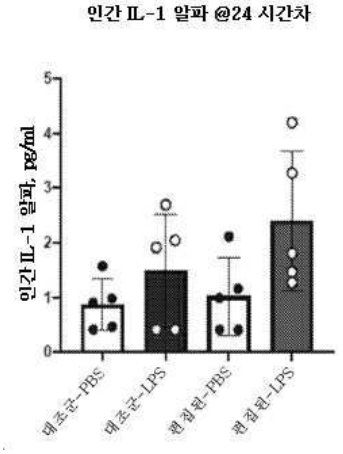
도면18d



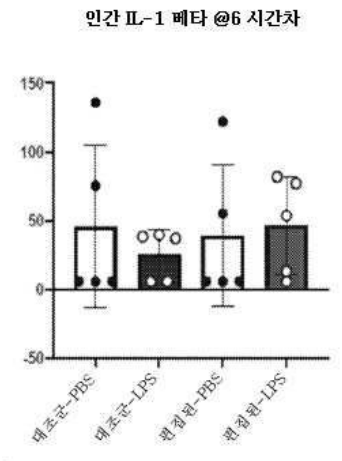
도면19a



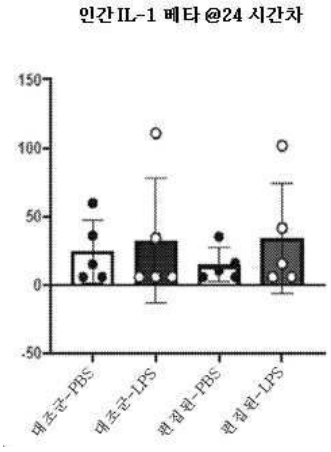
도면19b



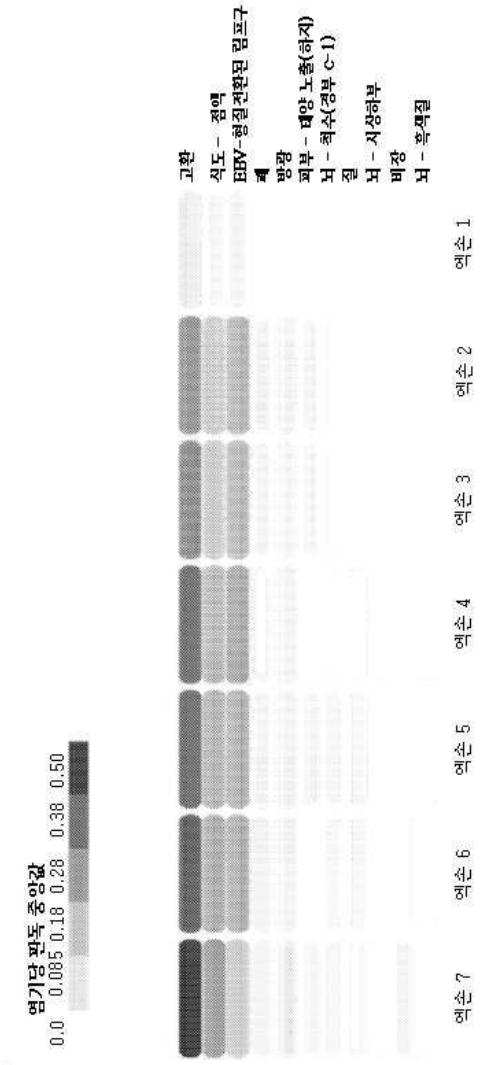
도면19c



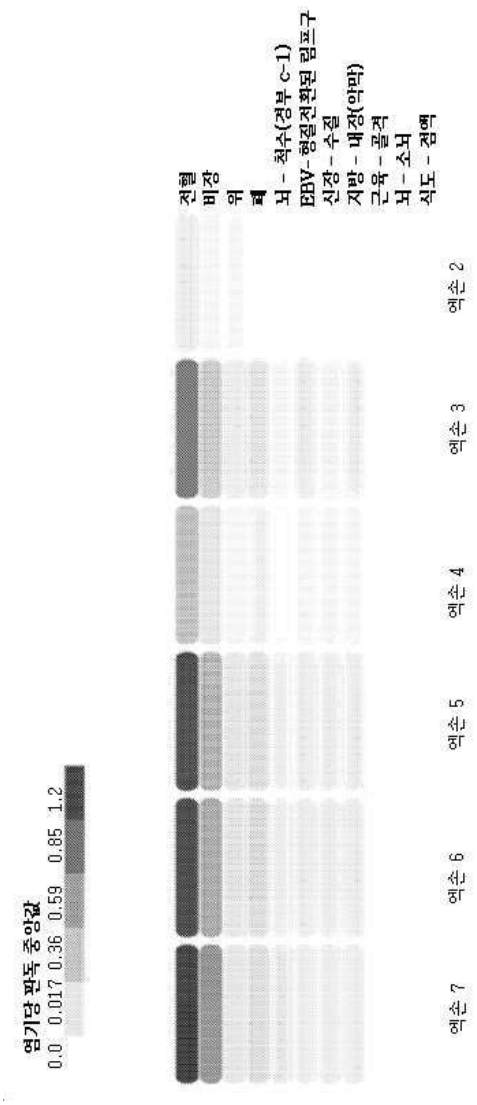
도면19d


인간 IL-1 베타 @24 시간차
150
100
50
0
-50
대조군-PBS
대조군-LPS
편집된-PBS
편집된-LPS

도면20


고환
식도 – 점액
EBV-형질전환된 림프구
폐
방광
피부 – 대양 노출(하지)
뇌 – 척수경부 c-1)
질
뇌 – 시상하부
비장
뇌 – 흑색질
엑손 1
엑손 2
엑손 3
엑손 4
엑손 5
엑손 6
엑손 7
엽기당 판독 중앙값
0.0 0.085 0.18 0.28 0.38 0.50

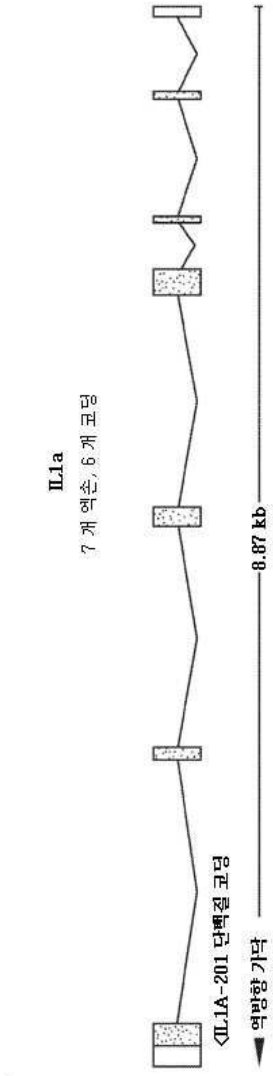
도면21


염기당 편독 중앙값
0.0 0.017 0.36 0.59 0.85 1.2
전혈
비장
위
폐
뇌 - 척수(경부 c-1)
EBV-형질전환된 림프구
신장 - 수질
지방 - 대장(막막)
근육 - 골격
뇌 - 소뇌
식도 - 점막
엑손 7
엑손 6
엑손 5
엑손 4
엑손 3
엑손 2

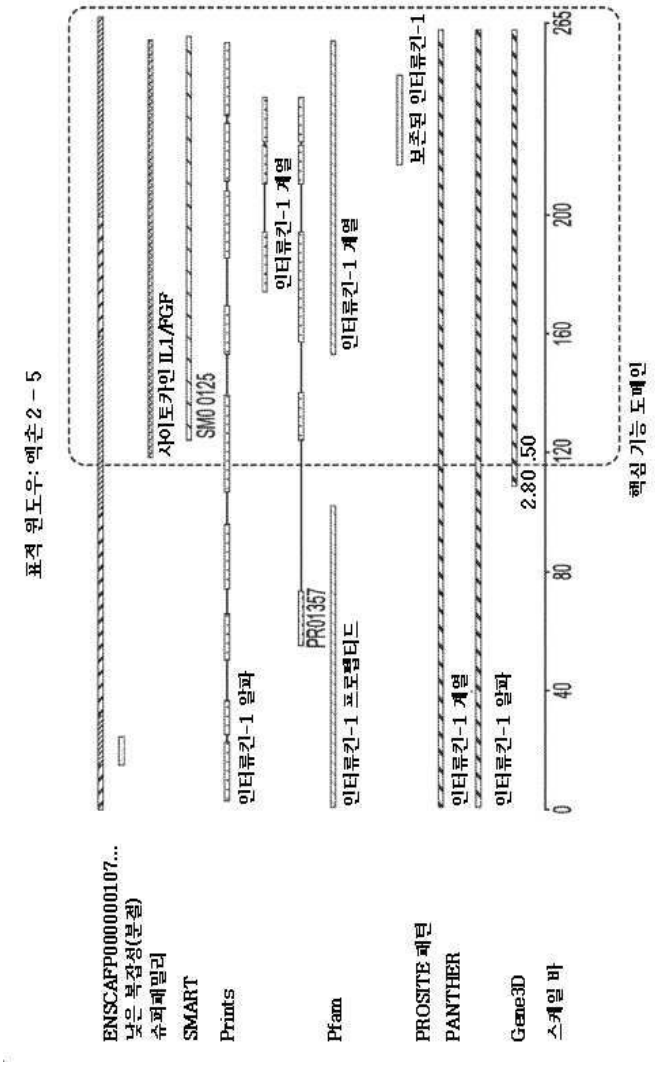
도면22

단일 가이드 RNA (sgRNA)		표적				표적-내	InDelphi 예측		표적 외
#	표적 서열	엑손 #	가닥	도메인	AA	점수	정밀도	프레임 시프트	0 1 2 3 4 불일치 (시드만 해당)
인간 IL-1A(IL1A-001; GRCh38)									
235	CAGAGACAGATGATCAATGG	3	-	인터류킨-1 프로펩티드(1~109 aa)	25	0.68	0.57	94%	0-0-0-11-232 (0-0-0-2-1)
236	GCCATAGCTTACATGATAGA	4	-	인터류킨-1 프로펩티드(1~109 aa)	36	0.52	0.65	94%	0-0-0-14-133 (0-0-0-2-3)
인간 IL-1B (IL1B-201; GRCh38)									
237	TGATGGCCCTAAACAGATGA	3	+	인터류킨-1 프로펩티드(1~103 aa)	32	0.55	0.57	80%	0-0-7-21-180 (0-0-2-7-2)
238	GGTGGTCGGAGATTCGTAGC	4	-	인터류킨-1 프로펩티드(1~103 aa)	50	0.57	0.6	86%	0-0-1-1-20 (0-0-0-0-0)
248	ACCTATCTTCTTCGACACAT	5	+		107	0.63	0.65	90%	0-0-0-15-140 (0-0-0-0-0)
249	CTTCGACACATGGGATAACG	5	+		110	0.66	0.52	75%	0-0-0-1-36 (0-0-0-0-0)
250	GTGCAGTTCAGTGATCGTAC	5	-		119/120	0.64	0.48	84%	0-0-0-2-27 (0-0-0-0-0)
259	CATGGCCACAACAACTGACG	4	-	인터류킨-1 프로펩티드(1~103 aa)	66	0.67	0.46	79%	0-0-1-3-74 (0-0-0-0-2)
260	AGGTCCTGGAAGGAGCACTG	4	-	인터류킨-1 프로펩티드(1~103 aa)	33/34	0.79	0.64	92%	0-0-14-4-377 (0-0-4-3-12)

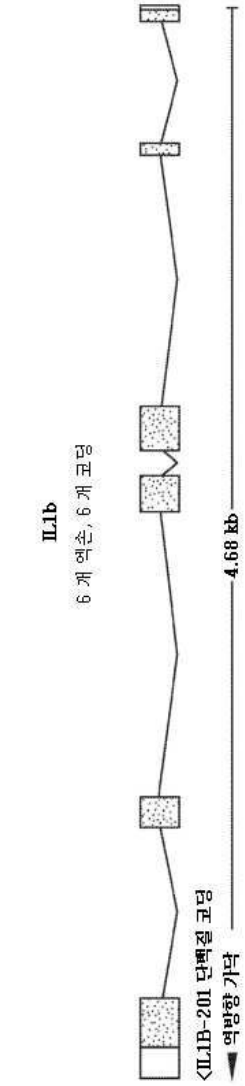
도면23a



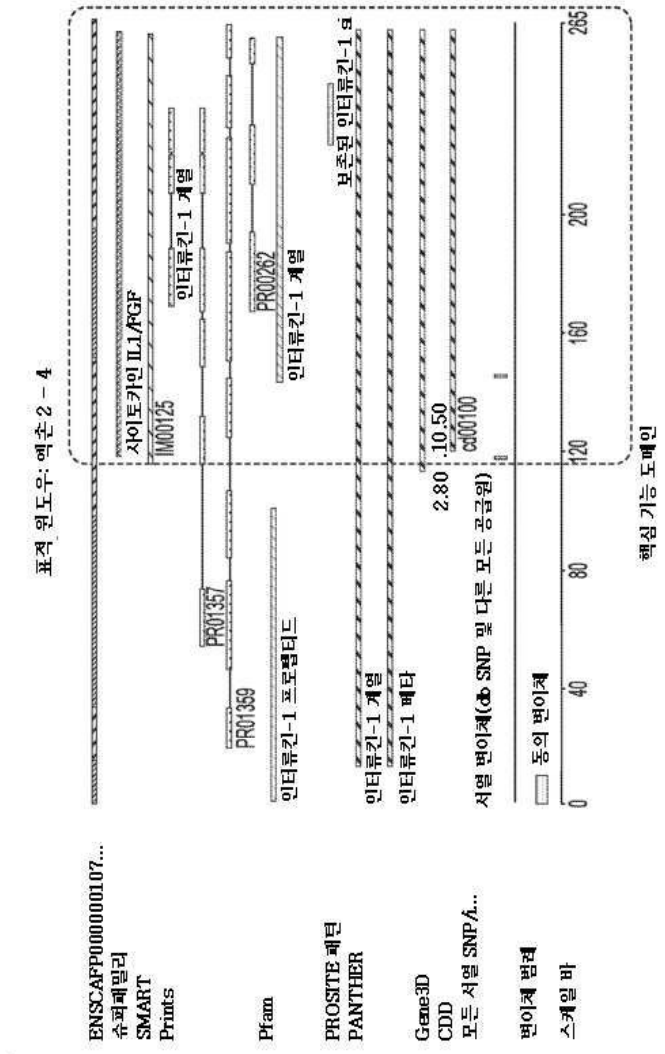
도면23b


표적 원도우: 엑손 2 - 5
ENSCAFP00000010 7...
낮은 복잡성(분절)
슈퍼패밀리
SMART
Prints
Pfam
PROSITE 패턴
PANTHER
Gene3D
스케일 바
사이토카인 IL1/FGF
SM0 0125
인터류킨-1 알파
인터류킨-1 계열
PR01357
인터류킨-1 프로펩타드
인터류킨-1 계열
보존된 인터류킨-1
인터류킨-1 계열
인터류킨-1 알파
2.80 .50
0
40
80
120
160
200
265
핵심 기능 도메인

