

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-512481

(P2017-512481A)

(43) 公表日 平成29年5月25日 (2017.5.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 C 0 8 4
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/00 G	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 H 0 4 5
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-560897 (P2016-560897)	(71) 出願人	512228473
(86) (22) 出願日	平成27年4月7日 (2015.4.7)		ノースカロライナ ステート ユニバーシ ティー
(85) 翻訳文提出日	平成28年12月1日 (2016.12.1)		NORTH CAROLINA STAT E UNIVERSITY
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/052515		アメリカ国 27695-8210 ノー スカロライナ ラレイ キャンパスボック ス8210
(87) 国際公開番号	W02015/155686	(74) 代理人	100113376
(87) 国際公開日	平成27年10月15日 (2015.10.15)		弁理士 南条 雅裕
(31) 優先権主張番号	61/976, 883	(74) 代理人	100179394
(32) 優先日	平成26年4月8日 (2014.4.8)		弁理士 瀬田 あや子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100185384
(31) 優先権主張番号	62/058, 365		弁理士 伊波 興一朗
(32) 優先日	平成26年10月1日 (2014.10.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CRISPR関連遺伝子を用いた、RNA依存性の転写抑制のための方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、発現を抑制するだけでなく、1または複数の標的遺伝子の発現の抑制を調節する能力を与える、標的化遺伝子サイレンシングのための方法および組成物に関する。

Fig. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組み換え核酸分子であって、

I 型 C R I S P R - C a s システム由来の C R I S P R - C a s ポリペプチドのサブセットまたはその機能性フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含む、
組み換え核酸分子。

【請求項 2】

請求項 1 の組み換え核酸であって、

前記ヌクレオチド配列は、3 またはそれより多くの I 型 C a s c a d e ポリペプチド、または I 型 C a s c a d e ポリペプチドと実質的な同一性を有するその機能性フラグメントをコードする、
組み換え核酸。

10

【請求項 3】

請求項 1 または 2 の組み換え核酸であって、

2 またはそれより多くの I 型 C a s c a d e ポリペプチド、またはその機能性フラグメントは、融合されて単一のポリペプチドを形成する、
組み換え核酸。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項の組み換え核酸分子であって、

(a) C a s 6 b ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 b (C s h 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C s h 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I - B 型) ;

20

(b) C a s 5 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 c (C s d 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 7 (C s d 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I - C 型) ;

(c) C s e 1 (C a s A) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s e 2 (C a s B) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C a s C) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 5 (C a s D) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 6 e (C a s E) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I - E 型) ;

30

(d) C y s 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C y s 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C y s 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 6 f ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I - F 型) ;

(e) C a s 7 (C s a 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 a 1 (C s x 1 3) ポリペプチドまたは C a s 8 a 2 (C s x 9) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s a 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 6 a ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 3 ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、ヌクレアーゼ活性を持たない C a s 3 ' ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I - A 型) ; および / または

40

(f) C a s 1 0 d (C s c 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド、C s c 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s c 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 6 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I - D 型)

と、実質的な同一性を有するヌクレオチド配列を含む、
組み換え核酸分子。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 の組み換え核酸分子であって、

前記組み換え核酸分子は、プロモーターに動作可能に連結される、

50

組み換え核酸分子。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれかの組み換え核酸分子であって、

前記組み換え核酸分子は、ターミネーターに動作可能に連結される、

組み換え核酸分子。

【請求項 7】

組み換え C R I S P R アレイであって、

2 またはそれより多くのリピートヌクレオチド配列および 1 または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）を含み、

ここで、前記 C R I S P R アレイ内の各スパーサーヌクレオチド配列は、リピートヌクレオチド配列に、その 5' 末端およびその 3' 末端で連結される、
組み換え C R I S P R アレイ。

