(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0155013
(43) 공개일자 2023년11월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 48/00* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) *C07K 14/495* (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01) *C12N 9/22* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 48/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7036111(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년08월21일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7007806
원출원일자(국제) 2017년08월21일
심사청구일자 2020년08월14일
(85) 번역문제출일자 2023년10월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/047861
(87) 국제공개번호 WO 2018/039145
국제공개일자 2018년03월01일
(30) 우선권주장
62/377,586 2016년08월20일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아벨리노 랩 유에스에이, 인크.
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 스위트 비-2, 아담스 드라이브 1505
(72) 발명자
무어 타라
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1505 아담스 드라이브, 아벨리노 랩 유에스에이, 인크. 내
네스빗 앤드류
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1505 아담스 드라이브, 아벨리노 랩 유에스에이, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

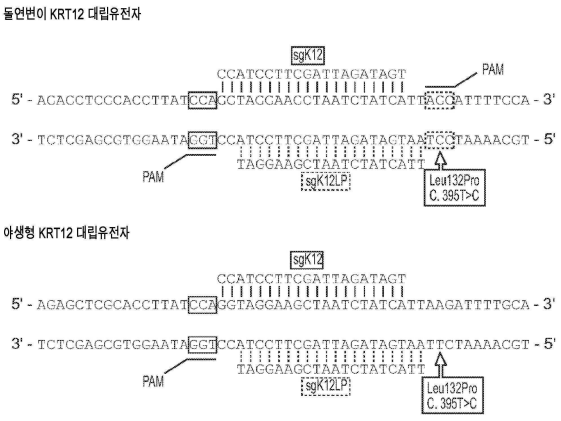
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **단일 가이드 RNA, CRISPR/Cas9 시스템, 및 이의 사용방법**

(57) 요 약

본 발명은 단일 가이드 RNA(sgRNA), 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR)/CRISPR 결합 단백질 9(Cas9) 시스템, 및 각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 이들의 사용방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
C07K 14/4741 (2013.01)
C07K 14/495 (2013.01)
C12N 15/85 (2013.01)
C12N 9/22 (2013.01)
C07K 2319/09 (2013.01)
C12N 2310/20 (2017.05)

(72) 발명자
코트니 데이비드
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1505 아담스 드라이브, 아벨리노 랩 유에스에이, 인크. 내
크리스티 케이티
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1505 아담스 드라이브, 아벨리노 랩 유에스에이, 인크. 내
이 진
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 1505 아담스 드라이브, 아벨리노 랩 유에스에이, 인크. 내

(30) 우선권주장
62/462,808 2017년02월23일 미국(US)
62/501,750 2017년05월05일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 CRISPR/Cas9 시스템을 위해 설계된 단일 가이드 RNA(sgRNA).

청구항 2

제1항에 있어서, (i) 서열 번호 (10+4n) 또는 서열 번호 (11+4n)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 갖는 CRISPR 표적화(targeting) RNA(crRNA) 서열(여기서, n은 0 내지 221의 정수이다) 및 (ii) 전사-활성화 crRNA(tracrRNA) 서열을 포함하고, 여기서 crRNA 서열 및 tracrRNA 서열이 함께 자연적으로 발생하지 않는 sgRNA.

청구항 3

제2항에 있어서, tracrRNA가 서열 번호 2 또는 6의 뉴클레오티드 서열과 적어도 85% 서열 동일성(sequence identity)을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA.

청구항 4

(i) (a) *시스*에서 질환-유발 돌연변이 또는 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP)의 3'-말단 측에 돌연변이 또는 SNP를 생성하는 제1 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)에 대한 제1 crRNA 서열, 및 (b) tracrRNA 서열을 포함하는 제1 sgRNA(여기서, 제1 crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 함께 자연적으로 발생하지 않는다);

(ii) (a) *시스*에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 5'-말단 측에 돌연변이 또는 SNP를 생성하는 제2 PAM에 대한 제2 crRNA 가이드 서열; (b) tracrRNA 서열을 포함하는 제2 sgRNA(여기서, 제2 crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 함께 자연적으로 발생하지 않는다)를 포함하는, CRISPR/Cas9 시스템을 위해 설계된 sgRNA 쌍(pair).

청구항 5

제4항에 있어서, CRISPR/Cas9 시스템이 각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 것인 sgRNA 쌍.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 돌연변이 또는 SNP를 생성하는 PAM이 *TGFBI* 유전자에 존재하는 sgRNA 쌍.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 돌연변이 또는 SNP를 생성하는 PAM이 *TGFBI* 유전자의 인트론(intron)에 존재하는 sgRNA 쌍.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나가 도 19 내지 35에 열거된 서열들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고/하거나; 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나가 표 2에 열거된 서열들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA 쌍.

청구항 9

(i) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항의 sgRNA를 포함하는 적어도 하나의 벡터 또는 (ii) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 제4항 내지 제8항 중의 어느 한 항의 sgRNA 쌍을 포함하는 적어도 하나의 벡터를 포함하고, 여기서 벡터에서 상기 Cas9 뉴클레아제 및 상기 sgRNA 쌍이 함께 자연적으로 발생하지 않는, 조작된 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR)/CRISPR 결합 단백질 9(Cas9) 시스템.

청구항 10

제9항에 있어서, Cas9 뉴클레아제가 *스트렙토코커스, 스타필로코커스*, 또는 이의 변이체로부터의 것인 조작된 CRISPR/Cas9 시스템.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, Cas9 뉴클레아제가 서열 번호 4 또는 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자가 서열 번호 3 또는 7로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 수선(repair) 뉴클레오티드 분자를 추가로 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 핵 국재화 신호(NLS)를 추가로 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, sgRNA 및 Cas9 뉴클레아제가 동일한 벡터 상에 포함되는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템.

청구항 16

제9항 내지 제15항 중의 어느 한 항의 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 표적 서열을 갖고 유전자 산물을 암호화하는 DNA 분자를 함유하고 발현하는 세포에 도입함을 포함하여, 유전자 산물의 발현을 변경시키는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템이

(a) 표적 서열과 혼성화되는 sgRNA에 작동적으로 연결된 제1 조절 요소, 및

(b) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자에 작동적으로 연결된 제2 조절 요소를 포함하고,

여기서 sgRNA가 표적 서열을 표적화하고, Cas9 뉴클레아제가 DNA 분자를 절단하는 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 세포가 진핵 세포인 방법.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 세포가 포유류 또는 인간 세포인 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 따라 대상체의 유전자 산물의 발현을 변경시킴(여기서, DNA 분자는 돌연변이 서열을 포함한다)을 포함하여, 대상체에서 돌연변이 또는 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP)와 관련된 질환을 예방, 개선 또는 치료하는 방법.

청구항 21

(i) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자, 및

(ii) 표적 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열에 혼성화되는 CRISPR 표적화 RNA(crRNA) 서열(여기서, 표적 서열

은 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)의 5'-말단에 인접하며, 표적 서열 또는 PAM은 각막 이상증을 유발하는 돌연변이 또는 SNP를 포함한다)을 포함하는 적어도 하나의 벡터를 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템(여기서, Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 crRNA 서열은 함께 자연적으로 발생하지 않는다)을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 유전자 돌연변이 또는 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP)와 관련된 각막 이상증을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, PAM이 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, crRNA 서열이 표적 서열을 포함하고, crRNA 서열이 17 내지 24개 뉴클레오티드 길이인 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, crRNA 서열이 서열 번호 (10+4n)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열로 이루어지고, 여기서 n이 0 내지 221의 정수인 방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, PAM 및 Cas9 뉴클레아제가 *스트렙토코커스* 또는 *스타필로코커스*로부터의 것인 방법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, PAM이 NGG 또는 NNGRRT로 이루어지고, 여기서, N이 A, T, G, 및 C 중의 어느 하나이고, R이 A 또는 G인 방법.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여가 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막에 도입함을 포함하는 방법.

청구항 28

제21항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여가 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막에 주사함을 포함하는 방법.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여가 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 표적 서열을 갖는 DNA 분자를 함유하고 발현하는 세포에 도입함을 포함하는 방법.

청구항 30

제21항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 각막 이상증이 상피세포 기저막 이상증(EBMD), Meesmann 각막 이상증(MECD), Thiel-Behnke 각막 이상증(TBCD), 격자 각막 이상증(LCD), 과립 각막 이상증(GCD), 및 슈나이더 각막 이상증(SCD)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서, SNP가 *TGFBI, KRT3, KRT12, GSN*, 및 *UBIAD1*로 이루어진 그룹으로부터 선택된 유전자에 위치하는 방법.

청구항 32

제21항 내지 제31항 중의 어느 한 항에 있어서, 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이

(i) Leu509Arg, Arg666Ser, Gly623Asp, Arg555Gln, Arg124Cys, Val505Asp, Ile522Asn, Leu569Arg, His572Arg,

Arg496Trp, Pro501Thr, Arg514Pro, Phe515Leu, Leu518Pro, Leu518Arg, Leu527Arg, Thr538Pro, Thr538Arg, Val539Asp, Phe540del, Phe540Ser, Asn544Ser, Ala546Thr, Ala546Asp, Phe547Ser, Pro551Gln, Leu558Pro, His572del, Gly594Val, Val613del, Val613Gly, Met619Lys, Ala620Asp, Asn622His, Asn622Lys, Asn622Lys, Gly623Arg, Gly623Asp, Val624_Val625del, Val624Met, Val625Asp, His626Arg, His626Pro, Val627SerfsX44, Thr629_Asn630insAsnValPro, Val631Asp, Arg666Ser, Arg555Trp, Arg124Ser, Asp123delins, Arg124His, Arg124Leu, Leu509Pro, Leu103_Ser104del, Val113Ile, Asp123His, Arg124Leu, 및/또는 Thr125_Glu126del을 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질;

(ii) Glu498Val, Arg503Pro, 및/또는 Glu509Lys를 갖는 돌연변이 KRT3 단백질;

(iii) Met129Thr, Met129Val, Gln130Pro, Leu132Pro, Leu132Va, Leu132His, Asn133Lys, Arg135Gly, Arg135Ile, Arg135Thr, Arg135Ser, Ala137Pro, Leu140Arg, Val143Leu, Val143Leu, L1e391_Leu399dup, Ile 426Val, Ile 426Ser, Tyr429Asp, Tyr429Cys, Arg430Pro, 및/또는 Leu433Arg를 갖는 돌연변이 KRT12 단백질;

(iv) Asp214Tyr를 갖는 돌연변이 GSN 단백질; 및

(v) Ala97Thr, Gly98Ser, Asn102Ser, Asp112Asn, Asp112Gly, Asp118Gly, Arg119Gly, Leu121Val, Leu121Phe, Val122Glu, Val122Gly, Ser171Pro, Tyr174Cys, Thr175Ile, Gly177Arg, Lys181Arg, Gly186Arg, Leu188His, Asn232Ser, Asn233His, Asp236Glu, 및/또는 Asp240Asn을 갖는 돌연변이 UBIAD1 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 돌연변이 단백질을 암호화하는 방법.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 있어서,

(i) 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Arg124Cys를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, crRNA 서열이 서열 번호 58, 54, 50 또는 42를 포함하며;

(ii) 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Arg124His를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, crRNA 서열이 서열 번호 94, 90, 86, 82, 78, 74 또는 70을 포함하며;

(iii) 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Arg124Leu을 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, crRNA 서열이 서열 번호 114, 110, 106 또는 98을 포함하며;

(iv) 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Arg555Gln을 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고; crRNA 서열이 서열 번호 178, 174, 170, 166, 162 또는 158을 포함하며;

(v) 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Arg555Trp를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, crRNA 서열이 서열 번호 146, 142, 138, 134, 130 또는 126을 포함하고/하거나;

(vi) 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Leu527Arg를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, crRNA 서열이 서열 번호 474, 478, 482 또는 486을 포함하는 방법.

청구항 34

제21항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Arg124His를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, crRNA가 서열 번호 86 또는 94를 포함하는 방법.

청구항 35

제21항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 있어서, 각막 이상증이 SNP와 관련되고, 표적 서열 또는 PAM이 각막 이상증을 유발하는 SNP 부위를 포함하는 방법.

청구항 36

제21항 내지 제35항 중의 어느 한 항에 있어서, 표적 서열 또는 PAM가 다수의 SNP 부위를 포함하는 방법.

청구항 37

제21항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 38

(i) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자;

(ii) 제1 표적 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열에 혼성화되는 제1 CRISPR 표적화 RNA(crRNA) 서열(제1 표적 서열은 *시스*에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 3'-말단 측에 제1 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)의 5'-말단에 인접하고, 여기서, 제1 표적 서열 또는 제1 PAM은 제1 선조 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함한다),

(iii) 제2 표적 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열에 혼성화되는 제2 crRNA 서열(제2 표적 서열은 *시스*에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 5'-말단 측에 제2 PAM의 5'-말단에 인접하고, 여기서, 제2 표적 서열 또는 제2 PAM은 제2 선조 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함한다)를 포함하는 적어도 하나의 벡터를 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템(여기서, 적어도 하나의 벡터는 함께 자연적으로 발생하는, Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 crRNA 서열을 갖지 않는다)을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 유전자 돌연변이 또는 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP)와 관련된 각막 이상증을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 돌연변이 또는 SNP를 생성하는 PAM이 *TGFBI* 유전자에 존재하는 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 돌연변이 또는 SNP를 생성하는 PAM이 *TGFBI* 유전자의 인트론에 존재하는 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나가 도 19 내지 35에 열거된 서열들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고/하거나; 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나가 표 2에 열거된 서열들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 방법.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 PAM이 제1 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함하고/하거나 제2 PAM이 제2 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함하는 방법.

청구항 43

제38항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서,

제1 crRNA 서열이 제1 표적 서열을 포함하고;

제2 crRNA 서열이 제2 표적 서열을 포함하고;

제1 crRNA 서열이 17 내지 24개 뉴클레오티드 길이이고/이거나;

제2 crRNA 서열이 17 내지 24개 뉴클레오티드 길이인 방법.

청구항 44

제38항 내지 제43항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 PAM 및 Cas9 뉴클레아제가 *스트렙토코커스* 또는 *스타필로코커스*로부터의 것인 방법.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 및 제2 PAM이 둘 다 *스트렙토코커스* 또는 *스타필로코커스*로부터의 것인 방법.

청구항 46

제38항 내지 제45항 중의 어느 한 항에 있어서, PAM이 NGG 또는 NNGRRT로 이루어지고, 여기서, N이 A, T, G, 및 C 중의 어느 하나이고, R이 A 또는 G인 방법.

청구항 47

제38항 내지 제46항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여가 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막에 도입함을 포함하는 방법.

청구항 48

제38항 내지 제47항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여가 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막에 주사함을 포함하는 방법.

청구항 49

제38항 내지 제48항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여가 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 표적 서열을 갖는 DNA 분자를 함유하고 발현하는 세포에 도입함을 포함하는 방법.

청구항 50

제38항 내지 제49항 중의 어느 한 항에 있어서, 각막 이상증이 상피세포 기저막 이상증(EBMD), Meesmann 각막 이상증(MECD), Thiel-Behnke 각막 이상증(TBCD), 격자 각막 이상증(LCD), 과립 각막 이상증(GCD), 및 슈나이더 각막 이상증(SCD)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 51

제38항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서, 질환-유발 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Leu509Arg, Arg666Ser, Gly623Asp, Arg555Gln, Arg124Cys, Val505Asp, Ile522Asn, Leu569Arg, His572Arg, Arg496Trp, Pro501Thr, Arg514Pro, Phe515Leu, Leu518Pro, Leu518Arg, Leu527Arg, Thr538Pro, Thr538Arg, Val539Asp, Phe540del, Phe540Ser, Asn544Ser, Ala546Thr, Ala546Asp, Phe547Ser, Pro551Gln, Leu558Pro, His572del, Gly594Val, Val613del, Val613Gly, Met619Lys, Ala620Asp, Asn622His, Asn622Lys, Asn622Lys, Gly623Arg, Gly623Asp, Val624_Val625del, Val624Met, Val625Asp, His626Arg, His626Pro, Val627SerfsX44, Thr629_Asn630insAsnValPro, Val631Asp, Arg666Ser, Arg555Trp, Arg124Ser, Asp123delins, Arg124His, Arg124Leu, Leu509Pro, Leu103_Ser104del, Val113Ile, Asp123His, Arg124Leu, 및/또는 Thr125_Glu126del을 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 돌연변이 단백질을 암호화하는 방법.

청구항 52

제38항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서,

각막 이상증이 SNP와 관련되고;

제1 표적 서열 또는 제1 PAM이 제1 선조 SNP 부위를 포함하고/하거나,

제2 표적 서열 또는 제2 PAM이 제2 선조 SNP 부위를 포함하는 방법.

청구항 53

제38항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서, 질환-유발 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열이 Arg124His를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하는 방법.

청구항 54

제38항 내지 제53항 중의 어느 한 항에 있어서, 표적 서열 또는 PAM이 다수의 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함하는 방법.

청구항 55

제38항 내지 제54항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 56

(a) 대상체로부터 각막 이상증 표적 핵산에 핵산 돌연변이를 포함하는 다수의 줄기 세포를 수득하는 단계;

(b) 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 줄기 세포에서 핵산 돌연변이를 조작하여 핵산 돌연변이를 교정함으로써, 하나 이상의 조작된 줄기 세포(manipulated stem cell)를 형성하는 단계;

(c) 하나 이상의 조작된 줄기 세포를 단리하는 단계; 및

(d) 하나 이상의 조작된 줄기 세포를 대상체에 이식하는 단계를 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 각막 이상증을 치료하는 방법으로서, 여기서, 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 줄기 세포에서 핵산 돌연변이를 조작하는 단계가 제16항 내지 제55항 중의 어느 한 항의 방법을 수행함을 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 단일 가이드 RNA(sgRNA), 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR)/CRISPR 결합 단백질 9(Cas9) 시스템, 및 각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 이들의 사용방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 대부분의 각막 이상증은 우성-음성 병리메커니즘을 갖는 상염색체 우성 방식으로 유전된다. 일부 유전자, 예를 들면 *TGFBI* 및 *KRT12*의 경우, 이들은 반수충분성(haplosufficient)인 것으로 나타났으며; 이것은 유전자의 하나의 기능적 복제물로도 정상 기능을 유지하기에 충분함을 의미한다. 돌연변이 대립유전자를 특이적으로 표적화(targeting)하는 siRNA를 사용함으로써, 돌연변이 단백질의 우성-음성 작용을 극복하고 *시험관내* 세포에 정상 기능을 회복하는 것이 가능하다. siRNA의 작용은 일시적이지만 siRNA가 충분히 높은 농도로 세포에 존재하는 한 지속된다; CRISPR/Cas9 유전자 편집은 돌연변이 대립유전자를 영구히 변형시키는 기회를 제공한다.

[0003] 이중-가닥 DNA를 촉매적으로 절단하기 위한 단순 내인성 세균계의 발견은 치료학적 유전자 편집 분야에 혁신을 일으켰다. 타입 II 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR)/CRISPR 결합 단백질 9(Cas9)는 프로그래밍 가능한 RNA 가이드된 엔도뉴클레아제이며, 이것은 최근에 포유류 세포에서 유전자 편집에 효과적인 것으로 나타났다(문헌 [Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. Cell 2014; 157: 1262-1278]). 이러한 매우 특이적이고 효율적인 RNA-가이드된 DNA 엔도뉴클레아제는 다양한 유전 질환에서 치료상 중요할 수 있다. CRISPR/Cas9 시스템은 2개 RNA 분자; tracrRNA 및 crRNA에 의해 특정 DNA 서열로 가이드되는 단일 촉매적 단백질, Cas9에 의존한다(문헌 [Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. Cell 2014; 157: 1262-1278]). 단일 가이드 RNA 분자(sgRNA)로의 tracrRNA/crRNA의 조합(문헌 [Shalem O, Sanjana NE, Hartenian E, Shi X, Scott DA, Mikkelsen TS et al. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells. Science 2014; 343: 84-87]; [Wang T, Wei JJ, Sabatini DM, Lander ES. Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system. Science 2014; 343: 80-84])은 게놈 내의 임의의 표적에 대해 잠재적으로 특이적인 유전자 편집 도구의 신속한 개발을 가져왔다. 선택된 표적에 상보적인 것으로 sgRNA 내의 뉴클레오티드 서열의 치환을 통해, 매우 특이적인 시스템이 며칠 안에 생성될 수 있다. 이러한 시스템의 한 가지 경고는 엔도뉴클레아제가 sgRNA 결합 부위의 3' 말단에 바로 위치한 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)를 필요로 한다는 것이다. 이러한 PAM 서열은 DNA 표적의 불변 부분이지만 sgRNA에는 존재하지 않는 반면, 게놈 표적 서열의 3' 말단에서의 이의 부재는 Cas9가 DNA 표적을 절단하지 못하게 한다(문헌 [Westra ER, Semenova E, Datsenko KA, Jackson RN, Wiedenheft B, Severinov K et al. Type I-E CRISPR-cas discriminate target from non-target DNA through base pairing-independent PAM recognition. PLoS Genet 2013; 9: e1003742]).

발명의 내용

[0004] 하나의 측면에서, 본 발명은, 예를 들면, 미즈만 상피 각막 이상증(MECD; OMIM:122100)을 초래하는 *KRT12*(암호화 케라틴 12, K12), Leu132Pro(c. 395 T>C)에 있어서의 우성-음성 돌연변이에 대한 각막 이상증을 위한 대립유전자-특이 CRISPR/Cas9 시스템의 가능성을 기술한다(문헌 [Liao H, Irvine AD, Macewen CJ, Weed KH, Porter L, Corden LD et al. Development of allele-specific therapeutic siRNA in Meesmann epithelial corneal dystrophy. PLoS One 2011; 6: e28582]). 흥미롭게도, 본원에 나타낸 바와 같이, 이러한 돌연변이는 야생형 대립유전자에는 존재하지 않는 신규한 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) PAM의 발현을 초래한다. 몇몇 양태에서, 본 발명은 돌연변이 대립유전자의 대립유전자-특이 절단이 이러한 신규한 PAM의 5' 말단

의 뉴클레오티드를 sgRNA에 삽입함으로써 유도될 수 있음을 보여준다. 이형접합성 세포에서, 이러한 이중-가닥 분해는 비-상동 말단 접합(NHEJ)을 야기할 수 있으며, 이것이 프레임시프트 및 조발성 종결 코돈의 발현, 또는 야생형 대립유전자와의 재조합이 돌연변이 서열의 수선(repair)을 지시하는 상동성-직접 수선을 초래할 수 있다. *KRT12*의 경우에, 예를 들면, 두 가지 결과 모두는 치료적 성공으로 간주될 수 있다; 우성-음성 돌연변이 K12 단백질의 발현이 NHEJ에 의해 폐지되며, 이것은 *KRT12*가 반수기능부전(haploinsufficiency)을 증명하는 것으로 나타나지 않았고(문헌 [Kao WW, Liu CY, Converse RL, Shiraishi A, Kao CW, Ishizaki M et al. Keratin 12-deficient mice have fragile corneal epithelia. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 2572-2584]), 또한 돌연변이 대립유전자가 상동성-직접 수선에 의해 수선되어, K12-Leu132Pro 대립유전자의 수선을 초래하기 때문에 용인된다.

[0005] 하나의 측면에서, 본 발명은 단일 가이드 RNA(sgRNA)에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, sgRNA는 (i) CRISPR 표적화 RNA(crRNA) 서열 및 (ii) 트랜스-활성화(trans-activating) crRNA(tracrRNA) 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 자연적으로 함께 발생하지 않는다. 몇몇 양태에서, crRNA 서열은 서열 번호 (10+4n)(여기서, n은 0 내지 221의 정수이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 80, 85, 90, 95 또는 100% 서열 동일성(sequence identity)을 갖는 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 추가의 양태에서, tracrRNA 서열은 서열 번호 2 또는 6의 서열과 적어도 약 80, 85, 90, 95 또는 100% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0006] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CRISPR/Cas9 시스템을 위해 설계된 sgRNA 쌍(pair)에 관한 것이며, 상기 sgRNA 쌍은 (i) (a) *시스*(*cis*)에서 질환-유발 돌연변이 또는 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP: single-nucleotide polymorphism)의 3'-말단 측에 제1 프로토스페이서 인접 모티프(PAM: protospacer adjacent motif)를 생성하는 돌연변이 또는 SNP에 대한 제1 crRNA 서열, 및 (b) tracrRNA 서열을 포함하는 제1 sgRNA(여기서, 제1 crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 자연적으로 함께 발생하지 않는다); (ii) (a) *시스*에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 5'-말단 측에 제2 PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP에 대한 제2 crRNA 가이드 서열; (b) tracrRNA 서열을 포함하는 제2 sgRNA(여기서, 제2 crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 자연적으로 함께 발생하지 않는다)를 포함한다. 몇몇 양태에서, CRISPR/Cas9 시스템은 각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 것이다. 몇몇 양태에서, PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP는 *TGFBI* 유전자에 위치한다. 추가의 양태에서, PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP는 *TGFBI* 유전자의 인트론(intron)에 존재한다. 예를 들면, PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP는 *TGFBI* 유전자의 인접 인트론에 존재하며, 질환-유발 돌연변이 또는 SNP는 도 16에 나타낸 바와 같이 인접 인트론들 사이의 엑손에 존재할 수 있다. 추가의 양태에서, 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나는 도 19 내지 35에 열거된 서열로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고/하거나; 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나는 표 2에 열거된 서열로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0007] 또 다른 측면에서, 본 발명은 Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 본원에 기술된 sgRNA를 포함하는 적어도 한 개 또는 두 개의 벡터, 또는 Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 본원에 기술된 sgRNA 쌍을 포함하는 적어도 한 개, 두 개, 또는 세 개의 상이한 벡터를 포함하는 조작된 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR)/CRISPR 결합 단백질 9(Cas9) 시스템에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제 및 sgRNA는 자연적으로 함께 발생하지 않는다. 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 Cas9 뉴클레아제는 문헌[Slaymaker et al., 2016 Science, 351(6268), 84-88]에 기술된 강화된 Cas9 뉴클레아제일 수 있다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 스트렙토코커스(*Streptococcus*)로부터의 것이다. 아직 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*)(Spy), 스트렙토코커스 디스갈락티에(*Streptococcus dysgalactiae*), 스트렙토코커스 카니스(*Streptococcus canis*), 스트렙토코커스 이콰이(*Streptococcus equi*), 스트렙토코커스 이니에(*Streptococcus iniae*), 스트렙토코커스 포카에(*Streptococcus phocae*), 스트렙토코커스 슈도포르시누스(*Streptococcus pseudoporcinus*), 스트렙토코커스 오랄리스(*Streptococcus oralis*), 스트렙토코커스 슈도포르시누스(*Streptococcus pseudoporcinus*), 스트렙토코커스 인판타리우스(*Streptococcus infantarius*), 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 카발리(*Streptococcus caballi*), 스트렙토코커스 이콰이누스(*Streptococcus equinus*), 스트렙토코커스 경구 탁손(*Streptococcus sp. oral taxon*), 스트렙토코커스 미티스(*Streptococcus mitis*), 스트렙토코커스 갈롤리티쿠스(*Streptococcus gallolyticus*), 스트렙토코커스 고르도니이(*Streptococcus gordonii*), 스트렙토코커스 파스퇴리아누스(*Streptococcus pasteurianus*), 또는 이의 변이체로부터의 것이다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 스타필로코커스(*Staphylococcus*)로부터의 것이다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코커스 시미에(*S. simiae*), 스타필로코커스 아우리쿨라리스(*S. auricularis*), 스타필로코커스 카르노수스(*S. carnosus*),

스타필로코커스 콘디멘티(*S. condimenti*), 스타필로코커스 마실리엔시스(*S. massiliensis*), 스타필로코커스 피시페르멘탄스(*S. piscifermentans*), 스타필로코커스 시뮬란스(*S. simulans*), 스타필로코커스 카피티스(*S. capitis*), 스타필로코커스 카프라에(*S. caprae*), 스타필로코커스 에피데르미디스(*S. epidermidis*), 스타필로코커스 사카롤리티쿠스(*S. saccharolyticus*), 스타필로코커스 데브리에세이(*S. devriesei*), 스타필로코커스 헤몰리티쿠스(*S. haemolyticus*), 스타필로코커스 호미니스(*S. hominis*), 스타필로코커스 아그네티스(*S. agnetis*), 스타필로코커스 크로모게네스(*S. chromogenes*), 스타필로코커스 펠리스(*S. felis*), 스타필로코커스 델피니(*S. delphini*), 스타필로코커스 히쿠스(*S. hyicus*), 스타필로코커스 인터메디우스(*S. intermedius*), 스타필로코커스 루트라에(*S. lutrae*), 스타필로코커스 미크로티(*S. microti*), 스타필로코커스 무스카에(*S. muscae*), 스타필로코커스 슈드인터메디우스(*S. pseudintermedius*), 스타필로코커스 로스트리(*S. rostri*), 스타필로코커스 슐레이페리(*S. schleiferi*), 스타필로코커스 루그두넨시스(*S. lugdunensis*), 스타필로코커스 아를레타에(*S. arlettae*), 스타필로코커스 코흐니이(*S. cohnii*), 스타필로코커스 에쿠오룸(*S. equorum*), 스타필로코커스 갈리나룸(*S. gallinarum*), 스타필로코커스 클루시이(*S. kloosii*), 스타필로코커스 레에이(*S. leei*), 스타필로코커스 네팔렌시스(*S. nepalensis*), 스타필로코커스 사프로피티쿠스(*S. saprophyticus*), 스타필로코커스 수시누스(*S. succinus*), 스타필로코커스 크실로수스(*S. xylosus*), 스타필로코커스 플레우레티이(*S. fleurettii*), 스타필로코커스 렌투스(*S. lentus*), 스타필로코커스 스시우리(*S. sciuri*), 스타필로코커스 스테파노비시이(*S. stepanovicii*), 스타필로코커스 비툴리누스(*S. vitulinus*), 스타필로코커스 시뮬란스(*S. simulans*), 스타필로코커스 파스퇴리(*S. pasteuri*), 스타필로코커스 와르네리(*S. warneri*), 또는 이의 변이체로부터의 것이다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 서열 번호 4 또는 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 60% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자는 서열 번호 3 또는 7로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 60% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템 또는 벡터는 수선 뉴클레오티드 분자 및/또는 적어도 하나의 핵 국재화 신호(NLS)를 배제하거나 추가로 포함한다. 추가의 양태에서, sgRNA 및 Cas9 뉴클레아제는 동일한 벡터 상에 또는 상이한 벡터 상에 포함된다.

[0008] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 표적 서열을 갖고 유전자 산물을 암호화하는 DNA 분자를 함유하고 발현하는 세포에 도입함을 포함하여 적어도 하나의 유전자 산물의 발현을 변경시키는 방법에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 (a) 표적 서열과 혼성화되는 sgRNA에 작동적으로 연결된 제1 조절 요소, 및 (b) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자에 작동적으로 연결된 제2 조절 요소를 포함하며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 시스템의 동일한 벡터 또는 상이한 벡터 상에 위치하고, sgRNA는 표적 서열을 표적화하며, Cas9 뉴클레아제는 DNA 분자를 절단한다. 표적 서열은 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)의 5'-말단에 인접한 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열일 수 있다. 추가의 양태에서, 세포는 진핵 세포, 또는 포유류 또는 인간 세포이다. 몇몇 양태에서, sgRNA는 Cas9 뉴클레아제에 의해 인식되는 PAM의 5' 말단에 인접한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 추가의 양태에서, sgRNA는 16 내지 25개 뉴클레오티드 서열 길이, 또는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개 뉴클레오티드 길이를 갖는다.

[0009] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같이 대상체의 유전자 산물의 발현을 변경시킴을 포함하여, 대상체에서 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP)와 관련된 질환을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서, DNA 분자는 돌연변이 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, DNA 분자는 적어도 하나, 둘, 셋, 넷 또는 그 이상의 SNP 또는 돌연변이 부위를 포함할 수 있고, 본원에 기술된 방법은 적어도 하나, 둘, 셋, 넷 또는 그 이상의 SNP 또는 돌연변이 부위와 관련된 유전자 산물의 발현을 변경시킨다.

[0010] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 본원에 기술된 Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자, 및 (ii) 본원에 기술된 sgRNA를 포함하는 적어도 하나 또는 두 개의 벡터를 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 유전자 돌연변이 또는 SNP와 관련된 각막 이상증을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 sgRNA는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM) 부위의 5'-말단에 인접한 표적 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열에 혼성화되거나 이를 포함하고, 표적 서열 또는 PAM는 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함한다. 몇몇 양태에서, sgRNA는 표적 서열과 적어도 약 75, 80, 85, 90, 95 또는 100% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제 및 sgRNA는 자연적으로 함께 발생하지 않는다. 추가의 양태에서, PAM는 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함한다.

[0011] 몇몇 양태에서, 질환-유발 유전자 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열은 (i) Leu509Arg, Arg666Ser, Gly623Asp, Arg555Gln, Arg124Cys, Val505Asp, Ile522Asn, Leu569Arg, His572Arg, Arg496Trp, Pro501Thr, Arg514Pro, Phe515Leu, Leu518Pro, Leu518Arg, Leu527Arg, Thr538Pro, Thr538Arg, Val539Asp, Phe540del,

Phe540Ser, Asn544Ser, Ala546Thr, Ala546Asp, Phe547Ser, Pro551Gln, Leu558Pro, His572del, Gly594Val, Val613del, Val613Gly, Met619Lys, Ala620Asp, Asn622His, Asn622Lys, Asn622Lys, Gly623Arg, Gly623Asp, Val624_Val625del, Val624Met, Val625Asp, His626Arg, His626Pro, Val627SerfsX44, Thr629_Asn630insAsnValPro, Val631Asp, Arg666Ser, Arg555Trp, Arg124Ser, Asp123delins, Arg124His, Arg124Leu, Leu509Pro, Leu103_Ser104del, Val113Ile, Asp123His, Arg124Leu, 및/또는 Thr125_Glu126del를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질; (ii) Glu498Val, Arg503Pro, 및/또는 Glu509Lys를 갖는 돌연변이 KRT3 단백질; (iii) Met129Thr, Met129Val, Gln130Pro, Leu132Pro, Leu132Va, Leu132His, Asn133Lys, Arg135Gly, Arg135Ile, Arg135Thr, Arg135Ser, Ala137Pro, Leu140Arg, Val143Leu, Val143Leu, Lle391_Leu399dup, Ile 426Val, Ile 426Ser, Tyr429Asp, Tyr429Cys, Arg430Pro, 및/또는 Leu433Arg를 갖는 돌연변이 KRT12 단백질; (iv) Asp214Tyr를 갖는 돌연변이 GSN 단백질; 및 (v) Ala97Thr, Gly98Ser, Asn102Ser, Asp112Asn, Asp112Gly, Asp118Gly, Arg119Gly, Leu121Val, Leu121Phe, Val122Glu, Val122Gly, Ser171Pro, Tyr174Cys, Thr175Ile, Gly177Arg, Lys181Arg, Gly186Arg, Leu188His, Asn232Ser, Asn233His, Asp236Glu, 및/또는 Asp240Asn를 갖는 돌연변이 UBIAD1 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 돌연변이 단백질을 암호화한다. 추가의 양태에서, 청구항 14-25 중의 어느 한 항에 따르는 방법에서 대상체는 인간, 동물 또는 포유류이다.

[0012] 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Arg514Pro를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 GAACTAATTACCATGCTAAA(서열 번호 897)를 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Leu518Arg을 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 GAGACAATCGCTTTAGCATG(서열 번호 898)를 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Leu509Arg를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 186을 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Leu527Arg를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 474를 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열는 Arg124Cys를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 58, 54, 50 및 42 중의 어느 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Arg124His를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 94, 90, 86, 82, 78, 74 및 70 중의 어느 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Arg124His를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 86 또는 94를 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Arg124Leu를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 114, 110, 106 및 98 중의 어느 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Arg555Gln을 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 178, 174, 170, 166, 162 및 158 중의 어느 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Arg555Trp를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 146, 142, 138, 134, 130 및 126 중의 어느 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 포함한다. 몇몇 양태에서, SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 Leu527Arg를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질을 암호화하고, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 서열 번호 146, 142, 138, 134, 130 및 126 중의 어느 뉴클레오티드 서열을 포함하는 sgRNA를 포함한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 본원에 기술된 Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자, 및 (ii) 본원에 기술된 sgRNA를 포함하는 적어도 하나 또는 두 개의 벡터를 포함하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 유전자 돌연변이 또는 SNP와 관련된 각막 이상증을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 sgRNA는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM) 부위의 5'-말단에 인접한 제2 표적 서열에 상보적인 제1 표적 서열에 혼성화되고, 제1 표적 서열 또는 PAM은 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자; (ii) 제1 표적 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열에 혼성화된 제1 CRISPR 표적화 RNA(crRNA) 서열(제1 표적 서열은 *시*스에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 3'-말단 측의 제1 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)의 5'-말단에 인접하며, 여기서 제1 표적 서열 또는 제1 PAM은 제1 선조 돌연변이(ancestral mutation) 또는 SNP 부위를 포함한다), (iii) 제2 표적 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열에 혼성화된 제2 crRNA 서열(제2 표적 서열은 *시*스에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 5'-말단 측의 제2 PAM의 5'-말단에 인접하며, 여기서 제2 표적 서열 또는 제2 PAM은 제2 선조 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함하고, 여기서 적어도 하나의 벡터는 함께 자연적으로 발생하는 Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 crRNA 서열을 갖지 않는다)을 포함하는 적어도 하나 또는 두 개의 벡터를 포함

하는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 유전자 돌연변이 또는 SNP와 관련된 각막 이상증을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP는 *TGFBI* 유전자에, 예를 들면, *TGFBI* 유전자의 인트론에 존재한다. 추가의 양태에서, 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나는 도 19 내지 35에 열거된 서열로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고/하거나; 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나는 표 2에 열거된 서열로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 추가의 양태에서, 제1 PAM가 제1 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함하고/하거나 제2 PAM가 제2 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함한다. 추가의 양태에서, 제1 crRNA 서열은 제1 표적 서열을 포함하고/하거나, 제2 crRNA 서열은 제2 표적 서열을 포함한다. 추가의 양태에서, crRNA는 17 내지 24개 뉴클레오티드 길이이다. 몇몇 양태에서, 제1 및 제2 PAM은 둘 다 스트렙토코커스 또는 스타필로코커스로부터의 것이다. 추가의 양태에서, 질환-유발 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 돌연변이 서열은 Leu509Arg, Arg666Ser, Gly623Asp, Arg555Gln, Arg124Cys, Val505Asp, Ile522Asn, Leu569Arg, His572Arg, Arg496Trp, Pro501Thr, Arg514Pro, Phe515Leu, Leu518Pro, Leu518Arg, Leu527Arg, Thr538Pro, Thr538Arg, Val539Asp, Phe540del, Phe540Ser, Asn544Ser, Ala546Thr, Ala546Asp, Phe547Ser, Pro551Gln, Leu558Pro, His572del, Gly594Val, Val613del, Val613Gly, Met619Lys, Ala620Asp, Asn622His, Asn622Lys, Asn622Lys, Gly623Arg, Gly623Asp, Val624_Val625del, Val624Met, Val625Asp, His626Arg, His626Pro, Val627SerfsX44, Thr629_Asn630insAsnValPro, Val631Asp, Arg666Ser, Arg555Trp, Arg124Ser, Asp123delins, Arg124His, Arg124Leu, Leu509Pro, Leu103_Ser104del, Val113Ile, Asp123His, Arg124Leu, 및/또는 Thr125_Glu126del를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 돌연변이 단백질을 암호화한다.

[0014] 추가의 양태에서, PAM은 NGG 및 NNGRRT로 이루어진 그룹으로부터 선택된 PAM으로 이루어지며, 여기서 N은 A, T, G, 및 C 중의 어느 것이고, R은 A 또는 G이다. 추가의 양태에서, 투여는, 예를 들면, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막(예를 들어, 각막 기질)에 주사함으로써 및/또는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 표적 서열을 갖는 DNA 분자를 함유하고 발현하는 세포에 도입함으로써 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막(예를 들어, 각막 기질)에 도입함을 포함한다.

[0015] 몇몇 양태에서, 각막 이상증은 상피세포 기저막 이상증(EBMD: Epithelial basement membrane dystrophy), 미즈만 각막 이상증(MECD: Meesmann corneal dystrophy), 티엘-벵케 각막 이상증(TBCD: Thiel-Behnke corneal dystrophy), 격자 각막 이상증(LCD: Lattice corneal dystrophy), 과립 각막 이상증(GCD: Granular corneal dystrophy), 및 슈나이더 각막 이상증(SCD: Schnyder corneal dystrophy)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양태에서, SNP 부위는 *TGFBI, KRT3, KRT12, GSN*, 및 *UBIAD1* 프레닐전달효소 도메인 함유 1(UBIAD1)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 유전자에 위치한다.

[0016] 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템 및 이를 사용하는 방법은 다수의 SNP 부위 또는 선조 SNP에서 돌연변이 서열을 변경시킬 수 있다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 대상체로부터 각막 이상증 표적 핵산에 핵산 돌연변이를 포함하는 다수의 줄기 세포를 수득하는 단계; (b) 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 줄기 세포에서 핵산 돌연변이를 조작하여 핵산 돌연변이를 교정함으로써, 하나 이상의 조작된 줄기 세포(manipulated stem cell)를 형성하는 단계; (c) 하나 이상의 조작된 줄기 세포를 단리하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 조작된 줄기 세포를 대상체에 이식하는 단계를 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 각막 이상증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 줄기 세포에서 핵산 돌연변이를 조작하는 단계는 유전자 산물의 발현을 변경시키는 방법 또는 본원에 기술된 바와 같이 대상체에서 돌연변이 또는 SNP와 관련된 질환을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법 중의 어느 하나를 수행함을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 야생형 및 돌연변이 케라틴 12(K12) 대립유전자를 표적화하기 위한 sgRNA의 예시적인 설계를 열거한다. K12-L132P 대립유전자 상에서 발견된 SNP-유래 PAM을 사용한 sgRNA가 설계되었다(적색). 이러한 PAM은 야생형 대립유전자가 부재한다. 야생형 및 돌연변이 K12 대립유전자 둘 다를 표적화하는 제2 sgRNA(녹색)가 또한 설계되었으며 양성 대조군으로서 사용되었다.

도 2는 외인성 발현 작제물을 사용한 sgK12LP의 대립유전자 특이성 및 효능의 평가를 예시한다. 야생형 및 돌연변이 K12에 대한 외인성 발현 작제물을 sgK12LP의 대립유전자-특이성 및 효능을 시험하는데 사용하였다. (**a**) 이중 루시퍼라제 검정은 sgK12LP 플라스미드의 대립유전자-특이성을 입증한 반면, 효능은 sgK12 작제물의 효능에 필적하는 것으로 나타났다. *N*=8 (**b**) 웨스턴 블롯팅은 처리되었지만 K12 야생형 단백질을 발현하는 세포와

비교하여 sgK12LP로 처리된 세포에서 K12-L132P 단백질의 현저한 감소를 갖는 이러한 속성을 추가로 입증하였다. β-액틴이 부하 대조군(loading control)으로서 사용되었다. (**c**) 야생형 및 돌연변이 대립유전자 둘 다를 발현하는 세포에서 전체 K12에 대한 정량적 역전사효소-PCR은 mRNA 발현의 녹다운을 입증하였다. *N*=4 (**d**) 이러한 mRNA 녹다운의 대립유전자 비율을 그후 파이로시퀀싱(pyrosequencing)에 의해 정량하여, *KRT12* 대립유전자 둘 다를 공동-발현하고 sgK12LP로 처리된 세포에서 돌연변이 대립유전자의 대립유전자 녹다운을 확인하였다. *N*=4, *$P<0.05$, **$P<0.01$, ***$P<0.001$.

도 3은 *생체내* sgK12LP-유도된 NHEJ를 예시한다. GFP 발현이 기질내 주사한지 24h 후 마우스의 각막 상피에서 관찰되었으며, 이는 각막 상피를 형질감염시키기 위한 기질내 플라스미드 주사의 효능을 입증한다(**a**; *N*=2). 주사한지 48h 후에는 GFP 발현이 관찰되지 않았다. sgK12LP 작제물을 주사한 인간 K12-L132P 이형접합성 마우스로부터의 gDNA의 서열분석은 *KRT12*-L132P 대립유전자의 절단으로 인해 NHEJ의 유도 및 큰 결실을 입증하였다. 서열분석한 13개 클론 중에서, 5개는 NHEJ를 겪는 것으로 밝혀졌다(**b**).

도 4는 TGFBI 돌연변이 R514P(A), L518R(B), L509R(C), L527R(D)에 대해 설계된 SNP 유도된 PAM 가이드 RNA를 사용한 결과를 보여주며 루시퍼라제 발현이 야생형 및 돌연변이 대립유전자 발현을 평가하는데 사용되었다. 양성 대조군(sgWT) 가이드는 야생형(WT, 청색 막대) 및 돌연변이형(MUT, 적색 막대) 대립유전자 둘 다를 절단하도록 설계되었으며 상기 나타낸 바와 같이 예상대로 대립유전자 둘 다를 절단한다. L518R에 사용되는 가이드(sgMut)는 최고의 대립유전자 특이성과 WT 대립유전자의 최소 절단(청색 막대)을 보인다. 예상대로 음성 대조군 가이드(sgNSC)는 WT와 MUT DNA 중 어느 것도 절단시키지 못했다.

도 5에서, 항목 A-E는 R124 및 R555 TGFBI 돌연변이에 대해 설계된 돌연변이 대립유전자 특이 가이드 RNA를 사용한 결과를 보여주며 루시퍼라제 발현이 야생형 및 돌연변이 대립유전자 발현을 평가하는데 사용되었다. 검정은 16 mer 내지 22 mer에 이르는 상이한 길이의 가이드로 수행하였다. 가이드 길이 이외에, 특이성을 개선시키는데 도움을 주기 위해 가이드의 5' 말단에의 이중 구아닌의 첨가를 또한 평가하였다. 청색 막대는 WT TGFBI 서열을 나타내고, 주황색 막대는 돌연변이 TGFBI 서열을 가리킨다. 돌연변이 가이드는 가이드의 길이에 기초하여 다양한 효율로 절단한다(도 5, 항목 A-E). R124(도 5, 항목 A, B 및 C)에 대해, 검정은 돌연변이 가이드가 돌연변이 서열을 우선적으로 표적화한다는 대립유전자-특이 동향을 보여준다(주황색 막대는 청색 막대에 비해 더 줄었다).

도 5에서, 항목 F는 R124H 돌연변이 20 mer 가이드가 비-표적 결합을 감소시키도록 조작된 강화된 Cas9 뉴클레아제로 시험되는 경우의 개선된 특이성을 보여준다.

도 5에서, 항목 G는 DNA가 절단되었음을 확인하기 위한 Cas9로의 *시험관내* 절단으로부터의 단편 분석을 보여준다. 절단 주형(cleavage template)을 6개의 공통 TGFBI 돌연변이(예를 들어, R124C, R124H, R124L, R555Q, R555W, 및 L527R)의 각각에 대한 야생형 및 돌연변이 서열에 대해 제조하였다. 야생형 및 돌연변이 서열을 함유하는 가이드 RNA 분자(20개 및 18개 뉴클레오티드)를 설계하고 합성하였다. 그후, 절단 주형을 Cas9-sgRNA 복합체로 *시험관내에서* 소화시키고 단편 분석을 아가로스 겔 상에서 수행하였다(도 5, 항목 G, (a)-(f)). R124C 절단 반응의 단편 분석(도 5, 항목 G, (a))은 이중 루시퍼라제 검정의 결과(도 5, 항목 A)에 필적하는 결과를 보여준다. R124H 및 R124L 둘 다에 대한 절단 반응의 분석(도 5, 항목 G, (b) 및 (c))은 이중 루시퍼라제 검정의 조사결과와 유사한 조사결과(도 5, 항목 B 및 C)를 다시금 보여주며 결과는 두 가지 매우 상이한 검정 사이에 의견 일치를 보인다. R555Q 및 R555W 절단 반응의 실험(도 5, 항목 G, (d) 및 (e))은 이중 루시퍼라제 검정에의 비교가능성을 다시금 나타낸다(도 5, 항목 D 및 E). L527R에 대한 절단 반응의 분석(도 5, 항목 G, (f))은 가이드의 길이에 기초한 다양한 절단 효율을 보여준다.

도 6에서, (A)는 Luc2에 대해 특이적이고 Luc2 유전자의 5' 영역을 표적화하도록 설계된 예시적인 단일 가이드 RNA(sgRNA) 표적 서열(자주색으로 강조표시되어 나타냄)을 보여준다. 가이드를 Luc2 유전자의 5' 영역에 결합하도록 설계하는 것은 표적화된 DNA에 조발성 종결 코돈을 생성함으로써 프레임-시프팅 결실 및 녹아웃 루시퍼라제(Luc2) 활성을 유도할 가능성을 증가시켰다. (B)는 이러한 Luc2 표적화 가이드를 루시퍼라제를 발현하는 세포에 가하고 루시퍼라제 발현에 기초하여 유전자 편집을 측정한 후 수득된 결과를 보여준다. 일부 세포는 비처리하였고(unT) 나머지 세포는 세포에서 DNA에 결합하지 않는 비-특이 음성 대조군 가이드 RNA(sgNSC) 및 또한 sgLuc2P인 Luc2에 대한 시험 가이드로 처리하였다.

도 7은 CRISPR Cas9 유전자 편집이 표적 유전자를 절단하고 이의 발현을 낮출 수 있으며 이것이 그 유전자로부터 단백질이 덜 발현되게 한다는 것을 생체내에서 마우스 각막 상피에서 입증한다. 루시퍼라제의 히트 맵(heat map)은 단백질 발현 수준을 나타내며, 여기서 Luc2 단백질에 대해 흑색은 발현 없음을 반영하고, 청색은 저 발

현을 반영하며, 적색은 고 발현을 반영한다.

도 8은 문헌[F. Ran et al., Nat. Protoc. 2013, 8(11) 2281-2308]에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템을 예시한다. *S. 피오게네스*로부터의 Cas9 뉴클레아제(황색으로)는 20-nt 가이드 서열(청색) 및 스캐폴드(적색)로 이루어진 sgRNA에 의해 게놈 DNA(예를 들면 인간 *EMX1* 유전자좌에 대해 도시됨)에 표적화된다. 가이드 서열은 필요한 5'-NGG 인접 모티프(PAM; 분홍색)의 바로 업스트림에서 DNA 표적(상부 가닥의 청색 막대)과 쌍을 이룬다. Cas9는 PAM의 업스트림에서 DSB ~3 bp를 매개한다(적색 삼각형).

도 9는 여덟 개 박테리아 종으로부터의 타입 II CRISPR-Cas 유전자좌 및 sgRNA의 도식을 포함하여, 문헌[F. Ran et al., Nature 2015, 520(7546):186-91]에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템을 예시한다. 스페이서 또는 "가이드" 서열은 청색으로 나타내어져 있고 직접 반복체(회색)가 뒤따른다. 예측되는 tracrRNA가 적색으로 나타내어져 있으며, Constraint Generation RNA 폴딩 모델에 기초하여 접힌다.

도 10은 또한 문헌[F. Ran et al., Nature 2015, 520(7546):186-91]에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템을 예시한다. 도면은 포유류 세포에서 SaCas9 sgRNA 스캐폴드의 최적화를 보여준다. a, *스타필로코커스 아우레우스 아종 아우레우스* CRISPR 유전자좌의 개략도. b, 21-nt 가이드, crRNA 반복체(회색), 테트라루프(흑색) 및 tracrRNA(적색)을 갖는 SaCas9 sgRNA의 개략도. crRNA 반복체 대 tracrRNA 항-반복체 염기-대합의 수는 회색 박스 위에 나타내어져 있다. SaCas9는 c, HEK 293FT 및 d, Hepa1-6 세포주에서 다양한 반복체: 항-반복체 길이로 표적을 절단한다. (*n=3,* 오차 막대는 S.E.M.을 보여준다)

도 11은 *스트렙토코커스 피오게네스* Cas9 뉴클레아제를 사용한 pSpCas9(BB)-2A-Puro(PX459)를 포함하는, CRISPR/Cas9 시스템을 위한 예시적인 벡터를 예시한다.

도 12는 *스타필로코커스 아우레우스*를 사용한 CRISPR/Cas9 시스템을 위한 예시적인 벡터, pX601-AAV-CM::NLS-SaCas9-NLS-3xHA-bGHpA;U6::BsaI-sgRNA를 예시한다.

도 13은 *스트렙토코커스 피오게네스*(Spy) 및 *스타필로코커스 아우레우스*(Sau)로부터의 Cas9 뉴클레아제의 예시적인 sgRNA 서열, 뉴클레오티드 및 아미노산 서열을 예시한다.

도 14는 한 쌍의 sgRNA와 빽빽히 군집화되어 Cas9 절단을 지시하는 미즈만 각막 이상증(MECD)-관련 *KRT12* 돌연변이의 HDR-매개된 수선을 위한 예시적인 설계를 예시한다. 도 14에 도시된 수선 올리고(repair oligo)(ssODN)는 L132P에 대한 것이지만, 클러스터에서 다른 돌연변이에 대해서도 작동한다. 돌연변이 및 수선의 부위는 별표로 나타내어져 있다. 두 개의 화살촉은 PAM 부위를 기록함에 따라 Cas9에 의한 추가의 절단을 방지하는 유사한 변화들을 수선된 대립유전자에 도입하는 수선 올리고에서의 뉴클레오티드 변화를 보여준다.

도 15는 신규한 PAM을 생성하는 >10%의 MAF를 갖는 TGFBI에서의 모든 SNP를 예시한다. 번호가 붙은 박스는 TGFBI 내의 액손을 나타낸다. 다중 질환-유발 돌연변이가 발견되는 TGFBI의 핫 스팟은 적색 박스로 나타내어진다. 청색 화살표는 신규한 PAM을 생성하는 SNP의 위치를 나타낸다. 신규한 PAM이 각 화살표에 대해 나타내어져 있으며, 필요한 변이체는 적색으로 강조 표시되어 있다.

도 16은 측면 SNP 신규 PAM을 사용한 sgRNA가 제1 인트론에 설계되어 있는 예시적인 양태를 예시한다. 추가로, 야생형 및 돌연변이 대립유전자 둘 다에 공통인 sgRNA는 제2 인트론에 설계된다. 야생형 대립유전자에서 단일 sgRNA가 제2 인트론에서 NHEJ를 야기하며, 이것은 기능적 효과를 갖지 않는다. 그러나, 돌연변이 대립유전자에서, 측면 SNP 유도된 PAM을 사용하는 sgRNA 및 공통 sgRNA는 돌연변이 대립유전자의 녹아웃을 야기하는 큰 결실을 초래한다.

도 17은 CRISPR/Cas9로 뉴클레오펙션된 R124H Avellino 각막 이상증 돌연변이를 갖는 환자로부터 유도된 예시적인 림프구 세포주를 사용한 실험 결과를 도시한다. 가이드는 rs3805700 SNP에 의해 생성된 신규한 PAM을 사용하였다. 이러한 PAM은 환자 R124H 돌연변이와 동일한 염색체 상에 존재하지만 야생형 염색체 상에는 존재하지 않는다. 세포 분류 후, 인델(indel)이 일어나는지를 알아보기 위해 단일 클론을 단리하였다. 단일 클론 중의 여섯 개는 비편집된 야생형 염색체를 가졌으며, 이는 이러한 가이드의 엄중한 대립유전자-특이성을 나타낸다. 단리된 클론 중의 네 개는 돌연변이 염색체를 가졌으며, 이들 중의 세 개는 돌연변이 염색체의 75% 편집 효율을 보이는 편집을 나타내었다. 세 개의 클론 중의 두 개는 프레임-시프트하는 인델을 나타낸다. 따라서, 편집의 적어도 66.66%는 유전자 파괴를 유도하였다.

도 18은 예시적인 표적 부위, 가이드 서열 및 이들의 상보적 서열을 예시한다.

도 19는 각막 이상증과 관련된 SNP 부위를 포함하는 예시적인 표적 서열을 예시한다.

도 20 내지 35는 *TGFBI* 유전자의 인트론 영역에서의 예시적인 공통 가이드를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 전반에 걸쳐 사용되는 바와 같이, 범위는 범위 내에 있는 각각의 값 및 모든 값을 서술하기 위해 속기로서 사용된다. 범위 내의 임의의 값은 범위의 종점으로서 선택될 수 있다. 또한, 본원에 인용된 모든 참고문헌은 모든 목적을 위해 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 발명의 정의와 인용된 참고문헌의 정의의 충돌시, 본 발명의 기재내용이 통제한다.

[0020] 하나의 측면에서, 본 발명은 예를 들면, 각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 CRISPR/Cas9 시스템을 위해 설계된 단일 가이드 RNA(sgRNA)를 포함한 sgRNA에 관한 것이다. sgRNA는 인공, 인조, 합성, 및/또는 비-자연 발생적일 수 있다. 몇몇 양태에서, sgRNA는 (i) CRISPR 표적화 RNA(crRNA) 서열 및 (ii) "sgRNA 스캐폴드"라고도 불릴 수 있는 전사-활성화 crRNA(tracrRNA) 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 자연적으로 함께 발생하지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "sgRNA"는 (i) 가이드 서열(crRNA 서열) 및 (ii) Cas9 뉴클레아제-모집 서열(tracrRNA)을 함유하는 단일 가이드 RNA를 가리킬 수 있다. 예시적인 가이드 서열은 도 18-19에 개시된 것들을 포함한다. crRNA 서열은 당신의 관심 유전자의 영역에 상동성인 서열일 수 있으며 Cas9 뉴클레아제 활성을 지시할 수 있다. crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 자연적으로 함께 발생하지 않는다. sgRNA는 RNA로서 또는 프로모터 하에서 sgRNA-암호화 서열을 갖는 플라스미드(sgRNA 유전자)로 형질전환함으로써 전달될 수 있다.

[0021] 몇몇 양태에서, sgRNA 또는 crRNA는 표적 서열(예를 들어, 표적 게놈 서열)의 적어도 일부에 혼성화되며, crRNA는 표적 서열에 상보적인 서열을 가질 수 있다. 몇몇 양태에서, 본원의 표적 서열은 본원에 기술된 PAM 부위에 인접한 제2 표적 서열에 혼성화된 제1 표적 서열이다. 몇몇 양태에서, sgRNA 또는 crRNA는 제1 표적 서열 또는 제2 표적 서열을 포함할 수 있다. "상보성"은 핵산이 전통적인 왓슨 크릭(Watson-Crick) 또는 다른 비-전통적인 타입에 의해 다른 핵산 서열과 수소 결합(들)을 형성하는 능력을 가리킨다. 상보성 퍼센트는 제2 핵산 서열과 수소 결합(예를 들어, 왓슨 크릭 염기 대합)을 형성할 수 있는 핵산 분자의 잔기의 백분율을 가리킨다(예를 들어, 10 중의 5, 6, 7, 8, 9, 10은 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 및 100% 상보적이다). "완전히 상보적인(perfectly complementary)"은 핵산 서열의 모든 인접 잔기가 동일한 수의 제2 핵산 서열의 인접 잔기와 수소 결합할 것임을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "실질적으로 상보적인(substantially complementary)"은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50개, 또는 그 이상의 뉴클레오티드의 영역에 걸쳐 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%. 97%, 98%, 99%, 또는 100%인 상보성의 정도를 가리키거나, 엄격한 조건하에서 혼성화하는 두 개의 핵산을 가리킨다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 혼성화를 위한 "엄격한 조건"은 표적 서열에 대해 상보성을 갖는 핵산이 대개 표적 서열과 혼성화되고, 실질적으로 비-표적 서열에는 혼성화되지 않는 조건을 가리킨다. 엄격한 조건은 일반적으로 서열-의존적이며, 여러 인자들에 따라 변한다. 일반적으로, 서열이 길수록, 서열이 특이적으로 이의 표적 서열에 혼성화되는 온도가 높아진다. 엄격한 조건의 비제한적인 예는 문헌[Tijssen (1993), Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology-Hybridization With Nucleic Acid Probes Part 1, Second Chapter "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assay", Elsevier, N.Y.]에 상세하게 기술되어 있다. "혼성화"는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드가 반응하여 뉴클레오티드 잔기의 염기들 간에 수소 결합을 통해 안정화된 복합체를 형성하는 반응을 가리킨다. 수소 결합은 왓슨 크릭 염기 대합, Hoogstein 결합, 또는 임의의 다른 서열 특이적인 방식에 의해 일어날 수 있다. 복합체는 이중 구조를 형성하는 두 개의 가닥, 다중 가닥 복합체를 형성하는 세 개 이상의 가닥, 단일 자가-혼성화 가닥, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 혼성화 반응은 PCR의 개시, 또는 효소에 의한 폴리뉴클레오티드의 절단과 같은 보다 광범위한 과정에서 단계를 구성할 수 있다. 주어진 서열과 혼성화할 수 있는 서열을 주어진 서열의 "보체"라고 한다. 몇몇 양태에서, crRNA 서열은 서열 번호 (10+4n)(여기서, n은 0 내지 221의 정수이다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 80, 85, 90, 95 또는 100% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 명시된 기준 값과 유사한 값의 범위를 가리킬 수 있다. 특정 양태에서, 용어 "약"은 명시된 기준 값의 15, 10, 9, 8,7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 퍼센트 또는 그 미만 내에 드는 값의 범위를 가리킨다. 몇몇 양태에서, crRNA 서열은 서열 번호 (10+4n)(여기서, n은 0 내지 221의 정수이다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열로부터의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 뉴클레오티드 부가, 결실 및/또는 치환을 갖는 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 이러한 부가, 결실 및/또는 치환은 뉴

클레오티드 서열의 3'-말단 또는 5'-말단에 있을 수 있다. 추가의 양태에서, crRNA 또는 가이드 서열은 약 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24개 뉴클레오티드 길이이다. 추가의 양태에서, crRNA는 서열 번호 10의 뉴클레오티드 서열을 갖는 crRNA 서열을 배제한다. 추가의 양태에서, crRNA는 케라틴 12 단백질에 L132P 돌연변이를 초래하는 SNP를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화하는 crRNA 서열을 배제한다. 추가의 양태에서, crRNA는 케라틴 12 단백질에 돌연변이를 초래하는 SNP를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화하는 crRNA 서열을 배제한다.

[0022] 몇몇 양태에서, tracrRNA는 crRNA 서열의 결합을 위해 dsDNA를 개방하기 위해 Cas9를 활성화시키는 헤어핀 구조를 제공한다. tracrRNA는 회문 반복체에 상보적인 서열을 가질 수 있다. tracrRNA가 짧은 회문 반복체에 혼성화되는 경우, 이것은 박테리아 이중-가닥 RNA-특이 리보뉴클레아제, RNase III에 의해 프로세싱을 촉발시킬 수 있다. 추가의 양태에서, tracrRNA는 SPIDR(스페이서 산재 직접 반복부: SPacer Interspersed Direct Repeats)을 가질 수 있으며, 통상적으로 특정 박테리아 종에 특이적인 DNA 유전자좌의 패밀리를 구성한다. CRISPR 유전자좌는 이. 콜라이(문헌 [Ishino et al., J. Bacteriol., 169:5429-5433 [1987]]; 및 [Nakata et al., J. Bacteriol., 171:3553-3556 [1989]]), 및 관련 유전자에서 인식되었던 다른 종류의 산재성 짧은 서열 반복체(SSR)를 포함한다. 유사한 산재성 SSR이 할로페락스 메디테라네이(Haloferax mediterranei), 스트렙토코커스 피오게네스(Streptococcus pyogenes), 아나베나(Anabaena), 및 마이코박테리움 투베르쿨로시스(Mycobacterium tuberculosis)에서 확인되었다(참조; 문헌 [Groenen et al., Mol. Microbiol., 10:1057-1065 [1993]]; [Hoe et al., Emerg. Infect. Dis., 5:254-263 [1999]]; [Masepohl et al., Biochim. Biophys. Acta 1307:26-30 [1996]]; 및 [Mojica et al., Mol. Microbiol., 17:85-93 [1995]]). CRISPR 유전자좌는 반복체의 구조에 의해 다른 SSR과는 다를 수 있으며, 이것을 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 반복서열(SRSR)이라고 부를 수 있다(문헌 [Janssen et al., OMICS J. Integ. Biol., 6:23-33 [2002]]; 및 [Mojica et al., Mol. Microbiol., 36:244-246 [2000]]). 특정 양태에서, 반복체는 실질적으로 일정한 길이를 갖는 독특한 개재 서열에 의해 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 클러스터에서 발생하는 짧은 요소이다(문헌 [Mojica et al., [2000]], 상기). 반복 서열이 균주 간에 매우 보존적이기는 하지만, 산재성 반복체의 수 및 스페이서 영역의 서열은 전형적으로 균주마다 상이하다(문헌 [van Embden et al., J. Bacteriol., 182:2393-2401 [2000]]). tracrRNA 서열은 당업계에 알려진 CRISPR/Cas9 시스템을 위한 tracrRNA에 대한 임의의 서열일 수 있다. 추가의 양태에서, tracrRNA는 서열 번호 2 및 6의 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. tracrRNA 서열은 당업계에 알려진 CRISPR/Cas9 시스템을 위한 tracrRNA에 대한 임의의 서열일 수 있다. 예시적인 CRISPR/Cas9 시스템, sgRNA, crRNA 및 tracrRNA, 및 이들의 제조방법 및 사용은 미국 특허 제8697359호, 미국 특허 출원 공보 제20150232882호, 제20150203872호, 제20150184139호, 제20150079681호, 제20150073041호, 제20150056705호, 제20150031134호, 제20150020223호, 제20140357530호, 제20140335620호, 제20140310830호, 제20140273234호, 제20140273232호, 제20140273231호, 제20140256046호, 제20140248702호, 제20140242700호, 제20140242699호, 제20140242664호, 제20140234972호, 제20140227787호, 제20140189896호, 제20140186958호, 제20140186919호, 제20140186843호, 제20140179770호, 제20140179006호, 제20140170753호, 제20140093913호, 제20140080216호, 및 제WO2016049024호에 개시되어 있으며, 이들 모두는 전문이 본원에 포함된다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CRISPR/Cas9 시스템을 위한 벡터에 삽입되는 올리고뉴클레오티드 쌍에 관한 것이며, 여기서 올리고뉴클레오티드 쌍은 본원에 기술된 crRNA 서열을 포함하는 프라이머를 포함한다. 프라이머는 crRNA 서열에 인접한 2, 3, 4, 5 또는 6개 뉴클레오티드의 로케이터 서열(locator sequence)을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 로케이터 서열은 crRNA 서열에 인접하여 자연적으로 발생하지 않는다. 몇몇 양태에서, 본 발명은 pSpCas9(BB)-2A-Puro(PX459) 및 pX601-AAV-CMV::NLS-SaCas9-NLS-3xHA-bGHpA;U6::BsaI-sgRNA와 같은 CRISPR/Cas9 시스템을 위한 crRNA를 암호화하기 위해 벡터에 삽입되는 올리고뉴클레오티드 쌍에 관한 것이며, 여기서 올리고뉴클레오티드 쌍은 서열 번호 (10+4n)(여기서, n은 0 내지 221의 정수이다)의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 프라이머를 포함한다. 추가의 양태에서, 올리고뉴클레오티드 쌍은 서열 번호 X의 뉴클레오티드 서열을 갖는 제1 프라이머, 및 서열 번호 Y의 뉴클레오티드 서열을 갖는 제2 프라이머를 포함하고, 여기서, X는 11+4n이고, Y는 12+4n이며, n은 1 내지 221의 정수이다. 몇몇 양태에서, crRNA는 서열 번호 58, 54, 50, 42, 94, 90, 86, 82, 78, 74, 70, 114, 100, 106, 98, 178, 174, 170, 166, 162, 158, 146, 142, 138, 134, 130 및 126으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자 및 본원에 기술된 sgRNA를 포함하는 적어도 하나의 벡터를 포함하는 조작된 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR)/CRISPR 관련 단백질 9(Cas9) 시스템에 관한 것이다. 용어 "비-자연 발생적(non-naturally

occurring)" 또는 "조작된(engineered)"은 상호교환 가능하게 사용되며 인간의 손의 개입을 나타낸다. 용어는, 핵산 분자 또는 폴리펩타이드를 가리키는 경우, 핵산 분자 또는 폴리펩타이드가 이들이 자연에서 및 자연에서 발견되는 대로 자연적으로 관련되는 적어도 하나의 다른 성분을 적어도 실질적으로 함유하지 않음을 의미한다. 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제 및 sgRNA는 자연적으로 함께 발생하지 않는다.

[0025] 일반적으로 "CRISPR 시스템"은 Cas 유전자를 암호화하는 서열, tracr(전사-활성화 CRISPR) 서열(예를 들어, tracrRNA 또는 활성 부분 tracrRNA), tracr-메이트 서열(내인성 CRISPR 시스템의 맥락에서 "직접 반복체" 및 tracrRNA-프로세싱된 부분 직접 반복체"를 포함함), 가이드 서열(내인성 CRISPR 시스템의 맥락에서 본원에서 "crRNA", 또는 "스페이서"라고도 함), 및/또는 CRISPR 유전자좌로부터의 다른 서열 및 전사체를 포함한, CRISPR-관련("Cas") 유전자의 활성을 발현하거나 지시하는데 관여하는 전사체 및 다른 요소를 통틀어 가리킨다. 상기한 바와 같이, sgRNA는 적어도 tracrRNA 및 crRNA의 조합이다. 몇몇 양태에서, CRISPR 시스템의 하나 이상의 요소는 타입 II CRISPR 시스템으로부터 유도된다. 몇몇 양태에서, CRISPR 시스템의 하나 이상의 요소는 *스트렙토코커스 피오게네스* 또는 *스타필로코커스 아우레우스*와 같은 내인성 CRISPR 시스템을 포함하는 특정 유기체로부터 유도된다. 일반적으로, CRISPR 시스템은 표적 서열의 부위에서 CRISPR 복합체의 형성을 촉진시키는 요소(내인성 CRISPR 시스템의 맥락에서 프로토스페이서라고도 함)를 특징으로 한다. CRISPR 복합체의 형성의 맥락에서, "표적 서열"은 표적 서열과 가이드 서열 간의 혼성화가 CRISPR 복합체의 형성을 촉진시키는 경우 가이드 서열이 상보성을 갖도록 설계된 서열을 가리킬 수 있거나, 도 8에 도시된 바와 같이, "표적 서열"은 가이드 서열이 포함하는 PAM 부위에 인접한 서열을 가리킬 수 있다. 완전 상보성은 혼성화를 야기하고 CRISPR 복합체의 형성을 촉진시키기에 충분한 상보성이 있는 한 필드시 필요한 것이 아니다. 이러한 기재내용에서, "표적 부위"는, 예를 들면, 이중 가닥 뉴클레오티드에서 표적 서열 및 이의 상보적 서열 둘 다를 포함하는 표적 서열의 부위를 가리킨다. 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 표적 부위는 CRISPR/Cas9 시스템의 sgRNA 또는 crRNA에 혼성화되는 제1 표적 서열, 및/또는 PAM의 5'-말단에 인접한 제2 표적 서열을 의미할 수 있다. 표적 서열은 DNA 또는 RNA 폴리뉴클레오티드와 같은 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 몇몇 양태에서, 표적 서열은 세포의 핵 또는 세포질에 위치한다. 몇몇 양태에서, 표적 서열은 진핵 세포의 세포소기관, 예를 들면, 미토콘드리아 또는 엽록체 내에 있을 수 있다.

[0026] 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 Cas9 뉴클레아제는 공지되어 있다; 예를 들면, *S. 피오게네스* Cas9 단백질의 아미노산 서열은 수탁 번호 Q99ZW2 하에 SwissProt 데이터베이스에서 찾아볼 수 있다. Cas9 뉴클레아제는 Cas9 호모로그(homolog) 또는 오르소로그(ortholog)일 수 있다. 개선된 특이성을 나타내는 돌연변이 Cas9 뉴클레아제가 또한 사용될 수 있다(예를 들어 문헌 참조; [Ann Ran et al. *Cell* 154(6) 1380-89 (2013)], 이것은 모든 목적을 위해 및 특히 표적 핵산에 대해 개선된 특이성을 갖는 돌연변이 Cas9 뉴클레아제에 관한 모든 교시사항에 대해 전문이 본원에 참고로 포함됨). 핵산 조작 시약(nucleic acid manipulation reagent)은 또한 불활성화된 Cas9 뉴클레아제(dCas9)를 포함할 수 있다. 핵산 요소에만 결합하는 불활성화된 Cas9는 RNA 폴리머라제 기전을 입체적으로 방해함으로써 전사를 억제할 수 있다. 게다가, 불활성화된 Cas는 표적 핵산에 비가역적인 돌연변이를 도입하지 않으면서 표적 부위에서 유전자 발현에 영향을 미치는 다른 단백질(예를 들어, 전사 억제자, 활성인자 및 모집 도메인)을 위한 자동유도장치(homing device)로서 사용될 수 있다. 예를 들면, dCas9는 KRAB 또는 SID 효과기와 같은 전사 억제자 도메인에 융합하여 표적 부위에서 후생학적 침묵(epigenetic silencing)을 촉진시킬 수 있다. Cas9는 또한 VP16/VP64 또는 p64 활성화 도메인에의 융합에 의해 합성 전사 활성인자로 전환될 수 있다. 일부 경우에, 강화된 Cas9(eCa9) 뉴클레아제라고 하는 돌연변이 타입 II 뉴클레아제가 야생형 Cas9 뉴클레아제 대신에 사용된다. 강화된 Cas9는 비-표적 결합을 약화시킴으로써 특이성을 개선시키도록 합리적으로 조작되었다. 이것은 비-표적 가닥 홈 내에 양으로 하전된 잔기를 중화시킴으로써 달성되었다(문헌 [Slaymaker et al., 2016]).

[0027] 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 표적 서열 내 및/또는 표적 서열의 보체 내와 같은 표적 서열의 위치에서 가닥 중의 하나 또는 둘 다의 절단을 지시한다. 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 표적 서열의 제1 또는 마지막 뉴클레오티드로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 200, 500개, 또는 그 이상의 염기 쌍 내에 가닥 중의 하나 또는 둘 다의 절단을 지시한다.

[0028] Cas9 뉴클레아제에 의한 지시된 DNA 절단 후, 세포에 이용 가능한 DNA 수선에는 두 가지 모드가 있다: 상동성 직접 수선(HDR) 및 비-상동 말단 접합(NHEJ). 돌연변이 부위에 가까운 Cas9 절단 후 HDR에 의한 돌연변이의 솔기없는 교정(seamless correction)이 매력적이지만, 이 방법의 효율은 이것이 단지 수선이 일어난 세포를 선택하고 이들 변형된 세포만을 정제하는 추가의 단계로 줄기 세포 또는 유도 다능성 줄기 세포(iPSC)의 *시험관내/생체외* 변형에 사용될 수 있음을 의미한다. HDR은 세포에서 높은 빈도로 발생하지 않는다. 다행스럽게도 NHEJ

는 훨씬 더 높은 효율로 발생하며 다수의 각막 이상증에 대해 기술된 우성-음성 돌연변이에 적합할 수 있다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 *스트렙토코커스*로부터의 것이다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 *스트렙토코커스 피오게네스, 스트렙토코커스 디스갈락티에, 스트렙토코커스 카니스, 스트렙토코커스 이콰이, 스트렙토코커스 이니에, 스트렙토코커스 포카에, 스트렙토코커스 슈도포르시누스, 스트렙토코커스 오랄리스, 스트렙토코커스 슈도포르시누스, 스트렙토코커스 인판타리우스, 스트렙토코커스 뮤탄스, 스트렙토코커스 아갈락티에, 스트렙토코커스 카발리, 스트렙토코커스 이콰이누스, 스트렙토코커스 종 경구 탁손, 스트렙토코커스 미티스, 스트렙토코커스 갈롤리티쿠스, 스트렙토코커스 고르도니이*, 또는 스트렙토코커스 *파스퇴리아누스*, 또는 이의 변이체로부터의 것이다. 이러한 변이체는 D10A Nickase, 문헌[Kleinstiver et al, 2016 Nature, 529, 490-495]에 기술된 바와 같은 Spy Cas9-HF1, 또는 문헌[Slaymaker et al., 2016 Science, 351(6268), 84-88]에 기술된 바와 같은 Spy eCas9를 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 *스타필로코커스*로부터의 것이다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 *스타필로코커스 아우레우스, 스타필로코커스 시미에, 스타필로코커스 아우리쿨라리스, 스타필로코커스 카르노수스, 스타필로코커스 콘디멘티, 스타필로코커스 마실리엔시스, 스타필로코커스 피시페르멘탄스, 스타필로코커스 시뮬란스, 스타필로코커스 카피티스, 스타필로코커스 카프라에, 스타필로코커스 에피데르미디스, 스타필로코커스 사카롤리티쿠스, 스타필로코커스 데브리에세이, 스타필로코커스 헤몰리티쿠스, 스타필로코커스 호미니스, 스타필로코커스 아그네티스, 스타필로코커스 크로모게네스, 스타필로코커스 펠리스, 스타필로코커스 델피니, 스타필로코커스 히쿠스, 스타필로코커스 인터메디우스, 스타필로코커스 루트라에, 스타필로코커스 미크로티, 스타필로코커스 무스카에, 스타필로코커스 슈드인터메디우스, 스타필로코커스 로스트리, 스타필로코커스 슐레이페리, 스타필로코커스 루그두넨시스, 스타필로코커스 아를레타에, 스타필로코커스 코흐이, 스타필로코커스 에쿠오룸, 스타필로코커스 갈리나룸, 스타필로코커스 클루시이, 스타필로코커스 레에이, 스타필로코커스 네팔렌시스, 스타필로코커스 사프로피티쿠스, 스타필로코커스 수시누스, 스타필로코커스 크실로수스, 스타필로코커스 플레우레티이, 스타필로코커스 렌투스, 스타필로코커스 시스우리, 스타필로코커스 스테파노비시이, 스타필로코커스 비툴리누스, 스타필로코커스 시뮬란스, 스타필로코커스 파스퇴리, 스타필로코커스 와르네리*, 또는 이의 변이체로부터의 것이다.

[0029] 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 *스트렙토코커스 피오게네스*로부터의 Cas9 뉴클레아제를 배제한다.

[0030] 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 서열 번호 4 또는 8로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 60, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자는 서열 번호 3 또는 7로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 60, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0031] 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 Cas9 뉴클레아제의 특이성을 개선시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 강화된 Cas9 뉴클레아제이다. 추가의 양태에서, 강화된 Cas9 뉴클레아제는 Cas9 뉴클레아제에서 HNH, RuvC, 및 PAM-상호작용 도메인 사이에 위치한 양으로 하전된 홈을 중화시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 *스트렙토코커스 피오게네스*로부터의 Cas9 뉴클레아제이다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 (i) K855A, (ii) K810A, K1003A 및 R1060A, 및 (iii) K848A, K1003A 및 R1060A로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 *스트렙토코커스 피오게네스*(예를 들어, 서열 번호 4)로부터의 Cas9 뉴클레아제의 돌연변이 아미노산 서열과 적어도 약 60, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 추가의 양태에서, Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자는 돌연변이 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 60, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0032] 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템 및 CRISPR/Cas9 시스템을 사용하는 방법은 NHEJ에 의해 DNA 서열을 변경시킨다. 추가의 양태에서, 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템 또는 벡터는 수선 뉴클레오티드 분자를 포함하지 않는다.

[0034] *몇몇 양태에서, 본원에 기술된 방법은, 예를 들면, 도 14에 도시된 바와 같이 HDR에 의해 DNA 서열을 변경시킨

다. 추가의 양태에서, 이러한 HDR 접근법은 MECD에서 유전자 요법에 대한 *생체외* 접근법으로 사용될 수 있다. 추가의 양태에서, 이러한 접근법은 대립유전자 특이적이지 않을 수 있으며 KRT12 코돈 129, 130, 132, 133 및 135에서 돌연변이를 수선하는데 사용될 수 있다.

[0035] 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템 또는 벡터는 수선 뉴클레오티드 분자를 추가로 포함할 수 있다. Cas9 뉴클레아제에 의해 절단된 표적 폴리뉴클레오티드는 외인성 주형 폴리뉴클레오티드인 수선 뉴클레오티드 분자와의 상동 재조합에 의해 수선될 수 있다. 이러한 수선은 상기 표적 폴리뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드의 삽입, 결실, 또는 치환을 포함한 돌연변이를 초래할 수 있다. 수선 뉴클레오티드 분자는 HDR 경로를 통해 타입 II 뉴클레아제 유도된 DSB의 수선시 특이 대립유전자(예를 들어, 야생형 대립유전자)를 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 세포의 게놈에 도입한다. 몇몇 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 단일 가닥 DNA(ssDNA)이다. 또 다른 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 플라스미드 벡터로서 세포에 도입된다. 몇몇 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 45 내지 50, 50 내지 55, 55 내지 60, 60 내지 65, 65 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85, 85 내지 90, 90 내지 95, 95 내지 100, 100 내지 105, 105 내지 110, 110 내지 115, 115 내지 120, 120 내지 125, 125 내지 130, 130 내지 135, 135 내지 140, 140 내지 145, 145 내지 150, 150 내지 155, 155 내지 160, 160 내지 165, 165 내지 170, 170 내지 175, 175 내지 180, 180 내지 185, 185 내지 190, 190 내지 195, 또는 195 내지 200개 뉴클레오티드 길이이다. 몇몇 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 200 내지 300, 300, 내지 400, 400 내지 500, 500 내지 600, 600 내지 700, 700 내지 800, 800 내지 900, 900 내지 1,000개 뉴클레오티드 길이이다. 또 다른 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 1,000 내지 2,000, 2,000 내지 3,000, 3,000 내지 4,000, 4,000 내지 5,000, 5,000 내지 6,000, 6,000 내지 7,000, 7,000 내지 8,000, 8,000 내지 9,000, 또는 9,000 내지 10,000개 뉴클레오티드 길이이다. 몇몇 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 본원에 기술된 바와 같은 각막 이상증과 관련된 돌연변이를 포함하는 줄기 세포 게놈의 영역에서 HDR 경로에 의해 상동 재조합을 겪을 수 있다(즉, "각막 이상증 표적 핵산"). 특정 양태에서, 수선 핵산은 *TGFBI, KRT3, KRT12, GSN*, 및 *UBIAD1* 유전자 내에 표적 핵산과 상동 재조합할 수 있다. 특정 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 본원에 기술된 돌연변이 아미노산(예를 들어, Leu132Pro)을 암호화하는 *KRT12* 유전자의 핵산과 상동 재조합할 수 있다. 몇몇 양태에서, 벡터는 다수의 수선 뉴클레오티드 분자를 포함한다.

[0036] 수선 뉴클레오티드 분자는 특이 돌연변이를 함유하는 본원에 기술된 세포의 동정 및 분류를 위한 표지를 추가로 포함할 수 있다. 수선 뉴클레오티드 분자에 포함될 수 있는 예시적인 표지는 형광 표지 및 길이 또는 서열에 의해 동정 가능한 핵산 바코드를 포함한다.

[0037] 추가의 양태에서, 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템 또는 벡터는 적어도 하나의 핵 국재화 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 추가의 양태에서, sgRNA 및 Cas9 뉴클레아제는 동일한 벡터 상에 또는 상이한 벡터 상에 포함된다.

[0038] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 표적 서열을 갖고 유전자 산물을 암호화하는 DNA 분자를 함유하고 발현하는 세포에 도입함을 포함하여 적어도 하나의 유전자 산물의 발현을 변경시키는 방법에 관한 것이다. 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 임의의 적합한 방법을 사용하여 세포에 도입될 수 있다. 몇몇 양태에서, 도입은 배양액에서, 또는 숙주 유기체에서 세포에 본원에 기술된 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 투여함을 포함할 수 있다.

[0039] 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 도입하기 위한 예시적인 방법은 형질감염, 전기천공 및 바이러스-기반 방법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 경우에, 하나 이상의 세포 흡수 시약(cell uptake reagent)은 형질감염 시약이다. 형질감염 시약은, 예를 들면, 중합체 기반(예를 들어, DEAE 덱스트란) 형질감염 시약 및 양이온성 리포솜-매개된 형질감염 시약을 포함한다. 전기천공 방법이 또한 핵산 조작 시약의 흡수를 촉진시키기 위해 사용될 수 있다. 외부 장(external field)을 인가함으로써, 세포에서 변경된 막 전위가 도입되며, 막 전위 순 값(인가 전위 및 정지 전위 차의 합계)이 역치보다 큰 경우, 일시적인 침투 구조가 막에 생성되고 전기천공이 달성된다. 예를 들어, 문헌[Gehl et al., *Acta Physiol. Scand.* 177:437-447 (2003)]을 참조한다. 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 또한 바이러스 형질도입을 통해 세포로 전달될 수 있다. 적합한 바이러스 전달 시스템은 아데노-관련 바이러스(AAV), 레트로바이러스 및 렌티바이러스 전달 시스템을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 바이러스 전달 시스템은 세포가 형질감염에 내성인 경우에 유용하다. 바이러스-매개된 전달 시스템을 사용하는 방법은 핵산 조작 시약을 암호화하는 바이러스 벡터를 제조하고 벡터를 바이러스 입자에 패키징하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 핵산 시약의 또 다른 전달 방법은 리포펙션, 뉴클레오펙션, 현미주입, 유전자총(biolistics), 비로좀(virosome), 리포솜, 면역리포솜, 다가양이온 또는 지질:핵산 접합체, 네이키드 DNA(naked DNA), 인공 비리온, 및 핵산의 시약-강화된 흡수를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또

한, 문헌[Neiwoehner et al., *Nucleic Acids Res.* 42:1341-1353 (2014), 및 미국 특허 제5,049,386호, 제4,946,787호; 및 제4,897,355호, 이들은 모든 목적을 위해, 및 특히 시약 전달 시스템에 관한 모든 교시사항에 대해 전문이 본원에 참고로 포함된다]을 참조한다. 몇몇 양태에서, 도입은 DNA 플라스미드, RNA(예를 들어, 본원에 기술된 벡터의 전사체), 네이키드 핵산, 및 리포솜과 같은 전달 비히클과 착화된 핵산을 포함하는 비-바이러스 벡터 전달 시스템에 의해 수행된다. 전달은 세포(예를 들어, 시험관내 또는 생체외 투여) 또는 표적 조직(예를 들어, 생체내 투여)에 이루어질 수 있다.

[0040] 핵산 변경 이벤트를 겪은 세포(즉, "변경된" 세포)는 임의의 적합한 방법을 사용하여 단리될 수 있다. 몇몇 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자는 선별 마커(selectable marker)를 암호화하는 핵산을 추가로 포함한다. 이러한 양태에서, 수선 뉴클레오티드 분자 숙주 줄기 세포 게놈의 성공적인 상동 재조합은 선별 마커의 통합을 또한 동반한다. 따라서, 이러한 양태에서, 양성 마커가 변경된 세포를 선별하는데 사용된다. 몇몇 양태에서, 선별 마커는 변경된 세포가 세포를 달리 사멸시키는 약물의 존재하에서 생존할 수 있게 한다. 이러한 선별 마커는 네오마이신, 퓨로마이신 또는 히그로마이신 B에 대한 내성을 부여하는 양성 선별 마커를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 선별 마커는 동일한 타입의 세포의 집단 중에서 변경된 세포를 시각적으로 확인할 수 있게 하는 산물일 수 있으며, 세포의 집단 중 일부는 선별 마커를 함유하지 않는다. 이러한 선별 마커의 예는 형광에 의해 시각화될 수 있는 녹색 형광 단백질(GFP); 이의 기질 발광소에 노출되는 경우, 이의 발광에 의해 시각화될 수 있는 루시퍼라제 유전자; 및 이의 기질과 접촉되는 경우, 특징적인 색을 생산하는 β-갈락토시다제(β-gal)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 선별 마커는 당업계에 널리 공지되어 있으며 이들 마커를 암호화하는 핵산 서열은 상업적으로 이용 가능하다(예를 들면, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989] 참조). 형광에 의해 시각화될 수 있는 선별 마커를 사용하는 방법은 형광 활성화 세포 분류(FACS) 기법을 사용하여 추가로 분류될 수 있다. 단리된 조작된 세포가 이식을 위한 세포주를 확립하는데 사용될 수 있다. 단리된 변경된 세포는 안정한 세포주를 생산하기 위해 임의의 적합한 방법을 사용하여 배양할 수 있다.

[0041] 몇몇 양태에서, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 (a) 본원에 기술된 표적 서열과 혼성화되는 sgRNA에 작동적으로 연결된 제1 조절 요소, 및 (b) Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자에 작동적으로 연결된 제2 조절 요소를 포함하며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 시스템의 동일 벡터 또는 상이한 벡터 상에 위치하고, sgRNA는 표적 서열을 표적화하며, Cas9 뉴클레아제는 DNA 분자를 절단한다. 표적 서열은 PAM의 5' 말단에 인접한 16 내지 25개 뉴클레오티드에 상보적인 뉴클레오티드 서열일 수 있다. 본원에서 "인접한(adjacent)"이란, 바로 인접한 뉴클레오티드 서열들 사이에 개재 뉴클레오티드가 없고 바로 인접한 뉴클레오티드 서열들이 서로 1개 뉴클레오티드 내에 있음을 의미하는 "바로 인접한"을 포함하여, 기준 위치의 2 또는 3개 뉴클레오티드 내에 있음을 의미한다. 추가의 양태에서, 세포는 진핵 세포, 또는 포유류 또는 인간 세포이고, 조절 요소는 진핵 조절인자(eukaryotic regulator)이다. 추가의 양태에서, 세포는 본원에 기술된 줄기 세포이다. 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제는 진핵 세포에서의 발현을 위해 코돈-최적화된다.

[0042] 몇몇 양태에서, 제1 조절 요소는 폴리머라제 III 프로모터이다. 몇몇 양태에서, 제2 조절 요소는 폴리머라제 II 프로모터이다. 용어 "조절 요소"는 프로모터, 인핸서, 내부 리포솜 유입 부위(IRES), 및 기타 발현 제어 요소(예를 들어, 전사 종결 신호, 예를 들어 폴리아데닐화 신호 및 폴리-U 서열)를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 조절 요소는, 예를 들면, 문헌[참조; Goeddel, GENE EXPRESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)]에 기술되어 있다. 조절 요소는 여러 타입의 숙주 세포에서 뉴클레오티드 서열의 구성적 발현을 지시하는 것들 및 특정 숙주 세포에서만 뉴클레오티드 서열의 발현을 지시하는 것들(예를 들어, 조직-특이 조절 서열)을 포함한다. 조직-특이 프로모터는 근육, 뉴런, 뼈, 피부, 혈액, 특정 기관(예를 들어, 간, 췌장), 또는 특정 세포 타입(예를 들어, 림프구)과 같은 목적하는 관심 조직에서 주로 발현을 지시할 수 있다. 조절 요소는 또한 측두-의존적(temporal-dependent) 방식으로, 예를 들어 세포-주기 의존적 또는 발달 단계-의존적 방식으로 발현을 지시할 수 있으며, 이것은 조직 또는 세포-타입 특이적일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 몇몇 양태에서, 벡터는 하나 이상의 pol III 프로모터(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 pol I 프로모터), 하나 이상의 pol II 프로모터(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 pol II 프로모터), 하나 이상의 pol I 프로모터(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개, 또는 그 이상의 pol I 프로모터), 또는 이들의 조합을 포함한다. pol III 프로모터의 예는 U6 및 H1 프로모터를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. pol II 프로모터의 예는 레트로바이러스성 라우스 육종 바이러스(RSV) LTR 프로모터(임의로 RSV 인핸서를 가짐), 시토메갈로바이러스(CMV) 프로모터(임의로 CMV 인핸서를 가짐)[예를 들어, 문헌 참조; Boshart et al, Cell, 41:521-530 (1985)], SV40 프로모터, 디하이드로엽산 환원효소 프로모터, β-액틴 프로모터, 포스포글리세롤 키나제(PGK) 프로모터, 및 EF1α 프로모터를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. WPRE; CMV 인핸서;

HTLV-I의 LTR에서의 R-U5' 단편(문헌 [Mol. Cell. Biol., Vol. 8(1), p. 466-472, 1988)]; SV40 인핸서; 및 토끼 β-글로빈의 엑손 2 및 3 사이의 인트론 서열(문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 78(3), p. 1527-31, 1981])과 같은 인핸서 요소가 또한 용어 "조절 요소"에 포함된다.

[0043] 몇몇 양태에서, 본원에 제공된 Cas9 뉴클레아제는 측두 또는 세포-타입 의존적 방식으로 발현을 위해 최적화된 유도성 Cas9 뉴클레아제일 수 있다. 제1 조절 요소는 테트라사이클린-유도성 프로모터, 메탈로티오네인 프로모터; 테트라사이클린-유도성 프로모터, 메티오닌-유도성 프로모터(예를 들어, MET25, MET3 프로모터); 및 갈락토스-유도성 프로모터(GAL1, GAL7 및 GAL10 프로모터)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 Cas9 뉴클레아제에 연결될 수 있는 유도성 프로모터일 수 있다. 다른 적합한 프로모터는 ADH1 및 ADH2 알콜 탈수소효소 프로모터(글루코스에서 억제됨, 글루코스가 고갈되고 에탄올이 만들어지는 경우 유도됨), CUP1 메탈로티오네인 프로모터(Cu^{2+}, Zn^{2+}의 존재하에서 유도됨), PHO5 프로모터, CYC1 프로모터, HIS3 프로모터, PGK 프로모터, GAPDH 프로모터, ADC1 프로모터, TRP1 프로모터, URA3 프로모터, LEU2 프로모터, ENO 프로모터, TP1 프로모터, 및 AOX1 프로모터를 포함한다.

[0044] 발현 벡터의 설계는 형질전환시키고자 하는 숙주 세포의 선택, 목적하는 발현 수준 등과 같은 인자들에 따라 좌우될 수 있음을 당업계의 숙련가들은 인지할 것이다. 벡터는 숙주 세포에 도입되어, 본원에 기술된 바와 같이 핵산에 의해 암호화된, 융합 단백질 또는 펩타이드를 포함한 전사체, 단백질, 또는 펩타이드를 생산한다(예를 들어, 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열(CRISPR) 전사체, 단백질, 효소, 이의 돌연변이 형태, 이의 융합 단백질 등).

[0045] 용어 "벡터"는 이것이 연결되는 또 다른 핵산을 운반시킬 수 있는 핵산 분자를 가리킨다. 벡터는 단일-가닥, 이중-가닥, 또는 부분 이중-가닥인 핵산 분자; 하나 이상의 자유 말단을 포함하거나 자유 말단을 포함하지 않는(예를 들어, 원형) 핵산 분자; DNA, RNA, 또는 이들 둘 다를 포함하는 핵산 분자; 및 당업계에 공지된 폴리뉴클레오티드의 다른 변종을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 벡터의 한 가지 타입은 "플라스미드"이며, 이것은 표준 분자 클로닝 기법에 의해서와 같이 추가의 DNA 단편이 삽입될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 가리킨다. 또 다른 타입의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 바이러스-유래 DNA 또는 RNA 서열은 바이러스(예를 들어, 레트로바이러스, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스, 복제 결함 아데노바이러스, 및 아데노-관련 바이러스)에 패키징하기 위해 벡터에 존재한다. 바이러스 벡터는 또한 숙주 세포로 형질감염을 위해 바이러스에 의해 운반되는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 벡터는 이들이 도입되는 숙주 세포에서 자율 증식할 수 있다(예를 들어, 세균성 복제 기점을 갖는 바이러스 벡터 및 에피솜 포유류 벡터). 다른 벡터들(예를 들어, 비-에피솜 포유류 벡터)은 숙주 세포에 도입시 숙주 세포의 게놈에 통합되며, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 더욱이, 특정 벡터는 이들이 작동적으로-연결되는 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터를 본원에서는 "발현 벡터"라고 한다. 재조합 DNA 기술에서 유용한 공통 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 재조합 발현 벡터는 본 발명의 핵산을 숙주 세포에서 핵산의 발현을 위해 적합한 형태로 포함할 수 있으며, 이것은 재조합 발현 벡터가, 발현을 위해 사용되는 숙주 세포에 기초하여 선택될 수 있고 발현시키고자 하는 핵산 서열에 작동적으로-연결되는 하나 이상의 조절 요소를 포함함을 의미한다. 재조합 발현 벡터 내에서, "작동적으로 연결된"은 관심 뉴클레오티드 서열이 뉴클레오티드 서열의 발현을 가능하게 하는 방식으로 조절 요소(들)에 연결됨을 의미하는 것으로 의도된다(예를 들어, 시험관내 전사/번역 시스템에서 또는 벡터가 숙주 세포에 도입되는 경우 숙주 세포에서). 유리한 벡터는 렌티바이러스 및 아데노-관련 바이러스를 포함하며, 이러한 벡터의 타입들이 또한 특정 타입의 세포를 표적화하기 위해 선택될 수 있다.

[0046] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기한 방법에 의해 대상체의 유전자 산물의 발현을 변경시킴을 포함하여 대상체에서 유전자 돌연변이 또는 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP)와 관련된 질환을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 DNA 분자는 돌연변이 또는 SNP 돌연변이 서열을 포함한다.

[0047] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서 유전자 돌연변이 또는 SNP와 관련된 각막 이상증을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법으로 치료될 수 있는 대상체는 마우스, 랫트, 개, 개코원숭이, 돼지 또는 인간과 같은 포유류 대상체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 양태에서, 대상체는 인간이다. 상기 방법은 적어도 1세, 2세, 3세, 5세, 10세, 15세, 20세, 25세, 30세, 35세, 40세, 45세, 50세, 55세, 60세, 65세, 70세, 75세, 80세, 85세, 90세, 95세 또는 100세 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 대상체는 적어도 하나, 둘, 셋, 또는 네 가지 각막 이상증이 치료된다. 예를 들면, 단일 또는 다중 crRNA 또는 sgRNA는 단일 또는 다중 각막 이상증과 관련된 다수의 돌연변이 또는 SNP 부위에서 또는 선조 돌연변이 또는 SNP 부위에서 뉴클레오티드를 변경시키도록 설계될 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, "각막 이상증"은 눈의 외부층(각막)에서의 유전 질환군 중의 어느 하나를 가리킨다. 예를 들면, 각막 이상증은 각막에서 성분의 쌍방 비정상적인 침착을 특징으로 할 수 있다. 각막 이상증은 다음의 네 가지 IC3D 카테고리의 각막 이상증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(예를 들어 문헌 참조; Weiss et al., Cornea 34(2): 117-59 (2015)): 상피 및 상피하 이상증, 상피-기질 TGFβI 이상증, 기질 이상증 및 내피 이상증. 몇몇 양태에서, 각막 이상증은 상피세포 기저막 이상증(EBMD), 미즈만 각막 이상증(MECD), 티엘-벵케 각막 이상증(TBCD), 격자 각막 이상증(LCD), 과립 각막 이상증(GCD), 및 슈나이더 각막 이상증(SCD)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양태에서, 본원에서 각막 이상증은 MECD를 배제한다.

[0049] 추가의 양태에서, 각막 이상증은 베타-유도된 형질전환 성장 인자(*TGFBI*), 케라틴 3(*KRT3*), 케라틴 12(*KRT12*), *GSN*, 및 UbiA 프레닐전달효소 도메인 함유 1(*UBIAD1*)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 유전자에 위치하는, SNP를 포함한 하나 이상의 돌연변이에 의해 유발된다. 추가의 양태에서, 돌연변이 또는 SNP 부위는 본원에 나타낸 바와 같이 돌연변이 단백질에서 돌연변이 아미노산을 암호화함을 야기한다. 추가의 양태에서, 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 (i) 예를 들면, 단백질 수탁 번호 Q15582의 TGFBI에서 Leu509Arg, Arg666Ser, Gly623Asp, Arg555Gln, Arg124Cys, Val505Asp, Ile522Asn, Leu569Arg, His572Arg, Arg496Trp, Pro501Thr, Arg514Pro, Phe515Leu, Leu518Pro, Leu518Arg, Leu527Arg, Thr538Pro, Thr538Arg, Val539Asp, Phe540del, Phe540Ser, Asn544Ser, Ala546Thr, Ala546Asp, Phe547Ser, Pro551Gln, Leu558Pro, His572del, Gly594Val, Val613del, Val613Gly, Met619Lys, Ala620Asp, Asn622His, Asn622Lys, Asn622Lys, Gly623Arg, Gly623Asp, Val624_Val625del, Val624Met, Val625Asp, His626Arg, His626Pro, Val627SerfsX44, Thr629_Asn630insAsnValPro, Val631Asp, Arg666Ser, Arg555Trp, Arg124Ser, Asp123delins, Arg124His, Arg124Leu, Leu509Pro, Leu103_Ser104del, Val113Ile, Asp123His, Arg124Leu, 및/또는 Thr125_Glu126del에 상응하는 돌연변이를 포함하는 돌연변이 TGFBI 단백질; (ii) 예를 들면, 단백질 수탁 번호 P12035 또는 NP_476429.2의 케라틴 3 단백질에서 Glu498Val, Arg503Pro, 및/또는 Glu509Lys에 상응하는 돌연변이를 포함하는 돌연변이 KRT3 단백질; (iii) 예를 들면, 단백질 수탁 번호 Q99456.1 또는 NP_000214.1의 KRT12에서 Met129Thr, Met129Val, Gln130Pro, Leu132Pro, Leu132Va, Leu132His, Asn133Lys, Arg135Gly, Arg135Ile, Arg135Thr, Arg135Ser, Ala137Pro, Leu140Arg, Val143Leu, Val143Leu, Lle391_Leu399dup, Ile 426Val, Ile 426Ser, Tyr429Asp, Tyr429Cys, Arg430Pro, 및/또는 Leu433Arg를 갖는 돌연변이 KRT12 단백질; (iv) 예를 들면, 단백질 수탁 번호 P06396의 GSN에서 Asp214Tyr을 갖는 돌연변이 GSN 단백질; 및 (v) 예를 들면, 단백질 수탁 번호 Q9Y5Z9의 UBIAD1에서 Ala97Thr, Gly98Ser, Asn102Ser, Asp112Asn, Asp112Gly, Asp118Gly, Arg119Gly, Leu121Val, Leu121Phe, Val122Glu, Val122Gly, Ser171Pro, Tyr174Cys, Thr175Ile, Gly177Arg, Lys181Arg, Gly186Arg, Leu188His, Asn232Ser, Asn233His, Asp236Glu, 및/또는 Asp240Asn에 상응하는 돌연변이를 포함하는 돌연변이 UBIAD1 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 돌연변이 단백질을 암호화한다. 예를 들면, 돌연변이 또는 SNP 부위를 포함하는 돌연변이 서열은 단백질 수탁 번호 Q15582의 아미노산 위치 509에 상응하는 아미노산 위치에서 Leu를 Arg로 대체함으로써 돌연변이된 돌연변이 TGFBI 단백질의 적어도 일부를 암호화한다. 이러한 경우에, 돌연변이 또는 SNP 부위에서의 돌연변이가 단백질 수탁 번호 Q15582의 아미노산 위치 509에 상응하는 아미노산 위치에서 돌연변이 아미노산을 암호화할 책임이 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 인간 단백질에서 특정 돌연변이"에 상응하는" 돌연변이는 인간 단백질의 특정 돌연변이의 상응하는 부위에서 발생하는 상이한 종에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 또한 본원에서 사용되는 바와 같이, 돌연변이 단백질이, 예를 들면, Leu509Arg의 특정 돌연변이체를 포함하는 것으로 기술된 경우, 이러한 돌연변이 단백질은 관련 인간 단백질에서, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같이 단백질 수탁 번호 Q15582의 TGFBI 단백질에서 특정 돌연변이체에 상응하는 돌연변이체 부위에서 발생하는 임의의 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0050] 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 돌연변이체는 KRT12 단백질에서의 임의의 돌연변이체를 배제한다. 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 돌연변이체는 예를 들면, 단백질 수탁 번호 Q99456.1의 KRT12에서 Leu132Pro에 상응하는 돌연변이를 배제한다. 추가의 양태에서, 본원에 기술된 돌연변이 또는 SNP는 *KRT12* 유전자에서 발생하는 임의의 SNP를 배제한다. 추가의 양태에서, 본원에 기술된 돌연변이 또는 SNP는 KRT12 단백질에서 Leu132Pro 돌연변이를 야기하는 임의의 SNP를 배제한다. 돌연변이 또는 SNP는 KRT12 단백질에서 Leu132Pro 돌연변이를 야기하는 PAM 부위(AAG>AGG)에서의 SNP를 추가로 배제할 수 있다.