도면23c



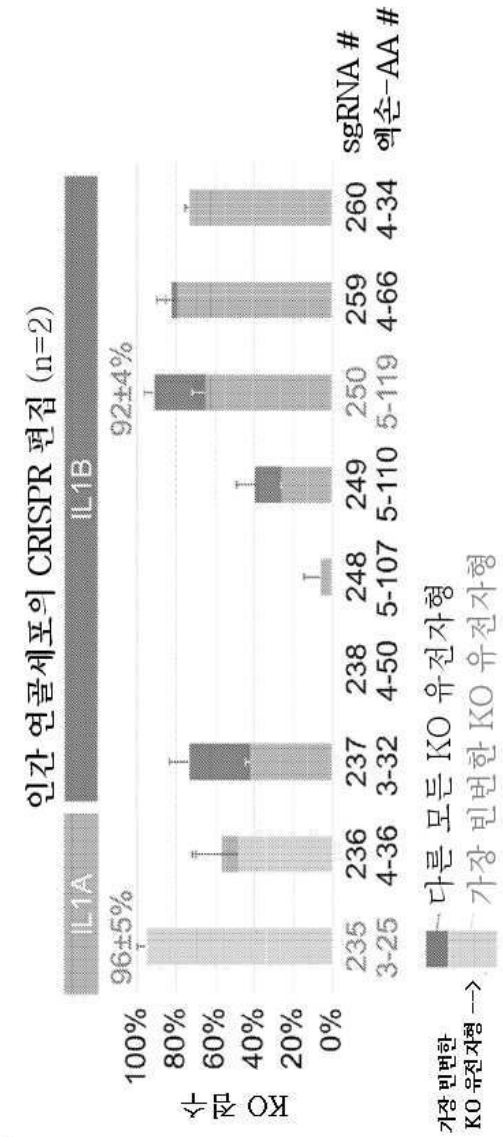
도면23d


표적 윈도우: 엑손 2 - 4
ENSCAFP00000000107...
슈퍼패밀리
SMART
Prints
Pfam
PROSITE 패턴
PANTHER
Gene3D
CDD
모든 서열 SNP/A...
변이체 범례
스케일 바
사이토카인 IL1/FGF
IM00125
인터류킨-1 계열
PR01357
PR01359
PR00262
인터류킨-1 프로펩타드
인터류킨-1 계열
보존된 인터류킨-1 영
인터류킨-1 계열
인터류킨-1 베타
2.80
10.50
cd00100
서열 변이체(dbSNP 및 다른 모든 공급원)
동의 변이체
0
40
80
120
160
200
265
핵심 기능 도메인

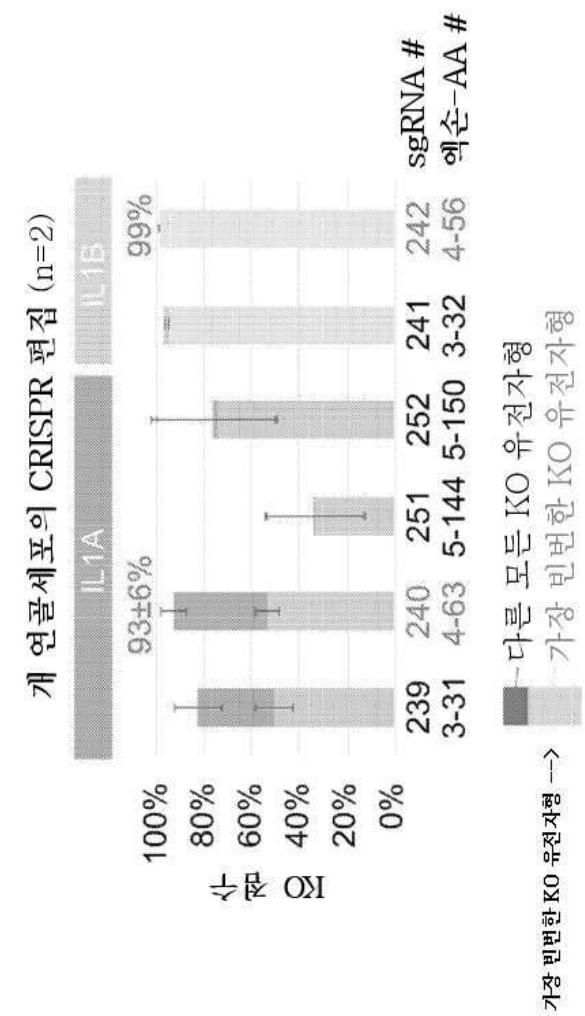
도면24

단일 가이드 RNA (sgRNA)		표적				표적-내	InDelphi 예측		표적-외
#	표적 서열	엑손 #	가닥	도메인	AA	점수	정밀도	프레임시프트	0-1-2-3-4 불일치 (서드반 제외)
▼ IL-1A (IL1A-201; CanFam3.1)									
239	TGACCATCTCTCTCTGAATC	3	+	인터류킨-1 프로펩타드 (1~103 aa)	31	0.50	0.55	78%	0-0-2-24-451 (0-0-0-4-5)
240	GACATCCCAGCTTACCTTCA	4	+	인터류킨-1 프로펩타드 (1~103 aa)	63	0.44	0.61	87%	0-0-0-12-123 (0-0-0-3-3)
251	AGTATAGTTCGACAAACAGG	5	+	사이토카인 IL1/FGF (122 ~ 260 aa)	144	0.72	0.49	78%	0-0-0-2-39 (0-0-0-0-0)
252	TCTGTAATGCAGCAGTCATG	5	-	사이토카인 IL1/FGF (122 ~ 260 aa)	150	0.68	0.48	90%	0-1-0-8-159 (0-0-0-0-4)
▼ IL-1B (IL1B-201; CanFam3.1)									
241	TGATGGCCCTGGAAATGTGA	3	+	인터류킨-1 프로펩타드 (1~103 aa)	32	0.66	0.53	91%	0-0-1-29-183 (0-0-0-6-7)
242	ACTCTTGTTACAGAGCTGGT	4	-	인터류킨-1 프로펩타드 (1~103 aa)	56	0.69	0.64	84%	0-0-2-8-137 (0-0-1-3-3)

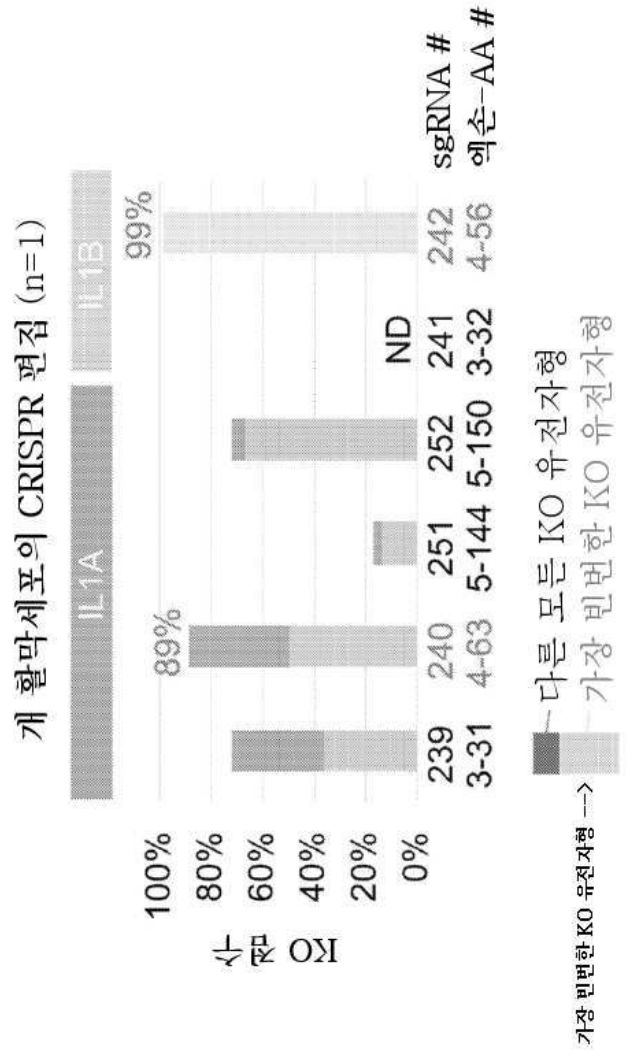
도면25a


인간 연골세포의 CRISPR 편집 (n=2)
IL1A
IL1B
96±5%
92±4%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
KO 점수
235 236 237 238 248 249 250 259 260
3-25 4-36 3-32 4-50 5-107 5-110 5-119 4-66 4-34
sgRNA #
엑손-AA #
다른 모든 KO 유전자형
가장 빈번한 KO 유전자형
가장 빈번한 KO 유전자형 -->

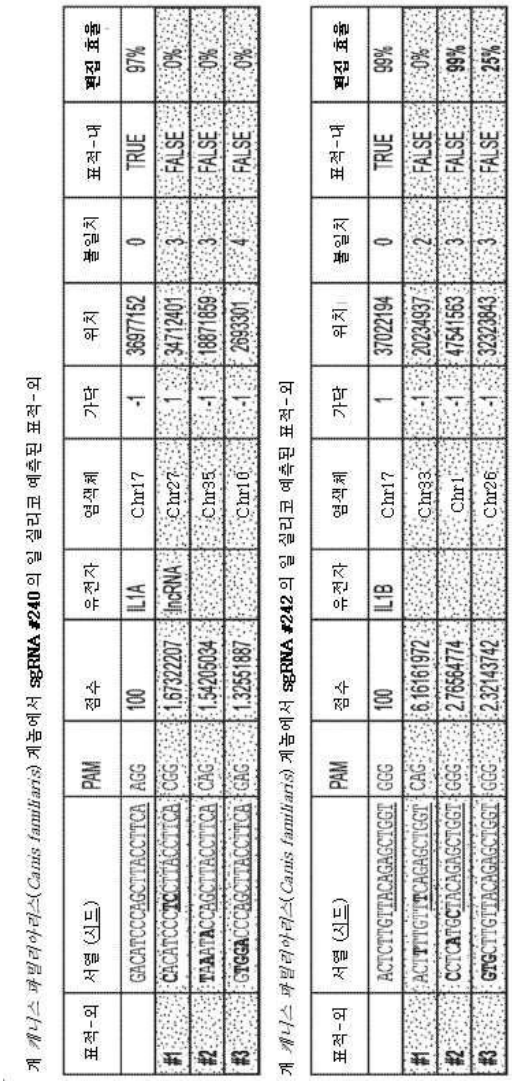
도면25b


개 연골세포의 CRISPR 편집 (n=2)
IL1A
IL1B
93±6%
99%
KO 퍼센트
100%
80%
60%
40%
20%
0%
sgRNA #
엑손-AA #
239 240 251 252 241 242
3-31 4-63 5-144 5-150 3-32 4-56
다른 모든 KO 유전자형
가장 빈번한 KO 유전자형
가장 빈번한 KO 유전자형 -->

도면25c


개 활막세포의 CRISPR 편집 (n=1)
IL1A
IL1B
KO 퍼센트
100%
80%
60%
40%
20%
0%
89%
99%
ND
239 240 251 252 241 242
3-31 4-63 5-144 5-150 3-32 4-56
sgRNA #
엑손-AA #
다른 모든 KO 유전자형
가장 빈번한 KO 유전자형
가장 빈번한 KO 유전자형 -->

도면26



개 캐니스 패밀리아리스(*Canis familiaris*) 게놈에서 **sgRNA #240** 의 알 질리코 예측된 표적-외

표적-외	서열 (시드)	PAM	점수	유전자	염색체	가닥	위치	불일치	표적-내	편집 효율
	GACATCCCAGCTTACCTTCA	AGG	100	IL1A	Chr17	-1	36977152	0	TRUE	97%
#1	CACATCCCTCCTTACCTTCA	CGG	1.67322207	lncRNA	Chr27	1	34712401	3	FALSE	0%
#2	TTAATACCAGCTTACCTTCA	CAG	1.54205034		Chr35	-1	18871659	3	FALSE	0%
#3	GTGGACCCAGCTTACCTTCA	GAG	1.32551887		Chr10	-1	2693301	4	FALSE	0%

개 캐니스 패밀리아리스(*Canis familiaris*) 게놈에서 **sgRNA #242** 의 알 질리코 예측된 표적-외

표적-외	서열 (시드)	PAM	점수	유전자	염색체	가닥	위치	불일치	표적-내	편집 효율
	ACTCTTGTTACAGAGCTGGT	GGG	100	IL1B	Chr17	1	37022194	0	TRUE	99%
#1	ACTTTTGTTTCAGAGCTGGT	CAG	6.16161972		Chr93	-1	20234937	2	FALSE	0%
#2	CCTCATGCTACAGAGCTGGT	GGG	2.76564774		Chr1	-1	47541563	3	FALSE	99%
#3	GTGCTTTGTTACAGAGCTGGT	GGG	2.32143742		Chr26	-1	32323843	3	FALSE	25%

도면27a

	표적-내	표적-외 #2	표적-외 #3
2 일차	99%	99%	0%
10 일차	99%	99%	6%

도면27b

	표적-내	표적-외 #2	표적-외 #3
2 일차	99%	0%	0%
10 일차	99%	0%	0%

도면28a

CHONDROCYTES							
단일 가이드 RNA (sgRNA)		뉴클레오펙션 후 8~10 일차의 생거 트레이스(ICE)로부터의 CRISPR 편집의 추론					
#	표적 서열	엑손 #	KO 점수	상위 유전자형		예측	편집
인간 IL-1A (IL1A-001; GRCh38)							
235	CAGAGACAGATGATCAATGG	3	96±5%	insA	96±5%	35%	ATT**CAGAGACAGATGATCAA** | **A** | **TGG**AGGAACT
236	GCCATAGCTTACATGATAGA	4	57±13%	insT	49±23%	56%	TGG**GCCATAGCTTACATGAT** | **T** | **AGA**AGGATTT
인간 IL-1B (IL1B-201; GRCh38)							
237	TGATGGCCCTAAACAGATGA	3	74±11%	insA	42±3%	33%	AGC**TGATGGCCCTAAACAGA** | **A** | **TGA**AGGTAAG
238	GGTGGTCGGAGATTCGTAGC	4	0%	wt	0%	NA	AGT**GGTGGTCGGAGATTCGT** | **AGC**TGGATGCCGC
248	ACCTATCTTCTTCGACACAT	5	6±8%	delCA	6±8%	17%	AGA**ACCTATCTTCTTCGACA** | **--T**GGATAACGA
249	CTTCGACACATGGGATAACG	5	40±9%	insA	26±0%	33%	CTT**CTTCGACACATGGGATA** | **A** | **AGA**AGGCTTA
250	GTGCAGTTCAGTGATCGTAC	5	92±4%	delG	66±6%	2%	AGC**GTGCAGTTCAGTGATC-** | **TAC**AGGTGCATCG
259	CATGGCCACAACAACTGACG	4	83±8%	delG	80±6%	3%	GTC**CATGGCCACAACAACT-** | **ACG**GGCCTGCCT
260	AGGTCCTGGAAGGAGCACTG	4	74±2%	insA	74±2%	52%	TCC**AGGTCCTGGAAGGAGCA** | **A** | **CTG**CGGAGAG