10

【請求項 8】

請求項 7 の組み換え C R I S P R アレイであって、

プロモーターが、前記 C R I S P R アレイに動作可能に連結される、

組み換え C R I S P R アレイ。

【請求項 9】

請求項 7 または 8 の組み換え C R I S P R アレイであって、

ターミネーターが、前記組み換え C R I S P R アレイに動作可能に連結される、

組み換え C R I S P R アレイ。

20

【請求項 10】

請求項 7 から 9 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイであって、

前記の 1 または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）の少なくとも 2 つは、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列をそれぞれ含む、
組み換え C R I S P R アレイ。

【請求項 11】

請求項 7 から 10 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイであって、

前記の 1 または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）の少なくとも 2 つは、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列をそれぞれ含む、
組み換え C R I S P R アレイ。

30

【請求項 12】

請求項 7 から 11 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイであって、

前記の 1 または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）は、標的ヌクレオチド配列またはその相補に対して、少なくとも約 50% の同一性を有する、
組み換え C R I S P R アレイ。

【請求項 13】

請求項 9 から 12 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイであって、

前記標的ヌクレオチド配列は、二本鎖ヌクレオチド配列のコード鎖または + 鎖上に位置する、
組み換え C R I S P R アレイ。

40

【請求項 14】

請求項 9 から 12 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイであって、

前記標的ヌクレオチド配列は、二本鎖ヌクレオチド配列の非コード鎖または - 鎖上に位置する、
組み換え C R I S P R アレイ。

【請求項 15】

請求項 9 から 14 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイであって、

前記標的生物は、真核生物、原核生物またはウイルスである、

50

組み換えC R I S P Rアレイ。

【請求項16】

請求項10から15のいずれか一項の組み換えC R I S P Rアレイであって、

前記標的ヌクレオチド配列は、プロモーターをコードするヌクレオチド配列の全部または一部、またはその相補を含む、

組み換えC R I S P Rアレイ。

【請求項17】

請求項10から14のいずれか一項の組み換えC R I S P Rアレイであって、

前記標的ヌクレオチド配列は、標的遺伝子の転写領域のコード鎖上に位置する、

組み換えC R I S P Rアレイ。

【請求項18】

請求項1から6のいずれか一項の組み換え核酸分子、および／または、請求項7から17のいずれか一項の組み換えC R I S P Rアレイを含む、

発現カセットまたはベクター。

【請求項19】

標的遺伝子の発現を抑制する方法であって、

生物の細胞内に、請求項1から6のいずれか一項の組み換え核酸分子および請求項7から17のいずれか一項の少なくとも1つの組み換えC R I S P Rアレイを導入し、それにより、前記生物での前記標的遺伝子の発現を抑制する（転写を減少させる）ステップを含む、方法。

【請求項20】

請求項19の方法であって、

前記標的遺伝子の抑制を調節するステップをさらに含み、

ここで、前記生物内に導入される少なくとも1つの組み換えC R I S P Rアレイは、少なくとも2つのスペーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれ、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記標的遺伝子の抑制を調節する、方法。

【請求項21】

請求項20の方法であって、

標的遺伝子の抑制を調節するステップは、前記の少なくとも2つのスペーサーのヌクレオチド配列の少なくとも1つの長さを1～約100ヌクレオチド増大させることにより抑制を増大させ、それにより、長さが同様に増大されていない同一のスペーサーと比較して、前記標的遺伝子の抑制を増大させるステップを含む、または、

標的遺伝子の抑制を調節するステップは、前記の少なくとも2つのスペーサーのヌクレオチド配列の少なくとも1つの長さを1～約100ヌクレオチド低減させることにより抑制を低減させ、それにより、長さが同様に低減されていない同一のスペーサーと比較して、前記標的遺伝子の抑制を低減させるステップを含む、方法。

【請求項22】

請求項19から21のいずれか一項の方法であって、

生物における少なくとも2つの遺伝子の発現を抑制するステップをさらに含み、

ここで、少なくとも1つの組み換えC R I S P Rアレイは、少なくとも2つのスペーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれ、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記生物における少なくとも2つの遺伝子の発現を抑制する、方法。