[0051] 몇몇 양태에서, 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 시스템 및 이를 사용하는 방법은 다수의 SNP 부위 또는 선조 SNP에서 돌연변이 서열을 변경시킬 수 있다. 이러한 방법은 도 15-16에 나타낸 바와 같이 측면 PAM을 사용할 것이다. 추가의 양태에서, 본원에 기술된 돌연변이 서열은 적어도 하나, 둘, 셋, 넷 또는 그 이상의 SNP 부위를 포함할 수 있으며, 본원에 기술된 방법은 SNP 부위 중의 적어도 하나, 둘, 셋, 넷 또는 그 이상과 관련된 유

전자 산물의 발현을 변경시킨다. 예를 들면, 본원에 기술된 방법은 R514P 및 L518R 둘 다에서 돌연변이 TGFBI 단백질, 또는 R135T 및 L132P 둘 다에서 KRT12 단백질의 발현을 변경시킬 수 있다. 몇몇 양태에서, sgRNA는 돌연변이 대립유전자에 특이적인 PAM 부위에 인접한 sgRNA와 협력하여 야생형 및 돌연변이 대립유전자 둘 다에 공통인 측면 인트론에 위치하는 PAM 부위에 인접한 표적 서열을 포함할 수 있다.

[0052] 인간 게놈은 본래 이배체이며; 남성에서 X 및 Y 염색체를 제외한 모든 염색체는 한 쌍으로 유전되며, 하나는 남성으로부터 오고 다른 하나는 여성으로부터 온다. 수 천 개의 염기 쌍보다 큰 인접 DNA 서열의 스트레치를 추구하는 경우, 유전의 결정은 DNA의 이러한 블럭이 어느 부모로부터 비롯되는지를 이해하는데 중요하다. 게다가, 대부분의 SNP는 이형접합성으로, 즉, 남성 또는 여성 중의 어느 하나로부터 물려받은 인간 게놈 내에 존재한다. 단상형-분해된 게놈 서열을 생산하려는 시도로 보다 긴 리드 염기분석 기술, 즉, 단상형 페이싱(haplotype phasing)이 사용되었다. 따라서, 50 kbs보다 긴 DNA의 특정 스트레치의 게놈 서열을 조사할 때, 단상형 페이싱된 서열 분석이 쌍을 이루는 염색체 중의 어떤 것이 관심 서열을 지니는지를 결정하는데 사용될 수 있다. 보다 긴 페이싱된 서열분석 리드(Longer phased sequencing read)가, 관심 SNP가 본원에 기술된 CRISPR/Cas9 유전자 편집 시스템을 위한 표적으로서 적합한지를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0053] 하나의 측면에서, 본원에 기술된 방법은 질환-유발 돌연변이 또는 SNP를 침묵시키는 것으로 확인된 질환-유발 돌연변이 또는 SNP 중의 어느 한 면에서 표적화 가능한 돌연변이 또는 SNP를 확인함을 포함한다. 몇몇 양태에서, DNA의 블럭은 페이싱된 서열분석 실험에서 확인된다. 몇몇 양태에서, 관심 돌연변이 또는 SNP는 CRISPR/Cas9 시스템에 적합한 기질이 아니며, CRISPR/Cas9 절단에 적합한 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 양 측에서의 돌연변이 또는 SNP를 확인하는 것은 질환-유발 돌연변이 또는 SNP를 포함하는 DNA의 단편을 제거할 수 있게 한다. 몇몇 양태에서, 리드 길이는 문헌[Weisenfeld NI, Kumar V, Shah P, Church DM, Jaffe DB. Direct determination of diploid genome sequences. *Genome research*. 2017; 27(5):757-767, 이것은 전문이 본원에 참고로 포함된다]에 기재된 기술을 사용함으로써 보다 긴 인접 리드 및 단상형 페이싱된 게놈을 수득하도록 증가될 수 있다.

[0054] 본원에 제공된 방법의 몇몇 양태에서, 치료법을 사용하여 질환 또는 병태(예를 들어, 각막 이상증)에 대해 양성 치료 반응을 제공한다. "양성 치료 반응"이란 질환 또는 병태의 개선, 및/또는 질환 또는 병태와 관련된 증상의 개선으로 의도된다. 당해 치료방법의 치료학적 효과는 임의의 적합한 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 몇몇 양태에서, 각막에 단백질 침착을 수반하는 각막 이상증의 경우에, 치료는 대조군(예를 들어, 치료 전 단백질 침착의 양)에 비해 치료 후 대상체의 각막에서의 단백질 침착의 감소에 의해 평가된다. 특정 양태에서, 당해 방법은 치료를 받기 전 각막에 비해 대상체에서 각막 단백질 침착의 양을 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%까지 감소시킨다. 각막 혼탁이 또한 당해 방법을 사용하여 치료학적 효과를 평가하는데 사용될 수 있다. 게다가, 몇몇 양태에서, 치료는 시각 기능에 의해 평가된다. 대상체에서 시각 기능의 평가는 비교정 시력(UCVA), 최대 교정 시력(BCVA) 및 명도 시력 검사(BAT)의 평가를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 임의의 적합한 검사를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Awaad et al., Am J Ophthalmol. 145(4): 656-661 (2008)] 및 [Sharhan et al., *Br J Ophthalmol* 84:837-841 (2000)]을 참조하며, 이것은 모든 목적을 위해, 및 특히 시력을 평가하기 위한 표준과 관련된 모든 교시사항에 대해 전문이 참고로 포함된다. 특정 양태에서, 대상체의 시력은 치료를 받기 전과 비교하여 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%까지 개선된다.

[0055] 몇몇 양태에서, 대상체에서 SNP와 관련된 각막 이상증을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법은 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 투여함을 포함할 수 있다. 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 유리하거나 목적하는 결과를 가져오기에 충분한 제제의 양을 가리킨다. 치료학적 유효량은 다음 중의 하나 이상에 따라 달라질 수 있다: 대상체 및 치료되는 질환 상태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등, 이것은 당업계의 통상의 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 용어는 또한 본원에 기술된 이미징 방법 중의 어느 하나에 의한 검출을 위해 이미지를 제공하는 용량에도 적용된다. 구체적인 용량은 다음 중의 하나 이상에 따라 달라질 수 있다: 선택된 특정 제제, 뒤따르는 복용 섭생, 다른 화합물과 병용하여 투여되는지의 여부, 투여 시기, 이미지화시키고자 하는 조직, 및 이것이 운반되는 물리적 전달 시스템.

[0056] 본원에 기술된 조작된 CRISPR/Cas9 시스템은 (i) 본원에 기술된 Cas9 뉴클레아제를 암호화하는 뉴클레오티드 분자, 및 (ii) 본원에 기술된 sgRNA를 포함하는 적어도 하나의 벡터를 포함할 수 있다. sgRNA는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)의 5'-말단에 인접한 표적 서열을 포함할 수 있고/있거나, PAM의 5' 말단에 인접한 제2 표적 서열에 상보적인 제1 표적 서열에 혼성화될 수 있다. 몇몇 양태에서, 표적 서열 또는 PAM은 SNP 부위를 포함한

다. 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제 및 sgRNA는 자연적으로 함께 발생하지 않는다. 몇몇 양태에서, Cas9 뉴클레아제에 의한 DNA 절단은, 가이드 RNA 분자와 표적 DNA 간의 서열-특이적 어닐링 이외에, 가이드 RNA 결합 부위의 3'에 바로 있는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)의 존재를 필요로 한다. 이러한 PAM 부위의 서열은 사용되는 Cas9 뉴클레아제에 특이적이다. 추가의 양태에서, PAM은 SNP 부위를 포함한다. 추가의 양태에서, PAM은 NGG 및 NNGRRT로 이루어진 그룹으로부터 선택된 PAM으로 이루어지며, 여기서 N은 A, T, G, 및 C 중의 어느 하나이고, R은 A 또는 G이다. 추가의 양태에서, 투여는, 예를 들면, 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막(예를 들어, 각막 기질)에 주사함으로써 및/또는 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 표적 서열을 갖는 DNA 분자를 함유하고 발현하는 세포에 도입함으로써 조작된 CRISPR/Cas9 시스템을 대상체의 각막(예를 들어, 각막 기질)에 도입함을 포함한다.

[0057] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 대상체로부터 각막 이상증 표적 핵산에 핵산 돌연변이를 포함하는 다수의 줄기 세포를 수득하는 단계; (b) 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 줄기 세포에서 핵산 돌연변이를 조작하여 핵산 돌연변이를 교정함으로써, 하나 이상의 조작된 줄기 세포를 형성하는 단계; (c) 하나 이상의 조작된 줄기 세포를 단리하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 조작된 줄기 세포를 대상체에 이식하는 단계를 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 각막 이상증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 줄기 세포에서 핵산 돌연변이를 조작하는 단계는 본원에 기술된 바와 같이 유전자 산물의 발현을 변경시키거나 대상체에서 SNP와 관련된 질환을 예방, 개선, 또는 치료하는 방법 중의 어느 하나를 수행함을 포함한다.

[0058] 당해 방법은 다수의 줄기 세포를 수득함을 포함할 수 있다. 임의의 적합한 줄기 세포가 치료하고자 하는 각막 이상증의 타입에 따라 당해 방법을 위해 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 줄기 세포는 이종 공여자로부터 수득된다. 이러한 양태에서, 이종 공여자 및 치료하고자 하는 대상체의 줄기 세포는 공여자-수용자 조직적합성이다. 특정 양태에서, 자가조직 줄기 세포는 각막 이상증의 치료를 필요로 하는 대상체로부터 수득된다. 수득된 줄기 세포는 치료하고자 하는 특정 각막 이상증과 관련된 유전자에 돌연변이를 지닌다(예를 들어, 상기 논의된 바와 같이, 상피-기질 이상증을 갖는 대상체의 TGFBI에 돌연변이를 갖는 줄기 세포). 적합한 줄기 세포는 치수(dental pulp) 줄기 세포, 모낭 줄기 세포, 간엽 줄기 세포, 탯줄 줄기 세포, 배아 줄기 세포, 경구 점막 상피 줄기 세포 및 변연 상피 줄기 세포를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0059] 몇몇 양태에서, 다수의 줄기 세포는 변연 상피 줄기 세포를 포함한다. 변연 상피 줄기 세포(LESC)는 각막의 변연부에 위치하며 각막 표면의 유지 및 보수를 책임진다. 특정 작동 이론에 결부됨이 없이, LESC는 줄기 세포 혼주물(pool), 및 딸 조기 일과성 증폭 세포(eTAC)를 재증식시키기 위해 줄기 세포 니치(niche)에 남아있는 줄기 세포를 생산하는 비대칭 세포 분열을 겪는 것으로 믿어진다. 이러한 보다 분화된 eTAC는 줄기 세포 니치로부터 제거되며 분열하여 일과성 증폭 세포(TAC)를 추가로 생산하여, 결국 최종 분화된 세포(DC)를 야기한다. LESC는, 예를 들면, 대상체 눈으로부터 생검을 채취함으로써 수득될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Pellegrini et al., *Lancet* 349: 990-993 (1997)]을 참조한다. 번역 생검으로부터 수득된 LESC는 형광 활성화 세포 분류(FACS) 및 원심분리 기술을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 기술을 사용하여 당해 방법에서 사용하기 위해 단리되고 분류될 수 있다. LESC는 줄기 세포 관련 마커의 양성 발현 및 및 분화 마커의 음성 발현을 사용하여 생검으로부터 분류될 수 있다. 양성 줄기 세포 마커는 전사 인자 p63, ABCG2, C/EBPδ 및 Bmi-1을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 음성 각막 특이 마커는 시토케라틴 3(CK3), 시토케라틴 12(CK12), 코넥신 43, 및 인볼루크린을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 양태에서, 다수의 줄기 세포는 p63, ABCG2 또는 이의 조합의 발현에 대해 양성이다. 특정 양태에서, 다수의 줄기 세포 중의 적어도 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 86%. 88%. 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 세포가 p63, ABCG2, C/EBPδ 및 Bmi-1 또는 이들의 조합을 발현한다. 몇몇 양태에서, 다수의 줄기 세포는 CK3, CK12, 코넥신 43, 인볼루크린 또는 이들의 조합의 발현에 대해 음성이다. 특정 양태에서, 다수의 줄기 세포 중의 적어도 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 86%. 88%. 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 세포가 CK12, 코넥신 43, 인볼루크린 또는 이들의 조합을 발현하지 않는다. LESC를 위해 유용한 또 다른 마커는, 예를 들면, 문헌[Takacs et al., *Cytometry A* 75: 54-66 (2009)]에 기술되어 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위해, 및 특히 LESC 마커에 관한 모든 교시사항에 대해 전문이 참고로 포함된다. 세포 크기 및 높은 핵 대 세포질 비와 같은 줄기 세포 특징이 또한 LESC의 동정을 돕기 위해 사용될 수 있다.

[0060] LESC 이외에, 대상체의 각막으로부터 단리된 또 다른 줄기 세포가 또한 당해 방법에 사용될 수 있다. 예시적인 각막 줄기 세포는 기질 줄기 세포, 기질 섬유아세포-유사 세포, 기질 간엽 세포, 신경관 유래 각막 줄기 세포, 및 추정 내피 줄기 세포를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0061] 몇몇 양태에서, 당해 방법에서 사용되는 세포는 대상체의 각막으로부터 단리된 기질 줄기 세포이다. 기질 줄기

세포는 문헌[Funderburgh et al., *FASEB* J 19: 1371-1373 (2005)]; [Yoshida et al., Invest *Ophtalmol Vis* Sci 46: 1653-1658 (2005)]; [Du et al. *Stem Cells* 1266-1275 (2005)]; [Dravida et al., *Brain Res Dev Brain Res* 160:239-251 (2005)]; 및 [Polisetty et al. *Mol Vis* 14: 431-442 (2008)]에 기술된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 방법을 사용하여 단리될 수 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위해, 및 특히 다양한 기질 줄기 세포의 단리 및 배양에 관한 모든 교시사항에 대해 전문이 참고로 포함된다.

[0062] 이러한 기질 줄기 세포를 특징지우는 마커는 Bmi-1, Kit, Notch-1, Six2, Pax6, ABCG2, Spag10, 및 p62/OSIL을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 양태에서, 다수의 줄기 세포 중의 적어도 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 86%. 88%. 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 세포가 Bmi-1, Kit, Notch-1, Six2, Pax6, ABCG2, Spag10, 또는 p62/OSIL 또는 이들의 조합을 발현한다. 특정 양태에서, 기질 줄기 세포는 CD31, SSEA-4, CD73, CD105에 대해 양성이고 CD34, CD45, CD123, CD133, CD14, CD106 및 HLA-DR에 대해 음성이다. 특정 양태에서, 다수의 줄기 세포 중의 적어도 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 86%. 88%. 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 세포가 CD31, SSEA-4, CD73, CD105에 대해 양성이고 CD34, CD45, CD123, CD133, CD14, CD106 및 HLA-DR에 대해 음성이다. 또 다른 양태에서, 기질 줄기 세포는 CD105, CD106, CD54, CD166, CD90, CD29, CD71, Pax6에 대해 양성이고 SSEA-1, Tra1-81, Tra1-61, CD31, CD45, CD11a, CD11c, CD14, CD138, Flk1, Flt1, 및 VE-카데린에 대해 음성이다. 특정 양태에서, 다수의 줄기 세포 중의 적어도 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 86%. 88%. 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 세포는 CD105, CD106, CD54, CD166, CD90, CD29, CD71, Pax6에 대해 양성이고 SSEA-1, Tra1-81, Tra1-61, CD31, CD45, CD11a, CD11c, CD14, CD138, Flk1, Flt1, 및 VE-카데린에 대해 음성이다.

[0063] 특정 양태에서, 당해 방법에 사용되는 세포는 대상체의 각막으로부터 단리된 내피 줄기 세포이다. 이러한 줄기 세포를 단리하는 방법은, 예를 들어, 문헌[Engelmann et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1656-1662 (1988)]에 기술되어 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위해, 및 특히 각막 내피 줄기 세포의 단리와 배양에 관한 모든 교시사항에 대해 전문이 참고로 포함된다.

[0064] 단리 후, 다수의 줄기 세포(예를 들어, LESC)는 안정한 세포주를 생산하기 위해 임의의 적합한 방법을 사용하여 배양될 수 있다. 예를 들면, 배양물은 배양보조 세포(feeder cell)로서의 섬유아세포(예를 들어, 3T3)의 존재 또는 부재하에서 유지될 수 있다. 또 다른 경우에, 인간 양막 상피 세포 또는 인간 배아 섬유아세포가 배양물을 위한 배양보조 층으로서 사용된다. LESC의 배양을 위해 적합한 기술은 문헌[Takacs et al. *Cytometry A* 75: 54-66 (2009)], [Shortt et al., *Surv Opthalmol Vis Sci* 52: 483-502 (2007)]; 및 [Cauchi et al. *Am J Ophthalmol* 146: 251-259 (2008)]에 추가로 기술되어 있으며, 상기 문헌은 모든 목적을 위해, 및 특히 LESC의 배양에 관한 모든 교시사항에 대해 전문이 참고로 포함된다.

[0065] 다수의 줄기 세포의 단리 후, 다수의 줄기 세포 중의 하나 이상의 줄기 세포에서의 핵산 돌연변이를 본원에 기술된 방법에 의해 조작 또는 변경시켜 각막 이상증 표적 핵산에서 핵산 돌연변이를 교정한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "각막 이상증 표적 핵산"은 본원에 기술된 각막 이상증 중의 하나 이상과 관련된 돌연변이를 포함하는 핵산을 가리킨다.

[0066] 조작되는 줄기 세포는 개별 단리된 줄기 세포 또는 단리된 줄기 세포로부터 확립된 줄기 세포주로부터의 줄기 세포를 포함한다. 임의의 적합한 유전자 조작 방법이 줄기 세포에서 핵산 돌연변이를 교정하는데 사용될 수 있다.

[0067] 또 다른 측면에서, 각막 이상증의 치료를 위한 CRISPR/Cas9 시스템을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 몇몇 양태에서, 키트는 본원에 기술된 하나 이상의 sgRNA, Cas9 뉴클레아제 및 본원에 기술된 바와 같이 수선하고자 하는 돌연변이의 야생형 대립유전자를 포함하는 수선 뉴클레오티드 분자를 포함한다. 몇몇 양태에서, 키트는 또한 세포에 의한 핵산 조작의 활용을 촉진시키는 제제, 예를 들면, 형질감염제 또는 전기천공 버퍼를 포함한다. 몇몇 양태에서, 본원에 제공된 본 발명의 키트는 줄기 세포의 검출 또는 단리를 위한 하나 이상의 시약, 예를 들면, FACS와 함께 사용될 수 있는 하나 이상의 양성 줄기 세포 마커에 대한 표지된 항체를 포함한다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본 발명은 예를 들면, 각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한, 질환-유발 돌연변이 또는 SNP를 침묵시키기 위해 CRISPR/Cas9 시스템을 위한 적어도 두 개의 sgRNA를 포함하는 sgRNA 쌍, 및 sgRNA 쌍을 포함하는 키트에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, sgRNA 쌍은 *TGFBI* 유전자에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP를 침묵시키기 위한 것이다. sgRNA 쌍은 *TGFBI* 유전자에서, 예를 들면, 질환-유발 돌연변이 또는 SNP와 시스에서의 인트론에서 선조 돌연변이 또는 SNP를 생성하는 PAM에 대한 가이드 서열을 포함하는 sgRNA를

포함한다. 추가의 양태에서, sgRNA 쌍은 *TGFBI* 유전자의 인트론 영역에 선조 SNP를 생성하는 PAM를 위한 공통 가이드 서열을 포함하는 sgRNA를 포함한다.

[0069] 몇몇 양태에서, 본 발명은 CRISPR/Cas9 시스템을 위해 설계된 sgRNA 쌍에 관한 것이며, sgRNA 쌍은 (i) (a) 시스에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 3'-말단 측에 제1 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)를 생성하는 돌연변이 또는 단일-뉴클레오티드 다형태(SNP)를 위한 제1 crRNA 서열, 및 (b) tracrRNA 서열을 포함하는 제1 sgRNA (여기서 제1 crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 자연적으로 함께 발생하지 않는다); (ii) (a) 시스에서 질환-유발 돌연변이 또는 SNP의 5'-말단 측에 제2 PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP를 위한 제2 crRNA 가이드 서열, (b) tracrRNA 서열을 포함하는 제2 sgRNA(여기서, 제2 crRNA 서열 및 tracrRNA 서열은 자연적으로 함께 발생하지 않는다)를 포함한다.

[0070] 추가의 양태에서, CRISPR/Cas9 시스템은 각막 이상증을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 것이다. PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP는 *TGFBI* 유전자에 존재할 수 있다. 추가의 양태에서, PAM을 생성하는 돌연변이 또는 SNP는 PAM은 *TGFBI* 유전자의 인트론에 존재한다. 추가의 양태에서, 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나는 도 19 내지 35에 열거된 서열로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고/하거나; 제1 및 제2 crRNA 서열 중의 적어도 하나는 표 2에 열거된 서열로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0071] **실시예** 하기 실시예는 본 발명의 다양한 양태를 예시하기 위해 제시된다. 이러한 실시예는 독점적인 양태들을 나타내지 않으며 나타내고자 의도되지 않는 것으로 이해된다; 이러한 실시예는 단지 본 발명의 실행을 예시하기 위한 것이다.

[0072] **돌연변이 분석:** 다양한 각막 이상증과 관련된 돌연변이를 어느 것이 단지 미스센스 돌연변이 또는 인-프레임 인델(in-frame indel)인지를 알아내기 위해 분석하였다. 이러한 분석은 대다수의 K12 및 TGFBI 질환에 대해, 넌센스 또는 프레임시프팅 인델 돌연변이는 질환과 관련되지 않음을 나타낸다. 게다가, 진유전체 변이체 데이터베이스의 분석은 이러한 유전자에서 발견되는 어떠한 자연 발생적 넌센스, 프레임시프팅 인델 또는 스플라이스 부위도 이들 개체에서 질환과 관련되는 것으로 보고되지 않았음을 확인시켜 주었다.

[0073] 돌연변이 분석에서 하기 각막-이상증 유전자가 표적화된 뉴클레아제 유전자 요법에 적합한 것으로 드러났다(표 1).

[0074] [표 1] CRISPR/Cas9 매개된 접근법에 적합한 유전자 및 이들의 관련 각막 이상증.

유전자	관련 각막 이상증
TGFBI	아벨리노 각막 이상증
	Reis-Bücklers 각막 이상증
	Thiel-Behnke 각막 이상증
	그레이슨-빌브란트 각막 이상증
	격자 각막 이상증 I & II
	과립 각막 이상증 I, II & III
	상피세포 기저막 이상증
KRT3	Meesemann 상피 각막 이상증
KRT12	Meesemann 상피 각막 이상증
UBIAD1	슈나이더 각막 이상증

[0075]

[0076] 적합한 각막 이상증 유전자의 조사는 PAM-특이 접근법 또는 가이드 대립유전자-특이 접근법에 의해 표적화 가능한 돌연변이의 수를 알아내기 위해 이러한 보고에 대해 수행되었다. PAM-특이 접근법은 신규한 PAM를 생성하기 위해 질환 유발 SNP를 필요로 하는 반면, 대립유전자 특이 접근법은 질환 유발 SNP를 함유하는 가이드의 설계를 수반한다. >10%의 작은 대립유전자 빈도(MAF)로 신규한 PAM을 생성하는 *TGFBI*에서의 모든 비-질환 유발 SNP를 Benchlign의 온라인 게놈-편집 설계 도구에 의해 동정하고 분석하였다. >10%의 MAF를 갖는 SNP의 선택은 신규한 PAM을 야기하는 SNP가 질환 유발 돌연변이와 시스에서 발견될 합리적인 기회를 제공할 수 있다. 질환 유발 돌연변이와 "시스에" 있다는 것은 질환-유발 돌연변이와 동일한 DNA 또는 염색체 분자 상에 있음을 가리킨다. 신규한 PAM을 야기하는 SNP는, 예를 들면, 질환-유발 돌연변이와 시스에서 *TGFBI* 유전자의 인트론 또는 엑손에서 발견될 수 있다. *TGFBI* 내의 모든 변이체를 신규한 PAM이 생성되는지를 알아내기 위해 분석하였다(표 2).

[0077] [표 2] >10%의 MAF를 갖는 신규한 PAM을 야기하는 *TGFBI* 내의 변이체. 신규한 PAM은 필요한 변이체를 적색으로 표시하여 나타내어져 있다.

염영		번호	위치	염영 게시 동조 염색체 5	염영 말단 동조 염색체 5	변이체 동조 염색체 5	SNP	변이체	신규한 PAM (필요한 변이체를 적색으로)	가이드 서열	가닥	MAF	집단 유전학					
													모든 계체	아프리카인	미국인	동아시아인	유럽인	남아시아인
염손		1		136,028,895	136,029,189													
인트론	1	1	인트론 변이체, 염손, 2로부	136 029 190	136 033 762	136,032,206-136,032,306	rs756462	T/C	ccc	GAATCCATGTAAGGATCTAG	-	0.31	T: 69% C:	T: 56% C:	T: 63% C:	T: 64% C:	T: 79% C:	T: 85% C:

[0078]

[0079]

터 1507bp 떨어짐																				
혈손	2	136,033,763	136,033,861																	
인트론	2 내지 3	인트론 변이체, 혈손 3으로 부터 1945bp 떨어짐	136,033,862	136,044,057	136,042,063-136,042,163	rs1980972	A/C	atccca	CAGGGCT GTATTAC TGGGGC	-	0.43	A: 43 % C: 57 %	A: 26 % C: 74 %	A: 42 % C: 58 %	A: 51 % C: 49 %	A: 52 % C: 48 %	A: 49 % C: 51 %		
		인트론 변이체, 혈손 3으로 부터 1945bp 떨어짐				rs1980972	A/C	ccca	CAGGGCT GTATTAC TGGGGC	-	0.43	A: 43 % C: 57 %	A: 26 % C: 74 %	A: 42 % C: 58 %	A: 51 % C: 49 %	A: 52 % C: 48 %	A: 49 % C: 51 %		
		인트론 변이체, 혈손 3으로 부터 1945bp 떨어짐				rs1980972	A/C	cccc	AGGGCT GTATTAC TGGGGCT	-	0.43	A: 43 % C: 57 %	A: 26 % C: 74 %	A: 42 % C: 58 %	A: 51 % C: 49 %	A: 52 % C: 48 %	A: 49 % C: 51 %		
		인트론 변이체, 혈손 3으로 부터 966bp 떨어짐	136,044,058	136,043,042-136,043,142		rs3805700	A/G	aggATTCATA TAGAAG AAAGGA A		+	0.41	A: 59 % G: 41 %	A: 40 % G: 60 %	A: 66 % G: 34 %	A: 63 % G: 37 %	A: 72 % G:28%	A: 63 % G:37%		
혈손	3	136,044,122	136,044,122																	
인트론	3 내	136,046,334	136,044,123																	

[0080]

| 지4 | | |

[0081]

로부터 268bp 떨어짐																		
인트론 변이체, 로부터 268bp 떨어짐		rs2073509	T/G	ggg	TGTGTGG CTGCAGC AGCACA	+	0.4	G:4 0%	T:6 0% G:4 0%	T: 39 % G: 61 %	G: 37 %	G: 34 %	G:2 6%	G:3 7%				
인트론 변이체, 로부터 268bp 떨어짐		rs2073509	T/G	cagg gt	GGTGTGT GGCTGCA GCAGCA	+	0.4	T:6 0% G:4 0%	T:6 0% G:4 0%	T: 39 % G: 61 %	T: 63 % G: 37 %	T: 66 % G: 34 %	T: 74 % G:2 6%	T: 63 % G:3 7%				
인트론 변이체, 로부터 784bp 떨어짐		rs207351	T/C	cct	GGAGAG GAGCTTA GACAGC G	-	0.4	T: 60 % C:4 0%	T: 60 % C:4 0%	T: 39 % C: 61 %	T: 63 % C: 37 %	T: 66 % C: 34 %	T: 74 % C: 26 %	T: 63 % C: 37 %				
인트론 변이체, 엑손 7으로 부터 685bp		rs916951	A/G	cgg	GTAATAG CAAAGG CTCAGGG	+	0.37 (G)	A: 63 % G: 37 %	A: 63 % G: 37 %	A: 95 % G: 5%	A: 53 % G: 47 %	A: 58 % G: G:4 2%	A: 49 % G: 51 %	A: 50 % G:5 0%				
엑손	7														136,049,439	136,049,580		
인트론 7번째 엑손 8	7	rs113755	T/C	actct g	ATCCGCC CACCTTG TCCTCC	-	0.37	T: 63 % C: 37 %	T: 64 % C: 36 %	T: 52 % C: 48 %	T: 64 % C: 36 %	T: 66 % C: 34 %	T: 74 % C: 26 %	T: 63 % C: 37 %	136,049,581	136,052,906	136,050,039-136,050,139	
유사한 변이체, 단백질 위치 327	8	rs105412	A/G	TGG	CATCGTT GCGGGG CTGTCTG	+	0.39	A: 61 % G: 39 %	A: 46 % G: 54 %	A: 64 % G: 36 %	A: 64 % G: 36 %	A: 66 % G: 34 %	A: 74 % G: 26 %	A: 63 % G: 37 %	136,052,907	136,053,119	136,052,924-136,053,053,024	
엑손	8																	

인트론	8 내지 9	인트론 변이체, 엑손 9로부터 207bp	136,053,120	136,053,942	136,053,686-136,053,786	rs6889640	C/A	actctc	CCAGTCAGGAGGAGAGG	-	0.37	A: 37% C: 63%	A: 54% C: 46%	A: 24% C: 76%	A: 34% C: 66%	A: 26% C: 74%	A: 37% C: 63%
엑손	9		136,053,943	136,054,080													
인트론	9 내지 10		136,054,081	136,054,715													
엑손	10		136,054,716	136,054,861													
인트론	10 내지 11	인트론 변이체, 엑손 11로부터 143 bp	136,054,862	136,055,679	136,055,587-136,055,687	rs6860369	A/G	ggg	CAAATCAGGAGGCCCCTCGT	+	0.4	A: 60% G: 40%	A: 33% G:67%	A: 75% G: 25%	A: 66% G: 34%	A: 74% G: 26%	A: 63% G: 37%
엑손	11		136,055,680	136,055,816													
인트론	11 내지 12		136,055,817	136,056,664													
엑손	12		136,056,665	136,056,795													
인트론	12 내지	인트론 변이체,	136,056,796	136,059,089	136,057,458-136,057,558	rs6871571	A/G	ttgaat	TGCAGCCTGTGTTGGGAGGA	+	0.42	A: 58% G:	A: 33% G:	A: 63% G:	A: 66%	A: 74% G:	A: 63% G:

[0082]

[0083]

엑손 12로부터 713bp		136,059,090	136,059,214															
인트론	엑손	13	13															
	인트론	1 3 내지 1 4	인트론 변이체, 엑손 13으로부터 530bp	136,059,694-136,059,794	rs6893691	A/G	cgg	AATCTCC CTGGCTG CACCTG	+	0.39	42 %	67 %	37 %	G:34%	26 %	37 %		
			인트론 변이체, 엑손 13으로부터 640bp	136,059,804-136,059,904	rs1990199	G/C	cca	TGCATAT CTTCCTA TGCTCC	-	0.39	C: 61 % G: 39 %	C: 89 % G: 11 %	A: 51 % G: 49 %	A: 43 % G: 57 %	A: 52 % G: 48 %	C: 49 % G: 51 %		
			인트론 변이체, 엑손 14로부터 659bp	136,060,125-136,060,225	rs6894815	G/C	ccc	GAGACT GAGACT GAAGAC AG	-	0.42	C: 58 % G: 42 %	C: 76 % G: 24 %	C:50% G: 50 %	C: 57 % G: 43 %	C: 48 % G: 52 %	C: 49 % G:51%		
			인트론 변이체, 엑손 14로부터 230bp	136,060,553-136,060,653	rs10064478	T/G	cgg	TGCCTGT AATCACA GCTACT	+	0.42	T: 42 % G: 58 %	T: 23 % G: 77 %	T: 50 % G: 50 %	T: 43 % G: 57 %	T: 52 % G: 48 %	T: 51 % G: 49 %		
엑손		14	136,060,834	136,060,936														
인트론	엑손	1 4 내지 14로부터	136,060,937	136,061,499	인트론 변이체, 엑손 14로부터	136,060,930-136,061,030	rs6880837	T/C	cca	TCTCTCC ACCAACT GCCACA	-	0.41	T: 41 % C: 59 %	T: 24 % C: 76 %	T: 49 % C: 51 %	T: 41 % C: 59 %	T: 50 % C: 50 %	T: 48 % C: 52 %

| | | |

CACCGTAGGAAGCTAATCTATCATT-3' 및 5'-AAACAATGATAGATTAGCTTCCTAC-3'를 pSpCas9(BB)-2A-Puro에 어닐링 및 클로닝함으로써 설계되었다. 이러한 sgRNA는 이하에서 sgK12LP라고 불리는 K12-L132P 대립유전자 상에서 발견되는 대립유전자-특이 PAM의 바로 3'에 있는 20개 뉴클레오티드에 상응한다(도 1, 적색). 야생형 및 돌연변이 K12 서열 둘 다를 표적화하는 Cas9/sgRNA 플라스미드가 작제되었으며(Sigma, Gillingham, UK) 양성 대조군으로서 사용되었다(도 1, 녹색).

[0087] 앞서 기술된 추가의 K12 발현 작제물이 대립유전자 특이성 및 효능을 평가하기 위해 사용되었다. 이하에서 각각 K12WT-Luc 및 K12LP-Luc라고 불리는, 종결 코돈의 3'에 삽입된 K12-WT 또는 K12-L132P에 대한 완전 mRNA 서열을 갖는 파이어플라이(Firefly) 루시퍼라제 플라스미드(문헌 [Liao H, et al. PLoS One 2011; 6: e28582.)], 및 이하에서 각각 K12WT-HA 및 K12LP-HA로서 공지된 플라스미드를 갖는 성숙한 적혈구응집소(HA)-태그된 K12-WT 및 K12-L132P 단백질에 대한 발현 플라스미드(문헌 [Courtney DG, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 3352-3360.])가 사용되었다. *레닐라* 루시퍼라제(pRL-CMV, Promega, Southampton, UK)에 대한 발현 작제물이 형질감염 효율을 정규화하기 위해 이중-루시퍼라제 검정에 사용되었다.

[0088] **이중-루시퍼라제 검정:** 이중-루시퍼라제 검정은 상기한 바와 같이 적응된 방법을 사용하여, 외인성 작제물에서 세 가지 시험 sgRNA의 효능 및 대립유전자-특이성을 정량하는데 사용되었다(문헌 [pCourtney DG, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 977-985]; [Allen EHA, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 494-502]; [Atkinson SD, et al. J Invest Dermatol 2011; 131: 2079-2086]). 요컨대, HEK AD293 세포(Life Technologies)를 1:4의 비의 K12WT-Luc 또는 K12LP-Luc 발현 작제물 및 sgNSC, sgK12 또는 sgK12LP 작제물 둘 다로 리포펙타민 2000(Life Technologies)을 사용하여 형질감염시켰다. 세포를 용해되기 전 72h 동안 배양하고 *파이어플라이* 및 *레닐라* 루시퍼라제 둘 다의 활성을 정량하였다. 모두 합쳐, 8개의 복제물을 각각의 형질감염 조건에 대해 수행하였다.

[0089] **웨스턴 블롯팅:** HA-태그된 야생형(K12WT-HA) 및 돌연변이(K12LP-HA) 발현 작제물(문헌 [Liao H, et al. PLoS One 2011; 6: e28582.])을 상기한 바와 유사한 방법을 사용하여, 리포펙타민 2000(Invitrogen)을 사용하여 이중으로 HEK AD293 세포에 1:4의 비로 각각의 sgRNA로 일시적으로 공동-형질감염시켰다(문헌 [Courtney DG, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 977-985]; [Allen EHA, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 494-502]). 형질감염된 세포를 72h 동안 배양하였다. HA-태그된 K12 및 β-액틴의 발현을 표준 방법을 사용하여 HA에 대한 토끼 다클론 항체(Abcam, Cambridge, UK; ab9110, 1:2000) 및 인간 β-액틴에 대한 마우스 단클론 항체(Sigma, 1:15000)를 사용하여 분석하였다(문헌 [Courtney DG, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 977-985]; [Allen EHA, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 494-502]). 막을 각각 이차 호스래디쉬 퍼옥사이드-접합된 다클론 돼지 항-토끼 항체(DakoCytomation, Ely, UK) 또는 호스래디쉬 퍼옥사이드-접합된 염소 항-마우스 항체(DakoCytomation)와 배양하였다. 단백질 결합은 표준 화학발광(Life Technologies)에 의해 검출하였다. 밀도계측은 HA-태그된 K12(n=4)의 밴드 강도를 정량하기 위해 ImageJ(문헌 [Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. Nat Methods 2012; 9: 671-675])를 사용하여 수행하였다. 이것을 β-액틴의 밴드 강도에 대해 정규화하였다.

[0090] **정량적 실시간 PCR:** 형질감염은 웨스턴 블롯팅에 대해 기술된 바와 동일한 방식으로 수행하였다; 그러나, K12WT-HA 및 K12LP-HA 둘 다를 동시에 세포에 형질감염시켰다. 모든 형질감염은 삼중으로 수행하였다. 형질감염 후, 세포를 48h 동안 배양하고 RNAeasy Plus 키트(Qiagen, Venlo, The Netherlands)를 사용하여 RNA를 추출하였다. 500ng의 RNA(Life Technologies)의 cDNA 전환 후 정량적 실시간 PCR을 수행하여 *KRT12* mRNA의 수준을 정량하였다. *KRT12* 검정(assay Id 140679; Roche, West Sussex, UK)이 *HPRT* 검정(assay ID 102079; Roche) 및 *GAPDH* 검정(assay ID 141139; Roche)과 함께 사용되었다. 각 샘플을 각 검정에 대해 삼중으로 실시하고 상대적 유전자 발현을 △△CT 방법을 사용하여 계산하였다(문헌 [Livak KJ, Schmittgen TD. Methods 2001; 25: 402-408]). *KRT12* 발현 수준을 *HPRT* 및 *GAPDH*에 대해 정규화하였으며, 여기서 기준 유전자 둘 다의 발현은, BestKeeper 소프트웨어 도구를 사용하여, 처리군에 걸쳐 "안정한" 것으로 여겨졌다(문헌 [Pfaffl MW, Tichopad A, Prgomet C, Neuvians TP. Biotechnol Lett 2004; 26: 509-515)].

[0091] **파이로시퀀싱:** 정량적 역전사효소-PCR에 의해 평가된 동일한 cDNA 샘플을 사용하여, 정확히 상기에 기술된 바와 같이, 남은 K12-L132P mRNA 대 K12-WT mRNA의 비를 알아내기 위해 파이로시퀀싱을 수행하였다(문헌 [Courtney DG, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 3352-3360]).

[0092] ***KRT12* 유전자이식 마우스:** 내인성 마우스 *Krt12* 암호화 서열을 대체하기 위해 녹인된(knocked in) 인간 K12-L132P 대립유전자를 갖는 C57 마우스 모델을 입수하였다. 이것은 대립유전자-특이 sgRNA 및 Cas9에 의한

KRT12-L132P의 *생체내* 표적화를 가능하게 한다. 24주령의 암컷 이형접합성 마우스를 사용하였으며, 여기에는 인간 K12-L132P 대립유전자의 하나의 카피 및 뮤린 *Krt12*의 하나의 카피가 존재하였다. 표준 PCR 및 Sanger 디데옥시뉴클레오티드 서열분석이, 마우스를 유전자형 분석하고 K12-L132P 대립유전자의 이형접합성을 확인하는데 사용되었다. 이 연구는 하나의 각막에 대한 치료 효과를 조사하는 것이기 때문에 동물의 무작위화는 필요하지 않은 반면, 동일 동물의 다른 하나의 각막은 음성 대조군으로서 사용되었다. 조사원은 이 연구에서 블라인드되지 않았다. 모든 실험은 윤리적 규제를 준수하며 지방 윤리 위원회에 의해 승인되었다.

[0093] ***생체내* 기질내 안구 주사:** 대립유전자-특이 sgRNA 및 Cas9의 일과성 발현을 달성하기 위해, 상기한 프로토콜(문헌 [Moore JE, McMullen CBT, Mahon G, Adamis AP. DNA Cell Biol 21: 443-451])에 따라, sgK12LP 플라스미드를 기질내 안구 주사에 의해 이형접합성 녹-인 마우스의 각막 기질에 도입하였다. 이러한 전달 방법을 평가하기 위해, 야생형 마우스에 먼저 4㎍의 Cas9-GFP 플라스미드(pCas9D10A_GFP)(Addgene 플라스미드 44720)를 주사하였다. 마우스를 24, 48 및 72h에 도태시키고, 각막을 4% 파라포름알데히드에 고정시키고 표준 조직학적 과정을 사용하여 가공하였다. 5 마이크로미터 두께의 절편을 잘라내어 재수화시키고 형광 현미경에 의해 이미지화하였다. 마우스에게 전신 마취제와 국소 마취제를 각막에 투여하였다. 자격이 있는 안과 의사가 총 3㎕ 인산염-완충 염수에 희석시킨 4㎍의 sgK12LP 또는 sgNSC 플라스미드를 각각 네 마리 마우스의 우측 눈과 좌측 눈의 각막에 주사하였다. 마우스를 처리한지 48h 후에 도태시켰다.

[0094] **서열분석 및 NHEJ의 결정:** 일단 마우스가 도태되면, 눈을 적출하여 각막을 절개하였다. gDNA를 DNA 추출 키트(Qiagen)를 사용하여 추출하고 샘플을 두 개의 처리군으로 모았다: sgK12LP 및 sgNSC. 샘플을 다음의 두 가지 프라이머를 사용하여 PCR 증폭에 적용시켜 K12-L132P 돌연변이 주위 영역을 증폭시켰다: 5'-ACACCCATCTTGCAGCCTAT-3' 및 5'-AAAATTCCCAAAGCGCCTC-3'. PCR 산물을 겔 정제하고 CloneJet 클로닝 벡터(Life Technologies)에 결찰시키고 DH5α 적격 세포(Life Technologies)를 형질전환시키는데 사용하였다. 총 13개 클론을 선택하고 플라스미드 DNA를 제조자의 과정에 따라 miniprep 키트(Qiagen)를 사용하여 제조하였다. 그후, 13개 클론으로부터의 DNA를 CloneJet 벡터가 제공된 시퀀싱 프라이머를 사용하여 서열분석하였다(Department of Zoology, University of Oxford). Zhang Lab 온라인 도구(crispr.mit.edu)에 의해 예측되는 바와 같이, 마우스 게놈에서 sgK12LP에 대해 가장 가능성있는 두 가지 엑손 오프-타겟 부위를 동일한 방식으로 평가하였으며, 여기서 10개의 콜로니를 각각의 예측된 오프 타겟에 대한 분석을 위해 선택하였다. 예측된 오프-타겟 부위는 5'-TAAGTAGCTGATCTATCAGTGGG-3'(*Gon4l*) 및 5'-TGGGAAGCATATCTGTCATTTGG-3'(*Asphd1*)이었다. >0.1의 계산된 오프-타겟 점수를 갖는 것이 이들 두 개의 부위 뿐이기 때문에, 이러한 두 개의 부위만을 선택하였다.

[0095] **통계:** 모든 오차 막대는 달리 명시하지 않는 한 s.e.m.을 나타낸다. 모든 샘플은 동일한 분포를 입증하였기 때문에, 유의도는 비쌍체 *t*-검정을 사용하여 계산하였다. 통계적 유의도는 0.05%로 설정하였다. 분산을 그룹 간에 계산하였으며 유사한 것으로 간주되었다.

[0096] ***KRT12*-특이 sgRNA의 작제:** MECD-유발 *KRT12* 미스센스 돌연변이로부터 야기되는 서열 변화의 분석으로, 심각한 형태의 MECD를 유발하는 L132P 돌연변이가 동시적으로 신규한 PAM 부위의 생성을 야기하는 것으로 드러났다(AAG>AGG). *KRT12* L132P 돌연변이에 의해 생성된 신규한 PAM 부위의 5' 말단에 인접한 서열 20개 뉴클레오티드에 상보적인 sgRNA(sgK12LP)를 Zhang lab, MIT 2013에 의해 온라인에 제공된 '최적화된 CRISPR 설계 도구'를 사용하여 설계하고 가능성있는 오프 타겟에 대해 평가하였다(도 1, 적색). sgRNA는 이러한 시스템을 사용하여 66%의 점수를 갖는 것으로 계산되었으며, 여기서 >50%의 점수는 제한된 수의 예측된 가능한 오프 티켓을 갖는 고 품질인 것으로 간주된다.

[0097] ***시험관내* sgK12LP 대립유전자 특이성 및 효능의 평가:** sgK12LP의 대립유전자-특이성 및 효능을 야생형 및 돌연변이 K12에 대한 외인성 발현 작제물을 사용하여 HEK AD293 세포에서 *시험관내* 평가하였다. 대립유전자 특이성을 먼저 이중-루시퍼라제 리포터 검정을 사용하여 결정하였다(도 2a). 파이어플라이 루시퍼라제 활성은 K12WT-Luc 또는 K12LP-Luc를 발현하고 sgK12로 처리된 세포에서 유의적으로 감소된 것으로 밝혀졌다. 파이어플라이 루시퍼라제 활성의 강력하고 대립유전자-특이적인 감소가 sgK12LP로 처리된 세포에서 관찰되었다. K12LP-Luc를 발현하는 세포에서, 73.4±2.7%(P<0.001)의 감소가 관찰되었다(도 2a). 이러한 대립유전자-특이적이고 강력한 녹다운은 K12WT-HA 또는 K12LP-HA를 발현하는 세포에서 웨스턴 블롯팅에 의해 관찰되었으며(도 2b; 네 개의 블롯을 나타내는 이미지), 밀도계측에 의한 정량에서는 K12WT-HA 단백질에 비해 sgK12LP에 의한 K12LP-HA 단백질에 있어서의 32%의 유의적인 감소가 밝혀졌다(P<0.05). sgK12로 처리된 세포에서, 야생형 및 돌연변이 K12 단백질 둘 다는 감소된 것으로 밝혀진 반면, sgK12LP로 처리된 세포에서는 야생형 단백질의 발현에 대해서는 효과

가 없지만 돌연변이 K12 단백질의 유의적인 녹다운이 있는 것으로 보였다(도 2b).

[0098] 단백질 수준에서 관찰된 이러한 데이터를 뒷받침하기 위해, 정량적 역전사효소-PCR 및 파이로시퀀싱을 실시하여 mRNA 수준에서 대립유전자 특이성 및 효능을 알아보았다. 야생형 및 돌연변이 K12를 동시에 (1:1 발현 비로) 발현하고 세 가지 시험 Cas9/sgRNA 발현 작제물(NSC, K12 및 K12LP) 각각으로 처리된 세포에서, 정량적 역전사효소-PCR을 사용하여 총 K12 mRNA의 녹다운을 알아보았다(도 2c). 총 K12 mRNA의 73.1±4.2%(P<0.001)의 강력한 감소가 sgK12-처리된 세포에서 관찰되었으며, sgK12LP-처리된 세포에서는 52.6±7.0%(P<0.01)의 더 적은 감소가 측정되었다(도 2c). 파이로시퀀싱을 사용하여 이들 sgRNA로 처리 후 남은 성숙 mRNA 종의 세포내 비율을 구하였다(도 2d). mRNA의 비율을 'K12-L132P의 퍼센트'/K12-WT의 퍼센트'로서 계산하였다. 돌연변이 및 야생형 K12 mRNA 간의 비를 1:1로 가정하여, sgNSC로 처리한 세포를 1로 정규화하였다. sgK12로 처리된 세포에서, 0.89±0.03의 K12 돌연변이 mRNA 비율이 관찰되었지만, NSC 대조군과의 차이는 유의적이지 않았다(P<0.14). sgK12LP로 처리된 이들 세포에서, 0.28±0.02의 K12 돌연변이 mRNA 비율이 검출되었으며 sgNSC-처리된 세포에 비해 유의적으로 변하였다(P<0.001)(도 2d).

[0099] ***생체내에서* sgRNA-K12LP의 효능의 결정:** Cas9-GFP 작제물의 기질내 주사는 주사한지 24h 후에 각막 상피에서 녹색 형광 단백질(GFP)의 존재를 야기하였다(도 3a). GFP의 일과성 발현이 주사한지 48h 후까지 나타났다. K12-L132P 인간화 이형접합성 마우스에의 sgK12LP 또는 sgNSC 발현 작제물의 기질내 주사 및 48h의 배양 기간 후, 마우스를 안락사시키고 각막으로부터 게놈 DNA(gDNA)를 제조하였다. 네 마리의 sgK12LP- 또는 sgNSC-처리된 동물의 각막으로부터의 gDNA를 모으고 인간화 *K12-L132P* 유전자의 엑손 1의 PCR 증폭, 클로닝 및 서열분석을 수행하였다. sgNSC로 처리된 눈의 gDNA로부터 확립된 10개 클론 중에서, K12-L132P 서열은 모두 온전하게 남아있었다. sgK12LP-처리된 눈으로부터의 13개의 개별 클론을 서열분석하였다; 8개는 비변경된 *KRT12* L132P 인간 서열을 함유하는 것으로 밝혀진 반면, 5개 클론은 Cas9/sgK12LP 복합체의 예측된 절단 부위 주위에 NHEJ를 입증하였다(도 3b). 하나의 클론에서(1), 1개 뉴클레오티드의 삽입이 발견되었으며, 32개 뉴클레오티드는 결실되었다. 53개 이하의 뉴클레오티드의 큰 결실이 *생체내에서* 관찰되었다(클론 5). 이러한 5개 클론 중에서, 4개는 조기 종결 코돈의 발생을 야기하는 프레임시프트를 초래할 것으로 예측되는 결실(클론 1 및 3-5)을 함유하였다. 마우스에서 sgK12LP의 상부 2개의 예측된 엑손 오프-타겟 부위를 또한 이 방법을 사용하여 평가하였다. 10개 클론을 각 표적에 대해 서열분석하였으며 어느 것도 비특이 절단을 겪지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0100] **R514P, L518R, L509R 및 L527R에서 돌연변이에 의해 생성된 PAM 부위와 관련된 *TGFBI* 돌연변이:** 단일 가이드 RNA를 이들 돌연변이 각각을 표적화하도록 설계하고 sgRNA/Cas9 발현 플라스미드에 클로닝하였다. 또한, 자연-발생적 근접 PAM를 사용하는 양성 대조군 가이드 RNA를 각 돌연변이에 대해 설계하였다. 야생형 및 돌연변이 표적 서열을 루시퍼라제 리포터 플라스미드에 클로닝하여 WT의 발현 및 MUT 발현에 대한 유전자 편집의 효과를 모니터링할 수 있도록 하였다. 플라스미드 둘 다를 AD293 세포를 형질감염시키는데 사용하였으며 루시퍼라제 발현은 우리의 고속 처리 리포터 유전자 검정을 사용하여 CRISPR Cas9 처리 후 72 hr에 측정하여 세포에 존재하는 MUT 및 WT DNA의 양의 측정치를 제공하였다.

[0101] 아래 도 4는 SNP 유래 PAM 접근법을 사용하여 평가된 이러한 2가지 TGFBI 돌연변이(R514P, L518R, L509R 및 L527R) 각각에 대해 유의적인 대립유전자-특이성이 달성되었으며, 돌연변이 대립유전자가 CRISPR Cas9 시스템에 의해 절단되고 WT DNA가 가이드의 일부에 대해 어느 정도로 절단됨을 보여준다.

[0102] **PAM 부위에 인접한 표적 영역 내에 있는 SNP 돌연변이와 관련된 *TGFBI* 돌연변이:** 단일 가이드 RNA를 이들 돌연변이를 표적화하도록 설계하고 sgRNA/Cas9 발현 플라스미드에 클로닝하였다. 야생형 및 돌연변이 표적 서열을 루시퍼라제 리포터 플라스미드에 클로닝하고 우리의 고속 처리 리포터 유전자 검정으로 평가하였다. 플라스미드 둘 다를 AD293 세포를 형질감염시키는데 사용하였으며 루시퍼라제 발현은 3일 후에 측정하였다.

[0103] 길이가 16 mer 내지 22 mer에 이르는 가이드를 특이성을 개선시키기 위해 어떠한 길이가 최대 대립유전자-특이성을 달성하는지를 알아보기 위해 평가하였다. 가이드 길이 이외에, 가이드의 5' 말단에 이중 구아닌을 첨가하는 것이 특이성을 개선시키는데 도움이 되는지를 또한 평가하였다. 가이드 서열은 가이드 길이에 기초하여 상이한 절단 효율을 보였으며, 이중 구아닌의 첨가는 일반적으로 절단 효율을 개선시키지 못했다(도 5, 항목 A-E).

[0104] 대립유전자-특이성을 개선시키기 위해, R124H를 표적화하는 20 mer 가이드를 강화된 Cas9 플라스미드에 클로닝시켰다. 강화된 Cas9를 비-표적 절단을 방지하도록 합리적으로 조작하였다. 야생형 서열 절단의 현저한 감소 및 대립유전자 특이성의 증가(예를 들어, 야생형 서열에 대한 절단 효율과 돌연변이 서열에 대한 절단 효율 간의 차이)가 이중 루시퍼라제 검정을 통해 관찰되었다(도 5, 항목 F).

[0105] DNA 절단을 확인하기 위해, 야생형 TGFBI 서열 또는 돌연변이 TGFBI 서열을 함유하는 이중-가닥 DNA 주형을 제조하였다. 주형을 37℃에서 1시간 동안 시험관내에서 합성 가이드 및 Cas9 단백질과 배양하였다. 절단 능력을 알아보기 위해 단편 분석을 아가로스 겔 상에서 수행하였다(도 5, 항목 G).

[0106] **추가의 생체내 연구**

[0107] **라이브 동물 이미징:** 라이브 이미징에 사용되는 모든 마우스는 12 내지 25주령이었다. 이미징을 위해, 마우스를 ~1.5 l/min의 산소 흐름에서 1.5-2% 이소플루란(Abbott Laboratories Ltd., Berkshire, UK)을 사용하여 마취시켰다. Viscotears 겔(Novartis, Camberley, UK)과 1:1 w/v로 혼합된 루시페린 기질(30 mg/ml D-루시페린 칼륨 염; Gold Biotechnology, St. Louis, USA)의 혼합물을 이미징 직전에 이형접합성 Krt12+/luc2 유전자이식 마우스의 눈에 떨어뜨렸다. Xenogen IVIS Lumina(Perkin Elmer, Cambridge, UK)를 사용하여 발광을 정량하였다. 크기와 형태가 전반에 걸쳐 일정하게 유지되는 마우스 눈을 감싸고 있는 관심 영역을 상기한 바와 같은 프로토콜을 사용하여 정량을 위해 선택하였다. 형광을 또한 Cy3-표지된 siRNA를 주사한 마우스에서 Xenogen IVIS Lumina를 사용하여 시각화하였다.

[0108] **기질내 주사:** Cas9/sgRNA 작제물을 기질내 주사에 의해 마우스 각막에 전달하였다. 이것은 상기한 바와 같이 훈련된 안과 전문의(J.E.M.)에 의해 실시되었다. 각막 내의 핵산의 분포를 평가하기 위해, 2㎕의 150pmol/㎕ Cy3-표지된 액셀-변형된 siRNA를 WT C57BL/6J 마우스의 우측 눈에 기질내 주사하였다. Cy3-표지된 siRNA의 지속성(persistence)을 평가하기 위해, 동물은 주사한지 0, 6, 24, 48 및 72시간 후에 Xenogen IVIS Lumina 시스템 상에서 라이브 이미징을 겪었다(n=3). 또한, 마우스를 주사한지 0, 6 및 12시간에 희생시키고(n=3), 안구 조직을 제거하고 -80℃에서 동결시켰다. 조직을 OCT에 고정시키고 형광 현미경검사를 위해 동결절편화(cryosection)하였다.

[0109] **Cas9/sgRNA 발현 작제물의 생성:** Cas9 및 sgRNA 둘 다를 발현하는 플라스미드, pSpCas9(BB)-2A-Puro(PX459)를 Professor Feng Zhang(Broad Institute, MIT; Addgene 플라스미드 #48139)으로부터 선물로 입수하였다. luc2를 표적화하는 sgRNA를 Zhang Lab CRISPR 설계 도구 www.crispr.mit.edu)의 도움으로 61bp의 개시 코돈 내에 설계하였다. luc2-특이 sgRNA는 먼저 올리고뉴클레오티드 5' CAC CGT TTG TGC AGC TGC TCG CCG G 3' 및 5' AAA CCC GGC GAG CAG CTG CAC AAA C 3'를 어닐링시킨 다음 BbsI-소화된 pSpCas9(BB)-2A-Puro (PX459)에 결찰시킴으로써 작제하였으며; 이 플라스미드를 sgLuc2로 명명하였다. 원래의 pSpCas9(BB)-2A-Puro 플라스미드를 sgNSC라고 명명하고 비-표적화 음성 대조군으로 사용하였다. sgLuc2 플라스미드의 활성은 Cas9/sgRNA 효능을 평가하기 위해 이전에 기술된 것과 유사한 이중 루시퍼라제 방법을 사용하여 평가하였다. 간략하게, luc2 작제물(pGL4.17, Promega)을 *레닐라* 루시퍼라제 발현 작제물과 1:4의 몰 비로 둘 다 Cas9/sgRNA 발현 작제물인 sgLuc2 또는 sgNSC로 공동-형질감염시켰다. 세포를 형질감염 후 루시퍼라제 정량 전에 48시간 동안 상기한 바와 같이 배양하였다.

[0110] **CRISPR/Cas9의 생체내 평가:** Cas9/sgLuc2 플라스미드의 효능은 siRNA 유전자 침묵의 평가에 사용되는 프로토콜을 수정한 프로토콜을 사용하여 K12-luc2 유전자이식 마우스에서 생체내 평가하였다. sgLuc2(우측 눈) 및 sgNSC(좌측 눈) 둘 다를 500ng/㎕의 농도로 4㎕의 PBS의 총 용적으로 기질내 주사하였다. 마우스(n=4)의 라이브 이미지를 7일 동안 24시간 마다 촬영한 다음 그후 총 6주 동안(42일) 매주 1회 촬영하였다. 루시퍼라제 억제의 정량은 우측/좌측 비를 계산함으로써 구하였으며, 값들은 0일째 값으로 정규화시켰다(100%로서).

[0111] 각막 상피 세포에서 Luc2를 독점적으로 발현하는 이러한 실험 유전자이식 마우스 모델에서, CRISPR Cas9 가이드를 luc2 발현을 보임으로써 각막 상피에서 성공적인 유전자 편집을 시각적으로 볼 수 있게 함으로써 아래 나타낸 바와 같이 Luc2 유전자를 표적화하게 만들었다(sgRNA). 그래서 본질적으로 이것은 마찬가지로 각막 상피에서 독점적으로 발현되기 때문에 Krt12 발현을 모방한다. 이러한 *시험관내* 이중-루시퍼라제 검정은 비처리 세포로 정규화되는 경우(비처리 대조군에 대해 정규화된 데이터 = 100%) 루시퍼라제 활성의 유의적인 감소(*는 $p<0.05$를 나타냄)에 의해 나타내어지는 바와 같이 sgLuc2P 작제물에 의한 Luc2의 성공적인 표적화를 입증하였다(도 6). CRISPR Cas9 sgLuc2 가이드를 각막에서 Luc2를 발현하는 유전자이식 마우스에서 시험하였다. 유전자이식 마우스를 K12 발현을 모방하게 만들었으며, 여기서 도 7에서 밝은 녹색은 많은 Krt12 발현이 있다는 것이고, 청색은 더 적은 Krt12 발현을 나타내며, 흑색은 Krt12 발현이 전혀 없음을 의미한다. 우측에 있는 눈에는 시험 sgLuc2를 주사하고 좌측에 있는 눈에는 비-표적화 비-특이 대조 가이드 및 CRISPR을 주사하였다.

[0112] 도 7의 그래프에 나타낸 바와 같이, Luc2 발현의 양을 측정하였다. 처리 후, 각 마우스의 각막 루시퍼라제 활성을 7일 동안 매일, 그후 총 6주 동안 7일마다 Xenogen IVIS 라이브 동물 이미지기를 사용하여 정량하였다.

각 처리군에 대한 루시퍼라제 활성은 대조군의 퍼센트로서 표현하였다(R/L 비 %).

[0113] **대립유전자-특이 인델 확인**

[0114] **림프구의 EBV 형질전환:** 전혈 5ml의 샘플을 채취하고 멸균 50ml Falcon 관에 두었다. 20% 송아지 태아 혈청을 함유하는 등용적의 RPMI 배지를 전혈에 가하고 - 관을 부드럽게 뒤집어 혼합한다. 6.25ml의 Ficoll-Paque PLUS(GE Healthcare cat no. 17-1440-02)를 별도의 멸균 50ml Falcon 관에 두었다. 10ml의 혈액/배지 혼합물을 Ficoll-Paque에 가하였다. 관을 실온에서 2000rpm에서 20 min 동안 회전시켰다. 적혈구가 관의 바닥에 형성되며 그 위에 Ficoll 층이 있었다. 림프구는 Ficoll 층의 상부에 층을 형성한 반면, 상부 층은 배지였다. 깨끗한 멸균 Pastette을 삽입하여 림프구를 빼내고, 이것을 멸균 15ml Falcon 관에 두었다. 림프구를 원심분리하고 세척하였다. EBV 분취량을 해동시키고 재현탁된 림프구에 가하였으며, 혼합물을 37도에서 1시간 동안 배양하였다(감염 기간). RPMI, 20% FCS 배지 및 1mg/ml 피토헤마글루티닌을 EBV 처리된 림프구에 가하고, 림프구를 24-웰 플레이트 상에 두었다.

[0115] **EBV 형질전환된 림프구(LCL)의 전기천공:** CRISPR 작제물(GFP 또는 mCherry 공동-발현됨)을 현탁된 EBV 형질전환된 림프구 세포에 가하고, 혼합물을 전기천공 큐벳으로 옮겼다. 전기천공을 실시하였고, 10% FBS를 함유하는 500㎕ 예비-가온된 RPMI 1640 배지를 큐벳에 가하였다. 큐벳의 내용물을 예비-가온된 배지의 나머지를 함유하는 12개 웰 플레이트로 옮기고, 뉴클레오펙션한지 6시간 후에, 1ml의 배지를 제거하고 신선한 배지로 교체하였다.

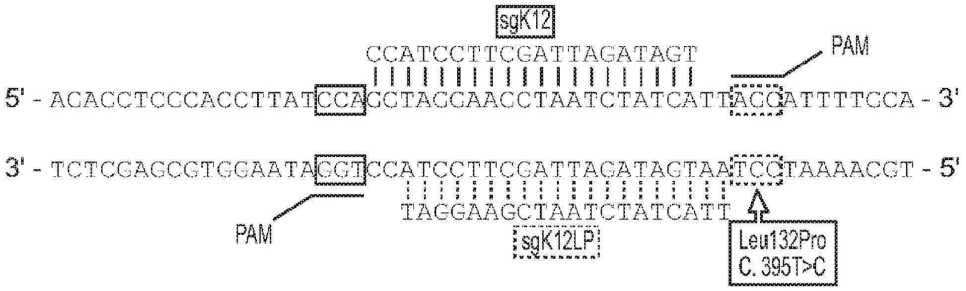
[0116] **GFP+ 및/또는 mCherry+ 생 세포의 세포 분류:** 뉴클레오펙션한지 24시간 후, 1ml의 배지를 제거하고 세포를 함유하는 남은 배지를 1.5ml Eppendorf에 수집하였다. 세포를 원심분리하고 200ul PBS 및 50ul eFlouro 780 생존능 균주(viability stain) 중에 1:1000 희석도로 재현탁시켰다. 또 다른 원심분리 후, 세포를 1x HBSS (Ca/Mg++ free), 5mM EDTA, 25mM HEPES pH 7.0, 5% FCS/FBS(열-불활성화됨) 및 10units/mL DNase II를 함유하는 필터 멸균 FACS 완충액에 현탁시켰다. 세포를 분류하여 살아있는 GFP+ 및/또는 mCherry+ 세포를 단리하고 RPMI + 20% FBS에 수집하였다. 세포를 확대시키고, DNA를 세포로부터 추출하였다.

[0117] **서열분석을 위한 단일 대립유전자의 단리:** QIAmp DNA Mini 키트(Qiagen)를 사용하여 DNA를 단리하고, PCR를 CRISPR/Cas9에 의해 표적화된 영역에 걸쳐 사용하였다. 특이적 증폭을 겔 전기영동에 의해 확인하고, PCR 산물을 정제하였다. PCR 산물을 둔단(blunt end)시키고 Clonejet 키트(Thermo Scientific)로부터의 pJET1.2/블런트 플라스미드에 결찰시켰다. 결찰 혼합물을 적격 DH5α 세포로 형질전환시켰다. 단일 콜로니를 고르고, Sanger 서열분석을 수행하여 편집을 확인하였다. 수득된 결과는 도 17에 나타내어져 있다.

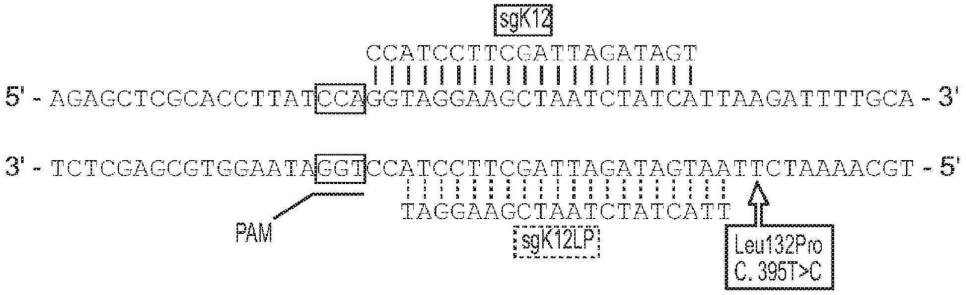
도면

도면1

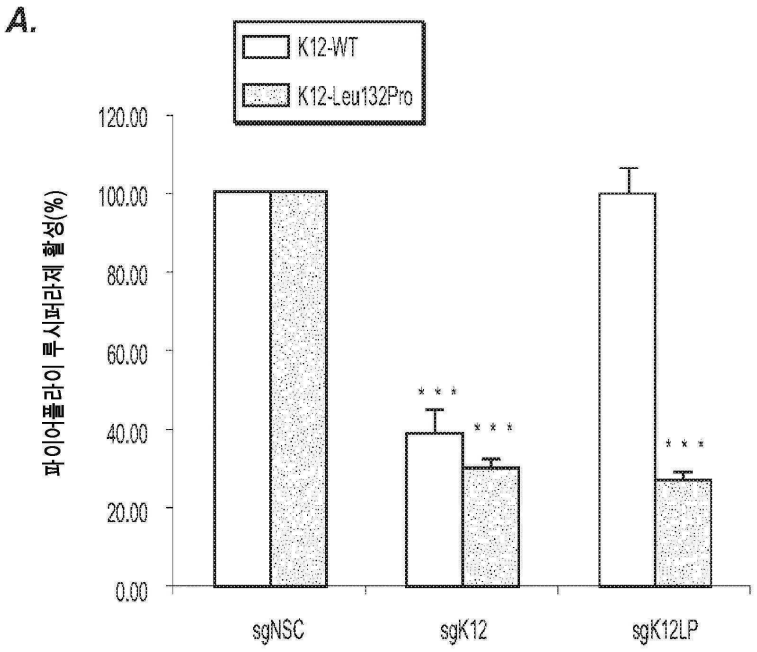
돌연변이 KRT12 대립유전자



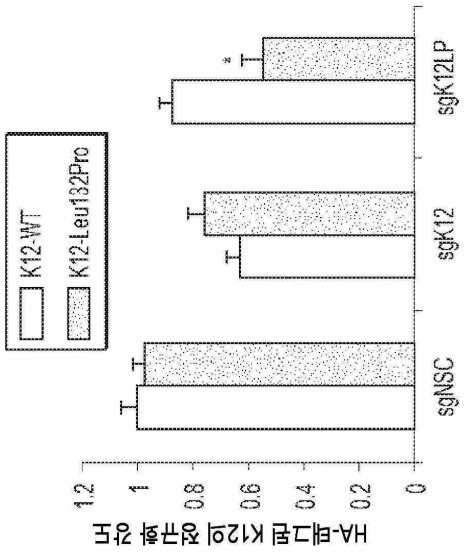
야생형 KRT12 대립유전자

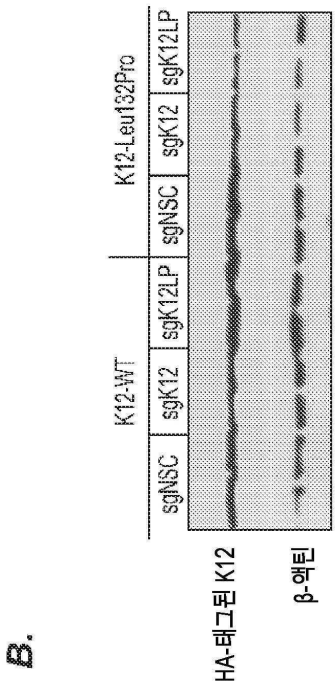


도면2a



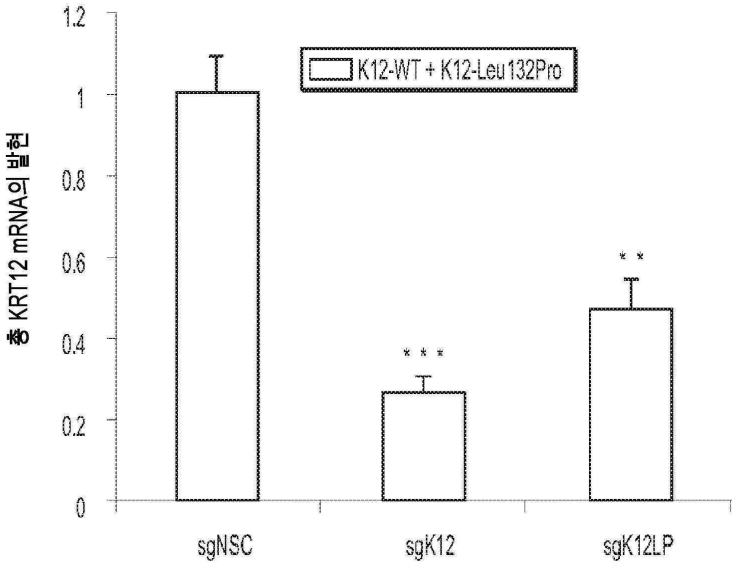
도면2b


K12-WT
K12-Leu132Pro
HA-태그된 K12의 정규화 강도
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
sgNSC
sgK12
sgK12LP
*

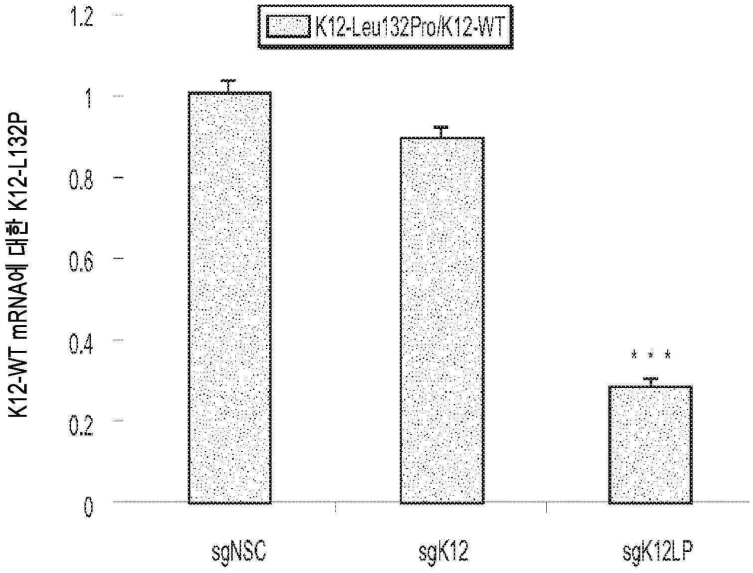

B.
K12-WT
K12-Leu132Pro
sgNSC
sgK12
sgK12LP
sgNSC
sgK12
sgK12LP
HA-태그된 K12
β-액틴

도면2c

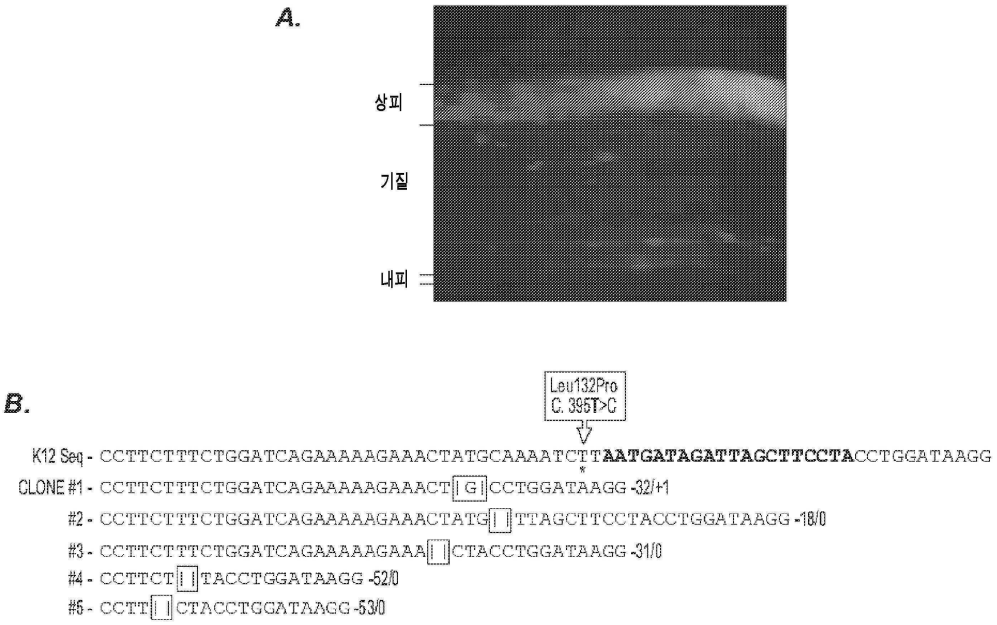
C.


K12-WT + K12-Leu132Pro
총 KRT12 mRNA의 발현
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
* * *
* *
sgNSC
sgK12
sgK12LP

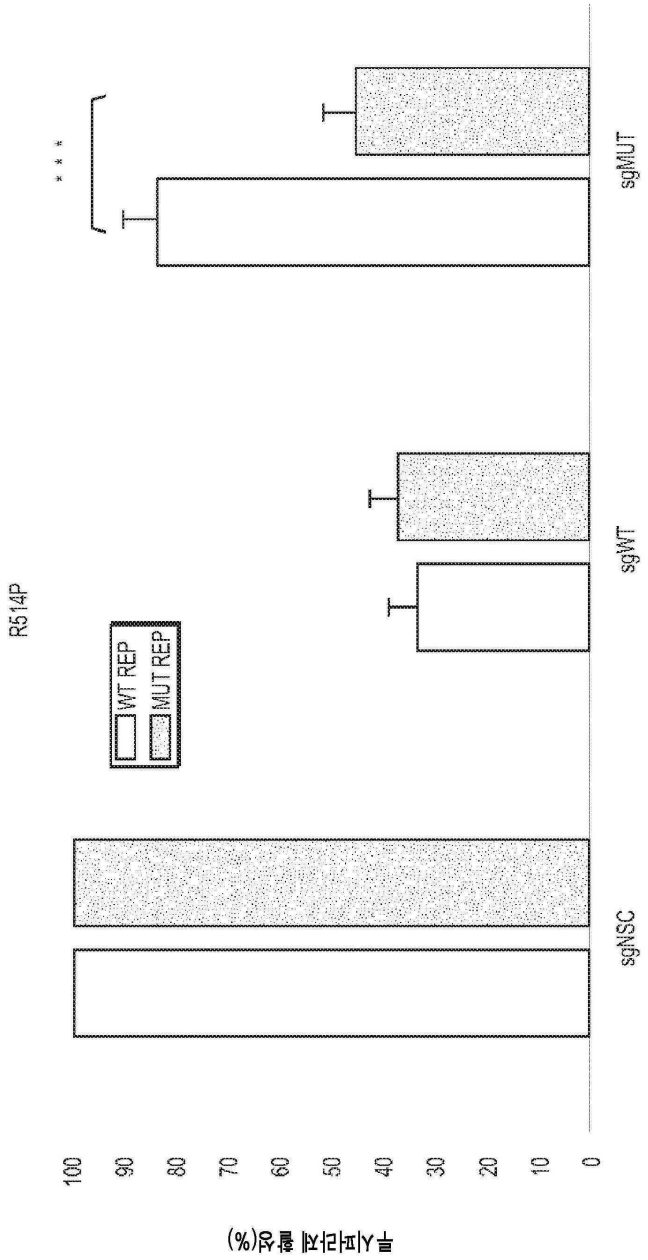
D.


K12-Leu132Pro/K12-WT
K12-WT mRNA에 대한 K12-L132P
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
* * *
sgNSC
sgK12
sgK12LP

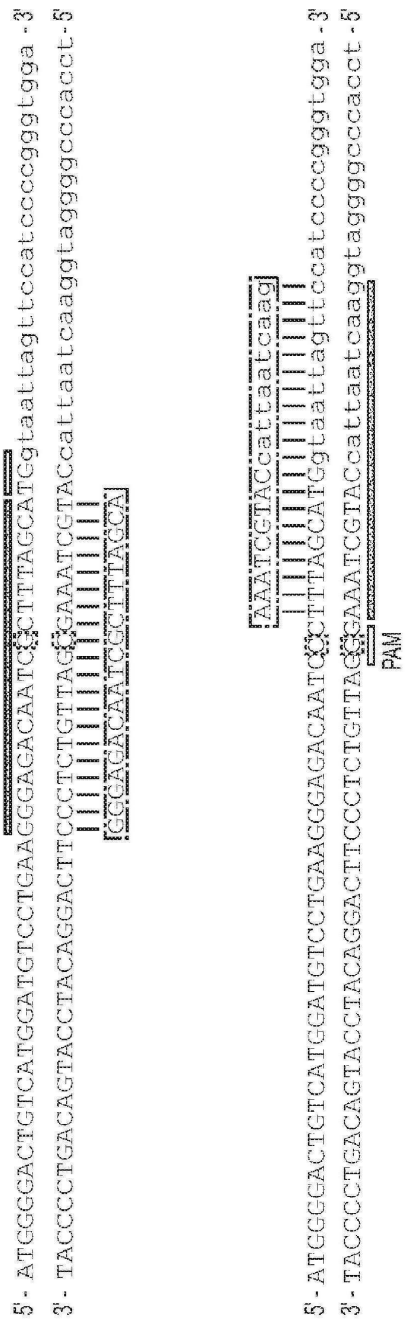
도면3


A.
상피
기질
내피
B.
Leu132Pro
C. 395T>C
K12 Seq - CCTTCTTTCTGGATCAGAAAAAGAAACTATGCAAAATCTTAATGATAGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGG
CLONE #1 - CCTTCTTTCTGGATCAGAAAAAGAAACT[G]CCTGGATAAGG -32/+1
#2 - CCTTCTTTCTGGATCAGAAAAAGAAACTATG[ ]TTAGCTTCCTACCTGGATAAGG -18/0
#3 - CCTTCTTTCTGGATCAGAAAAAGAAA[ ]CTACCTGGATAAGG -31/0
#4 - CCTTCT[ ]TACCTGGATAAGG -52/0
#5 - CCTT[ ]CTACCTGGATAAGG -53/0

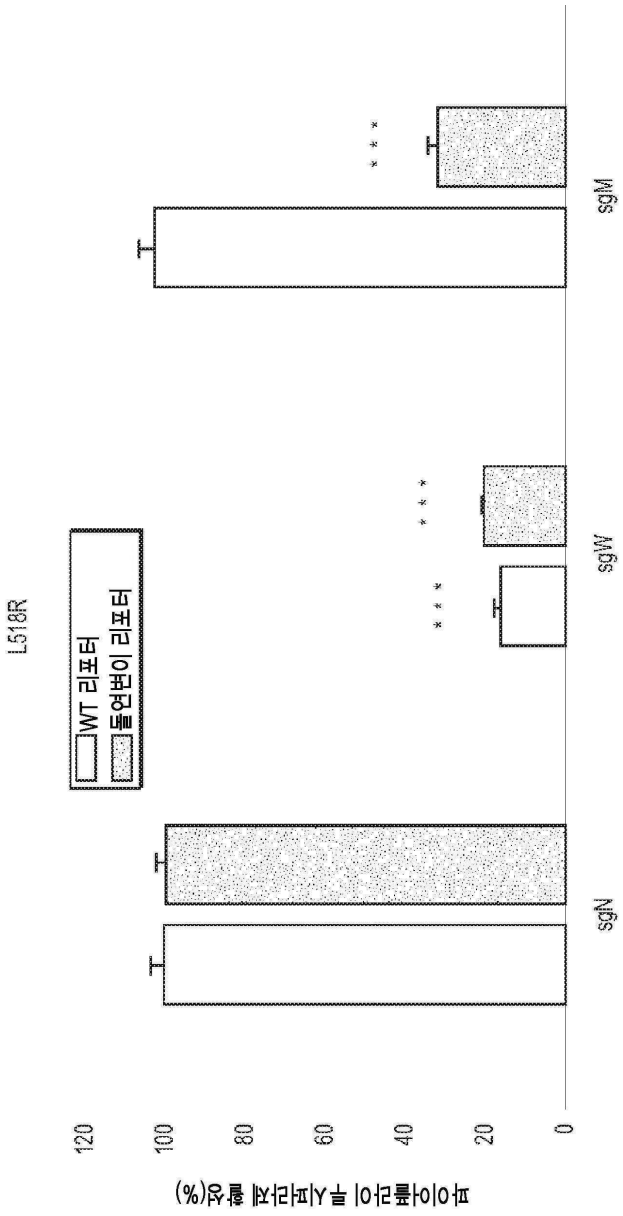
도면4aa


R514P
WT REP
MUT REP
* * *
sgNSC
sgWT
sgMUT
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
루시퍼라제 활성(%)

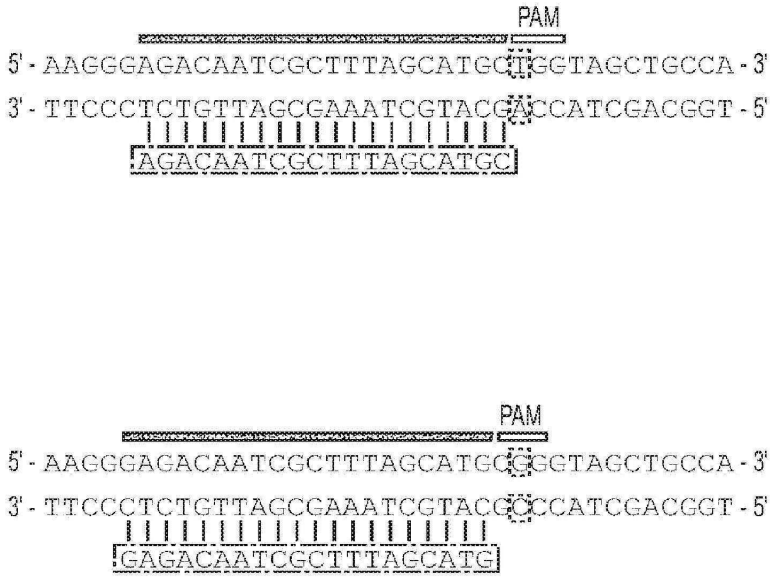
도면4ab


PAM
5'- ATGGGGACTGTCATGGATGTCCTGAAGGGAGACAATCCCCTTTAGCATGtaattagttccatccccgggtgga -3'
3'- TACCCCTGACAGTACCTACAGGACTTCCCTCTGTTAGGGGAAATCGTACcattaatcaaggtaggggcccacct-5'
GGGAGACAATCCCCTTTAGCA
AAATCGTACcattaatcaag
5'- ATGGGGACTGTCATGGATGTCCTGAAGGGAGACAATCCCCTTTAGCATGgtaattagttccatccccgggtgga -3'
3'- TACCCCTGACAGTACCTACAGGACTTCCCTCTGTTAGGGGAAATCGTACcattaatcaaggtaggggcccacct-5'
PAM

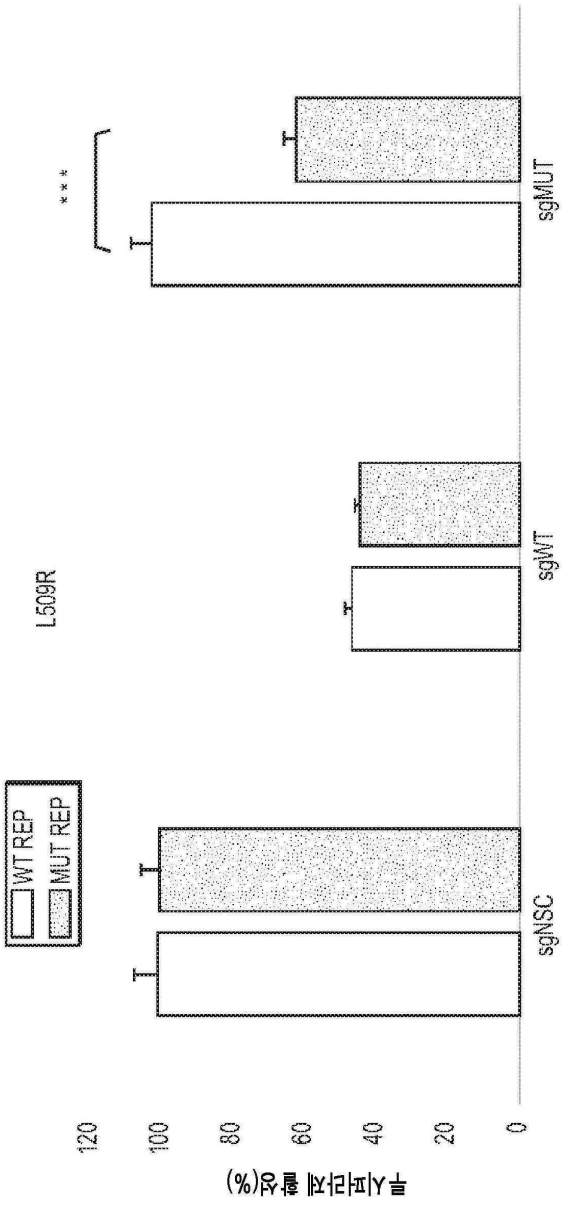
도면4ba


L518R
WT 리포터
돌연변이 리포터
파이어플라이 루시퍼라제 활성(%)
120
100
80
60
40
20
0
sgN
sgW
sgM
* * *
* * *
* * *

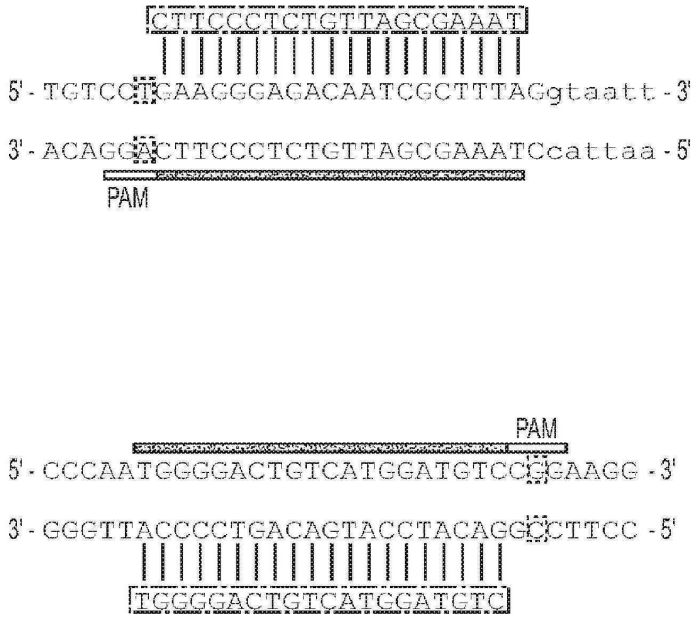
도면4bb


PAM
5' - AAGGGAGACAATCGCTTTAGCATGCTGGTAGCTGCCA - 3'
3' - TTCCCTCTGTTAGCGAAATCGTACGACCATCGACGGT - 5'
AGACAATCGCTTTAGCATGC
PAM
5' - AAGGGAGACAATCGCTTTAGCATGCGGGTAGCTGCCA - 3'
3' - TTCCCTCTGTTAGCGAAATCGTACGCCCATCGACGGT - 5'
GAGACAATCGCTTTAGCATG

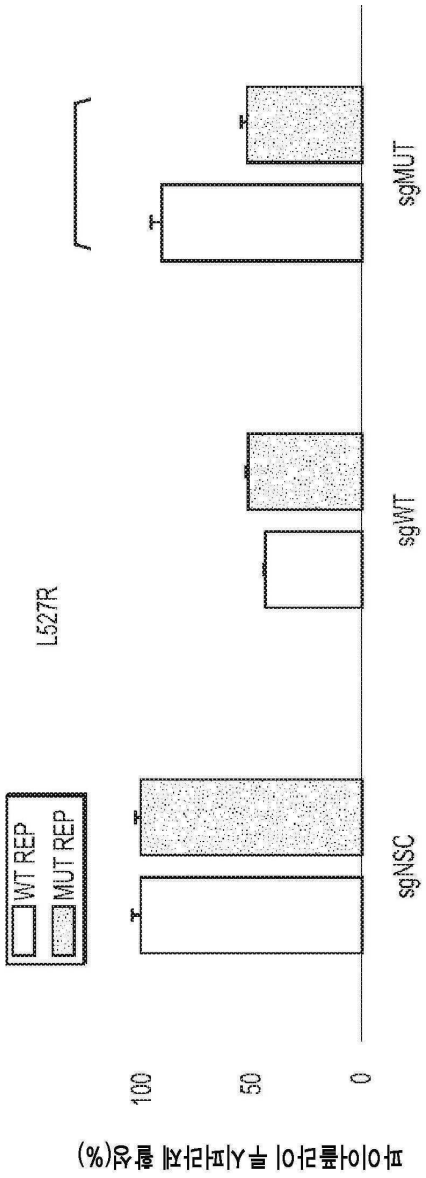
도면4ca


루시퍼라제 활성(%)
120
100
80
60
40
20
0
WT REP
MUT REP
L509R
sgNSC
sgWT
sgMUT
***

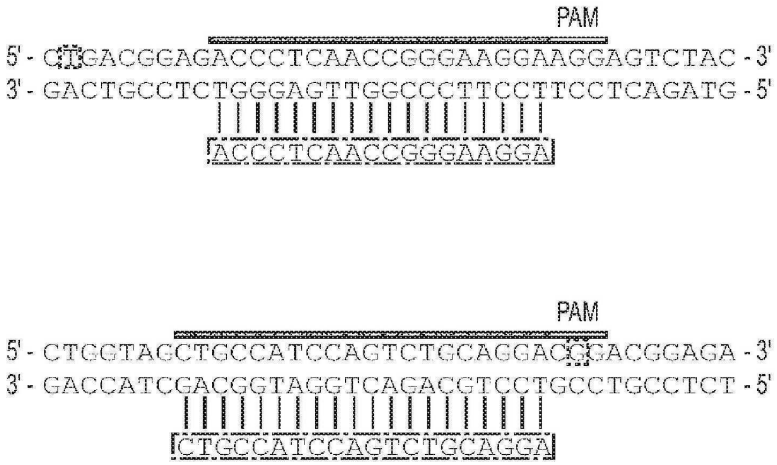
도면4cb


CTTCCCTCTGTTAGCGAAAT
5'-TGTCCTGAAGGGAGACAATCGCTTTAGgtaatt-3'
3'-ACAGGACTTCCCTCTGTTAGCGAAATCcattaa-5'
PAM
PAM
5'-CCCAATGGGGACTGTCATGGATGTCCGGAAGG-3'
3'-GGGTTACCCCTGACAGTACCTACAGGCCTTCC-5'
TGGGGACTGTCATGGATGTC

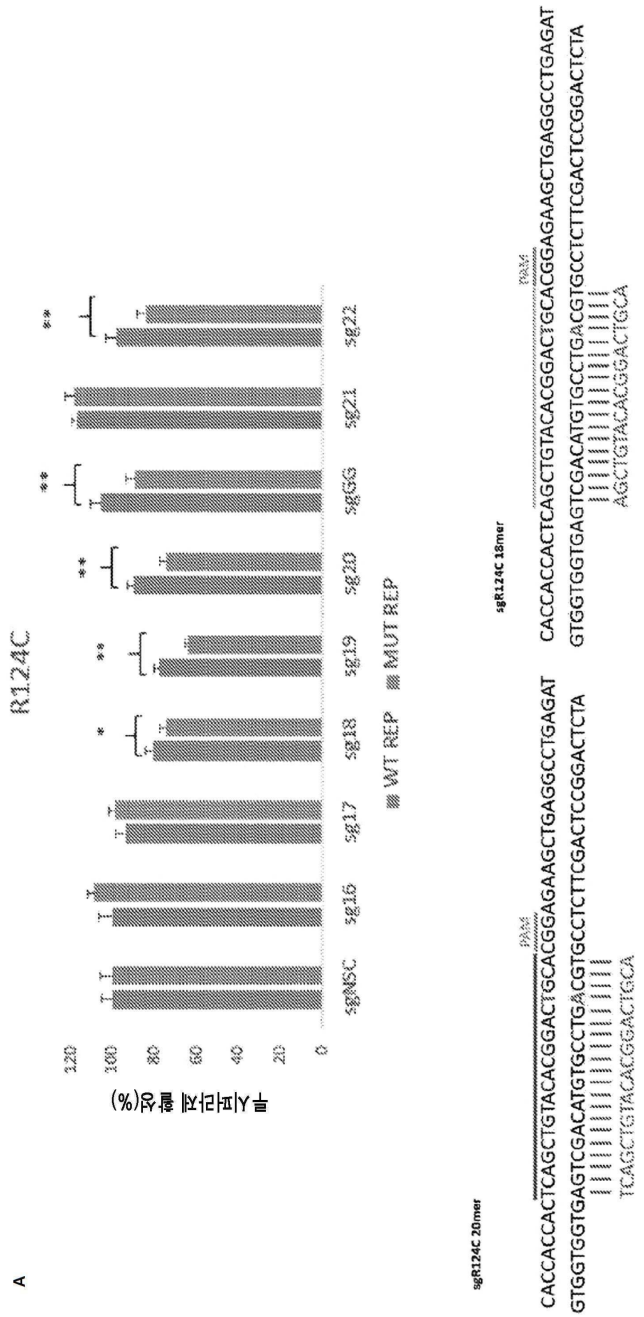
도면4da



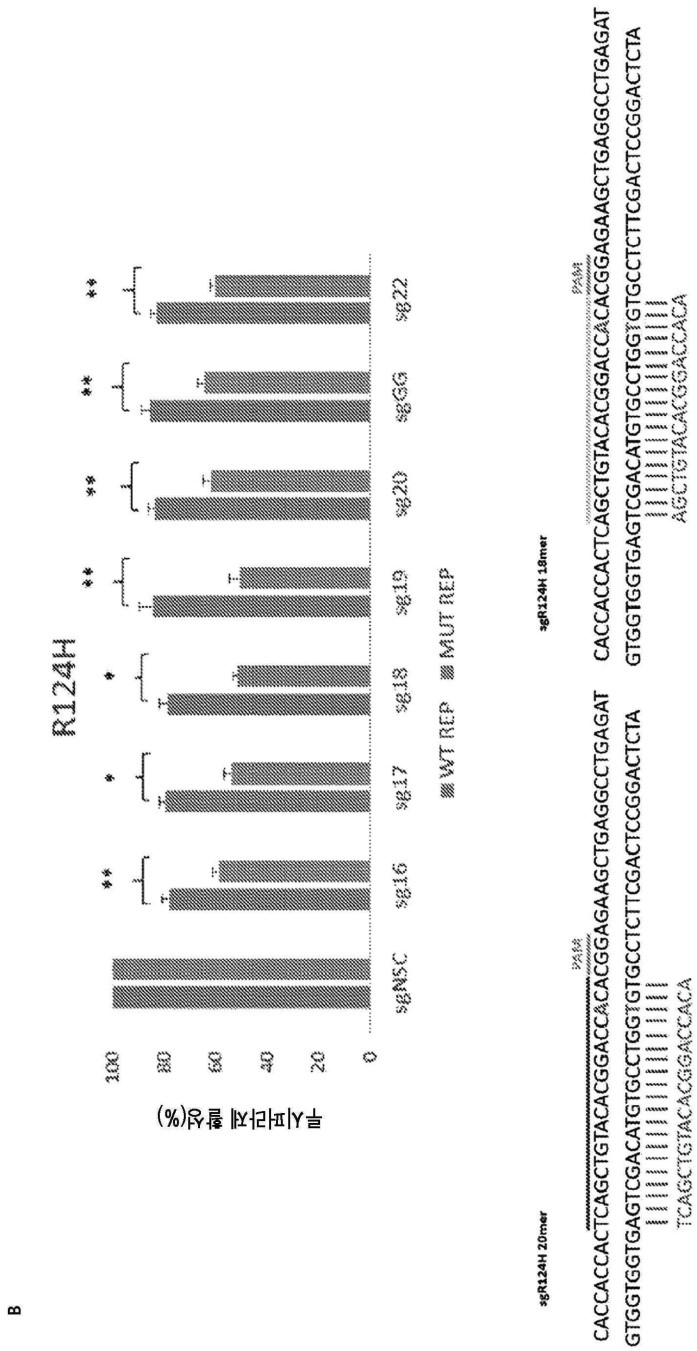
도면4db


PAM
5' - CTGACGGAGACCCTCAACCGGGAAGGAAGGAGTCTAC - 3'
3' - GACTGCCTCTGGGAGTTGGCCCTTCCTTCCTCAGATG - 5'
ACCCTCAACCGGGAAGGA
PAM
5' - CTGGTAGCTGCCATCCAGTCTGCAGGACGCACGGAGA - 3'
3' - GACCATCGACGGTAGGTCAGACGTCCTGCCTGCCTCT - 5'
CTGCCATCCAGTCTGCAGGA

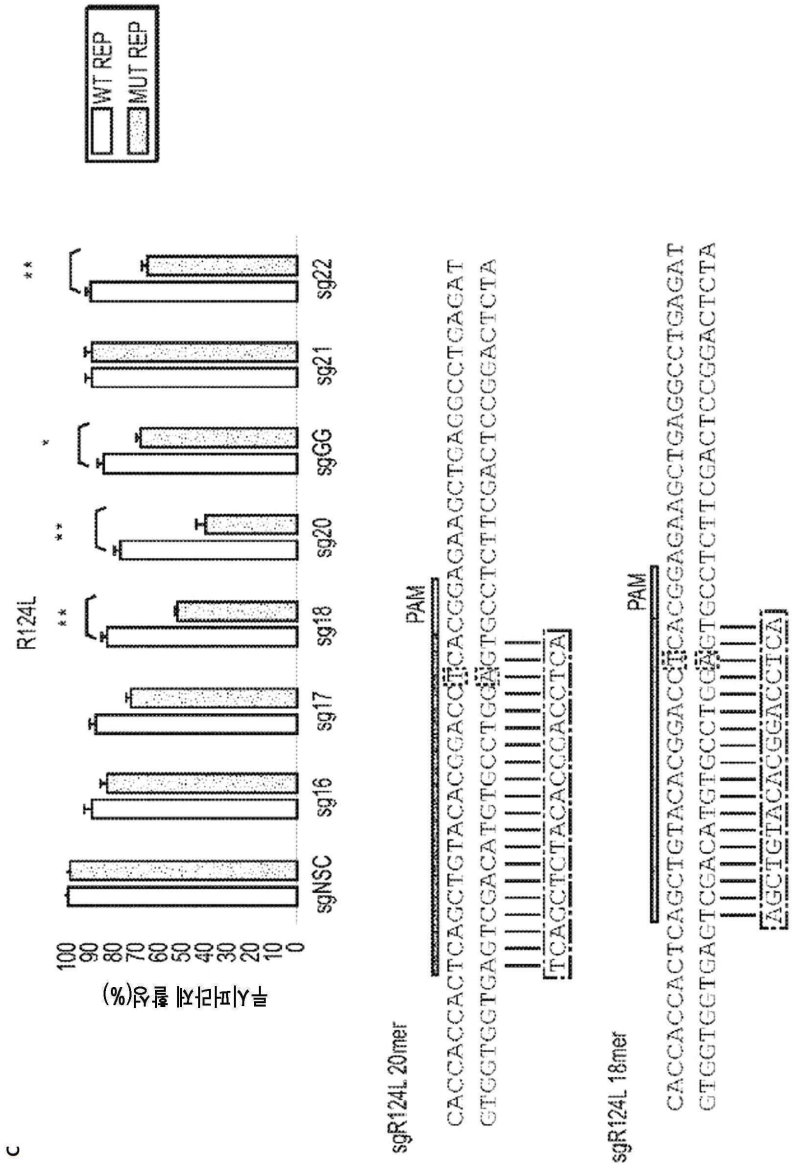
도면5a


A
R124C
루시퍼라제 활성(%)
120
100
80
60
40
20
0
sgNSC
sg16
sg17
sg18
sg19
sg20
sgGG
sg21
sg22
WT REP
MUT REP
sgR124C 20mer
sgR124C 18mer
PAM
CACCACCACTCAGCTGTACACGGACTGCACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGAT
GTGGTGGTGAGTCGACATGTGCCTCTTCGACTCCGGACTCTA
TCAGCTGTACACGGACTGCA
CACCACCACTCAGCTGTACACGGACTGCACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGAT
GTGGTGGTGAGTCGACATGTGCCTGACGTGCCTCTTCGACTCCGGACTCTA
AGCTGTACACGGACTGCA