도면28b

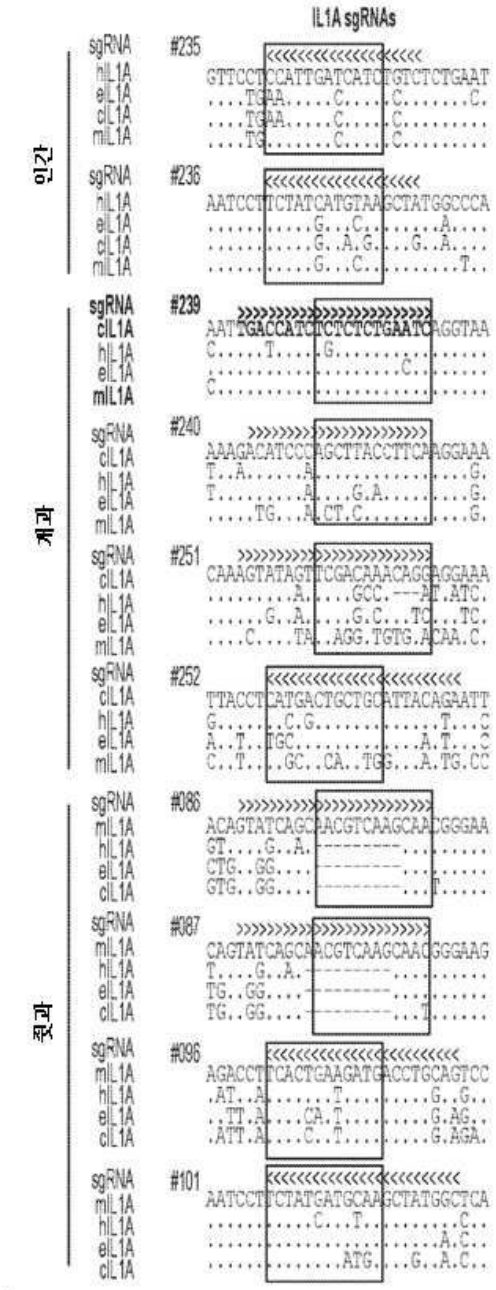
CHONDROCYTES

단일 가이드 RNA (sgRNA)			뉴클레오펙션 후 8~10 일차의 생거 트레이스(ICE)로부터의 CRISPR 편집의 추론				
#	표적 서열	엑손 #	KO 점수	상위 유전자형		예측	편집
개 IL-1A (IL1A-201; CanFam3.1)							
239	TGACCATCTCTCTCTGAATC	3	83±10%	insA	51±8%	35%	AATTGACCATCTCTCTCTGA | (A) ATCAGGTAAG
240	GACATCCCAGCTTACCTTCA	4	93±6%	insT/delT	54±5%	53%	AAAGACATCCCAGCTTACCT | (T) TCAAGGAAAA
251	AGTATAGTTCGACAAACAGG	5	34±21%	insC	33±21%	31%	CAAAGTATAGTTCGACAAAC | (C) AGGAGGAAAT
252	TCTGTAATGCAGCAGTCATG	5	77±26%	insC	75±25%	20%	AATTCTGTAATGCAGCAGTC | (C) ATGAGGTAAT
개 IL-1B (IL1B-201; CanFam3.1)							
241	TGATGGCCCTGGAAATGTGA	3	99%	delTG	95%	17%	AGCTGATGGCCCTGGAAATG | --AAGGTGAGACC
242	ACTCTTGTTACAGAGCTGGT	4	99±0%	insT	99±0%	56%	CAGACTCTTGTTACAGAGCT | (T) GGTGGGAGAC

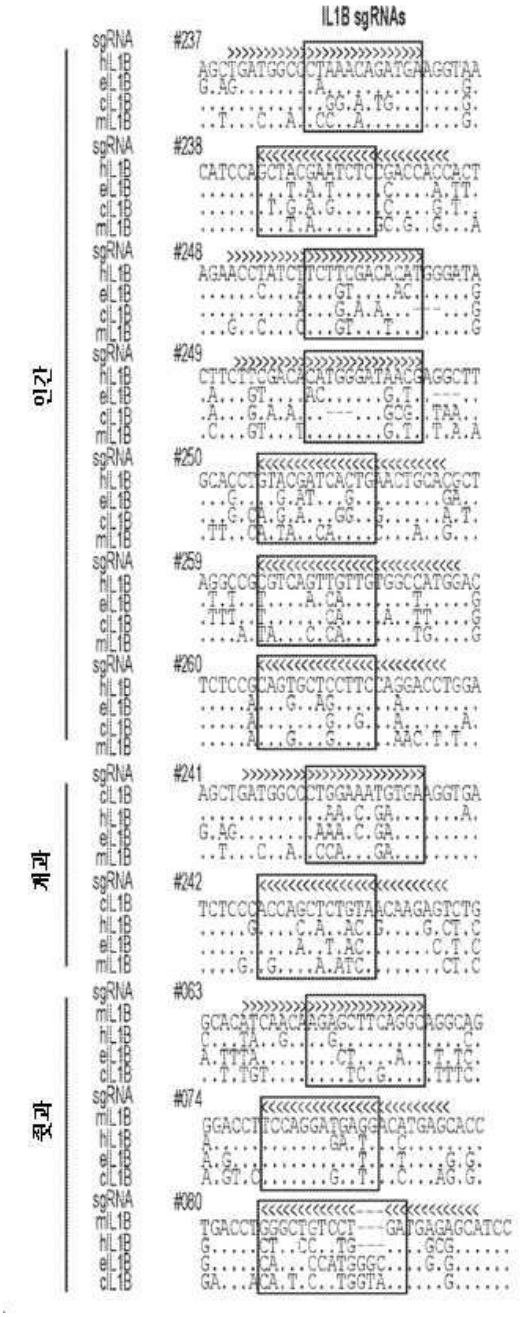
도면29

	IL1A KO 점수	IL1B KO 점수
동시 KO: 야생형 세포 + sgRNA #240 + sgRNA #242	69%	99%
서열 KO: 개 IL1B KO 세포 + sgRNA #240	68%	99%
서열 KO: 개 IL1A KO 세포 + sgRNA #242	97%	99%

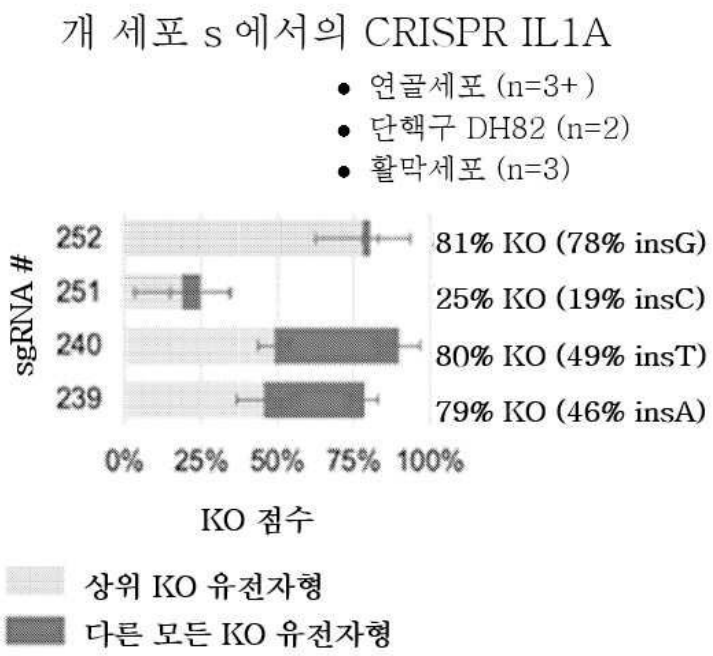
도면30a


IL1A sgRNAs
인간
쥐과
sgRNA
hIL1A
eIL1A
cIL1A
mIL1A
#235
#236
#239
#240
#251
#252
#086
#087
#096
#101

도면30b


IL1B sgRNAs
인간
계과
쥣과
sgRNA
hIL1B
eIL1B
cIL1B
mIL1B
#237
#238
#248
#249
#250
#259
#260
#241
#242
#063
#074
#080

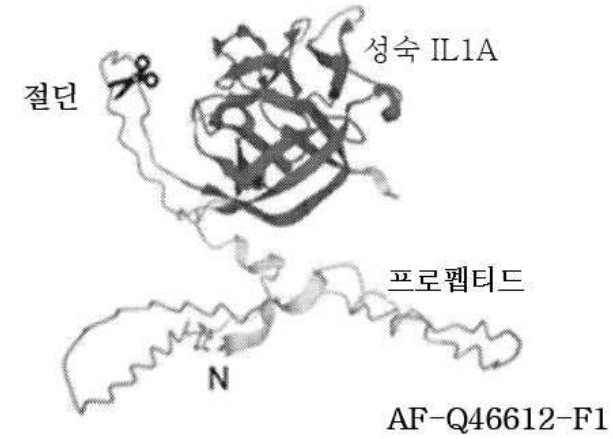
도면31a

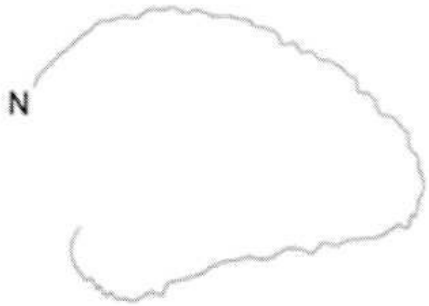

개 세포 s 에서의 CRISPR IL1A
연골세포 (n=3+)
단핵구 DH82 (n=2)
활막세포 (n=3)
sgRNA #
252
251
240
239
81% KO (78% insG)
25% KO (19% insC)
80% KO (49% insT)
79% KO (46% insA)
0% 25% 50% 75% 100%
KO 점수
상위 KO 유전자형
다른 모든 KO 유전자형

도면31b


IL1A (265 aa, 30.6 kDa)
프로펩티드
성숙 IL1A
MAKVPDLFEDLKNCYSENEEYSSEIDHLSLNQKSFYDMS
CDPLHEDCMSLSTSEISKTSQLTFKENVVVVAANGKILK
KRRLSLSQFITDDDLEDIANDTEEVIMKPRSVAYNFHNN
EKYNYIRIIKSQFILNDNLNQSIVRQTGGNYLMTAALQN
LDDAVKFDMGAYTSEDSKLPVTLRISKTRLFVSAQNEDE
PVLLKEMPETPKTIRDETNLLFFWERHGSKHYFKSVAQF
KLFIATQERKLVHMARGQPSITDFRLLETQP*
인델-유도 프레임시프트로 인한 조기 정지
코돈(*) 이전의 변경된 아미노산 서열
절단된 IL1B (90 aa, 10.3 kDa)
MAKVPDLFEDLKNCYSENEEYSSEIDHLSLNQKSFYDMS
CDPLHEDCMSLSTSEISKTSQLTFQGKCGSGGSQWEDSK
EETVEFKSIHHR*

도면31c





도면32a

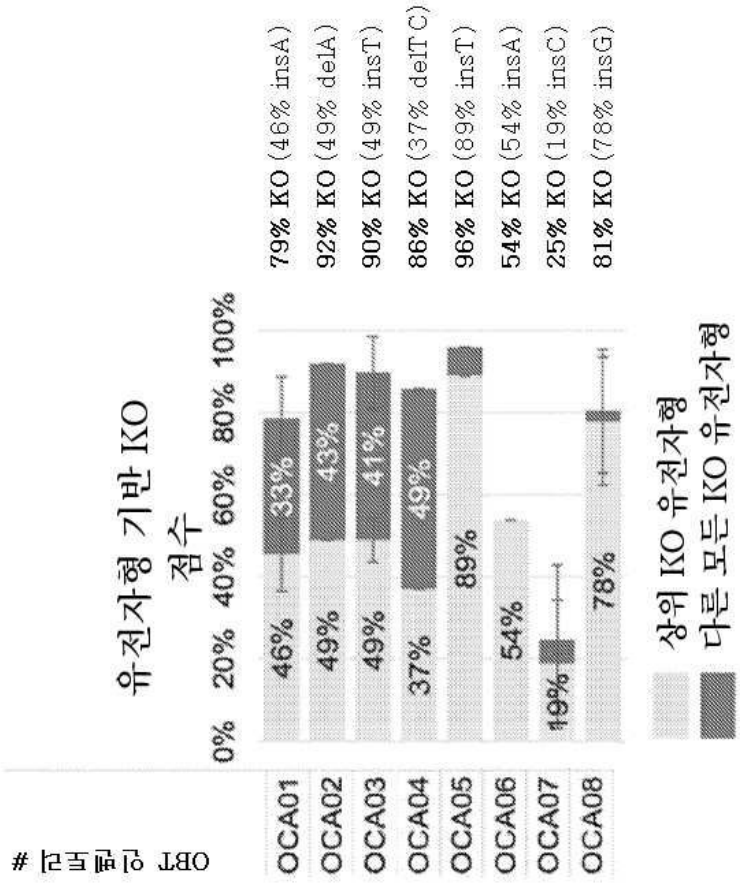
이전 sg #	신규 참조 #	엑손	아미노산 절단	표적 서열	GC %	PAM
239	OCA01	3	IL1A-203: DHLSL-N[31]	TGACCATCTCTCTCTGAATC	45	AGG
360	OCA02	4	IL1A-203: MSCDP-L[43]	ACATGCAGTCCTCATGAAGT	45	GGG
240	OCA03	4	IL1A-203: TSQLT-F[63]	GACATCCCAGCTTACCTTCA	50	AGG
358	OCA05	5	IL1A-203: LNDNL-N[137]	GTCGAACTATACTTTGATTG	35	AGG
251	OCA07	5	IL1A-203: SIVRQ-T[144]	AGTATAGTTCGACAAACAGG	40	AGG
359	OCA04	5	IL1A-203: IMKPR-S[109]	AAGTTGTATGCTACTGATCT	35	GGG
361	OCA06	5	IL1A-203: QSIVR-Q[143]	CAAAGTATAGTTCGACAAAC	35	AGG
252	OCA08	5	IL1A-203: GGNYL-M[150]	TCTGTAATGCAGCAGTCATG	45	AGG