【請求項23】

請求項19から22のいずれか一項の方法であって、

前記組み換え核酸分子および前記組み換えC R I S P Rアレイは、同一または異なる発現カセットまたはベクター上に導入される、

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 9 から 2 3 のいずれか一項の方法であって、
前記生物は、真核生物、原核生物またはウイルスである、

方法。

【請求項 2 5】

細菌または古細菌の標的遺伝子の発現を抑制する（転写を減少させる）方法であって、
細菌または古細菌において内因性 c a s 3 ヌクレオチド配列を破壊するステップ、こ
で、破壊された内因性 c a s 3 ヌクレオチド配列は存在しない、または存在するが発現し
ない、および／または、発現するが非機能性である（非機能性は、ヌクレアーゼ活性無し
または減少として定義される）；および

10

前記細菌または古細菌内に、請求項 7 から 1 7 のいずれか一項の組み換え C R I S P R
アレイを含む請求項 1 8 の少なくとも 1 つの発現カセットを導入し、それにより、前記細
菌または古細菌の標的遺伝子の発現を抑制するステップ、
を含む、方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 の方法であって、

前記標的遺伝子の抑制を調節するステップをさらに含み、

前記の少なくとも 1 つの組み換え C R I S P R アレイは、少なくとも 2 つのスペーサー
ヌクレオチド配列を含み、それぞれ、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配
列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記細菌または古細菌の標的遺伝
子の抑制を調節する、
方法。

20

【請求項 2 7】

請求項 2 6 の方法であって、

標的遺伝子の抑制を調節するステップは、前記の少なくとも 2 つのスペーサーのヌクレ
オチド配列の少なくとも 1 つの長さを 1 ～約 1 0 0 ヌクレオチド増大させることにより抑
制を増大させ、それにより、長さが同様に増大されていない同一のスペーサーと比較して
、前記標的遺伝子の抑制を増大させるステップを含む、または、

標的遺伝子の抑制を調節するステップは、前記の少なくとも 2 つのスペーサーのヌクレ
オチド配列の少なくとも 1 つの長さを 1 ～約 1 0 0 ヌクレオチド低減させることにより抑
制を低減させ、それにより、長さが同様に低減されていない同一のスペーサーと比較して
、前記標的遺伝子の抑制を低減させるステップを含む、
方法。

30

【請求項 2 8】

請求項 2 5 から 2 7 のいずれか一項の方法であって、

細菌または古細菌における少なくとも 2 つの標的遺伝子の発現を抑制するステップをさ
らに含み、

前記の少なくとも 1 つの組み換え C R I S P R アレイは、少なくとも 2 つのスペーサー
ヌクレオチド配列を含み、それぞれ、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配
列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記細菌または古細菌の少なくと
も 2 つの標的遺伝子の発現を抑制する、
方法。

40

【請求項 2 9】

請求項 2 5 から 2 8 のいずれか一項の方法であって、

前記 C R I S P R アレイを含む前記発現カセットまたはベクターは、前記内因性 c a s
3 ヌクレオチド配列を破壊するのと同様または破壊後のいずれかに、前記細菌または古細
菌内に導入される、
方法。

【請求項 3 0】

50

請求項 25 から 29 のいずれか一項の方法であって、
前記細菌または古細菌は、抗ウイルス防御のための内因性 C R I S P R 関連複合体 (C a s c a d e) を含む、
方法。

【請求項 31】

請求項 25 から 30 のいずれか一項の方法であって、
異種プロモーターが、前記細菌または古細菌内に導入され、前記内因性 C a s c a d e に動作可能に連結される、
方法。

【請求項 32】

請求項 31 のいずれか 1 つの方法であって、
前記の内因性 c a s 3 の破壊は、相同組み換えを介して前記異種プロモーターの導入と同時に行なわれる、
方法。