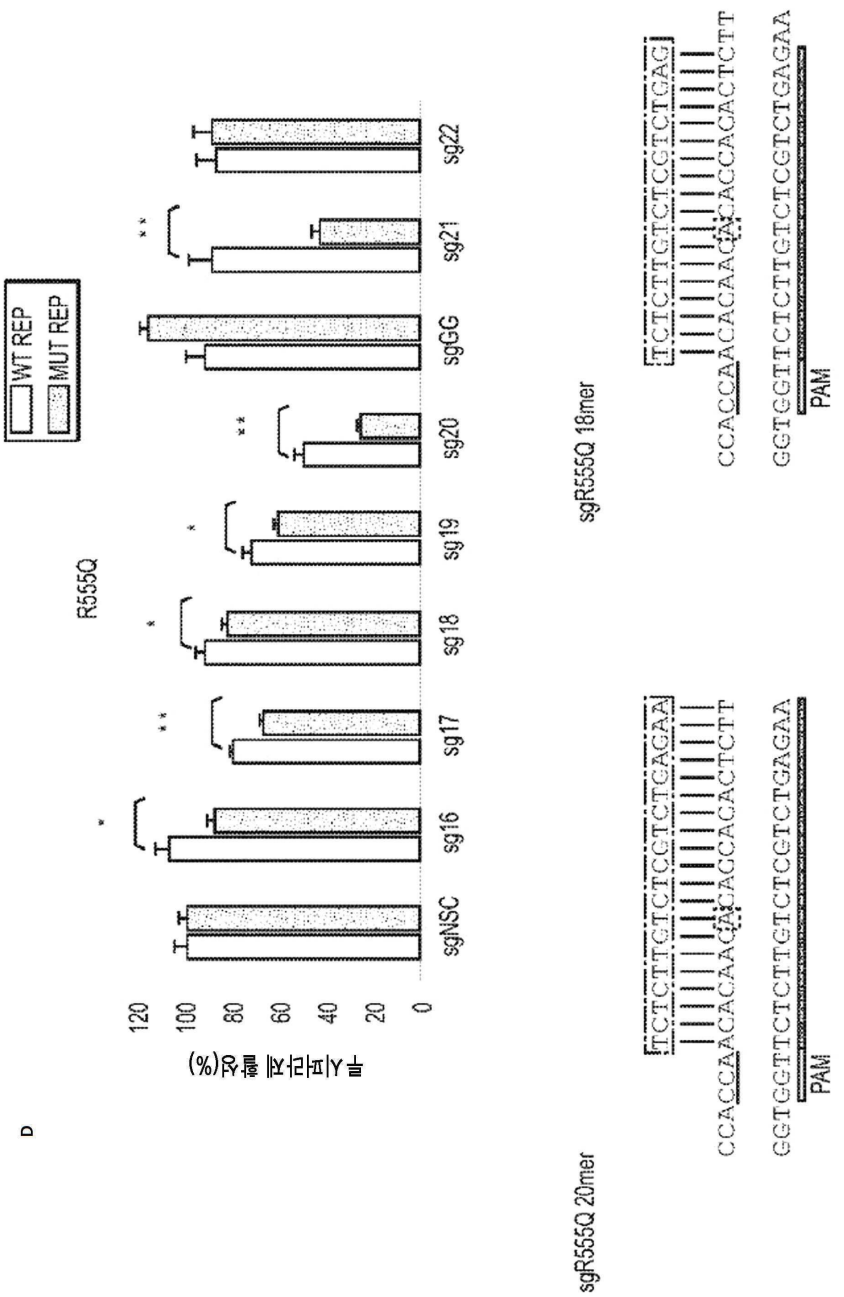
도면5b


B
R124H
푸시풀라제 활성(%)
100
80
60
40
20
0
sgNSC
sg16
sg17
sg18
sg19
sg20
sgG3
sg22
WT REP
MUT REP
sgR124H 20mer
PAM
CACCACCACTCAGCTGTACACGGACCACACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGAT
GTGGTGGTGAGTCGACATGTGCCTGGTGTGCCTCTTCGACTCCGGACTCTA
TCAGCTGTACACGGACCACA
sgR124H 18mer
PAM
CACCACCACTCAGCTGTACACGGACCACACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGAT
GTGGTGGTGAGTCGACATGTGCCTGGTGTGCCTCTTCGACTCCGGACTCTA
AGCTGTACACGGACCACA

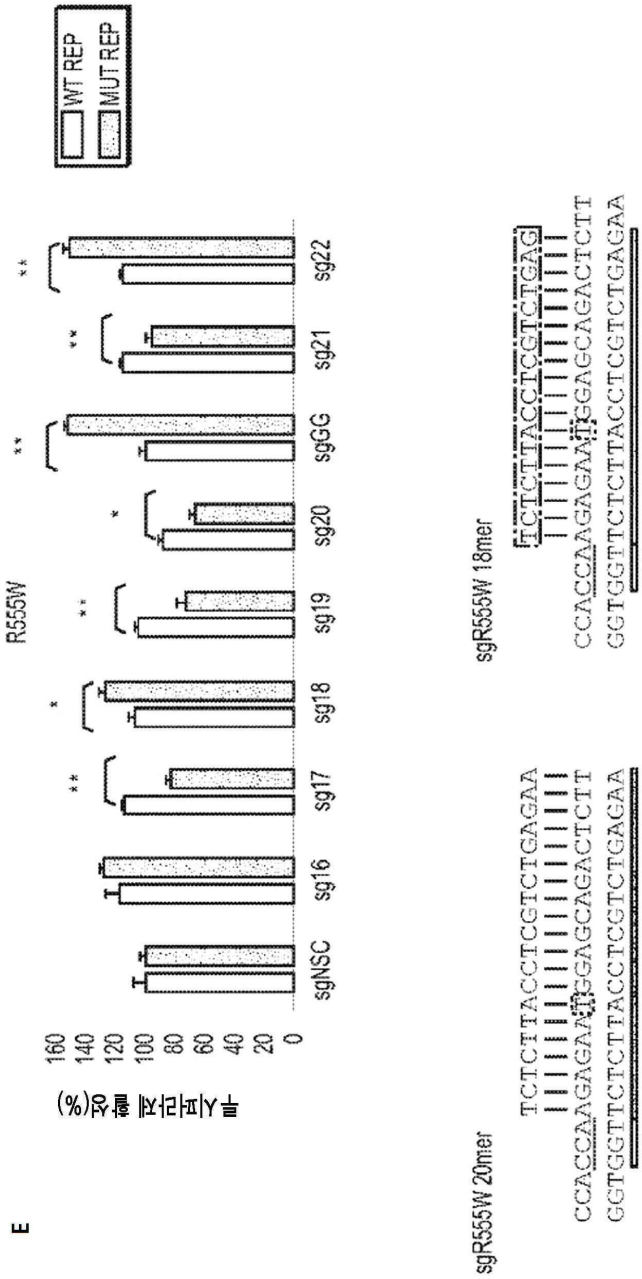
도면5c


c
R124L
WT REP
MUT REP
루시퍼라제 활성(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
sgNSC
sg16
sg17
sg18
sg20
sgGG
sg21
sg22
**
**
*
sgR124L 20mer
PAM
CACCACCACTCAGCTGTACACGGACCTCACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGAT
GTGGTGGTCGACATGTGCCTGGAGTGCCTCTTCGACTCCGGACTCTA
TCAGCTCTACACCGACCTCA
sgR124L 18mer
PAM
CACCACCACTCAGCTGTACACGGACCTCACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGAT
GTGGTGGTCGACATGTGCCTGGAGTGCCTCTTCGACTCCGGACTCTA
AGCTGTACACGGACCTCA

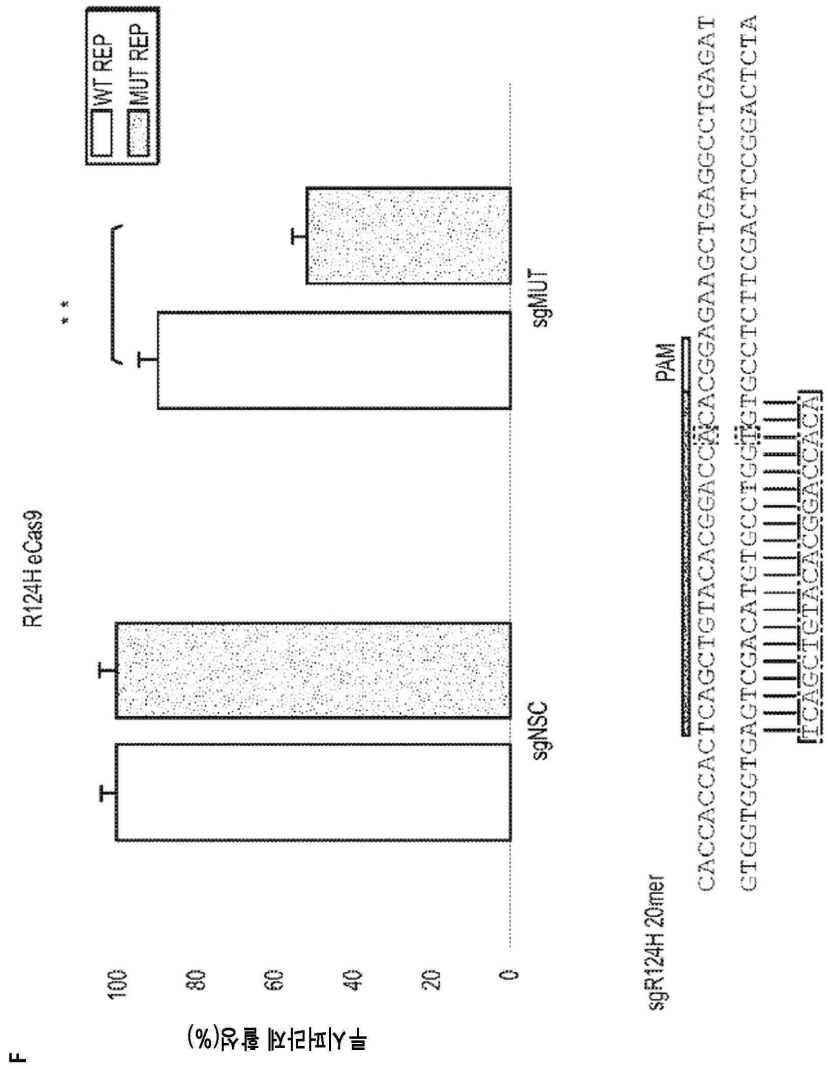
도면5d


D
R555Q
WT REP
MUT REP
푸시프라저 활성(%)
120
100
80
60
40
20
0
sgNSC
sg16
sg17
sg18
sg19
sg20
sg6G
sg21
sg22
sgR555Q 20mer
sgR555Q 18mer
TCTCTTCTCTCCTCTCAGAA
CCACCAACACAACAGACACTCTT
GGTGGTTCTCTTGTCTCGTCTGAGAA
PAM

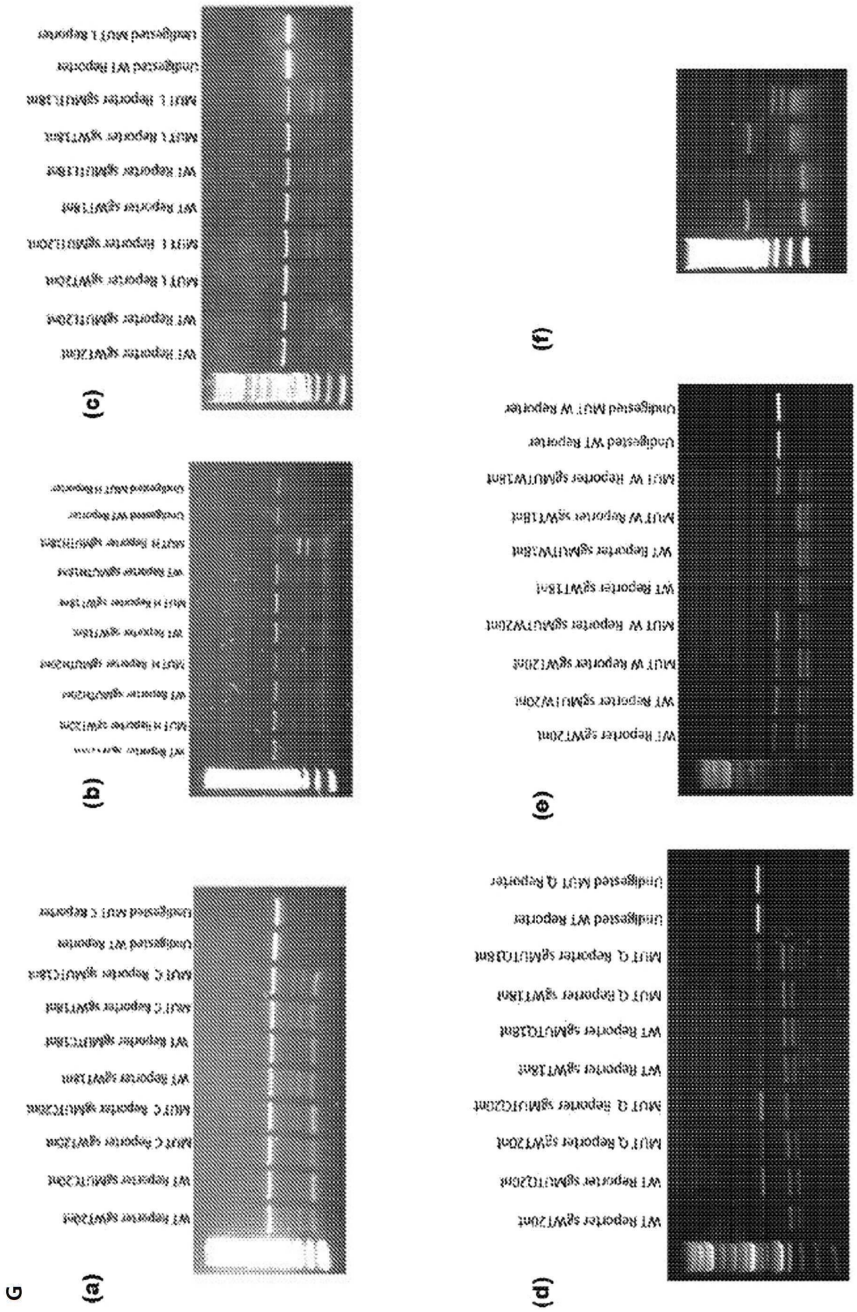
도면5e


E
R555W
WT REP
MUT REP
푸시프리라제 활성(%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
sgNSC
sg16
sg17
sg18
sg19
sg20
sgGG
sg21
sg22
sgR555W 20mer
TCTCTTACCTCGTCTGAGAA
CCACCAAGAGAATGGAGCAGACTCTT
GGTGGTTCTCTTACCTCGTCTGAGAA
PAM
sgR555W 18mer
TCTCTTACCTCGTCTGAG
CCACCAAGAGAATGGAGCAGACTCTT
GGTGGTTCTCTTACCTCGTCTGAGAA
PAM

도면5f

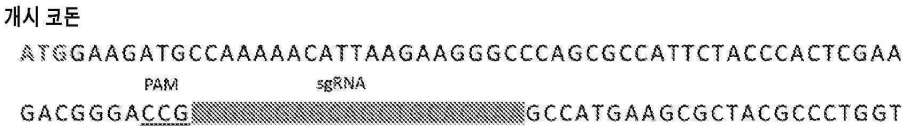

F
R124H eCas9
WT REP
MUT REP
**
푸시피라제 활성(%)
100
80
60
40
20
0
sgNSC
sgMUT
sgR124H 20mer
PAM
CACCACCACTCAGCTGTACACGGACCCCACGGAGAAGCTGAGGCCTGAGAT
GTGGTGGTGAGTCGACATGTGCCTGGGGTGCCTCTTCGACTCCGGACTCTA
TCAGCTGTACACGGACCACA

도면5g

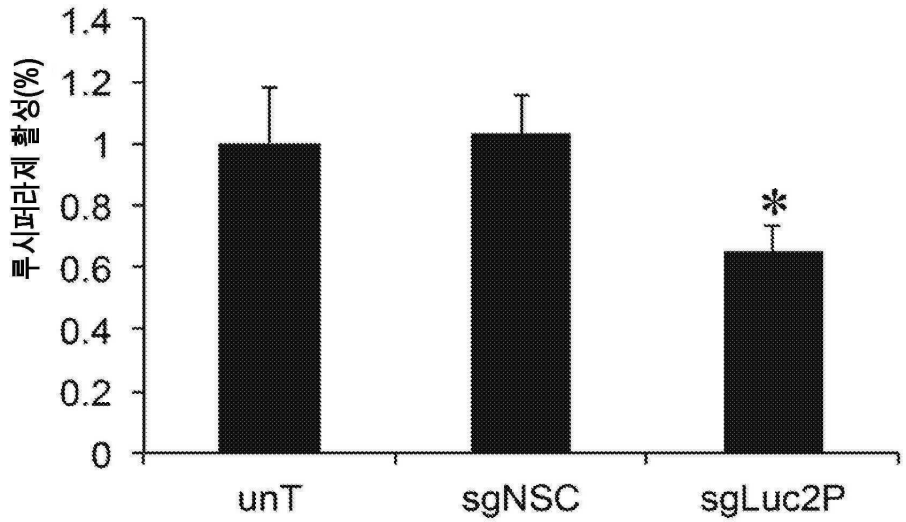

G
(a)
WT reporter sgWT2nt
WT reporter sgMuT2cnt
MUT C reporter sgWT2cnt
MUT C reporter sgMuTC2cnt
WT reporter sgWT1cnt
WT reporter sgMuTC1cnt
MUT C reporter sgWT1cnt
MUT C reporter sgMuTC1cnt
Undigested WT reporter
Undigested MUT C reporter
(b)
WT reporter sgWT2cnt
MUT A reporter sgWT2cnt
WT reporter sgMuTA2cnt
MUT A reporter sgMuTA2cnt
WT reporter sgWT1cnt
WT reporter sgMuTA1cnt
MUT A reporter sgWT1cnt
MUT A reporter sgMuTA1cnt
Undigested WT reporter
Undigested MUT A reporter
(c)
WT reporter sgWT2cnt
WT reporter sgMuTL2cnt
MUT L reporter sgWT2cnt
MUT L reporter sgMuTL2cnt
WT reporter sgWT1cnt
WT reporter sgMuTL1cnt
MUT L reporter sgWT1cnt
MUT L reporter sgMuTL1cnt
Undigested WT reporter
Undigested MUT L reporter
(d)
WT Reporter sgWT2cnt
WT Reporter sgMuTQ2cnt
MUT Q Reporter sgWT2cnt
MUT Q Reporter sgMuTQ2cnt
WT Reporter sgWT1cnt
WT Reporter sgMuTQ1cnt
MUT Q Reporter sgWT1cnt
MUT Q Reporter sgMuTQ1cnt
Undigested WT Reporter
Undigested MUT Q Reporter
(e)
WT Reporter sgWT2cnt
WT Reporter sgMuTW2cnt
MUT W Reporter sgWT2cnt
MUT W Reporter sgMuTW2cnt
WT Reporter sgWT1cnt
WT Reporter sgMuTW1cnt
MUT W Reporter sgWT1cnt
MUT W Reporter sgMuTW1cnt
Undigested WT Reporter
Undigested MUT W Reporter
(f)

도면6

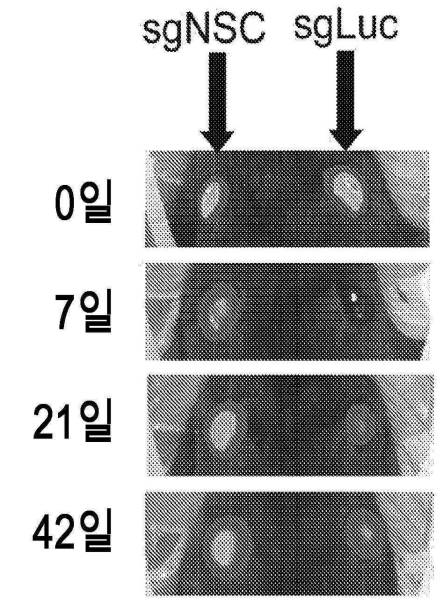
A.

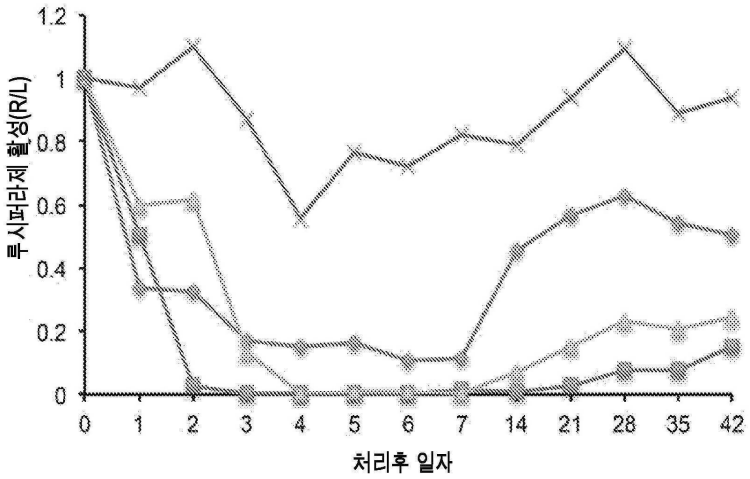

개시 코돈
ATGGAAGATGCCAAAAACATTAAGAAGGGCCCAGCGCCATTCTACCCACTCGAA
PAM
sgRNA
GACGGGACCG
GCCATGAAGCGCTACGCCCTGGT

B.

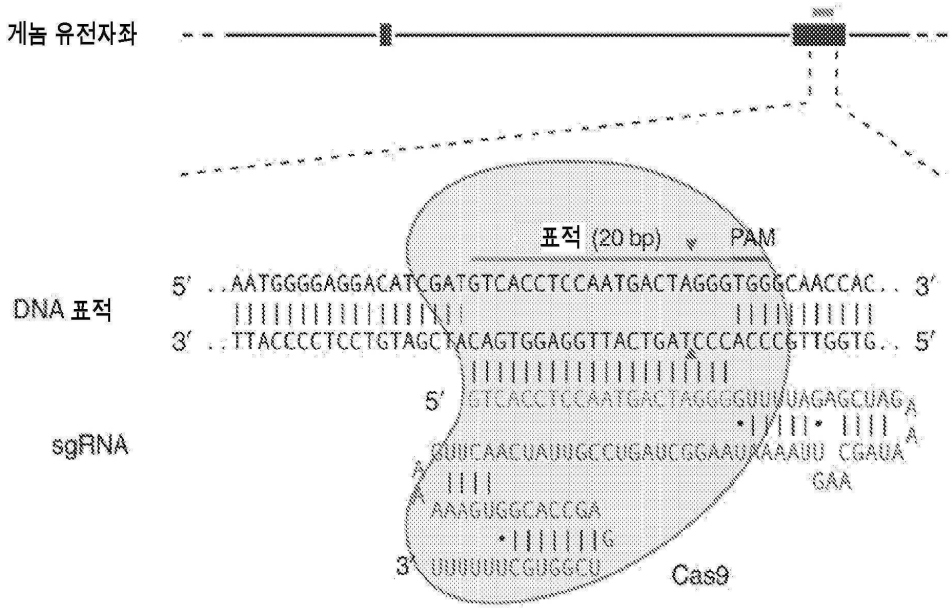

루시퍼라제 활성(%)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
*
unT
sgNSC
sgLuc2P

도면7

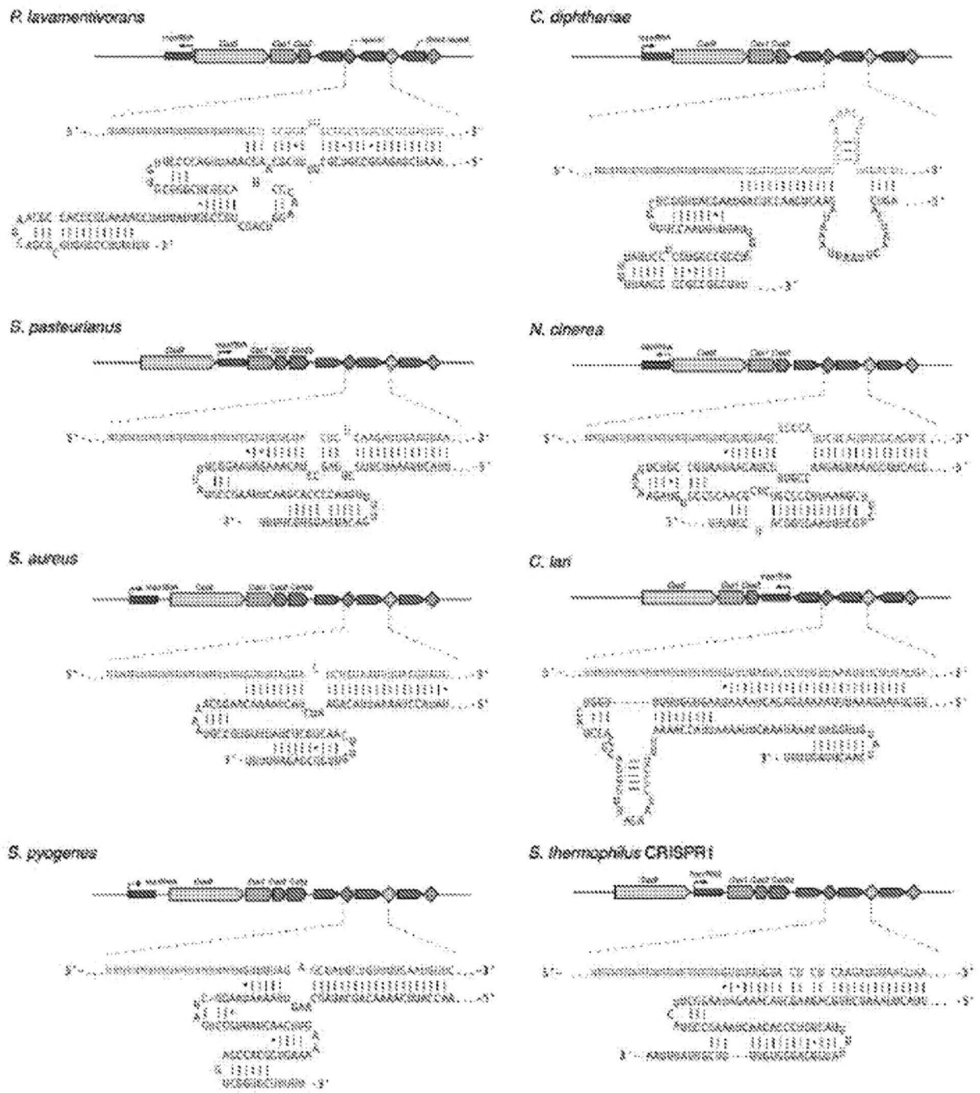

sgNSC
sgLuc
0일
7일
21일
42일


루시퍼라제 활성(R/L)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 14 21 28 35 42
처리후 일자

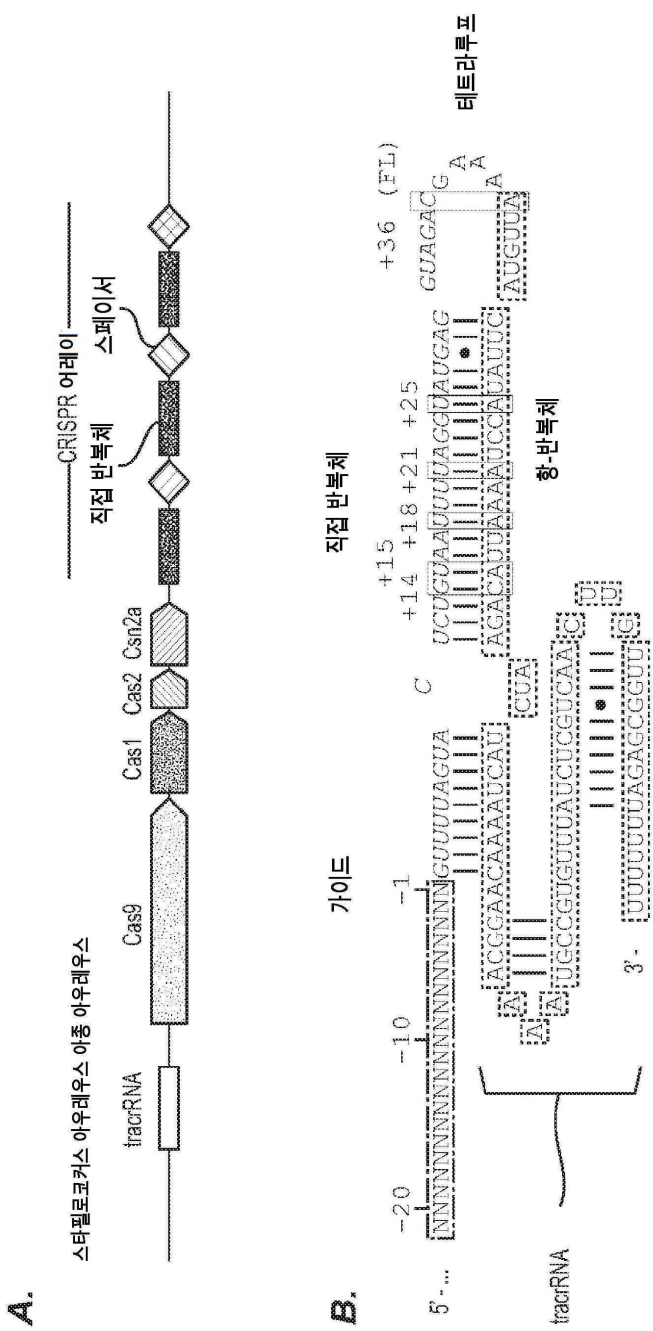
도면8


게놈 유전자좌
표적 (20 bp)
PAM
DNA 표적
5′ ..AATGGGGAGGACATCGATGTCACCTCCAATGACTAGGGTGGGCAACCAC.. 3′
3′ ..TTACCCCTCCTGTAGCTACAGTGGAGGTTACTGATCCCACCCGTTGGTG.. 5′
sgRNA
5′
3′
Cas9

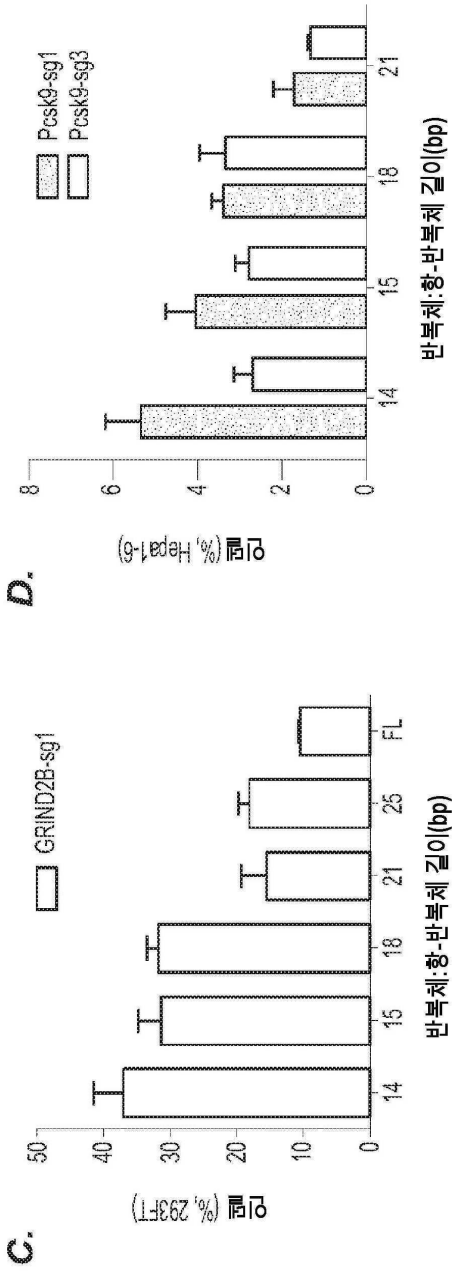
도면9


P. lavamentivorans
C. diphtheriae
S. pasteurianus
N. cinerea
S. aureus
C. lari
S. pyogenes
S. thermophilus CRISPR1

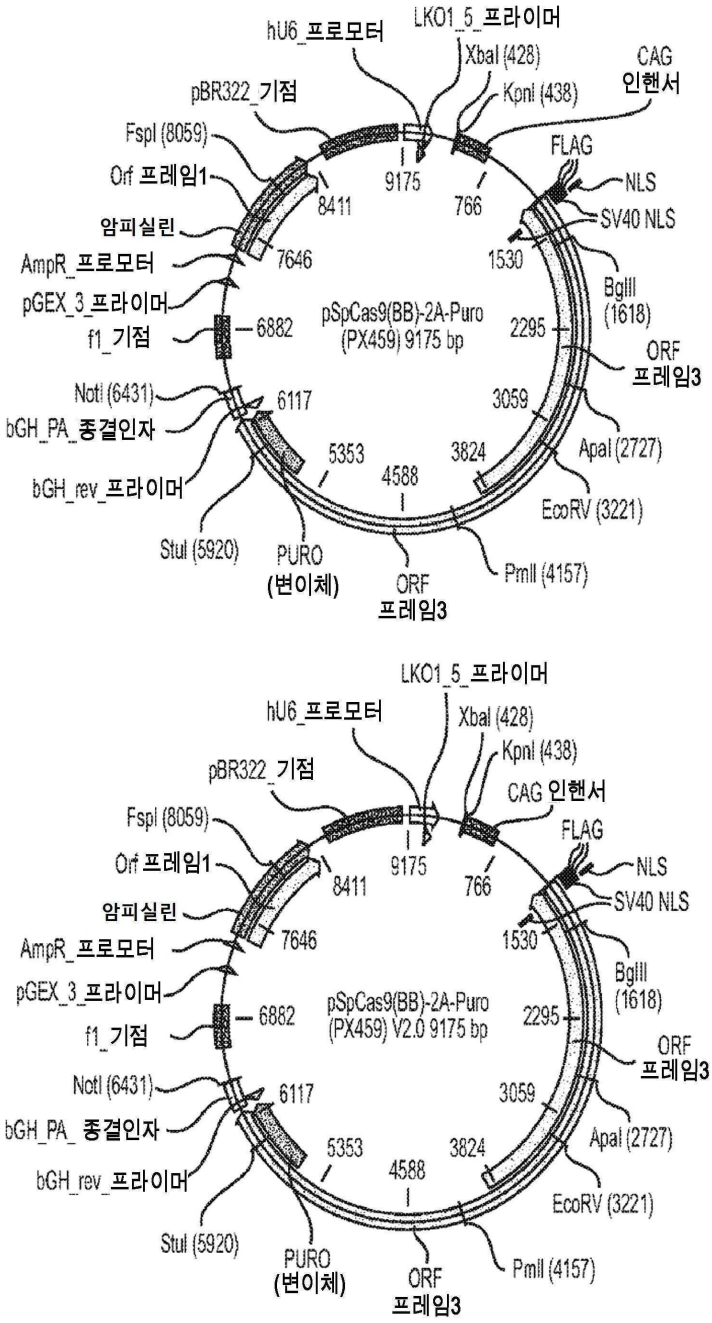
도면10a


A.
스타필로코커스 아우레우스 아종 아우레우스
CRISPR 어레이
직접 반복체
스페이서
tracrRNA
Cas9
Cas1
Cas2
Csn2a
B.
가이드
직접 반복체
테트라루프
헝-반복체
tracrRNA
5'-...
3'-

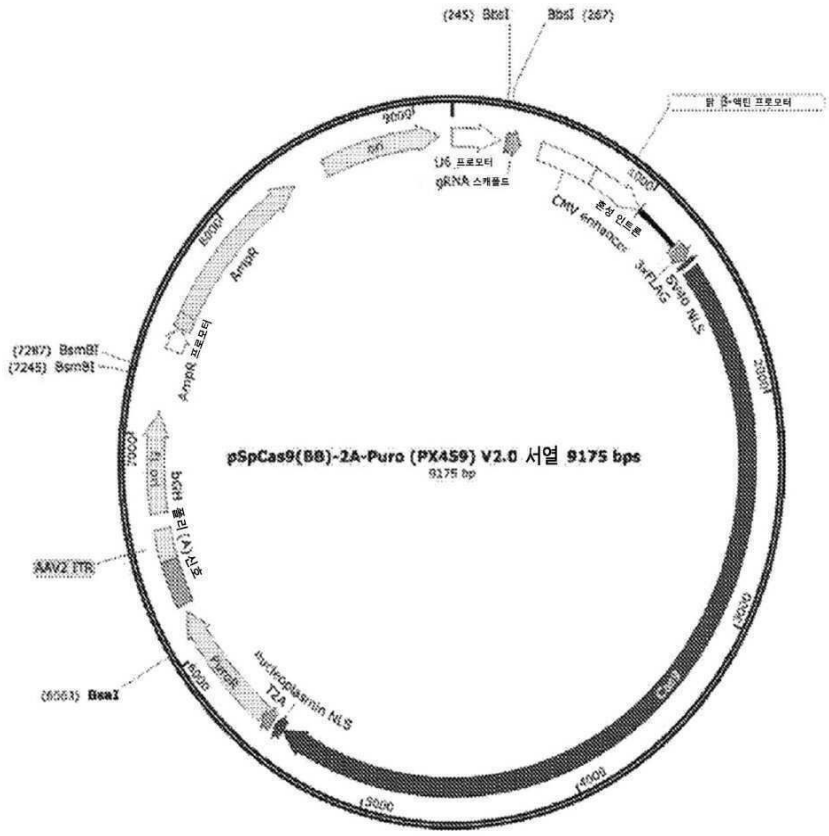
도면10b


D.
인델 (%, Hepa1-6)
0
2
4
6
8
14
15
18
21
반복체:황-반복체 길이(bp)
Pcsk9-sg1
Pcsk9-sg3
C.
인델 (%, 293FT)
0
10
20
30
40
50
14
15
18
21
25
FL
반복체:황-반복체 길이(bp)
GRIND2B-sg1

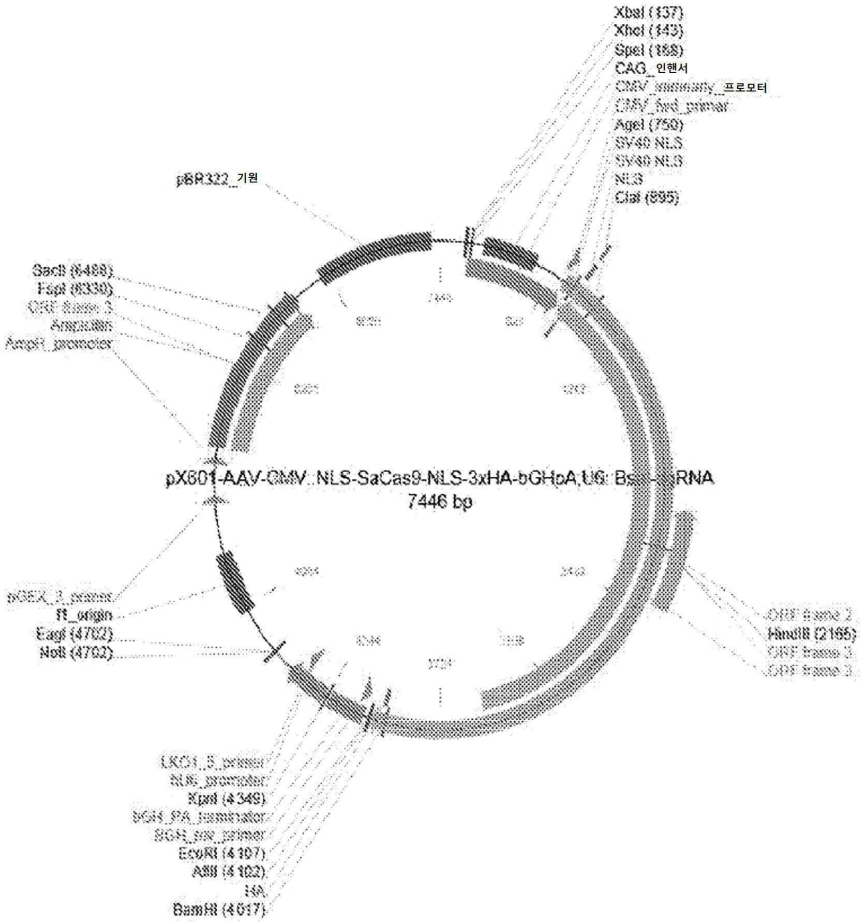
도면11a


hU6_프로모터
LKO1_5_프라이머
XbaI (428)
KpnI (438)
CAG 인핸서
pBR322_기점
FspI (8059)
Orf 프레임1
9175
8411
766
FLAG
NLS
SV40 NLS
암피실린
AmpR_프로모터
7646
1530
pGEX_3_프라이머
BglII (1618)
f1_기점
6882
pSpCas9(BB)-2A-Puro
(PX459) 9175 bp
2295
ORF 프레임3
NotI (6431)
6117
3059
bGH_PA_종결인자
5353
3824
ApaI (2727)
4588
bGH_rev_프라이머
EcoRV (3221)
StuI (5920)
PURO (변이체)
ORF 프레임3
PmlI (4157)
LKO1_5_프라이머
hU6_프로모터
XbaI (428)
KpnI (438)
pBR322_기점
CAG 인핸서
FspI (8059)
FLAG
Orf 프레임1
9175
NLS
8411
766
SV40 NLS
암피실린
1530
AmpR_프로모터
7646
BglII (1618)
pGEX_3_프라이머
6882
pSpCas9(BB)-2A-Puro
(PX459) V2.0 9175 bp
2295
f1_기점
ORF 프레임3
NotI (6431)
6117
3059
bGH_PA_ 종결인자
5353
3824
ApaI (2727)
4588
bGH_rev_프라이머
EcoRV (3221)
StuI (5920)
PURO (변이체)
ORF 프레임3
PmlI (4157)

도면11b


(245) BbsI
BbsI (267)
9000
3000
U6 프로모터
gRNA 스캐폴드
닭 β-액틴 프로모터
CMV enhancer
3xFLAG
SV40 NLS
AmpR
AmpR 프로모터
(7287) BsmBI
(7245) BsmBI
pSpCas9(BB)-2A-Puro (PX459) V2.0 서열 9175 bps
9175 bp
hGH 폴리(A)신호
AAV2 ITR
(6563) BsaI
Puromycin
T2A
Nucleoplasmin NLS
CBh
1000
2000
4000
5000
6000
7000
8000

도면12


XbaI (137)
XhoI (143)
SpeI (188)
CAG_인핸서
CMV_immediate_프로모터
CMV_fwd_primer
AgeI (750)
SV40 NLS
SV40 NLS
NLS
ClaI (895)
pBR322_기원
SacII (6488)
FspI (6330)
ORF frame 3
Ampicillin
AmpR_promoter
pX601-AAV-CMV_NLS-SaCas9-NLS-3xHA-bGHpA_U6: Bs
7446 bp
pGEX_3_primer
f1_origin
EagI (4702)
NotI (4702)
ORF frame 2
HindIII (2165)
ORF frame 3
ORF frame 3
LKO1_5_primer
NLS_promoter
XpaI (4349)
bGH_PA_terminator
BGH_rev_primer
EcoRI (4107)
AflII (4102)
HA
BamHI (4017)

도면13a

Spy Cas9 sgRNA 서열

NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUU (서열 번호 1) 여기서 "NNNNNNNNNNNNNNNNNNN" 은 sgRNA 내의 가이드 서열(crRNA)을 나타내고, "GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUU" (서열 번호 2) 은 예시적인 tracrRNA 또는 sgRNA 스캐폴드 서열이다. N의 수는 가이드 서열 내의 뉴클레오티드의 실제적인 수를 나타내지 않는다.

Spy Cas9 뉴클레오티드 서열

atggactataaggaccacgacggagactacaaggatcatgatattgattacaaagacgatgacgataagatggccccaaagaagaagcggaaggtcg
gtatccacggagtccccagcagccgacaagaagtacagcatcggcctggacatcggcaccaactctgtgggctgggccgtgatcaccgacgagtacaa
ggtgcccagcaagaaattcaaggtgctgggcaacaccgaccggcacagcatcaagaagaacctgatcggagccctgctgttcgacagcggcgaaac
agccgaggccacccggctgaagagaaccgccagaagaagatacaccagacggaagaaccggatctgctatctgcaagagatcttcagcaacgagat
ggccaaggtggacgacagcttcttccacagactggaagagtccttcctggtggaagaggataagaagcacgagcggcaccccatcttcggcaacatcg
tggacgaggtggcctaccacgagaagtaccccaccatctaccacctgagaaagaaactggtggacagcaccgacaaggccgacctgcggctgatcta
tctggccctggcccacatgatcaagttccggggccacttcctgatcgagggcgacctgaaccccgacaacagcgacgtggacaagctgttcatccagct
ggtgcagacctacaaccagctgttcgaggaaaaccccatcaacgccagcggcgtggacgccaaggccatcctgtctgccagactgagcaagagcag
acggctggaaaatctgatcgcccagctgccccggcgagaagaagaatggcctgttcggaaacctgattgccctgagcctgggcctgaccccaacttca
agagcaacttcgacctggccgaggatgccaaactgcagctgagcaaggacacctacgacgacgacctggacaacctgctggcccagatcggcgacc
agtacgccgacctgtttctggccgccaagaacctgtccgacgccatcctgctgagcgacatcctgagagtgaacaccgagatcaccaaggccccctg
agcgcctctatgatcaagagatacgacgagcaccaccaggacctgaccctgctgaaagctctcgtgcggcagcagctgcctgagaagtacaaagagat
tttcttcgaccagagcaagaacggctacgccggctacattgacggcggagccaggaagagttctacaagttcatcaagcccatcctggaaaagat
ggacggcaccgaggaactgctcgtgaagctgaacagagaggacctgctgcggaagcagcggaccttcgacaacggcagcatccccaccagatcc
acctgggagagctgcacgccattctgcggcggcaggaagatttttaccattcctgaaggacaaccgggaaaagatcgagaagatcctgaccttccgca
tccctactacgtgggccctctggccagggaaacagcagattcgcctggatgaccagaaagagcgaggaaaccatcaccccctggaacttcgagga
agtggtggacaagggcgcttccgcccagagcttcatcgagcggatgaccaacttcgataagaacctgcccaacgagaaggtgctgcccaagcacagc
ctgctgtacgagtacttcaccgtgtataacgagctgaccaaagtgaaatacgtgaccgagggaatgagaaagcccgccttcctgagcggcgagcagaa
aaaggccatcgtggacctgctgttcaagaccaaccggaaagtgaccgtgaagcagctgaaagaggactacttcaagaaaatcgagtgcttcgactccgt
ggaaatctccggcgtggaagatcggttcaacgcctccctgggcacataccacgatctgctgaaaattatcaaggacaaggacttcctggacaatgagga
aaacgaggacattctggaagatatcgtgctgaccctgacactgtttgaggacagagagatgatcgaggaacggctgaaaacctatgcccacctgttcga
cgacaaagtgatgaagcagctgaagcggcggagatacaccggctggggcaggctgagccggaagctgatcaacggcatccgggacaagcagtccg
gcaagacaatcctggatttcctgaagtccgacggcttcgccaacagaaacttcatgcagctgatccacgacgacagcctgaccttttaaagaggacatcca
gaaagcccaggtgtccggccagggcgatagcctgcacgagcacattgccaatctggccggcagccccgccattaagaagggcatcctgcagacagt
gaaggtggtggacgagctcgtgaaagtgatgggccggcacaagcccgagaacatcgtgatcgaaatggccagagagaaccagaccacccagaagg
gacagaagaacagccgcgagagaatgaagcggatcgaagagggcatcaaagagctgggcagccagatcctgaaagaacaccccgtggaaaacac
ccagctgcagaacgagaagctgtacctgtactacctgcagaatgggcgggatatgtacgtggaccaggaactggacatcaaccggctgtccgactacg
atgtggaccatatcgtgcctcagagctttctgaaggacgactccatcgacaacaaggtgctgaccagaagcgacaagaaccggggcaagagcgacaa
cgtgccctccgaagaggtcgtgaagaagatgaagaactactggcggcagctgctgaacgccaagctgattacccagagaaagttcgacaatctgacca
aggccgagagaggcggcctgagcgaactggataaggccggcttcatcaagagacagctggtggaaacccggcagatcacaaagcacgtggcacag
atcctggactcccggatgaacactaagtacgacgagaatgacaagctgatccgggaagtgaaagtgatcaccctgaagtccaagctggtgtccgatttcc

도면13b

ggaaggatttccagttttacaaagtgcgcgagatcaacaactaccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccgtcgtgggaaccgccctgatcaaaa
agtaccctaagctggaaagcgagttcgtgtacggcgactacaaggtgtacgacgtgcggaagatgatcgccaagagcgagcaggaaatcggcaagg
ctaccgccaagtacttcttctacagcaacatcatgaacttttcaagaccgagattaccctggccaacggcgagatccggaagcggcctctgatcgagaca
aacggcgaaaccggggagatcgtgtgggataagggccgggattttgccaccgtgcggaaagtgctgagcatgccccaagtgaatatcgtgaaaaaga
ccgaggtgcagacaggcggcttcagcaaagagtctatcctgccccaagaggaacagcgataagctgatcgccagaaagaaggactgggaccctaaga
agtacggcggcttcgacagccccaccgtggcctattctgtgctggtggtggccaaagtggaaaagggcaagtccaagaaactgaagagtgtgaaagag
ctgctggggatcaccatcatggaaagaagcagcttcgagaagaatcccatcgactttctggaagccaagggctacaaagaagtgaaaaaggacctgat
catcaagctgcctaagtactccctgttcgagctggaaaacggccggaagagaatgctggcctctgccggcgaactgcagaagggaaacgaactggcc
ctgccctccaaatatgtgaacttcctgtacctggccagccactatgagaagctgaagggctccccgaggataatgagcagaaacagctgtttgtggaac
agcacaagcactacctggacgagatcatcgagcagatcagcgagttctccaagagagtgatcctggccgacgctaa (서열 번호 3)

Spy Cas9 아미노산 서열

MDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAPKKKRKVGIHGVPAADKKYSIGLDIGTNSVGWAVITD
EYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNE
MAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLI
YLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSR
RLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQ
YADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIF
FDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL
GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVV
DKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKK
AIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN
EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGK
TILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKV
VDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQ
NEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNV
PSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI
LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALI
KKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE
TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP
KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKK
DLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQL
FVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAF
KYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDKRPAATKKAGQAKKKK (서열
번호 4)

Sau Cas9 sgRNA

GNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGUACUCUGGAAACAGAAUCUACUAAAACAAG
GCAAAUGCCGUGUUUAUCUCGUCAACUUGUUGGCGAAGAUUUUUUU (서열 번호 5)
여기서 "NNNNNNNNNNNNNNNNNNNN" 은 sgRNA 내의 가이드 서열(crRNA)을 나타내고,
"GUUUUAGUACUCUGGAAACAGAAUCUACUAAAACAAGGCAAAUGCCGUGUUUAUCUCGU

도면13c

CAACUUGUUGGCGAAGAUUUUUUU" (서열 번호 6) 은 예시적인 tracrRNA 또는 sgRNA 스캐폴드 서열이다.

Sau Cas9 뉴클레오티드 서열

ATGGCCCCAAAGAAGAAGCGGAAGGTCGGTATCCACGGAGTCCCAGCAGCCAAGCGGAACT
ACATCCTGGGCCTGGACATCGGCATCACCAGCGTGGGCTACGGCATCATCGACTACGAGAC
ACGGGACGTGATCGATGCCGGCGTGCGGCTGTTCAAAGAGGCCAACGTGGAAAACAACGAG
GGCAGGCGGAGCAAGAGAGGCGCCAGAAGGCTGAAGCGGCGGAGGCGGCATAGAATCCAG
AGAGTGAAGAAGCTGCTGTTCGACTACAACCTGCTGACCGACCACAGCGAGCTGAGCGGCA
TCAACCCCTACGAGGCCAGAGTGAAGGGCCTGAGCCAGAAGCTGAGCGAGGAAGAGTTCTC
TGCCGCCCTGCTGCACCTGGCCAAGAGAAGAGGCGTGCACAACGTGAACGAGGTGGAAGAG
GACACCGGCAACGAGCTGTCCACCAAAGAGCAGATCAGCCGGAACAGCAAGGCCCTGGAA
GAGAAATACGTGGCCGAACTGCAGCTGGAACGGCTGAAGAAAGACGGCGAAGTGCGGGGC
AGCATCAACAGATTCAAGACCAGCGACTACGTGAAAGAAGCCAAACAGCTGCTGAAGGTGC
AGAAGGCCTACCACCAGCTGGACCAGAGCTTCATCGACACCTACATCGACCTGCTGGAAAC
CCGGCGGACCTACTATGAGGGACCTGGCGAGGGCAGCCCCTTCGGCTGGAAGGACATCAAA
GAATGGTACGAGATGCTGATGGGCCACTGCACCTACTTCCCCGAGGAACTGCGGAGCGTGA
AGTACGCCTACAACGCCGACCTGTACAACGCCCTGAACGACCTGAACAATCTCGTGATCACC
AGGGACGAGAACGAGAAGCTGGAATATTACGAGAAGTTCCAGATCATCGAGAACGTGTTCA
AGCAGAAGAAGAAGCCCACCCTGAAGCAGATCGCCAAAGAAATCCTCGTGAACGAAGAGG
ATATTAAGGGCTACAGAGTGACCAGCACCGGCAAGCCCGAGTTCACCAACCTGAAGGTGTA
CCACGACATCAAGGACATTACCGCCCGGAAAGAGATTATTGAGAACGCCGAGCTGCTGGAT
CAGATTGCCAAGATCCTGACCATCTACCAGAGCAGCGAGGACATCCAGGAAGAACTGACCA
ATCTGAACTCCGAGCTGACCCAGGAAGAGATCGAGCAGATCTCTAATCTGAAGGGCTATAC
CGGCACCCACAACCTGAGCCTGAAGGCCATCAACCTGATCCTGGACGAGCTGTGGCACACC
AACGACAACCAGATCGCTATCTTCAACCGGCTGAAGCTGGTGCCCAAGAAGGTGGACCTGT
CCCAGCAGAAAGAGATCCCCACCACCCTGGTGGACGACTTCATCCTGAGCCCCGTCGTGAAG
AGAAGCTTCATCCAGAGCATCAAAGTGATCAACGCCATCATCAAGAAGTACGGCCTGCCCA
ACGACATCATTATCGAGCTGGCCCGCGAGAAGAACTCCAAGGACGCCCAGAAAATGATCAA
CGAGATGCAGAAGCGGAACCGGCAGACCAACGAGCGGATCGAGGAAATCATCCGGACCAC
CGGCAAAGAGAACGCCAAGTACCTGATCGAGAAGATCAAGCTGCACGACATGCAGGAAGG
CAAGTGCCTGTACAGCCTGGAAGCCATCCCTCTGGAAGATCTGCTGAACAACCCCTTCAACT
ATGAGGTGGACCACATCATCCCCAGAAGCGTGTCCTTCGACAACAGCTTCAACAACAAGGT
GCTCGTGAAGCAGGAAGAAAACAGCAAGAAGGGCAACCGGACCCCATTCCAGTACCTGAGC
AGCAGCGACAGCAAGATCAGCTACGAAACCTTCAAGAAGCACATCCTGAATCTGGCCAAGG
GCAAGGGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAAGAGTATCTGCTGGAAGAACGGGACATCAACA
GGTTCTCCGTGCAGAAAGACTTCATCAACCGGAACCTGGTGGATACCAGATACGCCACCAG
AGGCCTGATGAACCTGCTGCGGAGCTACTTCAGAGTGAACAACCTGGACGTGAAAGTGAAG
TCCATCAATGGCGGCTTCACCAGCTTTCTGCGGCGGAAGTGGAAGTTTAAGAAAGAGCGGA
ACAAGGGGTACAAGCACCACGCCGAGGACGCCCTGATCATTGCCAACGCCGATTTCATCTTC
AAAGAGTGGAAGAAACTGGACAAGGCCAAAAAAGTGATGGAAAACCAGATGTTCGAGGAA
AAGCAGGCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAAACCGAGCAGGAGTACAAAGAGATCTTCATCA
CCCCCCACCAGATCAAGCACATTAAGGACTTCAAGGACTACAAGTACAGCCACCGGGTGGA
CAAGAAGCCTAATAGAGAGCTGATTAACGACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGACGACAAG
GGCAACACCCTGATCGTGAACAATCTGAACGGCCTGTACGACAAGGACAATGACAAGCTGA
AAAAGCTGATCAACAAGAGCCCCGAAAAGCTGCTGATGTACCACCACGACCCCCAGACCTA
CCAGAAACTGAAGCTGATTATGGAACAGTACGGCGACGAGAAGAATCCCCTGTACAAGTAC

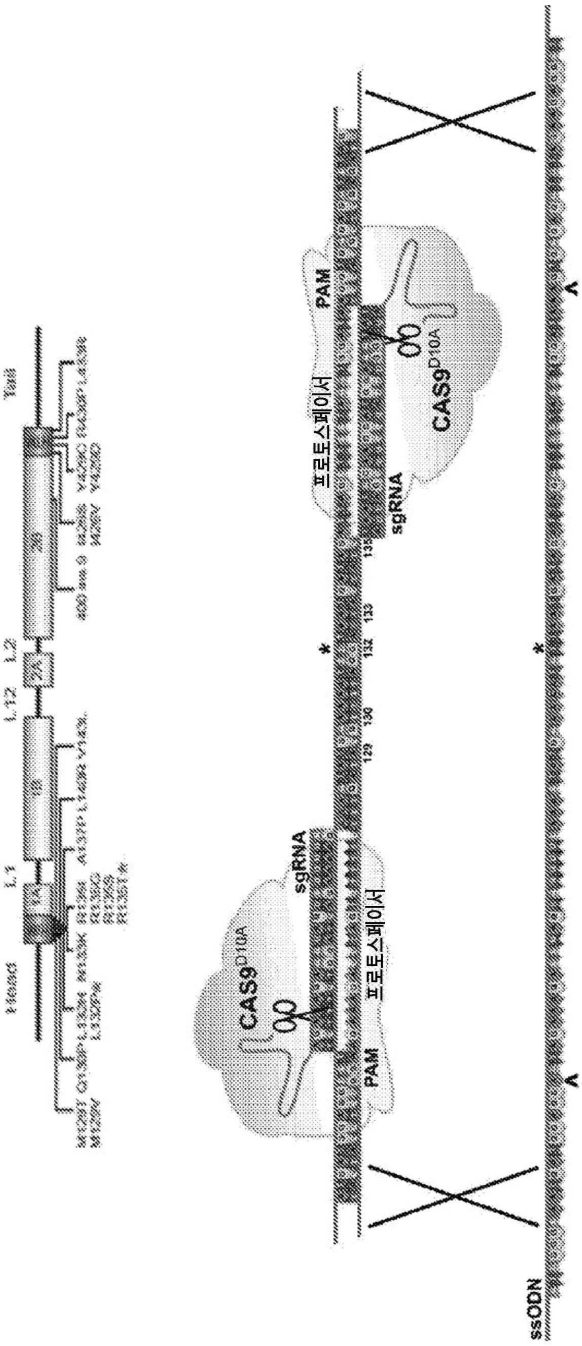
도면13d

TACGAGGAAACCGGGAACTACCTGACCAAGTACTCCAAAAAGGACAACGGCCCCGTGATCA
AGAAGATTAAGTATTACGGCAACAAACTGAACGCCCATCTGGACATCACCGACGACTACCC
CAACAGCAGAAACAAGGTCGTGAAGCTGTCCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGTGTACCTG
GACAATGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTGAAGAATCTGGATGTGATCAAAAAAGAAAACT
ACTACGAAGTGAATAGCAAGTGCTATGAGGAAGCTAAGAAGCTGAAGAAGATCAGCAACCA
GGCCGAGTTTATCGCCTCCTTCTACAACAACGATCTGATCAAGATCAACGGCGAGCTGTATA
GAGTGATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGAACCGGATCGAAGTGAACATGATCGACATCAC
CTACCGCGAGTACCTGGAAAACATGAACGACAAGAGGCCCCCCAGGATCATTAAGACAATC
GCCTCCAAGACCCAGAGCATTAAGAAGTACAGCACAGACATTCTGGGCAACCTGTATGAAG
TGAAATCTAAGAAGCACCCTCAGATCATCAAAAAGGGCAAAAGGCCGGCGGCCACGAAAA
AGGCCGGCCAGGCAAAAAAGAAAAAGggatccTACCCATACGATGTTCCAGATTACGCTTACC
CATACGATGTTCCAGATTACGCTTACCCATACGATGTTCCAGATTACGCTtaa **(서열 번호 7)**

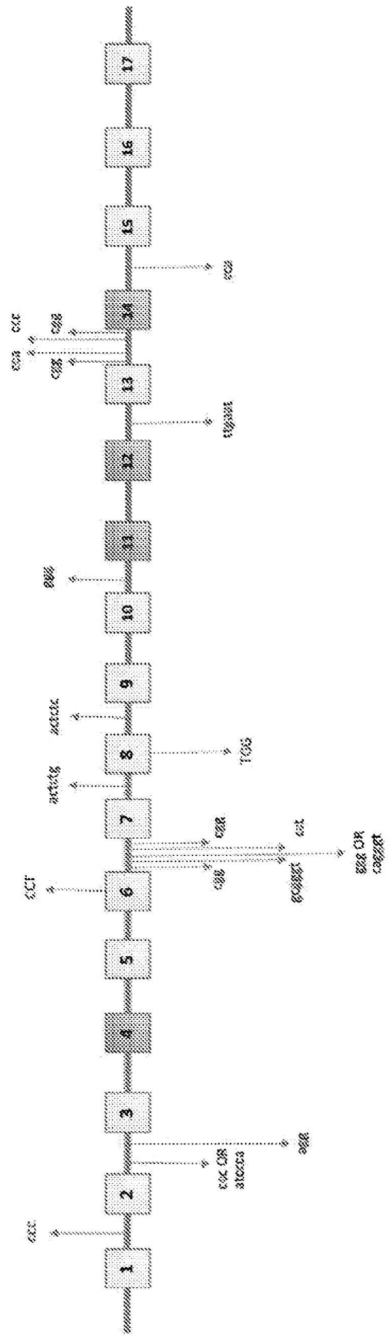
Sau Cas9 아미노산 서열

MAPKKKRKVGIHGVPAAKRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNEGRRS
KRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAK
RRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVK
EAKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPE
ELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNE
EDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLNSEL
TQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVD
DFILSPVVKRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRT
TGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQ
EENSKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFINR
NLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALI
IANADFIFKEWKKLDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFKDYKYS
HRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQ
TYQKLKLIMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYP
NSRNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLKKISNQAE
FIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKK
YSTDILGNLYEVKSKKHPQIIKKGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYAYPYDVPDYAYPY
DVPDYA **(서열 번호 8)**

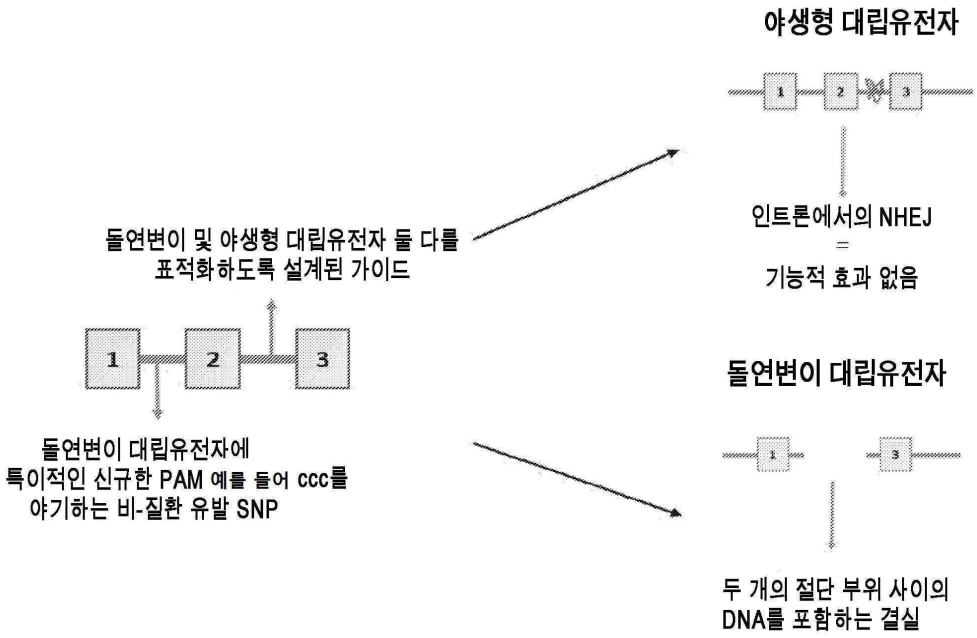
도면14


CAS9D10A
sgRNA
프로토스페이서
PAM
CAS9D10A
sgRNA
프로토스페이서
PAM
ssODN

도면15



도면16


야생형 대립유전자
1
2
3
돌연변이 및 야생형 대립유전자 둘 다를
표적화하도록 설계된 가이드
인트론에서의 NHEJ
=
기능적 효과 없음
1
2
3
돌연변이 대립유전자
돌연변이 대립유전자에
특이적인 신규한 PAM 예를 들어 ccc를
야기하는 비-질환 유발 SNP
1
3
두 개의 절단 부위 사이의
DNA를 포함하는 결실

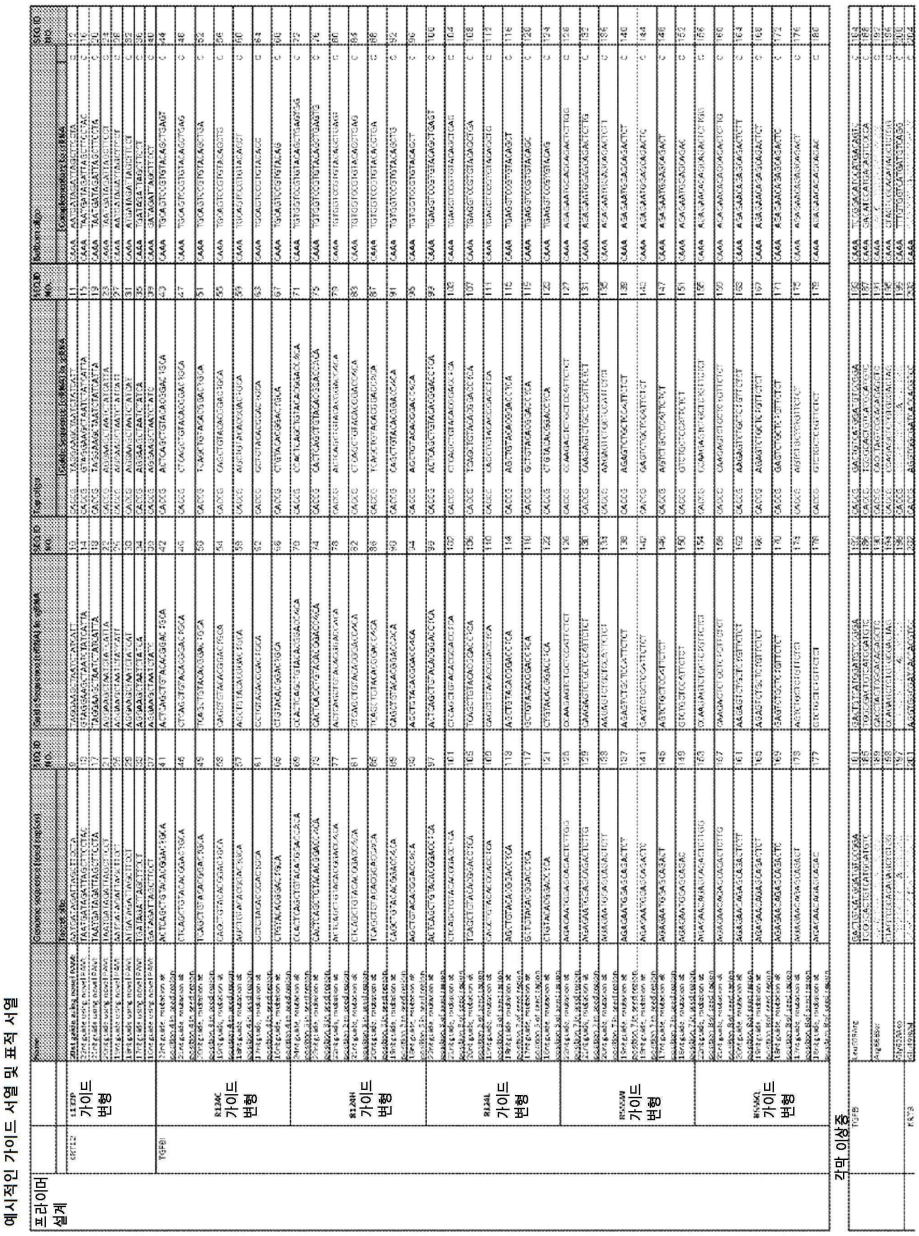
도면17

시스 rs3805700 생성된 PAM를 사용한 가이드로 헝질감염된 R124H 환자 LCL

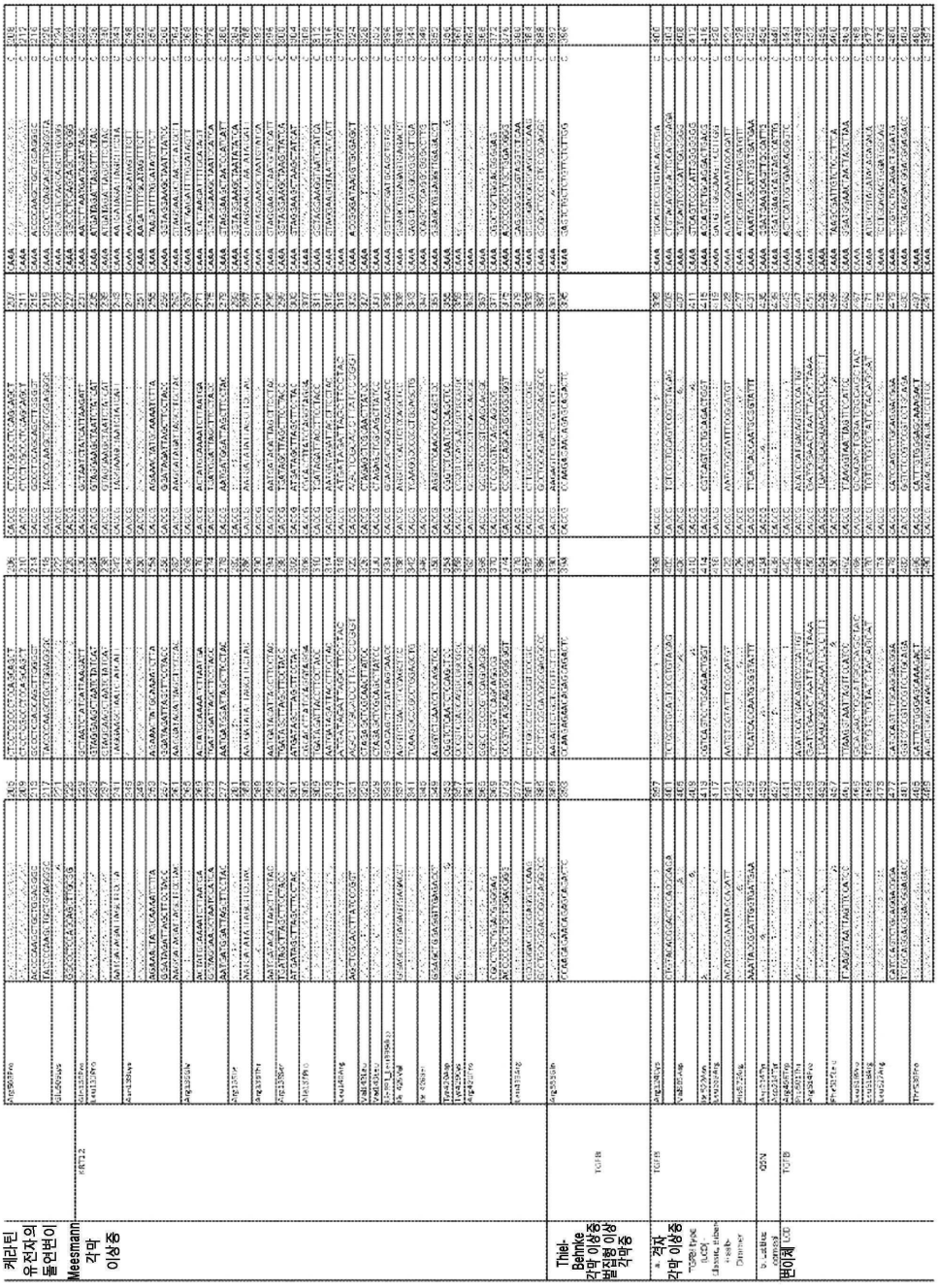
rs3805700	관찰된 인델	결실	삽입	SNPs	NP를 갖는 페이즈?
1	[redacted]	[redacted]			
2	편집되지 않음WT ALLELE aag PAM				NO
3	편집되지 않음WT ALLELE aag PAM				NO
4	[redacted]	[redacted]			
5	편집되지 않음WT ALLELE aag PAM				NO
6	편집되지 않음WT ALLELE aag PAM				NO
7	[redacted]	[redacted]			
8	[redacted]				
9	편집되지 않음WT ALLELE aag PAM				NO
10	편집되지 않음WT ALLELE aag PAM				NO

4/10 클론 = PAM 생성
3/4 = 편집된
"WT 대립유전자는
편집되지 않음

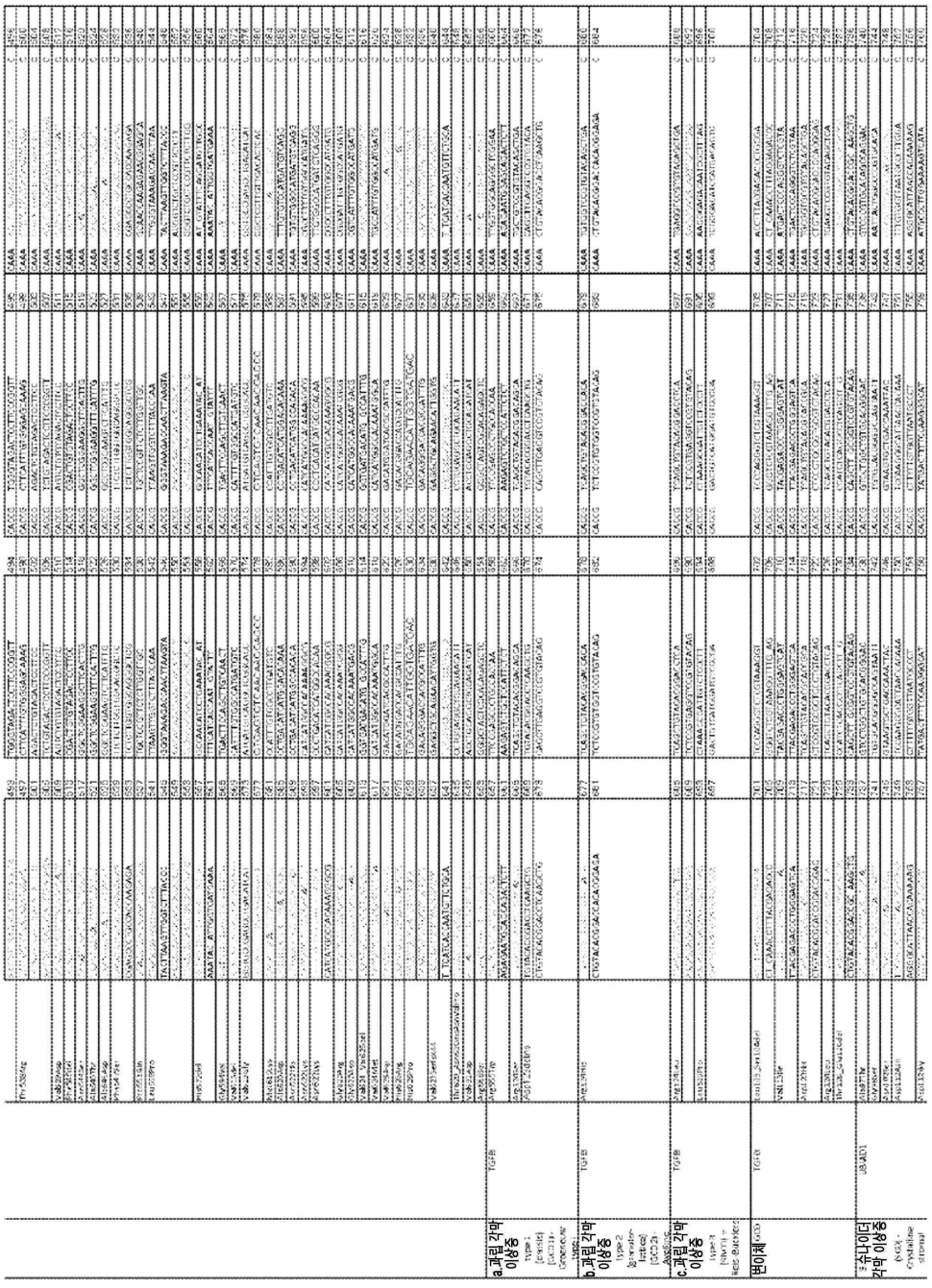
도면18a


예시적인 가이드 서열 및 표적 서열
프라이머 설계
가이드 변형
RNP
Target
5'-GAAA
CAAG
TGAG
AAAA
GAAG
TAAG
AAAG
CAAA
TAAA
GAAA
CAAA
TAAA
GAAA
CAAA
TAAA
GAAA

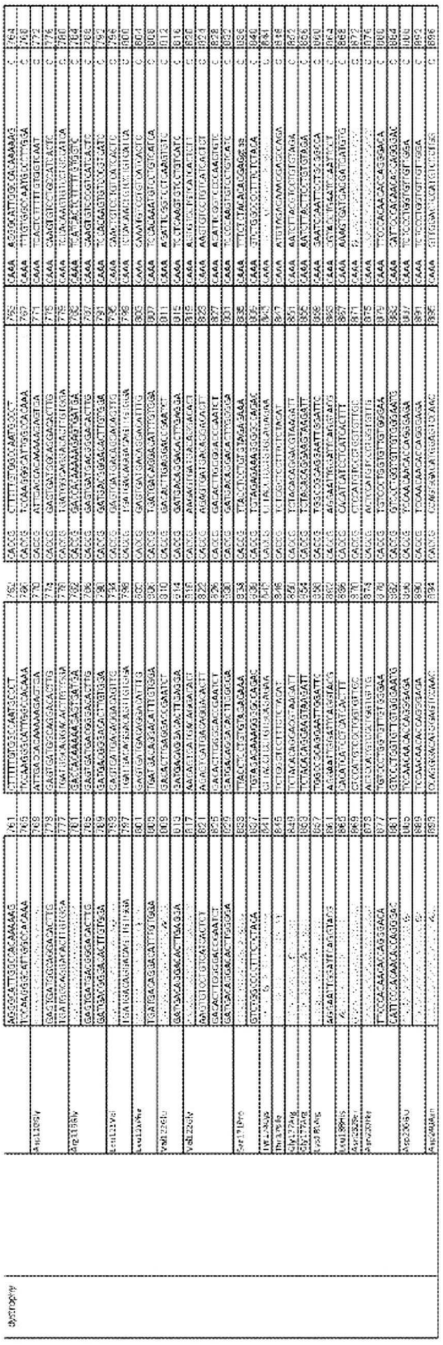
도면18b


케라틴
유전자의
돌연변이
Meesmann
각막
이상증
Thiel-
Behnke
각막 이상증
불질형 이상
각막증
* 격자
각막 이상증
변이체

도면18c



도면18d



도면19a

각막이상증	유전자	뉴클레오티드 변화	아미노산 변화	돌연변이	야생형 서열	돌연변이 서열: Mutation, Novel PAM, S.pyogenes nearby PAM, S.aurues nearby PAM, resulting guide (cases with more than one option presedence given based on: Novel PAM > Closed nearby guide> S.aureus> S.pyogenes)	PAM 특이적 표적 부위		가이드 특이적 표적 부위	
							S.pyogenes	S.aureus	S.pyogenes	S.aureus
Epithelial basement membrane dystrophy (EBMD) - Map Dot Fingerprint	TGFBI	T>G	CTG>CGG	Leu509Arg	CCAATGGGGACTGTCA TGGATGTCCTGAAGGG AGACAATCGCTTTAGgta a	CCAATGGGGACTGTCATG GATGTCCGGAAGGGAGA CAATCGCTTTAGgtaa	TGGGGAC TGTCATGG ATGTC		GACTGTCA TGGATGTC CGGA (position 3)	
		G>C	AGG>AGC	Arg666Ser	ctttcagGCTTCCCAGAGG TCTGTGCGACTAGgtgag tctggtctgggtt	ctttcagGCTTCCCAGAGCT CTGTGCGACTAGgtgagtctg gtctgggtt			CACCTAGT CGCACAGA GCTC (position 4)	CCAGAGCT CTGTGCGA CTAG (position 14)
		G>A	GGC>GAC	Gly623Asp	GCCTGTTGCCGAGCCT GACATCATGGCCACAA ATGGCGTGGTCCATGT CAT	GCCTGTTGCCGAGCCTG ACATCATGACCACAAATG GCGTGGTCCATGTCAT			CCTGACAT CATGACCA CAAA (position 8)	
케라틴 유전자의 돌연변이 Meesmann 각막이상증 (MECD)	KRT3	A>T	GAG>GTG	Glu498Val	AATGTCAAGCTGGCCC TGGACGTGGAGATCGC CACCTACCGCAAGCTG CTG	AATGTCAAGCTGGCCCT GACGTGGTGATCGCCAC CTACCGCAAGCTGCTG			AGGTGGCG ATCACCAC GTCC (position 9)	
		G>C	CGC>CCC	Arg503Pro	CTGGACGTGGAGATCG CCACCTACCGCAAGCT GCTGGAGGGCGAGGAG TAC	CTGGACGTGGAGATCGC CACCTACCCCAAGCTGCT GGAGGGCGAGGAGTAC	CTCCTCG CCCTCCA GCAGCT	CTCCTCGC CCTCCAGC AGCT	GCCCTCCA GCAGCTTG GGGT (position4)	TACCCCAA GCTGCTG GAGGGC (position 18)
		G>A	GAG>AAG	Glu509Lys	CACCTACCGCAAGCTG CTGGAGGGCGAGGAGT ACAGgtgagcctccagtcc	CACCTACCGCAAGCTGCT GGAGGGCAAGGAGTACA Ggtgagcctccagtcc			CCGCAAGC TGCTGGAG GGC (position 1)	CCGCAAG CTGCTGGA GGGA (position 1)

도면19b

KRT12	T>C	ATG>ACG	Met129Thr	CTTTCTGGATCAGAAAA AGAAACTATGCAAAATC TTAATGATAGATTAGCT	CTTTCTGGATCAGAAAA GAAACTGTGCAAAATCT AATGATAGATTAGCT	there is neither a PAM site generated nor a PAM site close enough to use in a guide-specific approach		
	A>G	ATG>GTG	Met129Val	CTTTCTGGATCAGAAAA AGAAACTATGCAAAATC TTAATGATAGATTAGCT	CTTTCTGGATCAGAAAA GAAACTGTGCAAAATCT AATGATAGATTAGCT	there is neither a PAM site generated nor a PAM site close enough to use in a guide-specific approach		
	A>C	CAA>CCA	Gln130Pro	TCTGGATCAGAAAAAGA AACTATGCAAAATCTTA ATGATAGATTAGCTTCC	TCTGGATCAGAAAAAGA ACTATGCCAAATCTTAAT GATAGATTAGCTTCC	GCTAATCT ATCATTAA GATT		
	T>C	CTT>CCT	Leu132Pro	TCAGAAAAAGAAACTAT GCAAAATCTTAATGATA GATTAGCTTCCTACCTG	TCAGAAAAAGAAACTATG CAAAATCCTAATGATAGA TTAGCTTCCTACCTG	GTAGGAA GCTAATCT ATCAT or TAGGAAG CTAATCTA TCATT	GTAGGAAG CTAATCTA TCAT	
	C>G	CTT>GTT	Leu132Val	TCAGAAAAAGAAACTAT GCAAAATCTTAATGATA GATTAGCTTCCTACCTG	TCAGAAAAAGAAACTATG CAAAATGTTAATGATAGAT TAGCTTCCTACCTG	there is neither a PAM site generated nor a PAM site close enough to use in a guide-specific approach		
	T>A	CTT>CAT	Leu132His	TCAGAAAAAGAAACTAT GCAAAATCTTAATGATA GATTAGCTTCCTACCTG	TCAGAAAAAGAAACTATG CAAAATCATAATGATAGA TTAGCTTCCTACCTG	there is neither a PAM site generated nor a PAM site close enough to use in a guide-specific approach		
	T>G	AAT>AAG	Asn133Lys	GAAAAGAAACTATGCA AAATCTTAATGATAGAT TAGCTTCCTACCTGGAT	GAAAAAGAAACTATGCAA AATCTTAAGGATAGATTA GCTTCCTACCTGGAT	AAGAAACT ATGCAAAA TCTT or AGAAACTA TGCAAAAT CTTA	AAGAAACT ATGCAAAA TCTT	GGATAGAT TAGCTTCC TACC (position 20)

도면19c

	A>G	AGA>GGA	Arg135Gly	GAAACTATGCAAAATCTTAATGATAGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG	GAAACTATGCAAAATCTAATGGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG	ACTATGCAAAATCTTAATGA	AACTATGCAAAATCTT	TGATGGATTAGCTTCCTACC (position 16)	AATGATGGATTAGCTTCCTAC (position 15)
	G>T	AGA>ATA	Arg135Ile	GAAACTATGCAAAATCTTAATGATAGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG	GAAACTATGCAAAATCTAATGATATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG			TGATATATTAGCTTCCTACC (position 15)	AATGATATTAGCTTCCTAC (position 14)
	G>C	AGA>ACA	Arg135Thr	GAAACTATGCAAAATCTTAATGATAGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG	GAAACTATGCAAAATCTAATGATACATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG			TGATACATTAGCTTCCTACC (position 15)	AATGATACATTAGCTTCCTAC (position 14)
	A>C	AGA>AGC	Arg135Ser	GAAACTATGCAAAATCTTAATGATAGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG	GAAACTATGCAAAATCTAATGATAGCTTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTG			TGATAGCTTAGCTTCCTACC (position 14)	ATGATAGCTTAGCTTCCTAC (position 13)
	G>C	GCT>CCT	Ala137Pro	ATGCAAAATCTTAATGATAGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTGCGAGC	ATGCAAAATCTTAATGATAGATTACCTTCCTACCTGGATAAGGTGCGAGC	CGCACCTTATCCAGGTAGGA	TGATAGATTACCTTCCTACC (position 10)	AATGATAGATTACCTTCCTAC (position 9)	
	T>G	CTG>CGG	Leu140Arg	CTTAATGATAGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTGCGAGCTCTAGAAGA	CTTAATGATAGATTAGCTTCCTACGGGATAAGGTGCGAGCTCTAGAAGA	ATGATAGATTAGCTTCTAC	AGCTCGCACCTTATCCCGGT (position 4)		
	G>T	GTG>TTG	Val143Leu	AGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTGCGAGCTCTAGAAGAGGCTAATAC	AGATTAGCTTCCTACCTGATAAGTTGCGAGCTCTAGAAGAGGCTAATACT		CTAGAGCTCGCAACTTATCC (position 8)		
	G>C	GTG>CTG	Val143Leu	AGATTAGCTTCCTACCTGGATAAGGTGCGAGCTCTAGAAGAGGCTAATAC	AGATTAGCTTCCTACCTGATAAGCTGCGAGCTCTAGAAGAGGCTAATACT		CTAGAGCTCGCAGCTTATCC (position 8)		

도면19d

	c.1171_1197dup (27bp)		Lie391_Leu399dup	dupATCAGCAACCTGGA GGCACAGCTGC	ATCAGCAACCTGGAGGCA CAGCTGC_ATCAGCAACC TGGAGGCACAGCTGC				GCACAGCT GCATCAGC AACC (position 11)	
	T>G	ATT>AGT	Ile 426Val	GTCAAGGCCCGCCTGG AGCTGGAGATTGAGAC CTACCGCCGCCTGCTG GAC	GTCAAGGCCCGCCTGGA GCTGGAGATTGAGACCT ACCGCCGCCTGCTGGAC		TCAAGGCC CGCCTGG AGCTG		AGGTCTCA CTCTCCAG CTCC (position 12)	
	A>G	ATT>GTT	Ile 426Ser	GTCAAGGCCCGCCTGG AGCTGGAGATTGAGAC CTACCGCCGCCTGCTG GAC	GTCAAGGCCCGCCTGGA GCTGGAGGTTGAGACCT ACCGCCGCCTGCTGGAC	CAAGGCC CGCCTGG AGCTGG			AGGTCTCA ACCTCCAG CTCC (position 11)	
	T>G	TAC>GAC	Tyr429Asp	CCGCCTGGAGCTGGAG ATTGAGACCTACCGCC GCCTGCTGGACGGGGA GGC	CCGCCTGGAGCTGGAGA TTGAGACCGACCGCCGC CTGCTGGACGGGGAGGC				CGGTCTCA ATCTCCAG CTCC (position 20)	
	A>G	TAC>TGC	Tyr429Cys	CCGCCTGGAGCTGGAG ATTGAGACCTACCGCC GCCTGCTGGACGGGGA GGC	CCGCCTGGAGCTGGAGA TTGAGACCTGCCGCCGC CTGCTGGACGGGGAGGC				CCCGTCCA GCAGGCGG CGGC (position 1)	
	G>C	CGC>CCC	Arg430Pro	CTGGAGCTGGAGATTG AGACCTACCGCCGCCT GCTGGACGGGGAGGCC CAA	CTGGAGCTGGAGATTGA GACCTACCCCCGCCTGC TGGACGGGGAGGCCCAA	GCCTCCC CGTCCAG CAGGCG or GGCCTCC CCGTCCA GCAGGC	GGCCTCC CCGTCCAG CAGGC		CCCGTCCA GCAGGCGG GGGT (position 4)	
	T>G	CTG>CGG	Leu433Arg	GAGATTGAGACCTACC GCCGCCTGCTGGACGG GGAGGCCCAAGGgtgag ca	GAGATTGAGACCTACCGC CGCCTGCGGGACGGGGA GGCCCAAGGgtgagca	TTGAGACC TACCGCC GCCTG		CTTGGGCC TCCCCGTC CCGC (position 3)	GCCTGCG GGACGGG GAGGCCC (position 15)	
1. TGFBI dystrophies										

도면19e

Reis–Bücklers corneal dystrophy (RBCD)—Superficial GCD, GCD type 3	TGFBI	See GCD Type 3									
Thiel–Behnke corneal dystrophy (TBCD) - Honeycomb-shaped corneal dystrophy	TGFBI	G>A	CGG>CAG	Arg555Gln	TTCCGAGCCCTGCCAC CAAGAGAACGGAGCAG ACTCTTGGgtaaagaccaa	TTCCGAGCCCTGCCACCGA AGAGAACAGAGCAGACTC TTGGgtaaagaccaa				AAGAGTCT GCTCTGTT CTCT (position 8)	CCAAGAGA ACAGAGCA GACTC (position 11)
A. 격자 각막 이상증											
a. 격자 각막 이상증, TGFBI type (LCD) - Classic, Biber-Haab-Dimmer	TGFBI	C>T	CGC>TGC	Arg124Cys	CACCACCACTCAGCTG TACACGGACCGCACGG AGAAGCTGAGGCCTGA GAT	CACCACCACTCAGCTGTA CACGGACTGCACGGAGA AGCTGAGGCCTGAGAT				TCAGCTGT ACACGGAC TGCA (position 4)	TCTCCGTG CAGTCCGT GTACAG (position 13)
		T>A	GTC>GAC	Val505Asp	GTGCTGACCCCCCCAA TGGGGACTGTCATGGA TGTCCTGAAGGGAGAC AAT	GTGCTGACCCCCCCAATG GGGACTGACATGGATGT CCTGAAGGGAGACAAT				CCCCCCAA TGGGGACT GACA (position 3)	CCCCCCC AATGGGG ACTGAC (position 2)

도면19f

													CGTCAGTC CTGCAGAC TGGT (position 1)
													AATGTGGT ATTTCCGG ATGT (position 7)
													AACATCCT GAAATACC GCAT (position 4)
													TTCATCAC CAATGCG GTATTT (position 8)
													CAATGGCA ACTGCTTC ATCC (position 13)
													CAATGGCT ACTGCTTC ATCC (position 13)
													GACCCTGT TCACGATG GACT (position 1)
													ACATCCAT GACAGTCC CCATTGT (position 1)
													TGAAGGGA GACAATCC CTTT (position 5)

도면19g

	T>A	TTT>TTA	Phe515Leu	ATGTCCTGAAGGGAGA CAATCGCTTTAGgtaattag ttccatcccgggtg	ATGTCCTGAAGGGAGACA ATCGCTTAAGgtaattagttcca tcccgggtg		TGAAGGGA GACAATCG CTTA (position 1)	TTAAGGTA ATTAGTTC CATCC (position 19)
	T>C	CTG>CCG	Leu518Pro	ttctgtgtgtatctacagCATG CTGGTAGCTGCCATCC AGTCTGCAGGA	ttctgtgtgtatctacagCATGCC GGTAGCTGCCATCCAGTC TGCAGGA	GCAGACT GGATGGC AGCTAC				
	T>G	CTG>CGG	Leu518Arg	ttctgtgtgtatctacagCATG CTGGTAGCTGCCATCC AGTCTGCAGGA	ttctgtgtgtatctacagCATGCG GGTAGCTGCCATCCAGTC TGCAGGA		TGTGTGTG TATCTACA GCAT			
	T>G	CTG>CGG	Leu527Arg	GTAGCTGCCATCCAGT CTGCAGGACTGACGGA GACCCTCAACCGGGAA GGA	GTAGCTGCCATCCAGTCT GCAGGACGGACGGAGAC CCTCAACCGGGAAGGA	CTGCCATC CAGTCTG CAGGA		CATCCAGT CTGCAGGA CGGA (position 3)	GGTCTCC GTCCGTCC TGCAGA (position 11)
	A>C	ACA>CCA	Thr538Pro	GACCCTCAACCGGGAA GGAGTCTACACAGTCTT TGCTCCCACAAATGAAG C	GACCCTCAACCGGGAAG GAGTCTACCCAGTCTTTG CTCCCACAAATGAAGC	CATTTGTG GGAGCAA AGACT		AGACTGGG TAGACTCC TTCC (position 14)	TGGGTAGA CTCCTTCC CGGTT (position 19)
	C>G	ACA>AGA	Thr538Arg	GACCCTCAACCGGGAA GGAGTCTACACAGTCTT TGCTCCCACAAATGAAG CTT	GACCCTCAACCGGGAAG GAGTCTACAGAGTCTTTG CTCCCACAAATGAAGCC		CTTCATTT GTGGGAG CAAAG	AGACTCTG TAGACTCC TTCC (position 15)	TCTGTAGA CTCCTTCC CGGTT (position 20)
	T>A	GTC>GAC	Val539Asp	CCTCAACCGGGAAGGA GTCTACACAGTCTTTGC TCCCACAAATGAAGCCT T	CCTCAACCGGGAAGGAG TCTACACAGACTTTGCTC CCACAAATGAAGCCTT			AGTCTGTG TAGACTCC TTCC (position 18)	

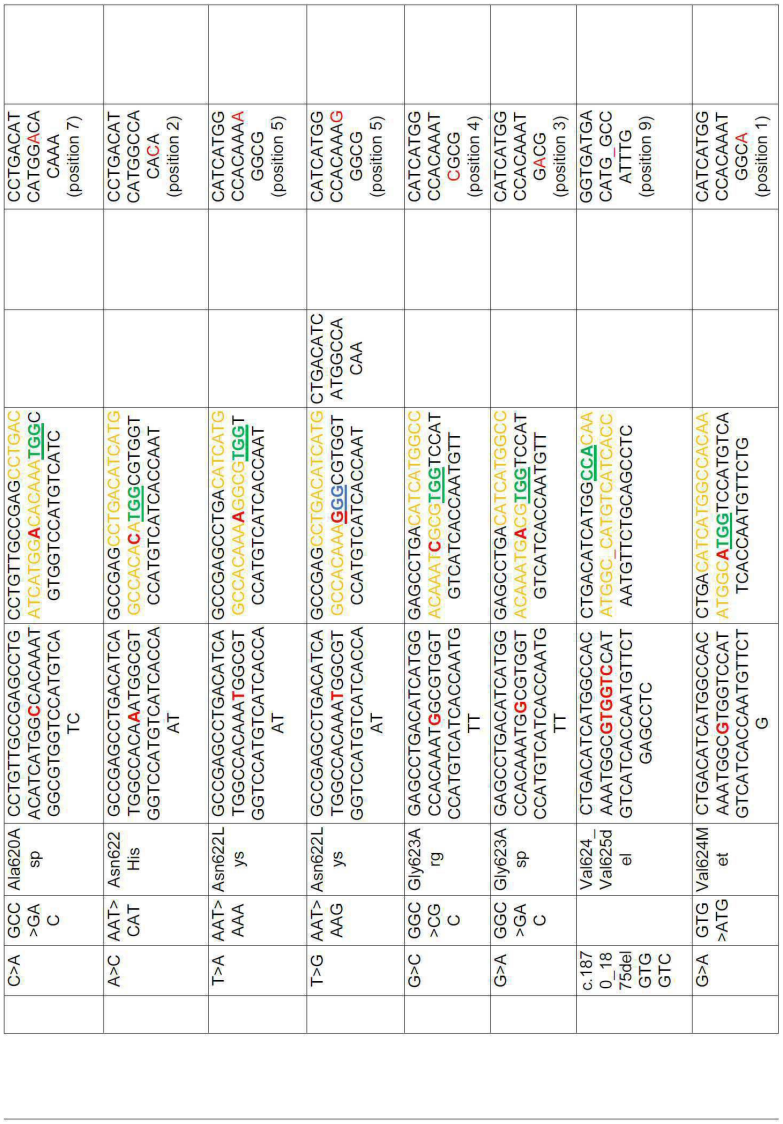
도면19h

c.1618_1620delTTT
T>C
TTT>TCT
Phe540del
CAACCGGGAAGGAGTC TACACAGTCTTTGCTCC CACAAATGAAGCCTTCC GA
Phe540Ser
CAACCGGGAAGGAGTC TACACAGTCTTTGCTCC CACAAATGAAGCCTTCC GA
CAACCGGGAAGGAGTC ACACAGTCTCTGCTCCA CAAATGAAGCCTTCCGA
there is neither a PAM site generated nor a PAM site close enough to use in a guide-specific approach
CGACTGTG TAGACTCC TTCC (position 20)
A>G
AAT>AGT
Asn544Ser
GTCTACACAGTCTTTGC TCCCACAAATGAAGCCT TCCGAGCCCTGCCACC A
GTCTACACAGTCTTTGCT CCCACAAGTGAAGCCTTC CGAGCCCTGCCACCA
GGCTCGGA AGGCTTCA CTTG (position 4)
G>A
GCC>ACC
Ala546Thr
CACAGTCTTTGCTCCCA CAAATGAAGCCTTCCGA GCCCTGCCACCAAGAG A
CACAGTCTTTGCTCCCAC AAATGAAACCTTCCGAGC CCTGCCACCAAGAGA
GGCTCGGA AGGTTTCA TTTG (position 9)
C>A
GCC>GAC
Ala546Asp
CACAGTCTTTGCTCCCA CAAATGAAGCCTTCCGA GCCCTGCCACCAAGAG A
CACAGTCTTTGCTCCCAC AAATGAAGACTTCCGAGC CCTGCCACCAAGAGA
GGCTCGGA AGTCTTCAT TTG (position 10)
X (position 20)
T>C
TTC>TCC
Phe547Ser
AGTCTTTGCTCCCACAA ATGAAGCCTTCCGAGC CCTGCCACCAAGAGAA CG
AGTCTTTGCTCCCACAAA TGAAGCCTCCCGAGCCCT GCCACCAAGAGAACG
GCTCCCAC AAATGAAG CCTC (position 1)
TTCTCTTG GTGGCAG GGCTC or TCTCTTGG TGGCAGG GCTCG

도면19i

	C>A	CCA>CAA	Pro551Gln	ACAAATGAAGCCTTCCGAGCCCTGCCACCAAGAGAACGGAGCAGACTCTTG	ACAAATGAAGCCTTCCGAGCCCTGCAACCAAGAACGGAGCAGACTCTTG	TTAAGTTGGTCTTTACCCAA	GGGTAAAGACCAACTTAAGTA	TGCTCCGTTCTCTTGGTTGC (position 3)	
	T>C	CTC>CCC	Leu558Pro	CTGCCACCAAGAGAACGGAGCAGACTCTTGGgtaaaaagaccaacttaagtac	CTGCCACCAAGAGAACGGAGCAGACCCTTGGgtaaagaccaacttaagtac			AAGAGAACGGAGCAGACCCT (position 3)	CCAAGAGAACGGAGCCC (position 2)
	c.1714_1716delCAC		His572del	GGAACTTGCCAACATCCTGAAATACCACACATTGGTGATAAATCCTGGTTAG	GGAACTTGCCAACATCCTGAAATAC_ATTGGTGATGAAATCCTGGTTAG			GCCAACATCCTGAAATAC_AT (position 3)	TTTCATCACCAAT_GTATTT (position 7)
	G>T	GGT>GTT	Gly594Val	CTGGTGCGGCTAAAGTCTCTCCAAGGTGACAAGCTGGAAGTCAGCTTGgta	CTGGTGCGGCTAAAGTCTCCAAGTTGACAAGCTGGAAGTCAGCTTGgta			TGACTTCCAGCTTGTCAACT (position 3)	
	TTGCCGAGCCTGdel		Val613del	TGTGGTGAGTGTCAACAAGGAGCCTGTTGCCGAGCCTGACATCATGGCCACA	TGTGGTGAGTGTCAACAAGGAGCCTG_ACATCATGGCCACAAAATGGCGTGGTC			CATTTTGTGGCCATGATGTC (position 2)	
	G>T	GTT>GGT	Val613Gly	TGTGGTGAGTGTCAACAAGGAGCCTGTTGCCGAGCCTGACATCATGGCCAC	TGTGGTGAGTGTCAACAAGGAGCCTGGTGCCGAGCCTGACATCATGGCCAC	GTGAGTGTCAAGAGCC		ATGATGTCAGGCTCGGCACC (position 2)	
	T>A	ATG>AAG	Met619Lys	GAGCCTGTTGCCGAGCCTGACATCATGGCCACAAATGGCGTGGTCCATGTC	GAGCCTGTTGCCGAGCCTGACATCAAGGCCACAAATGGCGTGGTCCATGTC			CCATTTGTGGCCTTGATGTC (position 8)	

도면19j


C>A
GCC >GA C
Ala620A sp
CCTGTTGCCGAGCCTG ACATCATGGCCACAAAT GGCGTGGTCCATGTCA TC
GCC >CG C
Gly623A rg
GAGCCTGACATCATGG CCACAAATGGCGTGGT CCATGTCATCACCAATG TT
GGC >GA C
Gly623A sp
GAGCCTGACATCATGG CCACAAATGGCGTGGT CCATGTCATCACCAATG TT
GTG >ATG
Val624M et
CTGACATCATGGCCAC AAATGGCGTGGTCCAT GTCATCACCAATGTTCT G
CCTGTTGCCGAGGCCTGA TCATGGACACAAATGGC GTGGTCCATGTCATC
GCCGAGCCTGACATCA TGGCCACAATGGCGT GGTCCATGTCATCACCA AT
GCCGAGCCTGACATCA TGGCCACAAATGGCGT GGTCCATGTCATCACCA AT
GCCGAGCCTGACATCA TGGCCACAAATGGCGT GGTCCATGTCATCACCA AT
GCCGAGCCTGACATCA TGGCCACAAATGGCGT GGTCCATGTCATCACCA AT
GCCGAGGCCTGACATCATG GCCACAAAAGGCGTGGT CCATGTCATCACCAAT
GCCGAGCCTGACATCATG GCCACAAAGGGCGTGGT CCATGTCATCACCAAT
GAGCCTGACATCATGGCC ACAAATCGCGTGGTCCAT GTCATCACCAATGTT
GAGCCTGACATCATGGCC ACAAATGACGTGGTCCAT GTCATCACCAATGTT
CTGACATCATGGCCACAA ATGGC_CATGTCATCACC AATGTTCTGCAGCCTC
CTGACATCATGGCCACAA ATGGCATGGTCCATGTCA TCACCAATGTTCTG
CTGACATC ATGGCCA CAA
CCTGACAT CATGGACA CAAA (position 7)
CCTGACAT CATGGCCA CACA (position 2)
CATCATGG CCACAAAA GGCG (position 5)
CATCATGG CCACAAAG GGCG (position 5)
CATCATGG CCACAAAT CGCG (position 4)
CATCATGG CCACAAAT GACG (position 3)
GGTGATGA CATG_GCC ATTTG (position 9)
CATCATGG CCACAAAT GGCA (position 1)