도면32b

신규 참조 #	엑손	단백질 O46612: 아미노산 컨텍스트 [절단 위치]	표적-외 MIT	표적-외 CFD	표적-외 OFF	표적-내 표적-외 #	표적-내 Azimuth	표적-내 DeepSpCas9	표적-내 CrisprScan	표적-내 ON	프레임시프트 린델	프레임시프트 InDelphi	프레임시프트 프레임시프트	프레임시프트 정밀도
OCA01	3	DHLSL-N[31]	60	81	71	477	45	23	33	34	67	78	73	55
OCA02	4	MSCDP-L[43]	81	89	85	112	67	62	33	54	82	83	83	54
OCA03	4	TSQLT-F[63]	79	86	83	135	42	18	27	29	83	87	85	61
OCA04	5	IMKPR-S[109]	77	90	84	125	51	46	49	49	86	93	89	60
OCA05	5	LNDNL-N[137]	91	97	94	29	56	40	52	49	91	94	92	62
OCA06	5	QSIVR-Q[143]	94	93	94	66	43	11	58	37	82	87	85	60
OCA07	5	SIVRQ-T[144]	91	97	94	41	68	62	49	60	72	78	75	49
OCA08	5	GGNYL-M[150]	51	86	69	168	62	49	40	50	84	90	87	48

- + 부합도

도면32c



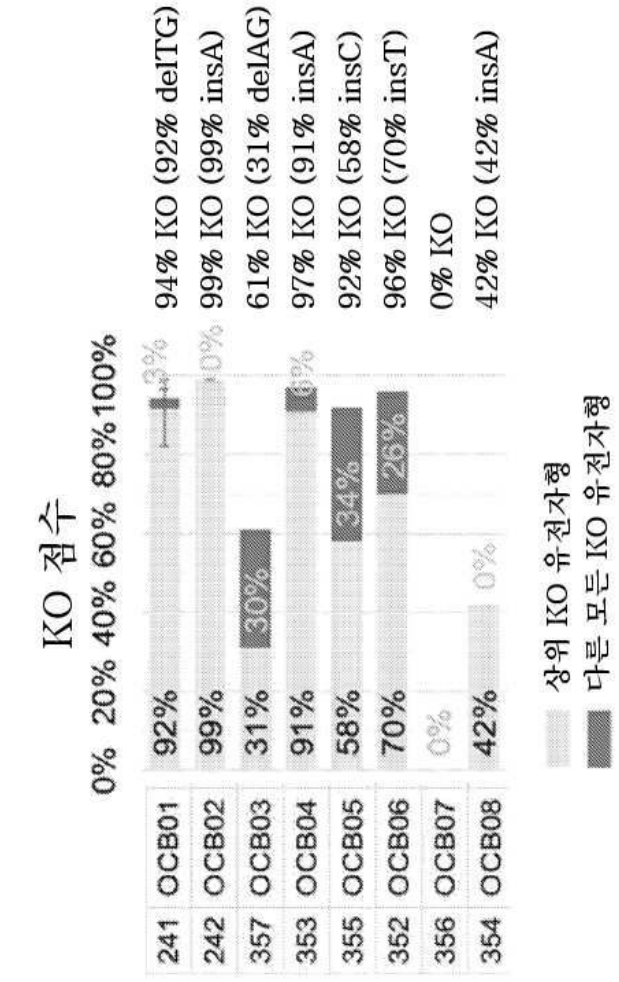
도면33a

신규 참조 #	엑손	아미노산 절단	표적 서열	GC %	PAM
353	5	MSDAAM-Q[117]	CTTGCAGTCCACCGATTGCA	55	TGG
356	5	ELRALH-L[144]	TTCGGGCTCTCCACCTCAAT	55	GGG
352	5	SDAAMQ-S[118]	TGATGCAGCCATGCAATCGG	55	TGG
354	5	LRALHL-N[145]	TCGGGCTCTCCACCTCAATG	60	GGG
355	5	MSDAAM-Q[117]	GAGTGATGCAGCCATGCAAT	50	CGG
357	4	LQVSHQ-L[57]	TCAGACTCTTGTTACAGAGC	45	TGG
242	4	QLQVSH-Q[56]	ACTCTTGTTACAGAGCTGGT	45	GGG
241	3	ADGPGN-V[32]	TGATGGCCCTGGAAATGTGA	50	AGG

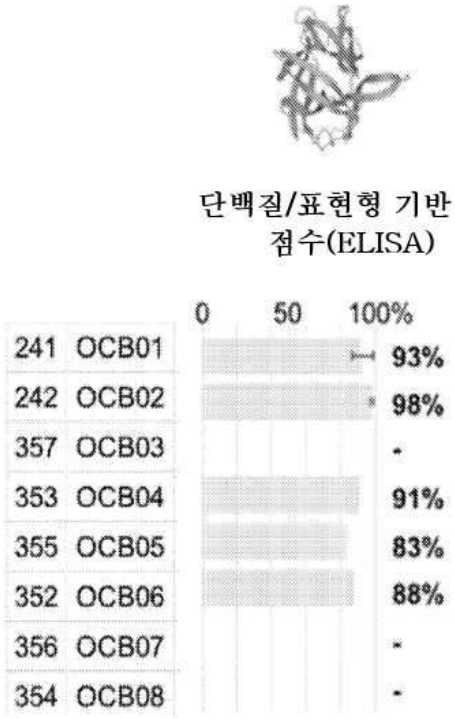
도면33b

이전 sg #	신규 참조 #	엑손	Uniprot 참조 #: 아미노산(AA) 컨텍스트 – AA[위치]에서 절단	MIT	CFD	OFF	표적-외 #	Azimuth	DeepSpCas9	CrisprScan	ON	표적-내	린델	InDelphi	프레임시프트	정밀도
241	OCB01	3	Q28292: ADGPGN-V[32]	65	74	70	213	68	54	42	55		88	91	90	53
242	OCB02	4	Q28292: QLQVSH-Q[56]	73	83	78	140	67	66	37	57		83	84	84	64
357	OCB03	4	Q28292: LQVSHQ-L[57]	77	86	82	164	52	49	15	39		81	83	82	49
353	OCB04	5	Q28292: MSDAAM-Q[117]	92	96	94	43	56	51	43	50		91	89	90	61
355	OCB05	5	Q28292: MSDAAM-Q[117]	81	91	86	100	57	40	61	53		78	85	82	49
352	OCB06	5	Q28292: SDAAMQ-S[118]	90	94	92	78	63	73	57	64		86	88	87	60
356	OCB07	5	Q28292: ELRALH-L[144]	89	96	93	47	29	17	50	32		75	82	79	49
354	OCB08	5	Q28292: LRALHL-N[145]	85	93	89	81	69	67	52	63		78	85	81	56

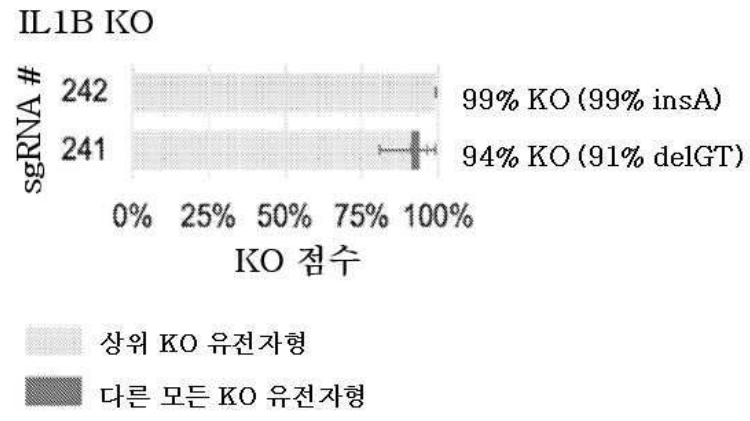
도면33c


KO 점수
0% 20% 40% 60% 80% 100%
241 OCB01 92% 3% 94% KO (92% delTG)
242 OCB02 99% 0% 99% KO (99% insA)
357 OCB03 31% 30% 61% KO (31% delAG)
353 OCB04 91% 6% 97% KO (91% insA)
355 OCB05 58% 34% 92% KO (58% insC)
352 OCB06 70% 26% 96% KO (70% insT)
356 OCB07 0% 0% KO
354 OCB08 42% 0% 42% KO (42% insA)
상위 KO 유전자형
다른 모든 KO 유전자형

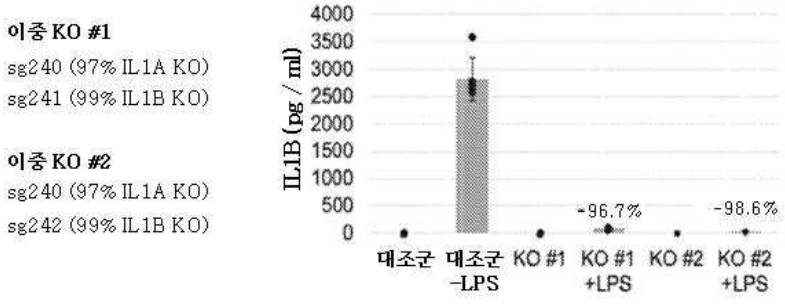
도면33d



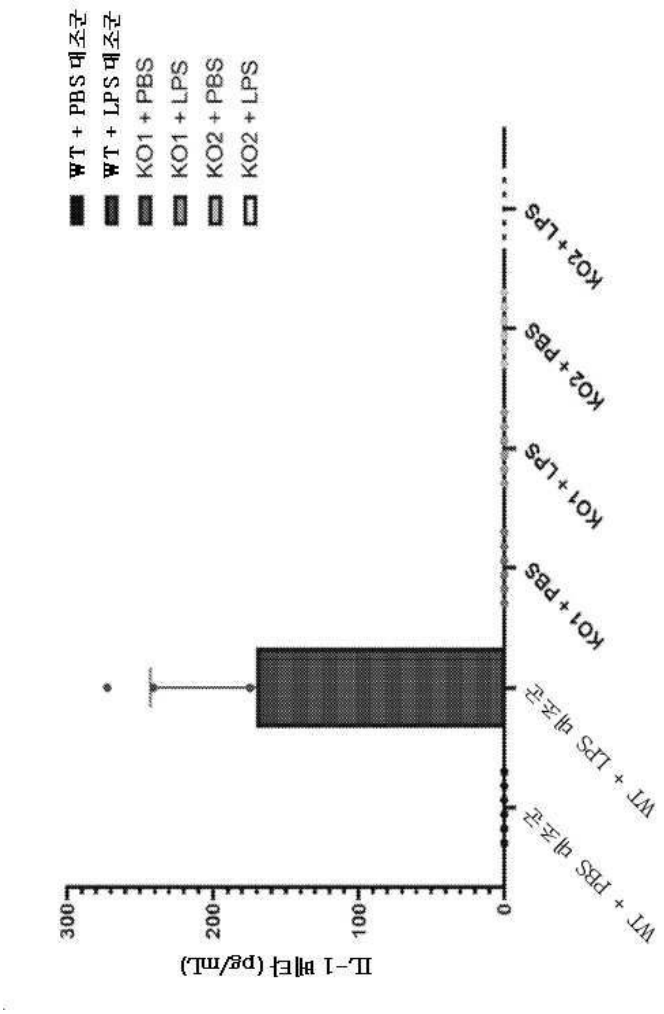
도면34a



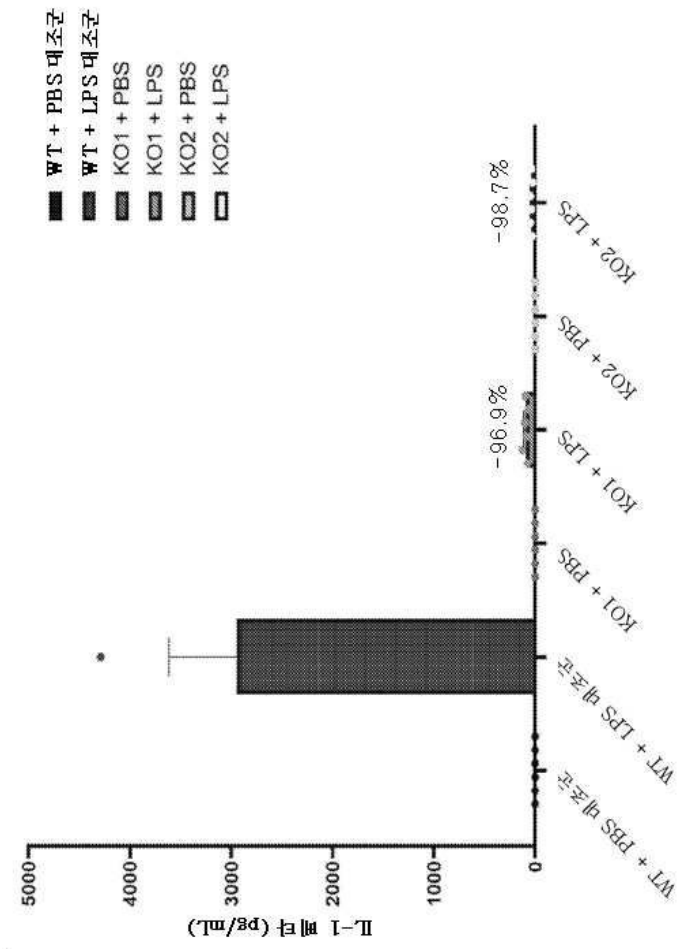
도면34b



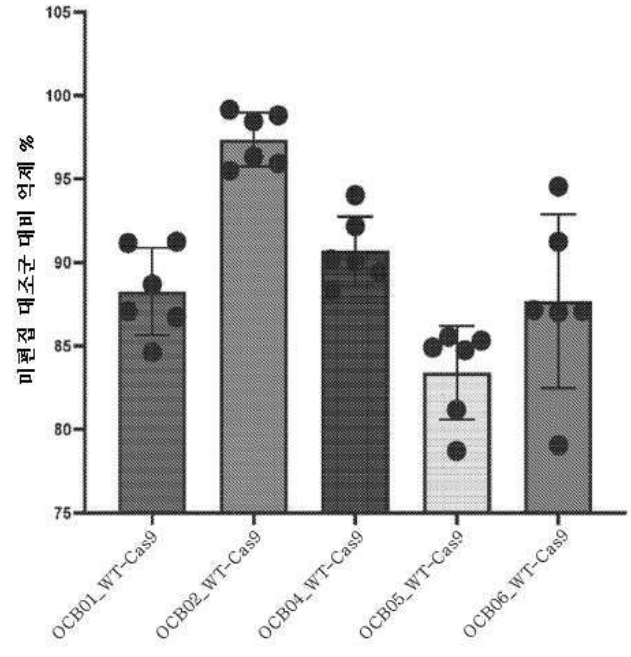
도면35a


WT + PBS 대조군
WT + LPS 대조군
KO1 + PBS
KO1 + LPS
KO2 + PBS
KO2 + LPS
IL-1 베타 (pg/mL)
300
200
100
0
WT + PBS 대조군
WT + LPS 대조군
KO1 + PBS
KO1 + LPS
KO2 + PBS
KO2 + LPS