【請求項 33】

少なくとも 1 つの標的ヌクレオチド配列の発現を抑制するためのキットであって、
請求項 1 から 6 のいずれか一項の組み換え核酸分子、請求項 7 から 17 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイ、および／または、請求項 18 の発現カセットまたはベクターを含む、
キット。

【請求項 34】

標的遺伝子の抑制を調節するためのキットであって、
請求項 1 から 6 のいずれか一項の組み換え核酸分子および請求項 8 の組み換え C R I S P R アレイ、および／または、請求項 7 から 9 または請求項 11 から 17 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイを含む、
キット。

【請求項 35】

生物での少なくとも 2 つの標的遺伝子の発現を抑制するためのキットであって、
請求項 1 から 6 のいずれか一項の組み換え核酸分子および請求項 11 の組み換え C R I S P R アレイ、および／または、請求項 7 から 10 または請求項 12 から 17 のいずれか一項の組み換え C R I S P R アレイを含む、
キット。

【請求項 36】

請求項 33 から 35 のいずれか一項のキットであって、
前記キットが前記組み換え核酸分子および前記組み換え C R I S P R アレイの両方を含む場合、前記組み換え核酸分子および前記組み換え C R I S P R アレイは、単一のベクターまたは発現カセット上、または、別個のベクターまたは発現カセット上に含まれる、
キット。

【請求項 37】

請求項 33 から 36 のいずれか一項のキットであって、
取扱説明書をさらに含む、
キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、合成 C R I S P R - C a s システム、および、遺伝子発現の抑制および調節のためのその使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

C l u s t e r e d R e g u l a r l y I n t e r s p a c e d S h o r t P

10

20

30

40

50

alindromic Repeats (CRISPR) は、CRISPR 関連遺伝子 (cas) と組み合わせて CRISPR-Cas システムを構成し、多くの細菌および大部分の古細菌において適応免疫を与える。CRISPR が仲介する免疫付与は、同一の配列を含むインベーターによる将来的な感染を妨害するために用いることのできる、ファージおよびプラスミドなどの侵襲性遺伝因子由来の DNA の統合を介して生じる。

【0003】

CRISPR-Cas システムは、超可変「スペーサー」配列により隔てられた短い DNA 「リピート」の CRISPR アレイおよび一組の隣接する cas 遺伝子からなる。当該システムは、外来核酸の干渉および配列特異的ターゲティングを介して、ファージおよびプラスミドなどの侵襲性遺伝因子に対する適応免疫を提供することにより作用する (Barrangou et al. 2007. Science. 315:1709-1712; Brouns et al. 2008. Science. 321:960-4; Horvath and Barrangou. 2010. Science. 327:167-70; Marraffini and Sontheimer. 2008. Science. 322:1843-1845; Bhaya et al. 2011. Annu. Rev. Genet. 45:273-297; Terns and Terns. 2011. Curr. Opin. Microbiol. 14:321-327; Westra et al. 2012. Annu. Rev. Genet. 46:311-339; Barrangou R. 2013. RNA. 4:267-278)。典型的に、侵襲性 DNA 配列は、新規の「スペーサー」として獲得され (Barrangou et al. 2007. Science. 315:1709-1712)、それぞれが CRISPR リピートと対になり、新規のリピートスペーサーユニットとして CRISPR 座に挿入される。「スペーサー」は、全ての CRISPR-Cas システムに普遍的な Cas1 および Cas2 タンパク質により獲得され (Makarova et al. 2011. Nature Rev. Microbiol. 9:467-477; Yosef et al. 2012. Nucleic Acids Res. 40:5569-5576)、一部のシステムでは Cas4 タンパク質による関与を伴う (Plagens et al. 2012. J. Bact. 194:2491-2500; Zhang et al. 2012. PLoS One 7:e47232)。生じるリピートスペーサーアレイは長い pre-CRISPR RNA (pre-crRNA) として転写され (Brouns et al. 2008. Science 321:960-4)、DNA または RNA の配列特異的認識を駆動する CRISPR RNA (crRNA) へ処理される。具体的には、crRNA は、Cas エンドヌクレアーゼにより仲介される配列特異的な核酸切断のために、ヌクレアーゼを相補標的に向かってガイドする (Garneau et al. 2010. Nature. 468:67-71; Haurwitz et al. 2010. Science. 329:1355-1358; Saprunauskas et al. 2011. Nucleic Acid Res. 39:9275-9282; Jinek et al. 2012. Science. 337:816-821; Gasiunas et al. 2012. Proc. Natl. Acad. Sci. 109:E2579-E2586; Magadan et al. 2012. PLoS One. 7:e40913; Karvelis et al. 2013. RNA Biol. 10:841-851)。