도면19k

		G>A	GTC>ATC	Val625Asp	CTGACATCATGGCCAC AAATGGCGTGGTCCAT GTCATCACCAATGTTCT G	CTGACATCATGGCCAA ATGGCGTGATCCATGTCA TCACCAATGTTCTG					GACATGGA TCACGCCA TTTG (position 12)
		A>G	CAT>CGT	His626Arg	CATCATGGCCACAAATG GCGTGGTCCATGTCAT CACCAATGTTCTG	CATCATGGCCACAAATG CGTGGTCCATGTCAT CACCAATGTTCTG					GACACGGA CCACGCCA TTTG (position 16)
		A>C	CAT>CCT	His626Pro	CATCATGGCCACAAATG GCGTGGTCCATGTCAT CACCAATGTTCTG	CATCATGGCCACAAATG CGTGGTCCCTGTCATCAC CAATGTTCTGCAGCCTC	TGCAGAA CATTGGTG ATGAC				GACAGGGA CCACGCCA TTTG (position 16)
		c.1879delG		Val627SerfsX44	CATCATGGCCACAAATG GCGTGGTCCATGTCAT CACCAATGTTCTGCAGC CTC	CATCATGGCCACAAATG CGTGGTCCATCATCAC CAATGTTCTGCAGCCTC		GAGGCTG CAGAACAT TGGTG			TGCAGAAC ATTGGTGA TGA_A (position 2)
		C.1886_1894dup		Thr629_Asn630insAsnVaIPro	AATGGCGTGGTCCATG TCATCACCAATGTTCTG CAGCCTCCAGgtaagtgtcg catcc	CATGTCATCACCAATGTT CCCAATGTTCTGCAGCCT CCAGgtaagtgtcgcatcc	CCTGGAG GCTGCAG AACATT				
		T>A	GTT>GAT	Val631Asp	GCGTGGTCCATGTCAT CACCAATGTTCTGCAGC CTCCAGgtaagtgtcgcatccc	GCGTGGTCCATGTCATCA CCAATGATCTGCAGCCTC CAGgtaagtgtcgcatccc					ACCTGGAG GCTGCAGA TCAT (position 4)
		G>C	AGG>AGC	Arg666Ser	TCAGCGTTTTCCAGGG CTTCCCAGAGGTCTGT GCGACTAGCCCCTGTC T	TCAGCGTTTTCCAGGGCT TCCCAGAGCTCTGTGCGA CTAGCCCCTGTCT					GGGCTAGT CGCACAGA GCTC (position 4)
B. 과립 각막 이상증													
a. 과립 각막 이상증, type 1 (classic)	TGFBI	C>T	CGG>TG G	Arg555Trp	TCCGAGCCCTGCCACC AAGAGAACGGAGCAGA CTCTTGGGAGATGCCA A	TTCCGAGCCCTGCCACCA AGAGAATGGAGCAGACT CTTGGGAGATGCCAA				TTCCGAGC CCTGCCAC CAA	AAGAGTCT GCTCCATT CTCT (position 7)

도면191

(GCD1) - Groenouw type I		C>A	CGC >AG C	Arg124Ser	CCACCACCACTCAGCT GTACACGGACCGCACG GAGAAGCTGAGGCCTG AGAT	CCACCACCACTCAGCT ACACGGACACGCACGG AAGCTGAGGCCTGAGAT				TCAGCTGT ACACGGAC AGCA (position 4)		
		GCA CGG AG del TCins		Asp123delins	CCACCACCACTCAGCT GTACACGGACCGCACG GAGAAGCTGAGGCCTG AGAT	CCACCACCACTCAGCT ACACGGACCTCAAGCTGA GGCCTGAGATGGAGGG				TGTACACG GACCTCAA GCTG (position 7)		CAGCTTGA GGTCCGT GTACAG (position 13)
b. 과립 각막 이상증, type 2 (granular-lattice) (GCD2) - Avellino	TG FBI	G>A	CGC >CAC	Arg124His	CCACCACCACTCAGCT GTACACGGACCGCACG GAGAAGCTGAGGCCTG AGAT	CCACCACCACTCAGCT ACACGGACCACACGGAG AAGCTGAGGCCTGAGAT				TCAGCTGT ACACGGAC CACA (position 3)		TCTCCGTG TGGTCCGT GTACAG (position 13)
c. 과립 각막 이상증, type 3 (RBCD) = Reis–Bücklers	TG FBI	G>T	CGC >CTC	Arg124Leu	CCACCACCACTCAGCT GTACACGGACCGCACG GAGAAGCTGAGGCCTG AGAT	CCACCACCACTCAGCT ACACGGACCTCACGGAG AAGCTGAGGCCTGAGAT				TCAGCTGT ACACGGAC CTCA (position 3)		TCTCCGTG AGGTCCGT GTACAG (position 13)
		T>C	CTG> CCG	Leu509Pro	CCAATGGGGACTGTCA TGGATGTCCTGAAGGG AGACAATCGCTTTAG	CCAATGGGGACTGTCATG GATGTCCGAAGGGAGA CAATCGCTTTAG	CTAAAGC GATTGTCT CCCTT			GACTGTCA TGGATGTC CCGA (position 3)		
		CTdel		Leu103_Ser104del	cttctgctcctgcagCCCTACC ACTCTCAAACCTTTACG AGACCCTGGGAG	cttctgctcctgcagCCCTACCA CT CAAACCTTTACGAGA CCCTGGGAG		TCCCAGG GTCTCGTA AAGGT		GGGTCTCG TAAAGGTTT G_AG (position 3)		
변이체 **GCD**		G>A	GTT> ATT	Val113Ile	AAACCTTTACGAGACCC TGGGAGTCGTTGGATC CACCACCACTCAGCTG TA	AAACCTTTACGAGACCCT GGGAGTCATTGGATCCAC CACCACTCAGCTGTA				TACGAGAC CCTGGGAG TCAT (position 2)		TTACGAGA CCCTGGG AGTCA (position 1)

도면19m

		G>C	GAC >CAC	Asp123 His	ATCCACCACCACTCAG CTGTACACGGACCGCA CGGAGAAGCTGAGGCC TGA	ATCCACCACCACTCAGCT GTACACGCACCGCACGG AGAAGCTGAGGCCTGA			TCAGCTGT ACACGCAC CGCA (position 7)	CTCCGTGC GGTGCGT GTACAG (position 9)
		G>T	CGC >CTC	Arg124L eu	CCACCACCACTCAGCT GTACACGGACCGCACG GAGAAGCTGAGGCCTG AGAT	CCACCACCACTCAGCTGT ACACGGACCTCACGGAG AAGCTGAGGCCTGAGAT			TCAGCTGT ACACGGAC CTCA (position 3)	
		c.373 _378 delAC GGA G		Thr125_ Glu126d el	CCACTCAGCTGTACAC GGACCGCACGGAGAAG CTGAGGCCTGAGATGG AGGG	CCACTCAGCTGTACACGG ACCGCA_AAGCTGAGGCCT GAGATGGAGGG			CCATCTCA GGCCTCAG CTT_G (position 2)	CAGCTT_G CGGTCCG TGTACAG (position 16)
3. Schnyder corneal dystrophy (SCD) - Crystalline stromal dystrophy	UBI AD1	G>A	GCC >ACC	Ala97Th r	CGTGGCTGTCCTGGCT GTGCACGGGGCCGGTA ATTTGGTCAACACTTAC TA	CGTGGCTGTCCTGGCT GCACGGGCCGGTAATTT GGTCAACACTTACTA			GTCCTGGC TGTGCACG GGAC (position 2)	
	Ubi A pre nyltr ansf eras e dom ain cont aini ng 1	G>A	GGT >AGT	Gly98Se r	GGCTGTCCTGGCTGTG CACGGGCCGGTAATT TGGTCAACACTTACTAT GA	GGCTGTCCTGGCTGTGC ACGGGGCCAGTAATTTG GTCAACACTTACTATGA			TGTGCACG GGGCCAGT AATT (position 7)	
		A>G	AAC> AGC	Asn102 Ser	GTGCACGGGGCCGGTA ATTTGGTCAACACTTAC TATGACTTTTCCA	GTGCACGGGGCCGGTAA TTTGGTCAGCACTTACTA TGACTTTTCCA			GTAAGTGC TGACCAAA TTAC (position 13)	
		G>A	GAC >AAC	Asp112 Asn	TTACTATGACTTTTCCA AGGGCATTGACCACAA AAAGAGTGATGACAGG AC	TTACTATGACTTTTCCAAG GGCATTAACCACAAAAAG AGTGATGACAGGAC			CTTTTTGTG GTTAATGC CCT (position 9)	TCCAAGG GCATTAAC CACAAA (position 9)
		A>G	GAC >GG C	Asp112 Gly	TTACTATGACTTTTCCA AGGGCATTGACCACAA AAAGAGTGATGACAGG AC	TTACTATGACTTTTCCAAG GGCATTGGCCACAAAAAG AGTGATGACAGGAC	TATGACTT TTCCAAGG GCAT		CTTTTTGTG GCCAATGC CCT (position 10)	TCCAAGG GCATTGGC CACAAA (position 8)

도면19n

A>G	GAC >GG C	Asp118 Gly	GGCATTGACCACAAAAA GAGTGATGACAGGACA CTTGTGGACCGAATCTT G	GGCATTGACCACAAAAAG AGTGATGGCAGGACACTT GTGGACCGAATCTTG	ATTGACCA CAAAAAGA GTGA		GAGTGATG GCAGGACA CTTG (position 12)	TGATGGCA GGACACTT GTGGA (position 16)
A>G	AGG >GG G	Arg119G ly	ATTGACCACAAAAAGAG TGATGACAGGACACTT GTGGACCGAATCTTGG AG	ATTGACCACAAAAAGAGT GATGACGGGACACTTGTG GACCGAATCTTGGAG	GACCACA AAAAGAGT GATGA		GAGTGATG ACGGGACA CTTG (position 10)	GATGACG GGACACTT GTGGA (position 14)
C>G	CTT> GTT	Leu121V al	CCACAAAAAGAGTGAT GACAGGACACTTGTGG ACCGAATCTTGGAGCC GCA	CCACAAAAAGAGTGATG CAGGACAGTTGTGGACC GAATCTTGGAGCCGCA			GAGTGATG ACAGGACA TTTG (position 4)	TGATGACA GGACAGTT GTGGA (positio n 8)
C>T	CTT> TTT	Leu121P he	CCACAAAAAGAGTGAT GACAGGACACTTGTGG ACCGAATCTTGGAGCC GCA	CCACAAAAAGAGTGATG CAGGACATTTGTGGACCG AATCTTGGAGCCGCA			GAGTGATG ACAGGACA TTTG (position 4)	TGATGACA GGACATTT GTGGA (position 8)
T>A	GTG >GA G	Val122G lu	CAAAAAGAGTGATGACA GGACACTTGTGGACCG AATCTTGGAGCCGCAG GA	CAAAAAGAGTGATGACAG GACACTTGAGGACCGAAT CTTGGAGCCGCAGGA			GACACTTG AGGACCGA ATCT (position 12)	GATGACAG GACACTTG AGGA (position 4)
T>G	GTG >GG G	Val122G ly	CAAAAAGAGTGATGACA GGACACTTGTGGACCG AATCTTGGAGCCGCAG GA	CAAAAAGAGTGATGACAG GACACTTGTGGGACCGAAT CTTGGAGCCGCAGGA	AAGAGTGA TGACAGG ACACT or AGAGTGAT GACAGGA CACTT		GACACTTG GGGACCGA ATCT (position 12)	GATGACAG GACACTTG GGGA (position 4)
T>C	TCC> CCC	Ser171P ro	TATCTACTTTGGAGGCC TGTCTGGCTCCTTTCTC TACACAGGAGgtaagat	TATCTACTTTGGAGGCCT GTCTGGCCCCTTTCTCTA CACAGGAGgtaagat	TTACCTCC TGTGTAGA GAAA		TGTAGAGA AAGGGGCC AGAC (position 8)	
A>G	TAC> TGC	Tyr174C ys	GGAGGCCTGTCTGGCT CCTTTCTCTACACAGGA Ggtaagatttggcctgtc	GGAGGCCTGTCTGGCTC CTTTCTCTGCACAGGAGgt aagatttggcctgtc			CTTACCTC CTGTGCAG AGAA (position 4)	

도면19o

C>T	ACA>ATA	Thr175Ile	GGCCTGTCTGGCTCCT TTCTCTACACAGGAGgta agatttggcctgtcctg	GGCCTGTCTGGCTCCTTT CTCTACATAGGAGgtaagatt tggcctgtcctg		TCTGGCTC CTTTCTCTA CAT (position 1)
G>C	GGA>CGA	Gly177Arg *Sp 2 Ex	GTCTGGCTCCTTTCTCT ACACAGGAGgtaagatttgg cctgtcctgtgtgc	GTCTGGCTCCTTTCTCTA CACAGGACgtaagatttggcctg tcctgtgtgc		TCTACACA GGACGTAA GATT (position 9)
G>A	GGA>AGA	Gly177Arg *Sp 2 Ex	GTCTGGCTCCTTTCTCT ACACAGGAGgtaagatttgg cctgtcctgtgtgc	GTCTGGCTCCTTTCTCTA CACAGGAAgtaagatttggcctg tcctgtgtgc		TCTACACA GGAAGTAA GATT (position 9)
A>G	AAG>AGG	Lys181Arg	tttctggccgcagGAATTGGA TTCAAGTACGTGGCTCT GGGAGACCTCATC	tttctggccgcagGAATTGGATT CAGGTACGTGGCTCTGG GAGACCTCATC	TGGCCGC AGGAATTG GATTC	AGGAATTG GATTCAGG TACG (position 6)
G>A	GGA>AGA	Gly186Arg	ATTGGATTCAAGTACGT GGCTCTGGGAGACCTC ATCATCCTCATCACTTT T	ATTGGATTCAAGTACGTG GCTCTGAGAGACCTCATC ATCCTCATCACTTTT	there is neither a PAM site generated nor a PAM site close enough to use in a guide-specific approach	
T>A	CTC>CAC	Leu188His	TTCAAGTACGTGGCTCT GGGAGACCTCATCATC CTCATCACTTTTGGCCC G	TTCAAGTACGTGGCTCTG GGAGACCACATCATCCTC ATCACTTTTGGCCCG		CACATCAT CCTCATCA CTTT (position 19)
A>G	AAC>AGC	Asn232Ser	AGCACCGAGGCCATTC TCCATTCCAACAACACC AGGGACATGGAGTCCG ACC	AGCACCGAGGCCATTCTC CATTCCAGCAACACCAGG GACATGGAGTCCGACC		CTCCATGT CCCTGGTG TTGC (position 1)	CTCCATGT CCCTGGTT GTTGC (position 1)
A>C	AAC>CAC	Asn233His	AGCACCGAGGCCATTC TCCATTCCAACAACACC AGGGACATGGAGTCCG ACC	AGCACCGAGGCCATTCTC CATTCCCACAACACCAGG GACATGGAGTCCGACC	ACTCCATG TCCCTGGT GTTG	TGTCCCTG GTGTTGTG GGAA (position 5)	GTCCCTG GTGTTGTG GGAATG (position 7)
C>G	GAC>GAG	Asp236Glu	TTCTCCATTCCAACAAC ACCAGGGACATGGAGT CCGACCGGGGAGGCTGG TA	TTCTCCATTCCAACAACA CCAGGGAGATGGAGTCC GACCGGGGAGGCTGGTA		TCCAACAA CACCAGGG AGA (position 2)	TCCAACAA CACCAGG GAGA (position 2)

도면19p

G>A
GAC >AAC
Asp240 Asn
CAACAACACCAGGGAC ATGGAGTCCGACCGGG AGGCTGGTATCGTCAC GCT
CAACAACACCAGGGACAT GGAGTCCAACCGGGAGG CTGGTATCGTCACGCT
CCAGGGAC ATGGAGTC CAAC (position 3)

도면20a

TGFBI 영역의 인트론 1-2에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136029201	-1	CAGCCCCTGGCCAGGCGGCT	CGG	48.6496467	34.33983423	136031113	1	GGCCTATTGTAATCTGTGAT	GGG	72.7025443	60.79785384
136029206	-1	TTCCGCAGCCCCTGGCCAGG	CGG	40.18774098	61.14788846	136031137	1	AGAGTAATCTAAGAAGTCAC	AGG	57.3374957	56.47927425
136029208	1	TAAGCCGAGCCGCCTGGCCA	GGG	77.5664601	43.54043849	136031153	-1	TCCAGATTCTACTGGGACAG	GGG	59.8936754	62.18625818
136029209	1	AAGCCGAGCCGCCTGGCCAG	GGG	63.581982	49.61793588	136031154	-1	ATCCAGATTCTACTGGGACA	GGG	58.5922725	57.77956989
136029209	-1	ACCTTCCGCAGCCCCTGGCC	AGG	40.0013675	38.40929269	136031155	-1	CATCCAGATTCTACTGGGAC	AGG	71.7785701	42.83145628
136029214	-1	ACCTGACCTTCCGCAGCCCC	TGG	49.7599997	46.60467121	136031160	-1	CTGCGCATCCAGATTCTACT	GGG	78.49769	50.73056199
136029215	1	AGCCGCCTGGCCAGGGGCTG	CGG	33.3418732	31.26745224	136031161	-1	CCTGCGCATCCAGATTCTAC	TGG	89.0596224	34.29560789
136029219	1	GCCTGGCCAGGGGCTGCGGA	AGG	41.7141449	48.99419953	136031163	1	ACCCCTGTCCCAGTAGAATC	TGG	77.0838257	48.1208506
136029224	1	GCCAGGGGCTGCGGAAGGTC	AGG	53.2714949	39.67195878	136031172	1	CCAGTAGAATCTGGATGCGC	AGG	85.3414012	51.17635403
136029231	1	GCTGCGGAAGGTCAGGTAGT	CGG	69.1508463	39.29316386	136031186	1	ATGCGCAGGCACATGAACCA	TGG	71.4046829	65.90340308
136029232	1	CTGCGGAAGGTCAGGTAGTC	GGG	70.1990205	28.47458024	136031192	-1	TGCCTGCAACCATTTTGCCA	TGG	60.9622619	58.9388501
136029233	1	TGCGGAAGGTCAGGTAGTCG	GGG	81.6740143	59.29345988	136031194	1	GCACATGAACCATGGCAAAA	TGG	57.1127274	41.54275059
136029238	1	AAGGTCAGGTAGTCGGGGCT	CGG	76.8452969	45.24531559	136031201	1	AACCATGGCAAAATGGTTGC	AGG	62.9436025	40.90846041
136029253	1	GGGCTCGGAGCGCAAGCCGC	TGG	86.422244	26.20321687	136031242	-1	GCAGCCCTGTGGCATTAACA	GGG	72.3195769	57.31517368
136029254	1	GGCTCGGAGCGCAAGCCGCT	GGG	88.8582211	23.65649373	136031243	-1	GGCAGCCCTGTGGCATTAAC	AGG	75.9549523	22.61893848
136029255	1	GCTCGGAGCGCAAGCCGCTG	GGG	84.0158167	41.61381621	136031248	1	ACTGTCCCTGTTAATGCCAC	AGG	67.3067406	48.41670324
136029256	1	CTCGGAGCGCAAGCCGCTGG	GGG	80.9111568	47.05636061	136031249	1	CTGTCCCTGTTAATGCCACA	GGG	62.3684897	64.37744512
136029258	-1	GCCCAGTTCAATGCCCCCAG	CGG	67.1321047	66.51480712	136031253	-1	TGCCAGGCCAGGCAGCCCTG	TGG	33.8125407	64.18012082
136029267	1	AGCCGCTGGGGGCATTGAAC	TGG	79.6963624	24.82665434	136031257	1	GTTAATGCCACAGGGCTGCC	TGG	61.7033923	41.34867469
136029268	1	GCCGCTGGGGGCATTGAACT	GGG	81.4123437	44.45091016	136031262	1	TGCCACAGGGCTGCCTGGCC	TGG	32.238398	32.0959153
136029272	1	CTGGGGGCATTGAACTGGGC	TGG	61.5097717	25.64774817	136031264	-1	ACAGCCCTGTGTGCCAGGCC	AGG	36.1934588	47.68068855
136029273	1	TGGGGGCATTGAACTGGGCT	GGG	59.1956583	27.87440469	136031269	-1	GCGCCACAGCCCTGTGTGCC	AGG	46.7430188	41.65539445
136029274	1	GGGGCATTGAACTGGGCTG	GGG	55.5109827	30.89284071	136031270	1	GGCTGCCTGGCCTGGCACAC	AGG	32.4044393	29.33719088
136029275	1	GGGCATTGAACTGGGCTGG	GGG	49.0653744	41.41543122	136031271	1	GCTGCCTGGCCTGGCACACA	GGG	43.2685547	44.98279748
136029281	1	TTGAACTGGGCTGGGGGCGC	AGG	53.9762115	19.84395215	136031277	1	TGGCCTGGCACACAGGGCTG	TGG	39.3927939	39.32417848
136029282	1	TGAACTGGGCTGGGGGCGCA	GGG	55.5780853	42.47498873	136031291	-1	CAACGTTATCCATTTGCACA	AGG	65.6032002	59.46206643
136029283	1	GAACTGGGCTGGGGGCGCAG	GGG	44.5794787	43.8606979	136031293	1	GCTGTGGCGCCTTGTGCAAA	TGG	78.5430668	49.5140868
136029301	-1	TGCTGCAAGGTTTTTAGTTC	GGG	68.9282556	31.18209055	136031322	-1	TTTCACTTTGAATGAAAGGC	TGG	52.0803116	52.66546843

도면20b

136029302	-1	ATGCTGCAAGGTTTTTAGTT	CGG	59.3399758	34.35148969	136031326	-1	CAGTTTTCACTTTGAATGAA	AGG	41.9811076	42.31747522
136029314	-1	TCCGAGCGCTCCATGCTGCA	AGG	73.1373412	52.90256543	136031346	1	CAAAGTGAAAACTGTTAGAA	AGG	48.4447878	38.43911515
136029315	1	GAACTAAAAACCTTGCAGCA	TGG	62.2116855	60.51649949	136031347	1	AAAGTGAAAACTGTTAGAAA	GGG	39.9582881	48.30820126
136029324	1	ACCTTGCAGCATGGAGCGCT	CGG	79.652328	51.08246876	136031351	1	TGAAAACTGTTAGAAAGGGA	AGG	44.8255447	62.16909351
136029339	-1	CCTTCCACCGCGTGCAGGGC	TGG	59.3964889	37.63222362	136031371	1	AGGAAAACTTTGCTATTTTA	AGG	37.166554	12.00732169
136029343	1	TCGGACACCAGCCCTGCACG	CGG	54.2483918	68.2476786	136031398	-1	GTTATTTCTTCCTTCATATC	AGG	51.0032614	39.30432417
136029343	-1	CTCTCCTTCCACCGCGTGCA	GGG	81.9084913	44.68124701	136031399	1	TAGCGTGCTGCCTGATATGA	AGG	81.444294	47.59983511
136029344	-1	TCTCTCCTTCCACCGGCGTGC	AGG	87.1116496	36.52693075	136031428	-1	tcgagtgctgcgcacaagca	agg	86.2423625	46.43856253
136029346	1	GACACCAGCCCTGCACGCGG	TGG	78.3866814	59.33464697	136031454	-1	ggtgaggtcgaaagcaaaag	cgg	61.4341977	62.9641249
136029350	1	CCAGCCCTGCACGCGGTGGA	AGG	70.9709682	51.61612025	136031470	-1	gatctcactgttgtggtg	agg	64.0882615	64.30237689
136029357	1	TGCACGCGGTGGAAGGAGAG	AGG	50.9094981	59.18944205	136031475	-1	cagtagatctcactgttg	tgg	60.7919169	62.93155013
136029358	1	GCACGCGGTGGAAGGAGAGA	GGG	47.3414405	52.6577299	136031506	-1	agtttcacctcctgtaaaat	ggg	51.8173292	38.70350697
136029361	1	CGCGGTGGAAGGAGAGAGGG	AGG	33.271592	46.21361221	136031507	1	tgttcatgttcccattttac	agg	48.573991	25.0463271
136029362	1	GCGGTGGAAGGAGAGAGGGA	GGG	20.5881601	58.88589363	136031507	-1	cagtttcacctcctgtaaaa	tgg	48.044532	23.36786696
136029365	1	GTGGAAGGAGAGAGGGAGGG	AGG	14.878039	47.03948121	136031510	1	tcatgttcccatttacagg	agg	44.2835395	59.73078283
136029368	1	GAAGGAGAGAGGGAGGGAGG	TGG	5.3176104	38.33164797	136031531	1	ggtgaaactgcagcttagtg	agg	66.9480259	55.28836893
136029371	1	GGAGAGAGGGAGGGAGGTGG	AGG	10.7697683	32.90198138	136031568	1	gttcagacacagaatgctgt	tgg	54.68041	49.13204175
136029378	1	GGGAGGGAGGTGGAGGACCA	TGG	27.7856526	47.52214437	136031569	1	ttcagacacagaatgctgtt	ggg	57.6972643	51.60048446
136029381	1	AGGGAGGTGGAGGACCATGG	AGG	49.7966018	54.25958236	136031590	1	ggagagtaataactatgata	tgg	66.0109225	53.65845496
136029382	1	GGGAGGTGGAGGACCATGGA	GGG	46.0627879	54.99730572	136031612	-1	ATAGCAACACAGATATAGct	ggg	63.5258409	57.52974797
136029384	-1	GGCCTCCCGCTTTCCCTCCA	TGG	46.6778742	41.75525337	136031613	-1	TATAGCAACACAGATATAGc	tgg	72.1187821	50.53734575
136029389	1	GGAGGACCATGGAGGGAAAG	CGG	37.8207276	55.48333844	136031626	1	agCTATATCTGTGTTGCTAT	AGG	66.8647165	47.70525815
136029390	1	GAGGACCATGGAGGGAAAGC	GGG	45.6990616	51.55443181	136031627	1	gCTATATCTGTGTTGCTATA	GGG	63.1579894	42.99751818
136029393	1	GACCATGGAGGGAAAGCGGG	AGG	55.3437363	54.48841936	136031631	1	TATCTGTGTTGCTATAGGGA	AGG	64.7639099	58.89384727
136029405	-1	CACTCCCTTCTACAAAGCGG	CGG	79.0517541	66.1683915	136031632	1	ATCTGTGTTGCTATAGGGAA	GGG	59.5381461	47.53869397
136029408	-1	CCCCACTCCCTTCTACAAAG	CGG	56.4432427	71.78309294	136031633	1	TCTGTGTTGCTATAGGGAAG	GGG	59.2664331	56.5437797
136029411	1	GGAGGCCGCCGCTTTGTAGA	AGG	85.9114457	41.99287329	136031686	-1	AGTTTTTGGTGGTTGATGTT	TGG	57.9685849	44.85043896
136029412	1	GAGGCCGCCGCTTTGTAGAA	GGG	89.9071641	50.17137073	136031697	-1	AAATTCAGTTCAGTTTTTGG	TGG	44.0869121	50.6130858
136029417	1	CGCCGCTTTGTAGAAGGGAG	TGG	69.6675217	52.1828227	136031700	-1	AGGAAATTCAGTTCAGTTTT	TGG	43.4249204	27.46592092
136029418	1	GCCGCTTTGTAGAAGGGAGT	GGG	63.4318128	49.00758315	136031720	-1	ATTTGAAAACCAAGTGCTTC	AGG	51.462662	32.43867027

도면20c

| | | |

도면20d

136029585	-1 GGGCCTGGCTGGGTTGGAAT	AGG	55.8584805	34.44816093	136031981	-1 AATTCCCTGCCACTTTCCGT	AGG	82.3082298	61.75636747
136029591	-1 GGCCGGGGGGCCTGGCTGGGT	TGG	34.7739757	34.26791026	136031983	1 CGCCAAACGCCTACGGAAAG	TGG	96.1175132	49.90292751
136029593	1 ACACCTATTCCAACCCAGCC	AGG	63.2435845	60.54884423	136031987	1 AAACGCCTACGGAAAGTGGC	AGG	85.0670855	48.13382078
136029595	-1 CGCTGGCCGGGGGCCTGGCT	GGG	38.878263	32.43948363	136031988	1 AACGCCTACGGAAAGTGGCA	GGG	83.6763796	62.65562022
136029596	-1 TCGCTGGCCGGGGGCCTGGC	TGG	39.2349962	16.85225092	136032022	-1 GCTCTTCAATCTGATCAAGC	AGG	77.5358953	58.34931097
136029600	1 TTCCAACCCAGCCAGGCCCC	CGG	40.6967374	47.39156672	136032039	1 TGATCAGATTGAAGAGCTTC	TGG	62.9463891	26.36914619
136029600	-1 GGAGTCGCTGGCCGGGGGCC	TGG	32.7159666	26.60271283	136032040	1 GATCAGATTGAAGAGCTTCT	GGG	57.6965991	39.15373883
136029605	-1 TGTCTGGAGTCGCTGGCCGG	GGG	75.4687762	61.32895341	136032060	1 GGGATTCTGTAACAATAAAT	AGG	53.0165086	38.05383546
136029606	-1 TTGTCTGGAGTCGCTGGCCG	GGG	82.3293894	41.09195298	136032065	1 TCTGTAACAATAAATAGGAC	CGG	55.4753179	58.090539
136029607	-1 CTTGTCTGGAGTCGCTGGCC	GGG	74.7309937	34.57706047	136032066	1 CTGTAACAATAAATAGGACC	GGG	70.2176953	51.6527638
136029608	-1 TCTTGTCTGGAGTCGCTGGC	CGG	84.0262997	38.11348852	136032067	1 TGTAACAATAAATAGGACCG	GGG	84.0675223	62.37395839
136029612	-1 AGGTTCTTGTCTGGAGTCGC	TGG	80.1711803	46.78915604	136032068	1 GTAACAATAAATAGGACCGG	GGG	86.2714139	69.13476646
136029621	-1 GTGTGGCCCAGGTTCTTGTC	TGG	73.0264914	51.02954032	136032072	1 CAATAAATAGGACCGGGGGC	TGG	89.0167859	48.31218084
136029625	1 AGCGACTCCAGACAAGAACC	TGG	73.7326955	56.21158175	136032073	-1 GCTGGCCATACTCCAGCCCC	CGG	44.6954642	53.97121677
136029626	1 GCGACTCCAGACAAGAACCT	GGG	73.2975495	65.91775386	136032079	1 TAGGACCGGGGGCTGGAGTA	TGG	58.2108009	35.58133653
136029632	-1 GCTGCCACCGTGTGTGGCCC	AGG	57.4350366	43.67494808	136032088	1 GGGCTGGAGTATGGCCAGCA	AGG	38.7466137	58.64672829
136029636	1 ACAAGAACCTGGGCCACACA	CGG	54.5813832	60.66195944	136032091	-1 AACCCCTGAAGAGTCCTTGC	TGG	64.0134968	39.58794394
136029638	-1 TTAGATGCTGCCACCGTGTG	TGG	79.4530316	57.87391249	136032098	1 ATGGCCAGCAAGGACTCTTC	AGG	68.4553249	37.00618506
136029639	1 AGAACCTGGGCCACACACGG	TGG	72.5020945	65.92384592	136032099	1 TGGCCAGCAAGGACTCTTCA	GGG	58.7226864	56.30186605
136029651	1 ACACACGGTGGCAGCATCTA	AGG	81.4598643	43.24175691	136032100	1 GGCCAGCAAGGACTCTTCAG	GGG	64.3247169	68.36787235
136029660	1 GGCAGCATCTAAGGTGCCCC	AGG	65.212349	48.43224203	136032109	1 GGACTCTTCAGGGGTTATTC	AGG	85.7501944	23.20974063
136029665	-1 GCCAGGAGCACAGGAGCCTG	GGG	35.0787194	53.34433606	136032110	1 GACTCTTCAGGGGTTATTCA	GGG	74.9933562	37.34153864
136029666	-1 GGCCAGGAGCACAGGAGCCT	GGG	38.3618023	41.44218612	136032131	-1 GTTTGCTGCCTAGGATTCAC	AGG	73.2174005	47.20498276
136029667	-1 TGGCCAGGAGCACAGGAGCC	TGG	32.0739822	21.82737653	136032134	1 CTGTCTAACCTGTGAATCCT	AGG	67.8399855	48.79520449
136029674	-1 CAGGGCCTGGCCAGGAGCAC	AGG	39.8099431	29.74582721	136032140	-1 CTGGTTTCTGTTTGCTGCCT	AGG	46.4607047	32.98871186
136029675	1 GCCCCAGGCTCCTGTGCTCC	TGG	41.5353454	31.30940488	136032152	1 CTAGGCAGCAAACAGAAACC	AGG	51.5429015	60.57914518
136029680	1 AGGCTCCTGTGCTCCTGGCC	AGG	42.9444913	38.14928764	136032159	-1 CCTCCAGATTTCTGAATACC	TGG	64.404891	38.83802243
136029682	-1 TCTGAGTGCAGGGCCTGGCC	AGG	33.1996539	40.77892712	136032167	1 AAACCAGGTATTCAGAAATC	TGG	42.7995447	44.22247121
136029687	-1 CAGTGTCTGAGTGCAGGGCC	TGG	42.8908782	46.08623889	136032170	1 CCAGGTATTCAGAAATCTGG	AGG	60.3331585	61.99228155
136029692	-1 GCCAGCAGTGTCTGAGTGCA	GGG	59.0151252	49.49234243	136032176	1 ATTCAGAAATCTGGAGGATT	TGG	52.3635626	35.30033818

도면20e

| | | |

도면20f

136029899	1 gtctgtctTAAAGTAATAGC	TGG	69.8043175	43.30628243	136032344	-1 GTGATATGACTGTCACCTCT	TGG	66.0871973	56.92670659				
136029900	1 tctgtctTAAAGTAATAGCT	GGG	62.2412964	50.17198457	136032366	-1 TCTCTGCCCTGTCTCTTCTG	CGG	28.8908544	64.85006274				
136029914	1 ATAGCTGGGTTTGTAAATGT	AGG	57.0366724	57.58548487	136032370	1 CATATCACCGCAGAAGAGAC	AGG	69.8788508	51.40745224				
136029930	1 ATGTAGGACACTATCATTGC	AGG	78.4747342	45.93851428	136032371	1 ATATCACCGCAGAAGAGACA	GGG	56.3889234	67.45536427				
136029946	-1 ACACATCTTCAGGGTCTCAA	AGG	61.0444152	61.90854575	136032385	1 GAGACAGGGCAGAGAAATGA	AGG	32.6371995	41.42201647				
136029955	-1 CTAAAGCCAACACATCTTCA	GGG	54.6849939	49.40625991	136032386	1 AGACAGGGCAGAGAAATGAA	GGG	37.2515068	58.0458563				
136029956	-1 CCTAAAGCCAACACATCTTC	AGG	65.3166845	21.12178512	136032387	1 GACAGGGCAGAGAAATGAAG	GGG	37.1604963	63.60752987				
136029960	1 TTGAGACCCTGAAGATGTGT	TGG	58.4761911	52.45000755	136032395	1 AGAGAAATGAAGGGGCAGAA	TGG	21.6377857	57.85556729				
136029967	1 CCTGAAGATGTGTTGGCTTT	AGG	56.481049	32.4157265	136032410	-1 TCAGAGTCAGGCTTTTGGGT	GGG	58.0991617	57.06576514				
136029987	1 AGGAGACAAACTCAAGCAGA	AGG	52.2061592	62.53876227	136032411	-1 TTCAGAGTCAGGCTTTTGGG	TGG	55.1919746	62.48449506				
136029992	1 ACAAACTCAAGCAGAAGGTC	TGG	60.6384018	45.28851139	136032414	-1 ATATTCAGAGTCAGGCTTTT	GGG	52.6878264	24.39064399				
136030003	1 CAGAAGGTCTGGTCTGATAG	TGG	71.2765562	56.72677967	136032415	-1 AATATTCAGAGTCAGGCTTT	TGG	55.0139779	33.54013618				
136030015	-1 CTCTGCCTGGGTCAGTATTA	GGG	69.4965488	32.66537395	136032422	-1 ATTCTCAAATATTCAGAGTC	AGG	55.238568	41.98499066				
136030016	-1 CCTCTGCCTGGGTCAGTATT	AGG	67.3065195	22.87908524	136032453	1 AATTGTTCAAGTTCCTGCAG	AGG	55.4935849	63.02586058				
136030021	1 AGTGGCCCTAATACTGACCC	AGG	82.6433059	64.05496798	136032455	-1 CCCCATCATGATTCCTCTGC	AGG	58.9541428	46.99498383				
136030027	1 CCTAATACTGACCCAGGCAG	AGG	55.0006267	52.49399487	136032464	1 TTCCTGCAGAGGAATCATGA	TGG	61.4218754	62.70870181				
136030027	-1 AATGTTGCCTGCCTCTGCCT	GGG	47.6585887	54.76174885	136032465	1 TCCTGCAGAGGAATCATGAT	GGG	71.3366115	49.29907559				
136030028	-1 AAATGTTGCCTGCCTCTGCC	TGG	49.1394501	32.66639406	136032466	1 CCTGCAGAGGAATCATGATG	GGG	63.1570931	69.96849505				
136030031	1 ATACTGACCCAGGCAGAGGC	AGG	38.503961	50.21737473	136032474	1 GGAATCATGATGGGGACAGT	AGG	55.9922644	60.37412926				
136030054	-1 CAGGTATGGCCTGGTTTTTG	AGG	67.5700211	48.76213609	136032497	1 TGTAGTTTTTACTGCAATAT	TGG	56.424864	29.10267809				
136030056	1 ACATTTCTACCTCAAAAACC	AGG	51.834417	63.22706724	136032540	1 TGCACATCAAGTGATGTCTG	TGG	66.8811163	73.48396281				
136030063	-1 TTTGTGACGCAGGTATGGCC	TGG	80.7987833	46.81002739	136032544	1 CATCAAGTGATGTCTGTGGA	TGG	58.7135012	60.25268829				
136030068	-1 GGGTATTTGTGACGCAGGTA	TGG	84.5589837	45.63936269	136032562	1 GATGGCATTCTTAAAGTAAC	AGG	53.9110326	41.25729496				
136030073	-1 AGCCTGGGTATTTGTGACGC	AGG	87.5444565	54.77235511	136032563	1 ATGGCATTCTTAAAGTAACA	GGG	54.0626975	61.15339722				
136030082	1 TACCTGCGTCACAAATACCC	AGG	74.6140074	68.45169815	136032596	1 TAAAGAAATACTTCATCCTT	TGG	41.8000487	28.04736829				
136030088	-1 TGGAAGCTGCAGCAAAGCCT	GGG	49.2996331	54.73858974	136032597	1 AAAGAAATACTTCATCCTTT	GGG	43.3282236	32.97218983				
136030089	-1 CTGGAAGCTGCAGCAAAGCC	TGG	47.9376011	41.3034639	136032601	-1 GAACTTCAGGTATCACCCAA	AGG	75.6075219	69.04080491				
136030108	-1 GTTGGTGCAACCAGGTAGGC	TGG	77.5247586	46.97655266	136032614	-1 CTCCAAGCTCAGAGAACTTC	AGG	56.2964832	34.31841561				
136030109	1 GCTGCAGCTTCCAGCCTACC	TGG	62.3685229	39.58960502	136032623	1 TACCTGAAGTTCTCTGAGCT	TGG	53.4878333	52.32265066				
136030112	-1 AGAAGTTGGTGCAACCAGGT	AGG	75.6816679	60.0559954	136032626	1 CTGAAGTTCTCTGAGCTTGG	AGG	53.4001741	54.24237624				

도면20g

136030116	-1 AAAAAGAAGTTGGTGCAACC	AGG	66.9410897	60.23330115	136032649	-1 AATAAAACAAACAATACTGA	GGG	35.1680572	67.54101751
136030126	-1 CCTAGTTATGAAAAAGAAGT	TGG	45.0121127	46.28969006	136032650	-1 AAATAAAACAAACAATACTG	AGG	41.0624249	54.55275167
136030137	1 CCAACTTCTTTTTCATAACT	AGG	47.6349407	37.53773373	136032678	-1 CTGACTGAATCACAAGTCAG	AGG	60.5961511	66.42706085
136030180	1 ATCTTGTAGTGACTGCTCAG	AGG	71.7294239	68.13379578	136032707	1 GTCAGATGCATGCCTGCCTC	TGG	55.5767266	40.9054612
136030183	-1 TGGTATTTAGGCTTCCTCTG	AGG	56.0781172	67.54161595	136032708	-1 GATCTTCCTGAGCCAGAGGC	AGG	48.9020403	51.81875196
136030195	-1 GCCAGACCCCGATGGTATTT	AGG	85.6295031	32.21422252	136032712	-1 gGTTGATCTTCCTGAGCCAG	AGG	52.2001484	59.90826232
136030198	1 AGAGGAAGCCTAAATACCAT	CGG	65.4863865	66.0746829	136032713	1 TGCATGCCTGCCTCTGGCTC	AGG	44.2992432	42.76406761
136030199	1 GAGGAAGCCTAAATACCATC	GGG	67.9351336	49.18435864	136032733	-1 aggcgtggtcagtcaggaga	ggG	53.3940094	60.32644743
136030200	1 AGGAAGCCTAAATACCATCG	GGG	87.1713868	75.15560604	136032734	-1 gaggcgtggtcagtcaggag	agg	58.2461094	61.48095201
136030203	-1 GTGTGAACGCCAGACCCCGA	TGG	83.9368184	62.04355008	136032739	-1 caggagaggcgtggtcagtc	agg	67.4543257	39.07655289
136030205	1 GCCTAAATACCATCGGGGTC	TGG	96.6591056	46.82450742	136032748	-1 gtggtcagtcaggagaggcg	tgg	60.4224304	68.44598043
136030225	-1 GAGGTTTGGGCATTGCTTGT	GGG	65.8990618	36.36396009	136032753	-1 GCTAcgtggtcagtcaggag	agg	71.6871256	65.48233699
136030226	-1 GGAGGTTTGGGCATTGCTTG	TGG	64.6493062	40.76430444	136032758	-1 GCTGTGCTACgtggtcagtc	agg	74.7155999	51.6865639
136030238	-1 GCCCAGTCTCTTGGAGGTTT	GGG	64.0919256	28.43224979	136032767	-1 AAGGAAGCTGCTGTGCTACg	tgg	79.1565497	67.54306404
136030239	-1 TGCCCAGTCTCTTGGAGGTT	TGG	62.0854349	25.00321223	136032786	1 CACAGCAGCTTCCTTTCCCT	AGG	44.3014841	47.67479932
136030244	-1 AGATCTGCCCAGTCTCTTGG	AGG	58.2650961	45.78652214	136032786	-1 CATTAGGAGCCCCTAGGGAA	AGG	65.730555	54.57405381
136030247	1 TGCCCAAACCTCCAAGAGAC	TGG	65.9603243	45.13386383	136032787	1 ACAGCAGCTTCCTTTCCCTA	GGG	48.7735141	51.98032771
136030247	-1 CACAGATCTGCCCAGTCTCT	TGG	51.3652394	34.34732264	136032788	1 CAGCAGCTTCCTTTCCCTAG	GGG	55.4943278	56.91840916
136030248	1 GCCCAAACCTCCAAGAGACT	GGG	67.507759	54.00712509	136032791	-1 AGCTTCATTAGGAGCCCCTA	GGG	81.4124442	59.11255824
136030281	1 CTCAAATCAAAACTCATTGT	TGG	49.3874186	38.49942032	136032792	-1 AAGCTTCATTAGGAGCCCCT	AGG	72.6631296	59.24479889
136030282	1 TCAAATCAAAACTCATTGTT	GGG	48.7473442	32.46169828	136032802	-1 GTGATTGTGAAAGCTTCATT	AGG	57.8523592	43.45778133
136030283	1 CAAATCAAAACTCATTGTTG	GGG	34.676293	58.45543972	136032817	1 ATGAAGCTTTCACAATCACC	TGG	67.8865031	54.78538158
136030284	1 AAATCAAAACTCATTGTTGG	GGG	46.8651611	65.19271122	136032824	-1 ACCCAAACTGTGCTCAGGCC	AGG	62.2934233	48.53045375
136030305	1 GGTGATAGAGTTGACTTCAC	AGG	67.2023328	59.22167061	136032829	-1 TCCTGACCCAAACTGTGCTC	AGG	61.5051675	49.27950744
136030317	-1 GCAAGGAGCCAAGACTTTCA	GGG	58.7200289	45.66668385	136032833	1 CACCTGGCCTGAGCACAGTT	TGG	62.3417486	38.24757271
136030318	-1 TGCAAGGAGCCAAGACTTTC	AGG	65.0610568	14.98692999	136032834	1 ACCTGGCCTGAGCACAGTTT	GGG	69.2822619	40.54749266
136030320	1 TTCACAGGCCCTGAAAGTCT	TGG	56.0465615	47.70430991	136032839	1 GCCTGAGCACAGTTTGGGTC	AGG	73.9847414	44.77770464
136030334	1 AAGTCTTGGCTCCTTGCACT	AGG	69.9326064	55.30839643	136032845	1 GCACAGTTTGGGTCAGGACT	TGG	63.5251297	50.00030536
136030334	-1 CCCAGAGCACTCCTAGTGCA	AGG	70.450572	60.11514269	136032881	-1 TTTCCAGAAACCACAGGATTT	TGG	52.6255872	26.67532584
136030344	1 TCCTTGCACTAGGAGTGCTC	TGG	50.1196448	36.50779396	136032883	1 CATGCAAAACCAAAATCCTG	TGG	49.0639373	67.87637876

도면20h

136030345	1	CCTTGCACTAGGAGTGCTCT	GGG	71.8124284	53.16030974	136032888	-1	GAAGCCTTTTCCAGAACCAC	AGG	53.8792451	51.54977468
136030350	1	CACTAGGAGTGCTCTGGGTA	CGG	62.1287726	42.41598431	136032889	1	AAACCAAAATCCTGTGGTTC	TGG	58.8330197	32.23011664
136030351	1	ACTAGGAGTGCTCTGGGTAC	GGG	70.8640608	52.9914671	136032895	1	AAATCCTGTGGTTCTGGAAA	AGG	47.3190195	46.11659902
136030357	1	AGTGCTCTGGGTACGGGTAC	AGG	90.8823333	47.70752973	136032920	-1	AGCAGAGTGTAAATGTCTGG	GGG	56.8013908	68.819307
136030371	1	GGGTACAGGCTGCCCCTTGT	AGG	61.5560985	39.6198183	136032921	-1	AAGCAGAGTGTAAATGTCTG	GGG	42.0637877	61.94621719
136030372	1	GGTACAGGCTGCCCCTTGTA	GGG	72.2199277	48.67117023	136032922	-1	AAAGCAGAGTGTAAATGTCT	TGG	48.2615186	54.44486184
136030372	-1	GAGCAACTATGCCCTACAAG	GGG	80.4717767	66.91420072	136032923	-1	AAAAGCAGAGTGTAAATGTC	TGG	52.8899572	41.94776335
136030373	-1	AGAGCAACTATGCCCTACAA	GGG	77.2400137	60.54135244	136032941	1	TTTACACTCTGCTTTTTCAC	AGG	48.4996838	45.22062113
136030374	-1	AAGAGCAACTATGCCCTACA	AGG	77.4767094	54.81732298	136032942	1	TTACACTCTGCTTTTTCACA	GGG	47.2327024	62.15120571
136030401	-1	GACCATAAAGCCACAAGTAG	AGG	73.2782402	49.86307624	136032951	1	GCTTTTTCACAGGGTCCCTG	AGG	42.6386068	62.10378182
136030402	1	GCTCTTGTTTCCTCTACTTG	TGG	38.4089843	53.1632528	136032955	-1	CCAGATCCAAAGAATCCTCA	GGG	61.8479446	63.04695692
136030410	1	TTCCTCTACTTGTGGCTTTA	TGG	59.9498661	19.75430485	136032956	-1	CCCAGATCCAAAGAATCCTC	AGG	69.3860142	50.61473489
136030416	1	TACTTGTGGCTTTATGGTCT	AGG	38.6842031	35.83301297	136032960	1	CAGGGTCCCTGAGGATTCTT	TGG	58.5029515	32.04787902
136030425	1	CTTTATGGTCTAGGCCTTTC	AGG	72.0436647	8.944822949	136032966	1	CCCTGAGGATTCTTTGGATC	TGG	67.1194766	20.08642032
136030428	-1	CAGAGCCCCAAACTCCTGAA	AGG	57.3275577	57.77328901	136032967	1	CCTGAGGATTCTTTGGATCT	GGG	65.307942	36.85907897
136030432	1	GTCTAGGCCTTTCAGGAGTT	TGG	66.1561773	18.15531222	136032975	1	TTCTTTGGATCTGGGTAGTT	TGG	67.0237461	16.60461521
136030433	1	TCTAGGCCTTTCAGGAGTTT	GGG	63.8951187	28.93512404	136032976	1	TCTTTGGATCTGGGTAGTTT	GGG	62.6870037	26.86691043
136030434	1	CTAGGCCTTTCAGGAGTTTG	GGG	60.5914874	45.1510763	136032977	1	CTTTGGATCTGGGTAGTTTG	GGG	67.4305763	50.2426262
136030440	1	CTTTCAGGAGTTTGGGGCTC	TGG	60.9321486	26.47719788	136033020	-1	GCATCCAGGCAGGGTGTAGA	AGG	54.9794302	39.46994813
136030443	1	TCAGGAGTTTGGGGCTCTGG	CGG	47.767964	57.81266168	136033027	1	TGCTCCTTCTACACCCTGCC	TGG	42.9837232	44.06843026
136030448	1	AGTTTGGGGCTCTGGCGGAG	AGG	66.4345216	53.8904489	136033029	-1	TGGGGCCTAGCATCCAGGCA	GGG	60.0939357	64.63929745
136030449	1	GTTTGGGGCTCTGGCGGAGA	GGG	69.3823545	46.60188041	136033030	-1	ATGGGGCCTAGCATCCAGGC	AGG	57.8431251	53.6040451
136030457	1	CTCTGGCGGAGAGGGCCTGC	TGG	55.1911865	21.47924152	136033034	-1	CTAGATGGGGCCTAGCATCC	AGG	82.1229163	53.14491095
136030458	1	TCTGGCGGAGAGGGCCTGCT	GGG	61.3202401	42.96909425	136033035	1	CTACACCCTGCCTGGATGCT	AGG	55.7719585	47.02531024
136030461	-1	TGGCCAGATGTGCTCCCAGC	AGG	53.4454216	45.91579521	136033047	-1	TGTTGTTCACATTCTAGATG	GGG	53.0561868	53.0965427
136030469	1	GGGCCTGCTGGGAGCACATC	TGG	59.8019901	34.12443995	136033048	-1	CTGTTGTTCACATTCTAGAT	GGG	63.038086	37.19456889
136030481	-1	TTTGATTTCACTCTGCAGGG	TGG	52.6089107	65.65886499	136033049	-1	TCTGTTGTTCACATTCTAGA	TGG	54.4608509	37.22253419
136030484	-1	TGGTTTGATTTCACTCTGCA	GGG	52.6320641	49.77657002	136033066	1	AGAATGTGAACACAGAACA	AGG	32.2236194	68.60880199
136030485	-1	CTGGTTTGATTTCACTCTGC	AGG	59.9732315	37.60009473	136033086	1	AGGCAGAACACTTGTCCTCA	AGG	60.6263831	58.25965132
136030497	1	CTGCAGAGTGAAATCAAACC	AGG	61.6513076	55.05521739	136033090	-1	TAACACTCAACAGAACCTTG	AGG	65.5705076	72.29964303

도면20i

136030502	1 GAGTGAAATCAAACCAGGCC	TGG	56.726595	50.27735191	136033130	-1 AAGTGATGCGGGGAGGTGGG	GGG	39.6054534	49.49686349
136030504	-1 GTTGAGGTTGCAGCCAGGCC	TGG	27.8865611	35.49470683	136033131	-1 TAAGTGATGCGGGGAGGTGG	GGG	38.4987057	40.77730538
136030509	-1 AGGGTGTTGAGGTTGCAGCC	AGG	48.6680966	57.97710602	136033132	-1 GTAAGTGATGCGGGGAGGTG	GGG	53.8729644	39.50271384
136030520	-1 CTCTTTCCAGGAGGGTGTTG	AGG	59.3979897	41.29679771	136033133	-1 TGTAAGTGATGCGGGGAGGT	GGG	68.405771	41.28512119
136030525	1 CTGCAACCTCAACACCCTCC	TGG	65.1206409	52.27735981	136033134	-1 CTGTAAGTGATGCGGGGAGG	TGG	55.3253804	35.90844762
136030528	-1 GTATTCTCCTCTTTCCAGGA	GGG	44.3446635	51.89674313	136033137	-1 TTCCTGTAAGTGATGCGGGG	AGG	81.3586337	68.18023163
136030529	-1 AGTATTCTCCTCTTTCCAGG	AGG	45.4932083	61.91766438	136033140	-1 GAATTCCTGTAAGTGATGCG	GGG	82.1507863	69.5253738
136030532	1 CTCAACACCCTCCTGGAAAG	AGG	49.1352289	55.08366851	136033141	-1 AGAATTCCTGTAAGTGATGC	GGG	65.9233349	45.92540854
136030532	-1 CCCAGTATTCTCCTCTTTCC	AGG	49.6246456	24.49742368	136033142	-1 CAGAATTCCTGTAAGTGATG	CGG	66.0387143	62.22655872
136030542	1 TCCTGGAAAGAGGAGAATAC	TGG	57.8034188	47.66104536	136033146	1 CACCTCCCCGCATCACTTAC	AGG	74.2777546	34.90236831
136030543	1 CCTGGAAAGAGGAGAATACT	GGG	54.858035	44.1601679	136033158	1 TCACTTACAGGAATTCTGTT	TGG	57.5556506	44.43247889
136030544	1 CTGGAAAGAGGAGAATACTG	GGG	50.5582953	63.66525028	136033172	-1 TACGGTCCTTATTTGATGTT	GGG	72.5088144	36.31946159
136030553	1 GGAGAATACTGGGGATATCC	TGG	72.6760302	31.69127369	136033173	-1 ATACGGTCCTTATTTGATGT	TGG	77.5822697	43.78332574
136030554	1 GAGAATACTGGGGATATCCT	GGG	72.3637472	50.64131238	136033177	1 TTGGAACCCAACATCAAATA	AGG	64.8274841	40.04338826
136030555	1 AGAATACTGGGGATATCCTG	GGG	69.110757	68.13567381	136033190	-1 CCATCCTCTGACAGTGGATA	CGG	66.8168232	48.46362391
136030560	-1 CCCACTTCCAGAAAGACCCC	AGG	56.4344953	60.61499877	136033196	-1 TGCTTCCCATCCTCTGACAG	TGG	52.8228178	65.01757297
136030564	1 GGGATATCCTGGGGTCTTTC	TGG	65.4523947	10.58523782	136033197	1 AGGACCGTATCCACTGTCAG	AGG	83.3500756	67.29174161
136030570	1 TCCTGGGGTCTTTCTGGAAG	TGG	47.4734707	36.53075301	136033201	1 CCGTATCCACTGTCAGAGGA	TGG	73.6806054	54.68018973
136030571	1 CCTGGGGTCTTTCTGGAAGT	GGG	51.9655919	53.78261647	136033202	1 CGTATCCACTGTCAGAGGAT	GGG	75.9206451	56.06115699
136030590	1 TGGGAGAATCAGCTTTGACT	TGG	62.955437	48.41323992	136033220	1 ATGGGAAGCAGCATGTCATc	tgg	64.1651783	38.7671642
136030591	1 GGGAGAATCAGCTTTGACTT	GGG	58.582525	60.24411021	136033221	1 TGGGAAGCAGCATGTCATct	ggg	63.7593779	54.5928715
136030613	1 GCAGTGTGCAGAATAGAGTG	AGG	61.0029317	66.46808453	136033228	1 CAGCATGTCATctgggacat	tgg	63.2990938	44.62170337
136030614	1 CAGTGTGCAGAATAGAGTGA	GGG	46.5942035	64.90502864	136033235	1 TCATctgggacattggagaa	agg	57.452036	57.56876245
136030615	1 AGTGTGCAGAATAGAGTGAG	GGG	48.4311911	65.03562518	136033242	1 ggacattggagaaaggctcc	tgg	59.3422626	36.62984727
136030616	1 GTGTGCAGAATAGAGTGAGG	GGG	41.8218013	66.92141528	136033243	1 gacattggagaaaggctcct	ggg	60.1543434	50.14033267
136030617	1 TGTGCAGAATAGAGTGAGGG	GGG	48.3554598	65.48356809	136033244	1 acattggagaaaggctcctg	ggg	55.7623634	63.56642689
136030636	1 GGGGATGTCAGAAAGATGAG	AGG	47.8656108	67.23135354	136033245	1 cattggagaaaggctcctgg	ggg	49.9624049	67.72168597
136030637	1 GGGATGTCAGAAAGATGAGA	GGG	43.1824228	61.78436375	136033249	-1 gctcaagtcccacttccccc	agg	39.8440496	62.40574819
136030645	1 AGAAAGATGAGAGGGATATG	AGG	47.5783753	64.3726443	136033251	1 agaaaggctcctgggggaag	tgg	37.2639027	34.74318693
136030657	-1 GTGCTTGCATTTTGATGTTG	AGG	53.9720713	50.44088759	136033252	1 gaaaggctcctgggggaagt	ggg	47.3468298	52.2447122

도면20j

136030672	1 AACATCAAAATGCAAGCACC	TGG	60.6818167	54.71480648	136033296	1 atgaacaACTGAGAGTTAAA	TGG	51.8378504	24.78590398
136030679	-1 GCAGAGATAATAAAAATGCC	AGG	46.6590985	58.49773107	136033297	1 tgaacaACTGAGAGTTAAAT	GGG	50.8823697	28.71857924
136030701	-1 AGAGAGACCAACGGAGAGGT	GGG	62.2502599	51.84487188	136033315	1 ATGGGAGAGCATCCCCTATC	AGG	85.1450604	34.15284816
136030702	-1 CAGAGAGACCAACGGAGAGG	TGG	58.7193499	48.06804886	136033316	1 TGGGAGAGCATCCCCTATCA	GGG	81.0579903	47.09496011
136030705	1 ATCTCTGCCCACCTCTCCGT	TGG	62.9933603	49.28047633	136033316	-1 TGCTCTCAGGACCCTGATAG	GGG	67.6331076	53.17142427
136030705	-1 AGGCAGAGAGACCAACGGAG	AGG	64.2422776	63.84967252	136033317	-1 TTGCTCTCAGGACCCTGATA	GGG	61.1282744	48.47878784
136030710	-1 AGGAAAGGCAGAGAGACCAA	CGG	37.6932962	63.37203381	136033318	-1 GTTGCTCTCAGGACCCTGAT	AGG	64.0732886	43.55593366
136030725	-1 ACACAATTCATTGGCAGGAA	AGG	56.7582138	54.39486828	136033329	-1 AACCATGGCTGGTTGCTCTC	AGG	69.1289552	41.57396486
136030730	-1 ACATAACACAATTCATTGGC	AGG	69.5976042	50.75149007	136033338	1 GTCCTGAGAGCAACCAGCCA	TGG	59.556719	58.4882072
136030734	-1 CCAAACATAACACAATTCAT	TGG	54.2080175	47.98382998	136033340	-1 TAGCTGGTTTAAACCATGGC	TGG	79.114326	46.96627813
136030745	1 CCAATGAATTGTGTTATGTT	TGG	60.3048271	32.40494782	136033344	-1 TTTATAGCTGGTTTAAACCA	TGG	59.8880433	56.99686369
136030746	1 CAATGAATTGTGTTATGTTT	GGG	43.9819207	33.41389529	136033356	-1 TAAACCCGAGGCTTTATAGC	TGG	85.0776159	48.50908958
136030760	-1 GAACCCTCCTAGGCAAATTG	AGG	81.6729877	56.21122878	136033362	1 TTAAACCAGCTATAAAGCCT	CGG	65.5471601	54.07855606
136030764	1 TTGGGTGCCTCAATTTGCCT	AGG	69.2806137	53.99254652	136033363	1 TAAACCAGCTATAAAGCCTC	GGG	68.7778062	48.19799974
136030767	1 GGTGCCTCAATTTGCCTAGG	AGG	81.0488243	54.61379351	136033368	-1 CTGTCTATCCTATAAACCCG	AGG	85.3590604	69.23784675
136030768	1 GTGCCTCAATTTGCCTAGGA	GGG	70.4040448	43.22242226	136033371	1 CTATAAAGCCTCGGGTTTAT	AGG	85.3495306	14.29424381
136030770	-1 AGAAGAAATAGAACCCTCCT	AGG	62.3170394	56.94711925	136033388	1 TATAGGATAGACAGTAACAA	TGG	51.7901422	57.36336413
136030802	-1 AGGATCTTCTCCTGACTTAG	TGG	67.1548534	48.43666715	136033399	1 CAGTAACAATGGCTTGTCTT	TGG	64.8562185	36.34116083
136030803	1 TGTATCTTCGCCACTAAGTC	AGG	85.1377307	44.24527261	136033400	1 AGTAACAATGGCTTGTCTTT	GGG	53.3740348	29.86193565
136030822	-1 CTGTTGCAGGGCATGCTATA	AGG	78.8560646	38.30164391	136033414	1 GTCTTTGGGAGCCAAGCAGC	TGG	60.5160301	44.30444967
136030834	-1 TTACAGGTGACACTGTTGCA	GGG	63.368887	67.38948947	136033414	-1 GCATGCCTGGACCAGCTGCT	TGG	42.7962096	35.55615233
136030835	-1 CTTACAGGTGACACTGTTGC	AGG	68.8956864	42.79242811	136033420	1 GGGAGCCAAGCAGCTGGTCC	AGG	50.5522923	45.41558452
136030847	1 CTGCAACAGTGTCACCTGTA	AGG	66.5212688	44.52502729	136033427	-1 ACAGACATGCTCTGCATGCC	TGG	60.4196945	44.78808934
136030848	1 TGCAACAGTGTCACCTGTAA	GGG	68.8669331	45.4238719	136033442	1 GCATGCAGAGGCATGTCTGTA	TGG	57.2598248	44.00091404
136030850	-1 GTGCAGAGAGATGCCCTTAC	AGG	70.564286	36.21449825	136033461	-1 TGTAAACAAAAGCATCTCTC	AGG	50.7343628	50.54312892
136030875	1 TCTCTGCACAGCCACAGTGA	AGG	49.1814281	63.20232109	136033495	-1 TACATATCCTTCTTTGACAT	GGG	54.7293356	57.6654446
136030875	-1 CCTTTGAGGATCCTTCACTG	TGG	60.0286911	77.47994794	136033496	-1 GTACATATCCTTCTTTGACA	TGG	51.5107317	56.65072523
136030886	1 CCACAGTGAAGGATCCTCAA	AGG	70.6181032	62.10142893	136033499	1 TCAATTGCCCATGTCAAAGA	AGG	63.2430035	50.14036539
136030889	-1 GAAAGCCCTCAATACCTTTG	AGG	67.1805822	51.70535766	136033554	1 GAGATTTTTAACAATTTTTTGC	AGG	43.728029	36.18069474
136030894	1 AAGGATCCTCAAAGGTATTG	AGG	66.4940844	51.41350964	136033555	1 AGATTTTTAACAATTTTTTGCA	GGG	28.3127341	55.71430086

도면20k

136030895	1 AGGATCCTCAAAGGTATTGA	GGG	66.0710532	47.16724996	136033556	1 GATTTTAACAATTTTTGCAG	GGG	47.5526517	58.34796035
136030911	-1 GCTGTAAAGATGGCTCTTGA	TGG	61.1592829	45.97315313	136033568	1 TTTTGCAGGGGAAGCTTTCA	TGG	48.92624112	25.57048944
136030921	-1 AAAGAGGTTTGCTGTAAAGA	TGG	50.5623777	51.04171742	136033569	1 TTTGCAGGGGAAGCTTTCAT	GGG	59.235441	43.88582093
136030937	-1 TCTGGGCTCTGAAGGGAAAG	AGG	35.5838307	57.81473641	136033570	1 TTGCAGGGGAAGCTTTCATG	GGG	54.6707245	55.78359382
136030944	-1 GCACTCTTCTGGGCTCTGAA	GGG	48.8312488	60.92112838	136033571	1 TGCAGGGGAAGCTTTCATGG	GGG	48.8665431	66.66307663
136030945	-1 AGCACTCTTCTGGGCTCTGA	AGG	46.7275236	43.79175003	136033578	1 GAAGCTTTCATGGGGGCTGA	TGG	56.6970674	41.15259876
136030954	-1 CAGCTGGTCAGCACTCTTCT	GGG	68.2369473	33.17647812	136033579	1 AAGCTTTCATGGGGGCTGAT	GGG	71.0525377	46.91742254
136030955	-1 CCAGCTGGTCAGCACTCTTC	TGG	70.0625175	5.398308764	136033587	1 ATGGGGGCTGATGGGAATCT	AGG	58.3307883	48.04929093
136030966	1 CCAGAAGAGTGCTGACCAGC	TGG	61.9338335	50.7675144	136033608	-1 GATATCTTGGGTTTAGACTT	TGG	63.0962231	41.33808943
136030970	-1 AAAAAACCCTGTTTTCCAGC	TGG	50.5094576	46.84020154	136033620	-1 CTTGGTACTGGGGATATCTT	GGG	77.1765899	33.38146749
136030974	1 GTGCTGACCAGCTGGAAAAC	AGG	56.4457206	31.61264218	136033621	-1 TCTTGGTACTGGGGATATCT	TGG	70.6533208	24.66025616
136030975	1 TGCTGACCAGCTGGAAAACA	GGG	48.8909543	55.49789024	136033630	-1 TCATTTCAGTCTTGGTACTG	GGG	61.6287032	57.33042538
136031024	-1 GGGGAAGTTGATCTAATATC	TGG	73.6104288	41.25727143	136033631	-1 GTCATTTCAGTCTTGGTACT	GGG	64.4675098	45.0994714
136031043	-1 TTGCCTGCAGGGGTATGGTG	GGG	63.8931919	58.42883294	136033632	-1 AGTCATTTCAGTCTTGGTAC	TGG	67.7687075	46.14184603
136031044	-1 TTTGCCTGCAGGGGTATGGT	GGG	72.0982593	44.8012476	136033638	-1 GGAGAGAGTCATTTCAGTCT	TGG	60.999766	42.29815038
136031045	-1 CTTTGCCTGCAGGGGTATGG	TGG	64.781125	40.50288829	136033659	-1 CTGGAACTTTCTAGAGATAG	AGG	62.9345902	51.10115798
136031048	-1 AGGCTTTGCCTGCAGGGGTA	TGG	45.9454573	42.28281362	136033678	-1 TGTTTGCCTCCTTGGGTCAC	TGG	57.6755864	43.2495362
136031051	1 CTTCCCCACCATACCCCTGC	AGG	56.0429883	51.85183958	136033680	1 TAGAAAGTTCCAGTGACCCA	AGG	61.7219404	66.5968614
136031053	-1 TTAAGAGGCTTTGCCTGCAG	GGG	55.5676345	56.32573499	136033683	1 AAAGTTCCAGTGACCCAAGG	AGG	58.5480965	65.26516545
136031054	-1 ATTAAGAGGCTTTGCCTGCA	GGG	63.0834069	44.32344962	136033685	-1 CCCATCGTGTTTGCCTCCTT	GGG	68.3251453	30.24067711
136031055	-1 AATTAAGAGGCTTTGCCTGC	AGG	61.4119999	39.71444038	136033686	-1 TCCCATCGTGTTTGCCTCCT	TGG	70.4776653	21.58520167
136031068	-1 GCTGCAGGAAGCTAATTAAG	AGG	65.9687989	65.90650882	136033695	1 ACCCAAGGAGGCAAACACGA	TGG	71.8860969	63.1525506
136031083	-1 GGCCTTTCCAGCTGTGCTGC	AGG	50.9960162	44.74899515	136033696	1 CCCAAGGAGGCAAACACGAT	GGG	82.3348523	61.2542224
136031087	1 TTAGCTTCCTGCAGCACAGC	TGG	49.8716803	36.52338105	136033710	1 CACGATGGGAGTCATTAAAG	TGG	77.9693608	52.81624748
136031092	1 TTCCTGCAGCACAGCTGGAA	AGG	46.1994243	52.55928828	136033711	1 ACGATGGGAGTCATTAAAGT	GGG	61.660562	53.74878945
136031104	-1 TGCCCATCACAGATTACAAT	AGG	73.5988059	50.19688277	136033712	1 CGATGGGAGTCATTAAAGTG	GGG	71.9596503	70.5533521
136031112	1 AGGCCTATTGTAATCTGTGA	TGG	71.7745784	52.05609139	136033715	1 TGGGAGTCATTAAAGTGGGG	TGG	64.2376432	64.04608281
					136033743	-1 AAAACAAAAGCAGCAGAATT	AGG	26.0255435	36.5428299

도면21a

TGFBI 영역의 인트론 2-3에 대한 예시적인 가이드 서열

위치		가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치		가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136033879	1	+	GTGAGTATCTGTA	AGG	72.4332439	59.99117689	136038851	1	+	aagctggaaaggac	tgg	76.2886691	56.44043806
136033882	-1	-	ATACAGCTTGGTC	TGG	60.9982859	52.11989858	136038869	-1	-	cattcctcacagagg	ggg	56.5310633	49.56821072
136033886	-1	-	GTGCATACAGCTT	TGG	75.3007785	44.29781376	136038870	-1	-	gcattcctcacagag	agg	46.4259722	57.73474005
136033894	-1	-	CAGCCAGCGTGCA	TGG	77.9075871	53.94663847	136038876	1	+	tcttccctacagcctc	agg	47.7615956	70.28523206
136033902	1	+	AGACCAAGCTGTA	TGG	88.9914005	64.34667985	136038877	-1	-	aaaggctgcattcct	agg	56.9034397	74.60714218
136033917	1	+	CACGCTGGCTGCA	AGG	59.1916022	35.87570116	136038895	-1	-	ccttatggggttaaa	agg	54.5916773	50.37686732
136033918	1	+	ACGCTGGCTGCAG	GGG	61.0491414	54.11624357	136038906	1	+	cctttgattttaaccc	agg	66.6104412	38.26219186
136033922	-1	-	GAAGGCTGGCCCA	GGG	21.5808939	59.25133714	136038908	-1	-	agtcagaaatcggcc	ggg	87.7448109	58.11301552
136033923	1	+	GGCTGCAGTTCCC	TGG	40.3592823	20.56816929	136038909	-1	-	gagtcagaaatcggc	ggg	87.2713045	32.5212361
136033923	-1	-	AGAAGGCTGGCCC	GGG	34.6372532	30.28634501	136038910	-1	-	agagtcagaaatcgg	tgg	84.6503332	45.26914757
136033924	1	+	GCTGCAGTTCCCC	GGG	37.3046262	32.11711388	136038918	-1	-	cagaggctagagtca	cgg	49.144206	48.97167923
136033924	-1	-	TAGAAGGCTGGCC	TGG	37.9421635	24.53909598	136038930	1	+	cgatttctgactctag	tgg	76.9365615	56.74082198
136033930	-1	-	ACCTTCTAGAAGG	AGG	55.1314048	46.65376489	136038935	-1	-	aaattatcttacaatt	agg	42.0619773	66.99054473
136033936	-1	-	AACCTGACCTTCT	TGG	57.9860042	54.20787429	136038971	-1	-	acaaattaccacaaa	tgg	44.2224925	35.05226777
136033940	1	+	GCCTGGGCCAGCC	AGG	57.3762338	48.00745837	136038974	1	+	atctcaagccactaa	tgg	50.4310925	44.0186232
136033940	-1	-	AGGCAACCTGACC	AGG	63.7126575	50.85502277	136038997	1	+	taatttgtcacagaaa	tgg	41.8727704	59.40777352
136033945	1	+	GGCCAGCCTTCTA	AGG	65.3416984	46.83147155	136038998	1	+	aatttgtcacagaaa	ggg	46.0431718	56.70134174
136033960	-1	-	ATGCATCTTCATG	AGG	53.4986224	11.45706836	136039011	1	+	aagcaatgggaagc	aGG	45.2788053	63.83529286
136033969	-1	-	TGTTCGCACATGC	TGG	72.0614916	45.37651322	136039013	-1	-	TCAACAAATAAC	tgg	67.265802	57.45766058
136033987	1	+	GATGCATGTGCGA	TGG	81.9321578	37.1747286	136039023	-1	-	CATCTATAAGTC	AGG	49.4229626	35.64629939
136033988	1	+	ATGCATGTGCGAA	GGG	74.106548	59.02833246	136039069	1	+	TTTCAATGTACT	TGG	29.3911709	41.31209923
136034001	-1	-	AATGCCACTCCCT	AGG	87.1921323	62.59143073	136039080	1	+	TTTTATCAATGG	AGG	63.8061346	52.1427936
136034002	1	+	ATGTCTGGGACCT	AGG	72.1890752	44.75494323	136039081	1	+	TTTATCAATGGT	GGG	66.1482882	44.69992794
136034003	1	+	TGTCTGGGACCTG	GGG	84.7348511	57.25020266	136039124	1	+	TTAACATAGTTT	AGG	32.2235743	20.74937963
136034008	1	+	GGGACCTGCGTGC	TGG	63.8838942	44.70573012	136039135	1	+	TCAACTTTAAGG	TGG	55.4987575	43.86750391
136034018	1	+	TGCTAGGGAGTGC	AGG	57.5646223	31.09038441	136039173	-1	-	gatgcttactgtttac	tgg	58.1055456	53.48461367
136034025	1	+	GAGTGGCATTTTT	TGG	58.2232167	40.01356676	136039267	-1	-	ctgtctcctcatctgt	ggg	28.852577	35.52828907
136034037	-1	-	TTAAAAATGCAAA	TGG	23.2489196	34.6011983	136039268	-1	-	cctgtctcctcatctg	tgg	44.4755016	29.29128963
136034050	1	+	AATTTTGTTTTGCA	AGG	26.337072	14.66027979	136039272	1	+	tattagcccatttaca	agg	60.3458563	52.94192113
136034067	1	+	TTAAGGCTGCTGA	TGG	67.5911621	43.11323219	136039279	1	+	ccatttacagatgag	agg	38.5026169	56.68965046
136034081	1	+	AAGACTTGGAGAC	AGG	43.2928233	18.11386608	136039304	1	+	caaaagacttttatg	tgg	67.1876453	48.17227831
136034082	1	+	AGACTTGGAGACA	GGG	40.9943839	41.19321472	136039311	-1	-	accagtgaatgactt	agg	70.8087657	55.49363408
136034086	1	+	TTGGAGACATTTT	TGG	53.6021599	37.73075286	136039321	1	+	acctggtcaaagtca	tgg	68.323203	53.16990403
136034091	1	+	GACATTTTTCAGG	TGG	63.7185271	19.90975822	136039331	1	+	agtcattcactggtaa	AGG	71.3110652	65.73243041
136034092	1	+	ACATTTTTCAGGG	GGG	52.0585938	33.88652268	136039334	1	+	cattcactggtaagC	AGG	70.2761572	58.89542278
136034158	-1	-	CATATCTGTATTAT	AGG	25.7297957	46.65431862	136039351	-1	-	CTGGGGGCAGC	TGG	38.3598368	47.20570894
136034175	1	+	AAAATAATACAGA	TGG	39.7747692	61.02475002	136039357	-1	-	TACCCCCTGGGC	AGG	57.1701696	46.84901607
136034192	-1	-	TTTCCAGAGTCAC	TGG	60.5781156	51.79822551	136039363	1	+	CACTTCCTTTTG	AGG	45.4027394	33.51747594
136034195	-1	-	TCTTTTCCAGAGT	TGG	46.3362296	49.60477908	136039364	1	+	ACTTCCTTTTGC	GGG	48.6490992	44.98268245
136034200	1	+	AAGCCACCAGCAT	TGG	69.9196876	48.64133996	136039365	1	+	CTTCCTTTTGCT	GGG	46.2211921	52.68027148
136034217	1	+	CTCTGGAAAAGAA	TGG	50.7840802	64.708964	136039366	1	+	TTCCTTTTGCTG	GGG	51.5405957	54.08133082
136034221	-1	-	TTTAGTACAGATT	GGG	68.5152757	47.08875889	136039367	-1	-	CCAGGCTTGATA	GGG	80.3750632	68.03172635
136034222	-1	-	CTTTAGTACAGAT	TGG	67.150167	59.15289626	136039368	-1	-	GCCAGGCTTGAT	GGG	83.3681445	64.50875555
136034249	-1	-	TTAGGACTGTAAG	TGG	63.3106029	62.54397538	136039369	-1	-	TGCCAGGCTTGA	GGG	85.3505001	46.47015576
136034253	-1	-	TACCTTAGGACTG	GGG	71.0464911	54.66356902	136039370	-1	-	CTGCCAGGCTTC	TGG	84.9431585	40.5520444
136034254	-1	-	TTACCTTAGGACT	AGG	72.9245531	48.1595703	136039378	1	+	CCCCCAGGGGG	TGG	81.0494321	45.10138323
136034262	1	+	ATCCCTATCTTACA	AGG	75.936807	43.89467303	136039385	-1	-	AGTCGCTGACAC	AGG	80.7379378	59.83106943
136034267	-1	-	CTTTTTGGGGTGT	AGG	69.1356227	37.45041114	136039400	1	+	GCAGTTAGTGTC	AGG	88.1299451	57.48468895
136034280	-1	-	TAGTGCTCTAAGT	GGG	61.727526	56.52163986	136039403	1	+	GTTAGTGTCAGC	AGG	83.9067304	68.04397981
136034281	-1	-	TTAGTGCTCTAAG	TGG	61.2002507	20.43916366	136039419	1	+	TAGGAGGTGAA	AGG	63.5263418	59.55832946
136034282	-1	-	TTTAGTGCTCTAA	TGG	58.5399642	19.32067518	136039427	1	+	GAACAAGTGAG	AGG	59.4775351	59.64664777
136034353	-1	-	gtagagctagggtttga	agg	60.2872828	69.13353497	136039431	-1	-	GCAGTTTAGCCA	AGG	84.9916356	46.34149732
136034364	-1	-	gactggcccaggtaga	ggg	71.4502515	60.89478452	136039433	1	+	GTGAGCAGGCC	TGG	72.6780571	50.84117844
136034365	-1	-	cgactggcccaggtag	agg	69.5022897	54.503355	136039440	-1	-	AGACCTGGGGC	AGG	68.1334131	55.19066432
136034368	1	+	attcaaaccctagctct	tgg	71.1939701	47.99537166	136039448	1	+	GGACCTGGCTA	AGG	69.3554048	49.67370827

도면21b

136034369	1	ttcaaaccctagctcta	ggg	66.6786424	55.68208785	136039453	-1 AGGCTGTAGAC	GGG 51.1517767	73.77036887
136034375	-1	aaagatgaatcgactg	agg	80.0045068	46.47722374	136039454	-1 GAGGCTGTAGA	GGG 48.3123753	62.62896535
136034381	-1	ggttctaaagatgaatc	tgg	87.1507546	59.01663779	136039455	-1 TGAGGCTGTAG	TGG 52.3659181	56.2555465
136034402	-1	ttttcaggtaaagcaat	ggg	43.7501176	58.81014733	136039473	-1 GACCCACAGCC	AGG 58.457532	42.10162782
136034403	-1	cttttcaggtaaagcaa	agg	44.5441659	57.74170694	136039475	1 TGTCTACAGCCT	TGG 68.0272146	62.96820848
136034406	-1	gaacttttcaggtaaag	tgg	50.1315736	58.52145082	136039480	-1 TCTCTGGGACCC	AGG 31.2334329	48.79207516
136034417	-1	ttttgttatacgaacttt	agg	58.2208338	9.749147266	136039481	1 CAGCCTCAAACC	TGG 47.8318046	36.02830889
136034430	1	tgaaaagttcgtataac	agg	56.8832992	46.4013382	136039482	1 AGCCTCAAACCT	GGG 60.9333558	57.72458834
136034443	1	taacaaaaggacccac	tgg	74.3642647	35.55883792	136039495	-1 GCTGAGGAGGC	GGG 60.1596594	45.57754324
136034443	-1	ttgtaacaacccataa	ggg	76.2458355	63.65525699	136039496	1 GGCTGTGGGTC	AGG 42.2205687	53.12937909
136034444	1	aacaaaaggacccacc	ggg	74.2653951	33.18233637	136039496	-1 TGCTGAGGAGG	TGG 61.8608171	27.05381026
136034444	-1	cttgtaacaacccata	tgg	41.4864617	58.18178291	136039508	-1 ATCCTTCTCTGA	AGG 55.173398	53.02912143
136034445	1	acaaaaggacccacct	ggg	76.7923639	49.51055939	136039511	-1 GGCATCCTTCTC	AGG 49.6929986	57.8334147
136034447	-1	atccttgtaacaacccc	agg	74.1249074	42.78630844	136039517	1 GGCCTCCTCAGC	AGG 48.5983438	56.99310928
136034456	1	caccttatggggttgtta	agg	76.7988465	38.31383594	136039532	-1 GGTTGATGACCC	AGG 69.0574905	54.7874289
136034493	1	tgtacataagagactga	tgg	53.0120814	51.65227554	136039533	1 GAGAAGGATGC	AGG 62.1192141	36.69766138
136034507	-1	attgagcactgatatat	ggg	64.9925289	62.24003799	136039534	1 AGAAGGATGCC	GGG 54.8172586	56.16640053
136034508	-1	tattgagcactgatata	tgg	63.5471782	42.35842569	136039552	1 CAGGGTCATCA	AGG 64.4013287	46.69001459
136034557	-1	GGTCTAGATTTGC	GGG	59.4862397	51.69882912	136039553	-1 GGGGGTGAGCA	AGG 44.3500078	59.5288055
136034558	-1	TGGTCTAGATTTG	AGG	37.8387425	49.35109516	136039559	-1 ACAGCAGGGGG	TGG 68.9644459	54.665018
136034578	-1	CACTCTTACTTCTG	TGG	58.7341713	45.43641228	136039571	-1 GGGATCCCCTTT	GGG 70.173102	58.06644984
136034596	1	AGCAGAAGTAAG	CGG	61.4804821	58.2719138	136039572	-1 GGGGATCCCCT	GGG 74.3207038	55.82369736
136034597	1	GCAGAAGTAAGA	GGG	63.7854788	50.37764848	136039573	-1 TGGGGATCCCC	GGG 81.6047194	52.52014644
136034598	1	CAGAAGTAAGAG	GGG	77.7734373	67.27206791	136039574	-1 TTGGGGATCCC	AGG 81.3327212	38.83883047
136034601	-1	CACACTGGTCCAC	TGG	83.7836027	59.00598128	136039575	1 TTGCTCACCCCC	AGG 72.751881	35.39859468
136034603	1	GTAAGAGTGCCAA	TGG	89.3004012	47.68673534	136039576	1 TGCTCACCCCCT	GGG 71.3357733	33.27975792
136034613	1	CAACGGGGTGTG	TGG	78.4069303	69.03612657	136039577	1 GCTCACCCCCTG	GGG 74.4871869	54.7844466
136034616	-1	AAGCCCTATTGTA	TGG	76.9570082	68.55704989	136039591	-1 TTGTCTGATGAC	GGG 87.0647374	56.30635803
136034623	1	TGGACCAGTGTGG	AGG	80.1833056	36.8254892	136039592	-1 CTTGTCTGATGA	GGG 89.3757434	32.60263405
136034624	1	GGACCAGTGTGGT	GGG	79.0632951	55.56399726	136039593	-1 CCTTGTCTGATG	TGG 90.5382128	27.37475317
136034649	1	TGTTGATGTCTGT	AGG	53.5397659	56.26387647	136039599	-1 CAAGCTCCTTGT	CGG 63.4929317	63.86226724
136034652	1	TGATGTCTGTTTC	AGG	57.8620084	67.46500963	136039604	1 CCAAGACCGCT	AGG 85.4494705	60.84607803
136034653	1	GATGTCTGTTTCA	GGG	53.4096872	57.24961456	136039611	1 CGCTCATCAGA	TGG 69.0408649	41.94971489
136034656	1	GTCTGTTTCAGCA	AGG	57.0627283	65.02672655	136039612	1 GCTCATCAGAC	GGG 69.6397989	52.68380342
136034677	-1	CACCAGGGAGCT	GGG	35.3557079	61.89810408	136039620	1 GACAAGGAGCT	AGG 48.7774997	56.14346609
136034678	-1	CCACCAGGGAGCT	GGG	27.5179892	41.01308698	136039640	1 AGGAGACACAG	AGG 51.4642474	59.68831938
136034679	-1	TCCACCAGGGAGC	TGG	25.509055	30.91837042	136039644	-1 GGCATTTTGGG	AGG 64.76896	52.85465577
136034685	-1	CCTGATTCCACCA	GGG	48.7428439	49.22362171	136039647	-1 GAGGGCATTTT	TGG 72.8104942	36.71326938
136034686	1	TACCCCACTGCCC	TGG	37.171675	40.44994729	136039656	-1 GCAGCATGTGA	GGG 57.4446233	20.53541574
136034686	-1	ACCTGATTCCACC	TGG	52.0804201	37.92292485	136039657	-1 TGCAGCATGTG	TGG 59.6206362	23.36398164
136034689	1	CCCACTGCCCAGC	TGG	27.0090783	55.65448235	136039665	-1 AATCTGTATGCA	GGG 64.1886034	62.47157014
136034692	-1	ACATGCACCTGAT	GGG	65.3657349	77.66831057	136039666	-1 CAATCTGTATGC	AGG 62.9842957	61.01923156
136034693	-1	AACATGCACCTGA	AGG	67.5781565	56.75443562	136039689	-1 ATGTGGATGTA	TGG 48.7790974	50.50020025
136034696	1	CCCAGCTCCCTGG	AGG	60.9059756	34.85713258	136039706	-1 AGGACAGAGTC	TGG 51.122096	63.00204099
136034717	1	GGTGCATGTTCTA	TGG	75.5096498	28.21879995	136039726	-1 GGCCAGCCTGG	AGG 58.5949741	50.6067078
136034718	1	GTGCATGTTCTAA	GGG	64.587656	34.03290526	136039731	1 CTCTGTCCTCAT	AGG 61.7678688	57.44201487
136034719	1	TGCATGTTCTAAC	GGG	63.8965627	67.72642228	136039734	-1 TCACCAGGGGC	TGG 48.2840706	42.44161962
136034734	-1	TGACAGTGCCAAA	AGG	66.5274563	40.82872357	136039735	1 GTCCTCATCACC	TGG 64.8604744	50.92375864
136034737	1	TGGGGAAACCTAA	TGG	66.2965652	27.29057393	136039738	-1 GCCCTCACCAGC	TGG 39.6510189	41.4953035
136034762	1	CTGTCAACAGATC	TGG	61.159419	55.82597865	136039742	1 TCACCAACCAGC	TGG 46.2540472	46.83523104
136034780	1	GCTGGCTGTCTCC	AGG	71.7826965	55.0531235	136039747	1 AACCAGGCTGG	AGG 47.198109	42.61188288
136034780	-1	ATACACATCTTCCT	AGG	71.9570775	52.8169587	136039747	-1 ACCACTACAGCC	GGG 61.7628519	64.28285697
136034812	-1	CAGGCCTTCACAA	AGG	65.1591256	47.40543879	136039748	1 ACCAGGCTGGC	GGG 52.1481557	43.35993367
136034818	-1	GAAGGTCAGGCCT	TGG	67.5377217	59.43790768	136039748	-1 AACCACTACAGC	GGG 58.6889245	63.90275475
136034819	1	ATCTCCTGAGCCA	AGG	63.4549222	52.53556092	136039749	-1 CAACCACTACAC	AGG 65.1963765	48.2861351
136034831	-1	ATGGAGACAGGA	AGG	44.3363863	50.72508005	136039757	1 GCCCCTGGTGA	TGG 56.3927327	44.54380498

도면21c

136034836	-1	TATGTATGGAGAC	AGG	30.7173056	66.66407776	136039763	1	GGTGAGGGCTG AGG	57.6224118	49.02990237
136034840	-1	CCATTATGTATGG	AGG	54.9776549	69.53478727	136039773	1	GTAGTGGTTGA TGG	65.859651	35.99173933
136034843	-1	ATCCCATTATGTAT	AGG	71.5918314	52.49671992	136039775	-1	AACCTACTGTCT AGG	73.373641	58.07837048
136034850	-1	CTTAATCATCCCAT	TGG	63.4656266	41.08801988	136039784	1	GGCCTTTGTTGC AGG	63.7892563	56.88938202
136034851	1	CCTCCTGTCTCCAT	TGG	53.6133995	40.20081174	136039806	-1	AGCCTCCCAATA TGG	60.9407561	54.55052944
136034852	1	CTCCTGTCTCCATA	GGG	51.689807	28.59809552	136039811	1	AGCAAGCCATG TGG	59.1348289	32.73661457
136034883	-1	TTGAAAAGTGCTT	TGG	54.6063282	52.05067626	136039812	1	GCAAGCCATGA GGG	54.7044064	28.94023855
136034901	1	CTTAAGCACTTTTC	AGG	51.3586908	29.37893226	136039815	1	AGCCATGATTTT AGG	69.0199958	57.5911106
136034902	1	TTAAGCACTTTTCA	GGG	51.6486583	39.99620916	136039851	1	TCAGCTGTGTTT AGG	53.5254285	55.33679822
136034958	-1	TCAGTTGGCTATT	AGG	67.3979311	43.43979526	136039852	-1	GCTTTCTGCCCT TGG	41.6103413	30.25232893
136034961	-1	CTTTCAGTTGGCT	TGG	57.7835138	14.68735653	136039854	1	GCTGTGTTTCCA AGG	53.697305	70.5522085
136034973	-1	GCATTTTCTCTTCT	TGG	38.1039834	45.60769047	136039855	1	CTGTGTTTCCAA GGG	56.3004227	69.12264362
136035001	-1	TTATTTCCACATAC	AGG	49.7941252	21.49308704	136039858	-1	TGGTTTGCTTTC TGG	46.8738536	34.20000472
136035006	1	CTCTTTCCTTAAAC	TGG	60.6638002	40.64274976	136039876	1	GGCAGAAAGCA AGG	60.5504398	49.85777554
136035029	-1	ACATAATCAGGGT	TGG	63.7675516	61.09741779	136039878	-1	CATGGACTGCTT TGG	53.0006595	39.05091068
136035040	-1	CTAATTGCCTAAC	GGG	59.2413997	55.7394831	136039882	-1	GGCCCATGGAC GGG	63.6820167	40.8238612
136035041	-1	GCTAATTGCCTAA	AGG	78.5545137	26.07542583	136039883	-1	TGGCCCATGGA TGG	66.2109542	26.82101406
136035044	1	TGTGTGACCCTGA	AGG	73.5419134	55.05338626	136039890	1	CATCCCAGGCAA TGG	62.0365441	48.42095063
136035067	-1	AACTTCCCTCAATT	AGG	50.2731176	32.70285761	136039891	1	ATCCCAGGCAA GGG	74.9743025	46.24009575
136035072	1	AGCAATCCTAATA	AGG	60.6177077	54.43194689	136039896	-1	TAGACATCTGAC TGG	65.5604459	58.2483534
136035073	1	GCAATCCTAATAT	GGG	65.7706026	49.58220073	136039903	-1	TAACGTCTAGAC TGG	79.2606053	68.40890223
136035080	1	TAATATGAATTGA	TGG	51.4945439	43.05531796	136039917	1	TGTCAGATGTCT TGG	86.9676958	43.60289772
136035081	1	AATATGAATTGAG	GGG	54.8317319	43.95022875	136039918	1	GTCAGATGTCTA GGG	88.6986456	41.96919627
136035089	1	TTGAGGGAAGTTG	TGG	34.9504777	36.45360691	136039945	-1	ATCATAGTTTCC TGG	68.571757	56.37151722
136035098	1	GTTGGGATTCATG	TGG	59.0162258	36.30285	136039946	1	GTTTGCTCTGCC CGG	49.8713674	50.69334339
136035099	1	TTGGGATTCATGG	GGG	63.1915887	56.15111802	136039950	-1	AGGGCATCATAC AGG	86.441776	70.80435136
136035100	1	TGGGATTCATGGC	GGG	53.1341139	63.64737171	136039967	1	GGAAACTATGA TGG	78.6861113	47.44254623
136035117	-1	GACAGGCTCCCAG	TGG	54.3184394	43.87317385	136039969	-1	GACTGAAGGTA GGG	66.4437748	55.73005995
136035119	1	GGGGAGATACCAC	TGG	57.8690481	47.28433106	136039970	-1	TGACTGAAGGT AGG	74.2522243	52.17198642
136035120	1	GGGAGATACCAG	GGG	64.3388758	55.7577388	136039983	-1	GGCCAGTCACC AGG	66.8987562	58.81037928
136035125	-1	CTGCCCTGGACAG	GGG	45.1499732	51.3742676	136039985	1	TATGGTTTACCT AGG	69.4717101	49.11243293
136035126	-1	CCTGCCCTGGACA	AGG	30.6187723	32.19747803	136039992	1	TACCTTCAGTCA TGG	63.1323048	49.24368395
136035132	1	CAGTCCCTGGGAG	AGG	32.9380709	35.08735674	136040000	1	GTCACAGGTGA AGG	78.4257118	48.39740763
136035133	1	AGTCCCTGGGAGC	GGG	50.9697838	56.99003829	136040001	1	TCACAGGTGAC GGG	68.3232091	59.34259734
136035134	-1	GCCATGGACCTGC	AGG	48.2903824	40.15226707	136040004	-1	GGAACAAGGAA AGG	63.3493592	59.64717358
136035137	1	CCTGGGAGCCTGT	AGG	42.5011422	42.00005245	136040013	-1	GAAGTCGTTGG TGG	46.5213281	54.45526732
136035139	-1	AAGCTGCCATGGA	TGG	49.2898898	46.92183514	136040018	-1	CTCGAGAAGTC AGG	82.3853569	57.93830994
136035144	1	GCCTGTCCAGGGC	TGG	39.5374989	40.14777118	136040025	-1	AATTATACTCGA TGG	91.8245693	54.6238773
136035150	-1	AGGCATGGAGCA	TGG	58.3158042	52.64987119	136040046	1	CTCGAGTATAAT AGG	84.8994713	53.3736142
136035165	-1	GCTGGGCTGTCAA	TGG	69.9693317	55.61359378	136040051	-1	GCTCTGGCCGTA GGG	78.4645264	63.38365631
136035170	-1	TGCAGGCTGGGCT	AGG	66.9373753	38.52811438	136040052	-1	TGCTCTGGCCGT GGG	81.8111578	38.11304416
136035182	-1	CAACTTTTAGCTTC	GGG	68.020408	40.80951201	136040053	-1	CTGCTCTGGCCC TGG	86.0020614	32.37163701
136035183	-1	TCAACTTTTAGCTT	TGG	74.4401339	46.09015401	136040055	1	AATTAATCCCCA CGG	61.7573139	14.49546727
136035187	-1	TCACTCAACTTTTA	AGG	71.8624922	25.29806687	136040067	-1	ACGGATTTGGC TGG	84.4416855	34.90289734
136035204	1	AGCTAAAAGTTGA	AGG	67.0439057	50.90119261	136040068	1	GCATTTACGGCC CGG	70.138285	44.71723047
136035207	1	TAAAAGTTGAGTG	AGG	71.5224163	73.94295512	136040076	-1	CTGCACTTCACG CGG	82.908117	61.70379986
136035227	-1	GGTGTCTGTTAGC	TGG	66.6846384	51.15785106	136040080	-1	ACCACTGCACTT TGG	91.1605894	32.27124986
136035248	-1	ATAGCAGCAAGAA	GGG	78.6533694	65.42383258	136040086	-1	AAAACAACCACT CGG	57.044071	40.78029632
136035249	-1	CATAGCAGCAAGA	TGG	86.8145742	43.76687916	136040090	1	GCCAAATCCGTC TGG	80.0088891	59.73064312
136035269	1	TTCTTGCTGCTATG	AGG	54.5555297	43.03553664	136040117	1	TTTAAATTATAT TGG	34.9773343	23.59317344
136035300	-1	AGGCATCCTGGAA	TGG	49.5095143	67.42387504	136040131	1	ACTTCTTGGAAA AGG	35.5020363	25.78908242
136035303	-1	GTCAGGCATCCTG	GGG	52.5826572	41.75995948	136040132	1	CTTCTTGGAAAC GGG	37.9687946	15.67629969
136035304	-1	AGTCAGGCATCCT	TGG	43.9675955	45.8178501	136040170	-1	CTAACATTTTTA TGG	55.9932586	36.90871753
136035305	1	TATACACCACCCA	AGG	63.9306119	38.58096454	136040185	1	TCTTGAGTAAAA AGG	43.7576576	43.24809549
136035312	-1	ATTTTTTAAGTCAC	TGG	57.9718599	50.56424261	136040186	1	CTTGAGTAAAA GGG	46.6991381	44.22188877
136035320	-1	TTTTTCTTATTTTTT	AGG	36.5276167	38.91119329	136040191	1	GTAAAAATGTTA TGG	56.4434581	47.84365513

도면21d

136035337	1	TTAAAAAATAAGA	TGg	14.5311421	47.35964983	136040194	1 AAAATGTTAGA	TGG 56.4590286 63.02666015
136035338	1	TAAAAAATAAGAA	Ggg	23.4343551	56.59533151	136040210	-1 TATGTGTAGGG	AGG 58.4177504 65.50641667
136035342	1	AAATAAGAAAAAA	cgg	42.38065	48.2064054	136040213	-1 GTCTATGTGTAC	GGG 67.1243604 52.36565844
136035343	1	AATAAGAAAAAAC	ggg	47.4593191	55.60788718	136040214	-1 AGTCTATGTGTA	TGG 68.9338303 32.84319373
136035350	-1	caggcgtgagccactgt	cgg	1.6333933	48.01406344	136040222	-1 CAACCCAAAGTC	GGG 74.1451156 58.68486126
136035351	1	AAAAGATGggccgg	tgg	53.5904196	62.89900284	136040223	-1 TCAACCCAAAGT	AGG 71.7798386 57.18970808
136035369	-1	tcccaaagtgttgggat	agg	8.7095839	34.53409071	136040229	1 ACATCCCTACAC	TGG 70.5806119 45.19518702
136035377	-1	cctcggcctcccaaagt	ggg	27.9728056	45.49437293	136040230	1 CATCCCTACACA	GGG 67.9976641 37.49806348
136035378	1	cgcctgtaatcccaaca	tgg	12.9770139	47.5593631	136040261	-1 ttagAAGAAAGT	AGG 45.4315313 55.4586843
136035378	-1	acctcggcctcccaaag	tgg	17.899713	46.23412609	136040265	-1 taatttagAAGAA	AGG 38.9160121 40.50885948
136035379	1	gcctgtaatcccaacac	ggg	11.7925177	34.52778461	136040278	1 TTGAAACTTTCT	agg 42.1397081 26.96492738
136035382	1	tgtaatcccaacactttg	agg	9.3078539	63.07766162	136040292	-1 gaaggtgcctaaatt	agg 66.4659657 64.74305408
136035388	1	cccaacactttgggagg	agg	19.2311553	48.09974585	136040296	1 ttaggtgccttcccta	agg 64.6446709 32.93590278
136035391	1	aacactttgggaggccg	tgg	14.4512212	48.39218419	136040296	-1 ctgggaaggtgccta	ggg 71.1826183 31.96953731
136035392	1	acactttgggaggccga	ggg	27.0561858	56.97670346	136040297	-1 actgggaaggtgcct	agg 71.9537181 31.6620631
136035394	-1	accttgtgatccgcccac	cgg	79.3809735	58.11403294	136040310	-1 gtcacagactagtac	agg 72.6289134 65.0361357
136035395	1	ctttgggaggccgaggt	cgg	22.2348018	50.66802104	136040314	-1 acaggtcacagact	ggg 76.861438 62.2528123
136035404	1	gccgaggtgggcggat	agg	76.831309	51.38775225	136040315	-1 aacaggtcacagact	tgg 80.5741089 41.75185483
136035409	1	ggtgggcggatcacaa	agg	48.355785	49.80369064	136040329	1 gtactagtctgtgac	agg 80.0806046 53.67969343
136035427	1	tcaggagacagagacc	tgg	59.2457356	63.8237734	136040332	-1 tgtgtggcctggttcc	agg 75.4404146 43.80738312
136035430	-1	tttcaccatgttagccag	tgg	19.9762328	50.8688764	136040336	1 tctgtgacctgttagg	agg 69.4347501 55.66556174
136035434	-1	ggggtttcaccatgttag	agg	23.5586186	53.24702036	136040343	-1 tcaactcctgctgtgt	tgg 48.696197 39.71939454
136035436	1	agagaccatcctggcta	tgg	59.9768111	46.34732853	136040348	1 taggaaccaggccac	agg 51.4445403 55.90736047
136035453	-1	gtatttttttagtagaga	ggg	43.5147995	63.15879748	136040348	-1 gccactcaactcctg	tgg 55.2683691 60.94243358
136035454	-1	tgtatttttttagtagag	ggg	26.226718G	39.16155243	136040358	1 gccacacagcagga	tgg 58.8217505 58.14783209
136035455	-1	ttgtatttttttagtaga	cgg	35.5049291	46.23068578	136040362	1 cacagcaggagttg	agg 40.9386055 34.57944289
136035478	1	aaaaaatacaaaaata	cgg	27.4300596	41.1767382	136040363	1 acagcaggagttga	ggg 53.1190869 63.51919688
136035479	1	aaaaatacaaaaatat	ggg	32.7502647	53.41278637	136040389	-1 tctgacaggaggcg	agg 70.0360333 40.86771565
136035484	1	tacaaaaatattagcgg	tgg	93.2481595	42.18312808	136040397	-1 actgctgatctgaca	cgg 48.4042792 55.22704577
136035487	1	aaaaatattagcgggc	tgg	90.3502116	62.48997121	136040400	-1 gccactgctgatctg	agg 57.8609026 66.96856746
136035490	1	aatattagcgggcgtgg	cgg	79.9667963	39.59990641	136040403	-1 aatgccactgctgat	agg 77.8733234 51.20179901
136035491	1	atattagcgggcgtggt	ggg	88.8519234	45.45142874	136040410	1 gcctcctgtcagatc	tgg 36.9412877 59.20132629
136035505	-1	tcccgagtagctgggac	agg	19.6501004	47.64219625	136040442	-1 gcacagttcacaata	cgg 72.3996318 46.59040153
136035513	-1	cctcagcctcccgagta	ggg	19.3634695	45.19822955	136040461	1 tattgtgaactgtgc	agg 86.0438716 46.11559182
136035514	1	cacctgtagtcccagct	cgg	14.8614655	42.31473708	136040462	1 attgtgaactgtgcg	ggg 80.9696724 57.54895546
136035514	-1	gcctcagcctcccgagt	tgg	22.3404798	28.41886277	136040490	-1 tcgggcattagattct	agg 74.4436174 47.41436413
136035515	1	acctgtagtcccagcta	ggg	17.3752221	39.95452806	136040504	1 tatgagaatctaatg	tgg 84.6684509 59.46875058
136035518	1	tgtagtcccagctactc	agg	15.974113	67.86871626	136040508	-1 ctcttccatctcagac	ggg 63.1853045 43.14377213
136035524	1	cccagctactcgggagg	agg	12.9632523	46.03302667	136040509	-1 actcttccatctcaga	cgg 61.4157253 60.32923606
136035528	1	gctactcgggaggctga	agg	10.1810399	43.98279337	136040514	1 taatgcccgatggtc	tgg 80.1199994 54.02519402
136035535	1	gggaggctgaggcagg	tgg	29.1285326	52.80414623	136040538	-1 gcagggggaagggg	tgg 45.8051792 30.72522375
136035546	1	gcaggagaatggcgtg	tgg	76.832398	43.22403352	136040544	-1 atggtggcaggggg	tgg 21.8985341 33.99073931
136035547	1	caggagaatggcgtga	ggg	73.0880111	55.27038978	136040547	-1 cagatggtggcagg	ggg 29.3948268 31.30170083
136035550	1	gagaatggcgtgaacc	agg	46.8875436	66.50763802	136040548	-1 ccagatggtggcag	ggg 44.1291087 37.64995423
136035553	1	aatggcgtgaacctgg	cgg	38.4247242	56.69278915	136040549	-1 cccagatggtggca	agg 38.3519077 35.81819632
136035553	-1	cactgcaagctccgcct	agg	25.5855799	40.760584	136040553	-1 tttccccagatggtg	ggg 45.430506 63.62534113
136035578	-1	ggactgcagtggcacg	tgg	45.1209418	43.83631768	136040554	-1 atttccccagatggt	ggg 48.680364 53.32166828
136035589	-1	tcacccaggctggactg	tgg	21.5307931	54.75352554	136040555	-1 tatttccccagatggt	ggg 61.5616402 59.95125599
136035596	1	cgtgccactgcagtcca	tgg	48.490486	36.86006446	136040556	-1 atatttccccagatg	agg 62.2415072 47.04395698
136035597	1	gtgccactgcagtccag	ggg	34.4309224	54.78497728	136040559	1 cccttcccccctgccac	tgg 42.5835876 20.47962005
136035599	-1	tctcactctgtcacccag	tgg	6.7668819	46.04676394	136040560	1 ccttcccccctgccacc	ggg 44.5781653 32.54147983
136035603	-1	ggtgtctcactctgtcac	agg	19.7431685	61.68690287	136040560	-1 gacaatatttcccca	tgg 63.3367556 59.19394471
136035624	-1	ttttttttttttttttgaga	cgg	23.6412246	43.87401122	136040561	1 cttcccccctgccacc	ggg 49.2941868 46.57150092
136035660	-1	AAAAAATCAATCA	AGG	48.9501384	48.95654666	136040563	-1 gtagacaatatttcc	tgg 54.9536022 55.94966257
136035683	-1	AGTAGATAATATA	GGG	53.2158193	67.48745784	136040585	-1 ggcaccagggatca	tgg 82.6421027 56.33923405
136035684	-1	GAGTAGATAATAT	TGG	32.6537026	64.39813924	136040592	1 tctaccacgaaactg	tgg 83.4222657 57.47543685