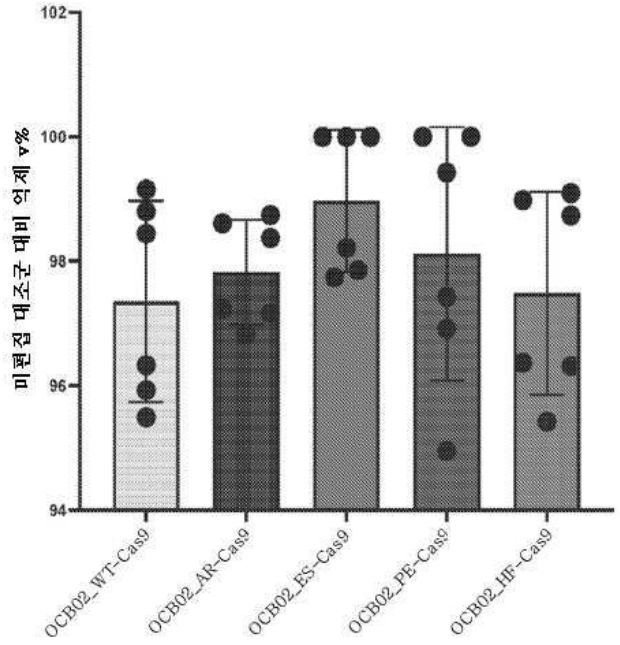
도면35b


WT + PBS 대조군
WT + LPS 대조군
KO1 + PBS
KO1 + LPS
KO2 + PBS
KO2 + LPS
IL-1 베타 (pg/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
-96.9%
-98.7%

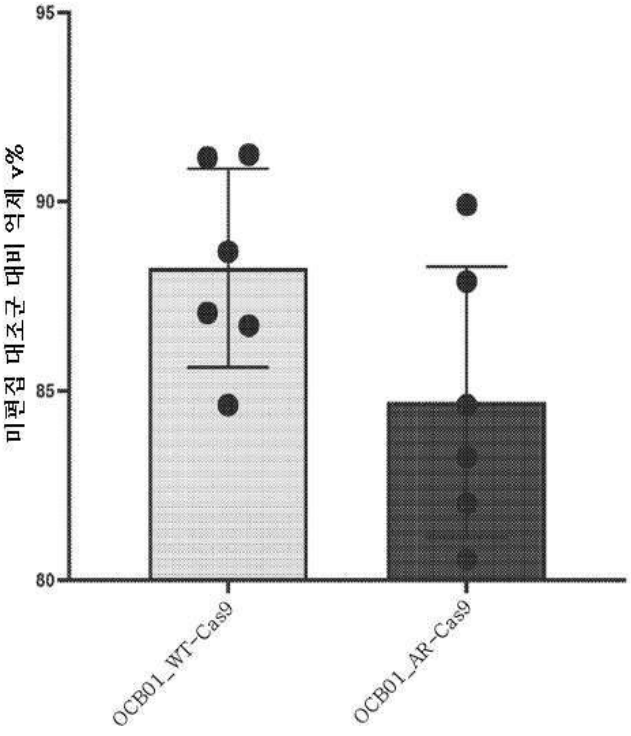
도면36


미편집 대조군 대비 억제 %
105
100
95
90
85
80
75
OCB01_WT-Cas9
OCB02_WT-Cas9
OCB04_WT-Cas9
OCB05_WT-Cas9
OCB06_WT-Cas9

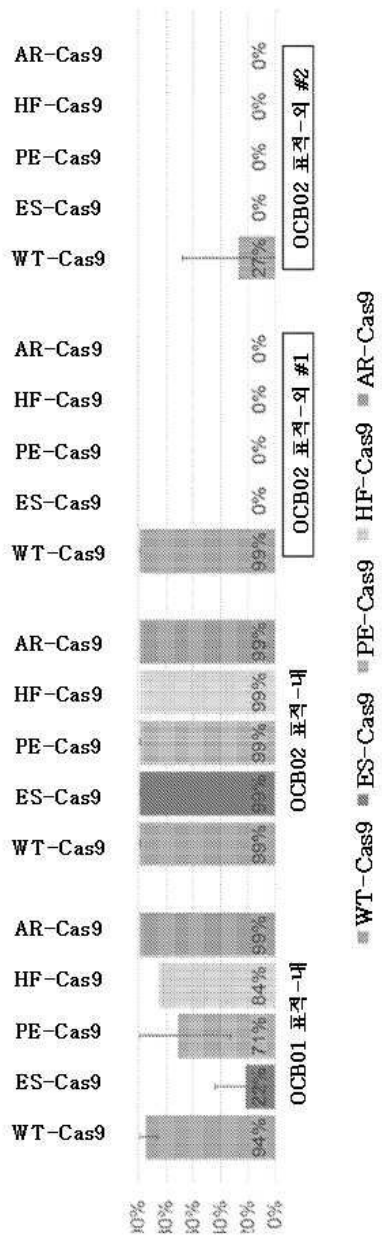
도면37a


102
100
98
96
94
미편집 대조군 대비 억제 v%
OCB02_WT-Cas9
OCB02_AR-Cas9
OCB02_ES-Cas9
OCB02_PE-Cas9
OCB02_HF-Cas9

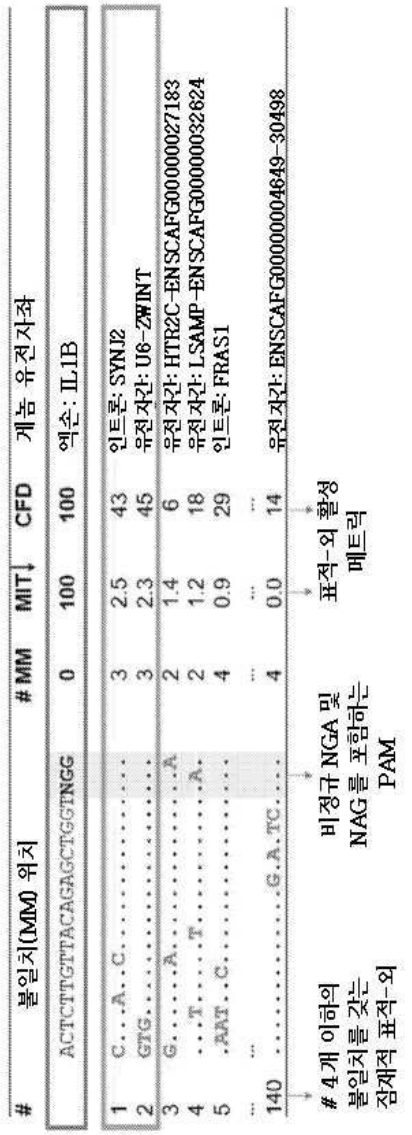
도면37b


95
90
85
80
미편집 대조군 대비 억제 v%
OCB01_WT-Cas9
OCB01_AR-Cas9

도면38a


AR-Cas9
HF-Cas9
PE-Cas9
ES-Cas9
WT-Cas9
OCB01 표적-내
OCB02 표적-내
OCB02 표적-외 #1
OCB02 표적-외 #2
94%
22%
71%
84%
99%
99%
99%
99%
99%
99%
99%
0%
0%
0%
0%
0%
27%
0%
0%
0%
0%
WT-Cas9
ES-Cas9
PE-Cas9
HF-Cas9
AR-Cas9

도면38b


#
불일치(MM) 위치
MM
MIT↓
CFD
게놈 유전자좌
ACTCTTGTTACAGAGCTGGTNGG
0
100
100
엑손: IL1B
1 C...A..C..... 3 2.5 43 인트론: SYNJ2
2 GTG.....A..... 3 2.3 45 유전자간: U6-ZWINT
3 G.....A.....A 2 1.4 6 유전자간: HTR2C-ENSCAFG00000027183
4 ...T.....T.....A. 2 1.2 18 유전자간: LSAMP-ENSCAFG00000032624
5 .AAT..C..... 4 0.9 29 인트론: FRAS1
... ...
140 .....G.A.TC.... 4 0.0 14 유전자간: ENSCAFG00000004649-30498
4개 이하의 불일치를 갖는 잠재적 표적-외
비정규 NGA 및 NAG를 포함하는 PAM
표적-외 활성 메트릭

도면39a

인간 IL1A											
서열번호	엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
681	4	hg38	chr2	-	112,781,693	112,781,712	AUGGUGGUAGUAGCAACCAA	77	71	89	79
682	3	hg38	chr2	+	112,782,722	112,782,741	CAGAGACAGAUGAUCAAUGG	75	69	90	78
683	5	hg38	chr2	+	112,779,511	112,779,530	UAUGUAAUGCAGCAGCCGUG	74	65	85	74
684	4	hg38	chr2	-	112,781,692	112,781,711	UGGUGGUAGUAGCAACCAAC	75	57	87	73
685	4	hg38	chr2	-	112,781,610	112,781,629	GGCCAUCGCCAAUGACUCAG	76	60	82	73
686	5	hg38	chr2	-	112,779,529	112,779,548	AGCCAAUGAUCAGUACCUCA	76	55	88	73
687	4	hg38	chr2	-	112,781,789	112,781,808	AGCUAUGGCCCACUCCAUGA	76	60	80	72
688	4	hg38	chr2	-	112,781,709	112,781,728	UACCUUCAAGGAGAGCAUGG	66	63	87	72
689	4	hg38	chr2	-	112,781,688	112,781,707	GGUAGUAGCAACCAACGGGA	78	59	77	71
690	4	hg38	chr2	+	112,781,800	112,781,819	GCCAUAGCUUACAUGAUAGA	76	43	92	70
691	3	hg38	chr2	+	112,782,719	112,782,738	AUUCAGAGACAGAUGAUCAA	68	51	92	70
692	5	hg38	chr2	+	112,779,633	112,779,652	AAGCUAAAAGGUGCUGACCU	66	57	86	70
693	4	hg38	chr2	+	112,781,674	112,781,693	CUUCUUCAGAACCUUCCCGU	74	55	77	69
694	5	hg38	chr2	+	112,779,621	112,779,640	ACAUUGCUCAGGAAGCUAAA	68	42	92	67
695	5	hg38	chr2	+	112,779,524	112,779,543	AGCCGUGAGGUACUGAUCAU	78	48	76	67

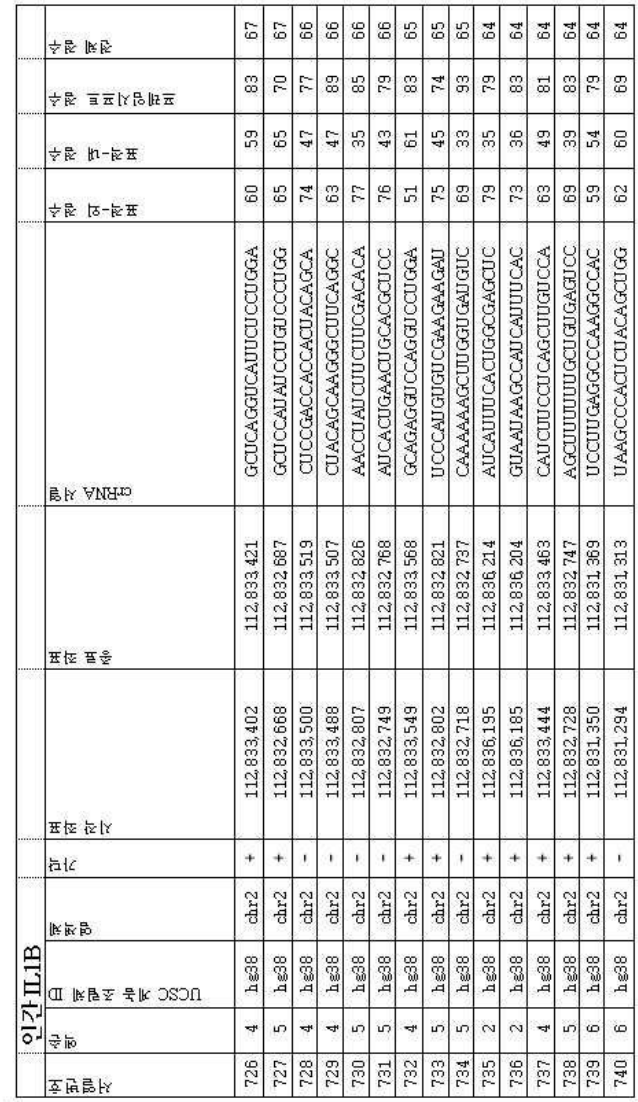
도면39b

인간 IL1A											
서열번호	염색체	UCSC 게놈 브라우저 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	결합 점수
696	6	hg38	chr2	-	112,778,079	112,778,098	GGGUGCUUAUAAGUCAUCAA	78	55	69	67
697	4	hg38	chr2	-	112,781,712	112,781,731	GCUUACCUUCAAGGAGAGCA	69	50	80	66
698	4	hg38	chr2	-	112,781,704	112,781,723	UACCACCAUGCUCUCCUUGA	69	48	82	66
699	4	hg38	chr2	+	112,781,629	112,781,648	CUCCAGGUCAUCAUCAGUGA	62	49	89	66
700	4	hg38	chr2	-	112,781,606	112,781,625	AUCGCCAAUGACUCACGAGA	73	59	67	66
701	5	hg38	chr2	+	112,779,566	112,779,585	CUCGAAUUAUACUUUGAUUG	77	30	92	66
702	4	hg38	chr2	+	112,781,713	112,781,732	GCUCUCCUUGAAGGUAAGCU	75	44	75	65
703	4	hg38	chr2	-	112,781,631	112,781,650	CAUCACUGAUGAUGACCUGG	67	52	75	65
704	5	hg38	chr2	+	112,779,548	112,779,567	UCGAAUUAUACUUUGAUUGA	76	30	89	65
705	4	hg38	chr2	+	112,781,772	112,781,791	AUUGAUCCAUGCAGCCUUCA	71	37	85	64
706	4	hg38	chr2	-	112,781,781	112,781,800	CCCACUCCAUGAAGGCUGCA	62	43	85	63
707	5	hg38	chr2	+	112,779,559	112,779,578	UUUGAUUGAGGGCGUCAUUC	76	29	84	63
708	4	hg38	chr2	-	112,781,804	112,781,823	UCCUUCUAUCAUGUAAGCUA	75	44	67	62
709	4	hg38	chr2	+	112,781,634	112,781,653	GGUCAUCAUCAGUGAUGGAU	52	44	89	62
710	4	hg38	chr2	+	112,781,599	112,781,618	CUUACCUUCCUCUGAGUCAU	70	37	79	62