【0004】

これらの広範なシステムは、細菌のほぼ半数 (約 46%) および大多数の古細菌 (約 90%) で生じる。それらは、cas 遺伝子含有量、crRNA 生合成を駆動する生化学的プロセスにおける組織化および多様性、および、標的の認識および切断を仲介する Cas タンパク質複合体に基づいて、3つの主なタイプに分類される (Makarova et al. 2011. Nature Rev. Microbiol. 9:467-477; Makarova et al. 2013. Nucleic Acid Res. 41:4360-4377)。I 型システムは、細菌および古細菌において、最も普及して

(Makarova et al. 2011. Nature Rev. Microbiol. 9: 467-477) DNAを標的化する(Brouns et al. 2008. Science 321: 960-4)。抗ウイルス防御のためのCRISPR関連複合体と呼ばれる3~8個のCasタンパク質の複合体(Cascade)は、pre-crRNAを処理し(Brouns et al. 2008. Science 321: 960-4)、crRNAのスペーサー部分に相補である「プロトスペーサー」と呼ばれるDNA配列を認識するようにcrRNAを保持する。crRNAスペーサーとプロトスペーサーとの間の相補性は別として、標的化は、プロトスペーサーの5'末端に位置するプロトスペーサー隣接モチーフ(PAM)を必要とする(Mojica et al. 2009. Microbiology 155: 733-740; Sorek et al. 2013. Ann. Rev. Biochem. 82: 237-266)。I型システムに関しては、PAMは、Cascadeにより直接認識される(Sashital et al. 2012. Mol. Cell 46: 606-615; Westra et al. 2012. Mol. Cell 46: 595-605)。必要とされる正確なPAM配列は異なるI型システム間で相違し得て、確立されたバイオインフォマティクスおよび実験手順を介して同定することができる(Esvelt et al. 2013. Nat. Methods 10: 1116-1121; Jiang et al. 2013. Nat. Biotechnol. 31: 233-239; Mojica et al. 2009. Microbiology 155: 733-740)。プロトスペーサーが認識された時点で、Cascadeは一般に、エンドヌクレアーゼCas3を動員し、それは標的DNAを切断および分解する(Sinkunas et al. 2011. EMBO J. 30: 1335-1342; Sinkunas et al. 2013. EMBO J. 32: 385-394)。

【0005】

干渉は、複合体を含むCasタンパク質の全て、Cas3タンパク質、およびCRISPRアレイが発現されることを要する。ほとんどの生物において、これらのタンパク質は構成的に発現されると考えられるが、いくつかの例では、これらのタンパク質の一部は誘導的に発現される。例えば、Escherichia coliでは、複合体をコードする遺伝子は、正常な増殖条件下で抑制される単一オペロン内にコードされる。しかしながら、オペロンの抑制は、リプレッサーH-NSの欠失を介して排除することができる(Pul et al. 2010. Mol. Microbiol. 75: 1495-1512; Westra et al. 2010. Mol. Microbiol. 77: 1380-1393)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本開示は、発現を抑制するだけでなく、1または複数の標的遺伝子の発現の抑制を調節する能力を提供する、標的化遺伝子サイレンシングのための方法および組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様では、I型CRISPR-Casシステム由来のCRISPR-Casポリペプチドのサブセットまたはその機能性フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含む、組み換え核酸分子が提供される。一部の態様では、本発明の組み換え核酸は、I型Cascadeポリペプチドに対して実質的な同一性を有する3またはそれより多くのI型Cascadeポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を含む。さらに他の態様では、前記の3またはそれより多くのI型Cascadeポリペプチド、またはその機能性フラグメントは、融合されて単一のポリペプチドを形成することができる。