도면21e

136035734	1	ACTTAATTAAACAC	AGG	46.9691391	51.21005561	136040598	-1	ccccaacctttttggc ggg	48.2663992	56.73039198
136035741	-1	AGAAGCAATTAGC	TGG	58.9575632	53.05023768	136040599	-1	tccccaacctttttgg agg	36.661344	35.58507071
136035746	-1	TTCCAAGAAGCAA	AGG	65.6231837	65.59371687	136040603	1	actgatccctggtgcc agg	69.3188239	37.56728596
136035751	-1	TCACCTTCCAAGAA	AGG	60.1346675	44.08840305	136040606	-1	Acagcggtccccaac tgg	73.9622178	19.93374249
136035755	1	GGCCTCACCTAATT	TGG	73.8914841	32.08147379	136040607	1	atccctggtgccaaa tgg	44.7352234	45.93403518
136035759	1	TCACCTAATTGCTT	AGG	54.5351908	56.17286013	136040608	1	tccctggtgccaaaa ggg	42.5451484	42.15459165
136035774	-1	TTTGCTTGGCACTA	TGG	80.262084	49.4529544	136040609	1	ccctggtgccaaaaa ggg	36.6294346	50.97150317
136035788	-1	ATATAGAAGAGTT	TGG	65.0678989	51.35234562	136040622	-1	AAGCAGATCCCT cgg	64.1663779	70.35792399
136035813	1	CTTCTATATCTCAA	TGG	64.1888684	45.6241544	136040624	1	ggttggggaccgctg AGG	51.1017076	39.89788979
136035814	1	TTCTATATCTCAAC	GGG	60.0038452	52.05023196	136040625	1	gttggggaccgctgT GGG	79.1867532	51.38386706
136035819	-1	AGATGGCCCTCTG	GGG	53.8206619	54.16320156	136040629	-1	TCAGAAAAAGC AGG	52.7362217	56.89873489
136035820	-1	AAGATGGCCCTCT	AGG	34.8857288	45.26887162	136040647	1	GATCTGCTTTTTT AGG	49.2260831	61.11013676
136035823	1	TCAAGAGCCCTGG	AGG	44.6193099	53.87284201	136040652	-1	GTCTAATAAAGA AGG	46.2748607	58.93421936
136035824	1	CAAGAGCCCTGGC	GGG	48.6178209	52.30209908	136040672	1	TTTCTTTATTAG TGG	53.6354125	30.88269776
136035836	-1	ACTTGAATTAACA	TGG	39.7251191	52.07899746	136040678	1	TATTAGACTGTA AGG	66.0859381	46.32902858
136035861	1	AATTCAAGTTTCT	TGG	38.1865281	35.08767378	136040695	-1	CTGTTCCGATTA AGG	78.8480793	31.43783279
136035876	-1	GCCAGCTTGTCAT	GGG	77.7297887	44.10175983	136040701	1	AGAAGCCTGAA CGG	63.0902956	34.35556865
136035877	-1	AGCCAGCTTGTCA	CGG	70.3445743	25.81254617	136040702	-1	GCCAAAGCTGTT AGG	90.2218156	16.58729556
136035886	1	ACCCGTTTATGAT	TGG	86.9757823	53.76516669	136040712	1	GCCTTTAATCGG TGG	79.1714695	36.71006782
136035893	1	TATGATGACAAGC	AGG	71.9807944	47.06035719	136040746	1	AGATTCAGAAA TGG	57.5277447	50.33122811
136035894	1	ATGATGACAAGCT	GGG	64.0369121	65.60282503	136040746	-1	CATAGAAAAGA TGG	57.4170667	50.61453536
136035915	-1	GCGGCACCCCCGA	TGG	84.7988348	66.97194535	136040761	1	CAGATTGGTCTT AGG	58.8427211	41.55417668
136035917	1	TAGCATCTGCCAC	CGG	61.9975602	25.94368487	136040762	1	AGATTGGTCTTT GGG	61.3052131	58.9469644
136035918	1	AGCATCTGCCACA	GGG	61.5249914	18.13220244	136040771	1	TTTTCTATGCAG AGG	53.6591978	52.00231642
136035919	1	GCATCTGCCACAC	GGG	77.4856247	58.6726678	136040777	1	ATGCAGGGAAG TGG	63.2828978	35.97368464
136035920	1	CATCTGCCACACT	GGG	87.5354607	64.31375749	136040777	-1	GCCATAGCCCCC AGG	60.4635209	41.65281023
136035929	1	CACTGTTTCGGGG	TGG	89.321203	18.95500126	136040778	1	TGCAGGGAAGC GGG	63.559643	50.31604929
136035930	1	ACTGTTTCGGGGG	GGG	90.7753216	42.21836129	136040779	1	GCAGGGAAGCC GGG	51.4926216	60.07653801
136035934	-1	GGGCAAATGCTTC	CGG	56.4086634	60.81952796	136040780	1	CAGGGAAGCCT GGG	49.7192877	57.51991162
136035954	-1	CGAGCTATTGTTA	GGG	84.9647464	42.1956866	136040781	1	AGGGAAGCCTA GGG	49.1953768	73.62307386
136035955	-1	TCGAGCTATTGTT	TGG	91.542741	42.58952639	136040787	1	GCCTAGGAACT TGG	62.0079653	39.18227869
136035985	-1	TCTCAGCCTGGAC	GGG	73.784042	52.55082475	136040791	1	AGGAACTGGGG TGG	63.3752441	29.96588544
136035986	-1	TTCTCAGCCTGGA	AGG	64.940357	45.98582126	136040792	1	GGAACTGGGGG GGG	62.8419055	51.66529958
136035990	1	AACATTCCCTATC	AGG	42.7065196	53.45238568	136040807	-1	GAAAGGATGGA GGG	51.2541745	70.59537489
136035997	-1	CACTGACAGTATT	TGG	61.7930971	52.92629872	136040808	-1	GGAAAGGATGG GGG	52.9092688	49.74349197
136036022	1	CTGTCAGTGATGA	TGG	85.1107598	56.68408632	136040809	-1	AGGAAAGGATG GGG	45.5930833	44.61216237
136036028	-1	AGATACAGGTACA	AGG	59.8851453	64.85410972	136040810	-1	TAGGAAAGGAT AGG	41.9801882	39.02768281
136036042	-1	GTCCTGGCACACA	AGG	72.9765039	55.13483909	136040820	-1	AGGATGAACAT TGG	39.680903	52.55160173
136036051	1	TACCTGTATCTTTG	AGG	59.8520125	40.63348374	136040824	-1	CTCCAGGATGA AGG	67.9116965	56.96474261
136036057	1	TATCTTTGTGTGC	AGG	55.1814508	57.73366185	136040829	-1	CATTCCTCCAGG AGG	65.2044037	59.27222152
136036058	-1	CTGTTGCTTGTGC	TGG	57.1169685	40.60725844	136040833	1	ATCCTTTCCTAT TGG	63.8178902	41.06856148
136036093	-1	CCTGCTCATCAGG	TGG	61.4165518	30.43011287	136040836	1	CTTTCCTATGTT AGG	48.0914027	60.91933914
136036103	-1	GAGGGGTTGACCT	AGG	80.9673196	41.55960241	136040840	-1	GGGTCTGATGC AGG	66.9809775	49.17676788
136036104	1	CCAAAATGTTCCT	AGG	56.9848927	50.05809586	136040841	1	CTATGTTCATCC TGG	52.7611297	49.1017494
136036116	1	TGATGAGCAGGTC	CGG	75.5595732	52.84461185	136040860	-1	GGGAGCAATCA GGG	52.6613871	56.48620351
136036117	1	GATGAGCAGGTCA	GGG	80.2404621	44.30938123	136040861	-1	TGGGAGCAATC TGG	43.3797993	51.14795866
136036118	1	ATGAGCAGGTCAA	GGG	88.0784925	63.13548489	136040866	-1	TGGGCTGGGAG AGG	56.0306125	77.60625716
136036119	1	TGAGCAGGTCAAC	GGG	70.1663225	70.52374735	136040880	-1	ATGCTGTGGTTC GGG	56.3732939	50.74236691
136036120	-1	TATCCAAACCTGC	GGG	83.8006173	68.22108365	136040881	-1	GATGCTGTGGTT TGG	47.202688	33.66454203
136036121	-1	ATATCCAAACCTG	GGG	85.058885	63.37088255	136040885	-1	CATAGATGCTGT GGG	64.6185115	47.96439146
136036122	-1	CATATCCAAACCT	AGG	72.5247112	63.57397019	136040886	-1	ACATAGATGCTC TGG	59.2490942	49.82356329
136036123	1	CAGGTCAACCCCT	AGG	74.8424005	42.60392827	136040890	-1	CAGAACATAGA TGG	57.4351882	58.28507083
136036128	1	CAACCCCTCGGGG	TGG	74.390046	26.12025996	136040894	-1	CAGGCAGAACA TGG	58.6311717	60.33535767
136036142	1	CAGGTTTGGATAT	TGG	60.2367103	55.06654822	136040906	1	CACAGCATCTAT TGG	68.2820414	46.3945168
136036150	1	GATATGATAATGT	TGG	58.3621254	66.7160864	136040907	1	ACAGCATCTATC GGG	59.9919203	60.7004869
136036153	1	ATGATAATGTGGT	TGG	51.5095199	60.83082512	136040913	1	TCTATGTTCTGC AGG	54.5470704	42.4397674

도면21f

136036172	-1	CCCTTGTGCTCACT	GGG	67.6440563	48.92557206	136040913	-1	TGCTCCCTGGCC	AGG	26.4181813	28.38968164
136036173	-1	CCCCTTGTGCTCA	AGG	62.1809486	39.64055476	136040914	1	CTATGTTCTGCC	GGG	54.0926462	45.79302046
136036178	-1	GGACTCCCCTTGT	GGG	71.1959484	52.71752144	136040919	1	TTCTGCCTGGGA	AGG	38.7276865	29.21896069
136036179	-1	AGGACTCCCCTTG	TGG	71.6058418	36.9768217	136040920	1	TCTGCCTGGGAC	GGG	39.4888515	50.0755865
136036182	1	TCCCTTACCCAGTC	AGG	58.1161546	53.74267059	136040920	-1	TGTGCCATGCTC	TGG	42.1356388	36.79182521
136036183	1	CCCTTACCCAGTG	GGG	65.8470406	74.06246758	136040926	-1	GCTCAGTGTGCC	TGG	60.119069	40.72196383
136036184	1	CCTTACCCAGTGA	GGG	66.512049	56.71808776	136040927	1	GGGACCAGGGC	TGG	27.7108449	37.9242123
136036195	1	GAGCACAAGGGG	AGG	64.5916517	53.09796754	136040948	1	GGCACACTGAG	AGG	77.3255594	39.69718558
136036199	-1	ACATTTCTTCCTTT	AGG	41.7440656	57.5370893	136040955	1	TGAGCTGAGTA	TGG	49.2155912	57.83878048
136036201	1	AAGGGGAGTCCTC	AGG	59.2005802	53.63363531	136040961	1	GAGTATAAGGA	AGG	55.6793797	45.47166973
136036214	1	TAGGAAAAGGAA	TGG	34.0872222	51.21690641	136040973	-1	AAAATTTTCTGG	TGG	50.1899113	52.16600243
136036220	1	AAGGAAGAAATG	AGG	50.585014	52.46453392	136040979	-1	TTGACCAAAATT	TGG	61.8719902	39.17599241
136036223	1	GAAGAAATGTCTG	TGG	45.9112222	44.17156455	136040983	-1	AACTTTGACCAA	GGG	41.2953509	27.25280598
136036224	1	AAGAAATGTCTGG	GGG	50.0837159	52.93538855	136040984	-1	CAACTTTGACCA	TGG	46.5205447	12.2245336
136036225	1	AGAAATGTCTGGA	GGG	55.623381	62.91051938	136040986	1	ACTGCCAGCCCA	TGG	58.6131633	30.87741764
136036231	1	GTCTGGATGAGGT	TGG	17.8516962	46.55957708	136041007	-1	TCGAAGGCTGA	AGG	38.9785391	31.48655008
136036232	1	TCTGGATGAGGTG	GGG	43.7293178	38.33778738	136041023	-1	AGAGAGCAGCT	AGG	76.7348044	56.22428749
136036233	1	CTGGATGAGGTGC	GGG	35.5315719	51.36565033	136041118	-1	GGCTGGGAAGG	TGG	61.3218857	51.73449009
136036243	1	TGGGGAGATGGG	TGG	31.5619443	63.73505048	136041130	-1	CAGCAGCCTGT	AGG	37.6439159	50.31036229
136036250	1	ATGGGGTTCAGAC	AGG	61.6098556	61.05525655	136041134	-1	AGTGCAGCAGC	GGG	40.385995	37.73260822
136036267	-1	AACAGCTGGGACT	GGG	56.4864059	45.04568349	136041135	1	TTGACACCTTCC	AGG	48.8565658	55.69481318
136036268	-1	CAACAGCTGGGAC	CGG	53.7300783	42.29304547	136041135	-1	CAGTGCAGCAG	TGG	44.4855771	36.78859611
136036274	-1	CTAGGCCAACAGC	GGG	53.5667826	53.69310968	136041139	-1	GCCCCAGTGCAC	GGG	47.1173471	47.79104225
136036275	-1	ACTAGGCCAACAG	TGG	59.3287054	42.90788706	136041140	-1	AGCCCCAGTGCA	TGG	27.9116465	38.14880698
136036280	1	CGATGCCCAGTCC	TGG	53.1416518	51.28309021	136041147	1	CAGCCCACAGG	TGG	47.4567358	25.11660054
136036280	-1	GTGAGACTAGGCC	GGG	71.3698886	67.68341889	136041148	1	AGCCCACAGGC	GGG	53.0640418	32.03997966
136036281	-1	TGTGAGACTAGGC	TGG	68.1535531	55.69319155	136041149	1	GCCCACAGGCT	GGG	45.9782273	58.90651172
136036292	-1	CCTTCTGGCTTTGT	AGG	61.774406	45.93500546	136041156	1	GGCTGCTGCAC	AGG	38.5549326	42.87082291
136036303	1	CCTAGTCTCACAA	AGG	57.3153987	63.15063016	136041161	1	CTGCACTGGGG	TGG	61.4903777	42.22511135
136036307	-1	ATGTAAATGTCAT	TGG	52.9184204	38.05560015	136041177	-1	GTCACTCTCTAG	GGG	63.8797637	58.73613674
136036337	1	ACATTCAACTCTTC	TGG	56.0090566	34.49629898	136041178	-1	TGTCACTCTCTA	GGG	65.1379464	47.37266474
136036349	1	TGAATTTGTGGCC	TGG	57.7413592	21.47995399	136041179	-1	CTGTCACTCTCT	AGG	73.6455211	37.37514711
136036349	-1	TTTGAAGTTGCCC	TGG	51.270777	55.47829612	136041187	-1	TGGCATCTCTGT	AGG	44.5186537	46.63958491
136036350	1	GAATTTGTGGCCA	GGG	56.8184815	26.69615871	136041204	1	GAGTGACAGAG	TGG	38.1748909	50.28048081
136036408	1	TTATTTGATATAA	AGG	42.2040622	26.49241581	136041205	1	AGTGACAGAGA	GGG	55.8320436	54.57575648
136036418	1	TAAAACTTCTAGG	AGG	55.0876283	63.32504621	136041207	-1	TGCCTTCCTGCT	TGG	46.3249305	32.76835979
136036428	1	AGGACAAGAGAG	TGG	54.5555703	30.40335784	136041212	1	GAGATGCCAGA	AGG	31.0979839	50.68961869
136036430	-1	TACATGTAATGTT	GGG	49.7160696	58.13631132	136041216	1	TGCCAGACTGG	AGG	38.8881879	55.99748807
136036431	-1	CTACATGTAATGT	AGG	61.7843442	62.98671606	136041223	1	CTGGGCAGCAG	AGG	37.9103898	53.88763015
136036435	-1	AATACTACATGTA	AGG	63.7878901	38.32702138	136041243	1	AGGATTAAGAG	TGG	58.1840566	49.5627372
136036449	1	GGAACATTACATG	AGG	59.5298129	38.72836659	136041250	-1	ACCGAGTGTGG	AGG	73.6542584	48.46236872
136036453	1	CATTACATGTAGT	AGG	67.5652754	50.69617364	136041260	1	TCCTGGCTGAA	CGG	56.2413126	60.2865306
136036456	1	TACATGTAGTATT	TGG	56.5472079	63.31935666	136041262	-1	TTTTCCTGGTTA	TGG	88.8490693	54.41606084
136036467	1	TTAGGAAGGTGG	TGG	41.5538021	43.67634595	136041269	1	AAAGCCACACT	AGG	88.4549074	51.39765016
136036473	-1	AGTTCTCTGGATC	GGG	47.3078979	56.7822403	136041276	-1	TCGTGCCAAGG	TGG	66.2529293	30.26465778
136036474	-1	GAGTTCTCTGGAT	AGG	53.8649196	21.41717268	136041282	1	GTTAACCAGGA	TGG	62.3122165	58.49819582
136036486	-1	CTTCCTCTCTCTGA	TGG	49.5529894	36.42336034	136041287	-1	ACTGAGTCTTCT	GGG	86.6096711	56.51790107
136036494	1	GATCCAGAGAACT	AGG	45.8880875	60.11629244	136041288	-1	CACTGAGTCTTC	AGG	82.4917288	46.69045494
136036500	1	GAGAACTCAGAG	AGG	33.9015748	49.4317036	136041300	1	CTTGGCACGAG	TGG	71.5034801	68.40214904
136036503	1	AACTCAGAGAGAC	TGG	21.6773014	53.52125386	136041307	1	CGAGAAGACTC	AGG	55.3220891	62.65501765
136036517	-1	CTCTCTACAAGAA	GGG	59.0828912	48.1508534	136041308	1	GAGAAGACTCA	GGG	52.2384882	63.80806803
136036518	-1	GCTCTCTACAAGA	TGG	51.8830538	51.21740905	136041312	-1	CAACCAAGGCT	AGG	63.344882	46.50373427
136036542	1	TGTAGAGAGCTCA	TGG	54.9617675	54.59796465	136041320	1	TGGCCTGAGGG	TGG	49.2650232	47.21733287
136036547	1	AGAGCTCAGTAAC	TGG	58.7029467	59.04598231	136041326	-1	CAGCACATGCC	AGG	71.1577228	67.69126292
136036551	1	CTCAGTAAGAGTG	AGG	51.4831693	34.57600985	136041327	1	AGGGACTGAGC	TGG	44.9566806	34.84293671
136036552	1	TCAGTAAGAGTGC	GGG	55.2803614	61.22773129	136041328	1	GGGACTGAGCC	GGG	73.7808409	32.67003788

도면21g

136036566	-1	GGTCTTGGTCTCA	AGG	74.8342745	61.54548591	136041355	-1	ACTCTACTGTCA TGG	72.3417174	57.5909626
136036574	-1	TCCTCACTGGTCTT	AGG	60.7716852	41.58165969	136041359	-1	CTACACTCTACT	TGG	68.2082015	61.01564482
136036581	-1	AGTAGCCTCCTCA	TGG	62.8258845	45.03998451	136041383	-1	CACCCATGTCCC TGG	52.9861272	43.21156737
136036584	1	ACCTGAGACCAAG	AGG	65.3220085	74.7278784	136041384	1	AGAGTGTAGTC	TGG	62.4082165	65.69754492
136036587	1	TGAGACCAAGACC	AGG	50.8818158	70.84671776	136041385	1	GAGTGTAGTCC	GGG	73.6016558	64.76441554
136036587	-1	TCAGACAGTAGCC	TGG	58.9100372	61.02014746	136041387	-1	TCAGCACCCATC	TGG	54.492453	72.26688763
136036609	1	GCTACTGTCTGAC	CGG	78.1759269	56.09290049	136041391	1	AGTCCAGCCACT	TGG	53.2365654	51.26181003
136036610	-1	ACTGAATTCTGAC	TGG	88.9466529	68.66682168	136041392	1	GTCCAGCCACTC	GGG	58.7537455	60.60433307
136036613	-1	GGCACTGAATTCT	TGG	90.1644123	54.74858184	136041410	1	ATGGGTGCTGA	TGG	56.210254	63.00226319
136036628	1	ACGGTCAGAATTC	TGG	64.4541589	57.53672178	136041414	-1	ACTCACTGTTCC TGG	52.5596053	65.61446294
136036629	1	CGGTCAGAATTCA	GGG	71.7565876	58.29974573	136041415	1	TGCTGAAAGAC	AGG	37.1562634	59.46254744
136036632	1	TCAGAATTCAGTG	TGG	63.6637569	68.08997684	136041435	1	AGGAACAGTGA AGG	58.1398241	55.76785257
136036634	-1	CCTTCCCACCTGA	TGG	43.1568997	51.07386271	136041436	1	GGAACAGTGAG GGG	65.4368224	75.3595645
136036637	1	ATTCAGTGCCATG	AGG	70.8635046	43.14254045	136041452	-1	GGGTGTCTCCA	AGG	61.9071637	55.76024762
136036640	1	CAGTGCCATGGGT	TGG	57.491668	50.79468252	136041455	1	AGGGCTAGCCT	TGG	75.9837117	47.75669648
136036641	1	AGTGCCATGGGTG	GGG	61.8137173	61.02059977	136041472	-1	TGACATCTAGA	GGG	46.7635688	76.9756038
136036645	1	CCATGGGTGGTCA	AGG	36.4271326	45.60993194	136041473	-1	CTGACATCTAG	GGG	49.6192892	78.60843131
136036646	1	CATGGGTGGTCAC	GGG	37.1198803	45.52568225	136041474	-1	TCTGACATCTAG	GGG	52.6288057	67.58958022
136036647	1	ATGGGTGGTCAGC	GGG	23.439861	41.29974453	136041475	-1	GTCTGACATCTA AGG	63.0701187	66.77266534
136036652	1	TGGTCAGGTGGG	AGG	29.3523019	35.39083447	136041501	-1	TGGAGGATAGC. TGG	58.5586768	42.05223864
136036662	1	GGAAGGGGAGAG	TGG	45.8545399	47.84964818	136041518	-1	TCTTGAAAATGC	AGG	75.7541476	40.66265456
136036666	1	GGGGAGAGGACT	TGG	45.5915056	36.4994022	136041521	-1	tgcTCTTGAAAAT	TGG	71.6090356	32.16119259
136036683	1	GGCTGGAGTTGAT	TGG	73.9427067	28.64688014	136041536	1	ACGTGCATTTTC tgg	52.4805273	54.1767079
136036684	1	GCTGGAGTTGATG	GGG	72.7489367	49.13420641	136041543	1	TTTTCAAGAgca	agg	34.0518019	37.98091389
136036685	1	CTGGAGTTGATGT	GGG	65.8026114	70.77395538	136041548	1	AAGAgcaatggaa	tgg	39.1407989	44.24871739
136036690	-1	TCTAGGGACCTAC	AGG	70.8876149	57.47098322	136041557	1	ggaaaaaggattgg	tgg	57.0672949	35.58208713
136036693	1	GATGTTATCCTGG	AGG	50.5927972	51.90706682	136041577	1	tggaatgcagcaag	agg	37.814778	59.18388233
136036706	-1	CACTCAACTAAAG	GGG	70.3595129	44.70075575	136041583	-1	aggtaggtagtaaca	agg	71.7194779	67.92953564
136036707	-1	TCACTCAACTAAA	AGG	70.1358893	48.40434487	136041599	-1	agtttcttaaggtcat	agg	69.4092085	51.21886568
136036715	-1	TCTGCTCCTCACTC	AGG	42.0043245	53.27751886	136041603	-1	aaggagtttcttaag	agg	60.2628336	51.70448493
136036720	1	TAGATGCCTTTAG	AGG	74.5931978	65.73703544	136041610	-1	aggggtgaaggagt	agg	60.3903516	42.88074913
136036730	1	TAGTTGAGTGAGG	TGG	58.7716678	57.36762975	136041622	-1	gtaagggttctgagg	agg	52.2077248	55.45725783
136036731	1	AGTTGAGTGAGG	GGG	60.7148501	53.03309916	136041628	-1	aaagctgtaagggtt	ggg	59.3701265	75.65266703
136036737	1	GTGAGGAGCAGA	TGG	44.0824064	46.62401946	136041629	-1	gaaagctgtaaggg	ggg	60.998295	56.04526456
136036738	1	TGAGGAGCAGAC	GGG	45.7663145	41.08359584	136041630	-1	agaaagctgtaagg	agg	60.0350728	58.82843798
136036751	1	GGGAAATGGGAG	TGG	57.8634328	60.20618394	136041638	-1	AATcagaaagaaa	ggg	41.9026833	51.08855338
136036755	1	AATGGGAGCACA	TGG	69.5713974	47.54153509	136041639	-1	GAATcagaaagaa	agg	45.4686003	49.91485673
136036756	1	ATGGGAGCACAG	GGG	70.7089091	43.17037149	136041665	-1	AGCTTGGAGTA	AGG	79.5410835	54.66197438
136036757	1	TGGGAGCACAGT	GGG	64.8209227	54.36417108	136041681	-1	TAAGCAGAAAA	TGG	54.1683878	54.95093194
136036765	1	CAGTAGTGGTTGG	AGG	59.1734152	37.0546072	136041711	-1	GGTTGGGGGTT	GGG	46.3240428	52.63643587
136036782	1	AAAAGGACTGTCT	AGG	53.5861682	61.81451976	136041712	-1	AGGTTGGGGGT	AGG	38.3159432	50.94422653
136036790	1	TGTCTCTGCATGA	AGG	75.397071	50.92545143	136041716	-1	ATGGAGGTTGG	AGG	55.2493081	49.24491028
136036795	-1	GAGAAAATTCCAA	TGG	56.2499713	46.78765836	136041719	-1	GAAATGGAGGT	AGG	44.4017778	29.06568823
136036797	1	GCATGAGGTCCAT	TGG	70.8158079	55.57199648	136041725	-1	CCAGGAGAAAT	GGG	43.3465473	64.0148749
136036825	1	TCTCAGCAAGACT	AGG	51.6442642	55.77736744	136041726	-1	ACCAGGAGAAA	GGG	47.3149103	51.16156157
136036827	-1	TCTGCTCCAGCCT	TGG	37.5558374	36.09193121	136041727	-1	CACCAGGAGAA	GGG	52.8348882	36.13124129
136036828	1	CAGCAAGACTCCA	AGG	42.072327	55.77081386	136041728	-1	ACACCAGGAGA	TGG	44.3145	46.85759112
136036832	1	AAGACTCCAGAGA	TGG	39.8724846	52.87066352	136041732	-1	AAAGACACCAG	AGG	41.6558486	67.38005087
136036840	1	AGAGAAGGAGGC	AGG	23.8504158	53.31524028	136041735	-1	AAGAAAGACAC	TGG	28.3766968	34.30490278
136036850	1	GCTGGAGCAGAG	TGG	41.3148126	42.45305609	136041736	1	CCCCCAACCTCC	TGG	45.2073188	49.67499417
136036851	1	CTGGAGCAGAGG	GGG	69.1814173	49.43096632	136041743	-1	GGTGTGTAAAG	AGG	54.1229058	66.56252237
136036860	1	AGGTGTATGTTGG	AGG	53.3671802	38.64366235	136041764	-1	AGGTGTGTGTG	GGG	42.6951434	74.09828286
136036875	1	TGAAAAGGAGTAA	TGG	49.992443	45.86276139	136041765	-1	TAGGTGTGTGT	GGG	50.4840126	55.13675293
136036876	1	GAAAAGGAGTAA	GGG	55.6893189	42.87725705	136041766	-1	CTAGGTGTGTG	AGG	50.4181343	57.80279894
136036877	1	AAAAGGAGTAAA	GGG	54.396181	60.68670505	136041784	1	ATACACACACAC	AGG	66.4082624	60.47510833
136036878	1	AAAGGAGTAAAG	GGG	57.2106813	69.15169423	136041784	-1	ACTCATTGGTTC	AGG	55.6241236	48.75121304

도면21h

136036881	1	GGAGTAAAGTATC	AGG	66.8880047	50.60027545	136041789	-1	TATTAACTCATT	TGG	67.0853191	60.54083967
136036884	1	GTAAAGTATCATG	AGG	46.6776104	48.00756721	136041798	-1	CTCCTCAAATAT	TGG	56.3042639	40.33240639
136036893	1	CATGGGGGAGGA	AGG	36.8002976	38.74234767	136041807	1	AACCAATGAGTT	AGG	41.3191857	46.97132627
136036902	1	GGAGGCAGCTCA	AGG	64.4875936	52.24654964	136041813	1	TGAGTTAATATT	TGG	51.7003739	39.37448881
136036903	1	GAGGCAGCTCAG	GGG	67.0573185	64.54632402	136041836	-1	GCCTCACCAGG	AGG	69.3544373	65.76569125
136036919	1	TCAAGGGTCAAG	AGG	54.3351425	64.20273904	136041841	1	TTTTGTCCTCAA	TGG	59.7149636	42.14633818
136036923	-1	CCAAGGTGAAATT	TGG	59.8359209	29.7657238	136041846	1	TCCTCAATGAGA	AGG	61.1439325	68.38947638
136036934	1	CCAGAAGGAGAA	TGG	57.1981475	57.65013114	136041848	-1	ACAGCTCAAGTC	AGG	63.5838884	54.53606011
136036940	-1	GTACCCGTTGTCT	AGG	77.3396283	48.53814668	136041858	-1	AGGGAGCTGAA	TGG	63.9238132	59.30424254
136036947	1	TTCACCTTGGAAG	CGG	53.5305819	64.2239667	136041874	1	TGAGCTGTTCAC	CGG	61.2189364	59.53941434
136036948	1	TCACCTTGGAAGC	GGG	62.2909316	52.74725927	136041877	-1	CCATCCCCAAAA	GGG	87.4490167	64.1531239
136036962	-1	AAAGTATTCCCCT	TGG	69.1559517	51.13046497	136041878	-1	TCCATCCCCAAA	AGG	87.7055395	59.67196849
136036963	1	ACAACGGGTACCA	AGG	92.505355	50.72890108	136041882	1	TCAGCTCCCTTG	TGG	89.4234168	11.81173261
136036964	1	CAACGGGTACCAA	GGG	81.8332701	52.48205389	136041883	1	CAGCTCCCTTGC	GGG	85.3730536	17.27006353
136036965	1	AACGGGTACCAAC	GGG	86.5207976	66.61070812	136041884	1	AGCTCCCTTGCG	GGG	80.6897928	42.88579678
136036977	1	GCATACAGGGGA	TGG	63.9115103	59.93101918	136041888	1	CCCTTGCGGTAT	TGG	64.0746083	45.34758761
136036984	1	GGGGAATACTTTG	AGG	64.7897619	64.15120582	136041910	-1	AGACTCTTTTTC	TGG	49.3021025	36.13074252
136037001	1	GAGAGGTCACAC	AGG	62.184748	44.94251473	136041925	1	CAATATAGAAA	TGG	47.0685837	37.49296866
136037012	1	CAGAGATACAGG	TGG	81.7634823	53.26316619	136041937	-1	CATGGAGCCCCT	TGG	43.2950745	41.70004651
136037015	-1	AGGCTCCTGTCT	CGG	58.1511916	64.22822875	136041939	1	AGTCTTTGGCCA	AGG	53.7857965	43.23038106
136037019	-1	CTCCAGGCTCCTG	AGG	35.9385109	45.78554702	136041940	1	GTCTTTGGCCAC	GGG	50.4479503	48.71757271
136037021	1	AGGAGCCGACCTC	AGG	66.2998085	49.99479439	136041941	1	TCTTTGGCCAGC	GGG	49.4141694	72.94228569
136037028	1	GACCTGGTGAGAC	TGG	39.1459547	53.90828162	136041945	-1	CTCTATGGCATG	GGG	63.3214533	54.42495868
136037035	-1	AAAAGCAGGCAG	AGG	49.569707	43.23192144	136041946	-1	TCTCTATGGCAT	TGG	64.7344165	40.00882076
136037042	-1	GCCTCACAAAAGC	TGG	46.1144814	53.70866305	136041955	-1	GTGCAGTACTCT	TGG	75.078882	58.57630218
136037045	-1	GGGGCCTCACAAA	AGG	56.3343711	55.27133753	136041960	-1	CACGGGTGCAG	TGG	85.3574079	43.2376105
136037049	-1	GTCTGGGGCCTCA	AGG	66.7867365	45.3488939	136041977	-1	TCAGGGCCCCCT	GGG	56.7440358	60.71553831
136037052	1	GCCACCTGCCTGC	AGG	56.6944362	55.97363536	136041978	-1	GTCAGGGCCCCC	CGG	53.1859573	41.61122462
136037064	-1	GATGATAGCAGTC	GGG	51.3075044	61.92668709	136041979	1	AGTACTGCACCC	AGG	79.6246148	47.81632156
136037065	-1	TGATGATAGCAGT	GGG	58.1563244	46.04081338	136041980	1	GTACTGCACCCC	GGG	73.2328755	58.41789692
136037066	-1	CTGATGATAGCAG	TGG	64.8290614	39.60636281	136041981	1	TACTGCACCCGT	GGG	74.7161941	70.3336646
136037073	-1	GCTTCACCTGATG	TGG	66.5665338	66.1270601	136041982	1	ACTGCACCCGTC	GGG	60.8667932	61.18834478
136037078	1	CAGACTCCACTGC	AGG	74.7933972	45.339795	136041994	-1	TCCTCAAAGTCC	GGG	57.2680211	61.75397871
136037103	-1	GCAGAAAAGCTTT	AGG	58.4122599	45.81299793	136041995	1	GCACAGGGGGC	AGG	53.3693653	56.14396295
136037132	1	TCTGCATTTACAA	AGG	27.7587083	50.69029972	136041995	-1	ATCCTCAAAGTC	AGG	68.3157883	40.2292515
136037133	1	CTGCATTTACAAA	GGG	39.5728541	54.45947456	136042004	1	GCCCTGACATG	AGG	63.3471704	52.15607347
136037145	-1	ACGCATTGCACCA	AGG	75.7054696	53.27987798	136042027	-1	AGATGCTGAAG	AGG	50.8019435	58.56071818
136037146	1	GAGAGAAGGGCC	TGG	54.3008132	19.19214133	136042030	-1	TGGAGATGCTG	TGG	45.5544698	46.91348594
136037171	1	CAATGCGTCAAGC	TGG	79.7104252	44.7053237	136042044	1	ACTCTGCTTCAG	TGG	49.30652	56.48226574
136037184	1	TGACATATGGACT	AGG	65.5781961	35.73914178	136042050	-1	AGTGTCTGTGTC	TGG	52.8369287	57.61123822
136037190	1	ATGGACTTTATTA	TGG	54.175655	43.25681138	136042066	1	GATTTTCACACA	AGG	51.4138926	36.36005562
136037200	1	TTACAGGAAGTGC	TGG	72.1619635	65.51200719	136042083	1	TTTAGGAAAGA	TGG	49.1695387	35.7387212
136037201	1	TACAGGAAGTGGT	GGG	73.2021276	62.6369146	136042084	1	TTAGGAAAGAA	GGG	44.2850226	31.88021388
136037205	-1	GCCACTAAATAGG	TGG	83.3176363	55.48383694	136042085	1	TAGGAAAGAAA	GGG	49.0659636	52.99051745
136037214	-1	ACAATAACAGCCA	GGG	52.5525092	36.18156814	136042086	1	AGGAAAGAAAC	GGG	51.7732318	56.90806999
136037215	1	ACCAGTGGGTCCC	TGG	83.9154973	42.82076594	136042087	1	GGAAAGAAACT	GGG	51.1091478	61.33907311
136037215	-1	CACAATAACAGCC	AGG	59.3203512	17.63766438	136042105	-1	TGGGGCTGTGA	AGG	55.6241077	36.11956762
136037241	1	TTATTGTGAATTTT	CGG	35.4267253	36.37854917	136042111	-1	TATTACTGGGGC	GGG	60.6804592	48.27108583
136037280	-1	GTATCACTCCGGT	AGG	87.2968246	16.18497796	136042112	-1	GTATTACTGGGC	TGG	60.9964048	47.67485233
136037283	1	TTTCAGATCCTAA	CGG	69.9900928	53.12455352	136042123	-1	ATTCCAGGGCTC	GGG	65.4176776	66.34952685
136037291	-1	GATTAGCCATTGT	CGG	83.3429779	60.05456869	136042124	-1	AATTCCAGGGCT	GGG	66.1019005	40.79407797
136037296	1	ATAGCACCGGAGT	TGG	86.3558975	54.34120782	136042125	-1	AAATTCCAGGGC	TGG	70.2315731	28.67093848
136037313	1	CAATGGCTAATCA	AGG	57.5491663	64.31774607	136042131	1	CAGCCCCAGTA	TGG	70.6601084	52.71973741
136037314	1	AATGGCTAATCAA	GGG	46.6431168	57.21404053	136042137	-1	GCTTTCTGTGAT	GGG	50.1072966	63.5576955
136037320	1	TAATCAAACAAAG	TGG	52.9223913	48.10148105	136042138	-1	GGCTTTCTGTGA	AGG	58.6369154	26.75989965
136037321	1	AATCAAACAAAGA	GGG	59.6210666	50.56441114	136042159	-1	TGGGATATGCA	AGG	63.7608112	28.51577562

도면21i

136037322	1	ATCAAACAAAGAG	GGG	54.4740551	71.29728586	136042167	-1	CATATGCATGG	GGG	70.3115458	60.76498771
136037350	-1	AGGGCCTGAAATC	GGG	47.1810125	69.28341539	136042168	-1	GCATATGCATG	TGG	65.8916337	60.02336286
136037351	-1	CAGGGCCTGAAAT	GGG	50.7219077	74.69811696	136042178	-1	GACTAGGGATG	GGG	74.2001098	60.15933951
136037352	-1	CCAGGGCCTGAAA	GGG	52.8168963	63.74576934	136042179	-1	GGACTAGGGAT	TGG	75.5663154	57.06963658
136037353	-1	ACCAGGGCCTGAA	AGG	58.2214777	76.45678722	136042193	-1	GCCTTGAACCCA	GGG	72.2382621	53.24377848
136037357	1	GCATCCCCCTCTG	AGG	46.5431445	19.05919783	136042194	-1	AGCCTTGAACCC	AGG	69.5393221	55.65976815
136037363	1	CCCTCTGTGATTTC	TGG	53.0976723	26.37763119	136042195	1	CATATGCATCCC	TGG	79.76592	37.68650206
136037369	-1	TATGGCTACTAAT	GGG	72.3977216	68.25151945	136042196	1	ATATGCATCCCT	GGG	83.4663741	50.88252176
136037370	-1	TTATGGCTACTAA	AGG	75.9067748	51.96562692	136042200	-1	GCTCCAAGCCTT	AGG	77.8354767	59.07535396
136037387	-1	GCCACACGTAAAA	TGG	57.0467706	16.61288154	136042203	1	TCCCTAGTCCTA	AGG	69.3854332	40.09431798
136037397	1	GCCATAAAATTTT	TGG	71.5362928	48.05685648	136042208	1	AGTCCTATGGGT	TGG	42.6823818	47.89056313
136037412	1	ACGTGTGGCACTT	AGG	78.3157222	56.15497212	136042220	1	TCAAGGCTTGG	TGG	57.9268974	40.73306237
136037418	1	GGCACTTTGAGCA	AGG	64.3817184	54.78579025	136042226	-1	ACTTTTCCCAGC	GGG	58.1802509	60.88231596
136037427	1	AGCAAAGGTGCAC	TGG	47.2613516	50.71030058	136042227	-1	AACTTTTCCCAG	AGG	65.3812285	40.60219112
136037432	1	AGGTGCAGGAAA	AGG	64.6091121	52.06230032	136042230	1	GAGCTCTCCCTG	TGG	78.5948607	41.36987362
136037440	1	GAAATTGTGGTCA	TGG	48.44782	47.03833077	136042231	1	AGCTCTCCCTGG	GGG	70.0805027	51.85422037
136037447	-1	AAGCCTGTCGAGA	AGG	61.4312541	40.62553234	136042240	1	TGGATTTAGCTC	TGG	47.6157978	46.8515147
136037455	1	AAGCCTGGCTGCC	AGG	80.0174858	44.45708528	136042273	1	TTCTCTGTCTTC	TGG	40.2744172	24.94725318
136037455	-1	CACAAAGGAAGCC	AGG	50.7238928	63.07293912	136042343	-1	gtttcttggtctatga	ggg	49.0875777	59.36828824
136037470	-1	TCTCCCTGGGGCT	AGG	68.2143576	60.78866046	136042344	-1	agtttcttggtctatg	ggg	53.2215086	35.27548539
136037477	1	GCTTCCTTTGTGC	AGG	69.961821	41.9133243	136042345	-1	cagtttcttggtctat	tgg	51.1332238	28.42666057
136037478	1	CTTCCTTTGTGCTA	GGG	67.1085799	59.65406211	136042357	1	tctctctggtctcagt	tgg	46.0260679	24.01830768
136037482	-1	AAATAGGCCTCCT	GGG	33.558293	71.70677885	136042371	-1	tgaaagtccatttctc	tgg	46.4385095	35.5313424
136037483	1	TTTGTGCTAGCCCC	AGG	50.2729977	49.78107387	136042375	1	actgagaccagagag	tgg	28.9155328	45.66485814
136037483	-1	TAAATAGGCCTCC	GGG	52.0967309	47.26159926	136042400	-1	tgatccatcagtaac	ggg	73.0803863	70.15048954
136037484	-1	TTAAATAGGCCTC	TGG	60.1143887	33.8998876	136042401	-1	gtgatccatcagtaa	agg	84.3063154	48.75558077
136037486	1	GTGCTAGCCCCAG	AGG	27.5716823	51.04453474	136042407	1	ttcaccctgctagtta	tgg	76.9518683	55.70637029
136037498	-1	CTTGGACTTGGCT	AGG	70.1682671	17.87727116	136042435	-1	agagaaacagtgcta	agg	47.3224477	45.5376832
136037510	-1	CCATGATGTCAAC	TGG	68.0136625	47.24661274	136042462	-1	ACACACTTTCAA	tgg	63.3104827	66.95746212
136037516	-1	CCAGTCCCATGAT	TGG	75.0400743	53.46785416	136042467	-1	GATTGACACACT	tgg	59.6561538	57.96510931
136037521	1	CCAAGTCCAAGTT	TGG	71.0143032	62.65325648	136042470	-1	TTTGATTGACAC	agg	49.8210062	44.06491511
136037522	1	CAAGTCCAAGTTG	GGG	69.4499798	56.54537258	136042501	1	AAATCTTACTTT	AGG	61.8458361	55.81050145
136037527	1	CCAAGTTGACATC	TGG	76.5577839	48.65652823	136042560	-1	GCTAAACAGGC	GGG	69.8312783	45.59159435
136037542	1	GGGACTGGAATAC	AGG	80.8347212	55.16037858	136042561	-1	GGCTAAACAGG	TGG	76.0599456	47.55196326
136037564	1	GAGCTCAGACATC	TGG	78.6247607	71.51833739	136042573	-1	TGAACTTATAAC	AGG	77.5084231	37.13410342
136037570	1	AGACATCATAAAC	AGG	82.5515583	52.0846526	136042582	-1	TTTCATCCCTGA	GGG	65.3276491	34.79251004
136037571	1	GACATCATAAACG	GGG	79.2759968	57.0925092	136042583	-1	CTTTCATCCCTG	AGG	63.1303116	19.39046689
136037574	1	ATCATAAACGTGG	AGG	81.1454791	61.18086818	136042586	1	TGTTTAGCCCTT	AGG	76.1482785	35.98394972
136037575	1	TCATAAACGTGGC	GGG	70.2836404	64.6492859	136042587	1	GTTTAGCCCTTA	GGG	78.86476	44.1751813
136037579	1	AAACGTGGCATAC	TGG	61.1564571	45.97140579	136042595	1	CTTATAAGTTCA	AGG	55.5062115	45.84136684
136037582	1	CGTGGCATAGGGA	TGG	40.6317967	55.52665182	136042610	1	ATGAAAGGTTAC	AGG	36.5887677	45.30289393
136037585	1	GGCATAGGGAGGC	AGG	40.1589208	49.96863681	136042614	1	AAGGTTAGAAAC	TGG	36.0174929	50.17466622
136037594	1	AGGGCTGGTGGAC	CGG	49.6383018	45.14580355	136042618	1	TTAGAAAGAAAC	agg	38.7516589	51.87899561
136037595	1	GGGCTGGTGGAGC	GGG	50.6823476	54.94691051	136042621	1	GAAAGAAACAG	agg	40.3817093	68.06187612
136037600	1	GGTGGAGGAGCT	TGG	79.7268017	29.08629902	136042626	1	AAACAGGATGG	tgg	39.6964279	50.78606958
136037601	1	GTGGAGGAGCTAC	GGG	83.0413501	42.45342017	136042644	1	actggagaaaaaaa	agg	33.0299349	56.78121143
136037604	1	GAGGAGCTAGCGC	TGG	68.2165425	57.6719373	136042648	1	gagaaaaaaacaaa	agg	27.9932007	59.35677243
136037628	-1	TGAAACAATTTCA	TGG	43.0426836	22.50245992	136042652	1	aaaaaacaaaaga	agg	17.769328	41.73728336
136037677	1	ACAAGTGCGAAGC	TGG	70.7537839	33.93627204	136042655	1	aaacaaaagaggaa	agg	20.070718	46.74731628
136037678	-1	CTCATCTTGGCTCC	GGG	49.8216489	52.01801177	136042658	1	caaaagaggaagga	agg	21.9619602	50.03195678
136037679	-1	GCTCATCTTGGCT	AGG	48.0371507	47.50972415	136042669	1	ggaaggaggaggaa	agg	42.5748013	53.23992533
136037691	-1	AGTGCTCTGCCAG	TGG	57.5199295	41.74429867	136042711	-1	GGGCTCCCAGG	AGG	51.469964	73.53023683
136037693	1	TCTCTGGAGCCAA	TGG	57.4609962	51.05170821	136042716	1	GTCACTCCTCAG	TGG	35.050551	22.45953642
136037714	-1	ACACTTGCTACTA	AGG	57.6497971	48.13339926	136042717	1	TCACTCCTCAGT	GGG	47.8071005	48.09588586
136037738	1	TAGCAAGTGTTCC	AGG	40.5004593	42.24183405	136042723	-1	TTTGCTAGAAAT	AGG	72.4408417	46.95555174
136037738	-1	ATATTTTTGCCCCT	AGG	56.9740457	49.83617938	136042731	-1	GCTGTCACTTTG	GGG	55.47089	47.23457388

도면21j

136037739	1	AGCAAGTGTTCCT	GGG	59.6418932	56.05704897	136042732	-1	AGCTGTCACTTT	TGG	53.9316199	24.2977769
136037740	1	GCAAGTGTTCCTT	GGG	62.3168359	69.48080662	136042755	1	AAGTGACAGCT	TGG	53.7740234	49.77921054
136037744	-1	GTATTAATATTTTT	GGG	55.1503282	54.10804322	136042761	-1	CTAAGATGCTCA	GGG	54.8749628	53.84276387
136037745	-1	AGTATTAATATTTT	TGG	53.6269438	36.62950496	136042762	-1	GCTAAGATGCT	AGG	59.3295576	44.03002845
136037768	-1	AAGCATTAATGCA	AGG	57.5020383	55.71885722	136042767	-1	GATCAGCTAAG	TGG	67.5416364	67.97338924
136037870	-1	TCCCCAGTGCCCT	AGG	40.0782641	49.40873216	136042770	-1	ACAGATCAGCT	AGG	72.9138393	42.24979978
136037872	1	AGTAGGTGTCCTT	GGG	51.7738963	48.54884467	136042799	1	TCTGTCTCTGAA	TGG	62.449926	57.33681529
136037878	1	TGTCCTTCTGGGC	TGG	47.6142878	15.34776392	136042803	-1	TGATTCATCTGT	GGG	51.7542073	67.64984552
136037879	1	GTCCTTCTGGGCA	GGG	52.1332096	27.94834896	136042804	-1	CTGATTCATCTG	GGG	53.6833033	61.24487148
136037880	1	TCCTTCTGGGCAG	GGG	43.9253249	52.77613197	136042805	-1	CCTGATTCATCT	GGG	52.6627776	55.21909569
136037896	1	ACTGGGGACAGCT	AGG	70.3371908	61.82332029	136042806	-1	GCCTGATTCATC	AGG	61.5970228	41.85495351
136037928	-1	AAGGTTGTGGGAT	AGG	67.2580659	69.13450331	136042816	1	CCCTGGAGAAC	AGG	63.9864753	48.36963289
136037931	-1	ACCAAGGTTGTGG	GGG	71.4931143	38.50708189	136042853	-1	ATTTAAATGGAC	GGG	81.6103785	60.48875218
136037932	-1	GACCAAGGTTGTG	AGG	73.8037655	27.34955668	136042854	-1	CATTTAAATGGA	AGG	88.2401842	33.480719
136037940	-1	CCTCTTGGGACCA	GGG	74.1649555	39.94546634	136042866	-1	CCTGCTCTTGTT	TGG	43.020886	8.99530008
136037941	1	TCCCTTATATCCCA	TGG	69.2987579	52.00528827	136042877	1	CCATTTAAATGA	AGG	56.952952	47.74721786
136037941	-1	tCCTCTTGGGACCA	TGG	68.2729662	33.50175426	136042886	1	TGAACAAGAGC	TGG	55.594273	37.72698585
136037947	-1	ttttttttCCTCTTGGG	AGG	50.26585	43.49061501	136042887	1	GAACAAGAGCA	GGG	34.9422241	57.35148274
136037951	1	CCCACAACCTTGG	AGG	72.8068606	61.45545353	136042893	-1	AAGGTGCTCTCA	AGG	35.8133162	55.62260468
136037954	-1	ATCTTCttttttttCCT	GGG	27.1730792	22.4551984	136042911	1	ACACTGAGAGC	AGG	58.1524075	67.1276275
136037955	-1	CATCTTCttttttttCC	TGG	33.4181515	24.52043425	136042912	-1	GCTCTGGAGGG	AGG	37.7981423	40.63222073
136037967	1	CAAGAGGaaaaaaa	TGG	28.2737725	52.66800898	136042916	-1	TAGGGCTCTGG	TGG	46.0739179	25.87869027
136037990	-1	GTATGGGTCTGGC	TGG	54.4607372	41.64582058	136042923	-1	CAGGCTTTAGG	GGG	57.2670524	65.89236493
136037999	-1	GAGGCACTAGTAT	GGG	73.2416472	62.84563583	136042924	-1	ACAGGCTTTAG	GGG	52.0701534	56.4609956
136038000	-1	GGAGGCACTAGTA	GGG	72.8030939	49.24528074	136042925	-1	TACAGGCTTTAC	AGG	59.3808724	56.61521115
136038001	-1	AGGAGGCACTAGT	TGG	82.6114866	31.88930722	136042928	-1	AAATACAGGCTT	TGG	65.4411733	37.14628841
136038006	-1	AGGAAAGGAGGC	GGG	68.991392	56.95392652	136042934	-1	TGGAAGAAATA	GGG	50.632363	32.5556582
136038007	-1	CAGGAAAGGAGG	TGG	69.140631	40.47830831	136042935	-1	CTGGAAGAAAT	AGG	49.292312	37.15748674
136038018	-1	GGGATATGAAACA	AGG	34.6881259	66.86549117	136042942	-1	AGGCCGACTGG	AGG	71.77161	48.6439873
136038021	-1	ACAGGGATATGAA	AGG	42.8667809	62.37420345	136042950	1	AAGCCTGTATTT	CGG	54.5654426	60.41692246
136038026	-1	GCTGCACAGGGAT	AGG	65.4821048	49.87739363	136042954	-1	CAGGAAAGAAA	TGG	73.0789273	47.97742305
136038038	-1	AGATCCCAGCTGG	GGG	53.7767073	63.11608838	136042962	-1	GACATCACCAG	AGG	41.9099959	52.58787823
136038039	-1	GAGATCCCAGCTG	AGG	56.0951451	38.46540205	136042966	1	CAGTCGGCCTG	TGG	67.1818921	22.03450901
136038044	1	CATATCCCTGTGC	TGG	51.4532712	36.58382812	136042973	-1	GGGCGTTTAAT	AGG	76.2565298	54.40882285
136038045	1	ATATCCCTGTGCA	GGG	57.8488089	49.93108254	136042993	-1	CTCACTGTGGG	GGG	65.8006239	42.93053683
136038048	-1	ATTATTCAAGAGA	TGG	68.1934549	54.73738025	136042994	-1	GCTCACTGTGG	AGG	66.7841244	53.00439633
136038068	1	ATCTCTTGAATAAT	TGG	55.1165379	31.61466616	136043005	-1	ACCGCAGAACT	GGG	71.8656093	56.245947
136038069	1	TCTCTTGAATAATC	GGG	50.3199101	45.14212041	136043006	-1	TACCGCAGAAC	TGG	70.5843018	65.41383494
136038070	1	CTCTTGAATAATCT	GGG	54.3783954	64.85505586	136043015	1	TCCCACAGTGAC	CGG	57.2264183	67.60221158
136038071	1	TCTTGAATAATCTC	GGG	60.2946773	64.00004512	136043032	-1	ACTCAGACTTTA	GGG	72.3746809	49.54279472
136038083	1	TGCTCTGGGGGCA	TGG	51.0569847	32.03193981	136043033	-1	GACTCAGACTTT	CGG	64.656231	59.67479697
136038101	1	ATTGGACATACAC	CGG	69.3388277	77.40569826	136043055	-1	TATGCCCTTTGA	AGG	46.5771593	62.87340291
136038102	-1	TTTGGTCGATCTC	TGG	94.0011139	40.07567651	136043060	-1	ATGAATATGCCC	AGG	66.6335713	46.63920396
136038120	-1	CACTGCCCAACAG	TGG	79.4901136	50.65533862	136043061	1	TGAGTCCTTTCC	AGG	54.1757459	54.79668996
136038125	1	GATCGACCAAACG	TGG	92.2264416	51.53782815	136043062	1	GAGTCCTTTCCT	GGG	57.8096879	48.14523323
136038126	1	ATCGACCAAACGC	GGG	88.287031	49.0256351	136043083	1	GGCATATTCATA	AGG	52.1205687	51.93696692
136038127	-1	CAGGAAACACTGC	AGG	57.1498942	68.21765947	136043089	1	TTCATATAGAAC	AGG	30.3780725	51.67042538
136038141	1	CTGTTGGGCAGTG	AGG	51.7188185	54.9255993	136043093	1	TATAGAAGAAA	AGG	24.7964738	59.81126751
136038142	1	TGTTGGGCAGTGT	GGG	55.0237532	52.82745894	136043098	1	AAGAAAGGAAA	TGG	27.0342217	50.56504504
136038146	-1	CAGAATGGGACAC	AGG	65.6048452	61.88650302	136043112	1	AAGGACTGGCT	TGG	59.5924908	39.60966262
136038160	-1	AGCCTCCTAGTTT	GGG	65.7006071	40.3842135	136043119	1	GGCTGTTTGCAT	AGG	58.6335529	15.23626129
136038161	-1	CAGCCTCCTAGTT	TGG	59.2419527	63.61006591	136043126	-1	CGACCTCTACTC	TGG	80.2954471	52.08889264
136038166	1	TCTGTCCCATTCTG	AGG	60.8336197	52.99194783	136043131	-1	GAGCACGACCT	AGG	89.230399	50.02765546
136038169	1	GTCCCATTCTGTA	AGG	76.3388218	69.33118185	136043134	1	GTTCCAGGCCTC	AGG	71.5233595	56.57239432
136038186	1	AGGAGGCTGACTA	AGG	68.4573233	63.91955457	136043155	1	GGTCGTGCTCA	AGG	91.836521	64.61003805
136038202	1	GACAAGGAATTTT	TGG	48.4145561	40.37588746	136043157	-1	AGGCTACCCTG	TGG	89.847869	64.24997997

도면21k

136038203	1	ACAAGGAATTTTTA	GGG	48.0509953	40.02028886	136043160	-1	TGAAGGCTACCC
136038227	-1	TCTTACCCCAGGTC	AGG	41.2217601	58.36326656	136043161	1	GCTCACTCCACC
136038231	1	ACATGAACCTATG	TGG	73.6487033	49.9654874	136043162	1	CTCACTCCACCG
136038232	1	CATGAACCTATGTC	GGG	73.087197	61.78109676	136043177	-1	AAATCCCCAGGT
136038233	1	ATGAACCTATGTG	GGG	70.1844141	72.25084326	136043182	1	GGGTAGCCTTCA
136038235	-1	ccacaGGGTCTTAC	TGG	67.7156588	70.57376252	136043183	1	GGTAGCCTTCAC
136038238	-1	ctaccacaGGGTCTT	AGG	80.5782914	56.0772296	136043184	1	GTAGCCTTCAGC
136038246	1	CCACCTGGGGTAA	tgg	63.4295305	66.23969715	136043189	-1	TTGCTTAAAACC
136038250	1	CTGGGGTAAGACC	agg	60.1066026	63.87447497	136043190	1	TTCAGCAGAACC
136038250	-1	tcatgtttctacctacca	GGG	60.7717219	71.85397165	136043212	1	GTTTTAAGCAAC
136038251	-1	gtcatgtttctacctacc	aGG	68.3029151	59.45270739	136043217	1	AAGCAAGTCTTT
136038276	-1	attaggatgtggacatt	ggg	47.0064435	24.87035116	136043218	1	AGCAAGTCTTTC
136038277	-1	gattaggatgtggacat	tgg	49.7802966	23.95807247	136043244	-1	TTCAAATAATAT
136038287	-1	cagaattagagattag	tgg	56.624825	54.28804681	136043248	-1	GAATTTCAAATA
136038293	-1	tatttacagaattagag	agg	46.4396764	35.71673967	136043283	-1	ACGAACCAATA
136038318	1	ctgtaaatatattccctt	tgg	62.7585845	23.5103217	136043287	-1	TTTAACGAACCA
136038320	-1	aaagtctctttttccagt	ggg	46.2526095	42.91802183	136043288	-1	CTTTAACGAACC
136038321	-1	caaagtctctttttccag	agg	52.3167125	36.68772102	136043289	1	TTTAGCCGTCCC
136038336	1	actggaaaaagagact	agg	48.2820609	39.53311492	136043289	-1	GCTTTAACGAAC
136038352	1	ttgcaggtgtgattaaa	agg	58.7983583	31.31934629	136043327	1	TATTTCAGATCT
136038363	1	attaaattaaggatcat	agg	55.226399	42.60271834	136043328	-1	TACAAACAGTG
136038364	1	ttaaattaaggatcata	ggg	53.2043544	50.22431686	136043367	-1	CAATAAGAACTT
136038378	1	ataagagggagagatt	agg	59.1460076	58.96839971	136043426	1	AAAGTAAGTAT
136038385	-1	ttagactcatcaaataa	tgg	63.6395234	48.18618042	136043510	1	TGTAGATATATT
136038409	1	atgagtctaatataatca	agg	62.0938565	39.05081259	136043511	-1	CTGATTGAATAC
136038410	1	tgagtctaatataatcat	ggg	47.7315906	69.09172675	136043512	-1	TCTGATTGAATA
136038423	1	atcatcagggtacttaa	agg	57.0449443	57.10117743	136043513	-1	CTCTGATTGAAT
136038424	1	tcatcagggtacttaaa	ggg	60.0460366	56.75902069	136043564	-1	CACATATGTGTA
136038427	1	tcagggtacttaaaaga	agg	62.5044546	67.26692515	136043570	-1	gtaaaaCACATAT
136038431	1	ggtacttaaaagaggg	agg	54.6049683	48.74516843	136043589	1	ACATATGTGttttt
136038441	1	agagggaggcaggctg	tgg	38.6341334	41.46774004	136043610	-1	gccaatttcatcatct
136038444	1	gggaggcaggctgtgc	tgg	37.1875685	56.16784429	136043611	-1	agccaatttcatcatc
136038448	-1	gattaaaggcgtgaacc	agg	80.4045926	60.0982428	136043620	1	acccagagagatga
136038462	-1	tcccaaagtgctgggat	agg	10.3210726	26.93933967	136043626	1	agagatgatgaaatt
136038470	-1	cctcagtctcccaaagtg	ggg	31.6291838	53.05503239	136043630	1	atgatgaaattggct
136038471	1	cgcctttaatcccagca	tgg	15.7171071	35.32722597	136043639	1	ttggctgaggatggc
136038471	-1	gcctcagtctcccaaag	tgg	28.3763032	38.23360295	136043642	-1	gagtctttcactgacc
136038472	1	gcctttaatcccagcact	ggg	6.0436844	22.42728311	136043643	-1	tgagtctttcactgac
136038481	1	cccagcactttgggaga	agg	38.4071924	62.76364805	136043667	1	gaaagactcagagc
136038488	1	ctttgggagactgaggc	cgg	53.8921783	61.95478661	136043669	-1	aaagagccctgcac
136038489	1	tttgggagactgaggcg	ggg	66.2723789	54.3827854	136043673	1	ctcagagccagagct
136038497	1	actgaggcgagcgggtc	agg	80.6439964	66.04415155	136043674	1	tcagagccagagctg
136038502	1	ggcgagcgggtcacga	agg	87.9460189	44.83789334	136043697	-1	gttcctgaaagggaa
136038508	1	cgggtcacgaggacag	tgg	63.8334279	56.98130364	136043701	-1	gagtgttcctgaaag
136038523	-1	tttcaccatgttggtcag	tgg	55.7094215	44.87629691	136043705	1	attccttcctgttccc
136038527	-1	ggagtttcaccatgttg	agg	60.0068623	43.49866564	136043707	-1	GAtggtgagtgttcc
136038529	1	ggagaccagcctgacc	tgg	28.2457691	66.88229006	136043708	-1	CGAtggtgagtgtt
136038532	-1	gaggggagtttcacca	tgg	68.8453015	58.00566115	136043720	1	ctttcaggaacactc
136038548	-1	attttttttttactagag	ggg	42.6511536	52.9108437	136043725	-1	ATTATTCACAGG
136038549	-1	tatttttttttactaga	ggg	43.1020239	45.94853297	136043736	-1	TTTATCTCAACA
136038550	-1	gtatttttttttactag	ggg	39.2189724	37.45872149	136043755	1	TAATGTTGAGAT
136038551	-1	tgtatttttttttactag	agg	37.8238607	46.41929552	136043761	-1	CTAGAAAACAT
136038575	1	aaaaaatacaaaaatt	agg	16.6594859	55.70629536	136043789	1	TTCTAGTCACAA
136038580	1	atacaaaaattagcca	tgg	36.2389032	59.81009004	136043804	-1	ACTGGGAGAAC
136038582	-1	caggtgtgtaccaccat	tgg	17.8277158	55.95403956	136043811	-1	CCAACCAACTGC
136038583	1	caaaaattagccagg	tgg	29.4248607	66.54505367	136043818	1	GAGTCCTCTGTT

도면211

136038601	-1	tcctgagtagctgggat	agg	24.482573	31.71272628	136043821	-1 ACACCTACAGCC GGG	75.1858444	63.86570933
136038609	-1	cctcagcctcctgagta	ggg	14.070329	47.62225339	136043822	1 CCTCTGTTCTCC TGG	62.5430116	46.5560003
136038610	-1	gcctcagcctcctgagt	tgg	18.3757609	28.91140452	136043822	-1 AACACCTACAGC TGG	69.1889958	42.60837029
136038611	1	acctgtaatcccagcta	agg	13.1130716	40.94097117	136043829	1 TCTCCCAGTTGG AGG	66.5237399	52.85908749
136038614	1	tgtaatcccagctactc	agg	19.5880605	69.29358692	136043835	1 AGTTGGTTGGCT TGG	42.3038126	50.43460249
136038620	1	cccagctactcaggagg	agg	14.1383806	48.21975931	136043846	1 TGTAGGTGTTGC AGG	63.7809898	46.5636172
136038623	1	agctactcaggaggctg	cgg	12.8939469	52.64940211	136043850	-1 GTTCTGTAGAAT CGG	68.9067621	77.84671139
136038624	1	gctactcaggaggctga	ggg	10.8667745	49.65819356	136043853	-1 TCTGTTCTGTAG TGG	66.2681003	47.57536589
136038643	1	cgggagaattgcttgaa	agg	64.0351377	55.08020473	136043866	1 AGGAGCATTCT AGG	57.8036579	73.02543408
136038646	1	gagaattgcttgaaccc	agg	28.3024374	68.490497	136043869	1 AGCATTCTACAC AGG	51.7613452	65.7776329
136038649	-1	caccacaacctctgcct	ggg	38.4587935	44.25899555	136043891	1 GAGTGAGACTC AGG	60.5052852	49.00880421
136038650	-1	tcaccacaacctctgcc	tgg	27.798884	39.59353847	136043892	-1 AGGTCTGCCTTT AGG	40.1265955	58.41650678
136038652	1	tgcttgaacccaggagg	agg	12.8623904	49.32691321	136043896	1 AGACTCTCCTTG AGG	50.5781471	52.77131922
136038658	1	aacccaggaggcagag	tgg	15.4193505	43.44863599	136043912	-1 GGAGTTATTTGC AGG	66.8036423	52.70069278
136038685	-1	ttgcccaggctggaggg	tgg	29.2397983	46.98110843	136043930	1 CTTAGCAAATAA AGG	62.4694838	55.00443132
136038691	-1	gctctgttgcccaggct	ggg	24.0757831	46.89901306	136043933	-1 GGGTGAAACAC AGG	62.3927501	43.45610845
136038692	1	cgcaccactgccctcca	tgg	33.6238351	37.69061807	136043953	-1 AGCCAAGGAAG GGG	46.5471194	61.55674994
136038692	-1	tgctctgttgcccaggct	agg	19.6231429	37.22478118	136043954	-1 CAGCCAAGGAA TGG	32.2852705	59.71544171
136038693	1	gcaccactgccctccag	ggg	27.7127064	52.10442907	136043957	-1 CCACAGCCAAG TGG	27.9176049	59.31847712
136038695	-1	tcttgctctgttgcccag	tgg	4.1728106	31.73607617	136043962	1 CACCCACCATTC TGG	45.3656357	31.04893993
136038699	-1	ggagtcttgctctgttgc	agg	10.3782124	45.52131608	136043962	-1 TGCCTCCACAGC AGG	33.7068036	55.82346611
136038720	-1	ctctttttttttttttga	tgg	33.686737	25.34103489	136043968	1 CCATTCCTCTTC TGG	42.6313047	43.22871897
136038732	1	catctcaaaaaaaaaa	agg	50.6437583	55.97465182	136043968	-1 CTAAGTTGCCTC AGG	54.4117173	58.80651888
136038733	1	atctcaaaaaaaaaaa	ggg	42.2318577	54.15279286	136043971	1 TTCCTCTTCCTTC AGG	46.022511	44.67430319
136038736	1	tcaaaaaaaaaaaaag	agg	35.0768318	64.64158126	136043982	1 TGGCTGTGGAG TGG	69.9170821	48.71977287
136038742	1	aaaaaaaaagagggaj	tgg	30.5130181	35.40999031	136043987	1 GTGGAGGCAAC AGG	68.0069902	61.87054747
136038743	1	aaaaaaaagagggagj	ggg	33.1637614	66.28473789	136043988	1 TGGAGGCAACT GGG	56.1208317	53.22565234
136038760	1	agtgggatcagagtcaj	agg	44.8206607	58.10515568	136043989	1 GGAGGCAACTT GGG	56.626191	68.85257349
136038809	-1	tgcctgcattccttggct	tgg	56.6886194	51.62587531	136044001	-1 ACTGTTCCTCAC TGG	74.280692	37.84639501
136038810	1	agtgatgcaaccacaaj	agg	61.6244507	59.5585607	136044006	1 GAGGGGCCAGA AGG	61.6530735	71.67585297
136038816	-1	gagaagctgcctgcatt	tgg	52.8858206	30.10470028	136044009	-1 AGGGCTTCACT AGG	70.9259287	55.71757011
136038818	1	aaccacaagccaagga	agg	57.642071	53.21645564	136044028	-1 ACCATACATTGT GGG	68.2138794	62.18828543
136038835	1	tgcaggcagcttctcaa	tgg	51.8636553	42.40024689	136044029	-1 AACCATACATTG AGG	79.2338878	43.92552308
136038840	1	gcagcttctcaaagctg	agg	49.0561301	55.37189987	136044033	-1 AGACAACCATA AGG	61.7726062	54.41772756
						136044038	1 GCCCTGCCTAAC TGG	80.3816766	49.2947038

도면22a

TGFBI 영역의 인트론 3-4에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136044139	-1	CACCAACAGGCAAGGCCCGG	AGG	71.9559714	64.0576825	136044846	-1	atcagggactgaacatctg	agg	64.3308758	64.52575132
136044142	-1	CCACACCAACAGGCAAGGCC	CGG	53.2097046	48.22152938	136044862	-1	tactataccacttaatca	ggg	52.5628899	48.86719738
136044147	-1	TCCACCCACACCAACAGGCA	AGG	53.715352	60.2974407	136044863	-1	atactataccacttaatc	agg	59.8252406	33.8044251
136044148	1	ATCCTCCGGGCCTTGCCTGT	TGG	62.0088391	50.16902786	136044866	1	ttcaagtccctgataataag	tgg	57.9338256	50.8726199
136044152	-1	TCCCTTCCACCCACACCAAC	AGG	58.4444276	39.67352461	136044911	-1	ttgagatgatttaaagtaca	tgg	44.3995045	53.69184623
136044153	1	CCGGGCCTTGCCTGTTGGTG	TGG	65.7457807	41.54584318	136044948	-1	cataggatttacattatatt	tgg	48.2308121	22.24009734
136044154	1	CGGGCCTTGCCTGTTGGTGT	GGG	72.4618514	50.33895595	136044965	-1	ggtataacaactacttacat	agg	67.2426776	53.58971622
136044157	1	GCCTTGCCTGTTGGTGTGGG	TGG	51.9348206	47.13524253	136044986	-1	taatacaaaaatttaaaaga	ggg	16.6301571	50.02710927
136044161	1	TGCCTGTTGGTGTGGGTGGA	AGG	40.6209597	40.72414844	136044987	-1	ataatacaaaaatttaaaag	agg	17.1779804	56.63871467
136044162	1	GCCTGTTGGTGTGGGTGGAA	GGG	51.0370305	50.53104967	136045028	1	tgtatttcaaaaaatatttt	tgg	10.6488113	16.54111905
136044167	1	TTGGTGTGGGTGGAAGGGAA	TGG	35.0311682	45.62866034	136045041	-1	cccacagattcaactaaaca	tgg	65.6088182	51.55075255
136044170	1	GTGTGGGTGGAAGGGAATGG	TGG	36.7096086	44.67344874	136045051	1	tccatgtttagtgaatctg	tgg	58.5531376	59.73452929
136044171	1	TGTGGGTGGAAGGGAATGGT	GGG	43.7166463	58.02661806	136045052	1	ccatgtttagttgaatctgt	ggg	64.6743551	57.03669341
136044178	1	GGAAGGGAATGGTGGGAGAG	AGG	30.5924096	40.34239588	136045071	-1	agttggcccttcgtatctgt	ggg	70.7804694	56.12928774
136044194	-1	CACTCTGCTGCCTTTTATGT	GGG	56.1150979	40.53034712	136045072	-1	cagttggcccttcgtatctg	tgg	47.9452622	47.06237351
136044195	1	GAGAGGAGTACCCACATAAA	AGG	71.9930295	29.65884924	136045075	1	tgaagaacccacagatacga	agg	72.5329223	64.18466723
136044195	-1	ACACTCTGCTGCCTTTTATG	TGG	55.4261604	42.741929	136045076	1	gaagaacccacagatacgaa	ggg	65.3766435	70.21035515
136044212	1	AAAAGGCAGCAGAGTGTGAA	TGG	45.9116091	46.19507441	136045088	-1	AAAAAAATAGCCAATAcagt	tgg	49.403431	56.73851505
136044213	1	AAAGGCAGCAGAGTGTGAAT	GGG	56.6877784	41.14060031	136045089	1	atacgaagggccaactgTAT	TGG	82.3688277	44.61361368
136044214	1	AAGGCAGCAGAGTGTGAATG	GGG	48.1056222	60.81683431	136045121	1	TAGTTAAGAATGTGAGACTG	Agg	53.4632989	60.70808189
136044215	1	AGGCAGCAGAGTGTGAATGG	GGG	40.993119	76.55211395	136045126	1	AAGAATGTGAGACTGAggcc	agg	46.0251084	61.30471568

도면22b

136044221	1 CAGAGTGTGAATGGGGGCAG	TGG	27.8869498	46.77041725	136045133	-1 aaggcatgagccactgcgcc	tgg	5.5453703	38.90199381
136044228	1 TGAATGGGGGCAGTGGCACA	AGG	50.1255853	58.96329333	136045134	1 GAGACTGAggccaggcgcag	tgg	53.103869	56.15526347
136044234	1 GGGGCAGTGGCACAAGGACA	TGG	42.2974325	50.99255144	136045152	-1 tcccaaagtgctggaatcaa	agg	55.6020778	47.15985756
136044252	-1 CTGGGGCCAGTGGGCACGTG	GGG	60.1369564	52.90908677	136045161	1 tgcctttgattccagcactt	tgg	50.7046471	35.96062405
136044253	-1 CCTGGGGCCAGTGGGCACGT	GGG	62.761518	54.43157042	136045161	-1 ctctttggcctcccaaagtgc	tgg	21.621241	41.96495185
136044254	-1 GCCTGGGGCCAGTGGGCACG	TGG	44.3233302	44.07824218	136045162	1 gcctttgattccagcacttt	ggg	46.207061	26.52011786
136044257	1 CATTCTCCCCACGTGCCCAC	TGG	70.0808514	50.31414757	136045165	1 tttgattccagcactttggg	agg	40.8559342	57.1401656
136044261	-1 GCATAGAGCCTGGGGCCAGT	GGG	50.0204043	54.196688	136045173	1 cagcactttgggaggccaag	agg	50.6064762	63.63825271
136044262	-1 CGCATAGAGCCTGGGGCCAG	TGG	43.0272274	48.0767716	136045174	1 agcactttgggaggccaaga	ggg	21.0069401	56.15809439
136044264	1 CCCACGTGCCCACTGGCCCC	AGG	48.2032113	39.4154281	136045175	1 gcactttgggaggccaagag	ggg	44.5329745	62.57539385
136044269	-1 AGCCCCTGCATAGAGCCTG	GGG	72.5438448	55.07571772	136045177	-1 ctcaggtgatcgtcccctct	tgg	78.1859047	42.11915687
136044270	-1 CAGCCCCTCGCATAGAGCCT	GGG	74.231679	41.35140186	136045194	-1 tggtctcgaattcttggctc	agg	71.8294412	47.15923659
136044271	-1 TCAGCCCCTCGCATAGAGCC	TGG	75.2242169	32.76115861	136045200	-1 ggctgctggtctcgaattct	tgg	86.0706209	32.44546635
136044276	1 CTGGCCCCAGGCTCTATGCG	AGG	78.5544393	51.06378732	136045214	-1 cactatgttgcacgggctgc	tgg	88.4998485	36.08345661
136044277	1 TGGCCCCAGGCTCTATGCGA	GGG	87.3631918	45.56884951	136045221	-1 aaggtctcactatgttgcac	ggg	41.194977	58.69091706
136044278	1 GGCCCCAGGCTCTATGCGAG	GGG	82.9849896	56.84589796	136045222	-1 caaggtctcactatgttgca	cgg	37.5113833	61.05693663
136044284	1 AGGCTCTATGCGAGGGGCTG	AGG	52.7118373	44.63277938	136045240	-1 CTCACAAtctttaagagaca	agg	46.7792284	58.0259843
136044289	1 CTATGCGAGGGGCTGAGGAA	TGG	53.3563906	46.03333005	136045256	1 tctcttaagaTTGTGAGAC	TGg	65.278177	44.0797857
136044296	1 AGGGGCTGAGGAATGGAAGC	TGG	47.7215113	48.8602632	136045257	1 ctcttaaagaTTGTGAGACT	Ggg	62.7062224	48.09938888
136044321	-1 GAGGCCAGGAGGAGCAGCTC	AGG	29.559424	41.06578954	136045261	1 taaagaTTGTGAGACTGggc	tgg	62.0993616	48.24580885
136044328	1 ATTTCCTGAGCTGCTCCTCC	TGG	51.220034	40.71728913	136045262	1 aaagaTTGTGAGACTGggct	ggg	58.4273473	58.44284251
136044332	-1 AGTGTGGTAAGGAGGCCAGG	AGG	28.7888698	70.44107569	136045267	1 TTGTGAGACTGggctgggca	cgg	40.3773438	58.11134139
136044335	-1 ACCAGTGTGGTAAGGAGGCC	AGG	45.9063636	47.73705905	136045270	1 TGAGACTGggctgggcacgg	tgg	44.7914815	59.09140386

도면22c

136044340	-1 ACTCCACCAGTGTGGTAAGG	AGG	75.5620249	60.59355452	136045288	-1 tcccaaagtgctaggattac	agg	7.8096805	34.02420527
136044343	-1 TCTACTCCACCAGTGTGGTA	AGG	79.7678082	46.39437253	136045296	-1 ccttggcctcccaaagtgct	agg	5.0299966	52.55103771
136044345	1 TCCTGGCCTCCTTACCACAC	TGG	66.60551718	56.06989948	136045297	1 cgcctgtaatcctagcactt	tgg	10.6625882	49.90113713
136044348	1 TGGCCTCCTTACCACACTGG	TGG	39.5782602	60.94848726	136045298	1 gcctgtaatcctagcacttt	ggg	8.1357235	29.43578714
136044348	-1 TGGAGTCTACTCCACCAGTG	TGG	80.3297875	73.04810221	136045301	1 tgtaatcctagcacttggg	agg	7.5673627	69.56986477
136044366	1 GGTGGAGTAGACTCCAACTG	TGG	77.8512648	69.00896078	136045307	1 cctagcacttgggaggcca	agg	9.7006046	51.82672502
136044368	-1 GGGCATGGACAGGCCACAGT	TGG	45.5284581	52.92392509	136045311	1 gcactttgggaggccaaggc	agg	7.6398017	50.53806994
136044378	-1 ctgCTGGGAAGGGCATGGAC	AGG	53.3696457	52.3172009	136045313	-1 ctcagttgatccacctgcct	tgg	58.7150942	44.50110068
136044383	-1 tgtgctgCTGGGAAGGGCA	TGG	39.4782535	48.26155534	136045314	1 ctttgggaggccaaggcagg	tgg	8.8692921	48.16558925
136044388	-1 gagcctgtgcctgCTGGGAA	GGG	32.575119	42.84450999	136045325	1 caaggcaggtggatcaactg	agg	72.1175772	71.04874307
136044389	-1 tgagcctgtgcctgCTGGGA	AGG	41.0275212	37.75418617	136045330	1 caggtggatcaactgaggtc	agg	49.3695278	53.32578857
136044390	1 CTGTCCATGCCCTTCCCAGc	agg	41.1261091	42.99141147	136045348	1 tcaggagtttgagatcagcc	tgg	38.2851841	61.02929117
136044393	-1 agcctgagcctgtgcctgCT	GGG	45.3830958	37.78039412	136045355	-1 agagtttcactatgttagcc	agg	66.557422	52.72948646
136044394	-1 gagcctgagcctgtgcctgC	TGG	45.7136859	29.2798421	136045398	1 aaaaatacaaaaaaattagc	tgg	29.1634736	45.12220915
136044396	1 ATGCCCTTCCCAGcaggcac	agg	49.5348508	46.11019899	136045399	1 aaaatacaaaaaaattagct	ggg	33.7909849	54.40844183
136044402	1 TTCCCAGcaggcacaggctc	agg	30.9637992	39.03405462	136045404	1 acaaaaaaattagctgggtg	tgg	43.276961	49.91745614
136044408	1 Gcaggcacaggctcaggctc	agg	39.3490769	40.90605804	136045407	1 aaaaaattagctgggtgtgg	tgg	19.4892757	61.52514272
136044415	1 caggctcaggctcaggctcT	TGG	37.6780957	36.75550727	136045410	1 aaattagctgggtggtgtgg	tgg	30.4755384	39.15882531
136044427	-1 TCACTCCCAGCCAGAGGCAG	AGG	39.3684556	44.71106765	136045411	1 aattagctgggtgtggtggt	ggg	31.2457297	55.88785217
136044428	1 aggctcTTGGCCTCTGCCTC	TGG	38.4121075	35.71630069	136045425	-1 tcctgagtagctgggattat	agg	36.1411296	29.12827389
136044432	1 tcTTGGCCTCTGCCTCTGGC	TGG	40.0205739	28.3473981	136045433	-1 cctcagcctcctgagtagct	ggg	14.070329	48.27307505
136044433	1 cTTGGCCTCTGCCTCTGGCT	GGG	28.4531321	41.52504537	136045434	-1 gcctcagcctcctgagtagc	tgg	18.3757609	28.28367736
136044433	-1 TTAGAATCACTCCCAGCCAG	AGG	59.5466884	66.17114798	136045435	1 gcctataatcccagctactc	agg	16.3000312	39.68792188

도면22d

136044458	1 TGATTCTAAACACATCCAGC	AGG	69.284793	51.88246795	136045438	1 tataatcccagctactcagg	agg	23.9609626	67.3116129
136044459	1 GATTCTAAACACATCCAGCA	GGG	61.7322088	68.81148397	136045444	1 cccagctactcaggaggctg	agg	14.1383806	47.81932589
136044462	-1 GGCTATCAGGCTGACCCTGC	TGG	66.2563195	34.88245207	136045448	1 gctactcaggaggctgaggc	agg	10.8667745	47.85956284
136044475	-1 TCGGAAACTGATGGGCTATC	AGG	80.8553322	38.59609552	136045467	1 caggagaatcgcttgtatcc	agg	78.5877362	45.94391394
136044483	-1 AGAGCTGATCGGAAACTGAT	GGG	74.9091258	56.16126501	136045470	1 gagaatcgcttgtatccagg	agg	77.7497895	72.55828674
136044484	-1 CAGAGCTGATCGGAAACTGA	TGG	72.751875	55.22678762	136045473	1 aatcgcttgtatccaggagg	cgg	67.3386571	60.87309697
136044494	-1 GGCTCTCTAGCAGAGCTGAT	CGG	72.4427498	58.688687	136045474	-1 tcactgcaacctccgcctcc	tgg	16.5837803	51.50102154
136044510	1 CAGCTCTGCTAGAGAGCCGA	TGG	81.7751489	47.9401554	136045476	1 cgcttgtatccaggaggcgg	agg	76.9619481	51.75216239
136044511	1 AGCTCTGCTAGAGAGCCGAT	GGG	85.0159365	66.40223665	136045496	1 aggttgcagtgagctgagat	agg	51.3719368	47.48067511
136044515	-1 CCCCTCCTCCCACATCCCAT	CGG	45.5732388	58.76492276	136045497	1 ggttgcagtgagctgagata	ggg	60.0738269	57.41038765
136044517	1 GCTAGAGAGCCGATGGGATG	TGG	71.3993776	42.5406533	136045509	-1 ttgcccaggctgagtgcaa	cgg	13.2390082	61.99553344
136044518	1 CTAGAGAGCCGATGGGATGT	GGG	75.0221759	51.32103297	136045516	1 agggcgttgcactccagcc	tgg	64.7621569	43.57738823
136044521	1 GAGAGCCGATGGGATGTGGG	AGG	33.7861651	66.52364744	136045517	1 gggccgttgcactccagcct	ggg	55.1919351	53.81153471
136044524	1 AGCCGATGGGATGTGGGAGG	AGG	22.7503563	36.93881665	136045519	-1 tttgtcttctgcccaggc	tgg	23.7434238	34.24112751
136044525	1 GCCGATGGGATGTGGGAGGA	GGG	22.7621117	50.386065	136045523	-1 gagttttgtcttctgccc	agg	23.9265183	38.85477874
136044526	1 CCGATGGGATGTGGGAGGAG	GGG	33.5724309	43.5393091	136045545	-1 ttatttattattttgaga	tgg	4.4722733	50.46607214
136044527	1 CGATGGGATGTGGGAGGAGG	GGG	29.6609586	43.29977204	136045592	1 tCATGAGACTGAGACATAAC	AGG	67.8369762	46.81599841
136044534	1 ATGTGGGAGGAGGGGGTCAC	TGG	45.8060942	37.20280823	136045596	1 GAGACTGAGACATAACAGGA	AGG	56.5423971	70.61200368
136044537	1 TGGGAGGAGGGGGTCACTGG	TGG	47.1816541	32.07296039	136045599	1 ACTGAGACATAACAGGAAGG	AGG	43.616415	64.87651376
136044538	1 GGGAGGAGGGGGTCACTGGT	GGG	49.3670534	46.7947112	136045600	1 CTGAGACATAACAGGAAGGA	GGG	46.709659	59.92857935
136044542	1 GGAGGGGGTCACTGGTGGGC	TGG	51.0134839	35.86130309	136045608	1 TAACAGGAAGGAGGGCAATT	TGG	54.9926333	35.76864346
136044557	-1 AGGGAGATGGGGATGGCTTG	GGG	39.9016555	46.25400826	136045612	1 AGGAAGGAGGGCAATTTGGT	TGG	56.747103	52.95064594
136044558	-1 GAGGGAGATGGGGATGGCTT	GGG	31.3038413	37.38728715	136045620	1 GGGCAATTTGGTTGGTTCCA	AGG	67.4832541	54.6385981

도면22e

136044559	-1 AGAGGGAGATGGGGATGGCT	TGG	39.1659838	39.65777647	136045626	-1 ATCACATACTCTAGGAACCT	TGG	68.9563847	54.18996196
136044564	-1 GACACAGAGGGAGATGGGGA	TGG	31.2000461	53.55342333	136045634	-1 CCTCTCCCATCACATACTCT	AGG	57.7642578	54.46009747
136044568	-1 TTTAGACACAGAGGGAGATG	GGG	45.6151657	64.71765705	136045639	1 AAGGTTCCTAGAGTATGTGA	TGG	72.1490397	63.73152742
136044569	-1 GTTTAGACACAGAGGGAGAT	GGG	51.2831903	45.36553545	136045640	1 AGGTTCCTAGAGTATGTGAT	GGG	71.3534115	64.39763669
136044570	-1 AGTTTAGACACAGAGGGAGA	TGG	36.744381	53.74568638	136045645	1 CCTAGAGTATGTGATGGGAG	AGG	53.161481	62.43904958
136044576	-1 GGGCCAAGTTTAGACACAGA	GGG	46.28822958	66.45060354	136045649	1 GAGTATGTGATGGGAGAGGT	TGG	38.5602429	63.7228519
136044577	-1 AGGGCCAAGTTTAGACACAG	AGG	53.9423778	69.64368948	136045654	1 TGTGATGGGAGAGGTTGGTG	CGG	47.0298799	55.40913932
136044584	1 TCTCCCTCTGTGTCTAAACT	TGG	61.1305376	44.27849416	136045655	1 GTGATGGGAGAGGTTGGTGC	GGG	52.8695014	52.82340868
136044592	1 TGTGTCTAAACTTGGCCCTT	TGG	41.1613163	41.66776509	136045658	1 ATGGGAGAGGTTGGTGCGGG	TGG	56.8165814	31.16527011
136044596	-1 TCTCCCTACCGAACTCCAAA	GGG	71.0225067	54.18495312	136045659	1 TGGGAGAGGTTGGTGCGGGT	GGG	65.5921624	44.43345302
136044597	-1 TTCTCCCTACCGAACTCCAA	AGG	82.8985749	55.73608669	136045660	1 GGGAGAGGTTGGTGCGGGTG	GGG	54.7683559	38.73844856
136044599	1 AAACTTGGCCCTTTGGAGTT	CGG	61.1578277	43.28286761	136045666	1 GGTTGGTGCGGGTGGGGCCA	TGG	47.1047909	33.87328402
136044603	1 TTGGCCCTTTGGAGTTCGGT	AGG	84.9580409	58.15001155	136045669	1 TGGTGCGGGTGGGGCCATGG	AGG	49.334169	48.95607693
136044604	1 TGCCCTTTGGAGTTCGGTA	GGG	89.8948897	53.80947932	136045672	-1 CACTTGAGTCAGTACCTCCA	TGG	72.7771824	56.05774149
136044618	1 TCGGTAGGGAGAAGAGCCAT	AGG	62.95923	59.60779585	136045684	1 CATGGAGGTACTGACTCAAG	TGG	65.3476967	64.82682865
136044623	1 AGGGAGAAGAGCCATAGGCC	AGG	37.8074735	53.6189615	136045687	1 GGAGGTACTGACTCAAGTGG	AGG	73.2953105	66.44069198
136044623	-1 GGGTGAGCCCACCTGGCCTA	TGG	58.1362446	41.28945225	136045688	1 GAGGTACTGACTCAAGTGGA	GGG	69.5171529	68.64360038
136044626	1 GAGAAGAGCCATAGGCCAGG	TGG	54.2079397	61.40502391	136045693	1 ACTGACTCAAGTGGAGGGAC	AGG	63.4129933	56.07844707
136044627	1 AGAAGAGCCATAGGCCAGGT	GGG	44.3594972	60.09498555	136045696	1 GACTCAAGTGGAGGGACAGG	TGG	49.909496	53.0485354
136044630	-1 TGACTCTGGGTGAGCCCACC	TGG	59.3062174	42.39842625	136045697	1 ACTCAAGTGGAGGGACAGGT	GGG	58.8600652	59.04519986
136044643	-1 TGGGACTCTCTGCTGACTCT	GGG	49.9824544	44.23583127	136045698	1 CTCAAGTGGAGGGACAGGTG	GGG	48.470506	59.78270759
136044644	-1 GTGGGACTCTCTGCTGACTC	TGG	65.1787769	35.01783736	136045704	1 TGGAGGGACAGGTGGGGAAA	TGG	35.3461388	35.38119034
136044661	1 TCAGCAGAGAGTCCCACAAA	TGG	56.2638121	45.76905786	136045705	1 GGAGGGACAGGTGGGGAAAT	GGG	33.3942176	33.95727921

도면22f

136044662	-1 CGCCCAGTGCAACCATTTGT	GGG	74.5796624	33.96085206	136045709	1 GGACAGGTGGGGAAATGGGA	TGG	29.0781664	38.6715231
136044663	-1 TCGCCCAGTGCAACCATTTG	TGG	79.2091963	41.02117649	136045710	1 GACAGGTGGGGAAATGGGAT	GGG	45.7621052	51.6431872
136044670	1 AGTCCCACAAATGGTTGCAC	TGG	80.1359546	46.86415166	136045733	1 AAAAGAAGATTGACCTTAGA	AGG	56.3419874	38.75749853
136044671	1 GTCCCACAAATGGTTGCACT	GGG	79.3880599	58.35781448	136045734	1 AAAGAAGATTGACCTTAGAA	GGG	55.0921751	57.25383927
136044686	1 GCACTGGGCGAAAGACAGCA	TGG	59.1922837	65.92844023	136045735	1 AAGAAGATTGACCTTAGAAG	GGG	54.8252805	60.00945995
136044700	-1 AAAGCTCTAATAAAATTCAC	AGG	50.3297414	56.4559525	136045735	-1 GAGGTTGAGCTCCCCTTCTA	AGG	74.8293153	39.45822903
136044744	1 CTACACACAAGTGACTGTAC	AGG	72.5187347	59.10691377	136045754	-1 GGTCTGAAATTAGGGTTCAG	AGG	64.4036417	63.78826099
136044745	1 TACACACAAGTGACTGTACA	GGG	66.4057013	59.85980068	136045762	-1 TTTTGAAGGGTCTGAAATTA	GGG	44.8993444	30.55465725
136044746	1 ACACACAAGTGACTGTACAG	GGG	70.6443075	72.56724626	136045763	-1 ATTTTGAAGGGTCTGAAATT	AGG	36.7784939	30.99684773
136044789	1 TTTGAAATAGagtcatctttt	tgg	36.3679404	26.20801004	136045775	-1 AGCTTAATATTCATTTTGAA	GGG	36.1571915	47.51115474
136044798	1 Gagtcatctttggtatctg	cgg	61.7220294	60.7613494	136045776	-1 GAGCTTAATATTCATTTTGA	AGG	39.9238847	38.32713926
136044799	1 agtcatctttggtatctgc	ggg	54.8264056	48.26304501	136045794	1 AATGAATATTTAAGCTCATTT	TGG	45.9026171	28.90178886
136044800	1 gtcatctttggtatctgcg	ggg	77.184383	62.84703079	136045835	1 AATGAACATGAAACTCATTT	TGG	30.7373876	36.29204343
136044801	1 tcatctttggtatctgcgg	ggg	79.0721639	56.77795864	136045845	1 AAACTCATTTTGGTCTTATA	AGG	54.9529032	24.0093517
136044813	1 atctgcgggggattgattct	agg	82.992617	44.12712092	136045866	-1 AGCAGCTTGAAGTTTAGAAG	GGG	56.9881855	56.67430157
136044825	1 ttgattctaggacccattct	agg	63.3704903	41.16906374	136045867	-1 AAGCAGCTTGAAGTTTAGAA	GGG	51.7962889	48.02122146
136044826	-1 aggatatggcatcctagaat	ggg	67.4411967	43.78555016	136045868	-1 AAAGCAGCTTGAAGTTTAGA	AGG	49.7613386	41.46895112
136044827	-1 gaggatatggcatcctagaa	tgg	70.7620975	40.35027494	136045910	-1 AAAGTACTGTGTGTATTTGC	AGG	55.4841186	36.14588581
136044840	-1 gacttgaacatctgaggata	tgg	58.3841378	41.98600093	136045923	1 TGCAAATACACACAGTACTT	TGG	59.3939633	41.61254956
					136045963	1 TTATTCTAATAGAAGGCATT	AGG	53.2730556	38.05059702
					136045964	1 TATTCTAATAGAAGCCATTA	GGG	59.7648967	40.18239359
					136045967	-1 TATTGAAACTGGTTCCCTAA	TGG	67.0597319	40.29800798
					136045978	-1 ATTTACCTGTTTATTGAAAC	TGG	52.484863	34.54829064

도면22g

136045984	1 GGGAACCAGTTTCAATAAAC	AGG	67.7434879	31.6634945
136046013	1 TGTAAGACTAGTTTGTAATT	AGG	50.9599665	30.48825882
136046035	-1 ACAGAGGCAGGAATGGACAC	TGG	50.6952756	59.41380098
136046042	-1 TTAGATAACAGAGGCAGGAA	TGG	36.9695478	49.95348541
136046047	-1 GACATTTAGATAACAGAGGC	AGG	57.5451079	49.90463478
136046051	-1 CCCAGACATTTAGATAACAG	AGG	53.7815917	67.19018617
136046061	1 GCCTCTGTTATCTAAATGTC	TGG	64.5226248	35.61174701
136046062	1 CCTCTGTTATCTAAATGTCT	GGG	53.879107	57.50725982
136046117	-1 TCTACGTGAACTCAACTAAT	TGG	79.8289372	36.84987085
136046132	1 TTAGTTGAGTTCACGTAGAC	AGG	91.9688944	45.42010467
136046184	-1 GGCTGTTTCTGGGGGGCTTA	AGG	65.1546105	36.20218737
136046191	-1 AAAGACAGGCTGTTTCTGGG	GGG	37.2576452	60.88487501
136046192	-1 CAAAGACAGGCTGTTTCTGG	GGG	49.2608516	56.95617139
136046193	-1 CCAAAGACAGGCTGTTTCTG	GGG	50.9907349	53.67352889
136046194	-1 CCCAAAGACAGGCTGTTTCT	GGG	51.3339894	31.64292264
136046195	-1 GCCCAAAGACAGGCTGTTTC	TGG	37.6693553	21.78246632
136046204	1 CCCCAGAAACAGCCTGTCTT	TGG	59.1458086	28.0105558
136046205	1 CCCAGAAACAGCCTGTCTTT	GGG	55.2415752	24.76592026
136046205	-1 ATGTGGGAAAGCCCAAAGAC	AGG	59.946648	56.66905409
136046221	-1 GAGAGGACGAGGAGGCATGT	GGG	51.5760471	61.81223819
136046222	-1 GGAGAGGACGAGGAGGCATG	TGG	42.6778229	53.58517948
136046229	-1 TACAGGTGGAGAGGACGAGG	AGG	60.2821584	67.94219907
136046232	-1 ATCTACAGGTGGAGAGGACG	AGG	61.3450009	55.59728659

도면22h

136046238	-1	CGGTACATCTACAGGTGGAG	AGG	80.0440807	64.28732287
136046243	-1	GAGCACGGTACATCTACAGG	TGG	88.942291	67.76945386
136046246	-1	AGAGAGCACGGTACATCTAC	AGG	90.2945378	49.45366413
136046258	-1	CCCTTCTCTGACAGAGAGCA	CGG	38.1329456	63.44481007
136046268	1	ACCGTGCTCTCTGTCAGAGA	AGG	68.1520583	52.66938763
136046269	1	CCGTGCTCTCTGTCAGAGAA	GGG	61.4380063	57.64282847
136046272	1	TGCTCTCTGTCAGAGAAGGG	AGG	47.1661352	63.40638344
136046273	1	GCTCTCTGTCAGAGAAGGGA	GGG	42.9114285	59.71149085
136046278	1	CTGTCAGAGAAGGGAGGGTG	TGG	38.0669027	46.60038965
136046282	1	CAGAGAAGGGAGGGTGTGGT	TGG	36.2075054	32.3615124
136046283	1	AGAGAAGGGAGGGTGTGGTT	GGG	46.699494	46.58277651
136046287	1	AAGGGAGGGTGTGGTTGGGC	TGG	45.6537574	37.42102531
136046298	1	TGGTTGGGCTGGACCCCCAG	AGG	57.15318	58.60445247
136046300	-1	GAAGGAGGGATGGCCTCTGG	GGG	31.9540429	63.04602152
136046301	-1	AGAAGGAGGGATGGCCTCTG	GGG	47.7067301	57.03587619
136046302	-1	CAGAAGGAGGGATGGCCTCT	GGG	53.7480974	46.63474491
136046303	-1	ACAGAAGGAGGGATGGCCTC	TGG	51.5631935	35.24626021
136046310	-1	GCAGAAGACAGAAGGAGGGA	TGG	25.8420503	55.28004497
136046314	-1	AGGAGCAGAAGACAGAAGGA	GGG	27.377877	63.06488983
136046315	-1	CAGGAGCAGAAGACAGAAGG	AGG	34.7406605	56.82324146
136046318	-1	CTGCAGGAGCAGAAGACAGA	AGG	34.1820245	55.12427519