도면40a

인간 IL1B											
서열번호	엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
711	4	hg38	chr2	+	112,833,509	112,833,528	GGUGGUCGGAGAUUCGUAGC	80	53	82	72
712	4	hg38	chr2	+	112,833,462	112,833,481	CAUGGCCACAACAACUGACG	76	57	82	72
713	5	hg38	chr2	-	112,832,797	112,832,816	CUUCGACACAUGGGAUAACG	80	53	80	71
714	5	hg38	chr2	+	112,832,754	112,832,773	GUGCAGUUCAGUGAUCGUAC	79	54	82	71
715	2	hg38	chr2	-	112,836,196	112,836,215	UGAGCUCGCCAGUGAAAUGA	71	52	89	71
716	5	hg38	chr2	-	112,832,750	112,832,769	GAUCACUGAACUGCACGCUC	78	52	82	71
717	5	hg38	chr2	-	112,832,806	112,832,825	ACCUAUCUUCUUCGACACAU	73	48	88	70
718	4	hg38	chr2	-	112,833,538	112,833,557	GACCUCUGCCCUCUGGAUGG	59	63	88	70
719	4	hg38	chr2	+	112,833,527	112,833,546	GCUGGAUGCCGCCAUCCAGA	70	55	78	68
720	4	hg38	chr2	-	112,833,499	112,833,518	UCCGACCACCACUACAGCAA	78	59	66	68
721	4	hg38	chr2	+	112,833,491	112,833,510	UGAAGCCCUUGCUGUAGUGG	73	58	72	68
722	6	hg38	chr2	-	112,831,398	112,831,417	UUCUCCAUGUCCUUUGUACA	71	45	89	68
723	6	hg38	chr2	+	112,831,310	112,831,329	CUUAUCAUCUUUCAACACGC	79	39	85	68
724	4	hg38	chr2	+	112,833,526	112,833,545	AGCUGGAUGCCGCCAUCCAG	69	53	80	67
725	4	hg38	chr2	-	112,833,453	112,833,472	UUGUGGCCAUGGACAAGCUG	67	62	72	67

도면40b

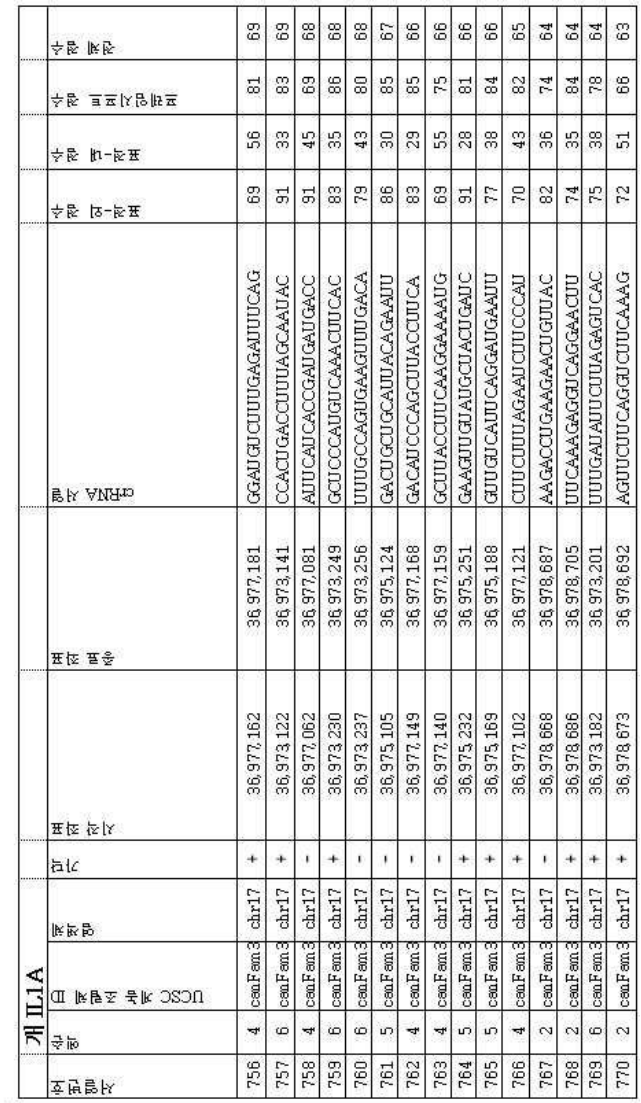


인간 IL1B											
서열번호	엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
726	4	hg38	chr2	+	112,833,402	112,833,421	GCUCAGGUCAUUCUCCUGGA	60	59	83	67
727	5	hg38	chr2	+	112,832,668	112,832,687	GCUCCAUAUCCUGUCCCUGG	65	65	70	67
728	4	hg38	chr2	-	112,833,500	112,833,519	CUCCGACCACCACUACAGCA	74	47	77	66
729	4	hg38	chr2	-	112,833,488	112,833,507	CUACAGCAAGGGCUUCAGGC	63	47	89	66
730	5	hg38	chr2	-	112,832,807	112,832,826	AACCUAUCUUCUUCGACACA	77	35	85	66
731	5	hg38	chr2	-	112,832,749	112,832,768	AUCACUGAACUGCACGCUCC	76	43	79	66
732	4	hg38	chr2	+	112,833,549	112,833,568	GCAGAGGUCCAGGUCCUGGA	51	61	83	65
733	5	hg38	chr2	+	112,832,802	112,832,821	UCCCAUGUGUCGAAGAAGAU	75	45	74	65
734	5	hg38	chr2	-	112,832,718	112,832,737	CAAAAAAGCUUGGUGAUGUC	69	33	93	65
735	2	hg38	chr2	+	112,836,195	112,836,214	AUCAUUUCACUGGCGAGCUC	79	35	79	64
736	2	hg38	chr2	+	112,836,185	112,836,204	GUAAUAAGCCAUCAUUUCAC	73	36	83	64
737	4	hg38	chr2	+	112,833,444	112,833,463	CAUCUUCCUCAGCUUGUCCA	63	49	81	64
738	5	hg38	chr2	+	112,832,728	112,832,747	AGCUUUUUUGCUGUGAGUCC	69	39	83	64
739	6	hg38	chr2	+	112,831,350	112,831,369	UCCUUGAGGCCCAAGGCCAC	59	54	79	64
740	6	hg38	chr2	-	112,831,294	112,831,313	UAAGCCCACUCUACAGCUGG	62	60	69	64

도면41a

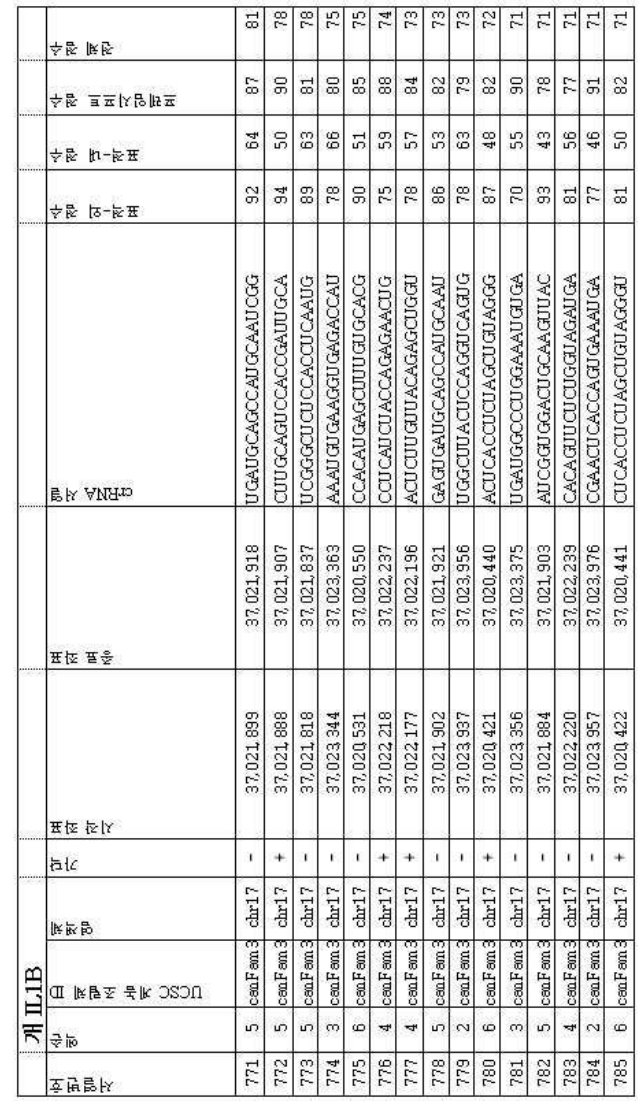
개 IL1A											
서열번호	엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
741	5	canFam3	chr17	+	36,975,147	36,975,166	GUCGAACUAUACUUUGAUUG	94	49	92	78
742	6	canFam3	chr17	-	36,973,236	36,973,255	UUGCCAGUGAAGGUUGACAU	80	64	87	77
743	5	canFam3	chr17	-	36,975,140	36,975,159	AGUAUAGUUCGACAAACAGG	94	60	75	76
744	4	canFam3	chr17	-	36,977,120	36,977,139	UGGUAGUGGUGGCAGCCAAU	83	55	88	75
745	4	canFam3	chr17	+	36,977,194	36,977,213	ACAUGCAGUCCUCAUGAAGU	85	54	83	74
746	5	canFam3	chr17	+	36,975,233	36,975,252	AAGUUGUAUGCUACUGAUCU	84	49	89	74
747	4	canFam3	chr17	-	36,977,206	36,977,225	GAGCUGUGACCCACUUCAUG	87	55	77	73
748	5	canFam3	chr17	-	36,975,143	36,975,162	CAAAGUAUAGUUCGACAAAC	94	37	85	72
749	4	canFam3	chr17	-	36,977,121	36,977,140	GUGGUAGUGGUGGCAGCCAA	68	61	87	72
750	2	canFam3	chr17	-	36,978,664	36,978,683	CCUGAAGAACUGUUACAGGU	78	56	78	71
751	4	canFam3	chr17	+	36,977,216	36,977,235	GUCACAGCUCAUAUCAUAGA	82	42	88	70
752	5	canFam3	chr17	+	36,975,108	36,975,127	UCUGUAAUGCAGCAGUCAUG	69	50	87	69
753	4	canFam3	chr17	+	36,977,141	36,977,160	AUUUUCCUUGAAGGUAAGCU	79	44	84	69
754	4	canFam3	chr17	+	36,977,193	36,977,212	GACAUGCAGUCCUCAUGAAG	82	49	75	69
755	4	canFam3	chr17	+	36,977,051	36,977,070	AAUGUCUUCCAGGUCAUCAU	82	54	70	69

도면41b



개 IL1A											
서열번호	엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
756	4	canFam3	chr17	+	36,977,162	36,977,181	GGAUGUCUUUGAGAUUUCAG	69	56	81	69
757	6	canFam3	chr17	+	36,973,122	36,973,141	CCACUGACCUUUAGCAAUAC	91	33	83	69
758	4	canFam3	chr17	-	36,977,062	36,977,081	AUUCAUCACCGAUGAUGACC	91	45	69	68
759	6	canFam3	chr17	+	36,973,230	36,973,249	GCUCCCAUGUCAAACUUCAC	83	35	86	68
760	6	canFam3	chr17	-	36,973,237	36,973,256	UUUGCCAGUGAAGUUUGACA	79	43	80	68
761	5	canFam3	chr17	-	36,975,105	36,975,124	GACUGCUGCAUUACAGAAUU	86	30	85	67
762	4	canFam3	chr17	-	36,977,149	36,977,168	GACAUCCCAGCUUACCUUCA	83	29	85	66
763	4	canFam3	chr17	-	36,977,140	36,977,159	GCUUACCUUCAAGGAAAAUG	69	55	75	66
764	5	canFam3	chr17	+	36,975,232	36,975,251	GAAGUUGUAUGCUACUGAUC	91	28	81	66
765	5	canFam3	chr17	+	36,975,169	36,975,188	GUUGUCAUUCAGGAUGAAUU	77	38	84	66
766	4	canFam3	chr17	+	36,977,102	36,977,121	CUUCUUUAGAAUCUUCCCAU	70	43	82	65
767	2	canFam3	chr17	-	36,978,668	36,978,687	AAGACCUGAAGAACUGUUAC	82	36	74	64
768	2	canFam3	chr17	+	36,978,686	36,978,705	UUCAAAGAGGUCAGGAACUU	74	35	84	64
769	6	canFam3	chr17	+	36,973,182	36,973,201	UUUGAUAUUCUUAGAGUCAC	75	38	78	64
770	2	canFam3	chr17	+	36,978,673	36,978,692	AGUUCUUCAGGUCUUCAAAG	72	51	66	63

도면42a

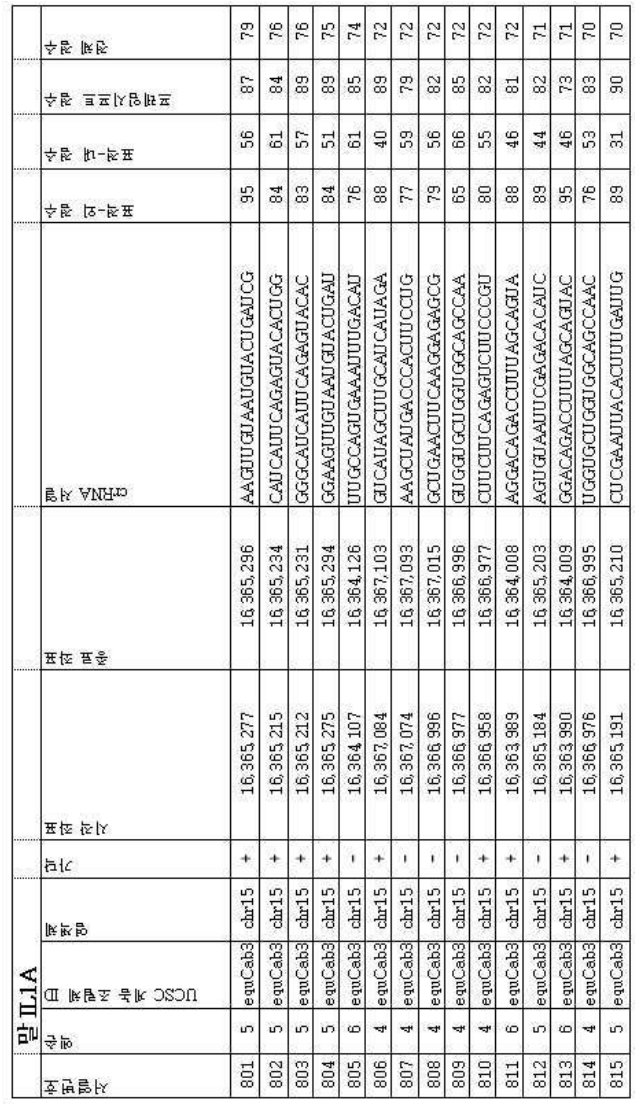


개 IL1B											
서열번호	순위	UCSC 게놈 브라우저 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	좌표-일 점수	좌표-네 점수	좌표 타겟팅 점수	종합 점수
771	5	canFam3	chr17	-	37,021,899	37,021,918	UGAUGCAGCCAUGCAAUCGG	92	64	87	81
772	5	canFam3	chr17	+	37,021,888	37,021,907	CUUGCAGUCCACCGAUUGCA	94	50	90	78
773	5	canFam3	chr17	-	37,021,818	37,021,837	UCGGGCUCUCCACCUCAAUG	89	63	81	78
774	3	canFam3	chr17	-	37,023,344	37,023,363	AAAUGUGAAGGUGAGACCAU	78	66	80	75
775	6	canFam3	chr17	-	37,020,531	37,020,550	CCACAUGAGCUUUGUGCACG	90	51	85	75
776	4	canFam3	chr17	+	37,022,218	37,022,237	CCUCAUCUACCAGAGAACUG	75	59	88	74
777	4	canFam3	chr17	+	37,022,177	37,022,196	ACUCUUGUUACAGAGCUGGU	78	57	84	73
778	5	canFam3	chr17	-	37,021,902	37,021,921	GAGUGAUGCAGCCAUGCAAU	86	53	82	73
779	2	canFam3	chr17	-	37,023,937	37,023,956	UGGCUUACUCCAGGUCAGUG	78	63	79	73
780	6	canFam3	chr17	+	37,020,421	37,020,440	ACUCACCUCUAGCUGUAGGG	87	48	82	72
781	3	canFam3	chr17	-	37,023,356	37,023,375	UGAUGGCCCUGGAAAUGUGA	70	55	90	71
782	5	canFam3	chr17	-	37,021,884	37,021,903	AUCGGUGGACUGCAAGUUAC	93	43	78	71
783	4	canFam3	chr17	-	37,022,220	37,022,239	CACAGUUCUCUGGUAGAUGA	81	56	77	71
784	2	canFam3	chr17	-	37,023,957	37,023,976	CGAACUCACCAGUGAAAUGA	77	46	91	71
785	6	canFam3	chr17	+	37,020,422	37,020,441	CUCACCUCUAGCUGUAGGGU	81	50	82	71