【0008】

別の態様では：(a) Cas6bポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、Cas

8 b (C s h 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C s h 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-B型) ; (b) C a s 5 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 c (C s d 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 7 (C s d 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-C型) ; (c) C s e 1 (C a s A) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s e 2 (C a s B) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C a s C) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 5 (C a s D) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 6 e (C a s E) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-E型) ; (d) C y s 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C y s 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C y s 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 6 f ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-F型) ; (e) C a s 7 (C s a 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 a 1 (C s x 1 3) ポリペプチドまたはC a s 8 a 2 (C s x 9) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s a 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s a 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 6 a ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 3 ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、ヌクレアーゼ活性を持たないC a s 3 ' ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-A型) ; および/または、(f) C a s 1 0 d (C s c 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド、C s c 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s c 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 6 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-D型)、に対して実質的な類似性を有するヌクレオチド配列を含む組み換え核酸分子が提供される。

10

20

【0009】

本発明のさらなる態様は、その3'末端でリピートヌクレオチド配列に連結した少なくとも1つのスパーサーヌクレオチド配列を含む、組み換えClustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) RNAを提供し、ここで、前記の少なくとも1つのスパーサーヌクレオチド配列は、場合により、その5'末端に、少なくとも1つのさらなるヌクレオチドを含む。

30

【0010】

本発明の追加の態様は、2またはそれより多くのリピートヌクレオチド配列および1または複数のスパーサーヌクレオチド配列 (単数または複数) を含む、組み換えCRISPRアレイを提供し、ここで、前記CRISPRアレイ内の各スパーサーヌクレオチド配列は、その5'末端およびその3'末端で、リピートヌクレオチド配列に連結される。

【0011】

本発明の別の態様は、標的ヌクレオチド配列の発現を抑制する (例えば、転写を減少させる) ための方法を提供し、それは、本発明の組み換え核酸分子および本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを生物内に導入し、それにより、前記生物における前記標的ヌクレオチド配列の発現を抑制するステップを含む。さらなる態様は、標的遺伝子の抑制を調節する (増大させる/低減させる) ための方法を提供し、ここで、生物内に導入される前記の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスパーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれ、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記標的遺伝子の抑制を調節する。また、さらなる態様は、生物において少なくとも2つの遺伝子の発現を抑制するための方法を提供し、ここで、前記の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスパーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれ、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記生物における少なくとも2つの遺伝子の発現を抑制する。

40

【0012】

50

本発明のさらなる態様は、細菌または古細菌の標的ヌクレオチド配列の発現を抑制する（転写を減少させる）方法を含み、その方法は：細菌または古細菌において内因性 *c a s 3* ヌクレオチド配列を破壊するステップ、ここで、破壊された内因性 *c a s 3* ヌクレオチド配列は存在しない、または存在するが発現しない、および／または、発現するが非機能性である；および、前記細菌または古細菌内に、本発明の組み換え *C R I S P R* アレイを含む少なくとも1つの発現カセットを導入し、それにより、前記細菌または標的ヌクレオチド配列の発現を抑制するステップ、を含む。一部の実施態様では、その方法は、標的遺伝子の抑制（例えば、転写の減少）を調節するステップ（増大させる／低減させるステップ）をさらに含み、ここで、少なくとも1つの組み換え *C R I S P R* アレイは、少なくとも2つのスペーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれ、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記細菌または古細菌の標的遺伝子の抑制を調節する。また、さらなる態様は、細菌または古細菌において少なくとも2つの標的遺伝子の発現を抑制するステップを含み、ここで、少なくとも1つの組み換え *C R I S P R* アレイは、少なくとも2つのスペーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれ、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、そして、細菌または古細菌は、破壊された内因性 *c a s 3* ヌクレオチド配列を含み、それにより、前記細菌または古細菌の少なくとも2つの標的遺伝子の発現を抑制する。