도면23

TGFBI 영역의 인트론 4-5에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136046511	-1	AGAGTCCCCCGGGCAGACGG	AGG	69.6596114	59.17591558	136046668	-1	GGGGGGCATTAGACGCAACC	TGG	94.7122687	52.46060441
136046514	1	TGAGATGACCTCCGTCTGCC	CGG	81.0254714	41.78628401	136046685	-1	TCTGCCCAGTAGGGAACGGG	GGG	71.608394	64.14727171
136046514	-1	ATAAGAGTCCCCCGGGCAGA	CGG	72.92006	51.99700669	136046686	-1	TTCTGCCCAGTAGGGAACGG	GGG	75.3749772	61.93603171
136046515	1	GAGATGACCTCCGTCTGCCC	GGG	71.4783049	42.79446722	136046687	-1	TTTCTGCCCAGTAGGGAACG	GGG	76.2976035	59.09146271
136046516	1	AGATGACCTCCGTCTGCCCG	GGG	77.922992	57.0622402	136046688	-1	CTTTCTGCCCAGTAGGGAAC	GGG	65.6189358	36.87017856
136046517	1	GATGACCTCCGTCTGCCCGG	GGG	79.4205987	70.26677169	136046689	-1	TCTTTCTGCCCAGTAGGGAA	CGG	56.987455	55.98685568
136046521	-1	GTTCCCCATAAGAGTCCCCC	GGG	79.1569498	55.30246566	136046691	1	TAATGCCCCCCGTTCCCTAC	TGG	84.8582234	31.55985042
136046522	-1	AGTTCCCCATAAGAGTCCCC	CGG	72.9262128	57.2618793	136046692	1	AATGCCCCCCGTTCCCTACT	GGG	83.717375	41.92388852
136046527	1	GTCTGCCCGGGGGACTCTTA	TGG	82.8469162	17.63807455	136046694	-1	CCAAGTCTTTCTGCCCAGTA	GGG	57.3226196	53.00395036
136046528	1	TCTGCCCGGGGGACTCTTAT	GGG	86.6076887	25.32903388	136046695	-1	CCCAAGTCTTTCTGCCCAGT	AGG	56.6596501	53.8274756
136046529	1	CTGCCCGGGGGACTCTTATG	GGG	90.4482561	51.70531401	136046705	1	CCCTACTGGGCAGAAAGACT	TGG	60.6881607	42.91278356
136046546	-1	GCCCACCCCTCGGGGAAGTA	AGG	83.7305036	41.22479635	136046706	1	CCTACTGGGCAGAAAGACTT	GGG	35.9195464	57.95310696
136046550	1	GGAACTGCCTTACTTCCCCG	AGG	73.2120776	72.61415578	136046718	1	AAAGACTTGGGTGCTTCCTG	AGG	54.6041608	63.40634108
136046551	1	GAACTGCCTTACTTCCCCGA	GGG	83.9631646	58.14072477	136046721	1	GACTTGGGTGCTTCCTGAGG	AGG	52.4792134	53.85051946
136046552	1	AACTGCCTTACTTCCCCGAG	GGG	76.7772658	64.96314009	136046722	1	ACTTGGGTGCTTCCTGAGGA	GGG	46.4717607	60.11005529
136046554	-1	TTCATCATGCCCACCCCTCG	GGG	82.8626515	63.73311658	136046723	-1	TCTGCCAAGGATCCCTCCTC	AGG	53.5720678	51.52097178
136046555	1	TGCCTTACTTCCCCGAGGGG	TGG	79.5910183	47.55605303	136046730	1	GCTTCCTGAGGAGGGATCCT	TGG	59.5572627	39.08350089
136046555	-1	ATTCATCATGCCCACCCCTC	GGG	63.2312643	46.39368161	136046736	-1	CCCAGGCCTCTCTTCTGCCA	AGG	34.0651633	52.50527822
136046556	1	GCCTTACTTCCCCGAGGGGT	GGG	82.2997166	53.93433689	136046741	1	AGGGATCCTTGGCAGAAGAG	AGG	51.1255739	60.62642016
136046556	-1	CATTCATCATGCCCACCCCT	CGG	60.28618	50.82155722	136046746	1	TCCTTGGCAGAAGAGAGGCC	TGG	41.7370403	36.39404872
136046568	1	CGAGGGGTGGGCATGATGAA	TGG	59.6796393	36.97483923	136046747	1	CCTTGGCAGAAGAGAGGCCT	GGG	42.9527962	44.74756421
136046569	1	GAGGGGTGGGCATGATGAAT	GGG	62.8540302	35.63811201	136046753	-1	TTCTCAGCCCTCGTGAGCCC	AGG	69.8037418	43.80373477
136046596	-1	AGAAAGCTTCCTGAAACAGT	AGG	48.4343586	61.84410435	136046756	1	AAGAGAGGCCTGGGCTCACG	AGG	56.8945219	51.93849229
136046598	1	CAGTCATTTCCTACTGTTTC	AGG	57.0380965	14.90081594	136046757	1	AGAGAGGCCTGGGCTCACGA	GGG	67.8817562	61.51566362
136046619	-1	CAGCCTTTTCTAAGGGGTTA	AGG	70.6769459	38.59467718	136046783	-1	AGATGGGTCCTTGCAACTCT	GGG	73.6766471	49.43185427
136046625	-1	GTTCCACAGCCTTTTCTAAG	GGG	53.6444034	54.61443623	136046784	-1	GAGATGGGTCCTTGCAACTC	TGG	76.3312786	42.19601956
136046626	-1	AGTTCCACAGCCTTTTCTAA	GGG	49.8447719	46.22100567	136046786	1	ACATGTTTCCCAGAGTTGCA	AGG	61.5727982	62.6778025
136046627	1	TCTCCTTAACCCCTTAGAAA	AGG	57.8851444	41.28620393	136046799	-1	AGACTCTGTGTTTAAGAGAT	GGG	49.628145	52.31065562
136046627	-1	AAGTTCCACAGCCTTTTCTA	AGG	54.7380545	38.1562683	136046800	-1	CAGACTCTGTGTTTAAGAGA	TGG	54.930477	48.04342072
136046633	1	TAACCCCTTAGAAAAGGCTG	TGG	60.1320585	56.28126617	136046826	-1	AAGGACAGGGTGTCAGTTAG	GGG	70.1802621	64.95540057
136046661	1	GAGCTAAAATATGTCTTACC	AGG	66.8116037	49.60888957	136046827	-1	GAAGGACAGGGTGTCAGTTA	GGG	67.3551126	38.18626563
						136046828	-1	GGAAGGACAGGGTGTCAGTT	AGG	60.9323833	32.97333124

도면24

TGFBI 영역의 인트론 5-6에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136047031	-1	AGGGCCATGCAGTATGGCTG	GGG	56.000532	57.35367097	136047135	-1	TAGAGGGCCCAAGGAGAAGC	AGG	43.5631912	43.16373437
136047032	-1	AAGGGCCATGCAGTATGGCT	GGG	72.8083144	50.19601207	136047138	1	TCTTTGTGCCTGCTTCTCCT	TGG	39.7532092	31.6361009
136047033	-1	CAAGGGCCATGCAGTATGGC	TGG	71.0043073	41.32526053	136047139	1	CTTTGTGCCTGCTTCTCCTT	GGG	44.556982	25.88655185
136047037	-1	GCACCAAGGGCCATGCAGTA	TGG	71.1869369	44.90692621	136047144	-1	GCTGTGGAATAGAGGGCCCA	AGG	55.0219334	59.74398992
136047038	1	GGATCCCCAGCCATACTGCA	TGG	71.2422218	57.63147042	136047151	-1	TCCACAAGCTGTGGAATAGA	GGG	59.2963503	46.6573199
136047045	1	CAGCCATACTGCATGGCCCT	TGG	57.4188534	39.78293707	136047152	-1	TTCCACAAGCTGTGGAATAG	AGG	67.7906445	53.29956943
136047050	-1	ATGGGTTCATTATGCACCAA	GGG	69.898213	61.02937314	136047160	-1	AATGTGGGTTCCACAAGCTG	TGG	65.9782809	58.99891459
136047051	-1	AATGGGTTCATTATGCACCA	AGG	57.7645705	66.51569478	136047161	1	GCCCTCTATTCCACAGCTTG	TGG	71.8735831	49.67569666
136047068	-1	CCCACACATGGAACAGAAAT	GGG	57.4238327	36.24684902	136047175	-1	CAAACACAGTAGCAAAATGT	GGG	44.449015	53.33881517
136047069	-1	GCCCACACATGGAACAGAAA	TGG	32.3272051	38.63045937	136047176	-1	TCAAACACAGTAGCAAAATG	TGG	45.4445532	50.85007533
136047078	1	ACCCATTTCTGTTCCATGTG	TGG	60.3256117	50.23386205	136047209	1	AAAACACTGTTTTCTCCTCC	CGG	39.5985564	43.41455664
136047079	1	CCCATTTCTGTTCCATGTGT	GGG	47.9277942	47.64466282	136047210	1	AAACACTGTTTTCTCCTCCC	GGG	46.3651168	46.82402649
136047080	-1	CCCAGAAACCAGCCCACACA	TGG	52.0042582	53.43409163	136047211	1	AACACTGTTTTCTCCTCCCG	GGG	53.1672919	57.05264829
136047083	1	TTTCTGTTCCATGTGTGGGC	TGG	63.4581627	46.93700712	136047213	-1	CATAGTCCCAAAGCCCCGGG	AGG	73.8548903	67.7620224
136047090	1	TCCATGTGTGGGCTGGTTTC	TGG	39.5513231	4.268815254	136047216	-1	AGGCATAGTCCCAAAGCCCC	GGG	46.8454504	56.64566874
136047091	1	CCATGTGTGGGCTGGTTTCT	GGG	55.7735452	22.59850964	136047217	1	GTTTTCTCCTCCCGGGGCTT	TGG	71.8070326	22.84867272
136047092	1	CATGTGTGGGCTGGTTTCTG	GGG	53.613786	51.43330057	136047217	-1	GAGGCATAGTCCCAAAGCCC	CGG	61.2781695	52.35655191
136047120	-1	GAAGCAGGCACAAAGAGGGT	GGG	49.6166877	62.40046962	136047218	1	TTTTCTCCTCCCGGGGCTTT	GGG	66.9472962	25.28621989
136047121	-1	AGAAGCAGGCACAAAGAGGG	TGG	43.3372694	49.22423758	136047236	-1	ATGAGCAGTCAACACAACAG	AGG	60.5981539	77.79650877
136047124	-1	AGGAGAAGCAGGCACAAAGA	GGG	42.004751	54.7948805	136047264	1	GCTCATCCTTGCTGCTTCTC	TGG	30.7497906	21.0398757
136047125	-1	AAGGAGAAGCAGGCACAAAG	AGG	42.0446678	62.3785285	136047265	1	CTCATCCTTGCTGCTTCTCT	GGG	38.8920508	30.66637034

도면25a

TGFB1 영역의 인트론 6-7에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136047438	-1	CAAGCCTGGGCCTCCACCCA	GGG	41.6505824	50.98421194	136048405	-1	agtaagtatgtgttataaga	agg	53.8326799	44.1050663
136047439	1	TAAGGGACTGCCCTGGGTGG	AGG	47.6445143	42.63049733	136048419	1	tcttataacacatacttact	agg	56.9415979	50.08511637
136047439	-1	CCAAGCCTGGGCCTCCACCC	AGG	39.2136735	43.73170218	136048433	-1	aggcccacccggaaagtagc	agg	73.2445214	48.95756595
136047445	1	ACTGCCCTGGGTGGAGGCCC	AGG	38.8457665	29.56823413	136048436	1	actaggtacctgctacttcc	cgg	74.2824406	42.66837807
136047450	1	CCTGGGTGGAGGCCCAGGCT	TGG	35.6435117	31.81472193	136048437	1	ctaggtacctgctacttccc	ggg	64.5167937	52.92261086
136047451	1	CTGGGTGGAGGCCCAGGCTT	GGG	43.5903778	30.83939797	136048440	1	ggtacctgctacttcccggg	tgg	74.8697554	61.79974582
136047451	-1	AGGCAATGTGTCCCAAGCCT	GGG	58.7445877	51.56425686	136048441	1	gtacctgctacttcccgggt	ggg	82.2632939	54.08366984
136047452	-1	GAGGCAATGTGTCCCAAGCC	TGG	61.7343613	39.33521366	136048443	-1	cctggcacataggcccaccc	ggg	54.8052978	64.32732955
136047471	1	GGGACACATTGCCTCCCAAG	AGG	66.8576696	62.18611079	136048444	-1	tcctggcacataggcccacc	cgg	70.8586818	51.3356519
136047471	-1	CCTGCTAGGCCCCTCTTGGG	AGG	63.4310752	54.79476459	136048453	-1	cctctatactcctggcacat	agg	70.1920073	64.70745641
136047472	1	GGACACATTGCCTCCCAAGA	GGG	60.6833511	58.44493285	136048454	1	cccgggtgggcctatgtgcc	agg	76.9236057	40.38926777
136047473	1	GACACATTGCCTCCCAAGAG	GGG	61.1836417	58.70813171	136048461	-1	cttgttcacctatactcc	tgg	63.515936	47.98209401
136047474	-1	GTTCCTGCTAGGCCCCTCTT	GGG	68.1752266	43.68844284	136048464	1	cctatgtgccaggagtatag	agg	72.8556072	52.76892209
136047475	-1	AGTTCCTGCTAGGCCCCTCT	TGG	61.4558274	42.0504705	136048473	1	caggagtatagaggtgaaca	agg	56.1006714	57.93862261
136047482	1	CCTCCCAAGAGGGCCTAGC	AGG	74.2468528	46.06259951	136048477	1	agtatagaggtgaacaagga	agg	55.1339284	52.17659297
136047485	-1	CCTGCAGAAGAGTTCCTGCT	AGG	61.0552949	56.06378495	136048515	1	agtagagctaatactctatc	tgg	76.0384845	39.90127261
136047496	1	CCTAGCAGGAACTCTTCTGC	AGG	63.7258328	54.5101828	136048542	1	agacaacaaacaaatcaaca	agg	45.7785425	74.65586937
136047501	1	CAGGAACTCTTCTGCAGGAG	AGG	54.6647291	52.382016	136048550	1	aacaaatcaacaaggtagcc	agg	65.3226011	50.92213598
136047507	1	CTCTTCTGCAGGAGAGGTAG	AGG	58.2944577	48.56878759	136048551	1	acaaatcaacaaggtagcca	ggg	64.9142383	60.45377735
136047511	1	TCTGCAGGAGAGGTAGAGGA	TGG	45.9857154	63.01468892	136048552	1	caaatcaacaaggtagccag	ggg	69.3455424	72.33704496
136047521	1	AGGTAGAGGATGGCTCCTGT	AGG	57.7913048	48.3929568	136048557	-1	acataaattatcacagcccc	tgg	62.1366738	51.97897161
136047522	1	GGTAGAGGATGGCTCCTGTA	GGG	70.5318686	50.7231378	136048575	1	ctgtgataatttatgtcaag	tgg	54.8335926	54.66466852
136047523	1	GTAGAGGATGGCTCCTGTAG	GGG	76.0174486	54.18632302	136048576	1	tgtgataatttatgtcaagt	ggg	54.8859211	60.71270659
136047525	-1	CCTGCTCTATGTTCCCCTAC	AGG	72.356742	52.05268664	136048580	1	ataatttatgtcaagtgggc	agg	68.7330302	52.63484274
136047536	1	CCTGTAGGGGAACATAGAGC	AGG	71.6543995	60.57530416	136048588	1	tgtcaagtgggcaggtaaat	cgg	65.3704519	22.14160193
136047550	-1	CCATGTTCAAGGGCATTCAG	GGG	58.641254	64.68020964	136048589	1	gtcaagtgggcaggtaaatc	ggg	75.5619227	38.44992466
136047551	-1	TCCATGTTCAAGGGCATTCA	GGG	49.3828128	39.37066318	136048606	1	atcgggagtgacagtagtgc	agg	82.3223927	47.71080727
136047552	-1	CTCCATGTTCAAGGGCATTC	AGG	66.0970832	28.09171895	136048607	1	tcgggagtgacagtagtgca	ggg	80.5750791	66.28859337
136047560	-1	AATGAATTCTCCATGTTCAA	GGG	51.8375836	56.05655	136048610	1	ggagtgacagtagtgcaggg	agg	62.8270335	76.65769367
136047561	1	CCCCTGAATGCCCTTGAACA	TGG	66.4250903	56.17302958	136048615	1	gacagtagtgcagggaggat	tgg	52.7304934	40.91176
136047561	-1	CAATGAATTCTCCATGTTCA	AGG	49.6507022	47.78503512	136048624	1	gcagggaggattggaaagtc	agg	58.305227	37.16129904
136047585	-1	GTTAGGTCAAGCTGAATGTC	TGG	73.1493278	47.33782889	136048625	1	cagggaggattggaaagtca	ggg	50.7945103	66.30784969
136047602	-1	GATGGAGAATTTCACAGGTT	AGG	59.6954852	43.78865489	136048637	1	gaaagtcagggagttctctc	tgg	62.7942446	44.86181983
136047607	-1	AAGAAGATGGAGAATTTCAC	AGG	51.3618297	52.82106283	136048640	1	agtcagggagttctctctgg	agg	59.557356	66.41866622

도면25b

136047620	-1	GGAACACTTTATAAAGAAGA	TGG	42.567739	50.54030043	136048643	1	cagggagttcctctggagg	agg	42.9197009	54.72426035
136047641	-1	TTTCCAGGGGAGGCAAGGAA	GGG	43.9376003	59.10147127	136048646	1	ggagttcctctgaggaggg	tgg	25.614703	44.43496739
136047642	-1	CTTTCCAGGGGAGGCAAGGA	AGG	42.8608	42.67970526	136048668	1	gcttttgatctgcagcctaa	agg	60.5825385	44.14424242
136047646	-1	TGACTTTCCAGGGGAGGCA	AGG	47.3929735	55.06779467	136048672	-1	tggacccattctcatctttt	agg	45.7649874	38.01934469
136047649	1	GTTCCCTTCCTTGCCTCCCC	TGG	39.546843	37.56449472	136048678	1	tgcagcctaaaggatgagaa	tgg	50.8935417	50.62009416
136047651	-1	ACCACTGACCTTTCCAGGGG	AGG	55.1416623	59.99354224	136048679	1	gcagcctaaaggatgagaat	ggg	55.1647421	53.45392874
136047654	1	CTTCCTTGCCTCCCCTGGAA	AGG	48.3026451	41.44591337	136048692	-1	tgccccagcatttttgtataa	tgg	64.7033891	32.7807448
136047654	-1	CACACCACTGACCTTTCCAG	GGG	54.6846981	71.71670341	136048699	1	gggtccattatacaaaatgc	tgg	69.0546433	43.80564958
136047655	-1	ACACACCACTGACCTTTCCA	GGG	51.4763293	67.20857486	136048700	1	ggtccattatacaaaatgct	ggg	60.5097777	54.17380514
136047656	-1	CACACCACTGACCTTTCC	AGG	55.719606	34.68746424	136048701	1	gtccattatacaaaatgctg	ggg	55.487132	61.87486113
136047661	1	GCCTCCCCTGGAAAGGTCAG	TGG	53.6996396	55.40562044	136048722	1	ggcaagagcacacccagtag	agg	71.2745435	46.81002099
136047668	1	CTGGAAAGGTCAGTGGTGTG	TGG	28.1320604	59.78837615	136048723	1	gcaagagcacacccagtaga	ggg	61.1281402	49.25644629
136047697	-1	AGTGCAGGTCCAGGGCTCAG	AGG	44.7821881	64.98087845	136048723	-1	ctattactctcccctctact	ggg	69.1636952	39.24776503
136047699	1	GCACAGTGTCCTCTGAGCCC	TGG	44.8368753	45.69034412	136048724	1	caagagcacacccagtagag	ggg	70.1571745	48.96085507
136047705	-1	GAAGCCACAGTGCAGGTCCA	GGG	54.3790384	60.07130491	136048724	-1	gctattactctcccctctac	tgg	73.0568527	22.7175738
136047706	-1	GGAAGCCACAGTGCAGGTCC	AGG	52.686206	39.6985954	136048740	1	agagggagagtaatagcaa	agg	59.0924905	61.0509876
136047712	1	TGAGCCCTGGACCTGCACTG	TGG	51.5412051	70.0927473	136048746	1	gagagtaatagcaaaggctc	agg	55.8350419	39.38545893
136047712	-1	ACCTCTGGAAGCCACAGTGC	AGG	50.8223576	52.39926777	136048747	1	agagtaatagcaaaggctca	ggg	50.7325755	63.02680192
136047722	1	ACCTGCACTGTGGCTTCCAG	AGG	42.352375	55.50099774	136048751	1	taatagcaaaggctcagggc	agg	52.3111614	52.15494975
136047725	1	TGCACTGTGGCTTCCAGAGG	TGG	33.4195932	47.57137699	136048755	1	agcaaaggctcagggcagga	agg	34.1079838	50.45523499
136047727	-1	CATGTGGGAACTGCCACCTC	TGG	63.3001363	46.14610376	136048756	1	gcaaaggctcagggcaggaa	ggg	29.5476666	54.78379827
136047739	1	CAGAGGTGGCAGTTCCCACA	TGG	56.3774063	47.63908944	136048761	1	ggctcaggcaggaaaggcca	agg	24.4725008	45.02765127
136047740	1	AGAGGTGGCAGTTCCCACAT	GGG	62.342569	66.01419893	136048762	1	gctcagggcaggaaggccaa	ggg	39.9949741	53.44822125
136047741	1	GAGGTGGCAGTTCCCACATG	GGG	57.0349424	63.66973507	136048767	1	gggcaggaaggcaagggag	agg	27.033212	38.87946571
136047742	-1	TTTATTCTAGTACCCCATGT	GGG	75.1168149	63.87496813	136048774	1	aagggcaggggagaggccag	tgg	33.5830932	47.19240063
136047743	-1	ATTTATTCTAGTACCCCATG	TGG	71.401854	62.39865293	136048775	1	agggcaaggggaggccagt	ggg	38.8743634	54.58608256
136047756	1	ACATGGGGTACTAGAATAAA	TGG	62.997149	26.36744355	136048779	-1	tcacatgtgacctcacccac	tgg	68.0602711	57.59645255
136047765	1	ACTAGAATAAATGGCCTATC	AGG	76.1112689	38.65326325	136048780	1	aagggaggccagtgggtg	agg	26.77189	42.02255819
136047768	-1	CAAAGCACACACAGCCTGAT	AGG	56.5444791	52.27239586	136048793	1	gtgggtgaggtcacatgtga	agg	59.3696194	54.90084308
136047780	1	CTATCAGGCTGTGTGTGCTT	TGG	48.5078675	32.55779164	136048794	1	tgggtgaggtcacatgtgaa	ggg	56.4233357	64.99573206
136047781	1	TATCAGGCTGTGTGTGCTTT	GGG	54.6210906	37.15841804	136048804	1	cacatgtgaagggcatacaa	tgg	71.5164153	48.05981344
136047802	1	GGATCACATGTCCCCACCCT	AGG	54.8951432	59.63527866	136048805	1	acatgtgaagggcatacaat	ggg	66.8950871	49.99667451
136047802	-1	GGAACCAGGGTCCTAGGGTG	GGG	58.3531093	47.40610375	136048816	1	gcatacaatgggcaaagaca	agg	51.6601018	61.36388364
136047803	-1	TGGAACCAGGGTCCTAGGGT	GGG	69.2380681	46.74338015	136048825	1	gggcaaagacaaggccagag	tgg	36.2307051	66.2784497
136047804	-1	TTGGAACCAGGGTCCTAGGG	TGG	64.2731693	47.03700197	136048828	-1	AGgatttggcctggccactc	tgg	58.8559987	34.47191014
136047807	-1	TGGTTGGAACCAGGGTCCTA	GGG	65.16176	53.21726145	136048830	1	aagacaaggccagagtggcc	agg	49.7707955	48.67782215

도면25c

136047808	-1	ATGGTTGGAACCAGGGTCCT	AGG	57.2078433	45.18148355	136048837	-1	AAGTCCTGGAGgattgggcc	tgg	66.238475	46.28535606
136047809	1	ATGTCCCCACCCTAGGACCC	TGG	60.915387	54.93816008	136048842	-1	TCTGCAAGTCCTGGAGgatt	ggg	54.6317682	32.26618228
136047815	-1	CATGCGTATGGTTGGAACCA	GGG	79.5314033	62.38254153	136048843	-1	GTCTGCAAGTCCTGGAGgat	tgg	57.709975	35.95302546
136047816	-1	ACATGCGTATGGTTGGAACC	AGG	87.3901312	53.71242547	136048844	1	gtggccaggcccaatcCTCC	AGG	69.0002429	47.84784339
136047823	-1	CAAGAGAACATGCGTATGGT	TGG	89.1976331	51.73404731	136048848	-1	CCCAGGTCTGCAAGTCCTGG	AGg	56.2859074	56.57225246
136047827	-1	GCTCCAAGAGAACATGCGTA	TGG	84.9698027	58.37779764	136048851	-1	TTTCCCAGGTCTGCAAGTCC	TGG	58.7336695	43.5597201
136047835	1	CAACCATACGCATGTTCTCT	TGG	71.0676371	39.35085453	136048858	1	tcCTCCAGGACTTGCAGACC	TGG	60.7176603	40.57011488
136047849	-1	GGTGGCTTCTCTGCTGTTCT	GGG	51.3617735	33.30349773	136048859	1	cCTCCAGGACTTGCAGACCT	GGG	61.7560489	60.9715541
136047850	-1	TGGTGGCTTCTCTGCTGTTC	TGG	56.1231522	11.43948613	136048865	-1	ATGGAGATGCACTCTTTCCC	AGG	65.4129565	52.91373697
136047867	1	CAGCAGAGAAGCCACCAGTG	TGG	39.5478473	68.00793331	136048881	1	GAAAGAGTGCATCTCCATCC	TGG	61.363414	49.32492911
136047867	-1	GACTTCTGTGTCCACACTGG	TGG	49.505815	53.49945447	136048882	1	AAAGAGTGCATCTCCATCCT	GGG	60.9013863	53.44469511
136047870	-1	CTTGACTTCTGTGTCCACAC	TGG	54.5224858	60.00795548	136048884	-1	GTTTCCTGCTGCTCCCAGGA	TGG	39.2651072	48.80429908
136047882	1	CAGTGTGGACACAGAAGTCA	AGG	41.0974878	59.08551126	136048888	-1	AGTGGTTTCCTGCTGCTCCC	AGG	37.1319625	46.4599939
136047883	1	AGTGTGGACACAGAAGTCAA	GGG	43.2930505	75.94838945	136048891	1	ATCTCCATCCTGGGAGCAGC	AGG	43.9918818	46.23520898
136047900	1	CAAGGGTCTGATTTCCAGCC	TGG	60.0166465	40.57876125	136048903	1	GGAGCAGCAGGAAACCACTC	AGG	58.0176474	54.93989889
136047903	-1	AGAGCAGTCAGAAGCCAGGC	TGG	37.785769	47.03696515	136048906	-1	GGATCTTCTAAAGGCCTGAG	TGG	63.0673158	65.06988699
136047907	-1	CCCCAGAGCAGTCAGAAGCC	AGG	47.7741085	50.08339205	136048915	-1	CTGCCAGAAGGATCTTCTAA	AGG	62.0562645	45.81595612
136047916	1	AGCCTGGCTTCTGACTGCTC	TGG	61.9887989	23.11059129	136048923	1	AGGCCTTTAGAAGATCCTTC	TGG	69.5464375	41.51591778
136047917	1	GCCTGGCTTCTGACTGCTCT	GGG	51.0820356	26.81571329	136048927	-1	TTCTCTACACAGCTGCCAGA	AGG	53.4718513	57.08984187
136047918	1	CCTGGCTTCTGACTGCTCTG	GGG	46.8074908	66.08746248	136048941	1	TCTGGCAGCTGTGTAGAGAA	TGG	42.809191	45.102946
136047925	1	TCTGACTGCTCTGGGGCCGC	AGG	64.1559396	38.61212223	136048942	1	CTGGCAGCTGTGTAGAGAAT	GGG	57.1276147	44.52736666
136047930	-1	GGGAAGGAACCGTATTCCTG	CGG	60.431338	70.35278517	136048945	1	GCAGCTGTGTAGAGAATGGG	TGG	46.3974832	65.60740419
136047932	1	GCTCTGGGGCCGCAGGAATA	CGG	61.0588208	45.52255417	136048963	-1	TACATGAGCCCATGCATGGA	AGG	64.3000953	53.99739052
136047946	-1	TGCCTGCTGGGCATGGGGGA	AGG	40.3188964	47.41942748	136048965	1	TGGTGTGATCCTTCCATGCA	TGG	61.8620907	45.78700717
136047950	-1	CAAATGCCTGCTGGGCATGG	GGG	47.7982914	61.79811667	136048966	1	GGTGTGATCCTTCCATGCAT	GGG	74.6038178	56.5081
136047951	-1	ACAAATGCCTGCTGGGCATG	GGG	49.7243312	50.99267215	136048967	-1	CACGTACATGAGCCCATGCA	TGG	77.4246934	57.01793344
136047952	-1	GACAAATGCCTGCTGGGCAT	GGG	57.0777153	43.35120042	136048994	-1	CACTGTCACTCGACAGTTAC	TGG	89.8404912	35.43767758
136047953	-1	AGACAAATGCCTGCTGGGCA	TGG	46.9968597	42.32212621	136049010	1	AACTGTCGAGTGACAGTGTG	AGG	73.9193294	61.3487594
136047955	1	TTCCTTCCCCATGCCCAGC	AGG	46.8374433	45.18808863	136049013	1	TGTCGAGTGACAGTGTGAGG	AGG	67.7879015	65.26059014
136047958	-1	TTGTAAGACAAATGCCTGCT	GGG	63.2141379	56.63719096	136049014	1	GTCGAGTGACAGTGTGAGGA	GGG	61.2550858	64.35838891
136047959	-1	GTTGTAAGACAAATGCCTGC	TGG	65.7384068	49.430604	136049033	-1	GTCTGCTGTGCCTACACTCA	TGG	69.6678946	46.10156463
136047973	1	GCAGGCATTTGTCTTACAAC	TGG	72.1684744	43.05152674	136049034	1	GGGCTGCAAGCCATGAGTGT	AGG	70.1304106	62.69156846
136047976	1	GGCATTTGTCTTACAACTGG	AGG	69.3754376	53.40954093	136049062	1	CAGACAGACTCACCTTTGTC	TGG	66.114217	49.53897355
136047977	1	GCATTTGTCTTACAACTGGA	GGG	63.734806	59.55427129	136049063	-1	CCCATCTCACCGCCAGACAA	AGG	74.4377967	64.25446405
136047978	1	CATTTGTCTTACAACTGGAG	GGG	60.2747449	62.99814215	136049065	1	ACAGACTCACCTTTGTCTGG	CGG	57.4246244	69.07530701
136047982	1	TGTCTTACAACTGGAGGGGA	AGG	62.3269189	57.88024325	136049073	1	ACCTTTGTCTGGCGGTGAGA	TGG	78.057079	34.29464643

도면25d

136047996	1	AGGGGAAGGCATGTTCCTCT	TGG	58.5157033	53.18288703	136049074	1	CCTTTGTCTGGCGGTGAGAT	GGG	72.9190041	31.41305945
136048000	-1	cctgagcagtcctTGCCAAG	AGG	57.2981936	69.19333464	136049075	1	CTTTGTCTGGCGGTGAGATG	GGG	69.3095044	56.79349925
136048001	1	AAGGCATGTTCCTCTTGGCA	agg	54.86637	60.42155878	136049078	1	TGTCTGGCGGTGAGATGGGG	TGG	39.8432512	48.71061069
136048011	1	CCTCTTGGCAaggactgctc	agg	62.8590789	48.30745149	136049079	1	GTCTGGCGGTGAGATGGGGT	GGG	49.7267722	57.26689661
136048014	1	CTTGGCAaggactgctcagg	agg	58.0646495	60.61923208	136049098	-1	atttctttgggaggtcAACT	TGG	70.6050152	54.95697449
136048020	1	Aaggactgctcaggaggaag	tgg	39.751102	50.98077169	136049107	-1	taaaatatcatttctttggg	agg	38.8378213	52.99046048
136048023	1	gactgctcaggaggaagtgg	agg	42.1024548	55.393159	136049110	-1	cactaaaatatcatttctttt	ggg	35.1021075	26.46147789
136048027	1	gctcaggaggaagtggaggc	agg	27.3662619	49.19782567	136049111	-1	ccactaaaatatcatttctt	tgg	39.3828188	20.89546601
136048040	1	tggaggcaggctgccctgtc	agg	54.3710638	28.16481627	136049122	1	ccaaagaaatgatatttttag	tgg	29.3976036	37.32113163
136048041	1	ggaggcaggctgccctgtca	ggg	52.2974876	52.62179675	136049157	1	aatcagaggaagcaaagtaag	agg	39.8908867	56.62899267
136048042	-1	tcaaggcaaaaaccctgaca	ggg	64.5653934	69.72614473	136049158	1	atcagaggaagcaaagtaaga	ggg	41.7059663	48.00472577
136048043	-1	atcaaggcaaaaaccctgac	agg	67.3136275	48.51282299	136049171	1	agtaagagggaagagcagag	agg	31.9579508	72.07358778
136048059	-1	aggaagttcctctgaatca	agg	64.7847576	50.23832894	136049179	1	ggaagagcagagaggacagc	agg	32.0343372	39.32139088
136048060	1	agggttttgcctgattca	agg	57.1983365	35.90108077	136049180	1	gaagagcagaggagacagca	ggg	25.9773143	60.84920678
136048079	-1	CACTTGTATCCTTTGTGgtt	agg	59.4834841	39.61693532	136049186	1	cagaggagcacagcaggaca	agg	30.0032761	57.06462367
136048081	1	ggagaacttcctaacCACAA	AGG	68.0209157	68.51598106	136049192	1	ggacagcaggagcaaggact	tgg	46.4741301	41.31407637
136048084	-1	ACTCCCACTTGTATCCTTTG	TGg	66.3658588	40.16104922	136049193	1	gacagcagggacaaggactt	ggg	54.0663876	47.50041028
136048091	1	ctaacCACAAAGGATACAAG	TGG	64.3668849	65.62681415	136049194	1	acagcagggacaaggacttg	ggg	49.9056046	56.75077507
136048092	1	taacCACAAAGGATACAAGT	GGG	64.9567777	72.53028399	136049195	1	cagcagggacaaggacttgg	ggg	47.2599827	69.81586305
136048099	1	AAAGGATACAAGTGGGAGTG	AGG	50.6623944	60.85563285	136049199	1	agggacaaggacttgggggc	agg	45.869811	45.21507467
136048102	1	GGATACAAGTGGGAGTGAGG	CGG	42.9151366	71.88533093	136049205	1	aaggacttgggggcaggaag	agg	31.9443985	41.62702211
136048115	-1	GTGTTGGAGATCTCTAGGGA	GGG	56.7507316	61.03730739	136049210	1	cttgggggcaggaagaggaa	agg	22.2756864	53.19748348
136048116	-1	TGTGTTGGAGATCTCTAGGG	AGG	64.7850808	62.43987233	136049214	1	ggggcaggaagaggaaaggc	agg	25.2943344	54.86984893
136048119	-1	CTCTGTGTTGGAGATCTCTA	GGG	64.6193682	45.61945269	136049220	1	ggaagaggaaaggcaggtta	agg	36.0449734	49.78426545
136048120	-1	TCTCTGTGTTGGAGATCTCT	AGG	60.0087493	40.97503366	136049233	1	caggttaaggacatgaaaga	tgg	49.8075431	55.04947345
136048131	-1	GCGTGTTTGTCTCTCTGTGT	TGG	53.5762186	47.65890448	136049238	1	taaggacatgaaagatggcc	agg	58.4303284	47.34095413
136048145	1	ACACAGAGAGACAAACACGC	TGG	66.9462733	59.95428255	136049242	1	gacatgaaagatggccaggc	tgg	53.508506	49.51250368
136048146	1	CACAGAGAGACAAACACGCT	GGG	68.3830799	55.3958623	136049245	-1	GGCCTGAgctccagccagcc	tgg	39.6635487	31.29788111
136048147	1	ACAGAGAGACAAACACGCTG	GGG	66.9054681	66.85208161	136049246	1	tgaaagatggccaggctggc	tgg	30.9866361	39.89323226
136048151	1	AGAGACAAACACGCTGGGGC	TGG	62.3483682	48.30906864	136049254	1	ggccaggctggctggagcTC	AGG	42.1362295	36.10305772
136048155	1	ACAAACACGCTGGGGCTGGC	TGG	58.3054199	43.74760223	136049264	1	gctggagcTCAGGCCCAGCA	AGG	32.2565498	46.38470365
136048165	1	TGGGGCTGGCTGGCACTGAC	AGG	54.4353205	43.98760589	136049266	-1	GGCCCCCAGGGGGCCTTGCT	GGG	41.0472805	31.29938933
136048174	1	CTGGCACTGACAGGCCTCGC	AGG	74.5865767	44.5426437	136049267	-1	TGGCCCCCAGGGGGCCTTGC	TGG	55.0201012	16.75244625
136048177	-1	AACAGCCATCCACACCTGCG	AGG	68.5723864	66.88703345	136049272	1	TCAGGCCCAGCAAGGCCCCC	TGG	47.9031587	30.6878198
136048179	1	ACTGACAGGCCTCGCAGGTG	TGG	75.7170779	59.79525321	136049273	1	CAGGCCCAGCAAGGCCCCCT	GGG	48.0437544	33.80870398
136048183	1	ACAGGCCTCGCAGGTGTGGA	TGG	60.2790455	47.37232698	136049274	1	AGGCCCAGCAAGGCCCCCTG	GGG	46.4593845	48.72495826

도면25e

136048194	1	AGGTGTGGATGGCTGTTAGC	TGG	68.3722969	40.19586595	136049275	1	GGCCCAGCAAGGCCCCCTGG	GGG	43.6450189	59.17460031
136048195	1	GGTGTGGATGGCTGTTAGCT	GGG	68.5842698	49.10047786	136049276	-1	CCATGACCATGGCCCCCAGG	GGG	53.411715	61.78476327
136048225	-1	CCAGAAGAAAAGCATGGGAG	AGG	46.2014833	52.58384981	136049277	-1	CCCATGACCATGGCCCCCAG	GGG	51.8296593	61.44283633
136048230	-1	GCAACCCAGAAGAAAAGCAT	GGG	49.4749142	62.7940604	136049278	-1	ACCCATGACCATGGCCCCCA	GGG	58.1367679	44.77050506
136048231	-1	AGCAACCCAGAAGAAAAGCA	TGG	42.1786911	62.59982719	136049279	-1	CACCCATGACCATGGCCCCC	AGG	61.4087685	40.82872557
136048236	1	CCTCTCCCATGCTTTTCTTC	TGG	49.6234778	8.814551872	136049281	1	GCAAGGCCCCCTGGGGCCA	TGG	43.9943115	37.95441038
136048237	1	CTCTCCCATGCTTTTCTTCT	GGG	38.3169455	15.88570366	136049287	1	CCCCCTGGGGGCCATGGTCA	TGG	53.202292	23.29946327
136048248	1	TTTTCTTCTGGGTTGCTCGA	AGG	80.4733744	47.6381279	136049287	-1	CCCAAGCTCACCCATGACCA	TGG	59.5405016	64.8902049
136048252	1	CTTCTGGGTTGCTCGAAGGA	CGG	86.7360622	38.31597402	136049288	1	CCCCTGGGGGCCATGGTCAT	GGG	56.8819698	38.36581996
136048253	1	TTCTGGGTTGCTCGAAGGAC	GGG	86.7251043	36.98841293	136049297	1	GCCATGGTCATGGGTGAGCT	TGG	56.1353293	25.47768028
136048254	1	TCTGGGTTGCTCGAAGGACG	GGG	87.7078383	45.22963562	136049298	1	CCATGGTCATGGGTGAGCTT	GGG	61.4903436	37.93503786
136048255	1	CTGGGTTGCTCGAAGGACGG	GGG	84.7305619	59.77938981	136049303	1	GTCATGGGTGAGCTTGGGTT	TGG	64.0283971	33.92967508
136048286	-1	TCACGTGCTGCCAACTATGT	GGG	84.1943273	53.02527112	136049321	1	TTTGGCTTCTGTTTTCGTCT	TGG	58.9977992	35.92388627
136048287	1	AAATGATGTTCCCACATAGT	TGG	65.1924009	45.32257503	136049322	1	TTGGCTTCTGTTTTCGTCTT	GGG	64.8218937	28.73732298
136048287	-1	TTCACGTGCTGCCAACTATG	TGG	84.7696829	48.46068969	136049346	-1	TGGTTCCCCGCAAGGGCTCG	AGG	79.3360239	49.70496526
136048321	-1	GTAAGAGGAGGTGATGCAAA	GGG	51.1740503	61.90689393	136049350	1	GTGAAAGCCTCGAGCCCTTG	CGG	76.8937642	50.4967074
136048322	-1	AGTAAGAGGAGGTGATGCAA	AGG	56.9800628	57.41397161	136049351	1	TGAAAGCCTCGAGCCCTTGC	GGG	80.2081874	33.54310697
136048333	-1	CAAATCTAAACAGTAAGAGG	AGG	56.6649074	65.77952214	136049352	1	GAAAGCCTCGAGCCCTTGCG	GGG	83.1724791	62.9606222
136048336	-1	TACCAAATCTAAACAGTAAG	AGG	53.7229509	52.63252467	136049353	-1	GCTTCACTGGTTCCCCGCAA	GGG	87.8913153	56.10734256
136048345	1	CTCCTCTTACTGTTTAGATT	TGG	60.1486324	29.4513713	136049354	-1	AGCTTCACTGGTTCCCCGCA	AGG	85.2890294	51.41740247
136048369	-1	ATGGAGGGTCAGAAGAGGGA	AGG	32.2069115	60.2315603	136049366	-1	AGATGCACACACAGCTTCAC	TGG	58.9202458	49.68653567
136048373	-1	CAAAATGGAGGGTCAGAAGA	GGG	33.0954732	58.84186757	136049384	1	AGCTGTGTGTGCATCTTCTG	TGG	53.5306201	53.07137205
136048374	-1	GCAAAATGGAGGGGTCAGAAG	AGG	50.0491697	46.08609839	136049385	1	GCTGTGTGTGCATCTTCTGT	GGG	57.9098566	48.27816912
136048384	-1	ggaaAGATCGGCAAAATGGA	GGG	58.2489275	58.1222058	136049386	1	CTGTGTGTGCATCTTCTGTG	GGG	55.7998059	67.91050893
136048385	-1	aggaaAGATCGGCAAAATGG	AGG	60.3402187	62.03375955	136049402	-1	GGAGTGCTCCCTGAAGACTC	TGG	60.029003	57.78300277
136048388	-1	agaaggaaAGATCGGCAAAA	TGG	69.413125	40.59248995	136049404	1	TGGGGAGTGCCAGAGTCTTC	AGG	59.0153471	28.09812731
136048396	-1	gtgttataagaaggaaaAGAT	CGG	42.4036947	54.55387373	136049405	1	GGGGAGTGCCAGAGTCTTCA	GGG	61.5229704	47.07819994

도면26a

TGFBI 영역의 인트론 7-8에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136049595	-1	GAGGCAGCAGCAGGAGCCAA	AGG	38.1822533	52.5272795	136051323	1	tgtaatcccagctactcagg	agg	19.5880605	69.29358692
136049604	-1	TGCACAAATGAGGCAGCAGC	AGG	31.8231062	43.0854095	136051329	1	cccagctactcaggaggctg	agg	14.1383806	48.05708051
136049614	-1	TCAATCTAGCTGCACAAATG	AGG	64.3519736	59.11133795	136051333	1	gctactcaggaggctgaggt	agg	22.5110217	56.22981803
136049638	-1	CTTGGACCAGAGCAGGTCTT	GGG	61.303056	43.67705905	136051351	1	gtaggagaatcacttgaacc	tgg	21.1949608	51.38830216
136049639	-1	TCTTGGACCAGAGCAGGTCT	TGG	56.5154239	40.29303772	136051352	1	taggagaatcacttgaacct	ggg	27.0569313	59.90750964
136049643	1	ATTGAGCCCAAGACCTGCTC	TGG	61.3301811	46.96896863	136051355	1	gagaatcacttgaacctggg	agg	34.0301098	68.86084952
136049645	-1	TGTTCATCTTGGACCAGAGC	AGG	67.9207593	51.37138274	136051358	-1	tattgcaacttctgcctccc	agg	33.6001233	38.7082697
136049656	-1	GGCAGGTGGTATGTTCATCT	TGG	74.3538361	46.59323026	136051383	-1	ggagtgcagtggcatgatct	ggg	51.712794	43.84135961
136049670	-1	GAGGGTCACCTCATGGCAGG	TGG	53.5025307	59.40396697	136051384	-1	tggagtgcagtggcatgatc	tgg	41.0736354	26.99622447
136049673	1	TGAACATACCACCTGCCATG	AGG	62.8639365	71.27219168	136051394	-1	ttgcccaggctggagtgcag	tgg	5.1046184	59.79572964
136049673	-1	CCTGAGGGTCACCTCATGGC	AGG	63.3401635	53.76675135	136051401	1	catgccactgcactccagcc	tgg	12.9112727	40.93814185
136049677	-1	ATATCCTGAGGGTCACCTCA	TGG	63.910549	57.52080508	136051402	1	atgccactgcactccagcct	ggg	8.5676145	53.76694454
136049684	1	CCTGCCATGAGGTGACCCTC	AGG	64.4974628	55.65944759	136051404	-1	tctagctttgttgcccaggc	tgg	24.968187	38.42191224
136049688	-1	GGCTGCAGTGGATATCCTGA	GGG	71.4815271	65.31636704	136051408	-1	agagtctagctttgttgccc	agg	42.9015252	42.77030245
136049689	-1	TGGCTGCAGTGGATATCCTG	AGG	72.5883472	60.58053993	136051477	-1	tttctacagtttataata	agg	38.815921	32.1336325
136049700	-1	ACCCCAGCCCATGGCTGCAG	TGG	42.5741544	51.35892641	136051494	1	tataaactgtaagaaaaaaa	aGG	28.0087113	43.65128364
136049703	1	CAGGATATCCACTGCAGCCA	TGG	56.3367412	47.73583398	136051506	-1	TTGCAAAAGGGACGAAGTAG	GGG	78.7893248	56.20412706
136049704	1	AGGATATCCACTGCAGCCAT	GGG	67.793356	55.87831222	136051507	-1	TTTGCAAAAGGGACGAAGTA	GGG	81.9461328	44.0671739
136049708	1	TATCCACTGCAGCCATGGGC	TGG	59.9582257	39.41272033	136051508	-1	ATTTGCAAAAGGGACGAAGT	AGG	73.7854739	62.71253482
136049709	1	ATCCACTGCAGCCATGGGCT	GGG	56.074665	27.3255762	136051518	-1	GAAAAGGCAGATTTGCAAAA	GGG	46.3782991	48.88314787
136049709	-1	GACAGGATGACCCCAGCCCA	TGG	46.7623836	51.88417064	136051519	-1	GGAAAAGGCAGATTTGCAAA	AGG	47.015949	53.05337633
136049710	1	TCCACTGCAGCCATGGGCTG	GGG	46.6728977	49.02302508	136051534	-1	GCTGGTTAGTGAGTAGGAAA	AGG	58.6539061	54.19920414
136049726	-1	GTTAGCTGAAGCAACAGGAC	AGG	70.4722081	58.75133749	136051540	-1	GAACCAGCTGGTTAGTGAGT	AGG	72.0555918	56.94455984
136049731	-1	ACACGGTTAGCTGAAGCAAC	AGG	75.3779319	49.90680022	136051548	1	TTTCCTACTCACTAACCAGC	TGG	71.8687868	50.1167304
136049748	-1	TAGTGTGGCTGCTAGAGACA	CGG	53.6615127	67.05608278	136051552	-1	TGTCCTTGCTCTGAACCAGC	TGG	64.423735	56.48564084
136049763	-1	AGTCAGCCCTCAGAGTAGTG	TGG	72.9019219	62.48393357	136051560	1	TAACCAGCTGGTTCAGAGCA	AGG	53.8153354	60.20392874
136049767	1	CTAGCAGCCACACTACTCTG	AGG	67.4430069	65.90303694	136051573	1	CAGAGCAAGGACACTCTGTT	TGG	65.006316	48.58013226
136049768	1	TAGCAGCCACACTACTCTGA	GGG	71.6502493	61.12818072	136051587	-1	TTCCTTCCAGTCTGCAGCGA	TGG	71.9626023	47.31330301
136049793	-1	CTCTCCCAGACAAAAGCTGC	TGG	57.7771617	44.41457805	136051592	1	TTGGTGCCATCGCTGCAGAC	TGG	73.8457029	53.33060084
136049799	1	AGAATCCAGCAGCTTTTGTC	TGG	63.8524457	36.66409955	136051596	1	TGCCATCGCTGCAGACTGGA	AGG	64.5168364	55.10508032
136049800	1	GAATCCAGCAGCTTTTGTCT	GGG	57.5287087	58.64628633	136051602	1	CGCTGCAGACTGGAAGGAAG	AGG	30.8575644	53.95151272
136049808	1	CAGCTTTTGTCTGGGAGAGC	TGG	50.4877087	37.47242775	136051615	-1	AGACTGTTGGGTGTGGGGCA	AGG	41.469064	47.27831877
136049820	1	GGGAGAGCTGGACTGAAGAG	AGG	50.125077	61.35486098	136051620	-1	GCAGGAGACTGTTGGGTGTG	GGG	35.0180981	59.23999012
136049829	1	GGACTGAAGAGAGGCATAGC	TGG	57.4429892	42.61859418	136051621	-1	AGCAGGAGACTGTTGGGTGT	GGG	57.1536248	52.38681598
136049843	1	CATAGCTGGAGACCCATAGC	TGG	72.0351673	49.36602069	136051622	-1	CAGCAGGAGACTGTTGGGTG	TGG	56.7220686	42.10126355

도면26b

136049844	-1	TTCTGGCCAGGGCCAGCTAT	GGG	62.8411147	40.87885309	136051627	-1	GGTAACAGCAGGAGACTGTT	GGG	63.8894601	50.25905801
136049845	-1	TTTCTGGCCAGGGCCAGCTA	TGG	55.7610741	39.02717159	136051628	-1	CGGTAACAGCAGGAGACTGT	TGG	64.249789	58.54312871
136049849	1	TGGAGACCCATAGCTGGCCC	TGG	62.1901589	45.33679524	136051638	-1	GCCAACCTGCCGGTAACAGC	AGG	87.1652273	50.87603306
136049855	-1	ACTCTCCCTGTTTCTGGCCA	GGG	51.5990651	39.33109404	136051640	1	CAACAGTCTCCTGCTGTTAC	CGG	68.665915	43.23498479
136049856	-1	CACTCTCCCTGTTTCTGGCC	AGG	43.8932726	28.36629213	136051644	1	AGTCTCCTGCTGTTACCGGC	AGG	90.0156736	56.16681061
136049860	1	AGCTGGCCCTGGCCAGAAAC	AGG	57.4106565	35.41785926	136051648	1	TCCTGCTGTTACCGGCAGGT	TGG	79.5108596	52.467879
136049861	1	GCTGGCCCTGGCCAGAAACA	GGG	49.2095931	53.69267812	136051648	-1	CTGCCTGCCTGCCAACCTGC	CGG	52.1018087	49.63896672
136049861	-1	CCTTTCACTCTCCCTGTTTC	TGG	50.5420919	8.792040334	136051652	1	GCTGTTACCGGCAGGTTGGC	AGG	80.3397091	43.49682818
136049872	1	CCAGAAACAGGGAGAGTGAA	AGG	43.3350126	55.49891158	136051656	1	TTACCGGCAGGTTGGCAGGC	AGG	65.289946	47.35703069
136049876	1	AAACAGGGAGAGTGAAAGGC	TGG	43.4765457	51.07387594	136051660	1	CGGCAGGTTGGCAGGCAGGC	AGG	29.9322857	45.61706757
136049887	1	GTGAAAGGCTGGAATAGCCA	AGG	57.7608162	63.19274064	136051675	1	CAGGCAGGCGAGAAGCAGCC	AGG	45.8740564	31.73839994
136049893	-1	TATTAGCCTTGCTCTGGCCT	TGG	57.1174775	42.05127595	136051676	1	AGGCAGGCGAGAAGCAGCCA	GGG	41.523303	50.81575896
136049898	1	GAATAGCCAAGGCCAGAGCA	AGG	30.5091118	59.73257204	136051680	1	AGGCGAGAAGCAGCCAGGGC	TGG	41.1053501	44.56826861
136049899	-1	TCTACCTATTAGCCTTGCTC	TGG	74.0274021	47.58999183	136051682	-1	ACTGGACACACCACAGCCC	TGG	48.9122282	47.25333011
136049906	1	AAGGCCAGAGCAAGGCTAAT	AGG	66.5819764	33.23070148	136051683	1	CGAGAAGCAGCCAGGGCTGG	TGG	32.2499322	54.58963899
136049925	1	TAGGTAGAGCAACAGCTTAC	AGG	78.1133581	35.06683404	136051700	-1	CTGGAAACTAGTCTTCAAAC	TGG	68.5514244	51.94219795
136049930	1	AGAGCAACAGCTTACAGGTG	TGG	68.0477835	55.1788761	136051717	1	TGAAGACTAGTTTCCAGCCC	TGG	66.3656299	43.71605659
136049931	1	GAGCAACAGCTTACAGGTGT	GGG	72.0741442	53.79107225	136051719	-1	AGGGTGAGCAGGGCCAGGGC	TGG	27.1389451	40.73986224
136049932	1	AGCAACAGCTTACAGGTGTG	GGG	60.4367424	56.85676174	136051723	-1	TTGGAGGGTGAGCAGGGCCA	GGG	37.4558081	49.00897214
136049933	1	GCAACAGCTTACAGGTGTGG	GGG	67.2846757	66.35608497	136051724	-1	CTTGGAGGGTGAGCAGGGCC	AGG	28.1314635	32.61940747
136049936	1	ACAGCTTACAGGTGTGGGGG	TGG	52.2698228	50.29930641	136051729	-1	GGCCACTTGGAGGGTGAGCA	GGG	53.3182942	54.73519269
136049946	1	GGTGTGGGGGTGGCAGATAC	TGG	54.2631893	43.60588468	136051730	-1	GGGCCACTTGGAGGGTGAGC	AGG	52.2189282	34.48274079
136049960	1	AGATACTGGCACCCTTGAAA	TGG	69.3160086	39.72167687	136051738	1	GGCCCTGCTCACCCTCCAAG	TGG	53.0295578	57.97797645
136049960	-1	GCATGAGGAATCCATTTCAA	GGG	54.2950918	59.11454942	136051738	-1	ACCTGCCAGGGCCACTTGGA	GGG	59.0673918	57.1413853
136049961	-1	GGCATGAGGAATCCATTTCA	AGG	58.7074595	48.12763036	136051739	-1	AACCTGCCAGGGCCACTTGG	AGG	56.9572739	47.64530257
136049975	-1	AATAGTGAAGCGTGGGCATG	AGG	74.5295499	55.83704526	136051742	-1	AGGAACCTGCCAGGGCCACT	TGG	50.6237405	47.06344108
136049982	-1	AGAGAAGAATAGTGAAGCGT	GGG	68.9489004	59.12030565	136051744	1	GCTCACCCTCCAAGTGGCCC	TGG	56.3407034	37.51191535
136049983	-1	CAGAGAAGAATAGTGAAGCG	TGG	63.213676	61.37029167	136051748	1	ACCCTCCAAGTGGCCCTGGC	AGG	51.2807655	41.50148211
136049997	1	CGCTTCACTATTCTTCTCTG	TGG	57.2062475	60.02706696	136051750	-1	TGTGGTAGAGGAAACCTGCCA	GGG	65.1603097	65.13401688
136050002	1	CACTATTCTTCTCTGTGGCT	AGG	47.6279154	42.29174693	136051751	-1	ATGTGGTAGAGGAAACCTGCC	AGG	66.3009631	57.58389087
136050003	1	ACTATTCTTCTCTGTGGCTA	GGG	52.716064	40.0437521	136051762	-1	TGAAGTCCACGATGTGGTAG	AGG	76.4845947	55.45714688
136050004	1	CTATTCTTCTCTGTGGCTAG	GGG	62.640367	50.66273125	136051767	1	CAGGTTCCTCTACCACATCG	TGG	82.1049463	68.83137582
136050012	1	CTCTGTGGCTAGGGGATTTA	TGG	66.1814412	8.761537509	136051768	-1	GGAAGGTGAAGTCCACGATG	TGG	74.2989537	67.83857404
136050029	-1	CTGGTTTTTAACTGTAATTT	TGG	43.2431526	34.01593959	136051785	-1	TTGAGCTTCTTAGAGAAGGA	AGG	46.5589126	60.76288536
136050047	1	TACAGTTAAAAACCAGCCAT	Agg	60.4554427	61.2827647	136051789	-1	GGGATTGAGCTTCTTAGAGA	AGG	56.0721062	51.91729849
136050048	-1	cactgtgcctggccTATGGC	TGG	40.1345656	40.79388691	136051805	1	TCTAAGAAGCTCAATCCCCA	AGG	70.1007475	65.7697145
136050052	1	TTAAAAACCAGCCATAggcc	agg	67.7571334	57.42800866	136051809	-1	CCTATGGGAATGAGGCCTTG	GGG	57.2017655	70.84729873

도면26c

136050052	-1 gagtcactgtgcctggccTA	TGG	40.6660212	49.63397913	136051810	-1 GCCTATGGGAATGAGGCCTT	GGG	57.3909223	37.03818393
136050059	-1 aaggcgtgagtcactgtgcc	tgg	23.3123177	45.5404654	136051811	-1 GGCCTATGGGAATGAGGCCT	TGG	59.3640803	30.61192506
136050078	-1 tcccaaagtgctgatattaa	agg	56.3748086	27.73994001	136051817	-1 TGAGAAGGCCTATGGGAATG	AGG	51.0899659	63.3464638
136050087	1 cgcctttaatatcagcactt	tgg	68.7722241	39.06889227	136051820	1 CCCCAAGGCCTCATTCCCAT	AGG	58.7192913	63.55114397
136050088	1 gccttaatatcagcacttt	ggg	43.26114235	26.93334866	136051824	-1 AAAAGGGTGAGAAGGCCTAT	GGG	62.4866538	57.01131555
136050091	1 tttaatatcagcactttggg	agg	41.8400441	61.90266264	136051825	-1 AAAAAGGGTGAGAAGGCCTA	TGG	55.8915753	50.11448489
136050097	1 atcagcacttttggaggaca	agg	39.219238	56.06315891	136051832	-1 GGGAAAGAAAAAGGGTGAGA	AGG	36.0311838	52.16290124
136050100	1 agcactttgggaggacaagg	tgg	23.8723601	63.37028538	136051840	-1 CAGCCAGAGGGAAAGAAAAA	GGG	23.9612376	49.20239983
136050101	1 gcactttgggaggacaaggt	ggg	52.850451	60.49582719	136051841	-1 TCAGCCAGAGGGAAAGAAAA	AGG	23.2978036	41.58118833
136050104	1 ctttgggaggacaaggtggg	cgg	36.1523026	63.51311474	136051848	1 TCACCCTTTTCTTCCCTC	TGG	30.7401687	44.10892781
136050120	1 tgggcggatcacctgagatc	tgg	78.5766166	44.72716171	136051852	-1 GCTGGCCACATTCAGCCAGA	GGG	43.8791561	64.28273093
136050120	-1 ggtctcaaattccagatctc	agg	58.3876959	47.29699212	136051853	-1 TGCTGGCCACATTCAGCCAG	AGG	57.8801855	58.3266394
136050138	1 tctggaatttgagaccagcc	tgg	58.7748332	59.18384622	136051858	1 TCTTTCCCTCTGGCTGAATG	TGG	40.9162183	52.29440754
136050141	-1 tttcgccatgttggccaggc	tgg	20.0231853	34.93973231	136051867	1 CTGGCTGAATGTGGCCAGCA	CGG	46.6769385	49.68503028
136050145	-1 gggtttccgccatgttggcc	agg	18.8261195	43.88503787	136051868	1 TGGCTGAATGTGGCCAGCAC	GGG	57.1802056	47.10869864
136050147	1 tgagaccagcctggccaaca	tgg	13.4026917	56.65583935	136051870	-1 ATGGCCTTGGAAGCCCGTGC	TGG	76.6709253	51.54587384
136050150	-1 gagatgggtttccgccatgt	tgg	45.9992539	55.79446199	136051877	1 GTGGCCAGCACGGGCTTCCA	AGG	49.0332741	49.03363162
136050164	-1 ttgtattttagtagagatg	ggg	4.4983703	56.98051011	136051883	-1 TGCAGACGAGTTGATGGCCT	TGG	74.1314865	45.82082378
136050165	-1 tttgtattttagtagagat	ggg	4.8255226	41.40365262	136051889	-1 GGCTGCTGCAGACGAGTTGA	TGG	85.5012433	42.2581364
136050166	-1 tttgtattttagtagaga	tgg	3.3291821	42.96266536	136051910	-1 CTGAGGCCCTGCAAGGCATG	GGG	55.5837819	49.8620627
136050186	1 ctaaaaatacaaaaattagc	tgg	11.4956002	43.21032226	136051911	-1 TCTGAGGCCCTGCAAGGCAT	GGG	37.6042981	40.90436539
136050187	1 taaaaatacaaaaattagct	ggg	15.9611738	51.6890736	136051912	-1 CTCTGAGGCCCTGCAAGGCA	TGG	32.2819388	37.4984338
136050192	1 atacaaaaattagctgggca	tgg	34.880395	52.90065418	136051914	1 GCAGCAGCCCCATGCCTTGC	AGG	54.887378	19.27044056
136050195	1 caaaaattagctgggcatgg	tgg	18.7404721	65.41144359	136051915	1 CAGCAGCCCCATGCCTTGCA	GGG	36.1355796	42.61721071
136050198	1 aaattagctgggcatggtgg	tgg	34.6475109	39.85286628	136051917	-1 GGAAGCTCTGAGGCCCTGCA	AGG	44.3265602	55.24826527
136050199	1 aattagctgggcatggtggt	ggg	44.0183182	53.73678447	136051927	-1 ATAGGCAGGAGGAAGCTCTG	AGG	44.7092563	77.22709387
136050213	-1 ccctgagtaactgggattac	agg	38.6891071	31.23851451	136051938	-1 ACCACACTGTCATAGGCAGG	AGG	62.0894802	65.93415278
136050221	-1 gcctcagcccctgagtaact	ggg	64.6185368	47.5174161	136051941	-1 AAAACCACACTGTCATAGGC	AGG	68.3650731	59.40272507
136050222	-1 tgcctcagcccctgagtaac	tgg	68.5059192	24.88677267	136051945	-1 AACCAAAACCACACTGTCAT	AGG	60.8671131	57.19629212
136050223	1 acctgtaatcccagttactc	agg	53.0664115	37.56470846	136051948	1 TCCTCCTGCCTATGACAGTG	TGG	61.6771561	62.73154691
136050224	1 cctgtaatcccagttactca	ggg	59.1152278	59.49832499	136051954	1 TGCCTATGACAGTGTGGTTT	TGG	59.2834118	29.74050989
136050225	1 ctgtaatcccagttactcag	ggg	45.6363103	70.72862886	136051967	1 GTGGTTTTGGTTCCCACACT	TGG	65.2139509	34.30062681
136050231	1 tcccagttactcagggggctg	agg	53.016435	51.13369195	136051968	1 TGGTTTTGGTTCCCACACTT	GGG	63.2498223	50.41957511
136050235	1 agttactcagggggctgaggc	agg	45.8597274	48.6909372	136051968	-1 TTCAATCTGATCCCAAGTGT	GGG	68.8651984	58.23482926
136050251	-1 ctccacctcctggttcaag	tgg	40.752243	49.97019012	136051969	-1 TTTCAATCTGATCCCAAGTG	TGG	58.8699063	63.43645936
136050254	1 caggagaaccacttgaaccc	agg	38.1083891	57.91361899	136051993	1 CAGATTGAAACTCGCCTCCG	TGG	94.1892465	61.93537522
136050257	1 gagaaccacttgaacccagg	agg	44.895941	72.40845417	136051996	-1 GTCCCATATTCTCACCACGG	AGG	87.2037121	74.98122045

도면26d

136050260	1 aaccacttgaacccaggagg	tgg	32.2856973	55.25526531	136051999	-1 TATGTCCCATATTCTCACCA	CGG	63.9168333	69.40342906
136050260	-1 cactgcaacctccacctcct	ggg	20.188631	44.04421961	136052004	1 TCGCCTCCGTGGTGAGAATA	TGG	82.3313019	31.66629253
136050261	-1 tcactgcaacctccacctcc	tgg	19.3177747	35.0682598	136052005	1 CGCCTCCGTGGTGAGAATAT	GGG	87.553768	41.17086602
136050263	1 cacttgaacccaggaggtgg	agg	34.7294773	55.35348015	136052019	1 GAATATGGGACATAGAGCCT	CGG	68.836728	65.82810572
136050285	-1 ggagtgcagtggtgcaagct	tgg	55.5634703	40.52689632	136052025	-1 GCTGCTCACCAAGGTCACCG	AGG	28.690377	72.89087982
136050296	-1 tcacccaggctggagtgcag	tgg	4.0931349	60.93409137	136052028	1 ACATAGAGCCTCGGTGACCT	TGG	81.1929535	54.46210436
136050303	1 tgcaccactgcactccagcc	tgg	12.7295415	34.28860438	136052034	-1 GCCTGGACTGCTGCTCACCA	AGG	50.7020749	54.27568517
136050304	1 gcaccactgcactccagcct	ggg	7.0768325	50.05805477	136052044	1 ACCTTGGTGAGCAGCAGTCC	AGG	37.4416698	45.64060212
136050306	-1 tgtcgctgtgtcacccaggc	tgg	27.2065816	42.03441235	136052051	-1 cccAGGCTGAGCAGGTGGCC	TGG	39.2851497	38.88608139
136050310	-1 ggagtgtcgctgtgtcaccc	agg	44.6327091	53.36759054	136052056	-1 ccaacccAGGCTGAGCAGG	TGG	35.7415579	48.29812817
136050331	-1 ttttttttttttctgaga	cgg	25.587634	44.19018032	136052059	-1 ccccaacccAGGCTGAGC	AGG	39.6560409	39.76007272
136050385	-1 GGGCATGACGAAATCTGAAA	TGG	65.1262853	45.96691146	136052061	1 TCCAGGCCACCTGCTCAGCC	Tgg	45.6441814	28.7443447
136050405	-1 ACTTAGCAGCTCATTGAGGA	GGG	62.6544469	62.79612315	136052062	1 CCAGGCCACCTGCTCAGCCT	ggg	26.3322393	39.51289452
136050406	-1 AACTTAGCAGCTCATTGAGG	AGG	67.8111653	56.68433988	136052063	1 CAGGCCACCTGCTCAGCCTg	ggg	39.7806816	52.78455623
136050409	-1 CCTAACTTAGCAGCTCATTG	AGG	75.0727066	63.34715481	136052067	1 CCACCTGCTCAGCCTggggt	tgg	41.2179726	22.22179756
136050420	1 CCTCAATGAGCTGCTAAGTT	AGG	76.2364155	43.44549431	136052068	1 CACCTGCTCAGCCTgggggtt	ggg	46.6478781	23.48402633
136050444	1 AGTGCATTGATTATTGCTGC	AGG	74.360624	51.35603841	136052068	-1 GAGGAGccccccccaacccc	AGG	41.4918294	42.10255857
136050449	1 ATTGATTATTGCTGCAGGAG	AGG	51.4892076	57.94598807	136052069	1 ACCTGCTCAGCCTgggggttg	ggg	44.0904862	20.53534549
136050450	1 TTGATTATTGCTGCAGGAGA	GGG	47.2357105	50.93278527	136052070	1 CCTGCTCAGCCTgggggttgg	ggg	41.2197143	24.15332967
136050454	1 TTATTGCTGCAGGAGAGGGA	AGG	41.3248797	60.88651894	136052071	1 CTGCTCAGCCTgggggttggg	ggg	38.8826858	27.40191872
136050458	1 TGCTGCAGGAGAGGGAAGGA	AGG	26.1159459	47.67120366	136052072	1 TGCTCAGCCTgggggttgggg	ggg	35.1487156	28.96875417
136050490	1 GTTTTCACATGTTTTCCTTT	TGG	26.3929298	30.45149788	136052073	1 GCTCAGCCTgggggttgggggg	ggg	33.4885047	33.30388365
136050494	-1 CCTCCTTTCTCATCTCCAAA	AGG	41.1040957	55.74396715	136052087	-1 GCAAGGACCAGTCAAGGAGG	AGG	54.6731915	56.44132731
136050502	1 TTTCCTTTGGAGATGAGAA	AGG	26.6037411	51.0304269	136052090	-1 AATGCAAGGACCAGTCAAGG	AGG	68.2047211	66.71185933
136050505	1 CCTTTGGAGATGAGAAAGG	AGG	38.6273569	58.83153853	136052091	1 gggggCTCCTCCTTGAC	TGG	59.107962	33.04597172
136050523	-1 AAAGGGGCAGGGTAGGGGGA	AGG	37.3734832	52.41931148	136052093	-1 GCAAATGCAAGGACCAGTCA	AGG	65.9166093	58.4687603
136050527	-1 GTAGAAAGGGGCAGGGTAGG	GGG	39.9158892	40.62386855	136052104	-1 GCTGGATGGAGGCAAATGCA	AGG	52.2328654	59.35839674
136050528	-1 AGTAGAAAGGGGCAGGGTAG	GGG	43.3983823	42.02718906	136052115	-1 AGCCCAGACAGGCTGGATGG	AGG	31.5892358	57.63355707
136050529	-1 GAGTAGAAAGGGGCAGGGTA	GGG	29.3473181	45.60354592	136052118	-1 GAGAGCCCAGACAGGCTGGA	TGG	43.3924625	53.76890339
136050530	-1 GGAGTAGAAAGGGGCAGGGT	AGG	26.4290707	46.79539495	136052122	-1 CTCGGAGAGCCCAGACAGGC	TGG	55.5832228	46.62395969
136050534	-1 TCCTGGAGTAGAAAGGGGCA	GGG	41.2990891	56.6554788	136052123	1 TTGCCTCCATCCAGCCTGTC	TGG	58.5071566	19.40423092
136050535	-1 GTCCTGGAGTAGAAAGGGGC	AGG	49.4343058	41.80618005	136052124	1 TGCCTCCATCCAGCCTGTCT	GGG	51.3368731	44.04344864
136050539	-1 AGAGGTCCTGGAGTAGAAAG	GGG	54.7721113	63.11933582	136052126	-1 TTGCCTCGGAGAGCCCAGAC	AGG	60.1186008	55.37841255
136050540	-1 CAGAGGTCCTGGAGTAGAAA	GGG	56.3702705	42.11596029	136052134	1 CAGCCTGTCTGGGCTCTCCG	AGG	56.7689329	61.49170664
136050541	-1 TCAGAGGTCCTGGAGTAGAA	AGG	60.5584609	47.95319393	136052140	1 GTCTGGGCTCTCCGAGGCAA	TGG	73.018487	44.60366051
136050544	1 ACCCTGCCCCTTTCTACTCC	AGG	58.7613265	45.64214826	136052140	-1 CCTGCTGGTCTCCATTGCCT	CGG	58.6065313	56.62567179
136050551	-1 TCATGGCCTTTCAGAGGTCC	TGG	54.6693736	44.90575803	136052151	1 CCGAGGCAATGGAGACCAGC	AGG	68.1758702	50.49946031

도면26e

136050556	1	TCTACTCCAGGACCTCTGAA	AGG	58.5554288	62.99820124	136052155	-1	TGACCCATCGTGACTCCTGC	TGG	71.0656443	46.08830708
136050557	-1	TTGTGCTCATGGCCTTTCAG	AGG	59.8354748	54.90811847	136052162	1	GAGACCAGCAGGAGTCACGA	TGG	72.1402276	63.9964447
136050568	-1	AGGCAGCAGCTTTGTGCTCA	TGG	55.9268355	40.36435122	136052163	1	AGACCAGCAGGAGTCACGAT	GGG	81.7047812	68.02388611
136050588	-1	CCCTGCATTTCAGGGGACTC	AGG	55.8330192	54.07668251	136052168	1	AGCAGGAGTCACGATGGGTC	AGG	78.4169355	52.59793095
136050595	-1	GGGCGTACCCTGCATTTCAG	GGG	79.9979114	62.97963699	136052180	1	GATGGGTCAGGAGCCCCCTT	TGG	72.7720787	34.05358384
136050596	-1	GGGGCGTACCCTGCATTTCA	GGG	74.9067781	40.67380995	136052181	1	ATGGGTCAGGAGCCCCCTTT	GGG	75.6855443	37.02511499
136050597	-1	TGGGGCGTACCCTGCATTTC	AGG	79.818065	14.50856825	136052182	-1	GCAGGGCTGAGGCCCAAAGG	GGG	47.4578429	51.50245389
136050598	1	GCCTGAGTCCCCTGAAATGC	AGG	59.256512	45.32343401	136052183	-1	GGCAGGGCTGAGGCCCAAAG	GGG	52.3620305	49.04969792
136050599	1	CCTGAGTCCCCTGAAATGCA	GGG	54.8756697	63.87463945	136052184	-1	GGGCAGGGCTGAGGCCCAAA	GGG	33.3889769	37.70875111
136050610	1	TGAAATGCAGGGTACGCCCC	AGG	93.0238013	55.61862311	136052185	-1	AGGGCAGGGCTGAGGCCCAA	AGG	32.6304854	42.62687706
136050615	-1	TGGGGTACATCAGAGACCTG	GGG	57.345416	66.82901352	136052193	-1	TAGGGGGCAGGGCAGGGCTG	AGG	19.8311749	30.74905048
136050616	-1	GTGGGGTACATCAGAGACCT	GGG	62.6047942	56.75252816	136052199	-1	CTACTTTAGGGGGCAGGGCA	GGG	49.6179109	42.71733657
136050617	-1	GGTGGGGTACATCAGAGACC	TGG	62.3633427	44.47122242	136052200	-1	GCTACTTTAGGGGGCAGGGC	AGG	56.1682398	32.35932769
136050633	-1	TTGAGAGGAAAAGTGTGGTG	GGG	51.3294764	67.82434503	136052204	-1	AAGTGCTACTTTAGGGGGCA	GGG	68.175508	57.4985893
136050634	-1	TTTGAGAGGAAAAGTGTGGT	GGG	51.7847608	56.19738219	136052205	-1	CAAGTGCTACTTTAGGGGGC	AGG	80.6359205	42.52268941
136050635	-1	GTTTGAGAGGAAAAGTGTGG	TGG	49.3228528	60.43695482	136052209	-1	TATCCAAGTGCTACTTTAGG	GGG	71.0766676	55.86501913
136050638	-1	TATGTTTGAGAGGAAAAGTG	TGG	44.4103444	75.88992388	136052210	-1	TTATCCAAGTGCTACTTTAG	GGG	66.3999839	52.10834317
136050648	-1	GATCCTGGAATATGTTTGAG	AGG	64.0990886	63.65046195	136052211	-1	CTTATCCAAGTGCTACTTTA	GGG	65.0607146	24.79231878
136050656	1	TTTCCTCTCAAACATATTCC	AGG	53.5216249	32.72706134	136052212	-1	GCTTATCCAAGTGCTACTTT	AGG	71.3569413	36.03354475
136050663	-1	CAAAAGAAATCAAGTGATCC	TGG	55.8411976	46.13921429	136052217	1	CTGCCCCCTAAAGTAGCACT	TGG	80.8502121	51.65737685
136050698	-1	ATATAGCACATTGACACGGT	GGG	88.9969688	57.35472335	136052252	1	ATTATTATACTTACTATTTA	TGG	20.0178216	5.720710385
136050699	-1	TATATAGCACATTGACACGG	TGG	87.8584365	60.09777168	136052253	1	TTATTATACTTACTATTTAT	GGG	27.5964158	25.4104409
136050702	-1	TTTTATATAGCACATTGACA	CGG	29.9649023	71.22044578	136052258	1	ATACTTACTATTTATGGGTG	TGG	63.7772947	40.72057631
136050745	-1	TTTAAATGTATAGATGTATA	GGG	27.1209894	50.34010622	136052265	1	CTATTTATGGGTGTGGTGAA	TGG	59.8852348	45.83560701
136050746	-1	CTTTAAATGTATAGATGTAT	AGG	53.1275952	36.37330787	136052266	1	TATTTATGGGTGTGGTGAAT	GGG	58.7510228	33.03223884
136050775	-1	CCCATCCCTGCACAGATAGA	AGG	59.9100897	49.96356799	136052270	1	TATGGGTGTGGTGAATGGGA	TGG	47.9446893	50.9690758
136050780	1	TGTTCTCCTTCTATCTGTGC	AGG	61.7951857	44.99439453	136052276	1	TGTGGTGAATGGGATGGCAA	AGG	54.017878	58.19071608
136050781	1	GTTCTCCTTCTATCTGTGCA	GGG	61.1417233	58.22781923	136052288	-1	GTTTGGTGATCAGTAAGACT	TGG	71.8062837	55.93907355
136050785	1	TCCTTCTATCTGTGCAGGGA	TGG	51.9941567	43.98981438	136052305	-1	CCAGGATATATCTTAAGGTT	TGG	70.4252516	40.69044054
136050786	1	CCTTCTATCTGTGCAGGGAT	GGG	64.6824019	51.33397263	136052310	-1	AGCTGCCAGGATATATCTTA	AGG	69.9317752	36.8938937
136050791	1	TATCTGTGCAGGGATGGGAA	AGG	47.9431362	56.44047338	136052316	1	CCAAACCTTAAGATATATCC	TGG	73.8727106	46.97120721
136050792	1	ATCTGTGCAGGGATGGGAAA	GGG	45.1934453	52.1524721	136052323	-1	CCAAGGGTCTACTAGCTGCC	AGG	80.2914031	53.68829852
136050815	1	CATATTTCTGAAAGCACAGA	TGG	41.6917023	49.45811855	136052334	1	CCTGGCAGCTAGTAGACCCT	TGG	72.521895	48.44128512
136050816	1	ATATTTCTGAAAGCACAGAT	GGG	44.0286722	60.30148981	136052335	1	CTGGCAGCTAGTAGACCCTT	GGG	72.9582427	51.85418728
136050823	1	TGAAAGCACAGATGGGAAGA	CGG	40.0153143	53.09567708	136052339	-1	TTTCTGTTCATTTAGCCCAA	GGG	66.8686374	54.05300348
136050824	1	GAAAGCACAGATGGGAAGAC	GGG	45.8421679	55.47444349	136052340	-1	TTTTCTGTTCATTTAGCCCA	AGG	57.9684464	47.86587315
136050842	1	ACGGGATTTGTTCCGTGTCC	AGG	90.7846241	46.92771434	136052355	1	GGGCTAAATGAACAGAAAAC	TGG	44.9376672	42.74517927

도면26f

136050843	-1 gtacCATAATCACCTGGACA	CGG	76.5033692	70.7838655	136052424	-1 ATAAAAATGTAAACTGTAGT	AGG	24.3294145	45.59609513
136050849	-1 atagaggtacCATAATCACC	TGG	83.5547271	64.51126165	136052440	1 TACAGTTTACATTTTTATAA	AGG	30.6477514	36.1642489
136050851	1 GTTCCGTGTCCAGGTGATTA	TGg	80.5337609	36.74047863	136052465	1 AGTAGATTTCTAAAATCCCG	TGG	67.3187331	65.71384757
136050865	-1 agtgccggccaggcgcatag	agg	90.5185275	57.85972511	136052469	1 GATTTCTAAAATCCCGTGGT	AGG	87.8203952	59.42111769
136050868	1 TTATGgtacctctatgcgcc	tgg	93.3127325	48.63044254	136052470	-1 AACTCAAGAGAGCCTACCAC	GGG	82.6874307	60.53591572
136050872	1 Ggtacctatgcgcctggc	cgg	86.2540123	52.51946851	136052471	-1 AAACTCAAGAGAGCCTACCA	CGG	71.7856177	62.82331376
136050875	-1 ctctgtcccaagtgccggcc	agg	50.5335317	32.4554822	136052503	-1 ttattTGTAGCTGAACTTCA	GGG	51.4383199	44.24765064
136050878	1 tctatgcgcctggccggcac	tgg	87.82914	28.64526301	136052504	-1 cttattTGTAGCTGAACTTC	AGG	57.702105	24.99045855
136050879	1 ctatgcgcctggccggcact	ggg	86.9192175	35.34335853	136052556	1 tgagcatttacttgttgtc	agg	60.8972827	44.57083542
136050880	1 tatgcgcctggccggcactg	ggg	80.9840256	57.04004842	136052568	-1 aacctaaagcactcggcacg	ggg	94.3488702	62.14376293
136050880	-1 atggcctctgtccccagtgc	cgg	47.3508579	46.17874458	136052569	-1 gaacctaaagcactcggcac	ggg	87.5329883	49.69756001
136050887	1 ctggccggcactgggacag	agg	41.4557274	54.47510743	136052570	-1 tgaacctaaagcactcggca	cgg	84.129296	58.89637137
136050899	-1 ctgtgctgttcatttttca	tgg	42.330796	26.97521916	136052575	-1 aattctgaacctaaagcact	cgg	56.7595877	62.9368108
136050922	-1 cttaagtttcttggaggcaa	agg	54.8118896	48.25374844	136052577	1 ggcccgtgccgagtgcttt	agg	83.7968972	39.00442164
136050928	-1 ctaggtcttaagtttcttgg	agg	57.047969	46.83494043	136052607	-1 catcctcagggctgctgtg	ggg	29.5942079	69.21074772
136050931	-1 ctactaggtcttaagtttct	tgg	61.0727857	20.28005662	136052608	-1 tcatctcctagggctgctgt	ggg	48.106182	53.01293704
136050946	-1 taaagcctgccatttctact	agg	62.3963075	49.1899767	136052609	-1 ttcatctcctagggctgctg	tgg	49.0936218	44.05105488
136050948	1 aacttaagacctagtagaaa	tgg	51.3233876	36.94275705	136052613	1 gtcatcccacagcagccct	agg	38.0060992	59.00948334
136050952	1 taagacctagtagaaatggc	agg	68.539426	59.00726374	136052618	-1 agaattgcattcatctccta	ggg	58.2976415	48.86292701
136050964	1 gaaatggcaggctttaaaac	agg	51.1721113	42.32054968	136052619	-1 aagaattgcattcatctcct	agg	51.9480395	52.3469393
136050971	1 caggctttaaaacaggttgt	tgg	62.8458604	44.05483795	136052646	-1 caacttcctttatcagtcaag	tgg	67.9479749	60.45362334
136050972	1 aggctttaaaacaggttgtt	ggg	61.6321419	38.20817716	136052651	1 ttatgtccacttgactgata	agg	72.2617439	38.67456527
136050983	1 caggttgtttgggatctgatt	tgg	72.5625586	34.79782898	136052660	1 cttgactgataaggaagttg	agg	56.6305524	57.37270481
136051020	1 gagatactcacagcacaaaa	tgg	55.1383933	36.7449887	136052670	1 aaggaagttgaggttcaaag	agg	25.3054664	69.97710331
136051021	1 agatactcacagcacaaaat	ggg	49.7798084	31.54485624	136052688	1 agaggctaaatgactctccc	agg	66.6916677	48.66661371
136051022	1 gatactcacagcacaaaatg	ggg	57.8788619	61.74025532	136052689	1 gaggctaaatgactctccca	ggg	63.5758388	66.06400482
136051029	1 acagcacaaaatgggggaatg	agg	52.9951985	58.6159816	136052694	-1 ctttccagctgtgggaccct	ggg	50.6930295	46.51676251
136051030	1 cagcacaaaatgggggaatga	ggg	50.7633442	57.52658185	136052695	-1 actttccagctgtgggaccc	tgg	53.304759	32.84372579
136051033	1 cacaaaatgggggaatgaggg	cgg	42.9183407	55.9243137	136052701	1 ctctcccagggtcccacagc	tgg	23.4872286	42.36714483
136051034	1 acaaaatgggggaatgagggc	ggg	50.1857492	51.57608032	136052702	-1 tgtggccactttccagctgt	ggg	56.7837666	42.25968348
136051040	1 tgggggaatgagggcgggcat	tgg	66.8942379	36.21653873	136052703	-1 ctgtggccactttccagctg	tgg	46.2161774	44.34405122
136051041	1 gggggaatgagggcgggcatt	ggg	74.2367402	35.95173523	136052708	1 agggtccacagctggaaag	tgg	44.691444	56.66562546
136051059	1 ttgggacacacatagcctta	agg	74.9541117	42.66028505	136052715	1 cacagctggaaagtggccac	agg	53.8524275	44.03308804
136051060	1 tgggacacacatagccttaa	ggg	69.0607267	46.97245885	136052716	1 acagctggaaagtggccaca	ggg	49.1695552	64.33693874
136051061	1 gggacacacatagccttaag	ggg	75.4432864	55.61192554	136052720	-1 gaaaaccagctgggccctg	tgg	43.8877	64.95955753
136051063	-1 AAaagccttgggccccttа	agg	74.0864257	31.92570821	136052726	1 agtggccacagggcccagc	tgg	38.8522666	47.72623886
136051069	1 catagccttaagggcccaa	agg	80.4225233	60.74580286	136052728	-1 CTGCCCTAgaaaaccagctg	ggg	57.7740142	61.47435414

도면26g

136051073	-1 ATACAGTTCTAAagccttt	ggg	52.7154145	38.80758765	136052729	-1 GCTGCCCTAgaaaaccagct	ggg	63.9847884	52.80986897
136051074	-1 AATACAGTTCTAAagcctt	tgg	36.0020975	39.89467826	136052730	-1 TGCTGCCCTAgaaaaccagc	tgg	64.2105882	41.60247605
136051097	-1 GTGCAAATCATGTTTTAATA	GGG	43.6915858	34.11260205	136052735	1 agggccccagctggttttcT	AGG	55.1269545	22.60498417
136051098	-1 TGTGCAAATCATGTTTTAAT	AGG	38.6739427	23.23947359	136052736	1 gggccccagctggttttcTA	GGG	67.0302599	45.97740626
136051129	1 ACAGAGCACATTCTTTGCTT	TGG	51.4856663	41.50480048	136052743	1 agctggttttcTAGGGCAGC	AGG	55.5885289	42.45640916
136051144	-1 gccTATAGTAAGGAGTTCTG	AGG	70.1844956	69.40981345	136052750	1 tttcTAGGGCAGCAGGCAGA	AGG	33.3227824	55.95147239
136051154	1 ACCTCAGAACTCCTTACTAT	Agg	76.6489163	54.66849406	136052755	1 AGGGCAGCAGGCAGAAGGCG	AGG	36.6035209	53.20774372
136051154	-1 accatgcccggccTATAGTA	AGG	90.6829164	40.86323823	136052758	1 GCAGCAGGCAGAAGGCGAGG	AGG	32.0537538	58.4737044
136051158	1 CAGAACTCCTTACTATAggc	cgg	82.5944878	58.01487335	136052764	1 GGCAGAAGGCGAGGAGGATC	TGG	52.1523267	26.94630622
136051159	1 AGAACTCCTTACTATAggcc	ggg	80.8075857	55.65311867	136052765	1 GCAGAAGGCGAGGAGGATCT	GGG	57.9654236	46.42293217
136051164	1 TCCTTACTATAggccggga	tgg	88.115525	53.43856228	136052773	1 CGAGGAGGATCTGGGCCCTG	TGG	43.0028408	62.2152068
136051166	-1 gctgggattataccatgcc	cgg	74.9999663	57.12268183	136052777	-1 GATGAGGCTGGGGCACCACA	GGG	55.6715461	56.5268138
136051183	-1 ccttggcttcccaaagtgct	ggg	8.7629164	46.96332606	136052778	-1 AGATGAGGCTGGGGCACCAC	AGG	53.4304218	40.57758081
136051184	1 tggttataatcccagcactt	tgg	43.0308896	49.98026128	136052787	-1 AGGACCCTCAGATGAGGCTG	GGG	48.0741719	56.48685124
136051184	-1 gccttggcttcccaaagtgc	tgg	13.4275346	31.95765167	136052788	-1 GAGGACCCTCAGATGAGGCT	GGG	62.8927604	53.91590559
136051185	1 ggttataatcccagcacttt	ggg	34.3427096	26.27820261	136052789	-1 TGAGGACCCTCAGATGAGGC	TGG	60.1171738	47.1161294
136051194	1 cccagcactttgggaagcca	agg	19.544196	55.34467456	136052793	1 TGGTGCCCCAGCCTCATCTG	AGG	49.668884	51.53432834
136051197	1 agcactttgggaagccaagg	cgg	19.2284534	62.15288804	136052793	-1 CAGATGAGGACCCTCAGATG	AGG	63.7848467	59.46617353
136051198	1 gcactttgggaagccaaggc	ggg	18.0832994	56.99901939	136052794	1 GGTGCCCCAGCCTCATCTGA	GGG	58.2216803	52.53947273
136051200	-1 ctcaagtgatctgcccgcct	tgg	50.9439976	40.77471474	136052807	-1 GGATCCTGTTCTCTCAGATG	AGG	55.6959056	66.40342326
136051212	1 caaggcgggcagatcacttg	agg	81.6395567	61.40968341	136052814	1 GGGTCCTCATCTGAGAGAAC	AGG	64.8017529	52.93932041
136051235	1 ctgagagttcaagaccagcc	tgg	57.7095134	58.2529386	136052828	-1 TGCAGCCTGCCCATGCTGTG	AGG	50.4342531	60.99000609
136051238	-1 ttttaccatgttggccaggc	tgg	23.4263149	31.59774915	136052829	1 AGAACAGGATCCTCACAGCA	TGG	54.0818302	59.87004192
136051242	-1 gggggtttaccatgttggcc	agg	13.1420932	51.2124975	136052830	1 GAACAGGATCCTCACAGCAT	GGG	65.1077648	63.69964198
136051244	1 caagaccagcctggccaaca	tgg	14.9460556	55.90074012	136052834	1 AGGATCCTCACAGCATGGGC	AGG	62.7068408	54.06647355
136051247	-1 gagacgggggtttaccatgt	tgg	52.135816	52.23537571	136052844	1 CAGCATGGGCAGGCTGCAAG	TGG	56.3354759	54.88258668
136051261	-1 ttgtatttttagtagagacg	ggg	9.062818	63.42763811	136052853	1 CAGGCTGCAAGTGGTCCCTG	AGG	48.9738307	63.53545672
136051262	-1 tttgtatttttagtagagac	ggg	5.8977849	44.05673224	136052857	-1 TCCACTCCACGATAACCTCA	GGG	78.9308827	65.82091412
136051263	-1 ttttgtatttttagtagaga	cgg	3.3291821	45.08781598	136052858	-1 GTCCACTCCACGATAACCTC	AGG	89.4330663	45.84294899
136051283	1 ctaaaaatacaaaaattagc	tgg	11.4956002	43.80940535	136052862	1 AGTGGTCCCTGAGGTTATCG	TGG	87.3302683	63.43195656
136051284	1 taaaaatacaaaaattagct	ggg	15.9611738	51.92682822	136052867	1 TCCCTGAGGTTATCGTGGAG	TGG	83.9240806	62.2877353
136051289	1 atacaaaaattagctgggtg	tgg	51.4370405	50.93784481	136052880	-1 AACAGACTCAGGTCAAGTCA	GGG	63.6805619	69.58776003
136051292	1 caaaaattagctgggtgtgg	tgg	21.3440357	60.50778573	136052881	-1 AAACAGACTCAGGTCAAGTC	AGG	65.3472033	43.51546649

도면26h

136051295	1 aaattagctgggtgtggtgg	tgg	30.4755384	47.64645782	136052894	1 TGACTTGACCTGAGTCTGTT	TGG	73.5033026	36.88696955
136051307	-1 tgagtagctgggattacagg	tgg	61.5021904	63.73313169					
136051310	-1 tcctgagtagctgggattac	agg	24.482573	31.71272628					
136051318	-1 cctcagcctcctgagtagct	ggg	14.070329	49.12351686					
136051319	-1 acctcagcctcctgagtagc	tgg	18.4769273	32.08318864					
136051320	1 acctgtaatcccagctactc	agg	13.1130716	39.92442044					

도면27a

TGFBI 영역의 인트론 8-9에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136053131	-1	GGCCAAGGCCCCCGGAGGCC	TGG	53.4532985	31.51673411	136053481	-1	TCCATTCAGTCATTCTAACT	GGG	60.1154953	52.62413125
136053136	-1	GGCAGGGCCAAGGCCCCCGG	AGG	49.8189248	50.31773953	136053482	-1	GTCCATTCAGTCATTCTAAC	TGG	70.0764502	29.68682508
136053139	-1	CCAGGCAGGGCCAAGGCCCC	CGG	26.3132177	30.92605681	136053491	1	ACCCAGTTAGAATGACTGAA	TGG	64.6864767	58.87331772
136053140	1	GGCCAGGCCTCCGGGGGCCT	TGG	44.9858071	24.86135107	136053498	1	TAGAATGACTGAATGGACTT	TGG	55.860614	47.90721094
136053146	-1	TGGTGGGCCAGGCAGGCCA	AGG	33.1441084	49.07482374	136053514	1	ACTTTGGCTTGTGTCTCATT	AGG	58.3340486	36.66785874
136053150	1	CCGGGGGCCTTGGCCCTGCC	TGG	36.6790314	32.94213981	136053529	-1	TGGAAGACTAGAATGGGGCT	AGG	59.3053565	49.48001276
136053152	-1	AAGAGATGGTGGGCCAGGCA	GGG	30.0103865	55.96143393	136053534	-1	CTCACTGGAAGACTAGAATG	GGG	63.6190395	64.82534
136053153	-1	GAAGAGATGGTGGGCCAGGC	AGG	39.8903817	36.27402126	136053535	-1	TCTCACTGGAAGACTAGAAT	GGG	64.8562256	36.46550939
136053157	-1	GGCAGAAGAGATGGTGGGCC	AGG	51.060378	36.89421246	136053536	-1	ATCTCACTGGAAGACTAGAA	TGG	64.5956347	44.85155759
136053162	-1	AGGATGGCAGAAGAGATGGT	GGG	32.9891913	68.7808815	136053549	-1	CACTCATGGACAGATCTCAC	TGG	72.1183765	52.94664734
136053163	-1	AAGGATGGCAGAAGAGATGG	TGG	31.9502307	61.60680668	136053563	-1	CTGTGAGATTCCTTCACTCA	TGG	59.9031705	46.17933381
136053166	-1	ACAAAGGATGGCAGAAGAGA	TGG	36.2749724	50.39665056	136053564	1	TGAGATCTGTCCATGAGTGA	AGG	59.1191897	62.77962524
136053178	-1	CCCTCCCCCGCCACAAAGGA	TGG	57.1533973	42.6595617	136053575	1	CATGAGTGAAGGAATCTCAC	AGG	67.022286	57.34221864
136053179	1	ATCTCTTCTGCCATCCTTTG	TGG	51.8501348	37.55630586	136053597	1	GAAAAAACAAAATGCTTCTA	TGG	39.8753987	31.14480153
136053182	1	TCTTCTGCCATCCTTTGTGG	CGG	50.3754142	54.42314005	136053598	1	AAAAAACAAAATGCTTCTAT	GGG	42.1933975	45.23979303
136053182	-1	TTTCCCCTCCCCCGCCACAA	AGG	47.0442264	53.48814443	136053603	1	ACAAAATGCTTCTATGGGTG	TGG	63.356882	49.76499767
136053183	1	CTTCTGCCATCCTTTGTGGC	GGG	64.0146602	40.34143167	136053610	1	GCTTCTATGGGTGTGGTTGC	TGG	71.0402683	29.11330756
136053184	1	TTCTGCCATCCTTTGTGGCG	GGG	76.8426329	49.74990062	136053622	-1	TGGCTTCTGTGGTGTAGATA	AGG	65.4532292	55.71333289
136053185	1	TCTGCCATCCTTTGTGGCGG	GGG	75.1890542	44.87893398	136053633	-1	AGTCTGTGTGATGGCTTCTG	TGG	54.2593224	56.306267
136053188	1	GCCATCCTTTGTGGCGGGGG	AGG	64.9170724	34.6524717	136053642	-1	AAGAAAGACAGTCTGTGTGA	TGG	49.975617	69.35725942
136053189	1	CCATCCTTTGTGGCGGGGGA	GGG	70.6786248	38.82787202	136053665	-1	TCAGGGCACATTCTAACAAT	GGG	69.9258167	49.43759353
136053190	1	CATCCTTTGTGGCGGGGGAG	GGG	60.7885896	40.70021457	136053666	-1	GTCAGGGCACATTCTAACAA	TGG	73.6527759	53.58518019
136053208	1	AGGGGAAATTCAGAGATCTT	TGG	50.1167878	30.29694793	136053682	-1	CCCTGTGGGCTGCTTGGTCA	GGG	62.255008	40.3521716
136053209	1	GGGGAAATTCAGAGATCTTT	GGG	55.2044111	37.28266125	136053683	-1	GCCCTGTGGGCTGCTTGGTC	AGG	62.5889367	23.01263267
136053225	1	CTTTGGGCGACTTCCCTGCC	TGG	60.6365711	38.67732638	136053688	-1	CCCAGGCCCTGTGGGCTGCT	TGG	28.5871508	37.58607802
136053227	-1	CTGTGAGCTGGGTCCAGGCA	GGG	44.6726173	53.10954854	136053692	1	GCCCTGACCAAGCAGCCCAC	AGG	60.3820529	47.69623995
136053228	-1	GCTGTGAGCTGGGTCCAGGC	AGG	44.7145966	40.53241935	136053693	1	CCCTGACCAAGCAGCCCACA	GGG	54.6356049	57.1843027
136053232	-1	AGAAGCTGTGAGCTGGGTCC	AGG	51.5632296	39.49255711	136053696	-1	GCCTCTGTCCCAGGCCCTGT	GGG	27.2888972	37.89040301
136053238	-1	TGGCCGAGAAGCTGTGAGCT	GGG	60.6651871	55.40532843	136053697	-1	AGCCTCTGTCCCAGGCCCTG	TGG	28.5860486	51.55146707
136053239	-1	GTGGCCGAGAAGCTGTGAGC	TGG	61.5405162	44.00739964	136053698	1	ACCAAGCAGCCCACAGGGCC	TGG	28.8418102	36.41358728
136053246	1	GGACCCAGCTCACAGCTTCT	CGG	50.7764629	40.04705084	136053699	1	CCAAGCAGCCCACAGGGCCT	GGG	43.9186025	47.68668303
136053258	-1	CACAACCCACACATTTGCAG	TGG	58.0438252	63.36510926	136053705	-1	CAGAGATCAGCCTCTGTCCC	AGG	50.8921681	46.70757924
136053263	1	TCTCGGCCACTGCAAATGTG	TGG	66.139445	52.52025833	136053706	1	GCCCACAGGGCCTGGGACAG	AGG	34.7453782	40.69810727
136053264	1	CTCGGCCACTGCAAATGTGT	GGG	73.2262077	57.91067932	136053728	-1	GAGGAGAGGTGAGCTCAGTT	AGG	60.1356057	51.27856395
136053282	-1	AAGCTCAAGACACATCAGTC	TGG	63.5192097	51.37682333	136053742	-1	GTCAGGAGGAGAGGGAGGAG	AGG	25.3805909	54.66548587

도면27b

136053297	1	ACTGATGTGTCTTGAGCTTC	AGG	67.8300875	29.50256999	136053747	-1	AACCAGTCAGGAGGAGAGGG	AGG	39.3948343	59.76833258
136053313	1	CTTCAGGCTTGCAAGTGCAG	TGG	67.3816922	60.64499822	136053750	-1	TCTAACCAGTCAGGAGGAGA	GGG	45.7617637	54.3717858
136053318	1	GGCTTGCAAGTGCAGTGGAG	AGG	58.087166	58.98715674	136053751	-1	ATCTAACCAGTCAGGAGGAG	AGG	57.2653095	54.00422209
136053324	1	CAAGTGCAGTGGAGAGGCAG	TGG	37.3041364	50.28460367	136053756	1	CTCCTCCCTCCTCCTGAC	TGG	35.3429507	45.43803324
136053325	1	AAGTGCAGTGGAGAGGCAGT	GGG	43.2637083	56.47503166	136053756	-1	AGAAAATCTAACCAGTCAGG	AGG	56.6469039	66.39262095
136053326	1	AGTGCAGTGGAGAGGCAGTG	GGG	37.0147497	67.69949329	136053759	-1	CCTAGAAAATCTAACCAGTC	AGG	78.5411526	49.54010255
136053338	1	AGGCAGTGGGGAGCTATTGA	AGG	20.7858256	41.86379619	136053770	1	CCTGACTGGTTAGATTTTCT	AGG	64.6835453	26.64210908
136053339	1	GGCAGTGGGGAGCTATTGAA	GGG	39.3648858	52.34829972	136053790	-1	CAGCGGGCTTGTGTCATCAG	GGG	72.5789547	64.98573115
136053340	1	GCAGTGGGGAGCTATTGAAG	GGG	63.9580284	68.2757021	136053791	-1	CCAGCGGGCTTGTGTCATCA	GGG	76.4060157	54.52997107
136053345	1	GGGGAGCTATTGAAGGGGTC	TGG	63.5202895	32.05551502	136053792	-1	CCCAGCGGGCTTGTGTCATC	AGG	86.2549294	27.04802445
136053346	1	GGGAGCTATTGAAGGGGTCT	GGG	57.7182661	45.70654125	136053802	1	CCCTGATGACACAAGCCCGC	TGG	90.0403136	41.67068722
136053347	1	GGAGCTATTGAAGGGGTCTG	GGG	59.4139509	57.93322435	136053803	1	CCTGATGACACAAGCCCGCT	GGG	86.6620286	52.40982346
136053366	1	GGGGACAGACTCAATCACAG	AGG	67.8979882	76.16289491	136053806	-1	AAACACTGCTGGGGCCCAGC	GGG	47.1054704	45.5868711
136053378	-1	CAGCAGGCAGATCTTCTGAA	AGG	59.8348466	64.25118311	136053807	-1	TAAACACTGCTGGGGCCCAG	CGG	52.2217733	66.30436606
136053394	-1	CCTCTTTGCCCATGCACAGC	AGG	60.9930215	43.04327283	136053815	-1	AACCCCTCTAAACACTGCTG	GGG	60.436377	63.24565146
136053396	1	GAAGATCTGCCTGCTGTGCA	TGG	51.3127787	46.40498776	136053816	-1	CAACCCCTCTAAACACTGCT	GGG	72.5436056	49.60653522
136053397	1	AAGATCTGCCTGCTGTGCAT	GGG	60.9270245	54.9232754	136053817	-1	ACAACCCCTCTAAACACTGC	TGG	67.3636625	48.86921995
136053405	1	CCTGCTGTGCATGGGCAAAG	AGG	57.6894265	57.6140962	136053822	1	TGGGCCCCAGCAGTGTTTAG	AGG	69.9859157	49.39804479
136053406	1	CTGCTGTGCATGGGCAAAGA	GGG	53.7463827	45.1617441	136053823	1	GGGCCCCAGCAGTGTTTAGA	GGG	66.0680893	41.58318532
136053418	-1	CATGCTCTGAGGTCAGCAAG	TGG	56.0282056	63.96243815	136053824	1	GGCCCCAGCAGTGTTTAGAG	GGG	63.465934	55.37957624
136053429	-1	CTGAGAAAGCACATGCTCTG	AGG	34.6712724	68.94842972	136053859	-1	AGGGCATGACACACATCAGC	AGG	61.4577038	57.34766598
136053457	-1	CAGTGACCATGGGACAGCTT	GGG	60.6172051	48.8115123	136053872	1	TGCTGATGTGTCATGCCC	TGG	68.381713	29.51235254
136053458	-1	TCAGTGACCATGGGACAGCT	TGG	59.9813836	47.74170551	136053873	1	GCTGATGTGTCATGCCCT	GGG	66.4159963	43.55199092
136053462	1	GTAGTGCCCAAGCTGTCCCA	TGG	65.9317571	59.39248055	136053874	1	CTGATGTGTCATGCCCTG	GGG	57.5816195	68.38209624
136053467	-1	CTAACTGGGTCAGTGACCAT	GGG	73.7669676	63.09989342	136053877	1	ATGTGTCATGCCCTGGGG	TGG	49.7157557	59.32497161
136053468	-1	TCTAACTGGGTCAGTGACCA	TGG	62.8701294	52.75958337	136053878	-1	TTTATCATTCATCCACCCCA	GGG	62.1765893	63.3127613
						136053879	-1	ATTTATCATTCATCCACCCC	AGG	65.0763858	50.50613731