도면42b

개 IL1B												
서열번호	순번	UCSC 게놈 브라우저 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	결합 점수	
786	5	canFam3	chr17	-	37,021,820	37,021,839	CUUCGGGCUCUCCACCUCAA	87	42	86	71	
787	4	canFam3	chr17	+	37,022,191	37,022,210	GCUGGUGGGAGACUUGCAAC	88	50	75	71	
788	6	canFam3	chr17	-	37,020,533	37,020,552	UUCCACAUGAGCUUUGGGCA	76	46	90	71	
789	6	canFam3	chr17	-	37,020,429	37,020,448	AAAGCCCACCCUACAGCUAG	89	52	68	70	
790	5	canFam3	chr17	+	37,021,842	37,021,861	CAUAUGAGUUAGACAGCACC	90	50	69	70	
791	6	canFam3	chr17	-	37,020,452	37,020,471	CUGUCCUGUGUGAUGAAGGA	69	54	87	70	
792	3	canFam3	chr17	-	37,023,345	37,023,364	GAAAUGUGAAGGUGAGACCA	71	55	84	70	
793	6	canFam3	chr17	-	37,020,504	37,020,523	AAGUAAUAACAAGAUACCUG	71	57	80	69	
794	4	canFam3	chr17	-	37,022,146	37,022,165	CGUGUCAGUCAUUGUAGCUU	92	33	82	69	
795	6	canFam3	chr17	+	37,020,445	37,020,464	CUUUCCAUCCUUCAUCACAC	74	44	88	69	
796	4	canFam3	chr17	+	37,022,230	37,022,249	GAGAACUGUGGUUCAGGUCU	78	51	80	69	
797	2	canFam3	chr17	+	37,023,946	37,023,965	GGAGUAAGCCAUCAUUUCAC	83	40	84	69	
798	2	canFam3	chr17	-	37,023,946	37,023,965	GUGAAAUGAUGGCUUACUCC	88	45	75	69	
799	5	canFam3	chr17	-	37,021,819	37,021,838	UUCGGGCUCUCCACCUCAAU	93	32	79	68	
800	6	canFam3	chr17	+	37,020,540	37,020,559	AGCUCAUGUGGAAACACCACU	88	39	76	68	

도면43a



	말 IL1A										
서열번호	종	UCSC 게놈 브라우저 ID	염색체	가닥	염색체 시작	염색체 끝	gRNA 서열	예측 점수	예측 특이성 점수	예측 효율 점수	합계 점수
801	5	equCab3	chr15	+	16,365,277	16,365,296	AAGUUGUAAUGUACUGAUCG	95	87	56	79
802	5	equCab3	chr15	+	16,365,215	16,365,234	CAUCAUUCAGAGUACACUGG	84	84	61	76
803	5	equCab3	chr15	+	16,365,212	16,365,231	GGGCAUCAUUCAGAGUACAC	83	89	57	76
804	5	equCab3	chr15	+	16,365,275	16,365,294	GGAAGUUGUGAAUGUACUGAU	84	89	51	75
805	6	equCab3	chr15	-	16,364,107	16,364,126	UUGCCAGUGAAAUUUGACAU	76	85	61	74
806	4	equCab3	chr15	+	16,367,084	16,367,103	GUCAUAGCUUGCAUCAUAGA	88	89	40	72
807	4	equCab3	chr15	-	16,367,074	16,367,093	AAGCUAUGACCCACUUCCUG	77	79	59	72
808	4	equCab3	chr15	-	16,366,996	16,367,015	GCUGAACUUCAAGGAGAGCG	79	82	56	72
809	4	equCab3	chr15	-	16,366,977	16,366,996	GUGGUGCUGGUGGCAGCCAA	65	85	66	72
810	4	equCab3	chr15	+	16,366,958	16,366,977	CUUCUUCAGAGUCUUCCCGU	80	82	55	72
811	6	equCab3	chr15	+	16,363,989	16,364,008	AGGACAGACACCUUUAGCAGUA	88	81	46	72
812	5	equCab3	chr15	-	16,365,184	16,365,203	AGUGUAAUUCGAGACACAUC	89	82	44	71
813	6	equCab3	chr15	+	16,363,990	16,364,009	GGACAGACCUUUAGCAGUAC	95	73	46	71
814	4	equCab3	chr15	-	16,366,976	16,366,995	UGGUGCUGGUGGCAGCCAAC	76	83	53	70
815	5	equCab3	chr15	+	16,365,191	16,365,210	CUCGAAUUACACUUUGAUUG	89	90	31	70

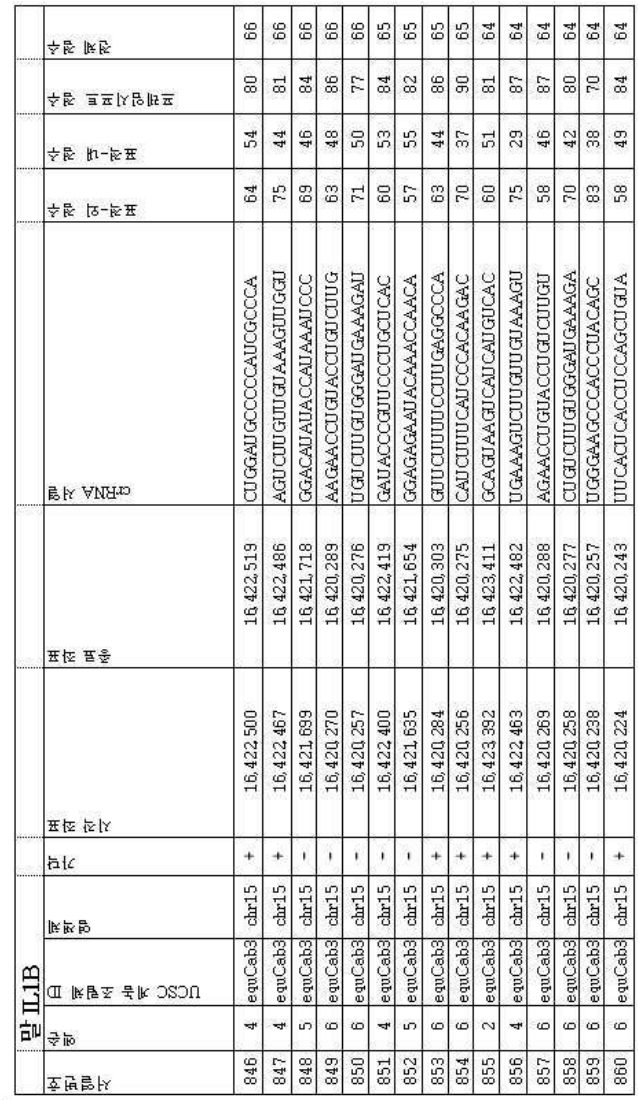
도면43b

말 IL1A											
서열번호	순위	UCSC 게놈 브라우저 ID	염색체	가닥	시작 위치	종료 위치	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	결합 점수
816	2	equCab3	chr15	-	16,369,063	16,369,082	CCUGAAGAACUGUUACAGGU	70	53	80	68
817	4	equCab3	chr15	+	16,366,997	16,367,016	GCUCUCCUUGAAGUUCAGCU	79	49	77	68
818	5	equCab3	chr15	+	16,365,276	16,365,295	GAAGUUGUAAUGUACUGAUC	90	36	79	68
819	4	equCab3	chr15	-	16,367,065	16,367,084	CCCACUUCCUGAGGACUGCA	68	48	86	67
820	4	equCab3	chr15	+	16,367,062	16,367,081	CCAUGCAGUCCUCAGGAAGU	66	55	79	67
821	4	equCab3	chr15	+	16,367,009	16,367,028	GUUCAGCUUGGAUGUCUUAG	84	38	79	67
822	4	equCab3	chr15	+	16,366,907	16,366,926	AAUGGCUUCCAGGUCAUCAU	85	49	67	67
823	5	equCab3	chr15	+	16,365,192	16,365,211	UCGAAUUACACUUUGAUUGA	84	32	86	67
824	6	equCab3	chr15	+	16,364,101	16,364,120	GCACCCAUGUCAAAUUUCAC	85	31	85	67
825	4	equCab3	chr15	+	16,367,055	16,367,074	AAUGUAUCCAUGCAGUCCUC	84	46	67	66
826	4	equCab3	chr15	+	16,367,018	16,367,037	GGAUGUCUUAGAGGUUUCAG	73	59	65	66
827	6	equCab3	chr15	-	16,364,087	16,364,106	GGGUGCUUAUACAUCAGAAG	84	48	67	66
828	6	equCab3	chr15	-	16,364,000	16,364,019	AGAUGAACCCGUACUGCUAA	94	35	71	66
829	2	equCab3	chr15	+	16,369,078	16,369,097	UCAGGUCUUCAAAGAGGUCA	68	49	73	63
830	4	equCab3	chr15	-	16,367,005	16,367,024	GACAUCCAAGCUGAACUUCA	79	33	78	63

도면44a

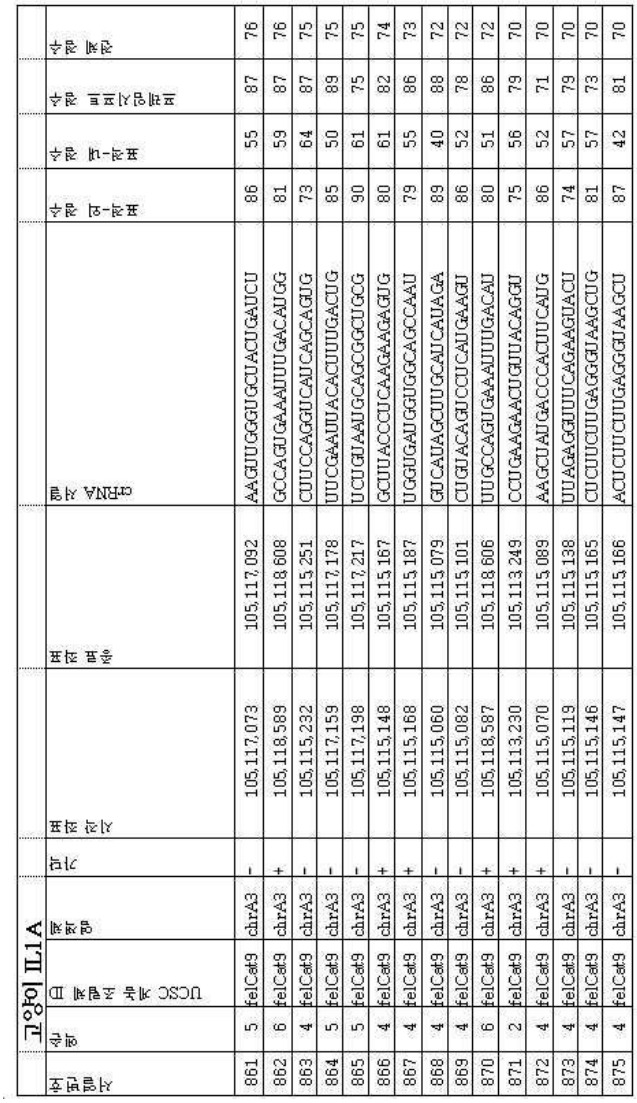
	말 IL1B										
서열번호	엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
831	4	equCab3	chr15	-	16,422,442	16,422,461	GCAUGUCGUGUCAAUCAUUG	94	51	79	74
832	4	equCab3	chr15	-	16,422,510	16,422,529	CUCAGCUCCAUGGGCGAUGG	67	67	78	71
833	4	equCab3	chr15	+	16,422,466	16,422,485	AAGUCUUGUUGUAAAGUUGG	72	51	84	69
834	5	equCab3	chr15	-	16,421,656	16,421,675	CUGCAGGCUGUCCACCUCAA	62	61	84	69
835	5	equCab3	chr15	+	16,421,639	16,421,658	GGUUUGUAUUCUCUCCAUUG	64	60	84	69
836	6	equCab3	chr15	+	16,420,228	16,420,247	CUCACCUCCAGCUGUAGGGU	76	49	82	69
837	5	equCab3	chr15	-	16,421,721	16,421,740	AUUCAGUGAACUGCAGACUC	64	56	84	68
838	5	equCab3	chr15	+	16,421,699	16,421,718	GGGAUUUAUGGUAUAUGUCC	70	58	77	68
839	5	equCab3	chr15	-	16,421,689	16,421,708	CAUAAAUCCCUGGUGCUGUC	66	43	94	68
840	6	equCab3	chr15	+	16,420,227	16,420,246	ACUCACCUCCAGCUGUAGGG	75	49	82	68
841	4	equCab3	chr15	+	16,422,481	16,422,500	GUUGGUGGGAGAAUUGAAGC	77	45	79	67
842	4	equCab3	chr15	-	16,422,377	16,422,396	CCUUCCAGGAUGAUGACUUG	58	49	93	67
843	5	equCab3	chr15	+	16,421,679	16,421,698	ACAUGCACCGGACAGCACCA	66	63	73	67
844	6	equCab3	chr15	-	16,420,339	16,420,358	UUCUGCAUGAGCUUUGUGCA	57	49	94	67
845	6	equCab3	chr15	-	16,420,235	16,420,254	GAAGCCCACCCUACAGCUGG	72	60	69	67