도면28a

TGFB1 영역의 인트론 9-10에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136054105	-1	CCTCCAGGGACAATCTAACA	GGG	77.3993367	57.35019552	136054386	1	CCCTTGCCTTTCTATTTGCA	GGG	56.3300193	47.45310497
136054106	-1	GCCTCCAGGGACAATCTAAC	AGG	77.4432921	40.83506633	136054405	-1	CTGACCTCTTGACTATACAT	TGG	77.988369	51.31150611
136054113	1	CATCCCTGTTAGATTGTCCC	TGG	68.3158725	50.20119426	136054412	1	CTTGCCAATGTATAGTCAAG	AGG	70.742255	61.49075874
136054116	1	CCCTGTTAGATTGTCCCTGG	AGG	71.2661071	61.53950958	136054423	1	ATAGTCAAGAGGTCAGAGTG	AGG	58.0330114	65.1463426
136054119	-1	GGGTGGGGAAGCTGCCTCCA	GGG	44.5960031	54.95014218	136054424	1	TAGTCAAGAGGTCAGAGTGA	GGG	49.2397706	63.59009588
136054120	-1	GGGGTGGGGAAGCTGCCTCC	AGG	38.6338755	43.31503638	136054447	1	TACAGCTGAGCTGCAGCCCC	AGG	41.7084815	38.37881967
136054134	-1	TTGTGGAGGTGACAGGGGTG	GGG	42.7830815	46.49915965	136054451	1	GCTGAGCTGCAGCCCCAGGA	AGG	20.7105808	53.12403644
136054135	-1	GTTGTGGAGGTGACAGGGGT	GGG	31.4289784	49.48261547	136054452	-1	CCCCCTTCTCTGCCTTCCTG	GGG	25.2280982	51.36522934
136054136	-1	TGTTGTGGAGGTGACAGGGG	TGG	43.3079367	54.15152421	136054453	-1	GCCCCCTTCTCTGCCTTCCT	GGG	30.3346051	21.43570166
136054139	-1	GAGTGTTGTGGAGGTGACAG	GGG	48.2242016	64.56355944	136054454	-1	GGCCCCCTTCTCTGCCTTCC	TGG	38.6103752	12.72156396
136054140	-1	AGAGTGTTGTGGAGGTGACA	GGG	51.4287488	60.95774652	136054460	1	CAGCCCCAGGAAGGCAGAGA	AGG	32.4517846	42.38284714
136054141	-1	GAGAGTGTTGTGGAGGTGAC	AGG	33.7086342	46.9608298	136054461	1	AGCCCCAGGAAGGCAGAGAA	GGG	23.8972969	48.57215475
136054148	-1	TAAATCGGAGAGTGTTGTGG	AGG	71.6079643	71.13965297	136054462	1	GCCCCAGGAAGGCAGAGAAG	GGG	32.5305513	51.33930606
136054151	-1	CTGTAAATCGGAGAGTGTTG	TGG	71.903291	61.52989435	136054463	1	CCCCAGGAAGGCAGAGAAGG	GGG	22.0385257	50.86658672
136054163	-1	TCCCATGGGGTGCTGTAAAT	CGG	78.7196804	26.68374803	136054475	-1	GGGCAGGCACGCACACAACT	TGG	74.8592651	50.25962693
136054172	1	CTCCGATTTACAGCACCCCA	TGG	73.6596589	57.82243703	136054491	-1	TTGCCCTAAGAGGGAAGGGC	AGG	51.4031799	52.03080938
136054173	1	TCCGATTTACAGCACCCCAT	GGG	85.0776046	61.23992787	136054495	-1	AGTTTTGCCCTAAGAGGGAA	GGG	61.3728692	60.45653402
136054176	-1	GGAAGTTCTAATGTCCCATG	GGG	68.3224994	73.99711545	136054496	-1	GAGTTTTGCCCTAAGAGGGA	AGG	60.0401033	56.75888281
136054177	-1	TGGAAGTTCTAATGTCCCAT	GGG	71.8350704	60.80989151	136054498	1	CGTGCCTGCCCTTCCCTCTT	AGG	45.2433602	24.409421
136054178	-1	GTGGAAGTTCTAATGTCCCA	TGG	71.7012503	61.39163353	136054499	1	GTGCCTGCCCTTCCCTCTTA	GGG	52.9979179	39.8872205
136054197	-1	CTGCTTTGGTTGAGCTGAG	TGG	35.0317149	60.42398519	136054500	-1	TTTGGAGTTTTGCCCTAAGA	GGG	62.5736729	50.88396182
136054210	-1	GCTGAAGTCACATCTGCTTT	TGG	52.9438905	26.47929881	136054501	-1	GTTTGGAGTTTTGCCCTAAG	AGG	73.4667163	53.3743443
136054235	1	GACTTCAGCAGAAACTTCAG	AGG	51.0589872	69.67541265	136054518	-1	TCCAGATAATCAAGGGTGTT	TGG	69.6014561	38.51679859
136054253	1	AGAGGCTCTGTTGTTTCATT	AGG	56.7205592	39.63355883	136054525	-1	AAGAAGATCCAGATAATCAA	GGG	55.1785532	53.41402977
136054274	1	GGCAGTGCAGAGAATGCCTT	TGG	57.4658569	29.5434866	136054526	-1	AAAGAAGATCCAGATAATCA	AGG	45.8043743	55.2048249
136054275	1	GCAGTGCAGAGAATGCCTTT	GGG	58.5203665	50.09857782	136054528	1	TCCAAACACCCTTGATTATC	TGG	72.872504	26.94641829
136054276	1	CAGTGCAGAGAATGCCTTTG	GGG	53.662399	68.28960771	136054555	-1	TTAACATCTGGTATCTTCTA	TGG	56.2701531	30.97264138
136054279	-1	tctgaggaacggctCCCCAA	AGG	73.3175087	61.15708894	136054567	-1	TGCCAATATTCCTTAACATC	TGG	64.2153038	42.92285689
136054290	-1	aagtcttgagttctgaggaa	cgg	46.6863292	61.48733916	136054568	1	ATAGAAGATACCAGATGTTA	AGG	55.6219208	40.19909631
136054295	-1	atgtcaagttcttgagttctg	agg	57.817258	69.62532771	136054576	1	TACCAGATGTTAAGGAATAT	TGG	58.5538863	36.86392582
136054310	1	agaactcaagacttgacatc	tgg	65.5954638	40.98778694	136054589	1	GGAATATTGGCAGCTTCACT	TGG	46.1397268	50.77526178
136054311	1	gaactcaagacttgacatct	ggg	67.6931491	53.04201208	136054610	-1	CCTCCTTGAGTTTGGAAACA	GGG	50.7792979	45.24397813
136054314	1	ctcaagacttgacatctggg	agg	64.6936366	70.20785144	136054611	-1	CCCTCCTTGAGTTTGGAAAC	AGG	61.4379505	40.38741244
136054329	-1	aagtcttgagttctgaggaa	cgg	46.6863292	61.48733916	136054618	1	AATCCCTGTTTCCAAACTCA	AGG	47.0638178	58.33422219
136054334	-1	atgtcaagttcttgagttctg	agg	57.817258	69.62532771	136054618	-1	AGCCCATCCCTCCTTGAGTT	TGG	67.4981457	38.85049248
136054349	1	agaactcaagacttgacatc	tgg	65.5954638	40.98778694	136054621	1	CCCTGTTTCCAAACTCAAGG	AGG	63.5081953	62.76682889
136054350	1	gaactcaagacttgacatct	ggg	67.6931491	53.04201208	136054622	1	CCTGTTTCCAAACTCAAGGA	GGG	53.891407	60.60989652
136054375	-1	CCCTGCAAATAGAAAGGCAA	GGG	51.2650401	58.96037828	136054626	1	TTTCCAAACTCAAGGAGGGA	TGG	51.2527652	52.50208257
136054376	-1	ACCCTGCAAATAGAAAGGCA	AGG	51.7229724	64.28469639	136054627	1	TTCCAAACTCAAGGAGGGAT	GGG	61.7475039	50.71196872

도면28b

136054381	-1 AAGTGACCCTGCAAATAGAA	AGG	55.7117651	46.16904926	136054670	1 CTCATCACTCTCTTCATTGC	AGG	57.2500229	32.8452285
136054385	1 TCCCTTGCCTTTCTATTTGC	AGG	58.3797059	16.34258356	136054685	1 ATTGCAGGAGCACATCTCTC	TGG	61.6582274	43.85857099
					136054698	-1 TACAAGAAAGGGTGATGGTT	AGG	58.5258681	46.25407862

도면29a

TGFBI 영역의 인트론 10-11에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136054881	-1	GCTTCCCAGGAGCATGATTT	AGG	52.1233233	38.73861705	136055278	-1	TACTTCCTTTTGATTTCCA	GGG	23.8218822	49.72875398
136054887	1	TGGGTCCTAAATCATGCTCC	TGG	76.0773741	43.11537821	136055279	-1	GTACTTCCTTTTGATTTCC	AGG	42.6260743	26.89821514
136054888	1	GGGTCCTAAATCATGCTCCT	GGG	71.3057785	60.53592817	136055284	1	AGTTACCCTGGAAATCAAAA	AGG	53.4326118	43.54424076
136054894	-1	CCCACAGTAAGGAGCTTCCC	AGG	59.1668055	47.29285883	136055313	1	AACTCAACATAGCTCTTGCC	TGG	73.6390545	42.54151405
136054904	1	TCCTGGGAAGCTCCTTACTG	TGG	52.1267854	52.35454225	136055314	1	ACTCAACATAGCTCTTGCCT	GGG	67.7699527	63.472848
136054905	1	CCTGGGAAGCTCCTTACTGT	GGG	72.4496109	54.38566717	136055320	-1	AAATGGTGCTGGTTGGTCCC	AGG	71.9121631	46.03637704
136054905	-1	CTAATACAAGTCCCACAGTA	AGG	69.6693915	52.31165557	136055327	-1	TTTAGCCAAATGGTGCTGGT	TGG	70.8450627	56.71405901
136054943	-1	ATGCAAACTCCTGCTTATTG	AGG	63.1500746	50.64531883	136055331	-1	CATCTTTAGCCAAATGGTGC	TGG	68.8541735	46.17448383
136054945	1	aaaaaaTGTCCTCAATAAGC	AGG	56.5642254	54.24203267	136055333	1	TGGGACCAACCAGCACCATT	TGG	69.9015316	47.12833454
136054963	1	GCAGGAGTTTGCATGAGAAC	TGG	60.765577	47.21089387	136055337	-1	GATAACCATCTTTAGCCAAA	TGG	62.0143981	47.54482101
136054975	1	ATGAGAACTGGTTGCTGACA	AGG	63.1640375	57.31359598	136055343	1	CAGCACCATTTGGCTAAAGA	TGG	68.0726539	48.60825529
136054979	1	GAACTGGTTGCTGACAAGGa	agg	55.909285	60.14389924	136055377	1	TAAACAAAGAAATAAATAAA	TGG	11.726308	23.86871239
136054992	1	ACAAGGaaggaaataatttc	tgg	38.0259125	32.3067261	136055378	1	AAACAAAGAAATAAATAAAT	GGG	8.2767839	30.55923075
136055027	1	acaaaatgagatcctgcaga	agg	54.316845	60.0558518	136055409	1	ATTTATTTCAACATTGTCAA	TGG	47.8393684	52.85504638
136055028	-1	agagattccaatccttctgc	agg	63.9223568	51.31046062	136055422	-1	GAGAATATCAGTTACACATG	AGG	44.9445302	66.00646726
136055032	1	atgagatcctgcagaaggat	tgg	57.9506071	47.482713	136055440	1	TGTAACTGATATTCTCATTA	TGG	49.7597477	29.50849093
136055047	1	aggattggaatctttttc	tgg	51.2501271	13.76047475	136055441	1	GTAACTGATATTCTCATTAT	GGG	48.0358927	29.64656221
136055050	1	attggaatctcttttttgg	agg	42.5521102	55.87108391	136055454	-1	GCCCCAATAAAGTCACACAG	AGG	67.9761032	77.41744822
136055062	-1	ATTGTGTGGtttattctcaa	agg	59.4002941	55.41108208	136055462	1	GGACCTCTGTGTGACTTTAT	TGG	73.1843766	20.73875854
136055076	-1	ATACAGGTTGGATAATTGTG	TGG	68.926214	63.64435799	136055463	1	GACCTCTGTGTGACTTTATT	GGG	61.6332998	13.08808643
136055088	-1	TATTCCTTCACAATACAGGT	TGG	66.1930475	55.42879515	136055464	1	ACCTCTGTGTGACTTTATTG	GGG	61.5280593	51.11809693
136055092	-1	GACTTATTCCTTCACAATAC	AGG	68.8313829	44.42929761	136055476	-1	TAAGGAAAGAACGGTTAGAG	AGG	70.9446108	58.14327174
136055095	1	TTATCCAACCTGTATTGTGA	AGG	72.6822277	62.20968506	136055485	-1	GGTCTTCCTTAAGGAAAGAA	CGG	40.7390284	51.44217624
136055114	-1	GTTAATTCCTGAATTCAAGA	AGG	54.6232532	60.94741538	136055490	1	CTCTAACCGTTCTTTCCTTA	AGG	63.6976951	35.74789113
136055118	1	AATAAGTCCTTCTTGAATTC	AGG	53.7330275	30.97396174	136055494	-1	ACAATAAATGGTCTTCCTTA	AGG	53.0463172	39.46729185
136055131	1	TGAATTCAGGAATTAACACC	TGG	60.5478678	47.20741989	136055506	-1	CCAGGAAATAAAACAATAAA	TGG	32.0002647	24.51859591
136055132	1	GAATTCAGGAATTAACACCT	GGG	68.8158527	66.14533704	136055517	1	CCATTTATTGTTTTATTTCC	TGG	36.6059382	20.99776607
136055135	1	TTCAGGAATTAACACCTGGG	AGG	58.4978189	71.08414761	136055524	-1	TAAAATGATGTATTTTCTCC	AGG	39.475837	45.99984556
136055138	1	AGGAATTAACACCTGGGAGG	AGG	50.5702365	50.12205399	136055548	-1	TGGGATGGGTTATTAAGGCT	GGG	73.8906521	61.67799669
136055138	-1	TGAACTCCATCCCTCCTCCC	AGG	44.1538232	50.20635282	136055549	-1	CTGGGATGGGTTATTAAGGC	TGG	76.1243085	39.65895616
136055139	1	GGAATTAACACCTGGGAGGA	GGG	53.2554193	62.45645396	136055553	-1	TACACTGGGATGGGTTATTA	AGG	73.3702265	27.47084026
136055143	1	TTAACACCTGGGAGGAGGGA	TGG	39.4656235	45.32753777	136055562	-1	GAAGGAGTATACACTGGGAT	GGG	62.0426338	55.63681062
136055190	-1	GGGCTGTATTTTAGTTTAGG	GGG	73.7875373	56.8914937	136055563	-1	TGAAGGAGTATACACTGGGA	TGG	62.5163778	57.83729668
136055191	-1	AGGGCTGTATTTTAGTTTAG	GGG	61.1404468	51.67767497	136055567	-1	AAGATGAAGGAGTATACACT	GGG	66.0241974	68.73516439
136055192	-1	GAGGGCTGTATTTTAGTTTA	GGG	58.8555836	33.65225678	136055568	-1	GAAGATGAAGGAGTATACAC	TGG	72.3416294	57.77709621
136055193	-1	GGAGGGCTGTATTTTAGTTT	AGG	37.982863	28.48654023	136055580	-1	GTCATTATCCATGAAGATGA	AGG	53.7225676	56.02236079

도면29b

136055208	1 AACTAAAATACAGCCCTCCT	TGG	67.5803927	54.50484767	136055583	1 TGTATACTCCTTCATCTTCA	TGG	53.0247963	39.05354851
136055210	-1 GGCACCTTTTGGACCAAGGA	GGG	64.3781296	55.56417696	136055602	-1 TTTGTTCAGAGCATGTAGCA	GGG	62.0874757	74.08371521
136055211	-1 AGGCACCTTTTGGACCAAGG	AGG	69.5970501	67.67837648	136055603	-1 ATTTGTTCACAGCATGTAGC	AGG	66.4504769	46.57514649
136055214	-1 AGAAGGCACCTTTTGGACCA	AGG	70.2137721	57.5550844	136055618	1 CTACATGCTCTGAACAAATC	AGG	68.2056112	45.07610167
136055217	1 ACAGCCCTCCTTGGTCCAAA	AGG	71.8774373	52.94343021	136055621	1 CATGCTCTGAACAAATCAGG	AGG	65.5287115	69.10361589
136055221	-1 AGAAGAGAAGGCACCTTT	TGG	52.0094139	36.92104668	136055631	1 ACAAATCAGGAGGCCCCTCG	TGG	80.4197563	67.0924801
136055231	-1 AAGATACAGCAGAAGAGAGA	AGG	24.2667747	52.99711179	136055633	-1 ACTGGTTATACTTCCACGAG	GGG	87.9056015	66.09303651
136055267	-1 TGATTTCCAGGGTAACTGTT	GGG	64.6578013	42.08962486	136055634	-1 GACTGGTTATACTTCCACGA	GGG	90.5715112	67.15361509
136055268	-1 TTGATTTCCAGGGTAACTGT	TGG	57.4030801	50.46210099	136055635	-1 GGACTGGTTATACTTCCACG	AGG	86.1132487	76.59955788
136055272	1 TTCAAACCCAACAGTTACCC	TGG	65.9395535	56.02931562	136055651	-1 GGGACAGAGAAAGAAAGGAC	TGG	33.9066153	55.30482723
					136055656	-1 GAAGAGGGACAGAGAAAGAA	AGG	19.6860187	49.29030491

도면30a

TGFBI 영역의 인트론 11-12에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136055833	-1	GCAGAAGCTCCACCCGGGGA	TGG	70.2474708	48.82888061	136056261	-1	TTCAATATGACAGCACCCCA	AGG	70.0762301	66.19792733
136055835	1	TAATTAGTTCCATCCCCGGG	TGG	91.2084581	71.49006979	136056289	-1	GGTGGCTGAAGTCAGTGACA	GGG	51.195354	68.95251747
136055837	-1	CTGGGCAGAAGCTCCACCCG	GGG	65.1988729	64.20505911	136056290	-1	AGGTGGCTGAAGTCAGTGAC	AGG	57.8526957	47.50997646
136055838	-1	ACTGGGCAGAAGCTCCACCC	GGG	61.2874839	62.72890023	136056307	-1	TCTCCAAGCCCTTGTGCAGG	TGG	62.2758861	49.13664199
136055839	-1	CACTGGGCAGAAGCTCCACC	CGG	58.2874701	47.34384702	136056309	1	TGACTTCAGCCACCTGCACA	AGG	52.4310774	60.42693808
136055851	1	CGGGTGGAGCTTCTGCCCAG	TGG	49.9682555	67.98465662	136056310	1	GACTTCAGCCACCTGCACAA	GGG	62.6466471	67.04279882
136055855	-1	CCCACTCCAGCATGACCACT	GGG	66.1274012	53.5418467	136056310	-1	TGGTCTCCAAGCCCTTGTGC	AGG	61.4393473	50.07234099
136055856	-1	TCCCACTCCAGCATGACCAC	TGG	67.0380131	52.75743922	136056315	1	CAGCCACCTGCACAAGGGCT	TGG	59.7818487	38.95156492
136055860	1	CTTCTGCCCAGTGGTCATGC	TGG	64.0531774	43.98677939	136056330	-1	TCTGGGAGGGCAGAGGGGTG	TGG	33.7327233	42.44160567
136055865	1	GCCCAGTGGTCATGCTGGAG	TGG	57.1669814	53.697689	136056335	-1	ATGATTCTGGGAGGGCAGAG	GGG	43.2377343	62.91137672
136055866	1	CCCAGTGGTCATGCTGGAGT	GGG	57.8314073	53.56700062	136056336	-1	TATGATTCTGGGAGGGCAGA	GGG	42.7378235	49.50547895
136055872	1	GGTCATGCTGGAGTGGGATG	TGG	48.9366376	36.21273848	136056337	-1	ATATGATTCTGGGAGGGCAG	AGG	51.8637621	52.05474722
136055873	1	GTCATGCTGGAGTGGGATGT	GGG	58.5316236	45.42125989	136056343	-1	CCAGGGATATGATTCTGGGA	GGG	57.0446024	64.28754149
136055874	1	TCATGCTGGAGTGGGATGTG	GGG	51.0671549	56.49468153	136056344	-1	TCCAGGGATATGATTCTGGG	AGG	62.5008516	66.0442936
136055886	-1	GAAAGCTTGACAAATAGCTG	GGG	58.6990792	70.47807446	136056347	-1	GCCTCCAGGGATATGATTCT	GGG	69.6301048	43.8378522
136055887	-1	AGAAAGCTTGACAAATAGCT	GGG	57.0956735	49.43256187	136056348	-1	AGCCTCCAGGGATATGATTC	TGG	75.618461	29.51966847
136055888	-1	AAGAAAGCTTGACAAATAGC	TGG	56.5482845	44.33018449	136056354	1	CCCTCCCAGAATCATATCCC	TGG	68.3892695	49.57839875
136055908	1	TGTCAAGCTTTCTTCTACCT	TGG	54.6879146	25.12471724	136056357	1	TCCCAGAATCATATCCCTGG	AGG	63.0549892	71.54616067
136055909	1	GTCAAGCTTTCTTCTACCTT	GGG	56.7484523	33.18390103	136056360	-1	AGAGACTAGCTGAGCCTCCA	GGG	55.0773031	58.49938894
136055910	1	TCAAGCTTTCTTCTACCTTG	GGG	50.7803752	55.70501329	136056361	-1	CAGAGACTAGCTGAGCCTCC	AGG	62.5790181	48.59431433
136055914	-1	TAGTGTTAATTGAATCCCCA	AGG	66.5974374	60.27772697	136056373	1	CTGGAGGCTCAGCTAGTCTC	TGG	61.2105635	29.7648929
136055954	-1	TTCCCCATCCCAAGTCTGGA	AGG	59.454558	60.25259608	136056374	1	TGGAGGCTCAGCTAGTCTCT	GGG	69.6487838	51.77697989
136055956	1	CTGCTGCGACCTTCCAGACT	TGG	70.2687253	33.13975563	136056390	-1	GAAAAGAAAGGGCAGAGGTA	TGG	24.2018073	46.87408133
136055957	1	TGCTGCGACCTTCCAGACTT	GGG	75.120062	52.12556421	136056395	-1	GGAGGGAAAAGAAAGGGCAG	AGG	28.639264	48.03480468
136055958	-1	CCTTTTCCCCATCCCAAGTC	TGG	50.1487288	35.27748449	136056401	-1	GAGAAAGGAGGGAAAAGAAA	GGG	14.0457717	44.53825432
136055961	1	GCGACCTTCCAGACTTGGGA	TGG	74.744857	46.184501	136056402	-1	GGAGAAAGGAGGGAAAAGAA	AGG	22.3736509	49.03820007
136055962	1	CGACCTTCCAGACTTGGGAT	GGG	77.2315325	50.61632319	136056412	-1	AGAGGCCACAGGAGAAAGGA	GGG	30.1798083	54.05174002
136055963	1	GACCTTCCAGACTTGGGATG	GGG	64.5254664	53.16249974	136056413	-1	CAGAGGCCACAGGAGAAAGG	AGG	34.5304026	59.3502514
136055969	1	CCAGACTTGGGATGGGGAAA	AGG	41.9962991	45.03218982	136056416	-1	CGTCAGAGGCCACAGGAGAA	AGG	43.0118832	47.06701904
136055974	1	CTTGGGATGGGGAAAAGGCA	AGG	38.1420608	54.97283738	136056418	1	CTTTTCCCTCCTTTCTCCTG	TGG	25.4585648	49.38676508
136055975	1	TTGGGATGGGGAAAAGGCAA	GGG	40.5680276	63.35533577	136056423	-1	GGCCAGACGTCAGAGGCCAC	AGG	50.6886291	50.47806379
136055990	-1	CTTCCCAATGTAAGCTTTCA	AGG	60.6934861	21.66537708	136056430	-1	GTTAAATGGCCAGACGTCAG	AGG	86.4242987	65.58928014
136055997	1	GTCGCCTTGAAAGCTTACAT	TGG	81.6144923	50.58286958	136056432	1	CTCCTGTGGCCTCTGACGTC	TGG	69.6765164	43.45480787
136055998	1	TCGCCTTGAAAGCTTACATT	GGG	73.9242944	47.04503265	136056444	-1	AAATGCTAAGCTCTGTTAAA	TGG	56.1088958	29.18653557
136056005	1	GAAAGCTTACATTGGGAAGA	AGG	51.9804843	49.32243711	136056462	1	ACAGAGCTTAGCATTTTTGC	TGG	58.9523423	41.87542021
136056006	1	AAAGCTTACATTGGGAAGAA	GGG	45.9981118	48.84522394	136056463	1	CAGAGCTTAGCATTTTTGCT	GGG	36.3176511	56.66923665

도면30b

136056039	1 GAGTGTAATCTTCACATGCA	TGG	62.9811508	55.61672182	136056466	1 AGCTTAGCATTTTTGCTGGG	TGG	58.6814179	56.60523581
136056040	1 AGTGTAATCTTCACATGCAT	GGG	60.3985561	56.10579077	136056476	1 TTTTGCTGGGTGGAGAGAGC	TGG	45.689271	44.27340486
136056047	1 TCTTCACATGCATGGGAAGC	AGG	58.735553	40.43274976	136056483	1 GGGTGGAGAGAGCTGGAGCC	TGG	36.5708305	32.90982927
136056048	1 CTTCACATGCATGGGAAGCA	GGG	56.356837	58.568809	136056490	-1 CACAAAGAGGGAGTGATTCC	AGG	63.7088234	40.75782123
136056051	1 CACATGCATGGGAAGCAGGG	AGG	44.9549054	63.7188104	136056502	-1 GCCCTCCGTATGCACAAAGA	GGG	79.9681675	56.29512211
136056052	1 ACATGCATGGGAAGCAGGGA	GGG	42.3718796	52.00811889	136056503	-1 TGCCCTCCGTATGCACAAAG	AGG	74.8920324	66.05625303
136056053	1 CATGCATGGGAAGCAGGGAG	GGG	39.0649075	42.280268	136056508	1 TCACTCCCTCTTTGTGCATA	CGG	67.314948	51.7254382
136056054	1 ATGCATGGGAAGCAGGGAGG	GGG	29.9897476	37.87315196	136056511	1 CTCCCTCTTTGTGCATACGG	AGG	89.4377097	64.08241315
136056055	1 TGCATGGGAAGCAGGGAGGG	GGG	22.9581379	48.45266144	136056512	1 TCCCTCTTTGTGCATACGGA	GGG	85.2107639	59.12252895
136056083	1 ATTTTTATGACTGAAGTGCA	AGG	53.9605005	62.24080248	136056526	1 TACGGAGGGCATGAAAACCA	AGG	57.8550933	69.52167947
136056104	-1 CTTGGAGCTTTACAATGAGA	GGG	58.4976873	57.64251447	136056532	-1 CCACTGGAATGCACACACCT	TGG	59.9667001	65.68581524
136056105	-1 ACTTGGAGCTTTACAATGAG	AGG	67.835938	61.30177266	136056543	1 CCAAGGTGTGTGCATTCCAG	TGG	61.6492492	62.52260152
136056122	-1 CTATGTGCTCTTGGCTCACT	TGG	59.9807801	40.80990873	136056548	1 GTGTGTGCATTCCAGTGGCC	TGG	63.43034	50.01406506
136056131	-1 CACTGTAAACTATGTGCTCT	TGG	67.5957184	47.14278825	136056548	-1 GATAGTAGAGTCCAGGCCAC	TGG	65.7610908	49.43701124
136056163	-1 GATACTGCGCAGAGAGTGAG	AGG	51.5384873	58.56191249	136056555	-1 cactgagGATAGTAGAGGTCC	AGG	41.9906311	56.15148879
136056206	-1 GCAAGAAAACAAACTCACAA	GGG	43.5644472	71.58885062	136056567	1 CTGGACTCTACTATCctcag	tgg	67.70183	68.60408868
136056207	-1 GGCAAGAAAACAAACTCACA	AGG	49.1157033	63.67940111	136056570	-1 ccttaatacctcaccactg	agG	69.2756969	63.67309367
136056221	1 TGTGAGTTTGTTTTCTTGCC	CGG	48.3653128	39.45976861	136056572	1 CTCTACTATCctcagtggtg	agg	66.5301298	60.61510563
136056228	-1 AGTCAGAAATGGAGATAGCC	GGG	62.2211233	57.7851781	136056581	1 Cctcagtggtgaggtattta	agg	44.8313813	13.15538735
136056229	-1 AAGTCAGAAATGGAGATAGC	CGG	50.5968058	53.43508432	136056599	-1 aaatacctcaccacgctgag	agg	82.7409064	67.19220897
136056239	-1 GTGAATGAGCAAGTCAGAAA	TGG	43.0173381	42.07145919	136056600	1 aaggaaaatacctctcagcg	tgg	76.8209418	70.96798806
136056255	1 TCTGACTTGCTCATTCACCT	TGG	63.0879278	42.1331354	136056605	1 aaatacctctcagcgtggtg	agg	88.6436809	64.0461768
136056256	1 CTGACTTGCTCATTCACCTT	GGG	56.7084715	31.05649461	136056614	1 tcagcgtggtgaggtattta	agg	80.8599997	17.87257451
136056257	1 TGACTTGCTCATTCACCTTG	GGG	64.226141	49.27223979	136056632	1 taaggaaaatacctGTTGAC	AGG	64.1763823	50.19553598
					136056632	-1 AGAAAATGTCACCTGTCAAC	agg	65.9141527	45.79915147

도면31a

TGFBI 영역의 인트론 12-13에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136056809	-1	ATGGAGACGTGTACTTAAGT	TGG	84.8338436	52.32599788	136057964	1	CTTTTTGTTTTCAATTATGT	GGG	39.1538126	38.62279755
136056828	-1	GGATCACTACTTTAGAAAAA	TGG	43.6620906	34.57118767	136057972	1	TTTCAATTATGTGGGAGTTG	AGG	57.4160641	54.40181543
136056845	1	TTCTAAAGTAGTGGATCCCTc	agg	78.4842352	55.10258808	136057975	1	CAATTATGTGGGAGTTGAGG	AGG	53.6075446	36.75377394
136056846	1	TCTAAAGTAGTGATCCCTca	ggg	75.1149221	56.80139752	136057976	1	AATTATGTGGGAGTTGAGGA	GGG	46.6571333	50.94576535
136056849	-1	gtttgctgctgggggccctga	GGG	47.5550076	45.40312929	136057977	1	ATTATGTGGGAGTTGAGGAG	GGG	48.4668728	59.33641229
136056850	-1	tgtttgctgctgggggccctg	aGG	39.601663	54.87676038	136057978	1	TTATGTGGGAGTTGAGGAGG	GGG	28.0275949	48.15527985
136056858	-1	gtgccaactgtttgctgctg	ggg	56.0423565	45.26225141	136057982	1	GTGGGAGTTGAGGAGGGGGA	TGG	31.3063087	43.60980082
136056859	-1	tgtgccaactgtttgctgct	ggg	42.3084995	43.86047289	136057983	1	TGGGAGTTGAGGAGGGGGAT	GGG	38.4716048	49.11273129
136056860	-1	atgtgccaactgtttgctgc	tgg	60.7323641	26.52847395	136058003	-1	GCCTGGGGGAGGGTGTGTTT	GGG	49.9393627	30.10811941
136056866	1	gggccccagcagcaaacagt	tgg	49.5691502	56.59968154	136058004	-1	GGCCTGGGGGAGGGTGTGTT	TGG	44.1442689	11.80486121
136056876	1	agcaaacagttggcacatca	agg	66.1178347	58.76913269	136058013	1	TCCCAAACACACCCTCCCCC	AGG	36.5717208	49.99420308
136056889	1	cacatcaaggattgacttga	agg	69.7242558	49.18340957	136058013	-1	GGTGCCTCAGGCCTGGGGGA	GGG	35.8805683	45.42766673
136056890	1	acatcaaggattgacttgaa	ggg	59.9562073	53.55971849	136058014	-1	GGGTGCCTCAGGCCTGGGGG	AGG	31.9769085	29.63348779
136056922	1	caagactattagtgaaagag	tgg	53.9449014	59.41583328	136058017	-1	CAGGGGTGCCTCAGGCCTGG	GGG	39.1469736	44.25026517
136056923	1	aagactattagtgaaagagt	ggg	51.6925665	63.74301339	136058018	-1	CCAGGGGTGCCTCAGGCCTG	GGG	37.5630225	42.35756098
136056926	1	actattagtgaaagagtggg	cgg	62.7537279	60.03335337	136058019	-1	CCCAGGGGTGCCTCAGGCCT	GGG	36.2982034	21.64805752
136056927	1	ctattagtgaaagagtgggc	ggg	69.4714152	58.30389983	136058020	1	CACACCCTCCCCCAGGCCTG	AGG	30.9770477	56.3978421
136056935	1	gaaagagtgggcgggactaa	agg	73.8456975	47.76265332	136058020	-1	CCCCAGGGGTGCCTCAGGCC	TGG	43.7690719	21.18350887
136056947	1	gggactaaaggaactagcaa	agg	69.9864636	61.34770852	136058025	-1	CTGTCCCCCAGGGGTGCCTC	AGG	53.7697808	37.63192663
136056953	1	aaaggaactagcaaaggatg	agg	43.8227734	58.87008044	136058029	1	CCCCAGGCCTGAGGCACCCC	TGG	36.8581892	20.49889715
136056962	1	agcaaaggatgaggccaacc	agg	59.4762024	51.58465038	136058030	1	CCCAGGCCTGAGGCACCCCT	GGG	52.5895218	36.6499603
136056963	1	gcaaaggatgaggccaacca	ggg	57.7136846	69.4844157	136058031	1	CCAGGCCTGAGGCACCCCTG	GGG	47.2084086	58.74813851
136056965	-1	cagggttgctagtccctggt	tgg	73.4081969	46.51299402	136058032	1	CAGGCCTGAGGCACCCCTGG	GGG	49.9074586	58.62898188
136056969	-1	ttcccagggttgctagtccc	tgg	73.0889713	43.81273539	136058034	-1	TAACACTCTCTGTCCCCCAG	GGG	54.9351154	70.81116766
136056977	1	caaccagggactagcaaccc	tgg	78.3440598	53.80991363	136058035	-1	CTAACACTCTCTGTCCCCCA	GGG	52.8239762	57.28760039
136056978	1	aaccagggactagcaaccct	ggg	75.2050943	60.87319913	136058036	-1	TCTAACACTCTCTGTCCCCC	AGG	59.1544494	53.98164082
136056983	-1	ggggtagtaaaggcttccca	ggg	52.5510353	67.62650682	136058049	1	TGGGGGACAGAGAGTGTTAG	AGG	55.7929574	56.51461025
136056984	-1	agggtagtaaaggcttccc	agg	63.3840863	47.30050455	136058053	1	GGACAGAGAGTGTTAGAGGT	TGG	57.7053172	60.69765141
136056993	-1	cccaggcctagggtagtaa	agg	74.1273624	50.1492151	136058059	1	AGAGTGTTAGAGGTTGGTAC	AGG	82.6493365	55.83993062
136056998	1	gggaaggcctttactaccccct	agg	80.686785	60.30017541	136058078	1	CAGGTGTTAGAGATATTGAA	AGG	33.9953412	56.74748126

도면31b

136057002	-1	tcccattcccccaggcctag	ggg	52.6601725	56.50520576	136058094	-1	CACCAGCCCCTGGGGTGCAT	GGG	60.1583933	43.82999348
136057003	1	gcctttactaccccctaggcc	tgg	80.3812774	35.64992709	136058095	-1	ACACCAGCCCCTGGGGTGCA	TGG	48.0206758	39.50154999
136057003	-1	ctcccattcccccaggccta	ggg	54.3051093	42.13541917	136058097	1	AAGGACATCCCATGCACCCC	AGG	71.6385572	49.02928377
136057004	1	cctttactaccctaggcct	ggg	72.0561136	46.92532862	136058098	1	AGGACATCCCATGCACCCCA	GGG	69.5478442	59.69238913
136057004	-1	cctcccattcccccaggcct	agg	38.6479432	29.44802839	136058099	1	GGACATCCCATGCACCCCAG	GGG	60.7506823	71.30514324
136057005	1	ctttactaccccctaggcctg	ggg	65.0119614	58.98080908	136058102	-1	CAGAGCCACACCAGCCCCTG	GGG	40.4098961	62.8118883
136057006	1	tttactaccccctaggcctgg	ggg	67.5077855	68.69793862	136058103	1	ATCCCATGCACCCCAGGGGC	TGG	47.7928851	37.52662769
136057010	-1	tctcatctcccattcccc	agg	44.0604029	51.39056551	136058103	-1	ACAGAGCCACACCAGCCCCT	GGG	47.1589289	53.39893795
136057011	1	taccctaggcctgggggaa	tgg	47.864243	33.97668119	136058104	-1	TACAGAGCCACACCAGCCCC	TGG	33.4089821	42.30931389
136057012	1	acccctaggcctgggggaat	ggg	60.8470897	26.13332072	136058108	1	ATGCACCCCAGGGGCTGGTG	TGG	43.3284809	48.31208374
136057015	1	cctaggcctgggggaatggg	agg	45.9103853	51.79860235	136058123	1	TGGTGTGGCTCTGTACTTCC	AGG	62.578914	33.47560988
136057026	1	gggaatgggaggatgagagc	agg	43.3845552	56.09755886	136058130	-1	CCCTTCCACAAAATATTGCC	TGG	65.8532082	47.54790846
136057033	1	ggaggatgagagcaggaacc	agg	34.9958994	41.85366936	136058136	1	TACTTCCAGGCAATATTTTG	TGG	29.8488399	35.85419974
136057034	1	gaggatgagagcaggaacca	ggg	45.4533299	61.03652708	136058140	1	TCCAGGCAATATTTTGTGGA	AGG	58.6594198	51.18736215
136057037	1	gatgagagcaggaaccaggg	agg	43.498269	67.79598775	136058141	1	CCAGGCAATATTTTGTGGAA	GGG	55.6342845	55.22686955
136057040	-1	tccaaggctcatgacctccc	tgg	65.2468606	45.63334092	136058142	1	CAGGCAATATTTTGTGGAAG	GGG	48.5751199	43.95602018
136057050	1	accagggaggtcatgagcct	tgg	60.7746613	52.0057682	136058156	-1	TCCACAACCTGGAGCTGACA	AGG	61.1476319	57.71862373
136057056	1	gaggtcatgagccttggaca	agg	65.0679675	63.23193657	136058160	1	AGGGGAACCTTGTCAGCTCC	AGG	61.2711221	49.59734185
136057056	-1	ctgttctgtgccctgtcca	agg	52.7703515	46.89753023	136058166	1	ACCTTGTCAGCTCCAGGTTG	TGG	65.805361	42.02248862
136057057	1	aggtcatgagccttggacaa	ggg	71.7265563	63.27340326	136058167	-1	ATTTTCAAACATCCACAACC	TGG	47.1833469	55.58110912
136057082	-1	tggctggctgcacatggctc	tgg	58.3335706	32.38430754	136058185	1	GTGGATGTTTGAAAATCAGT	TGG	53.7770218	62.426838
136057088	-1	tgacagtggctggctgcaca	tgg	56.1370131	49.16453887	136058195	1	GAAAATCAGTTGGTACCCAG	TGG	67.9322643	73.05717865
136057098	-1	tgcatggttctgacagtggc	tgg	62.1383423	44.34022423	136058199	-1	TGCCAGAGGATGGAGCCACT	GGG	55.2946364	57.78704956
136057102	-1	cccttgcatggttctgacag	tgg	63.7633886	59.38128615	136058200	-1	CTGCCAGAGGATGGAGCCAC	TGG	34.1968368	39.76405951
136057112	1	gccactgtcagaaccatgca	agg	40.0699002	55.28275302	136058208	1	TACCCAGTGGCTCCATCCTC	TGG	57.2898414	42.03459601
136057113	1	ccactgtcagaaccatgcaa	ggg	67.1051824	67.04220727	136058209	-1	TCCACATGCCTGCCAGAGGA	TGG	46.6133375	50.38588411
136057114	1	cactgtcagaaccatgcaag	ggg	49.6535648	61.25496783	136058212	1	CAGTGGCTCCATCCTCTGGC	AGG	56.3574583	49.96143675
136057114	-1	gctgagtggtccccttgca	tgg	54.1591727	50.11812807	136058213	-1	CAAATCCACATGCCTGCCAG	AGG	53.6864284	66.42341003
136057115	1	actgtcagaaccatgcaagg	ggg	70.9290864	77.73308641	136058219	1	TCCATCCTCTGGCAGGCATG	TGG	44.5471024	58.03201759
136057128	-1	agggaggctgggcgctgag	tgg	48.0736566	56.22291833	136058243	-1	CTTATTTTGGAGAGTTCACT	TGG	57.6749591	47.23096045
136057138	-1	actgtctgagagggaggctg	ggg	29.2658898	49.14798171	136058256	-1	GAGGAAGTTTTAACTTATTT	TGG	49.0266561	16.68380839
136057139	-1	aactgtctgagagggaggct	ggg	32.8118324	42.65266339	136058275	-1	CATCTTGAAACTGAGAAGGG	AGG	50.6490703	64.68834901

도면31c

136057140	-1 caactgtctgagagggaggc	tgg	45.4678249	34.44869362	136058278	-1 CAGCATCTTGAAACTGAGAA	GGG	51.2307218	67.57742851
136057144	-1 atggcaactgtctgagaggg	agg	56.4605439	58.63286504	136058279	-1 CCAGCATCTTGAAACTGAGA	AGG	54.4767644	54.1308493
136057147	-1 cagatggcaactgtctgaga	ggg	60.4690071	63.65918014	136058290	1 CCTTCTCAGTTTCAAGATGC	TGG	65.4188945	40.70540095
136057148	-1 ccagatggcaactgtctgag	agg	68.090952	64.79292361	136058313	1 AAATAGCTGTTCATAAGCCC	TGG	72.6003612	48.40389073
136057159	1 cctctcagacagttgccatc	tgg	69.3535059	29.30992521	136058314	1 AATAGCTGTTCATAAGCCCT	GGG	75.3491513	54.16058096
136057160	1 ctctcagacagttgccatct	ggg	63.0311065	34.29693921	136058315	1 ATAGCTGTTCATAAGCCCTG	GGG	70.1865374	74.48274381
136057163	-1 cagccaacaagagacccaga	tgg	47.2891274	67.49821	136058319	-1 CAAAGGGCTAAATTTCCCCA	GGG	57.6892641	59.52757705
136057171	1 ttgccatctgggtcttgt	tgg	59.9182827	36.75777813	136058320	-1 CCAAAGGGCTAAATTTCCCC	AGG	69.6149488	51.58452825
136057187	1 ttgttggctgatgcgagagc	agg	85.6982255	53.51202873	136058331	1 CCTGGGGAAATTTAGCCCTT	TGG	73.2374903	30.90409843
136057190	1 ttggctgatgcgagagcagg	agg	57.1590928	54.65870256	136058335	1 GGGAAATTTAGCCCTTTGGC	TGG	42.3065538	54.73281546
136057191	1 tggctgatgcgagagcagga	ggg	48.9435262	68.04500535	136058335	-1 TACTCCCATTACCAGCCAAA	GGG	65.3810417	59.85398774
136057205	-1 gctctatgaactgcatcagt	ggg	71.6239504	62.86773749	136058336	-1 ATACTCCCATTACCAGCCAA	AGG	72.4581341	60.67123356
136057206	-1 agctctatgaactgcatcag	tgg	65.3994505	56.98682512	136058341	1 TTTAGCCCTTTGGCTGGTAA	TGG	69.6732349	41.90489875
136057228	1 gttcatagagctcagcctcc	tgg	59.7658525	43.54174664	136058342	1 TTAGCCCTTTGGCTGGTAAT	GGG	71.9898572	33.89535646
136057229	1 ttcatagagctcagcctcct	ggg	51.4157895	48.40914849	136058359	-1 TTCCAGCTGCCCTCTCATCT	CGG	52.7165364	52.12777423
136057232	-1 tgcccggtttcctgcccagg	agg	50.4118505	60.99265208	136058360	1 ATGGGAGTATCCGAGATGAG	AGG	76.7016629	66.34264382
136057233	1 tagagctcagcctcctgggc	agg	43.6227421	49.25672544	136058361	1 TGGGAGTATCCGAGATGAGA	GGG	70.6066269	59.15581468
136057235	-1 ctctgcccggtttcctgccc	agg	47.5419724	32.24367358	136058368	1 ATCCGAGATGAGAGGGCAGC	TGG	53.3958444	47.18629178
136057240	1 cagcctcctgggcaggaaac	cgg	47.9224861	33.21672817	136058378	1 AGAGGGCAGCTGGAAACTTT	CGG	50.7970297	43.63893905
136057241	1 agcctcctgggcaggaaacc	ggg	50.9088313	46.07773165	136058395	-1 TTTCCCAAATTAAGTGTGGG	AGG	64.5982326	62.9276914
136057248	-1 CTtttctactcctctctgcc	cgg	36.7703669	46.73357977	136058398	-1 GCATTTCCCAAATTAAGTGT	GGG	61.4031082	60.82234895
136057249	1 gggcaggaaaccgggcagag	agg	47.6924346	64.88357584	136058399	-1 GGCATTTCCCAAATTAAGTG	TGG	65.5422024	58.79152143
136057267	1 agaggagtagaaaAGAATTA	AGG	38.7232726	28.63510823	136058402	1 ATGACCTCCCACACTTAATT	TGG	79.5066122	20.42638132
136057268	1 gaggagtagaaaAGAATTAA	GGG	41.1999394	30.16456146	136058403	1 TGACCTCCCACACTTAATTT	GGG	64.786027	41.20055852
136057271	1 gagtagaaaAGAATTAAGGG	TGG	43.0482632	56.69031682	136058420	-1 GGTTGCCCATAAAGGTGCAG	AGG	74.8887419	65.25395256
136057289	-1 ACGTGCCTCAGTGACTGGGC	TGG	64.3659152	55.36681358	136058425	1 GAAATGCCTCTGCACCTTTA	TGG	67.0617214	22.51050118
136057293	-1 GGAAACGTGCCTCAGTGACT	GGG	68.5092604	59.65015311	136058426	1 AAATGCCTCTGCACCTTTAT	GGG	73.0759469	22.47403934
136057294	-1 GGGAAACGTGCCTCAGTGAC	TGG	76.0171608	41.3216179	136058428	-1 AGGCATCTGGTTGCCCATAA	AGG	77.1477743	43.90426867
136057295	1 TGCGACCAGCCCAGTCACTG	AGG	61.3813218	66.98775649	136058441	-1 CAGCAACTGGGGCAGGCATC	TGG	35.988475	33.53168705
136057310	1 CACTGAGGCACGTTTCCCAC	TGG	75.03451104	51.93778452	136058448	-1 GTGTCTCCAGCAACTGGGGC	AGG	58.3272223	51.89121438
136057314	-1 TGTGCTCATAGGTCTCCAGT	GGG	73.8300662	70.18999567	136058452	-1 ATCAGTGTCTCCAGCAACTG	GGG	54.4360494	62.3631831
136057315	-1 CTGTGCTCATAGGTCTCCAG	TGG	62.2561764	61.20164097	136058453	1 CAGATGCCTGCCCCAGTTGC	TGG	61.6670332	29.84603258
136057325	-1 TTTATTATCACTGTGCTCAT	AGG	53.5446942	44.23608218	136058453	-1 CATCAGTGTCTCCAGCAACT	GGG	58.6923803	57.22268917

도면31d

136057349	-1	GGATAGTCAGTGCAGGTAAC	TGG	75.5030367	41.12544213	136058454	-1	ACATCAGTGTCTCCAGCAAC	TGG	57.7543121	32.46842355
136057356	-1	TCTGGAGGGATAGTCAGTGC	AGG	69.5299547	60.39391268	136058467	1	AGTTGCTGGAGACACTGATG	TGG	53.2722214	52.84873113
136057370	-1	TGGGAAAGCTTTTGTCTGGA	GGG	52.5254512	53.48523464	136058468	1	GTTGCTGGAGACACTGATGT	GGG	57.3905447	67.49866973
136057371	-1	TTGGGAAAGCTTTTGTCTGG	AGG	57.2855624	54.62516412	136058476	1	AGACACTGATGTGGGCTGAA	AGG	56.1973501	60.75161058
136057374	-1	TTCTTGGGAAAGCTTTTGTC	TGG	57.7626183	40.15331026	136058496	1	AGGAATGCTGAGACGTGACG	AGG	92.2334292	74.07192102
136057389	-1	AGAGCCATGACTAACTTCTT	GGG	62.7287136	42.74706972	136058509	1	CGTGACGAGGAGAGATGCTG	CGG	59.7659786	66.60290473
136057390	-1	CAGAGCCATGACTAACTTCT	TGG	67.9459631	35.92961728	136058512	1	GACGAGGAGAGATGCTGCGG	AGG	66.3523242	61.07777253
136057396	1	CTTTCCCAAGAAGTTAGTCA	TGG	64.1974483	59.12406932	136058513	1	ACGAGGAGAGATGCTGCGGA	GGG	64.8810785	64.77859658
136057417	1	GGCTCTGAGAGATCTAGTTG	AGG	76.1211122	63.6759789	136058530	-1	CGATGAGGTCAGGGCTGAGG	GGG	41.3066844	56.66541903
136057425	1	GAGATCTAGTTGAGGATGTT	TGG	67.2878281	39.72261114	136058531	-1	CCGATGAGGTCAGGGCTGAG	GGG	43.3121167	63.77861715
136057429	1	TCTAGTTGAGGATGTTTGGC	AGG	73.5822768	47.59617191	136058532	-1	GCCGATGAGGTCAGGGCTGA	GGG	51.071093	48.42028392
136057430	1	CTAGTTGAGGATGTTTGGCA	GGG	64.8407198	61.3598229	136058533	-1	AGCCGATGAGGTCAGGGCTG	AGG	48.1638231	41.89467997
136057431	1	TAGTTGAGGATGTTTGGCAG	GGG	60.6271423	59.94605537	136058539	-1	CCATGGAGCCGATGAGGTCA	GGG	68.8711694	54.61330348
136057440	1	ATGTTTGGCAGGGGATCTAG	TGG	73.3587526	53.16601353	136058540	-1	GCCATGGAGCCGATGAGGTC	AGG	75.7604349	38.25155529
136057446	1	GGCAGGGGATCTAGTGGTTA	CGG	72.69816	33.81025723	136058542	1	CCCCTCAGCCCTGACCTCAT	CGG	53.0379566	47.6190607
136057447	1	GCAGGGGATCTAGTGGTTAC	GGG	80.8306953	38.82459732	136058545	-1	GAGGAGCCATGGAGCCGATG	AGG	73.528321	60.08547905
136057450	1	GGGGATCTAGTGGTTACGGG	TGG	91.0277854	63.33044507	136058550	1	CCCTGACCTCATCGGCTCCA	TGG	76.5875994	42.52082649
136057465	1	ACGGGTGGCTAAGAaaaatg	agg	58.1154512	67.45835832	136058556	-1	GCTGTACTGTGGAGGAGCCA	TGG	57.124178	53.90820789
136057469	1	GTGGCTAAGAaaaatgagga	agg	41.2386318	65.6872212	136058564	-1	AGTAGACAGCTGTACTGTGG	AGG	71.7567963	65.95861512
136057495	1	gagtatcttgcagcctgtgt	tgg	57.0420636	47.52565523	136058567	-1	AAGAGTAGACAGCTGTACTG	TGG	59.2896719	60.13538633
136057496	1	agtatcttgcagcctgtgtt	ggg	61.3893781	48.72482531	136058596	1	CTCTTTTAAGTTCTCCCTTC	AGG	47.6764502	20.07997809
136057497	-1	ctatttaatcctcccaacac	agg	66.3775463	60.24815069	136058599	-1	TGAGATGGCTATTTCCTGAA	GGG	52.0393541	56.37639146
136057499	1	atcttgcagcctgtgttggg	agg	58.8470478	56.876025	136058600	-1	TTGAGATGGCTATTTCCTGA	AGG	51.8144673	56.14981099
136057509	1	ctgtgttgggaggattaaat	agg	48.3097214	36.46427329	136058614	-1	AATGCACATTCTGTTTGAGA	TGG	34.0728108	49.69752496
136057523	1	ttaaataggatgccacacac	agg	72.9679977	59.38252874	136058630	1	TCAAACAGAATGTGCATTTG	AGG	48.8627166	46.09008322
136057524	1	taaataggatgccacacaca	ggg	58.8868722	70.53582793	136058631	1	CAAACAGAATGTGCATTTGA	GGG	45.375959	51.6585943
136057524	-1	tgtctgcctggccctgtgtg	tgg	34.0375521	48.80204554	136058673	1	ACTACTGTGTTATAACCGTC	AGG	94.7226621	53.90469032
136057529	1	aggatgccacacacagggcc	agg	44.5522802	53.12776891	136058677	-1	ATCATCAGCATGGCTCCTGA	CGG	52.1521206	58.91120087
136057536	-1	tactgaccaggctgtctgcc	tgg	55.17263	41.29471512	136058687	-1	GGGACGTTTCATCATCAGCA	TGG	71.7485272	62.19403455
136057541	1	acagggccaggcagacagcc	tgg	22.2894764	50.410206	136058707	1	TGATGAAACGTCCCAGATGC	CGG	71.996398	61.00961072
136057548	-1	CGTCATGGCTAttactgacc	agg	82.0236213	51.66010855	136058707	-1	CCTTTCCAGCACCGGCATCT	GGG	76.7916896	45.35885175
136057563	1	gtcagtaaTAGCCATGACGA	TGG	82.3147435	61.08111423	136058708	-1	ACCTTTCCAGCACCGGCATC	TGG	80.2317902	36.84955034
136057563	-1	TCCCCCCGCCCCCATCGTCA	TGG	73.3768564	47.97267764	136058713	1	AACGTCCCAGATGCCGGTGC	TGG	87.8002086	47.26269647
136057564	1	tcagtaaTAGCCATGACGAT	GGG	84.8252834	57.80023618	136058715	-1	GCCAGGGACCTTTCCAGCAC	CGG	55.4003759	49.21749485
136057565	1	cagtaaTAGCCATGACGATG	GGG	85.4668854	61.80312788	136058718	1	CCCAGATGCCGGTGCTGGAA	AGG	61.5035746	47.61077676

도면31e

136057566	1 agtaaTAGCCATGACGATGG	GGG	82.8776453	67.00307688	136058725	1 GCCGGTGCTGGAAAGGTCCC	TGG	63.7243551	42.85645139
136057569	1 aaTAGCCATGACGATGGGGG	CGG	76.4272107	51.16859536	136058731	-1 AATATTTGCTTGGAAAGCCA	GGG	48.2734295	61.31822646
136057570	1 aTAGCCATGACGATGGGGC	GGG	74.9187737	41.55297735	136058732	-1 AAATATTTGCTTGGAAAGCC	AGG	50.9288072	35.87552611
136057571	1 TAGCCATGACGATGGGGCG	GGG	80.124395	35.31479893	136058741	-1 CCATGAGATAAATATTTGCT	TGG	47.3659059	45.72116531
136057572	1 AGCCATGACGATGGGGCGG	GGG	71.7387682	31.64862993	136058752	1 CCAAGCAAATATTTATCTCA	TGG	50.9200089	45.34865735
136057573	1 GCCATGACGATGGGGCGGG	GGG	54.6831329	46.83703537	136058776	1 AACATGAGTCATACTCACAG	AGG	63.6297029	75.28428756
136057579	1 ACGATGGGGCGGGGGAGC	AGG	41.1555231	33.21462434	136058783	1 GTCATACTCACAGAGGAGTA	TGG	69.1728754	44.95700411
136057584	1 GGGGGCGGGGGAGCAGGAA	TGG	26.2954852	34.81373049	136058802	-1 GGGCTCCCTGGCTGCTGAGA	AGG	46.9848488	37.83229195
136057585	1 GGGGCGGGGGAGCAGGAAT	GGG	31.7907851	39.3837267	136058807	1 TTAACTCCTTCTCAGCAGCC	AGG	49.6124382	52.70328307
136057624	-1 AGAGTGGAAGCATCTCTCAC	AGG	60.7028733	59.09071204	136058808	1 TAACTCCTTCTCAGCAGCCA	GGG	52.3447905	57.21095355
136057640	-1 GTCTCATCTTTCTGTGAGAG	TGG	53.2657851	49.43186704	136058814	-1 GTCTGGGATGCTGGGCTCCC	TGG	40.5611287	32.32926742
136057656	1 CTCACAGAAAGATGAGACCA	AGG	52.449293	66.82571098	136058822	-1 AATATGCTGTCTGGGATGCT	GGG	58.2389115	52.29366108
136057662	1 GAAAGATGAGACCAAGGAAA	AGG	38.2264154	49.54803658	136058823	-1 AAATATGCTGTCTGGGATGC	TGG	52.051217	31.71212567
136057662	-1 CTCTTCCTCCTCCTTTTCCT	TGG	15.2939185	29.66124908	136058830	-1 CTGGGTTAAATATGCTGTCT	GGG	65.0682314	48.79023707
136057665	1 AGATGAGACCAAGGAAAAGG	AGG	37.0980882	57.89283719	136058831	-1 TCTGGGTTAAATATGCTGTC	TGG	65.0071197	33.7134417
136057668	1 TGAGACCAAGGAAAAGGAGG	AGG	31.370113	54.26242425	136058844	1 AGACAGCATATTTAACCCAG	AGG	63.4198059	72.38875772
136057674	1 CAAGGAAAAGGAGGAGGAAG	AGG	13.6826614	39.30927768	136058848	-1 CCAGCAGTCAGTTGGCCTCT	GGG	60.4349907	46.18874916
136057678	1 GAAAAGGAGGAGGAAGAGGA	AGG	12.1095394	58.87090585	136058849	-1 CCCAGCAGTCAGTTGGCCTC	TGG	62.5360121	24.42966693
136057691	-1 GTGGGCCCCAAGGTTTGTCA	AGG	75.47862	61.91545596	136058856	-1 AATCTGCCCCAGCAGTCAGT	TGG	63.1906429	57.99744265
136057695	1 GGAAGGACCTTGACAAAACCT	TGG	73.4351664	51.84241708	136058859	1 CCCAGAGGCCAACTGACTGC	TGG	56.7899207	46.33614909
136057696	1 GAAGGACCTTGACAAACCTT	GGG	68.3735327	46.62956219	136058860	1 CCAGAGGCCAACTGACTGCT	GGG	58.6631426	50.76278015
136057697	1 AAGGACCTTGACAAACCTTG	GGG	74.9765337	73.02234285	136058861	1 CAGAGGCCAACTGACTGCTG	GGG	55.7035318	64.10634547
136057701	-1 TGTAGACAATGTGGGCCCCA	AGG	64.5039515	64.34427902	136058872	1 TGACTGCTGGGGCAGATTTG	TGG	57.713867	42.78705656
136057709	-1 AAGGGAGGTGTAGACAATGT	GGG	60.3960355	62.57215114	136058905	-1 ACAATCTGTCTAATGGTCAG	AGG	73.5054	69.52209178
136057710	-1 GAAGGGAGGTGTAGACAATG	TGG	61.6757223	62.89685496	136058912	-1 GTGACCCACAATCTGTCTAA	TGG	77.8056273	48.66302084
136057724	-1 CTGCTCTAGAGCAGGAAGGG	AGG	40.7020482	64.66991337	136058918	1 TCTGACCATTAGACAGATTG	TGG	74.8146691	54.34659206
136057727	-1 ATTCTGCTCTAGAGCAGGAA	GGG	56.32067	56.60996367	136058919	1 CTGACCATTAGACAGATTGT	GGG	68.6238594	56.25410977
136057728	-1 TATTCTGCTCTAGAGCAGGA	AGG	62.3608458	61.07878862	136058942	1 TCACAACGTTGAGTATACAG	TGG	81.7293616	66.3893474
136057732	-1 TTTCTATTCTGCTCTAGAGC	AGG	66.1143966	48.14790852	136058943	1 CACAACGTTGAGTATACAGT	GGG	80.9593963	67.54280425
136057750	1 TAGAGCAGAATAGAAAGTTC	AGG	32.5180459	48.89719799	136058968	1 CTTAATAAGTGCTTATTCCC	TGG	62.3247969	42.55514795
136057757	1 GAATAGAAAGTTCAGGTTGC	AGG	60.6244408	34.82633387	136058969	1 TTAATAAGTGCTTATTCCCT	GGG	53.1973527	54.34961128
136057791	-1 AGCAATAAAGAAAATTAAAC	AGG	25.4118476	39.50992129	136058973	1 TAAGTGCTTATTCCCTGGGC	AGG	63.9585184	42.59549235
136057823	-1 TACGTCAGCATCACAGACAC	AGG	61.9000012	63.6948899	136058974	1 AAGTGCTTATTCCCTGGGCA	GGG	55.8992588	58.46662205
136057845	1 GATGCTGACGTATGTTCCTA	AGG	81.3213681	50.61123346	136058974	-1 AATGAAGAACTCCCTGCCCA	GGG	54.2854197	66.82246379
136057850	1 TGACGTATGTTCCTAAGGAG	AGG	79.8681492	65.12924515	136058975	-1 AAATGAAGAACTCCCTGCCC	AGG	57.6094577	47.52928635
136057850	-1 TGAACTCTCCCCCTCCTCTT	AGG	43.5642496	43.50006682	136058990	1 GGCAGGGAGTTCTTCATTTC	AGG	59.8908662	8.857343307
136057851	1 GACGTATGTTCCTAAGGAGA	GGG	68.0334313	58.2358261	136058991	1 GCAGGGAGTTCTTCATTTCA	GGG	50.4413854	33.76317969

도면31f

136057852	1	ACGTATGTTCCTAAGGAGAG	GGG	71.9042403	66.60160369	136058992	1	CAGGGAGTTCTTCATTTCAG	GGG	50.7014197	59.69559112
136057894	-1	CATTCTTGCTGGACAGAGAG	AGG	53.4825476	58.25757284	136059007	-1	CCCAGAGGAGAAGATGTAAG	TGG	54.4622883	63.98591012
136057905	-1	GGGGAATATTCCATTCTTGC	TGG	74.5214581	33.08394839	136059017	1	ACCACTTACATCTTCTCCTC	TGG	54.0668858	33.27312917
136057906	1	CTCTCTCTGTCCAGCAAGAA	TGG	51.6523952	34.76411555	136059018	1	CCACTTACATCTTCTCCTCT	GGG	50.7904587	54.5088745
136057922	1	AGAATGGAATATTCCCCAAG	TGG	59.8378558	66.80906781	136059022	-1	CCTGGTCAAGGAGGGCCCAG	AGG	47.4437547	62.9720382
136057924	-1	AAGCTGGCTCAGGCCACTTG	GGG	60.8112646	57.06346735	136059030	-1	GTAATTAGCCTGGTCAAGGA	GGG	70.9199164	60.81621418
136057925	-1	CAAGCTGGCTCAGGCCACTT	GGG	59.4725995	42.38027485	136059031	-1	GGTAATTAGCCTGGTCAAGG	AGG	77.4846426	59.33111307
136057926	-1	CCAAGCTGGCTCAGGCCACT	TGG	52.8994071	35.6124453	136059033	1	CCTCTGGGCCCTCCTTGACC	AGG	60.1921593	45.45911433
136057934	-1	AAAGAAAGCCAAGCTGGCTC	AGG	54.8854672	46.83142484	136059034	-1	AATGGTAATTAGCCTGGTCA	AGG	75.2374976	57.57654565
136057937	1	CCAAGTGGCCTGAGCCAGCT	TGG	55.7432703	36.77187117	136059040	-1	CCCAAGAATGGTAATTAGCC	TGG	76.8334046	50.07382274
136057940	-1	AAACAAAAAGAAAGCCAAGC	TGG	42.6219949	56.23298603	136059050	1	ACCAGGCTAATTACCATTCT	TGG	77.2974864	27.63813995
136057963	1	TCTTTTTGTTTTCAATTATG	TGG	31.92592	40.19627225	136059051	1	CCAGGCTAATTACCATTCTT	GGG	72.7539479	36.19964823
						136059052	-1	GATAGAGTTAATCCCAAGAA	TGG	61.4220023	51.04250632

도면32a

TGFBI 영역의 인트론 13-14에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136059229	-1	TTAGCCAGCCTTTGATTTGC	AGG	70.7071627	31.5951099	136059999	-1	GGCCATGTGACAAACTCAAG	GGG	68.5852117	60.46735304
136059232	1	GTAAGTGTCCTGCAAATCAA	AGG	65.6141532	50.85494997	136060000	-1	GGGCCATGTGACAAACTCAA	GGG	62.9388037	63.30440013
136059236	1	GTGTCCTGCAAATCAAAGGC	TGG	67.2069902	54.55885178	136060001	-1	AGGGCCATGTGACAAACTCA	AGG	63.6124257	62.3511239
136059251	1	AAGGCTGGCTAAATTTCCCC	AGG	65.0955091	51.27646972	136060008	1	ACCCCCTTGAGTTTGTCACA	TGG	74.5482558	58.21766741
136059252	1	AGGCTGGCTAAATTTCCCCA	GGG	59.6879713	69.2146571	136060017	1	AGTTTGTCACATGGCCCTTC	AGG	73.0692648	31.6194089
136059256	1	TGGCTAAATTTCCCCAGGGC	AGG	57.6833647	41.12707507	136060020	-1	CTATCTCAGGCCTTCCTGAA	GGG	52.3706956	57.16246324
136059256	-1	TGTCCTGGAGCCCTGCCCTG	GGG	38.6660924	69.12464996	136060021	1	TGTCACATGGCCCTTCAGGA	AGG	58.7899666	59.51726384
136059257	1	GGCTAAATTTCCCCAGGGCA	GGG	51.7395211	46.28896312	136060021	-1	TCTATCTCAGGCCTTCCTGA	AGG	54.0886537	51.93901207
136059257	-1	ATGTCCTGGAGCCCTGCCCT	GGG	28.3752816	45.8104706	136060033	-1	ACCCAGGGCAAATCTATCTC	AGG	75.7346094	46.96791121
136059258	-1	TATGTCCTGGAGCCCTGCCC	TGG	42.7534713	29.51267555	136060042	1	GGCCTGAGATAGATTTGCCC	TGG	74.9764845	47.16108544
136059264	1	TTTCCCCAGGGCAGGGCTCC	AGG	39.8045142	35.32645721	136060043	1	GCCTGAGATAGATTTGCCCT	GGG	69.9205679	58.60561554
136059271	-1	CCTGGGGGTGAGATATGTCC	TGG	76.6460775	42.91555571	136060046	1	TGAGATAGATTTGCCCTGGG	TGG	61.024551	51.62528377
136059282	1	CCAGGACATATCTCACCCCC	AGG	72.026495	58.0908729	136060047	1	GAGATAGATTTGCCCTGGGT	GGG	65.1205108	49.57022862
136059286	1	GACATATCTCACCCCCAGGA	TGG	64.6560725	56.98588509	136060048	-1	TCTCATAGGAGGCCCACCCA	GGG	73.8425782	66.0842937
136059286	-1	TGTGTATAATTCCATCCTGG	GGG	66.5384974	74.11251635	136060049	-1	TTCTCATAGGAGGCCCACCC	AGG	74.053905	43.81118376
136059287	-1	GTGTGTATAATTCCATCCTG	GGG	61.2985962	62.146303	136060059	-1	ACTTAAGATTTTCTCATAGG	AGG	56.9958295	52.45718986
136059288	-1	TGTGTGTATAATTCCATCCT	GGG	46.8361858	47.48321048	136060062	-1	ctcACTTAAGATTTTCTCAT	AGG	46.0431123	48.13992536
136059289	-1	GTGTGTGTATAATTCCATCC	TGG	66.0901693	42.41653922	136060074	1	CTATGAGAAAATCTTAAGTg	agg	54.4626285	65.16494376
136059314	-1	AGATTCGGGCTGCAACTTGA	AGG	85.4610887	41.76092898	136060082	1	AAATCTTAAGTgaggcaccc	agg	77.3336043	60.30175653
136059328	-1	CGAATTACACTCAGAGATTC	GGG	66.356061	41.72596388	136060088	-1	aggtctttccattttgcct	ggg	52.457374	51.49070507
136059329	-1	ACGAATTACACTCAGAGATT	CGG	71.3373326	38.15089849	136060089	-1	aaggctctttccattttgcc	tgg	59.0413495	36.9620195
136059352	-1	ttctcttttctttttTCTT	TGG	19.4815526	21.97868219	136060090	1	AGTgaggcacccaggcaaaa	tgg	57.7710343	36.76898695
136059367	1	AGAaaaaggagaaaaggagaag	agg	13.2843766	47.49981846	136060108	-1	ggcttcctgctctgggcaaa	agg	49.9412756	44.33605251
136059368	1	GAaaaaggagaaaaggagaaga	ggg	18.3493759	55.19652176	136060114	1	aagaggcttttgcccaggagc	agg	51.8497501	44.5972103
136059376	1	gaaaaggagaaggaggtcttc	agg	53.2393973	31.45706826	136060115	-1	gaagacaggcttcctgctct	ggg	47.8544398	55.15845332
136059377	1	aaaaggagaaggaggtcttca	ggg	47.1223144	52.51271231	136060116	-1	ggaagacaggcttcctgctc	tgg	50.8683219	38.51408455
136059428	-1	gctctattccctgtaaatc	tgg	70.1068416	36.00804671	136060129	-1	aacagctggaaatggaagac	agg	45.3587266	55.55986946
136059430	1	taagaacttccagatttaca	agg	46.567388	55.10684187	136060137	-1	gtaggtggaacagctggaaa	tgg	48.6301395	47.92334066
136059431	1	aagaacttccagatttacaa	ggg	34.0332017	56.37508455	136060143	-1	agctaagtaggtggaacagc	tgg	65.057434	49.02077771
136059450	1	agggaatagagcatctgatt	tgg	62.8063028	40.81719662	136060152	-1	cctcttttaagctaagtagg	tgg	65.9525759	64.95638307
136059463	1	tctgatttggcatctgagag	agg	51.8951268	63.38620267	136060155	-1	gtgcctcttttaagctaagt	agg	74.2559208	45.38753531
136059487	-1	CCtacaacctcctaagaga	agg	62.0620797	54.67736853	136060163	1	ccacctacttagcttaaaag	agg	72.1318441	56.36598135
136059488	1	attagatcttccttcctta	agg	47.715463	30.4063585	136060182	-1	ctgagactgagactgaagac	agg	56.2962324	58.20918249
136059491	1	agatcttcctcttaagg	agg	51.8639472	56.27780736	136060208	1	agtctcagtctcctcttctg	tgg	39.8759355	57.67689045
136059498	1	ccttctcttaaggagttgt	aGG	64.292423	38.85259971	136060208	-1	attgtccattccacagaag	agg	50.9050032	55.4214401
136059550	-1	CCTGGGTTTGGGGGGTGGGA	TGG	28.6769172	35.66089936	136060213	1	cagtctcctcttctgtggaa	tgg	30.8680998	38.91107253

도면32b

136059554	-1	AAGCCCTGGGTTTGGGGGGT	GGG	46.7265596	37.71717173	136060214	1	agtctcctctctgtggaat	ggg	43.9808462	39.80134926
136059555	-1	GAAGCCCTGGGTTTGGGGGG	TGG	39.2522521	21.46474987	136060243	-1	cctcacagcagtgtatgata	agg	75.5575923	48.56473427
136059558	-1	AGTGAAGCCCTGGGTTTGGG	GGG	50.3291985	55.90101118	136060254	1	ccttatcatacactgctgtg	agg	70.4592317	73.09831188
136059559	-1	CAGTGAAGCCCTGGGTTTGG	GGG	44.4151708	46.34362759	136060263	1	acactgctgtgaggactgag	tgg	50.4367735	68.14993417
136059560	-1	TCAGTGAAGCCCTGGGTTTG	GGG	49.704443	44.44817006	136060313	1	gcaaagtgctaAATCCACAC	AGG	78.6679604	67.62105686
136059561	1	CCATCCCACCCCCCAAACCC	AGG	38.8540738	55.09777255	136060316	-1	ATTAATTCAAATCTCCTGTG	TGG	55.8414784	62.41985946
136059561	-1	CTCAGTGAAGCCCTGGGTTT	GGG	53.4021727	20.50922402	136060339	-1	ttgacagaccttcagtgtgg	tgg	62.4749099	55.06045908
136059562	1	CATCCCACCCCCCAAACCCA	GGG	40.5630507	64.77983019	136060342	1	GAATTAATccaccacactga	agg	68.4405642	55.24558265
136059562	-1	ACTCAGTGAAGCCCTGGGTT	TGG	53.7229891	34.303288	136060342	-1	cccttgacagaccttcagtg	tgg	62.1696044	70.15549436
136059567	-1	GTACAACTCAGTGAAGCCCT	GGG	69.8553137	64.77138573	136060352	1	accacactgaaggtctgtca	agg	69.4505242	60.27733003
136059568	-1	GGTACAACTCAGTGAAGCCC	TGG	67.0070959	46.04513875	136060353	1	ccacactgaaggtctgtcaa	ggg	42.9005752	65.02840494
136059589	-1	TCTTGGGATGGTCTGGTTCA	TGG	67.2997066	38.10305826	136060357	1	actgaaggtctgtcaagggc	agg	66.0049215	51.55840423
136059596	-1	AAAAGCCTCTTGGGATGGTC	TGG	66.0656226	42.04516429	136060358	1	ctgaaggtctgtcaagggca	ggg	55.8759202	61.65344564
136059601	-1	ACTCAAAAAGCCTCTTGGGA	TGG	54.3299913	57.59634095	136060383	-1	gtgttagactgggggatactc	tgg	84.6136585	45.0313356
136059602	1	ATGAACCAGACCATCCCAAG	AGG	70.0249054	71.04416537	136060392	-1	ccaagtcctgtgttagactg	ggg	68.1760012	69.26485078
136059605	-1	CAGAACTCAAAAAGCCTCTT	GGG	55.4991404	41.58232221	136060393	-1	gccaagtcctgtgttagact	ggg	72.849271	49.46652825
136059606	-1	TCAGAACTCAAAAAGCCTCT	TGG	60.0485287	47.96766705	136060394	-1	tgccaagtcctgtgttagac	tgg	68.3215294	38.57806967
136059644	-1	TCAATGTGCAGAGCAAGGGA	AGG	48.8467568	60.10409277	136060397	1	gagtatcccagtctaacac	agg	80.4277746	65.72706861
136059648	-1	ATCATCAATGTGCAGAGCAA	GGG	53.9845621	58.87611438	136060403	1	ccccagtctaacacaggact	tgg	53.2046541	51.17386677
136059649	-1	TATCATCAATGTGCAGAGCA	AGG	57.810921	57.51866579	136060425	1	gcatatgaaaagtgttcagt	agg	54.5527553	63.85624104
136059699	-1	CTCGGCTGGCTATCTGCTTT	AGG	69.4809059	41.01646882	136060429	1	atgaaaagtgttcagtaggc	cgg	59.405331	50.83963257
136059713	-1	GGAGATTTCTGGAGCTCGGC	TGG	74.401038	48.49066861	136060430	1	tgaaaagtgttcagtaggcc	ggg	67.9606417	53.00121238
136059717	-1	CCAGGGAGATTTCTGGAGCT	CGG	47.7214513	58.30690086	136060437	-1	caggcatgagccactgcacc	cgg	1.7554494	53.39293548
136059724	-1	GGTGCAGCCAGGGAGATTTC	TGG	59.5236058	27.68159698	136060438	1	gttcagtaggccgggtgcag	tgg	69.7702593	54.92973949
136059728	1	CCGAGCTCCAGAAATCTCCC	TGG	60.3275822	56.30928489	136060456	-1	tcccaagtgctgggattac	agg	3.0691699	30.53335427
136059734	-1	GGCCTCTGCAGGTGCAGCCA	GGG	31.8139722	53.22768052	136060464	-1	ctttggccctcccaagtgct	ggg	6.5917321	48.73894811
136059735	-1	TGGCCTCTGCAGGTGCAGCC	AGG	30.7476884	38.37326817	136060465	1	tgcctgtaatcccagcactt	tgg	4.0364578	50.43642
136059743	1	CTCCCTGGCTGCACCTGCAG	AGG	42.9254183	44.28204424	136060465	-1	actttggcctcccaaagtgc	tgg	18.1237077	37.65301728
136059745	-1	GAGGGGTCAGTGGCCTCTGC	AGG	47.4830476	43.36083319	136060466	1	gcctgtaatcccagcacttt	ggg	3.1543613	24.6348577
136059755	-1	TCCCTCCACAGAGGGGTCAG	TGG	53.8356344	60.63489321	136060469	1	tgtaatcccagcactttggg	agg	3.5026906	64.04601846
136059761	1	AGAGGCCACTGACCCCTCTG	TGG	51.6696004	63.16197244	136060478	1	agcactttgggaggccaaag	tgg	19.4676981	59.71142435
136059762	-1	AGAGCGGTCCCTCCACAGAG	GGG	62.0406645	72.88393662	136060479	1	gcactttgggaggccaaagt	ggg	48.4419842	53.33686649
136059763	-1	AAGAGCGGTCCCTCCACAGA	GGG	74.6317612	61.10475077	136060481	-1	ctcagatgatccgcccactt	tgg	89.1835481	43.60577593
136059764	1	GGCCACTGACCCCTCTGTGG	AGG	59.6684462	54.56596725	136060482	1	ctttgggaggccaaagtggg	cgg	42.7049948	60.43706319
136059764	-1	GAAGAGCGGTCCCTCCACAG	AGG	72.3630189	73.55685896	136060493	1	caaagtggcggatcatctg	agg	84.4966114	61.13416377
136059765	1	GCCACTGACCCCTCTGTGGA	GGG	50.8347483	55.95789722	136060498	1	tgggcggatcatctgaggtc	agg	71.7463829	50.10408601
136059778	-1	GCCAGCCACACACTGAAGAG	CGG	54.5641045	68.7994554	136060516	1	tcaggagttcaagtccagcc	tgg	50.8253222	58.84734269
136059784	1	AGGGACCGCTCTTCAGTGTG	TGG	74.189312	59.39498986	136060519	-1	tttcaccacgttggccaggc	tgg	46.6941781	41.70235724

도면32c

136059788	1	ACCGCTCTTCAGTGTGTGGC	TGG	62.0311173	38.58035771	136060523	-1	gtggtttcaccagttggcc	agg	34.8860912	49.05920695
136059815	1	TACTCTCTGCTCCTCTCTCT	TGG	40.3244501	35.44542324	136060525	1	caagtccagcctggccaacg	tgg	36.6979584	63.66372056
136059815	-1	ATGGCTGAAGACCAAGAGAG	AGG	50.0706545	65.49300563	136060528	-1	gagatgtggtttcaccacgt	tgg	53.5703101	65.64851133
136059834	-1	AGAAACTGGTGAGCAATGGA	TGG	56.4669512	60.40245661	136060542	-1	ttgtatttttagtagagatg	tgg	4.4983703	60.16140032
136059838	-1	CGTGAGAAACTGGTGAGCAA	TGG	60.2531857	60.36090079	136060563	1	actaaaaatacaaaattagc	tgg	29.2035548	44.40129199
136059848	-1	CTATGCTCCTCGTGAGAAAC	TGG	77.8913451	40.83063018	136060564	1	ctaaaaatacaaaattagct	ggg	29.6287598	50.95816624
136059852	1	TTGCTCACCAGTTTCTCACG	AGG	79.6220829	65.50892068	136060569	1	aatacaaaattagctgggcg	tgg	67.130108	50.82047364
136059860	1	CAGTTTCTCACGAGGAGCAT	AGG	75.6518077	54.40230332	136060572	1	acaaaattagctgggcgtgg	tgg	38.2439628	62.3420914
136059876	1	GCATAGGAAGATATGCATGT	AGG	58.4854444	56.14983198	136060590	-1	tccagagtagctgtgattac	agg	67.2002235	37.75882298
136059877	1	CATAGGAAGATATGCATGTA	GGG	60.2019374	50.6102659	136060600	1	gcctgtaatcacagctactc	tgg	35.6339683	39.00912459
136059880	1	AGGAAGATATGCATGTAGGG	AGG	60.5606631	68.73484447	136060603	1	tgtaatcacagctactctgg	agg	56.430427	72.39035092
136059884	1	AGATATGCATGTAGGGAGGT	AGG	58.7503551	57.81893049	136060609	1	cacagctactctggaggctg	agg	40.1844575	47.17759429
136059889	1	TGCATGTAGGGAGGTAGGCA	CGG	55.0592601	53.86720752	136060613	1	gctactctggaggctgaggc	agg	14.7369237	49.6128193
136059890	1	GCATGTAGGGAGGTAGGCAC	GGG	69.7170108	47.89965063	136060632	1	caggagaatcacttgaaccc	agg	18.7765853	55.90871034
136059891	1	CATGTAGGGAGGTAGGCACG	GGG	73.7856069	65.00484491	136060635	1	gagaatcacttgaacccagg	agg	21.3766261	69.75456761
136059914	1	ATGACTTGTTTGACTTTAGC	AGG	64.472541	45.27833749	136060638	1	aatcacttgaacccaggagg	cgg	20.273579	59.23335818
136059940	1	TTCAAGAATCTCCTCGCACC	TGG	88.9370733	42.44161308	136060638	-1	cactgcaacctccgcctcct	ggg	20.9993219	43.73438836
136059940	-1	AGCATCTGAAACCAGGTGCG	AGG	73.1443159	63.31002259	136060639	-1	tcactgcaacctccgcctcc	tgg	16.5837803	35.82159701
136059947	-1	GGACCCCAGCATCTGAAACC	AGG	61.4873812	60.67584451	136060641	1	cacttgaacccaggaggcgg	agg	40.4050349	51.71818274
136059953	1	TCGCACCTGGTTTCAGATGC	TGG	68.6257728	24.72159016	136060674	-1	tcgcccaggctggagtgcag	tgg	4.5656155	59.33467167
136059954	1	CGCACCTGGTTTCAGATGCT	GGG	58.8078603	36.61082891	136060681	1	catgccactgcactccagcc	tgg	12.9112727	40.94521932
136059955	1	GCACCTGGTTTCAGATGCTG	GGG	53.9831083	60.69518642	136060682	1	atgccactgcactccagcct	ggg	8.5676145	53.76103417
136059968	-1	CACAGAAGCCTGTGACAGAC	AGG	66.3392701	50.4547322	136060684	-1	ttcaatcttgtcgcccaggc	tgg	64.2345892	41.67468567
136059971	1	GCTGGGGTCCTGTCTGTCAC	AGG	55.8137373	47.04054231	136060688	-1	gagtttcaatcttgtcgccc	agg	74.6417085	49.90916922
136059991	-1	GACAAACTCAAGGGGGTAGG	AGG	64.7053393	61.58156541	136060710	-1	cttgttctttgtttttgaga	tgg	37.291978	39.06538251
136059994	-1	TGTGACAAACTCAAGGGGGT	AGG	74.6769084	60.55426088	136060722	1	catctcaaaaacaaagaaca	agg	40.1560508	66.23684922
136059998	-1	GCCATGTGACAAACTCAAGG	GGG	68.2758718	71.86654556	136060817	-1	CTAAAAGAAAAACAGAGTAG	TGG	26.1562154	51.18178305

도면33

TGFBI 영역의 인트론 14-15에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136060956	-1	GACTGGCTGCAGAGTCAGTG	GGG	50.6988835	65.85711305	136061256	-1	GAGGCAAGGAACATACACTG	AGG	54.6554858	78.49964912
136060957	-1	GGACTGGCTGCAGAGTCAGT	GGG	54.1467621	60.42565173	136061270	-1	GTTCAACTGCACTGGAGGCA	AGG	64.1548166	57.55896106
136060958	-1	AGGACTGGCTGCAGAGTCAG	TGG	30.0632667	50.897922	136061275	-1	CTGAGGTTCAACTGCACTGG	AGG	65.8451548	62.85454607
136060973	-1	TGCCACATGAAGAAAAGGAC	TGG	51.0980813	54.46800021	136061278	-1	GGACTGAGGTTCAACTGCAC	TGG	71.9453116	52.18061767
136060978	-1	CCAACTGCCACATGAAGAAA	AGG	30.1077189	41.52084208	136061292	-1	CATGAGGAGAGGCAGGACTG	AGG	36.7767963	68.6639598
136060982	1	AGCCAGTCCTTTTCTTCATG	TGG	53.481652	48.59601721	136061299	-1	ATGCACACATGAGGAGAGGC	AGG	49.8040688	55.63894184
136060989	1	CCTTTTCTTCATGTGGCAGT	TGG	54.535344	43.06132188	136061303	-1	GTGAATGCACACATGAGGAG	AGG	57.0530245	65.38970832
136060992	1	TTTCTTCATGTGGCAGTTGG	TGG	55.6646659	39.59849722	136061308	-1	GAAAGGTGAATGCACACATG	AGG	58.2200098	66.11370483
136061067	-1	CACTCTGCAATCAGTCACAT	AGG	69.2956893	69.50682686	136061323	1	ATGTGTGCATTCACCTTTCT	TGG	53.8533668	17.77637818
136061084	1	TGACTGATTGCAGAGTGAAT	TGG	55.9456015	39.57708929	136061325	-1	TGGGGAGAGAGCACCAAGAA	AGG	54.5638047	52.78928188
136061085	1	GACTGATTGCAGAGTGAATT	GGG	61.8478123	38.83534562	136061339	1	TTCTTGGTGCTCTCCCCA	TGG	49.6076265	40.97545522
136061094	1	CAGAGTGAATTGGGAGCTGT	TGG	48.6254995	53.90488974	136061340	1	TCTTGGTGCTCTCTCCCCAT	GGG	54.8880482	45.63548658
136061116	1	GTTTTGAATGCACCACACTA	AGG	73.2880207	50.24831827	136061343	-1	ATGGTAGAACTTGGCCCATG	GGG	69.5066745	68.10564056
136061117	-1	TGTCCTCACATTCCTTAGTG	TGG	66.5864416	57.20536143	136061344	-1	CATGGTAGAACTTGGCCCAT	GGG	77.5968869	58.8724378
136061125	1	GCACCACACTAAGGAATGTG	AGG	72.0033643	66.64178315	136061345	-1	TCATGGTAGAACTTGGCCCA	TGG	69.5856237	53.96006144
136061143	1	TGAGGACACATTGCTCTTTG	CGG	58.6108833	51.54747284	136061352	-1	TCATAACTCATGGTAGAACT	TGG	68.6247116	58.32090359
136061160	-1	CGAGGGGAGCTAATATAGCT	GGG	86.6225232	53.69436415	136061362	-1	CCATAATGTTTCATAACTCA	TGG	54.3309398	53.06775083
136061161	-1	CCGAGGGGAGCTAATATAGC	TGG	83.1265571	42.62469434	136061373	1	CCATGAGTTATGAAACATTA	TGG	56.1401556	33.12808323
136061172	1	CCAGCTATATTAGCTCCCCT	CGG	75.0455047	67.70836502	136061390	1	TTATGGAGAAAACATGTCTT	TGG	47.6654588	42.37321849
136061176	-1	AAAACTGGGCTGTGTCCGAG	GGG	78.0304986	67.35961359	136061411	-1	AGGGGCACTGGTGGGCTTTC	TGG	60.5744713	7.706737842
136061177	-1	GAAAACTGGGCTGTGTCCGA	GGG	79.0158505	59.94719178	136061419	-1	CGTGACTGAGGGGCACTGGT	GGG	64.3272045	57.99831078
136061178	-1	AGAAAACTGGGCTGTGTCCG	AGG	61.322188	50.10217781	136061420	-1	CCGTGACTGAGGGGCACTGG	TGG	57.7672257	54.19176391
136061190	-1	CCACGCGAATACAGAAAACT	GGG	76.9296326	49.13431041	136061423	-1	CAACCGTGACTGAGGGGCAC	TGG	75.3862781	47.93528082
136061191	-1	TCCACGCGAATACAGAAAAC	TGG	82.4486236	35.36825016	136061429	-1	TCATAACAACCGTGACTGAG	GGG	88.1741272	69.17952164
136061201	1	CCCAGTTTTCTGTATTCGCG	TGG	93.7693158	53.20511974	136061430	-1	TTCATAACAACCGTGACTGA	GGG	73.2459123	58.64736017
136061220	-1	GAGGAGTGCTGGGAATCGCG	CGG	78.5063635	68.13179275	136061431	1	CCACCAGTGCCCCTCAGTCA	CGG	61.9418892	58.73404058
136061230	-1	GATGCTGTAAGAGGAGTGCT	GGG	58.8854037	65.26969165	136061431	-1	ATTCATAACAACCGTGACTG	AGG	81.7693825	61.40687493
136061231	-1	AGATGCTGTAAGAGGAGTGC	TGG	63.5296446	49.37404557	136061455	1	TGTTATGAATGACATGCTAA	TGG	54.9174437	52.46691071
136061239	-1	CTGAGGTGAGATGCTGTAAG	AGG	62.2167415	57.75665199	136061466	1	ACATGCTAATGGTTTCACTC	TGG	66.4752555	60.29180573
						136061483	-1	CTGAAGAGGAAAGAAAAGGC	AGG	32.45566	58.03945624

도면34a

TGFBI 영역의 인트론 15-16에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136061594	-1	AGGCTAGGCGCAAACCTAGC	AGG	89.9177666	42.43357423
136061609	-1	GACCTGAGGCTGCTCAGGCT	AGG	49.07391189	49.53955283
136061614	-1	CAGAGGACCTGAGGCTGCTC	AGG	44.0365956	40.58941864
136061618	1	CGCCTAGCCTGAGCAGCCTC	AGG	58.9755339	46.96132471
136061623	-1	TGGCCCAAACAGAGGACCTG	AGG	60.5192445	62.65568687
136061630	1	GCAGCCTCAGGTCCTCTGTT	TGG	58.8365667	30.67806763
136061631	1	CAGCCTCAGGTCCTCTGTTT	GGG	57.3965796	29.43976493
136061631	-1	CTCCTCTATGGCCCCAAACAG	AGG	66.8195956	61.98575147
136061640	1	GTCCTCTGTTTGGGCCATAG	AGG	73.315763	49.75991019
136061643	-1	GGGCTGGAGAGGCTCCTCTA	TGG	56.9526073	38.9263253
136061654	-1	AAGGAAGACAGGGGCTGGAG	AGG	31.7376778	48.61832127
136061659	-1	CAGCCAAGGAAGACAGGGGC	TGG	47.4514066	35.61788475
136061663	1	GGAGCAGCCAAGGAAGACAG	GGG	35.6852576	72.95919009
136061664	-1	GGGAGCAGCCAAGGAAGACA	GGG	42.6619935	56.41181776
136061665	-1	GGGGAGCAGCCAAGGAAGAC	AGG	45.0986785	39.43086158
136061667	1	TCTCCAGCCCCTGTCTTCCT	TGG	44.7075458	34.75211151
136061673	-1	AGAGCCCTGGGGAGCAGCCA	AGG	24.9478219	46.36380422
136061679	1	GTCTTCCTTGGCTGCTCCCC	AGG	49.7315273	26.17293809
136061680	1	TCTTCCTTGGCTGCTCCCCA	GGG	42.7428146	51.44350789
136061684	-1	GAAGTTTTAAGAGAGCCCTG	GGG	60.6024474	75.23129876
136061685	-1	AGAAGTTTTAAGAGAGCCCT	GGG	56.8518708	45.32776572
136061686	-1	GAGAAGTTTTAAGAGAGCCC	TGG	60.0505143	49.56848103
136061708	-1	AGGATGCCTCAGTGGGAGTG	GGG	39.9855022	64.16067742
136061709	-1	GAGGATGCCTCAGTGGGAGT	GGG	53.8572303	41.83836746
136061710	-1	TGAGGATGCCTCAGTGGGAG	TGG	39.7138952	32.49471958
136061713	1	ACTTCTCCCCACTCCCACTG	AGG	39.223823	70.42732855
136061715	-1	GGGGCTGAGGATGCCTCAGT	GGG	57.7821124	47.82922245
136061716	-1	TGGGGCTGAGGATGCCTCAG	TGG	47.1765245	48.68757312
136061728	-1	TTTGACACAGGCTGGGGCTG	AGG	36.6015902	48.8248935
136061734	-1	TCTGAATTTGACACAGGCTG	GGG	56.737435	58.71796842
136061735	-1	CTCTGAATTTGACACAGGCT	GGG	61.5884245	46.12290503
136061736	-1	ACTCTGAATTTGACACAGGC	TGG	64.7202606	44.69667745
136061740	-1	CTTTACTCTGAATTTGACAC	AGG	56.139904	54.79746294
136061759	1	AAATTCAGAGTAAAGAACCA	AGG	46.7983198	69.34381614
136061765	-1	TGAAAGCCAGGGATGTTGCCT	TGG	56.4729993	52.03515724
136061770	1	AAAGAACCAAGGCAACTCCC	TGG	65.2557864	55.80470411
136061776	-1	GCTTTGGCCCATGAAAGCCA	GGG	56.0519231	68.4454578
136061777	-1	CGCTTTGGCCCATGAAAGCC	AGG	75.3648142	38.72184454

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136062084	-1	AGAGGGTTTGAGAGGGAGGT	GGG	39.6862448	48.0169348
136062085	-1	GAGAGGGTTTGAGAGGGAGG	TGG	30.352469	43.72334868
136062088	-1	CCAGAGAGGGTTTGAGAGGG	AGG	46.6885707	51.59827066
136062091	-1	GAGCCAGAGAGGGTTTGAGA	GGG	39.8904935	60.2903321
136062092	-1	AGAGCCAGAGAGGGTTTGAG	AGG	49.8020562	60.49131934
136062099	1	CCTCCCTCTCAAACCCTCTC	TGG	52.9508885	38.66972277
136062101	-1	AGCTCAGAAAGAGCCAGAGA	GGG	34.3293401	56.66719171
136062102	-1	AAGCTCAGAAAGAGCCAGAG	AGG	43.4570699	63.5222935
136062125	-1	GGCAAGCTGGGGAGCAGGAA	AGG	32.3610378	46.91187803
136062130	-1	CACTGGGCAAGCTGGGGAGC	AGG	37.2392033	34.11564484
136062136	-1	ACTGAGCACTGGGCAAGCTG	GGG	51.8950532	54.74923799
136062137	-1	CACTGAGCACTGGGCAAGCT	GGG	52.7052677	34.50011024
136062138	-1	GCACTGAGCACTGGGCAAGC	TGG	55.0466273	30.86020187
136062146	-1	CAAGTGGGGCACTGAGCACT	GGG	57.0996172	48.28986808
136062147	-1	CCAAGTGGGGCACTGAGCAC	TGG	57.3600887	42.20585143
136062158	1	CCAGTGCTCAGTGCCCCACT	TGG	48.5523143	45.592413
136062160	-1	AGTAGCAAAAGAGCCAAGTG	GGG	54.6265966	74.36942119
136062161	-1	AAGTAGCAAAAGAGCCAAGT	GGG	58.4477623	58.71539257
136062162	-1	GAAGTAGCAAAAGAGCCAAG	TGG	45.3705608	72.96771237
136062175	1	ACTTGGCTCTTTTGCTACTT	CGG	61.2703789	32.37985211
136062176	1	CTTGGCTCTTTTGCTACTTC	GGG	60.1385612	28.11704471
136062181	1	CTCTTTTGCTACTTCGGGTC	AGG	89.4009277	32.89067979
136062184	1	TTTTGCTACTTCGGGTCAGG	TGG	82.9879018	54.44266751
136062194	1	TCGGGTCAGGTGGAGCCTCT	TGG	72.7402376	43.55715593
136062195	1	CGGGTCAGGTGGAGCCTCTT	GGG	72.7343912	34.41663163
136062198	1	AGGCACTTCACATTCCCAAG	AGG	60.6304669	71.46677617
136062218	-1	TGAAGTGCAATCTTTCTGTA	AGG	56.7039613	50.15157709
136062234	1	CAGAAAGATTGCACTTCAAG	AGG	62.1674604	52.41853495
136062239	1	AGATTGCACTTCAAGAGGAG	AGG	64.5241959	62.07741936
136062246	1	ACTTCAAGAGGAGAGGCTGC	AGG	45.1133351	48.55429659
136062247	1	CTTCAAGAGGAGAGGCTGCA	GGG	36.1365983	59.41120163
136062261	-1	CCAGGCCTCTGTGGTTTAGGA	TGG	66.3132938	45.28036165
136062265	-1	AGCTCCAGGCCTCTGGGTTT	AGG	47.4900638	36.5374994
136062267	1	GGGAGCCATCCTAAACCCAG	AGG	73.7635352	71.17117237
136062271	-1	ACAGTAAGCTCCAGGCCTCT	GGG	52.7357657	52.42561425
136062272	1	CCATCCTAAACCCAGAGGCC	TGG	48.9628559	49.20283887
136062272	-1	CACAGTAAGCTCCAGGCCTC	TGG	54.3658058	36.94825328
136062279	-1	AAAGTGACACAGTAAGCTCC	AGG	71.8370356	55.75289952

도면34b

136061779	1 AGGCAACTCCCTGGCTTTCA	TGG	51.7721927	23.5007353	136062305	1 GTCACTTTACTTTTGTACAC	AGG	62.3482186	48.17867162
136061780	1 GGCAACTCCCTGGCTTTCAT	GGG	64.11150046	37.04681018	136062306	1 TCACTTTACTTTTGTACACA	GGG	47.7497114	58.99587986
136061792	1 GCTTTCATGGGCCAAAGCGC	AGG	83.5671129	44.77707706	136062307	1 CACTTTACTTTTGTACACAG	GGG	56.2944757	60.10898428
136061792	-1 CGGTGTGAAAGCCTGCGCTT	TGG	86.22152219	42.16167354	136062322	-1 AATCCTTCTCGAGGGCACTA	AGG	85.2791881	48.65271845
136061806	1 AAGCGCAGGCTTTCACACCG	AGG	82.8997028	68.13417393	136062330	1 TCTCCTTAGTGCCCTCGAGA	AGG	81.6055936	58.73060351
136061812	-1 GATCTGAGGCTCAGAGGCCT	CGG	43.494804	47.95451994	136062330	-1 GGGCCAAGAATCCTTCTCGA	GGG	83.4225301	63.65027919
136061818	-1 CCCCATGATCTGAGGCTCAG	AGG	55.7894605	60.50638561	136062331	-1 AGGGCCAAGAATCCTTCTCG	AGG	79.6246795	62.49451969
136061826	-1 AGTGACTTCCCCATGATCTG	AGG	71.99283	62.52497778	136062338	1 GTGCCCTCGAGAAGGATTCT	TGG	68.5023632	41.99032269
136061827	1 GGCCTCTGAGCCTCAGATCAT	TGG	56.4917061	43.70505376	136062350	-1 GCCTCAGGAGTAGAAGCTCA	GGG	53.7577495	63.01416752
136061828	1 GCCTCTGAGCCTCAGATCAT	GGG	67.8960903	42.92953327	136062351	-1 GGCCTCAGGAGTAGAAGCTC	AGG	60.4738754	37.32728899
136061829	1 CCTCTGAGCCTCAGATCATG	GGG	63.6953458	58.8958349	136062360	1 GCCCTGAGCTTCTACTCCTG	AGG	64.8343878	62.10936308
136061842	1 GATCATGGGGAAGTCACTGC	TGG	58.4905161	50.6951115	136062365	-1 GGCTGCACAGAGGTGGCCTC	AGG	48.6842875	41.65288637
136061863	1 GGAGAGAACAGACATAGCTC	TGG	67.387993	47.85886366	136062372	-1 GAGCTGGGGCTGCACAGAGG	TGG	29.1447576	46.01617958
136061878	-1 GGGCTGCCCTCTTGGGCAGA	TGG	47.9513191	33.51929321	136062375	-1 AGGGAGCTGGGGCTGCACAG	AGG	29.0611925	56.48128133
136061882	1 CTGGAAGCCATCTGCCCAAG	AGG	61.0699182	59.39978609	136062386	-1 GCCTAGAGTTGAGGGAGCTG	GGG	47.5564021	58.1184588
136061883	1 TGGAAGCCATCTGCCCAAGA	GGG	59.1421481	58.26831581	136062387	-1 AGCCTAGAGTTGAGGGAGCT	GGG	55.0380627	46.58643183
136061885	-1 TTGGGATGGGCTGCCCTCTT	GGG	62.2294335	22.56949579	136062388	-1 CAGCCTAGAGTTGAGGGAGC	TGG	58.1507417	39.32240004
136061898	-1 CTGTAAGATGAACTTGGGAT	GGG	62.5287744	58.34040755	136062395	-1 GAGACTACAGCCTAGAGTTG	AGG	68.2866151	55.82249998
136061899	-1 ACTGTAAGATGAACTTGGGA	TGG	59.1071802	51.18687902	136062396	1 GCCCCAGCTCCCTCAACTCT	AGG	53.5992171	50.12704227
136061903	-1 GGCCACTGTAAGATGAACTT	GGG	76.9287253	61.47519307	136062411	1 ACTCTAGGCTGTAGTCTCAG	TGG	62.6565117	66.08635837
136061904	-1 TGGCCACTGTAAGATGAACT	TGG	63.9321874	50.08677347	136062412	1 CTCTAGGCTGTAGTCTCAGT	GGG	73.098744	56.13752427
136061912	1 ATCCCAAGTTCATCTTACAG	TGG	64.2491421	65.48606714	136062421	1 GTAGTCTCAGTGGGAAAGCC	TGG	58.2398393	48.0441494
136061917	1 AAGTTCATCTTACAGTGGCC	AGG	65.0750172	55.9212534	136062426	1 CTCAGTGGGAAAGCCTGGCT	TGG	50.1395247	32.93348723
136061924	-1 GCCCCGGCTCAGGGCAGGCC	TGG	36.4881775	36.38557828	136062427	1 TCAGTGGGAAAGCCTGGCTT	GGG	48.6304917	33.70865141
136061929	-1 CAGAGGCCCCGGCTCAGGGC	AGG	44.2977758	43.5906605	136062428	1 CAGTGGGAAAGCCTGGCTTG	GGG	34.0753176	51.82373321
136061932	1 TGGCCAGGCCTGCCCTGAGC	CGG	43.0919772	36.74847574	136062428	-1 TCCTAGGAGACCCCCAAGCC	AGG	53.197129	52.4258335
136061933	1 GGCCAGGCCTGCCCTGAGCC	GGG	25.3234024	32.61873164	136062429	1 AGTGGGAAAGCCTGGCTTGG	GGG	49.9164962	56.24733778
136061933	-1 GACCCAGAGGCCCCGGCTCA	GGG	57.3510068	48.67870064	136062438	1 GCCTGGCTTGGGGGTCTCCT	AGG	51.7767646	46.81019113
136061934	1 GCCAGGCCTGCCCTGAGCCG	GGG	46.9399211	53.26228476	136062444	-1 GCCTTCAGGTGGACATTCCT	AGG	67.7116444	44.22984127
136061934	-1 TGACCCAGAGGCCCCGGCTC	AGG	56.2864442	34.14292434	136062454	1 TCCTAGGAATGTCCACCTGA	AGG	72.2876388	60.9211387
136061940	-1 GAAGAGTGACCCAGAGGCCC	CGG	45.1654936	40.74122642	136062455	-1 CTATCAAGTGTGCCTTCAGG	TGG	68.1837869	59.27202512
136061941	1 CTGCCCTGAGCCGGGGCCTC	TGG	44.7097756	19.70668528	136062458	-1 CCCCTATCAAGTGTGCCTTC	AGG	72.7869245	45.82001721
136061942	1 TGCCCTGAGCCGGGGCCTCT	GGG	47.4887037	39.28537222	136062467	1 CACCTGAAGGCACACTTGAT	AGG	75.1102379	40.81763793
136061946	-1 ACAGCAGAAGAGTGACCCAG	AGG	50.1774709	68.95962606	136062468	1 ACCTGAAGGCACACTTGATA	GGG	75.7268504	35.40845793
136061963	1 GGTCACTCTTCTGTCTCA	TGG	56.5047095	46.68400002	136062469	1 CCTGAAGGCACACTTGATAG	GGG	79.8062869	58.25144826
136061969	-1 ACCCAGGATGGGCAATGCCA	TGG	57.2181572	55.37023592	136062494	1 TGCACAACTTATGTCTGCCA	AGG	64.1764544	61.41674121
136061978	1 GTCCATGGCATTGCCCATCC	TGG	63.7097609	24.77048831	136062500	-1 GGGAGTTCCTCAGGTGGCCT	TGG	56.4685554	37.87470769
136061979	1 TCCATGGCATTGCCCATCCT	GGG	59.1366046	46.21135955	136062504	1 ATGTCTGCCAAGGCCACCTG	AGG	51.7121935	63.99470518
136061980	-1 GCCCCAGCCTCACCCAGGAT	GGG	45.8253389	46.32720463	136062506	-1 GCACCAGGGAGTTCCTCAGG	TGG	57.6467378	67.44409127

도면34c

136061981	-1	AGCCCCAGCCTCACCCAGGA	TGG	29.9063771	44.8213936	136062509	-1	TAGGCACCAGGGAGTTCCTC	AGG	67.1309308	48.36226854
136061984	1	GGCATTGCCCATCCTGGGTG	AGG	55.1494048	50.31118528	136062514	1	AGGCCACCTGAGGAACTCCC	TGG	65.4736106	50.67728729
136061985	-1	GGAGAGCCCCAGCCTCACCC	AGG	41.2469363	51.85468632	136062520	-1	GGTGGAACTTATAGGCACCA	GGG	75.7174428	72.29039486
136061988	1	TTGCCCATCCTGGGTGAGGC	TGG	49.6102453	19.02280765	136062521	-1	AGGTGGAACTTATAGGCACC	AGG	83.6122799	48.89180638
136061989	1	TGCCCATCCTGGGTGAGGCT	GGG	51.7186123	30.66070971	136062528	-1	AAGGGGAAGGTGGAACTTAT	AGG	62.0349987	40.52367304
136061990	1	GCCCATCCTGGGTGAGGCTG	GGG	44.4858435	35.79904381	136062538	-1	GAGGAAGAGGAAGGGGAAGG	TGG	15.3479238	47.9818852
136061999	1	GGGTGAGGCTGGGGCTCTCC	TGG	34.5453256	15.1236389	136062541	-1	GGCGAGGAAGAGGAAGGGGA	AGG	21.5768126	60.88199461
136062000	1	GGTGAGGCTGGGGCTCTCCT	GGG	30.9825882	35.6208176	136062545	-1	CTGGGGCGAGGAAGAGGAAG	GGG	30.9125999	49.23669405
136062006	-1	CCAGAATACATACAGTGCCC	AGG	67.8524536	56.48038068	136062546	-1	GCTGGGGCGAGGAAGAGGAA	GGG	16.3400658	57.43776933
136062017	1	CCTGGGCACTGTATGTATTC	TGG	82.6951209	25.28301836	136062547	-1	TGCTGGGGCGAGGAAGAGGA	AGG	23.5482762	57.23007794
136062024	1	ACTGTATGTATTCTGGATAC	AGG	69.2564508	44.93465437	136062551	-1	AAAATGCTGGGGCGAGGAAG	AGG	57.3578603	45.04437559
136062025	1	CTGTATGTATTCTGGATACA	GGG	60.4276951	54.68307917	136062557	-1	TCAGAAAAAATGCTGGGGCG	AGG	63.1295179	51.76488296
136062032	1	TATTCTGGATACAGGGATAC	TGG	71.7847433	34.94899572	136062562	-1	CCTACTCAGAAAAATGCTG	GGG	53.7432326	66.21892857
136062033	1	ATTCTGGATACAGGGATACT	GGG	67.1236146	58.17711228	136062563	-1	CCCTACTCAGAAAAAATGCT	GGG	43.6932935	54.81332025
136062049	1	TACTGGGCTCGCTATGTGTG	TGG	89.1189305	56.09726413	136062564	-1	CCCCTACTCAGAAAAAATGC	TGG	60.4935301	49.31303123
136062063	-1	GGGCTGGGGCAAGGAAGGGA	TGG	27.2489599	42.84657853	136062573	1	CCCCAGCATTTTTCTGAGT	AGG	56.3507031	40.87735036
136062067	-1	GGTGGGGCTGGGGCAAGGAA	GGG	29.2883951	47.043607	136062574	1	CCCAGCATTTTTTCTGAGTA	GGG	52.4886993	33.60975637
136062068	-1	AGGTGGGGCTGGGGCAAGGA	AGG	27.0702906	41.49480677	136062575	1	CCAGCATTTTTTCTGAGTAG	GGG	54.3978424	54.98275768
136062072	-1	AGGGAGGTGGGGCTGGGGCA	AGG	18.0284573	38.96560187	136062578	1	GCATTTTTCTGAGTAGGGGG	TGG	61.1277087	58.96527478
136062077	-1	TTGAGAGGGAGGTGGGGCTG	GGG	31.2977455	35.06323029	136062584	1	TTTCTGAGTAGGGGTGGCAA	TGG	63.2964997	52.84362023
136062078	-1	TTTGAGAGGGAGGTGGGGCT	GGG	19.9210093	29.88841619	136062585	1	TTCTGAGTAGGGGTGGCAAT	GGG	60.6137722	50.26446873
136062079	-1	GTTTGAGAGGGAGGTGGGGC	TGG	31.834883	15.41526503	136062602	-1	CCTGCAACTGCTTATGACAA	TGG	71.3287821	55.88126071
136062083	-1	GAGGGTTTGAGAGGGAGGTG	GGG	38.4671266	56.88538148	136062613	1	CCATTGTCATAAGCAGTTGC	AGG	67.9856944	45.64645467
						136062644	-1	GAAAGAAAACACAAGGTGTC	AGG	44.4809157	49.15897019

도면35a

TGFBI 영역의 인트론 16-17에 대한 예시적인 가이드 서열

위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수	위치	가닥	서열	PAM	특이성 점수	효율 점수
136062725	1	AAGTCATTGCACGACCTGTTT	AGG	62.9009812	30.87046354	136062926	1	ttaaggtgagTTTTCAGCTT	AGG	33.5534822	40.34329359
136062727	-1	CTTGGGGGTAAGGCCTAAAC	AGG	83.0777047	38.62278652	136062934	1	agTTTTCAGCTTAGGAAGTC	TGG	61.4837385	36.15027332
136062737	-1	CTTGGGCTTGCTTGGGGGTA	AGG	57.970802	29.57727729	136062935	1	gTTTTCAGCTTAGGAAGTCT	GGG	57.6559152	50.36167229
136062742	-1	GCAGGCTTGGGCTTGCTTGG	GGG	62.6606109	54.21040417	136062948	1	GAAGTCTGGGAATATTGCAA	AGG	62.4494917	62.81349988
136062743	-1	GGCAGGCTTGGGCTTGCTTG	GGG	62.561971	41.96563213	136062949	1	AAGTCTGGGAATATTGCAAA	GGG	55.9915805	61.06909615
136062744	-1	TGGCAGGCTTGGGCTTGCTT	GGG	64.2118454	27.18699734	136062954	1	TGGGAATATTGCAAAGGGCT	TGG	55.8156985	48.30476844
136062745	-1	ATGGCAGGCTTGGGCTTGCT	TGG	58.8929809	17.16392981	136062958	1	AATATTGCAAAGGGCTTGGC	AGG	63.1730505	47.81077012
136062754	-1	ATACAGCAGATGGCAGGCTT	GGG	57.7715603	47.0693688	136062967	1	AAGGGCTTGGCAGGAACCCA	TGG	48.6188989	53.89645631
136062755	-1	TATACAGCAGATGGCAGGCT	TGG	58.3563581	42.26485725	136062972	1	CTTGGCAGGAACCCATGGTG	AGG	61.9179709	62.29791805
136062760	-1	ATCTATATACAGCAGATGGC	AGG	67.839795	52.87972663	136062972	-1	TGGAACTAGATCCTCACCAT	GGG	77.4351798	66.0161292
136062764	-1	tcttATCTATATACAGCAGA	TGG	57.4925764	57.61703469	136062973	-1	TTGGAACTAGATCCTCACCA	TGG	75.0616114	67.88019492
136062784	1	GTATATAGATaagaacatca	tgg	48.2139192	66.12248729	136062992	-1	GTTTTCTGTACCTATCAACT	TGG	69.9917053	57.81490662
136062803	1	atggtgcagtaaaagaagcc	tgg	47.7854778	57.65882179	136062993	1	GGATCTAGTTCCAAGTTGAT	AGG	83.5135991	51.16384208
136062810	1	agtaaaagaagcctggcctt	tgg	50.8459775	49.94391675	136063014	1	GGTACAGAAAACCAGAACAT	CGG	53.0819921	60.75854401
136062810	-1	ctgttctgactccaaaggcc	agg	39.6245815	50.32176224	136063014	-1	TTACTCAAGGCCCGATGTTC	TGG	92.8151631	26.69920003
136062815	-1	cctgctgttctgactccaa	agg	53.2710184	56.82726241	136063015	1	GTACAGAAAACCAGAACATC	GGG	52.8845303	51.61774954
136062825	1	gcctttggagtcagaacagc	agg	56.173117	44.49897981	136063027	-1	GAAACTTCACTCTTTACTCA	AGG	57.4420668	59.49109834
136062826	1	cctttggagtcagaacagca	ggg	56.5379368	71.35026647	136063055	-1	TGCACATAGCAGGTGCTTTG	TGG	54.9821759	42.7905706
136062834	1	gtcagaacagcagggtgact	tgg	59.7911443	43.65427688	136063065	-1	CATGCTCTCCTGCACATAGC	AGG	60.6547028	50.25227605
136062835	1	tcagaacagcagggtgactt	ggg	56.8191077	47.40707625	136063068	1	ACAAAGCACCTGCTATGTGC	AGG	30.9254058	58.58715466
136062836	1	cagaacagcagggtgacttg	ggg	59.8576706	65.62334909	136063077	1	CTGCTATGTGCAGGAGAGCA	TGG	49.8100059	51.15789543
136062853	-1	agaaggaaatggggtgctct	ggg	48.9980197	54.78581936	136063084	1	GTGCAGGAGACATGGCAGA	AGG	43.6022023	56.70029473
136062854	-1	gagaaggaaatggggtgctc	tgg	52.9489379	37.6933389	136063087	1	CAGGAGAGCATGGCAGAAGG	AGG	42.3760309	58.02849838
136062862	-1	atcttacagagaaggaaatg	ggg	34.0401759	62.46354253	136063095	1	CATGGCAGAAGGAGGCTGCT	TGG	39.151596	48.61152217
136062863	-1	catcttacagagaaggaaat	ggg	35.0869661	39.65373333	136063101	1	AGAAGGAGGCTGCTTGGCCC	TGG	53.6710478	39.94140962
136062864	-1	tcatcttacagagaaggaaa	tgg	30.7916868	52.73994562	136063107	-1	TGTCAGAATCTCAAGGACCA	GGG	57.9118619	71.39113274
136062870	-1	ttatcctcatcttacagaga	agg	50.6563813	44.77045128	136063108	-1	CTGTCAGAATCTCAAGGACC	AGG	62.3491105	53.51104765
136062877	1	atttccttctctgtaagatg	agg	22.8594246	59.90779506	136063114	-1	AGGACACTGTCAGAATCTCA	AGG	56.9860173	60.67891021
136062902	1	aataagagtaacaacctttt	agg	57.9641756	17.3786028	136063134	-1	AGATCTCCCCATGTCTGTCT	AGG	60.2138575	57.61426213
136062903	1	ataagagtaacaacctttta	ggg	56.1947617	17.58962582	136063137	1	GACAGTGTCCTAGACAGACA	TGG	59.4680383	64.1340183

도면35b

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Avellino Lab USA, Inc.