도면44b



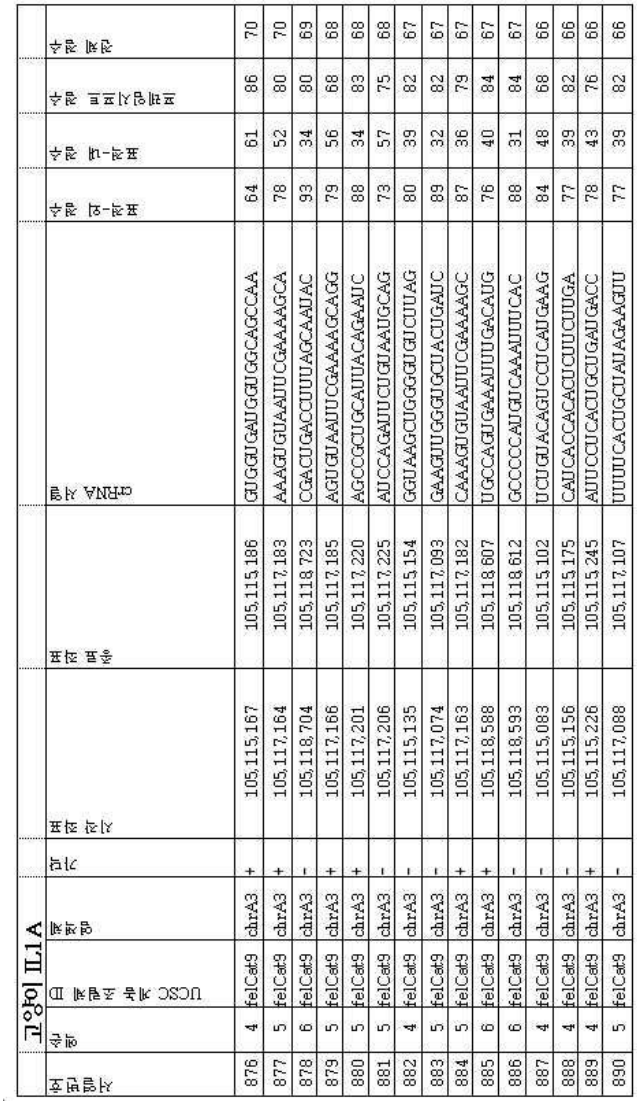
	말 IL1B										
서열번호	엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
846	4	equCab3	chr15	+	16,422,500	16,422,519	CUGGAUGCCCCCAUCGCCCA	64	54	80	66
847	4	equCab3	chr15	+	16,422,467	16,422,486	AGUCUUGUUGUAAAGUUGGU	75	44	81	66
848	5	equCab3	chr15	-	16,421,699	16,421,718	GGACAUAUACCAUAAAUCCC	69	46	84	66
849	6	equCab3	chr15	-	16,420,270	16,420,289	AAGAACCUGUACCUGUCUUG	63	48	86	66
850	6	equCab3	chr15	-	16,420,257	16,420,276	UGUCUUGUGGGAUGAAAGAU	71	50	77	66
851	4	equCab3	chr15	-	16,422,400	16,422,419	GAUACCCGUUCCCUGCUCAC	60	53	84	65
852	5	equCab3	chr15	-	16,421,635	16,421,654	GGAGAGAAUACAAACCAACA	57	55	82	65
853	6	equCab3	chr15	+	16,420,284	16,420,303	GUUCUUUUCCUUGAGGCCCA	63	44	86	65
854	6	equCab3	chr15	+	16,420,256	16,420,275	CAUCUUUCAUCCCACAAGAC	70	37	90	65
855	2	equCab3	chr15	+	16,423,392	16,423,411	GCAGUAAGUCAUCAUGUCAC	60	51	81	64
856	4	equCab3	chr15	+	16,422,463	16,422,482	UGAAAGUCUUGUUGUAAAGU	75	29	87	64
857	6	equCab3	chr15	-	16,420,269	16,420,288	AGAACCUGUACCUGUCUUGU	58	46	87	64
858	6	equCab3	chr15	-	16,420,258	16,420,277	CUGUCUUGUGGGAUGAAAGA	70	42	80	64
859	6	equCab3	chr15	-	16,420,238	16,420,257	UGGGAAGCCCACCCUACAGC	83	38	70	64
860	6	equCab3	chr15	+	16,420,224	16,420,243	UUCACUCACCUCCAGCUGUA	58	49	84	64

도면45a



서열번호	순번	UCSC 게놈 브라우저 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	결합 점수
861	5	felCat9	chrA3	-	105,117,073	105,117,092	AAGUUGGGUGCUACUGAUCU	86	55	87	76
862	6	felCat9	chrA3	+	105,118,589	105,118,608	GCCAGUGAAAUUUGACAUGG	81	59	87	76
863	4	felCat9	chrA3	-	105,115,232	105,115,251	CUUCCAGGUCAUCAGCAGUG	73	64	87	75
864	5	felCat9	chrA3	-	105,117,159	105,117,178	UUCGAAUUACACUUUGACUG	85	50	89	75
865	5	felCat9	chrA3	-	105,117,198	105,117,217	UCUGUAAUGCACGCGGCUGCG	90	61	75	75
866	4	felCat9	chrA3	+	105,115,148	105,115,167	GCUUACCCUCAAGAAGAGUG	80	61	82	74
867	4	felCat9	chrA3	+	105,115,168	105,115,187	UGGUGAUGGUGGCAGCCAAU	79	55	86	73
868	4	felCat9	chrA3	-	105,115,060	105,115,079	GUCAUAGCUUGCAUCAUAGA	89	40	88	72
869	4	felCat9	chrA3	-	105,115,082	105,115,101	CUGUACAGUCCUCAUGAAGU	86	52	78	72
870	6	felCat9	chrA3	+	105,118,587	105,118,606	UUGCCAGUGAAAUUUUGACAU	80	51	86	72
871	2	felCat9	chrA3	+	105,113,230	105,113,249	CCUGAAGAACUGUUACAGGU	75	56	79	70
872	4	felCat9	chrA3	+	105,115,070	105,115,089	AAGCUAUGACCCACUUCAUG	86	52	71	70
873	4	felCat9	chrA3	-	105,115,119	105,115,138	UUAGAGGUUUUCAGAAGUACU	74	57	79	70
874	4	felCat9	chrA3	-	105,115,146	105,115,165	CUCUUCUUGAGGGUAAGCUG	81	57	73	70
875	4	felCat9	chrA3	-	105,115,147	105,115,166	ACUCUUCUUGAGGGUAAGCU	87	42	81	70

도면45b

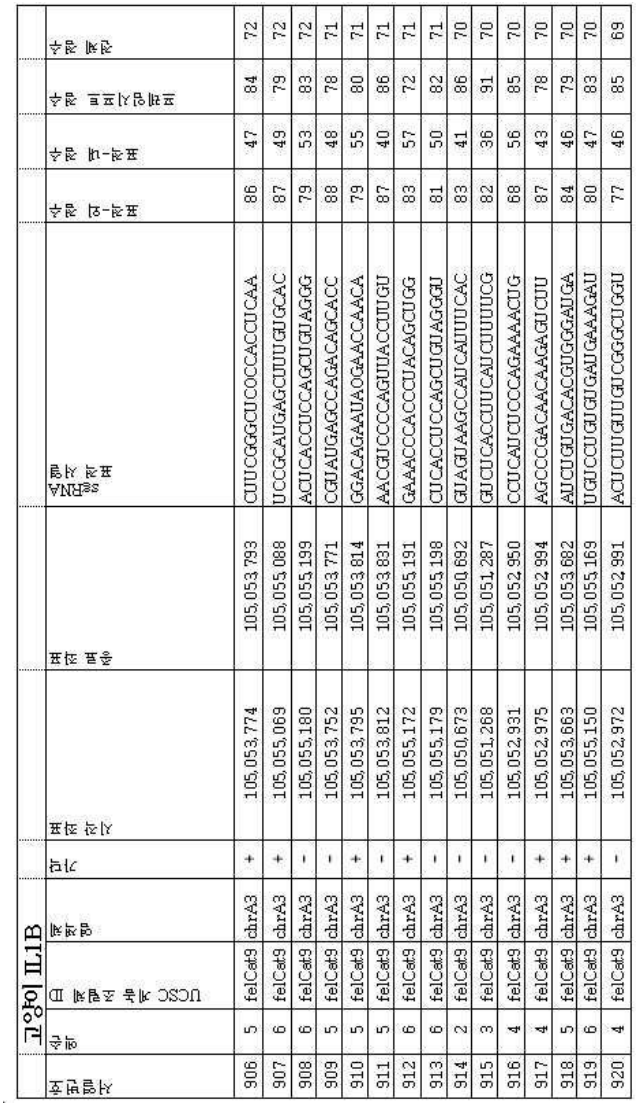


서열번호	고양이 IL1A 엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	crRNA 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
876	4	felCat9	chrA3	+	105,115,167	105,115,186	GUGGUGAUGGUGGCAGCCAA	64	61	86	70
877	5	felCat9	chrA3	+	105,117,164	105,117,183	AAAGUGUAAUUCGAAAAGCA	78	52	80	70
878	6	felCat9	chrA3	-	105,118,704	105,118,723	CGACUGACCUUUAGCAAUAC	93	34	80	69
879	5	felCat9	chrA3	+	105,117,166	105,117,185	AGUGUAAUUCGAAAAGCAGG	79	56	68	68
880	5	felCat9	chrA3	+	105,117,201	105,117,220	AGCCGCUGCAUUACAGAAUC	88	34	83	68
881	5	felCat9	chrA3	-	105,117,206	105,117,225	AUCCAGAUUCUGUAAUGCAG	73	57	75	68
882	4	felCat9	chrA3	-	105,115,135	105,115,154	GGUAAGCUGGGGUGUCUUAG	80	39	82	67
883	5	felCat9	chrA3	-	105,117,074	105,117,093	GAAGUUGGGUGCUACUGAUC	89	32	82	67
884	5	felCat9	chrA3	+	105,117,163	105,117,182	CAAAGUGUAAUUCGAAAAGC	87	36	79	67
885	6	felCat9	chrA3	+	105,118,588	105,118,607	UGCCAGUGAAAUUUGACAUG	76	40	84	67
886	6	felCat9	chrA3	-	105,118,593	105,118,612	GCCCCCAUGUCAAAUUUCAC	88	31	84	67
887	4	felCat9	chrA3	-	105,115,083	105,115,102	UCUGUACAGUCCUCAUGAAG	84	48	68	66
888	4	felCat9	chrA3	-	105,115,156	105,115,175	CAUCACCACACUCUUCUUGA	77	39	82	66
889	4	felCat9	chrA3	+	105,115,226	105,115,245	AUUCCUCACUGCUGAUGACC	78	43	76	66
890	5	felCat9	chrA3	-	105,117,088	105,117,107	UUUUCACUGCUAUAGAAGUU	77	39	82	66

도면46a

서열번호	고양이 IL1B 엑손	UCSC 게놈 조립체 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	sgRNA 표적 서열	표적-외 점수	표적-내 점수	프레임시프트 점수	전체 점수
891	4	felCat9	chrA3	+	105,052,988	105,053,007	GAGUCUUAGGCAUGCCGUGU	94	59	88	80
892	4	felCat9	chrA3	-	105,053,005	105,053,024	CAUGGCCACAAUGACCGACA	92	68	76	79
893	5	felCat9	chrA3	+	105,053,695	105,053,714	UGAUGCGGCCAUACAAUCAC	96	57	78	77
894	5	felCat9	chrA3	+	105,053,656	105,053,675	ACCCAUCAUCUGUGACACGU	84	59	84	76
895	6	felCat9	chrA3	+	105,055,070	105,055,089	CCGCAUGAGCUUUGUGCACG	90	53	85	76
896	5	felCat9	chrA3	-	105,053,791	105,053,810	GGUUCAUAUUCUGUCCAUUG	83	59	84	75
897	6	felCat9	chrA3	+	105,055,073	105,055,092	CAUGAGCUUUGUGCACGGGG	85	61	79	75
898	5	felCat9	chrA3	-	105,053,706	105,053,725	CGUGUAGUCCUGUGAUUGUA	92	42	87	74
899	6	felCat9	chrA3	+	105,055,068	105,055,087	UUCCGCAUGAGCUUUGUGCA	86	44	92	74
900	4	felCat9	chrA3	+	105,052,997	105,053,016	GCAUGCCGUGUCGGUCAUUG	96	48	75	73
901	5	felCat9	chrA3	+	105,053,757	105,053,776	UGOCUGGCUCAUACGAGCUU	95	40	86	73
902	6	felCat9	chrA3	-	105,055,183	105,055,202	GGUACUCACCUCCAGCUGUA	83	53	84	73
903	2	felCat9	chrA3	-	105,050,631	105,050,650	CAUGGCCACUUCAGAAACCU	81	58	76	72
904	5	felCat9	chrA3	+	105,053,655	105,053,674	AACCCAUCAUCUGUGACACG	83	50	83	72
905	5	felCat9	chrA3	+	105,053,758	105,053,777	GUCUGGCUCAUACGAGCUUC	93	38	84	72

도면46b



서열번호	순번	UCSC 게놈 브라우저 ID	염색체	가닥	시작 좌표	종료 좌표	sgRNA 서열	표적-인 점수	표적-내 점수	특이성 지표 II 점수	결합 점수
906	5	felCat9	chrA3	+	105,053,774	105,053,793	CUUCGGGCUCOCCACCUCAA	86	47	84	72
907	6	felCat9	chrA3	+	105,055,069	105,055,088	UCCGCAUGAGCUUUGUGCAC	87	49	79	72
908	6	felCat9	chrA3	-	105,055,180	105,055,199	ACUCACCUCCAGCUGUAGGG	79	53	83	72
909	5	felCat9	chrA3	-	105,053,752	105,053,771	CGUAUGAGCCAGACAGCACC	88	48	78	71
910	5	felCat9	chrA3	+	105,053,795	105,053,814	GGACAGAAUAOGAACCAACA	79	55	80	71
911	5	felCat9	chrA3	-	105,053,812	105,053,831	AACGUCCCCAGUUACCUUGU	87	40	86	71
912	6	felCat9	chrA3	+	105,055,172	105,055,191	GAAACCCACCCUACAGCUGG	83	57	72	71
913	6	felCat9	chrA3	-	105,055,179	105,055,198	CUCACCUCCAGCUGUAGGGU	81	50	82	71
914	2	felCat9	chrA3	-	105,050,673	105,050,692	GUAGUAAGCCAUCAUUUCAC	83	41	86	70
915	3	felCat9	chrA3	-	105,051,268	105,051,287	GUCUCACCUUCAUCUUUUCG	82	36	91	70
916	4	felCat9	chrA3	-	105,052,931	105,052,950	CCUCAUCUCCCAGAAAACUG	68	56	85	70
917	4	felCat9	chrA3	+	105,052,975	105,052,994	AGCCCGACAACAAGAGUCUU	87	43	78	70
918	5	felCat9	chrA3	+	105,053,663	105,053,682	AUCUGUGACACGUGGGAUGA	84	46	79	70
919	6	felCat9	chrA3	+	105,055,150	105,055,169	UGUCCUGUGUGAUGAAAGAU	80	47	83	70
920	4	felCat9	chrA3	-	105,052,972	105,052,991	ACUCUUGUUGUCGGGCUGGU	77	46	85	69

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.