<120> SINGLE GUIDE RNA, CRISPR/CAS9 SYSTEMS, AND METHODS OF USE THEREOF

<130> IPA190317-US-D1

<150> US 62/377,586

<151> 2016-08-20

<150> US 62/462,808

<151> 2017-02-23

<150> US 62/501,750

<151> 2017-05-05

<160> 898

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 102

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spy Cas9 sgRNA sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223> n is a, c, g, or u

<400>

1

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uu 102

<210> 2

<211> 82

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spy Cas9 sgRNA sequence

<400> 2

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu uu 82

<210> 3

<211> 3974

<212> DNA

<213> Streptococcus pyogenes

<400> 3

atggactata aggaccacga cggagactac aaggatcatg atattgatta caaagacgat 60

gacgataaga tggccccaaa gaagaagcgg aaggtcggta tccacggagt cccagcagcc 120

gacaagaagt acagcatcgg cctggacatc ggcaccaact ctgtgggctg ggccgtgatc 180

accgacgagt acaaggtgcc cagcaagaaa ttcaaggtgc tgggcaacac cgaccggcac 240

agcatcaaga agaacctgat cggagccctg ctgttcgaca gcggcgaaac agccgaggcc 300

acccggctga agagaaccgc cagaagaaga tacaccagac ggaagaaccg gatctgctat 360

ctgcaagaga tcttcagcaa cgagatggcc aaggtggacg acagcttctt ccacagactg 420

gaagagtcct tcctggtgga agaggataag aagcacgagc ggcaccccat cttcggcaac 480

atcgtggacg aggtggccta ccacgagaag taccccacca tctaccacct gagaaagaaa 540

ctggtggaca gcaccgacaa ggccgacctg cggctgatct atctggccct ggcccacatg 600

atcaagttcc ggggccactt cctgatcgag ggcgacctga accccgacaa cagcgacgtg 660

gacaagctgt tcatccagct ggtgcagacc tacaaccagc tgttcgagga aaaccccatc 720

aacgccagcg gcgtggacgc caaggccatc ctgtctgcca gactgagcaa gagcagacgg 780

ctggaaaatc tgatcgccca gctgcccggc gagaagaaga atggcctgtt cggaaacctg 840

attgccctga gcctgggcct gaccccaac ttcaagagca acttcgacct ggccgaggat 900

gccaaactgc agctgagcaa ggacacctac gacgacgacc tggacaacct gctggcccag 960

atcggcgacc agtacgccga cctgtttctg gccgccaaga acctgtccga cgccatcctg 1020

ctgagcgaca tcctgagagt gaacaccgag atcaccaagg ccccccctgag cgcctctatg 1080

atcaagagat acgacgagca ccaccaggac ctgaccctgc tgaaagctct cgtgcggcag 1140

cagctgcctg agaagtacaa agagattttc ttcgaccaga gcaagaacgg ctacgccggc 1200

tacattgacg gcggagccag ccaggaagag ttctacaagt tcatcaagcc catcctggaa 1260

aagatggacg gcaccgagga actgctcgtg aagctgaaca gagaggacct gctgcggaag 1320

cagcggacct tcgacaacgg cagcatcccc caccagatcc acctgggaga gctgcacgcc 1380

attctgcggc ggcaggaaga tttttaccca ttcctgaagg acaaccggga aaagatcgag 1440

aagatcctga ccttccgcat cccctactac gtgggccctc tggccagggg aaacagcaga 1500

ttcgcctgga tgaccagaaa gagcgaggaa accatcaccc cctggaactt cgaggaagtg 1560

gtggacaagg gcgcttccgc ccagagcttc atcgagcgga tgaccaactt cgataagaac 1620

ctgcccaacg agaaggtgct gcccaagcac agcctgctgt acgagtactt caccgtgtat 1680

aacgagctga ccaaagtgaa atacgtgacc gagggaatga gaaagcccgc cttcctgagc 1740

ggcgagcaga aaaaggccat cgtggacctg ctgttcaaga ccaaccggaa agtgaccgtg 1800

aagcagctga aagaggacta cttcaagaaa atcgagtgct tcgactccgt ggaaatctcc 1860

ggcgtggaag atcggttcaa cgcctccctg ggcacatacc acgatctgct gaaaattatc 1920

aaggacaagg acttcctgga caatgaggaa aacgaggaca ttctggaaga tatcgtgctg 1980

accctgacac tgtttgagga cagagagatg atcgaggaac ggctgaaaac ctatgcccac 2040

ctgttcgacg acaaagtgat gaagcagctg aagcggcgga gatacaccgg ctggggcagg 2100

ctgagccgga agctgatcaa cggcatccgg gacaagcagt ccggcaagac aatcctggat 2160

ttcctgaagt ccgacggctt cgccaacaga aacttcatgc agctgatcca cgacgacagc 2220

ctgaccttta aagaggacat ccagaaagcc caggtgtccg gccagggcga tagcctgcac 2280

gagcacattg ccaatctggc cggcagcccc gccattaaga agggcatcct gcagacagtg 2340

aaggtggtgg acgagctcgt gaaagtgatg ggccggcaca agcccgagaa catcgtgatc 2400

gaaatggcca gagagaacca gaccacccag aagggacaga agaacagccg cgagagaatg 2460

aagcggatcg aagagggcat caaagagctg ggcagccaga tcctgaaaga acaccccgtg 2520

gaaaacaccc agctgcagaa cgagaagctg tacctgtact acctgcagaa tgggcgggat 2580

atgtacgtgg accaggaact ggacatcaac cggctgtccg actacgatgt ggaccatatc 2640

gtgcctcaga gctttctgaa ggacgactcc atcgacaaca aggtgctgac cagaagcgac 2700

aagaaccggg gcaagagcga caacgtgccc tccgaagagg tcgtgaagaa gatgaagaac 2760

tactggcggc agctgctgaa cgccaagctg attacccaga gaaagttcga caatctgacc 2820

aaggccgaga gaggcggcct gagcgaactg gataaggccg gcttcatcaa gagacagctg 2880

gtggaaaccc ggcagatcac aaagcacgtg gcacagatcc tggactcccg gatgaacact 2940

aagtacgacg agaatgacaa gctgatccgg gaagtgaaag tgatcaccct gaagtccaag 3000

ctggtgtccg atttccggaa ggatttccag ttttacaaag tgcgcgagat caacaactac 3060

caccacgccc acgacgccta cctgaacgcc gtcgtgggaa ccgccctgat caaaaagtac 3120

cctaagctgg aaagcgagtt cgtgtacggc gactacaagg tgtacgacgt gcggaagatg 3180

atcgccaaga gcgagcagga aatcggcaag gctaccgcca agtacttctt ctacagcaac 3240

atcatgaact ttttcaagac cgagattacc ctggccaacg gcgagatccg gaagcggcct 3300

ctgatcgaga caaacggcga aaccggggag atcgtgtggg ataagggccg ggattttgcc 3360

accgtgcgga aagtgctgag catgccccaa gtgaatatcg tgaaaaagac cgaggtgcag 3420

acaggcggct tcagcaaaga gtctatcctg cccaagagga acagcgataa gctgatcgcc 3480

agaaagaagg actgggaccc taagaagtac ggcggcttcg acagccccac cgtggcctat 3540

tctgtgctgg tggtggccaa agtggaaaag ggcaagtcca agaaactgaa gagtgtgaaa 3600

gagctgctgg ggatcaccat catggaaaga agcagcttcg agaagaatcc catcgacttt 3660

ctggaagcca agggctacaa agaagtgaaa aaggacctga tcatcaagct gcctaagtac 3720

tccctgttcg agctggaaaa cggccggaag agaatgctgg cctctgccgg cgaactgcag 3780

aagggaaacg aactggccct gccctccaaa tatgtgaact tcctgtacct ggccagccac 3840

tatgagaagc tgaagggctc ccccgaggat aatgagcaga aacagctgtt tgtggaacag 3900

cacaagcact acctggacga gatcatcgag cagatcagcg agttctccaa gagagtgatc 3960

ctggccgacg ctaa 3974

<210> 4

<211> 1423

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes

<400> 4

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu
35 40 45

Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr
50 55 60

Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His
65 70 75 80

Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu
85 90 95

Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr
100 105 110

Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu
115 120 125

Met Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe
130 135 140

Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn
145 150 155 160

Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His
165 170 175

Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu
180 185 190

Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu
195 200 205

Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe
210 215 220

Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile
225 230 235 240

Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser
245 250 255

Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys
260 265 270

Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr
275 280 285

Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln
290 295 300

Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln
305 310 315 320

Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser
325 330 335

Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr
340 345 350

Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His
355 360 365

Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu
370 375 380

Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly
385 390 395 400

Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys
405 410 415

Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu

420 425 430

Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser

435 440 445

Ile Pro His Gln Ile His Leu Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg

450 455 460

Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu

465 470 475 480

Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg

485 490 495

Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile

500 505 510

Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln

515 520 525

Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu

530 535 540

Lys Val Leu Pro Lys His Ser Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr

545 550 555 560

Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro

565 570 575

Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe

580 585 590

Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe

595 600 605

Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp

610 615 620

Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile

625 630 635 640

Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu

645 650 655

Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu

660 665 670

Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys
675 680 685
Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys
690 695 700
Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp
705 710 715 720
Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile
725 730 735

His Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val
740 745 750
Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly
755 760 765
Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp
770 775 780
Glu Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile
785 790 795 800

Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser
805 810 815
Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser
820 825 830
Gln Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu
835 840 845
Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp
850 855 860

Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile
865 870 875 880
Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu
885 890 895
Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu
900 905 910
Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala

915 920 925

Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg
930 935 940
Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu
945 950 955 960
Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser
965 970 975
Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val
980 985 990

Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp
995 1000 1005
Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala
1010 1015 1020
His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys
1025 1030 1035
Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys
1040 1045 1050

Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile
1055 1060 1065
Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn
1070 1075 1080
Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn Gly Glu Ile Arg Lys
1085 1090 1095
Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp
1100 1105 1110

Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met
1115 1120 1125
Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly
1130 1135 1140
Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu
1145 1150 1155

Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe
1160 1165 1170

Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val
1175 1180 1185
Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu
1190 1195 1200
Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile
1205 1210 1215
Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu
1220 1225 1230

Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly
1235 1240 1245
Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn
1250 1255 1260
Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala
1265 1270 1275
Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln
1280 1285 1290

Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile
1295 1300 1305
Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp
1310 1315 1320
Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp
1325 1330 1335
Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr
1340 1345 1350

Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr
1355 1360 1365
Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp
1370 1375 1380
Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg

1385 1390 1395

Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp Lys Arg Pro Ala Ala Thr

1400 1405 1410

Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys

1415 1420

<210> 5

<211> 105

<212> RNA

<213> Staphylococcus aureus

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(22)

<223> n is a, c, g, or u

<400> 5

gnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnguuuuagu acucuggaaa cagaaucuac uaaaacaagg 60

caaaugccgu guuuaucucg ucaacuuguu ggcgaagauu uuuuu 105

<210> 6

<211> 83

<212> RNA

<213> Staphylococcus aureus

<400> 6

guuuuaguac ucuggaaaca gaaucuacua aaacaaggca aaugccgugu uuaucucguc 60

aacuuguugg cgaagauuuu uuu 83

<210> 7

<211> 3345

<212> DNA

<213> Staphylococcus aureus

<400> 7

atggccccaa agaagaagcg gaaggtcggt atccacggag tcccagcagc caagcggaac 60

tacatcctgg gcctggacat cggcatcacc agcgtgggct acggcatcat cgactacgag 120

acacgggacg tgatcgatgc cggcgtgcgg ctgttcaaag aggccaacgt ggaaaacaac 180

gagggcaggc ggagcaagag aggcgccaga aggctgaagc ggcggaggcg gcatagaatc 240

cagagagtga agaagctgct gttcgactac aacctgctga ccgaccacag cgagctgagc 300

ggcatcaacc cctacgaggc cagagtgaag ggcctgagcc agaagctgag cgaggaagag 360

ttctctgccg ccctgctgca cctggccaag agaagaggcg tgcacaacgt gaacgaggtg 420

gaagaggaca ccggcaacga gctgtccacc aaagagcaga tcagccggaa cagcaaggcc 480

ctggaagaga aatacgtggc cgaactgcag ctggaacggc tgaagaaaga cggcgaagtg 540

cggggcagca tcaacagatt caagaccagc gactacgtga aagaagccaa acagctgctg 600

aaggtgcaga aggcctacca ccagctggac cagagcttca tcgacaccta catcgacctg 660

ctggaaaccc ggcggaccta ctatgaggga cctggcgagg gcagcccctt cggctggaag 720

gacatcaaag aatggtacga gatgctgatg ggccactgca cctacttccc cgaggaactg 780

cggagcgtga agtacgccta caacgccgac ctgtacaacg ccctgaacga cctgaacaat 840

ctcgtgatca ccagggacga gaacgagaag ctggaatatt acgagaagtt ccagatcatc 900

gagaacgtgt tcaagcagaa gaagaagccc accctgaagc agatcgccaa agaaatcctc 960

gtgaacgaag aggatattaa gggctacaga gtgaccagca ccggcaagcc cgagttcacc 1020

aacctgaagg tgtaccacga catcaaggac attaccgccc ggaaagagat tattgagaac 1080

gccgagctgc tggatcagat tgccaagatc ctgaccatct accagagcag cgaggacatc 1140

caggaagaac tgaccaatct gaactccgag ctgacccagg aagagatcga gcagatctct 1200

aatctgaagg gctataccgg cacccacaac ctgagcctga aggccatcaa cctgatcctg 1260

gacgagctgt ggcacaccaa cgacaaccag atcgctatct tcaaccggct gaagctggtg 1320

cccaagaagg tggacctgtc ccagcagaaa gagatcccca ccaccctggt ggacgacttc 1380

atcctgagcc ccgtcgtgaa gagaagcttc atccagagca tcaaagtgat caacgccatc 1440

atcaagaagt acggcctgcc caacgacatc attatcgagc tggcccgcga gaagaactcc 1500

aaggacgccc agaaaatgat caacgagatg cagaagcgga accggcagac caacgagcgg 1560

atcgaggaaa tcatccggac caccggcaaa gagaacgcca agtacctgat cgagaagatc 1620

aagctgcacg acatgcagga aggcaagtgc ctgtacagcc tggaagccat ccctctggaa 1680

gatctgctga acaacccctt caactatgag gtggaccaca tcatccccag aagcgtgtcc 1740

ttcgacaaca gcttcaacaa caaggtgctc gtgaagcagg aagaaaacag caagaagggc 1800

aaccggaccc cattccagta cctgagcagc agcgacagca agatcagcta cgaaaccttc 1860

aagaagcaca tcctgaatct ggccaagggc aagggcagaa tcagcaagac caagaaagag 1920

tatctgctgg aagaacggga catcaacagg ttctccgtgc agaaagactt catcaaccgg 1980

aacctggtgg ataccagata cgccaccaga ggcctgatga acctgctgcg gagctacttc 2040

agagtgaaca acctggacgt gaaagtgaag tccatcaatg gcggcttcac cagctttctg 2100

cggcggaagt ggaagtttaa gaaagagcgg aacaaggggt acaagcacca cgccgaggac 2160

gccctgatca ttgccaacgc cgatttcatc ttcaaagagt ggaagaaact ggacaaggcc 2220

aaaaaagtga tggaaaacca gatgttcgag gaaaagcagg ccgagagcat gcccgagatc 2280

gaaaccgagc aggagtacaa agagatcttc atcacccccc accagatcaa gcacattaag 2340

gacttcaagg actacaagta cagccaccgg gtggacaaga agcctaatag agagctgatt 2400

aacgacaccc tgtactccac ccggaaggac gacaagggca acaccctgat cgtgaacaat 2460

ctgaacggcc tgtacgacaa ggacaatgac aagctgaaaa agctgatcaa caagagcccc 2520

gaaaagctgc tgatgtacca ccacgacccc cagacctacc agaaactgaa gctgattatg 2580

gaacagtacg gcgacgagaa gaatcccctg tacaagtact acgaggaaac cgggaactac 2640

ctgaccaagt actccaaaaa ggacaacggc cccgtgatca agaagattaa gtattacggc 2700

aacaaactga acgcccatct ggacatcacc gacgactacc ccaacagcag aaacaaggtc 2760

gtgaagctgt ccctgaagcc ctacagattc gacgtgtacc tggacaatgg cgtgtacaag 2820

ttcgtgaccg tgaagaatct ggatgtgatc aaaaaagaaa actactacga agtgaatagc 2880

aagtgctatg aggaagctaa gaagctgaag aagatcagca accaggccga gtttatcgcc 2940

tccttctaca acaacgatct gatcaagatc aacggcgagc tgtatagagt gatcggcgtg 3000

aacaacgacc tgctgaaccg gatcgaagtg aacatgatcg acatcaccta ccgcgagtac 3060

ctggaaaaca tgaacgacaa gaggcccccc aggatcatta agacaatcgc ctccaagacc 3120

cagagcatta agaagtacag cacagacatt ctgggcaacc tgtatgaagt gaaatctaag 3180

aagcaccctc agatcatcaa aaagggcaaa aggccggcgg ccacgaaaaa ggccggccag 3240

gcaaaaaaga aaaagggatc ctacccatac gatgttccag attacgctta cccatacgat 3300

gttccagatt acgcttaccc atacgatgtt ccagattacg cttaa 3345

<210> 8

<211> 1114

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<400> 8

Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly Ile His Gly Val Pro Ala

1 5 10 15

Ala Lys Arg Asn Tyr Ile Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ile Thr Ser Val

20 25 30

Gly Tyr Gly Ile Ile Asp Tyr Glu Thr Arg Asp Val Ile Asp Ala Gly

35 40 45

Val Arg Leu Phe Lys Glu Ala Asn Val Glu Asn Asn Glu Gly Arg Arg
50 55 60
Ser Lys Arg Gly Ala Arg Arg Leu Lys Arg Arg Arg Arg His Arg Ile
65 70 75 80
Gln Arg Val Lys Lys Leu Leu Phe Asp Tyr Asn Leu Leu Thr Asp His
85 90 95
Ser Glu Leu Ser Gly Ile Asn Pro Tyr Glu Ala Arg Val Lys Gly Leu

100 105 110
Ser Gln Lys Leu Ser Glu Glu Glu Phe Ser Ala Ala Leu Leu His Leu
115 120 125
Ala Lys Arg Arg Gly Val His Asn Val Asn Glu Val Glu Glu Asp Thr
130 135 140
Gly Asn Glu Leu Ser Thr Lys Glu Gln Ile Ser Arg Asn Ser Lys Ala
145 150 155 160
Leu Glu Glu Lys Tyr Val Ala Glu Leu Gln Leu Glu Arg Leu Lys Lys

165 170 175
Asp Gly Glu Val Arg Gly Ser Ile Asn Arg Phe Lys Thr Ser Asp Tyr
180 185 190
Val Lys Glu Ala Lys Gln Leu Leu Lys Val Gln Lys Ala Tyr His Gln
195 200 205
Leu Asp Gln Ser Phe Ile Asp Thr Tyr Ile Asp Leu Leu Glu Thr Arg
210 215 220
Arg Thr Tyr Tyr Glu Gly Pro Gly Glu Gly Ser Pro Phe Gly Trp Lys

225 230 235 240
Asp Ile Lys Glu Trp Tyr Glu Met Leu Met Gly His Cys Thr Tyr Phe
245 250 255
Pro Glu Glu Leu Arg Ser Val Lys Tyr Ala Tyr Asn Ala Asp Leu Tyr
260 265 270
Asn Ala Leu Asn Asp Leu Asn Asn Leu Val Ile Thr Arg Asp Glu Asn
275 280 285
Glu Lys Leu Glu Tyr Tyr Glu Lys Phe Gln Ile Ile Glu Asn Val Phe

290 295 300

Lys Gln Lys Lys Lys Pro Thr Leu Lys Gln Ile Ala Lys Glu Ile Leu

305 310 315 320

Val Asn Glu Glu Asp Ile Lys Gly Tyr Arg Val Thr Ser Thr Gly Lys

325 330 335

Pro Glu Phe Thr Asn Leu Lys Val Tyr His Asp Ile Lys Asp Ile Thr

340 345 350

Ala Arg Lys Glu Ile Ile Glu Asn Ala Glu Leu Leu Asp Gln Ile Ala

355 360 365

Lys Ile Leu Thr Ile Tyr Gln Ser Ser Glu Asp Ile Gln Glu Glu Leu

370 375 380

Thr Asn Leu Asn Ser Glu Leu Thr Gln Glu Glu Ile Glu Gln Ile Ser

385 390 395 400

Asn Leu Lys Gly Tyr Thr Gly Thr His Asn Leu Ser Leu Lys Ala Ile

405 410 415

Asn Leu Ile Leu Asp Glu Leu Trp His Thr Asn Asp Asn Gln Ile Ala

420 425 430

Ile Phe Asn Arg Leu Lys Leu Val Pro Lys Lys Val Asp Leu Ser Gln

435 440 445

Gln Lys Glu Ile Pro Thr Thr Leu Val Asp Asp Phe Ile Leu Ser Pro

450 455 460

Val Val Lys Arg Ser Phe Ile Gln Ser Ile Lys Val Ile Asn Ala Ile

465 470 475 480

Ile Lys Lys Tyr Gly Leu Pro Asn Asp Ile Ile Ile Glu Leu Ala Arg

485 490 495

Glu Lys Asn Ser Lys Asp Ala Gln Lys Met Ile Asn Glu Met Gln Lys

500 505 510

Arg Asn Arg Gln Thr Asn Glu Arg Ile Glu Glu Ile Ile Arg Thr Thr

515 520 525

Gly Lys Glu Asn Ala Lys Tyr Leu Ile Glu Lys Ile Lys Leu His Asp

530 535 540

Met Gln Glu Gly Lys Cys Leu Tyr Ser Leu Glu Ala Ile Pro Leu Glu

545 550 555 560

Asp Leu Leu Asn Asn Pro Phe Asn Tyr Glu Val Asp His Ile Ile Pro

565 570 575

Arg Ser Val Ser Phe Asp Asn Ser Phe Asn Asn Lys Val Leu Val Lys

580 585 590

Gln Glu Glu Asn Ser Lys Lys Gly Asn Arg Thr Pro Phe Gln Tyr Leu

595 600 605

Ser Ser Ser Asp Ser Lys Ile Ser Tyr Glu Thr Phe Lys Lys His Ile

610 615 620

Leu Asn Leu Ala Lys Gly Lys Gly Arg Ile Ser Lys Thr Lys Lys Glu

625 630 635 640

Tyr Leu Leu Glu Glu Arg Asp Ile Asn Arg Phe Ser Val Gln Lys Asp

645 650 655

Phe Ile Asn Arg Asn Leu Val Asp Thr Arg Tyr Ala Thr Arg Gly Leu

660 665 670

Met Asn Leu Leu Arg Ser Tyr Phe Arg Val Asn Asn Leu Asp Val Lys

675 680 685

Val Lys Ser Ile Asn Gly Gly Phe Thr Ser Phe Leu Arg Arg Lys Trp

690 695 700

Lys Phe Lys Lys Glu Arg Asn Lys Gly Tyr Lys His His Ala Glu Asp

705 710 715 720

Ala Leu Ile Ile Ala Asn Ala Asp Phe Ile Phe Lys Glu Trp Lys Lys

725 730 735

Leu Asp Lys Ala Lys Lys Val Met Glu Asn Gln Met Phe Glu Glu Lys

740 745 750

Gln Ala Glu Ser Met Pro Glu Ile Glu Thr Glu Gln Glu Tyr Lys Glu

755 760 765

Ile Phe Ile Thr Pro His Gln Ile Lys His Ile Lys Asp Phe Lys Asp

770 775 780

Tyr Lys Tyr Ser His Arg Val Asp Lys Lys Pro Asn Arg Glu Leu Ile

785 790 795 800

Asn Asp Thr Leu Tyr Ser Thr Arg Lys Asp Asp Lys Gly Asn Thr Leu

805 810 815

Ile Val Asn Asn Leu Asn Gly Leu Tyr Asp Lys Asp Asn Asp Lys Leu

820 825 830

Lys Lys Leu Ile Asn Lys Ser Pro Glu Lys Leu Leu Met Tyr His His

835 840 845

Asp Pro Gln Thr Tyr Gln Lys Leu Lys Leu Ile Met Glu Gln Tyr Gly

850 855 860

Asp Glu Lys Asn Pro Leu Tyr Lys Tyr Tyr Glu Glu Thr Gly Asn Tyr

865 870 875 880

Leu Thr Lys Tyr Ser Lys Lys Asp Asn Gly Pro Val Ile Lys Lys Ile

885 890 895

Lys Tyr Tyr Gly Asn Lys Leu Asn Ala His Leu Asp Ile Thr Asp Asp

900 905 910

Tyr Pro Asn Ser Arg Asn Lys Val Val Lys Leu Ser Leu Lys Pro Tyr

915 920 925

Arg Phe Asp Val Tyr Leu Asp Asn Gly Val Tyr Lys Phe Val Thr Val

930 935 940

Lys Asn Leu Asp Val Ile Lys Lys Glu Asn Tyr Tyr Glu Val Asn Ser

945 950 955 960

Lys Cys Tyr Glu Glu Ala Lys Lys Leu Lys Lys Ile Ser Asn Gln Ala

965 970 975

Glu Phe Ile Ala Ser Phe Tyr Asn Asn Asp Leu Ile Lys Ile Asn Gly

980 985 990

Glu Leu Tyr Arg Val Ile Gly Val Asn Asn Asp Leu Leu Asn Arg Ile

995 1000 1005

Glu Val Asn Met Ile Asp Ile Thr Tyr Arg Glu Tyr Leu Glu Asn

1010 1015 1020

Met Asn Asp Lys Arg Pro Pro Arg Ile Ile Lys Thr Ile Ala Ser

1025 1030 1035

Lys Thr Gln Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Thr Asp Ile Leu Gly Asn

1040 1045 1050

Leu Tyr Glu Val Lys Ser Lys Lys His Pro Gln Ile Ile Lys Lys

1055 1060 1065

Gly Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys

1070 1075 1080

Lys Lys Gly Ser Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Tyr Pro

1085 1090 1095

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

1100 1105 1110

Ala

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 9

aatgatagat tagcttccta 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 10

taggaagcta atctatcatt 20

<210> 11

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 11

caccgtagga agctaatcta tcatt 25

<210> 12

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 12

caaaaatgat agattagctt cctac 25

<210> 13

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide using novel PAM

<400> 13

taatgataga ttagcttcct ac 22

<210> 14

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide using novel PAM

<400> 14

gtaggaagct aatctatcat ta 22

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide using novel PAM

<400> 15

caccggtagg aagctaatct atcatta 27

<210> 16

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide using novel PAM

<400> 16

caaataatga tagattagct tcctacc 27

<210> 17

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide using novel PAM

<400> 17

taatgataga ttagcttcct a 21

<210> 18

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide using novel PAM

<400> 18

taggaagcta atctatcatt a 21

<210> 19

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide using novel PAM

<400> 19

caccgtagga agctaatcta tcatta 26

<210> 20

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide using novel PAM

<400> 20

caaataatga tagattagct tcctac 26

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 21

taatgataga ttagcttcct 20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 22

aggaagctaa tctatcatta 20

<210> 23

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 23

caccgaggaa gctaatctat catta 25

<210> 24

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide using novel PAM

<400> 24

caaataatga tagattagct tcctc 25

<210> 25

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide using novel PAM

<400> 25

aatgatagat tagcttcct 19

<210> 26

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide using novel PAM

<400> 26

aggaagctaa tctatcatt 19

<210> 27

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide using novel PAM

<400> 27

caccgaggaa gctaatctat catt 24

<210> 28

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide using novel PAM

<400> 28

caaaaatgat agattagctt cctc 24

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide using novel PAM

<400> 29

atgatagatt agcttcct 18

<210> 30

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide using novel PAM

<400> 30

aggaagctaa tctatcat 18

<210> 31

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide using novel PAM

<400> 31

caccgaggaa gctaatctat cat 23

<210> 32

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide using novel PAM

<400> 32

caaaatgata gattagcttc ctc 23

<210> 33

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide using novel PAM

<400> 33

tgatagatta gcttcct 17

<210> 34

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide using novel PAM

<400> 34

aggaagctaa tctatca 17

<210> 35

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide using novel PAM

<400> 35

caccgaggaa gctaatctat ca 22

<210> 36

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide using novel PAM

<400> 36

caaatgatag attagcttcc tc 22

<210> 37

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide using novel PAM

<400> 37

gatagattag cttcct 16

<210> 38

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide using novel PAM

<400> 38

aggaagctaa tctatc 16

<210> 39

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide using novel PAM

<400> 39

caccgaggaa gctaatctat c 21

<210> 40

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide using novel PAM

<400> 40

caaagataga ttagcttcct c 21

<210> 41

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 41

actcagctgt acacggactg ca 22

<210> 42

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 42

actcagctgt acacggactg ca 22

<210> 43

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 43

caccgactca gctgtacacg gactgca 27

<210> 44

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 44

caaatgcagt ccgtgtacag ctgagtc 27

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 45

ctcagctgta cacggactgc a 21

<210> 46

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 21nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 46

ctcagctgta cacggactgc a 21

<210> 47

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 47

caccgctcag ctgtacacgg actgca 26

<210> 48

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 48

caaatgcagt ccgtgtacag ctgagc 26

<210> 49

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 4 in seed region22nt guide,

mutation at position 4 in seed region

<400> 49

tcagctgtac acggactgca 20

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 4 in seed region22nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 50

tcagctgtac acggactgca 20

<210> 51

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 4 in seed region22nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 51

caccgtcagc tgtacacgga ctgca 25

<210> 52

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 4 in seed region22nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 52

caaatgcagt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 53

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 53

cagctgtaca cggactgca 19

<210> 54

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 54

cagctgtaca cggactgca 19

<210> 55

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 19nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 55

caccgcagct gtacacggac tgca 24

<210> 56

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 56

caaatgcagt ccgtgtacag ctgc 24

<210> 57

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 57

agctgtacac ggactgca 18

<210> 58

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 58

agctgtacac ggactgca 18

<210> 59

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 59

caccgagctg tacacggact gca 23

<210> 60

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 18nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 60

caaatgcagt ccgtgtacag ctc 23

<210> 61

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 61

gctgtacacg gactgca 17

<210> 62

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 62

gctgtacacg gactgca 17

<210> 63

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 63

caccggctgt acacggactg ca 22

<210> 64

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 64

caaatgcagt ccgtgtacag cc 22

<210> 65

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 16nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 65

ctgtacacgg actgca 16

<210> 66

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 66

ctgtacacgg actgca 16

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 67

caccgctgta cacggactgc a 21

<210> 68

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 4 in seed region

<400> 68

caaatgcagt ccgtgtacag c 21

<210> 69

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 24nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 69

ccactcagct gtacacggac caca 24

<210> 70

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 24nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 70

ccactcagct gtacacggac caca 24

<210> 71

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 24nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 71

caccgccact cagctgtaca cggaccaca 29

<210> 72

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 24nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 72

caaatgtggt ccgtgtacag ctgagtggc 29

<210> 73

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 73

cactcagctg tacacggacc aca 23

<210> 74

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 74

cactcagctg tacacggacc aca 23

<210> 75

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 23nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 75

caccgcactc agctgtacac ggaccaca 28

<210> 76

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 23nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 76

caaatgtggt ccgtgtacag ctgagtgc 28

<210> 77

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 77

actcagctgt acacggacca ca 22

<210> 78

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 78

actcagctgt acacggacca ca 22

<210> 79

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 79

caccgactca gctgtacacg gaccaca 27

<210> 80

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 22nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 80

caaatgtggt ccgtgtacag ctgagtc 27

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 81

ctcagctgta cacggaccac a 21

<210> 82

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 82

ctcagctgta cacggaccac a 21

<210> 83

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 83

caccgctcag ctgtacacgg accaca 26

<210> 84

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 84

caaatgtggt ccgtgtacag ctgagc 26

<210> 85

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 20nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 85

tcagctgtac acggaccaca 20

<210> 86

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 86

tcagctgtac acggaccaca 20

<210> 87

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 87

caccgtcagc tgtacacgga ccaca 25

<210> 88

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 88

caaatgtggt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 89

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 89

cagctgtaca cggaccaca 19

<210> 90

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 19nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 90

cagctgtaca cggaccaca 19

<210> 91

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 91

caccgcagct gtacacggac caca 24

<210> 92

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 92

caaatgtggt ccgtgtacag ctgc 24

<210> 93

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 93

agctgtacac ggaccaca 18

<210> 94

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 94

agctgtacac ggaccaca 18

<210> 95

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 18nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 95

caccgagctg tacacggacc aca 23

<210> 96

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 3 in seed region

<400> 96

caaatgtggt ccgtgtacag ctc 23

<210> 97

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 97

actcagctgt acacggacct ca 22

<210> 98

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 98

actcagctgt acacggacct ca 22

<210> 99

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 99

caccgactca gctgtacacg gacctca 27

<210> 100

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> 22nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 100

caaatgaggt ccgtgtacag ctgagtc 27

<210> 101

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 101

ctcagctgta cacggacctc a 21

<210> 102

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 102

ctcagctgta cacggacctc a 21

<210> 103

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 103

caccgctcag ctgtacacgg acctca 26

<210> 104

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 104

caaatgaggt ccgtgtacag ctgagc 26

<210> 105

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 20nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 105

tcagctgtac acggacctca 20

<210> 106

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 106

tcagctgtac acggacctca 20

<210> 107

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 107

caccgtcagc tgtacacgga cctca 25

<210> 108

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 108

caaatgaggt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 109

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 109

cagctgtaca cggacctca 19

<210> 110

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 110

cagctgtaca cggacctca 19

<210> 111

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 111

caccgcagct gtacacggac ctca 24

<210> 112

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 19nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 112

caaatgaggt ccgtgtacag ctgc 24

<210> 113

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 113

agctgtacac ggacctca 18

<210> 114

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 114

agctgtacac ggacctca 18

<210> 115

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 115

caccgagctg tacacggacc tca 23

<210> 116

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 116

caaatgaggt ccgtgtacag ctc 23

<210> 117

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 117

gctgtacacg gacctca 17

<210> 118

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 118

gctgtacacg gacctca 17

<210> 119

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 17nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 119

caccggctgt acacggacct ca 22

<210> 120

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 120

caaatgaggt ccgtgtacag cc 22

<210> 121

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 121

ctgtacacgg acctca 16

<210> 122

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 122

ctgtacacgg acctca 16

<210> 123

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 123

caccgctgta cacggacctc a 21

<210> 124

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 3 of seed region

<400> 124

caaatgaggt ccgtgtacag c 21

<210> 125

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 125

agagaatgga gcagactctt gg 22

<210> 126

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 22nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 126

ccaagagtct gctccattct ct 22

<210> 127

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 127

caccgccaag agtctgctcc attctct 27

<210> 128

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 128

caaaagagaa tggagcagac tcttggc 27

<210> 129

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 129

agagaatgga gcagactctt g 21

<210> 130

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 130

caagagtctg ctccattctc t 21

<210> 131

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 131

caccgcaaga gtctgctcca ttctct 26

<210> 132

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 132

caaaagagaa tggagcagac tcttgc 26

<210> 133

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 20nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 133

agagaatgga gcagactctt 20

<210> 134

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 134

aagagtctgc tccattctct 20

<210> 135

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 135

caccgaagag tctgctccat tctct 25

<210> 136

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 136

caaaagagaa tggagcagac tcttc 25

<210> 137

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 137

agagaatgga gcagactct 19

<210> 138

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 138

agagtctgct ccattctct 19

<210> 139

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 139

caccgagagt ctgctccatt ctct 24

<210> 140

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 19nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 140

caaaagagaa tggagcagac tctc 24

<210> 141

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 141

agagaatgga gcagactc 18

<210> 142

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 142

gagtctgctc cattctct 18

<210> 143

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 143

caccggagtc tgctccattc tct 23

<210> 144

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 144

caaaagagaa tggagcagac tcc 23

<210> 145

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 145

agagaatgga gcagact 17

<210> 146

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 146

agtctgctcc attctct 17

<210> 147

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 17nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 147

caccgagtct gctccattct ct 22

<210> 148

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 148

caaaagagaa tggagcagac tc 22

<210> 149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 149

agagaatgga gcagac 16

<210> 150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 150

gtctgctcca ttctct 16

<210> 151

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 151

caccggtctg ctccattctc t 21

<210> 152

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 7 in seed region

<400> 152

caaaagagaa tggagcagac c 21

<210> 153

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 153

agagaacaga gcagactctt gg 22

<210> 154

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 22nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 154

ccaagagtct gctctgttct ct 22

<210> 155

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 155

caccgccaag agtctgctct gttctct 27

<210> 156

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 22nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 156

caaaagagaa cagagcagac tcttggc 27

<210> 157

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 157

agagaacaga gcagactctt g 21

<210> 158

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 158

caagagtctg ctctgttctc t 21

<210> 159

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 159

caccgcaaga gtctgctctg ttctct 26

<210> 160

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 21nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 160

caaaagagaa cagagcagac tcttgc 26

<210> 161

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 20nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 161

agagaacaga gcagactctt 20

<210> 162

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 162

aagagtctgc tctgttctct 20

<210> 163

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 163

caccgaagag tctgctctgt tctct 25

<210> 164

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 20nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 164

caaaagagaa cagagcagac tcttc 25

<210> 165

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 165

agagaacaga gcagactct 19

<210> 166

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 166

agagtctgct ctgttctct 19

<210> 167

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 19nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 167

caccgagagt ctgctctgtt ctct 24

<210> 168

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 19nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 168

caaaagagaa cagagcagac tctc 24

<210> 169

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 169

agagaacaga gcagactc 18

<210> 170

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 170

gagtctgctc tgttctct 18

<210> 171

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 171

caccggagtc tgctctgttc tct 23

<210> 172

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 18nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 172

caaaagagaa cagagcagac tcc 23

<210> 173

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 173

agagaacaga gcagact 17

<210> 174

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 174

agtctgctct gttctct 17

<210> 175

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> 17nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 175

caccgagtct gctctgttct ct 22

<210> 176

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 17nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 176

caaaagagaa cagagcagac tc 22

<210> 177

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 177

agagaacaga gcagac 16

<210> 178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 178

gtctgctctg ttctct 16

<210> 179

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 179

caccggtctg ctctgttctc t 21

<210> 180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 16nt guide, mutation at position 8 of seed region

<400> 180

caaaagagaa cagagcagac c 21

<210> 181

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 181

gactgtcatg gatgtccgga 20

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 182

gactgtcatg gatgtccgga 20

<210> 183

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 183

caccggactg tcatggatgt ccgga 25

<210> 184

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 184

caaatccgga catccatgac agtcc 25

<210> 185

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 185

tggggactgt catggatgtc 20

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 186

tggggactgt catggatgtc 20

<210> 187

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 187

caccgtgggg actgtcatgg atgtc 25

<210> 188

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Arg

<400> 188

caaagacatc catgacagtc cccac 25

<210> 189

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 189

gagctctgtg cgactaggtg 20

<210> 190

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 190

cacctagtcg cacagagctc 20

<210> 191

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 191

caccgcacct agtcgcacag agctc 25

<210> 192

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 192

caaagagctc tgtgcgacta ggtgc 25

<210> 193

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 193

ctagtcgcac agagctctgg 20

<210> 194

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 194

ccagagctct gtgcgactag 20

<210> 195

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 195

caccgccaga gctctgtgcg actag 25

<210> 196

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 196

caaactagtc gcacagagct ctggc 25

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 197

cctgacatca tgaccacaaa 20

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 198

cctgacatca tgaccacaaa 20

<210> 199

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 199

caccgcctga catcatgacc acaaa 25

<210> 200

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 200

caaatttgtg gtcatgatgt caggc 25

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu498Val

<400> 201

ggacgtggtg atcgccacct 20

<210> 202

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu498Val

<400> 202

aggtggcgat caccacgtcc 20

<210> 203

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu498Val

<400> 203

caccgaggtg gcgatcacca cgtcc 25

<210> 204

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu498Val

<400> 204

caaaggacgt ggtgatcgcc accctc 26

<210> 205

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 205

agctgctgga gggcgaggag 20

<210> 206

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 206

ctcctcgccc tccagcagct 20

<210> 207

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 207

caccgctcct cgccctccag cagct 25

<210> 208

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 208

caaaagctgc tggagggcga ggagc 25

<210> 209

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 209

agctgctgga gggcgaggag 20

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 210

ctcctcgccc tccagcagct 20

<210> 211

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 211

caccgctcct cgccctccag cagct 25

<210> 212

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 212

caaaagctgc tggagggcga ggagc 25

<210> 213

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 213

accccaagct gctggagggc 20

<210> 214

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 214

gccctccagc agcttggggt 20

<210> 215

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 215

caccggccct ccagcagctt ggggt 25

<210> 216

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 216

caaaacccca agctgctgga gggcc 25

<210> 217

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 217

taccccaagc tgctggaggg c 21

<210> 218

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 218

taccccaagc tgctggaggg c 21

<210> 219

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 219

caccgtaccc caagctgctg gagggc 26

<210> 220

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg503Pro

<400> 220

caaagccctc cagcagcttg gggtac 26

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 221

ccgcaagctg ctggagggca 20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 222

ccgcaagctg ctggagggcc 20

<210> 223

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 223

caccgccgca agctgctgga gggcc 25

<210> 224

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 224

caaaggccct ccagcagctt gcggc 25

<210> 225

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 225

ggccctccag cagcttgcgg 20

<210> 226

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 226

ccgcaagctg ctggagggcc 20

<210> 227

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 227

caccgccgca agctgctgga gggcc 25

<210> 228

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glu509Lys

<400> 228

caaaggccct ccagcagctt gcggc 25

<210> 229

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gln130Pro

<400> 229

aatcttaatg atagattagc 20

<210> 230

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gln130Pro

<400> 230

gctaatctat cattaagatt 20

<210> 231

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gln130Pro

<400> 231

caccggctaa tctatcatta agatt 25

<210> 232

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gln130Pro

<400> 232

caaaaatctt aatgatagat tagcc 25

<210> 233

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 233

atgatagatt agcttcctac 20

<210> 234

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 234

gtaggaagct aatctatcat 20

<210> 235

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 235

caccggtagg aagctaatct atcat 25

<210> 236

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 236

caaaatgata gattagcttc ctacc 25

<210> 237

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 237

atgatagatt agcttcctac 20

<210> 238

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 238

gtaggaagct aatctatcat 20

<210> 239

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 239

caccggtagg aagctaatct atcat 25

<210> 240

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 240

caaaatgata gattagcttc ctacc 25

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 241

aatgatagat tagcttccta 20

<210> 242

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 242

taggaagcta atctatcatt 20

<210> 243

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 243

caccgtagga agctaatcta tcatt 25

<210> 244

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu132Pro

<400> 244

caaaaatgat agattagctt cctac 25

<210> 245

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 245

aagaaactat gcaaaatctt 20

<210> 246

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 246

aagaaactat gcaaaatctt 20

<210> 247

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 247

caccgaagaa actatgcaaa atctt 25

<210> 248

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 248

caaaaagatt ttgcatagtt tcttc 25

<210> 249

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 249

aagaaactat gcaaaatctt 20

<210> 250

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 250

aagaaactat gcaaaatctt 20

<210> 251

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 251

caccgaagaa actatgcaaa atctt 25

<210> 252

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 252

caaaaagatt ttgcatagtt tcttc 25

<210> 253

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 253

agaaactatg caaaatctta 20

<210> 254

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 254

agaaactatg caaaatctta 20

<210> 255

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 255

caccgagaaa ctatgcaaaa tctta 25

<210> 256

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 256

caaataagat tttgcatagt ttctc 25

<210> 257

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 257

ggatagatta gcttcctacc 20

<210> 258

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 258

ggatagatta gcttcctacc 20

<210> 259

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 259

caccgggata gattagcttc ctacc 25

<210> 260

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 260

caaaggtagg aagctaatct atccc 25

<210> 261

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 261

aaggatagat tagcttccta c 21

<210> 262

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 262

aaggatagat tagcttccta c 21

<210> 263

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 263

caccgaagga tagattagct tcctac 26

<210> 264

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn133Lys

<400> 264

caaagtagga agctaatcta tccttc 26

<210> 265

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 265

aactatgcaa aatcttaatg 20

<210> 266

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 266

aactatgcaa aatcttaatg 20

<210> 267

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 267

caccgaacta tgcaaaatct taatg 25

<210> 268

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 268

caaacattaa gattttgcat agttc 25

<210> 269

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 269

actatgcaaa atcttaatga 20

<210> 270

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 270

actatgcaaa atcttaatga 20

<210> 271

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 271

caccgactat gcaaaatctt aatga 25

<210> 272

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 272

caaatcatta agattttgca tagtc 25

<210> 273

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 273

ggtaggaagc taatccatca 20

<210> 274

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 274

tgatggatta gcttcctacc 20

<210> 275

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 275

caccgtgatg gattagcttc ctacc 25

<210> 276

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 276

caaaggtagg aagctaatcc atcac 25

<210> 277

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 277

aatgatggat tagcttccta c 21

<210> 278

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 278

aatgatggat tagcttccta c 21

<210> 279

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 279

caccgaatga tggattagct tcctac 26

<210> 280

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Gly

<400> 280

caaagtagga agctaatcca tcattc 26

<210> 281

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 281

tgatatatta gcttcctacc 20

<210> 282

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 282

tgatatatta gcttcctacc 20

<210> 283

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 283

caccgtgata tattagcttc ctacc 25

<210> 284

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 284

caaaggtagg aagctaatat atcac 25

<210> 285

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 285

aatgatatat tagcttccta c 21

<210> 286

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 286

aatgatatat tagcttccta c 21

<210> 287

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 287

caccgaatga tatattagct tcctac 26

<210> 288

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ile

<400> 288

caaagtagga agctaatata tcattc 26

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 289

tgatacatta gcttcctacc 20

<210> 290

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 290

tgatacatta gcttcctacc 20

<210> 291

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 291

caccgtgata cattagcttc ctacc 25

<210> 292

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 292

caaaggtagg aagctaatgt atcac 25

<210> 293

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 293

aatgatacat tagcttccta c 21

<210> 294

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 294

aatgatacat tagcttccta c 21

<210> 295

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 295

caccgaatga tacattagct tcctac 26

<210> 296

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Thr

<400> 296

caaagtagga agctaatgta tcattc 26

<210> 297

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 297

tgatagctta gcttcctacc 20

<210> 298

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 298

tgatagctta gcttcctacc 20

<210> 299

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 299

caccgtgata gcttagcttc ctacc 25

<210> 300

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 300

caaaggtagg aagctaagct atcac 25

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 301

atgatagctt agcttcctac 20

<210> 302

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 302

atgatagctt agcttcctac 20

<210> 303

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 303

caccgatgat agcttagctt cctac 25

<210> 304

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg135Ser

<400> 304

caaagtagga agctaagcta tcatc 25

<210> 305

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 305

tcctacctgg ataaggtgcg 20

<210> 306

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 306

cgcaccttat ccaggtagga 20

<210> 307

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 307

caccgcgcac cttatccagg tagga 25

<210> 308

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 308

caaatcctac ctggataagg tgcgc 25

<210> 309

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 309

tgatagatta ccttcctacc 20

<210> 310

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 310

tgatagatta ccttcctacc 20

<210> 311

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 311

caccgtgata gattaccttc ctacc 25

<210> 312

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 312

caaaggtagg aaggtaatct atcac 25

<210> 313

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 313

aatgatagat taccttccta c 21

<210> 314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 314

aatgatagat taccttccta c 21

<210> 315

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 315

caccgaatga tagattacct tcctac 26

<210> 316

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala137Pro

<400> 316

caaagtagga aggtaatcta tcattc 26

<210> 317

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 317

atgatagatt agcttcctac 20

<210> 318

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 318

atgatagatt agcttcctac 20

<210> 319

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 319

caccgatgat agattagctt cctac 25

<210> 320

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 320

caaaatgata gattagcttc ctacc 25

<210> 321

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 321

agctcgcacc ttatcccggt 20

<210> 322

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 322

agctcgcacc ttatcccggt 20

<210> 323

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 323

caccgagctc gcaccttatc ccggt 25

<210> 324

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu140Arg

<400> 324

caaaaccggg ataaggtgcg agctc 25

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 325

ggataagttg cgagctctag 20

<210> 326

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 326

ctagagctcg caacttatcc 20

<210> 327

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 327

caccgctaga gctcgcaact tatcc 25

<210> 328

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 328

caaaggataa gttgcgagct ctagc 25

<210> 329

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 329

ggataagctg cgagctctag 20

<210> 330

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 330

ctagagctcg cagcttatcc 20

<210> 331

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 331

caccgctaga gctcgcagct tatcc 25

<210> 332

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val143Leu

<400> 332

caaaggataa gctgcgagct ctagc 25

<210> 333

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lle391_Leu399dup

<400> 333

gcacagctgc atcagcaacc 20

<210> 334

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lle391_Leu399dup

<400> 334

gcacagctgc atcagcaacc 20

<210> 335

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lle391_Leu399dup

<400> 335

caccggcaca gctgcatcag caacc 25

<210> 336

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lle391_Leu399dup

<400> 336

caaaggttgc tgatgcagct gtgcc 25

<210> 337

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 337

ggagctggag agtgagacct 20

<210> 338

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 338

aggtctcact ctccagctcc 20

<210> 339

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 339

caccgaggtc tcactctcca gctcc 25

<210> 340

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 340

caaaggagct ggagagtgag acctc 25

<210> 341

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 341

tcaaggcccg cctggagctg 20

<210> 342

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 342

tcaaggcccg cctggagctg 20

<210> 343

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 343

caccgtcaag gcccgcctgg agctg 25

<210> 344

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Val

<400> 344

caaacagctc caggcgggcc ttgac 25

<210> 345

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 345

caaggcccgc ctggagctgg 20

<210> 346

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 346

caaggcccgc ctggagctgg 20

<210> 347

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 347

caccgcaagg cccgcctgga gctgg 25

<210> 348

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 348

caaaccagct ccaggcgggc cttgc 25

<210> 349

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 349

ggagctggag gttgagacct 20

<210> 350

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 350

aggtctcaac ctccagctcc 20

<210> 351

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 351

caccgaggtc tcaacctcca gctcc 25

<210> 352

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile 426Ser

<400> 352

caaaggagct ggaggttgag acctc 25

<210> 353

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Asp

<400> 353

ggagctggag attgagaccg 20

<210> 354

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Asp

<400> 354

cggtctcaat ctccagctcc 20

<210> 355

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Asp

<400> 355

caccgcggtc tcaatctcca gctcc 25

<210> 356

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Asp

<400> 356

caaaggagct ggagattgag accgc 25

<210> 357

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Cys

<400> 357

gccgccgcct gctggacggg 20

<210> 358

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Cys

<400> 358

cccgtccagc aggcggcggc 20

<210> 359

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Cys

<400> 359

caccgcccgt ccagcaggcg gcggc 25

<210> 360

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr429Cys

<400> 360

caaagccgcc gcctgctgga cgggc 25

<210> 361

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 361

gcctgctgga cggggaggcc 20

<210> 362

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 362

ggcctccccg tccagcaggc 20

<210> 363

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 363

caccgggcct ccccgtccag caggc 25

<210> 364

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 364

caaagcctgc tggacgggga ggccc 25

<210> 365

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 365

gcctgctgga cggggaggcc 20

<210> 366

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 366

ggcctccccg tccagcaggc 20

<210> 367

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 367

caccgggcct ccccgtccag caggc 25

<210> 368

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 368

caaagcctgc tggacgggga ggccc 25

<210> 369

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 369

cgcctgctgg acggggag 18

<210> 370

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 370

ctccccgtcc agcaggcg 18

<210> 371

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 371

caccgctccc cgtccagcag gcg 23

<210> 372

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 372

caaacgcctg ctggacgggg agc 23

<210> 373

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 373

acccccgcct gctggacggg 20

<210> 374

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 374

cccgtccagc aggcgggggt 20

<210> 375

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 375

caccgcccgt ccagcaggcg ggggt 25

<210> 376

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg430Pro

<400> 376

caaaaccccc gcctgctgga cgggc 25

<210> 377

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 377

ttgagaccta ccgccgcctg 20

<210> 378

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 378

ttgagaccta ccgccgcctg 20

<210> 379

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 379

caccgttgag acctaccgcc gcctg 25

<210> 380

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 380

caaacaggcg gcggtaggtc tcaac 25

<210> 381

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 381

gcgggacggg gaggcccaag 20

<210> 382

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 382

cttgggcctc cccgtcccgc 20

<210> 383

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 383

caccgcttgg gcctccccgt cccgc 25

<210> 384

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 384

caaagcggga cggggaggcc caagc 25

<210> 385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 385

gcctgcggga cggggaggcc c 21

<210> 386

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 386

gcctgcggga cggggaggcc c 21

<210> 387

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 387

caccggcctg cgggacgggg aggccc 26

<210> 388

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu433Arg

<400> 388

caaagggcct ccccgtcccg caggcc 26

<210> 389

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 389

agagaacaga gcagactctt 20

<210> 390

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 390

aagagtctgc tctgttctct 20

<210> 391

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 391

caccgaagag tctgctctgt tctct 25

<210> 392

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 392

caaaagagaa cagagcagac tcttc 25

<210> 393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 393

ccaagagaac agagcagact c 21

<210> 394

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 394

ccaagagaac agagcagact c 21

<210> 395

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 395

caccgccaag agaacagagc agactc 26

<210> 396

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Gln

<400> 396

caaagagtct gctctgttct cttggc 26

<210> 397

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 397

tcagctgtac acggactgca 20

<210> 398

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 398

tcagctgtac acggactgca 20

<210> 399

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 399

caccgtcagc tgtacacgga ctgca 25

<210> 400

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 400

caaatgcagt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 401

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 401

ctgtacacgg actgcacgga ga 22

<210> 402

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 402

tctccgtgca gtccgtgtac ag 22

<210> 403

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 403

caccgtctcc gtgcagtccg tgtacag 27

<210> 404

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Cys

<400> 404

caaactgtac acggactgca cggagac 27

<210> 405

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 405

ccccccaatg gggactgaca 20

<210> 406

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 406

ccccccaatg gggactgaca 20

<210> 407

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 407

caccgccccc caatggggac tgaca 25

<210> 408

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 408

caaatgtcag tccccattgg ggggc 25

<210> 409

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 409

cccccccaat ggggactgac 20

<210> 410

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 410

ccccccaat ggggactgac 20

<210> 411

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 411

caccgccccc ccaatgggga ctgac 25

<210> 412

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val505Asp

<400> 412

caaagtcagt ccccattggg ggggc 25

<210> 413

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile522Asn

<400> 413

accagtctgc aggactgacg 20

<210> 414

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile522Asn

<400> 414

cgtcagtcct gcagactggt 20

<210> 415

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile522Asn

<400> 415

caccgcgtca gtcctgcaga ctggt 25

<210> 416

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ile522Asn

<400> 416

caaaaccagt ctgcaggact gacgc 25

<210> 417

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 417

ccaaggaact tgccaacatc 20

<210> 418

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 418

ccaaggaact tgccaacatc 20

<210> 419

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 419

caccgccaag gaacttgcca acatc 25

<210> 420

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 420

caaagatgtt ggcaagttcc ttggc 25

<210> 421

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 421

acatccggaa ataccacatt 20

<210> 422

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 422

aatgtggtat ttccggatgt 20

<210> 423

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 423

caccgaatgt ggtatttccg gatgt 25

<210> 424

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu569Arg

<400> 424

caaaacatcc ggaaatacca cattc 25

<210> 425

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 425

aacatcctga ataccgcat 20

<210> 426

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 426

aacatcctga ataccgcat 20

<210> 427

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 427

caccgaacat cctgaaatac cgcat 25

<210> 428

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 428

caaaatgcgg tatttcagga tgttc 25

<210> 429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 429

aaataccgca ttggtgatga a 21

<210> 430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 430

ttcatcacca atgcggtatt t 21

<210> 431

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 431

caccgttcat caccaatgcg gtattt 26

<210> 432

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572Arg

<400> 432

caaaaaatac cgcattggtg atgaac 26

<210> 433

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 433

caatggcaac tgcttcatcc 20

<210> 434

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 434

caatggcaac tgcttcatcc 20

<210> 435

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 435

caccgcaatg gcaactgctt catcc 25

<210> 436

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 436

caaaggatga agcagttgcc attgc 25

<210> 437

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 437

caatggctac tgcttcatcc 20

<210> 438

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 438

caatggctac tgcttcatcc 20

<210> 439

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 439

caccgcaatg gctactgctt catcc 25

<210> 440

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp214Tyr

<400> 440

caaaggatga agcagtagcc attgc 25

<210> 441

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg496Trp

<400> 441

gaccctgttc acgatggact 20

<210> 442

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg496Trp

<400> 442

gaccctgttc acgatggact 20

<210> 443

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg496Trp

<400> 443

caccggaccc tgttcacgat ggact 25

<210> 444

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg496Trp

<400> 444

caaaagtcca tcgtgaacag ggtcc 25

<210> 445

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro501Thr

<400> 445

acaatgggga ctgtcatgga tgt 23

<210> 446

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro501Thr

<400> 446

acatccatga cagtccccat tgt 23

<210> 447

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro501Thr

<400> 447

caccgacatc catgacagtc cccattgt 28

<210> 448

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro501Thr

<400> 448

caaaacaatg gggactgtca tggatgtc 28

<210> 449

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 449

tttaggtaat tagttccatc 20

<210> 450

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 450

gatggaacta attacctaaa 20

<210> 451

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 451

caccggatgg aactaattac ctaaa 25

<210> 452

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 452

caaatttagg taattagttc catcc 25

<210> 453

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 453

tgaagggaga caatcccttt 20

<210> 454

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 454

tgaagggaga caatcccttt 20

<210> 455

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 455

caccgtgaag ggagacaatc ccttt 25

<210> 456

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg514Pro

<400> 456

caaaaaaggg attgtctccc ttcac 25

<210> 457

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 457

tgaagggaga caatcgctta 20

<210> 458

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 458

tgaagggaga caatcgctta 20

<210> 459

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 459

caccgtgaag ggagacaatc gctta 25

<210> 460

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 460

caaataagcg attgtctccc ttcac 25

<210> 461

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 461

ttaaggtaat tagttccatc c 21

<210> 462

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 462

ttaaggtaat tagttccatc c 21

<210> 463

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 463

caccgttaag gtaattagtt ccatcc 26

<210> 464

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe515Leu

<400> 464

caaaggatgg aactaattac cttaac 26

<210> 465

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Pro

<400> 465

gtagctgcca tccagtctgc 20

<210> 466

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Pro

<400> 466

gcagactgga tggcagctac 20

<210> 467

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Pro

<400> 467

caccggcaga ctggatggca gctac 25

<210> 468

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Pro

<400> 468

caaagtagct gccatccagt ctgcc 25

<210> 469

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Arg

<400> 469

tgtgtgtgta tctacagcat 20

<210> 470

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Arg

<400> 470

tgtgtgtgta tctacagcat 20

<210> 471

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Arg

<400> 471

caccgtgtgt gtgtatctac agcat 25

<210> 472

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu518Arg

<400> 472

caaaatgctg tagatacaca cacac 25

<210> 473

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 473

ctgccatcca gtctgcagga 20

<210> 474

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 474

ctgccatcca gtctgcagga 20

<210> 475

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 475

caccgctgcc atccagtctg cagga 25

<210> 476

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 476

caaatcctgc agactggatg gcagc 25

<210> 477

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 477

catccagtct gcaggacgga 20

<210> 478

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 478

catccagtct gcaggacgga 20

<210> 479

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 479

caccgcatcc agtctgcagg acgga 25

<210> 480

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 480

caaatccgtc ctgcagactg gatgc 25

<210> 481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 481

tctgcaggac ggacggagac c 21

<210> 482

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 482

ggtctccgtc cgtcctgcag a 21

<210> 483

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 483

caccgggtct ccgtccgtcc tgcaga 26

<210> 484

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu527Arg

<400> 484

caaatctgca ggacggacgg agaccc 26

<210> 485

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 485

agtctttgct cccacaaatg 20

<210> 486

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 486

catttgtggg agcaaagact 20

<210> 487

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 487

caccgcattt gtgggagcaa agact 25

<210> 488

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 488

caaaagtctt tgctcccaca aatgc 25

<210> 489

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 489

ggaaggagtc tacccagtct 20

<210> 490

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 490

agactgggta gactccttcc 20

<210> 491

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 491

caccgagact gggtagactc cttcc 25

<210> 492

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 492

caaaggaagg agtctaccca gtctc 25

<210> 493

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 493

aaccgggaag gagtctaccc a 21

<210> 494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 494

tgggtagact ccttcccggt t 21

<210> 495

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 495

caccgtgggt agactccttc ccggtt 26

<210> 496

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Pro

<400> 496

caaaaaccgg gaaggagtct acccac 26

<210> 497

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 497

ctttgctccc acaaatgaag 20

<210> 498

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 498

cttcatttgt gggagcaaag 20

<210> 499

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 499

caccgcttca tttgtgggag caaag 25

<210> 500

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 500

caaactttgc tcccacaaat gaagc 25

<210> 501

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 501

ggaaggagtc tacagagtct 20

<210> 502

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 502

agactctgta gactccttcc 20

<210> 503

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 503

caccgagact ctgtagactc cttcc 25

<210> 504

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 504

caaaggaagg agtctacaga gtctc 25

<210> 505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 505

aaccgggaag gagtctacag a 21

<210> 506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 506

tctgtagact ccttcccggt t 21

<210> 507

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 507

caccgtctgt agactccttc ccggtt 26

<210> 508

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr538Arg

<400> 508

caaaaaccgg gaaggagtct acagac 26

<210> 509

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val539Asp

<400> 509

ggaaggagtc tacacagact 20

<210> 510

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val539Asp

<400> 510

agtctgtgta gactccttcc 20

<210> 511

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val539Asp

<400> 511

caccgagtct gtgtagactc cttcc 25

<210> 512

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val539Asp

<400> 512

caaaggaagg agtctacaca gactc 25

<210> 513

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe540del

<400> 513

ggaaggagtc tacacagtcg 20

<210> 514

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe540del

<400> 514

cgactgtgta gactccttcc 20

<210> 515

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe540del

<400> 515

caccgcgact gtgtagactc cttcc 25

<210> 516

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe540del

<400> 516

caaaggaagg agtctacaca gtcgc 25

<210> 517

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn544Ser

<400> 517

caagtgaagc cttccgagcc 20

<210> 518

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn544Ser

<400> 518

ggctcggaag gcttcacttg 20

<210> 519

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn544Ser

<400> 519

caccgggctc ggaaggcttc acttg 25

<210> 520

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn544Ser

<400> 520

caaacaagtg aagccttccg agccc 25

<210> 521

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Thr

<400> 521

caaatgaaac cttccgagcc 20

<210> 522

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Thr

<400> 522

ggctcggaag gtttcatttg 20

<210> 523

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Thr

<400> 523

caccgggctc ggaaggtttc atttg 25

<210> 524

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Thr

<400> 524

caaacaaatg aaaccttccg agccc 25

<210> 525

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Asp

<400> 525

caaatgaaga cttccgagcc 20

<210> 526

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Asp

<400> 526

ggctcggaag tcttcatttg 20

<210> 527

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Asp

<400> 527

caccgggctc ggaagtcttc atttg 25

<210> 528

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala546Asp

<400> 528

caaacaaatg aagacttccg agccc 25

<210> 529

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 529

gagccctgcc accaagagaa 20

<210> 530

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 530

ttctcttggt ggcagggctc 20

<210> 531

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 531

caccgttctc ttggtggcag ggctc 25

<210> 532

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 532

caaagagccc tgccaccaag agaac 25

<210> 533

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 533

cgagccctgc caccaagaga 20

<210> 534

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 534

tctcttggtg gcagggctcg 20

<210> 535

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 535

caccgtctct tggtggcagg gctcg 25

<210> 536

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phe547Ser

<400> 536

caaacgagcc ctgccaccaa gagac 25

<210> 537

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro551Gln

<400> 537

gcaaccaaga gaacggagca 20

<210> 538

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro551Gln

<400> 538

tgctccgttc tcttggttgc 20

<210> 539

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro551Gln

<400> 539

caccgtgctc cgttctcttg gttgc 25

<210> 540

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Pro551Gln

<400> 540

caaagcaacc aagagaacgg agcac 25

<210> 541

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 541

ttgggtaaag accaacttaa 20

<210> 542

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 542

ttaagttggt ctttacccaa 20

<210> 543

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 543

caccgttaag ttggtcttta cccaa 25

<210> 544

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 544

caaattgggt aaagaccaac ttaac 25

<210> 545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 545

tacttaagtt ggtctttacc c 21

<210> 546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 546

gggtaaagac caacttaagt a 21

<210> 547

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 547

caccggggta aagaccaact taagta 26

<210> 548

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 548

caaatactta agttggtctt tacccc 26

<210> 549

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 549

aagagaacgg agcagaccct 20

<210> 550

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 550

aagagaacgg agcagaccct 20

<210> 551

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 551

caccgaagag aacggagcag accct 25

<210> 552

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 552

caaaagggtc tgctccgttc tcttc 25

<210> 553

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 553

ccaagagaac ggagcagacc c 21

<210> 554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 554

ccaagagaac ggagcagacc c 21

<210> 555

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 555

caccgccaag agaacggagc agaccc 26

<210> 556

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu558Pro

<400> 556

caaagggtct gctccgttct cttggc 26

<210> 557

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 557

gccaacatcc tgaaatacat 20

<210> 558

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 558

gccaacatcc tgaaatacat 20

<210> 559

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 559

caccggccaa catcctgaaa tacat 25

<210> 560

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 560

caaaatgtat ttcaggatgt tggcc 25

<210> 561

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 561

aaatacattg gtgatgaaa 19

<210> 562

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 562

tttcatcacc aatgtattt 19

<210> 563

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 563

caccgtttca tcaccaatgt attt 24

<210> 564

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His572del

<400> 564

caaaaaatac attggtgatg aaac 24

<210> 565

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly594Val

<400> 565

agttgacaag ctggaagtca 20

<210> 566

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly594Val

<400> 566

tgacttccag cttgtcaact 20

<210> 567

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly594Val

<400> 567

caccgtgact tccagcttgt caact 25

<210> 568

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly594Val

<400> 568

caaaagttga caagctggaa gtcac 25

<210> 569

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613del

<400> 569

gacatcatgg ccacaaaatg 20

<210> 570

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613del

<400> 570

cattttgtgg ccatgatgtc 20

<210> 571

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613del

<400> 571

caccgcattt tgtggccatg atgtc 25

<210> 572

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613del

<400> 572

caaagacatc atggccacaa aatgc 25

<210> 573

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 573

ggtgccgagc ctgacatcat 20

<210> 574

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 574

atgatgtcag gctcggcacc 20

<210> 575

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 575

caccgatgat gtcaggctcg gcacc 25

<210> 576

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 576

caaaggtgcc gagcctgaca tcatc 25

<210> 577

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 577

gtgagtgtca acaaggagcc 20

<210> 578

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 578

gtgagtgtca acaaggagcc 20

<210> 579

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 579

caccggtgag tgtcaacaag gagcc 25

<210> 580

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val613Gly

<400> 580

caaaggctcc ttgttgacac tcacc 25

<210> 581

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Met619Lys

<400> 581

gacatcaagg ccacaaatgg 20

<210> 582

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Met619Lys

<400> 582

ccatttgtgg ccttgatgtc 20

<210> 583

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Met619Lys

<400> 583

caccgccatt tgtggccttg atgtc 25

<210> 584

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Met619Lys

<400> 584

caaagacatc aaggccacaa atggc 25

<210> 585

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala620Asp

<400> 585

cctgacatca tggacacaaa 20

<210> 586

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala620Asp

<400> 586

cctgacatca tggacacaaa 20

<210> 587

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala620Asp

<400> 587

caccgcctga catcatggac acaaa 25

<210> 588

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala620Asp

<400> 588

caaatttgtg tccatgatgt caggc 25

<210> 589

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622His

<400> 589

cctgacatca tggccacaca 20

<210> 590

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622His

<400> 590

cctgacatca tggccacaca 20

<210> 591

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622His

<400> 591

caccgcctga catcatggcc acaca 25

<210> 592

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622His

<400> 592

caaatgtgtg gccatgatgt caggc 25

<210> 593

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 593

catcatggcc acaaaaggcg 20

<210> 594

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 594

catcatggcc acaaaaggcg 20

<210> 595

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 595

caccgcatca tggccacaaa aggcg 25

<210> 596

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 596

caaacgcctt ttgtggccat gatgc 25

<210> 597

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 597

ccctgacatc atggccacaa 20

<210> 598

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 598

ccctgacatc atggccacaa 20

<210> 599

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 599

caccgccctg acatcatggc cacaa 25

<210> 600

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 600

caaattgtgg ccatgatgtc agggc 25

<210> 601

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 601

catcatggcc acaaagggcg 20

<210> 602

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 602

catcatggcc acaaagggcg 20

<210> 603

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 603

caccgcatca tggccacaaa gggcg 25

<210> 604

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn622Lys

<400> 604

caaacgccct ttgtggccat gatgc 25

<210> 605

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Arg

<400> 605

catcatggcc acaaatcgcg 20

<210> 606

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Arg

<400> 606

catcatggcc acaaatcgcg 20

<210> 607

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Arg

<400> 607

caccgcatca tggccacaaa tcgcg 25

<210> 608

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Arg

<400> 608

caaacgcgat ttgtggccat gatgc 25

<210> 609

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 609

catcatggcc acaaatgacg 20

<210> 610

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 610

catcatggcc acaaatgacg 20

<210> 611

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 611

caccgcatca tggccacaaa tgacg 25

<210> 612

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly623Asp

<400> 612

caaacgtcat ttgtggccat gatgc 25

<210> 613

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624_Val625del

<400> 613

caaatggcca tgtcatcacc 20

<210> 614

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624_Val625del

<400> 614

ggtgatgaca tggccatttg 20

<210> 615

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624_Val625del

<400> 615

caccgggtga tgacatggcc atttg 25

<210> 616

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624_Val625del

<400> 616

caaacaaatg gccatgtcat caccc 25

<210> 617

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624Met

<400> 617

catcatggcc acaaatggca 20

<210> 618

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624Met

<400> 618

catcatggcc acaaatggca 20

<210> 619

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624Met

<400> 619

caccgcatca tggccacaaa tggca 25

<210> 620

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val624Met

<400> 620

caaatgccat ttgtggccat gatgc 25

<210> 621

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val625Asp

<400> 621

caaatggcgt gatccatgtc 20

<210> 622

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val625Asp

<400> 622

gacatggatc acgccatttg 20

<210> 623

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val625Asp

<400> 623

caccggacat ggatcacgcc atttg 25

<210> 624

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val625Asp

<400> 624

caaacaaatg gcgtgatcca tgtcc 25

<210> 625

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Arg

<400> 625

caaatggcgt ggtccgtgtc 20

<210> 626

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Arg

<400> 626

gacacggacc acgccatttg 20

<210> 627

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Arg

<400> 627

caccggacac ggaccacgcc atttg 25

<210> 628

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Arg

<400> 628

caaacaaatg gcgtggtccg tgtcc 25

<210> 629

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 629

gtcatcacca atgttctgca 20

<210> 630

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 630

tgcagaacat tggtgatgac 20

<210> 631

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 631

caccgtgcag aacattggtg atgac 25

<210> 632

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 632

caaagtcatc accaatgttc tgcac 25

<210> 633

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 633

caaatggcgt ggtccctgtc 20

<210> 634

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 634

gacagggacc acgccatttg 20

<210> 635

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 635

caccggacag ggaccacgcc atttg 25

<210> 636

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> His626Pro

<400> 636

caaacaaatg gcgtggtccc tgtcc 25

<210> 637

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 637

caccaatgtt ctgcagcctc 20

<210> 638

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 638

gaggctgcag aacattggtg 20

<210> 639

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 639

caccggaggc tgcagaacat tggtg 25

<210> 640

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 640

caaacaccaa tgttctgcag cctcc 25

<210> 641

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 641

ttcatcacca atgttctgca 20

<210> 642

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 642

tgcagaacat tggtgatgaa 20

<210> 643

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 643

caccgtgcag aacattggtg atgaa 25

<210> 644

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val627SerfsX44

<400> 644

caaattcatc accaatgttc tgcac 25

<210> 645

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr629_Asn630insAsnValPro

<400> 645

tgcagcctcc agg 13

<210> 646

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr629_Asn630insAsnValPro

<400> 646

cctggaggct gcagaacatt 20

<210> 647

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr629_Asn630insAsnValPro

<400> 647

caccgcctgg aggctgcaga acatt 25

<210> 648

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr629_Asn630insAsnValPro

<400> 648

caaatgcagc ctccaggc 18

<210> 649

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val631Asp

<400> 649

atgatctgca gcctccaggt 20

<210> 650

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val631Asp

<400> 650

acctggaggc tgcagatcat 20

<210> 651

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val631Asp

<400> 651

caccgacctg gaggctgcag atcat 25

<210> 652

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val631Asp

<400> 652

caaaatgatc tgcagcctcc aggtc 25

<210> 653

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 653

gagctctgtg cgactagccc 20

<210> 654

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 654

gggctagtcg cacagagctc 20

<210> 655

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 655

caccggggct agtcgcacag agctc 25

<210> 656

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg666Ser

<400> 656

caaagagctc tgtgcgacta gcccc 25

<210> 657

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 657

ttccgagccc tgccaccaa 19

<210> 658

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 658

ttccgagccc tgccaccaa 19

<210> 659

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 659

caccgttccg agccctgcca ccaa 24

<210> 660

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 660

caaattggtg gcagggctcg gaac 24

<210> 661

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 661

agagaatgga gcagactctt 20

<210> 662

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 662

aagagtctgc tccattctct 20

<210> 663

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 663

caccgaagag tctgctccat tctct 25

<210> 664

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg555Trp

<400> 664

caaaagagaa tggagcagac tcttc 25

<210> 665

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Ser

<400> 665

tcagctgtac acggacagca 20

<210> 666

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Ser

<400> 666

tcagctgtac acggacagca 20

<210> 667

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Ser

<400> 667

caccgtcagc tgtacacgga cagca 25

<210> 668

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Ser

<400> 668

caaatgctgt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 669

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 669

tgtacacgga cctcaagctg 20

<210> 670

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 670

tgtacacgga cctcaagctg 20

<210> 671

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 671

caccgtgtac acggacctca agctg 25

<210> 672

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 672

caaacagctt gaggtccgtg tacac 25

<210> 673

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 673

ctgtacacgg acctcaagct g 21

<210> 674

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 674

cagcttgagg tccgtgtaca g 21

<210> 675

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 675

caccgcagct tgaggtccgt gtacag 26

<210> 676

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123delins

<400> 676

caaactgtac acggacctca agctgc 26

<210> 677

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 677

tcagctgtac acggaccaca 20

<210> 678

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 678

tcagctgtac acggaccaca 20

<210> 679

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 679

caccgtcagc tgtacacgga ccaca 25

<210> 680

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 680

caaatgtggt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 681

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 681

ctgtacacgg accacacgga ga 22

<210> 682

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 682

tctccgtgtg gtccgtgtac ag 22

<210> 683

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 683

caccgtctcc gtgtggtccg tgtacag 27

<210> 684

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124His

<400> 684

caaactgtac acggaccaca cggagac 27

<210> 685

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 685

tcagctgtac acggacctca 20

<210> 686

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 686

tcagctgtac acggacctca 20

<210> 687

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 687

caccgtcagc tgtacacgga cctca 25

<210> 688

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 688

caaatgaggt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 689

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 689

aagggagaca atcgctttag 20

<210> 690

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 690

tctccgtgag gtccgtgtac ag 22

<210> 691

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 691

caccgtctcc gtgaggtccg tgtacag 27

<210> 692

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 692

caaaaaggga gacaatcgct ttagc 25

<210> 693

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 693

aagggagaca atcgctttag 20

<210> 694

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 694

ctaaagcgat tgtctccctt 20

<210> 695

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 695

caccgctaaa gcgattgtct ccctt 25

<210> 696

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 696

caaaaaggga gacaatcgct ttagc 25

<210> 697

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 697

gactgtcatg gatgtcccga 20

<210> 698

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 698

gactgtcatg gatgtcccga 20

<210> 699

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 699

caccggactg tcatggatgt cccga 25

<210> 700

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu509Pro

<400> 700

caaatcggga catccatgac agtcc 25

<210> 701

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 701

acctttacga gaccctggga 20

<210> 702

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 702

tcccagggtc tcgtaaaggt 20

<210> 703

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 703

caccgtccca gggtctcgta aaggt 25

<210> 704

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 704

caaaaccttt acgagaccct gggac 25

<210> 705

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 705

ctcaaacctt tacgagaccc 20

<210> 706

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 706

gggtctcgta aaggtttgag 20

<210> 707

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 707

caccggggtc tcgtaaaggt ttgag 25

<210> 708

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu103_Ser104del

<400> 708

caaactcaaa cctttacgag acccc 25

<210> 709

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 709

tacgagaccc tgggagtcat 20

<210> 710

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 710

tacgagaccc tgggagtcat 20

<210> 711

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 711

caccgtacga gaccctggga gtcat 25

<210> 712

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 712

caaaatgact cccagggtct cgtac 25

<210> 713

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 713

ttacgagacc ctgggagtca 20

<210> 714

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 714

ttacgagacc ctgggagtca 20

<210> 715

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 715

caccgttacg agaccctggg agtca 25

<210> 716

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val113Ile

<400> 716

caaatgactc ccagggtctc gtaac 25

<210> 717

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 717

tcagctgtac acgcaccgca 20

<210> 718

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 718

tcagctgtac acgcaccgca 20

<210> 719

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 719

caccgtcagc tgtacacgca ccgca 25

<210> 720

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 720

caaatgcggt gcgtgtacag ctgac 25

<210> 721

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 721

ctgtacacgc accgcacgga g 21

<210> 722

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 722

ctccgtgcgg tgcgtgtaca g 21

<210> 723

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 723

caccgctccg tgcggtgcgt gtacag 26

<210> 724

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp123His

<400> 724

caaactgtac acgcaccgca cggagc 26

<210> 725

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 725

tcagctgtac acggacctca 20

<210> 726

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 726

tcagctgtac acggacctca 20

<210> 727

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 727

caccgtcagc tgtacacgga cctca 25

<210> 728

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg124Leu

<400> 728

caaatgaggt ccgtgtacag ctgac 25

<210> 729

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 729

caagctgagg cctgagatgg 20

<210> 730

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 730

ccatctcagg cctcagcttg 20

<210> 731

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 731

caccgccatc tcaggcctca gcttg 25

<210> 732

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 732

caaacaagct gaggcctgag atggc 25

<210> 733

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 733

ctgtacacgg accgcaagct g 21

<210> 734

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 734

cagcttgcgg tccgtgtaca g 21

<210> 735

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 735

caccgcagct tgcggtccgt gtacag 26

<210> 736

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr125_Glu126del

<400> 736

caaactgtac acggaccgca agctgc 26

<210> 737

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala97Thr

<400> 737

gtcctggctg tgcacgggac 20

<210> 738

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala97Thr

<400> 738

gtcctggctg tgcacgggac 20

<210> 739

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala97Thr

<400> 739

caccggtcct ggctgtgcac gggac 25

<210> 740

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ala97Thr

<400> 740

caaagtcccg tgcacagcca ggacc 25

<210> 741

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly98Ser

<400> 741

tgtgcacggg gccagtaatt 20

<210> 742

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly98Ser

<400> 742

tgtgcacggg gccagtaatt 20

<210> 743

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly98Ser

<400> 743

caccgtgtgc acggggccag taatt 25

<210> 744

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly98Ser

<400> 744

caaaaattac tggccccgtg cacac 25

<210> 745

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn102Ser

<400> 745

gtaatttggt cagcacttac 20

<210> 746

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn102Ser

<400> 746

gtaagtgctg accaaattac 20

<210> 747

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn102Ser

<400> 747

caccggtaag tgctgaccaa attac 25

<210> 748

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn102Ser

<400> 748

caaagtaatt tggtcagcac ttacc 25

<210> 749

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 749

tccaagggca ttaaccacaa a 21

<210> 750

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 750

tccaagggca ttaaccacaa a 21

<210> 751

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 751

caccgtccaa gggcattaac cacaaa 26

<210> 752

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 752

caaatttgtg gttaatgccc ttggac 26

<210> 753

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 753

agggcattaa ccacaaaaag 20

<210> 754

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 754

ctttttgtgg ttaatgccct 20

<210> 755

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 755

caccgctttt tgtggttaat gccct 25

<210> 756

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Asn

<400> 756

caaaagggca ttaaccacaa aaagc 25

<210> 757

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 757

tatgactttt ccaagggcat 20

<210> 758

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 758

tatgactttt ccaagggcat 20

<210> 759

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 759

caccgtatga cttttccaag ggcat 25

<210> 760

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 760

caaaatgccc ttggaaaagt catac 25

<210> 761

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 761

agggcattgg ccacaaaaag 20

<210> 762

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 762

cttttttgtgg ccaatgccct 20

<210> 763

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 763

caccgctttt tgtggccaat gccct 25

<210> 764

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 764

caaaagggca ttggccacaa aaagc 25

<210> 765

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 765

tccaagggca ttggccacaa a 21

<210> 766

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 766

tccaagggca ttggccacaa a 21

<210> 767

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 767

caccgtccaa gggcattggc cacaaa 26

<210> 768

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp112Gly

<400> 768

caaatttgtg gccaatgccc ttggac 26

<210> 769

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 769

attgaccaca aaaagagtga 20

<210> 770

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 770

attgaccaca aaaagagtga 20

<210> 771

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 771

caccgattga ccacaaaaag agtga 25

<210> 772

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 772

caaatcactc tttttgtggt caatc 25

<210> 773

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 773

gagtgatggc aggacacttg 20

<210> 774

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 774

gagtgatggc aggacacttg 20

<210> 775

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 775

caccggagtg atggcaggac acttg 25

<210> 776

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 776

caaacaagtg tcctgccatc actcc 25

<210> 777

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 777

tgatggcagg acacttgtgg a 21

<210> 778

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 778

tgatggcagg acacttgtgg a 21

<210> 779

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 779

caccgtgatg gcaggacact tgtgga 26

<210> 780

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp118Gly

<400> 780

caaatccaca agtgtcctgc catcac 26

<210> 781

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 781

gaccacaaaa agagtgatga 20

<210> 782

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 782

gaccacaaaa agagtgatga 20

<210> 783

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 783

caccggacca caaaaagagt gatga 25

<210> 784

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 784

caaatcatca ctctttttgt ggtcc 25

<210> 785

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 785

gagtgatgac gggacacttg 20

<210> 786

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 786

gagtgatgac gggacacttg 20

<210> 787

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 787

caccggagtg atgacgggac acttg 25

<210> 788

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 788

caaacaagtg tcccgtcatc actcc 25

<210> 789

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 789

gatgacggga cacttgtgga 20

<210> 790

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 790

gatgacggga cacttgtgga 20

<210> 791

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 791

caccggatga cgggacactt gtgga 25

<210> 792

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arg119Gly

<400> 792

caaatccaca agtgtcccgt catcc 25

<210> 793

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 793

gagtgatgac aggacagttg 20

<210> 794

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 794

gagtgatgac aggacagttg 20

<210> 795

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 795

caccggagtg atgacaggac agttg 25

<210> 796

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 796

caaacaactg tcctgtcatc actcc 25

<210> 797

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 797

tgatgacagg acagttgtgg a 21

<210> 798

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 798

tgatgacagg acagttgtgg a 21

<210> 799

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 799

caccgtgatg acaggacagt tgtgga 26

<210> 800

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Val

<400> 800

caaatccaca actgtcctgt catcac 26

<210> 801

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 801

gagtgatgac aggacatttg 20

<210> 802

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 802

gagtgatgac aggacatttg 20

<210> 803

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 803

caccggagtg atgacaggac atttg 25

<210> 804

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 804

caaacaaatg tcctgtcatc actcc 25

<210> 805

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 805

tgatgacagg acatttgtgg a 21

<210> 806

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 806

tgatgacagg acatttgtgg a 21

<210> 807

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 807

caccgtgatg acaggacatt tgtgga 26

<210> 808

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu121Phe

<400> 808

caaatccaca aatgtcctgt catcac 26

<210> 809

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 809

gatgacagga cacttgagga 20

<210> 810

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 810

gacacttgag gaccgaatct 20

<210> 811

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 811

caccggacac ttgaggaccg aatct 25

<210> 812

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 812

caaaagattc ggtcctcaag tgtcc 25

<210> 813

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 813

gatgacagga cacttgagga 20

<210> 814

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 814

gatgacagga cacttgagga 20

<210> 815

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 815

caccggatga caggacactt gagga 25

<210> 816

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Glu

<400> 816

caaatcctca agtgtcctgt catcc 25

<210> 817

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 817

aagagtgatg acaggacact 20

<210> 818

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 818

aagagtgatg acaggacact 20

<210> 819

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 819

caccgaagag tgatgacagg acact 25

<210> 820

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 820

caaaagtgtc ctgtcatcac tcttc 25

<210> 821

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 821

aagtgtcctg tcatcactct 20

<210> 822

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 822

agagtgatga caggacactt 20

<210> 823

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 823

caccgagagt gatgacagga cactt 25

<210> 824

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 824

caaaaagtgt cctgtcatca ctctc 25

<210> 825

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 825

gacacttggg gaccgaatct 20

<210> 826

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 826

gacacttggg gaccgaatct 20

<210> 827

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 827

caccggacac ttggggaccg aatct 25

<210> 828

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 828

caaaagattc ggtccccaag tgtcc 25

<210> 829

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 829

gatgacagga cacttgggga 20

<210> 830

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 830

gatgacagga cacttgggga 20

<210> 831

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 831

caccggatga caggacactt gggga 25

<210> 832

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Val122Gly

<400> 832

caaatcccca agtgtcctgt catcc 25

<210> 833

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 833

tttctctaca caggaggtaa 20

<210> 834

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 834

ttacctcctg tgtagagaaa 20

<210> 835

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 835

caccgttacc tcctgtgtag agaaa 25

<210> 836

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 836

caaatttctc tacacaggag gtaac 25

<210> 837

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 837

gtctggcccc tttctctaca 20

<210> 838

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 838

tgtagagaaa ggggccagac 20

<210> 839

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 839

caccgtgtag agaaaggggc cagac 25

<210> 840

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ser171Pro

<400> 840

caaagtctgg ccccttctc tacac 25

<210> 841

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr174Cys

<400> 841

ttctctgcac aggaggtaag 20

<210> 842

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr174Cys

<400> 842

cttacctcct gtgcagagaa 20

<210> 843

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr174Cys

<400> 843

caccgcttac ctcctgtgca gagaa 25

<210> 844

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Tyr174Cys

<400> 844

caaattctct gcacaggagg taagc 25

<210> 845

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr175Ile

<400> 845

tctggctcct ttctctacat 20

<210> 846

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr175Ile

<400> 846

tctggctcct ttctctacat 20

<210> 847

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr175Ile

<400> 847

caccgtctgg ctcctttctc tacat 25

<210> 848

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Thr175Ile

<400> 848

caaaatgtag agaaaggagc cagac 25

<210> 849

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 849

tctacacagg acgtaagatt 20

<210> 850

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 850

tctacacagg acgtaagatt 20

<210> 851

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 851

caccgtctac acaggacgta agatt 25

<210> 852

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 852

caaaaatctt acgtcctgtg tagac 25

<210> 853

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 853

tctacacagg aagtaagatt 20

<210> 854

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 854

tctacacagg aagtaagatt 20

<210> 855

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 855

caccgtctac acaggaagta agatt 25

<210> 856

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gly177Arg

<400> 856

caaaaatctt acttcctgtg tagac 25

<210> 857

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 857

tggccgcagg aattggattc 20

<210> 858

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 858

tggccgcagg aattggattc 20

<210> 859

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 859

caccgtggcc gcaggaattg gattc 25

<210> 860

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 860

caaagaatcc aattcctgcg gccac 25

<210> 861

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 861

aggaattgga ttcaggtacg 20

<210> 862

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 862

aggaattgga ttcaggtacg 20

<210> 863

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 863

caccgaggaa ttggattcag gtacg 25

<210> 864

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lys181Arg

<400> 864

caaacgtacc tgaatccaat tcctc 25

<210> 865

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu188His

<400> 865

cacatcatcc tcatcacttt 20

<210> 866

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu188His

<400> 866

cacatcatcc tcatcacttt 20

<210> 867

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu188His

<400> 867

caccgcacat catcctcatc acttt 25

<210> 868

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Leu188His

<400> 868

caaaaaagtg atgaggatga tgtgc 25

<210> 869

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn232Ser

<400> 869

gcaacaccag ggacatggag 20

<210> 870

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn232Ser

<400> 870

ctccatgtcc ctggtgttgc 20

<210> 871

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn232Ser

<400> 871

caccgctcca tgtccctggt gttgc 25

<210> 872

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn232Ser

<400> 872

caaagcaaca ccagggacat ggagc 25

<210> 873

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 873

caacaccagg gacatggagt 20

<210> 874

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 874

actccatgtc cctggtgttg 20

<210> 875

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 875

caccgactcc atgtccctgg tgttg 25

<210> 876

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 876

caaacaacac cagggacatg gagtc 25

<210> 877

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 877

ttcccacaac accagggaca 20

<210> 878

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 878

tgtccctggt gttgtgggaa 20

<210> 879

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 879

caccgtgtcc ctggtgttgt gggaa 25

<210> 880

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 880

caaattccca caacaccagg gacac 25

<210> 881

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 881

cattcccaca acaccaggga c 21

<210> 882

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 882

gtccctggtg ttgtgggaat g 21

<210> 883

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 883

caccggtccc tggtgttgtg ggaatg 26

<210> 884

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asn233His

<400> 884

caaacattcc cacaacacca gggacc 26

<210> 885

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 885

tccaacaaca ccagggaga 19

<210> 886

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 886

tccaacaaca ccagggaga 19

<210> 887

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 887

caccgtccaa caacaccagg gaga 24

<210> 888

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 888

caaatctccc tggtgttgtt ggac 24

<210> 889

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 889

tccaacaaca ccagggaga 19

<210> 890

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 890

tccaacaaca ccagggaga 19

<210> 891

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 891

caccgtccaa caacaccagg gaga 24

<210> 892

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp236Glu

<400> 892

caaatctccc tggtgttgtt ggac 24

<210> 893

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp240Asn

<400> 893

ccagggacat ggagtccaac 20

<210> 894

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp240Asn

<400> 894

ccagggacat ggagtccaac 20

<210> 895

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp240Asn

<400> 895

caccgccagg gacatggagt ccaac 25

<210> 896

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Asp240Asn

<400> 896

caaagttgga ctccatgtcc ctggc 25

<210> 897

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> guide sequence

<400> 897

gaactaatta ccatgctaaa 20

<210> 898

<211> 20

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> guide sequence

<400> 898

gagacaatcg ctttagcatg 20