10

【0013】

本発明の組み換え核酸分子、*C R I S P R* アレイ、および／またはヌクレオチド配列を含む、発現カセット、細胞、およびキットが、本明細書においてさらに提供される。

20

【0014】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の本発明の説明において、より詳細に示される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】 *L a c Z* プロモーターの制御下で蛍光 *G F P* ポリペプチドをコードする、プラスミド *p U A 6 6 l a c Z* 内の関心領域を示す。長い矢印は、*g f p* のコード領域を示す。細い黒の矢印は、黒で概説されたプロモーターの−35および−10エレメントを有する転写の開始を示す。上の各スペーサーは、上鎖またはコード鎖とマッチする（したがって、下鎖または非コード鎖と結合する）。同様に、下の各スペーサーは、下鎖または非コード鎖とマッチする（したがって、上鎖と結合する）。確立された *P A M A A G* または *A G G* が、各プロトスペーサーの5'末端に位置する。

30

【図2】本明細書に記載の本発明の方法を用いた、プラスミド *p U A 6 6 l a c Z* を保有する *E s c h e r i c h i a c o l i K-12* 亜株 *M G 1 6 5 5* における蛍光 *G F P* タンパク質の転写抑制を示すグラフを提供する。示されたスペーサーを有する *p C R I S P R* プラスミドを保有する細胞を、0.4%グリセロールおよび0.2%カザミノ酸で補充された *M 9* 最小限培地内で増殖させ、同じ培地にバック希釈して（*b a c k - d i l u t e d*）、そして、対数期中間まで6時間増殖させた。それから、*A c c u r i C 6* フローサイトメーター上で蛍光を測定した。*F o l d C h a n g e w. r. t. p C R I S P R* は、*p C R I S P R* に対する *f o l d c h a n g e* を意味する。*p C R I S P R* は同一のプラスミドであるが、*G F P* 遺伝子を標的化するスペーサーをコードしない。

40

【図3】異なる内因性糖利用オペロンを標的化するスペーサーを有するプラスミドを保有する、形質導入された *M G 1 6 5 5* 細胞の培養物の光学濃度（*A B S₆₀₀*）の棒グラフを提供し、示された糖での培養物の増殖に対して生じる影響を示す。*p C R I S P R* プラスミド（*p C R I S P R*）、または、関連する糖の利用遺伝子のプロモーターに対するスペーサーを保有する同一プラスミドを用いて、細胞を形質転換した（*P a r a B*, *L*-アラビノースに関する *a r a B* プロモーター；*P l a c Z*, ラクトースに関する *l a c Z* プロモーター；および、*P x y l A*, *D*-キシロースに関する *x y l A* プロモーター）。細

50

胞を、グリセロールで補充されたM9培地中で24時間培養し、示された炭素源で補充されたM9培地中に0.001のABS₆₀₀までバック希釈し、そして、22時間培養した。棒グラフは、Nanodrop 2000分光光度計を用いて測定した最終ABS₆₀₀値を報告する。

【図4A-4B】*E. coli* K-12におけるI-E型CRISPR-Casシステムを示す。図4Aは、I-E型システムの遺伝子座を提供する。cas3遺伝子は、Cascadeタンパク質複合体をコードするcasABCDEオペロンの上流に位置する。2つの下流遺伝子cas1およびcas2は、スペーサーの獲得に参与する。ネイティブのスペーサーアレイは、同一のリピート（白の楕円）および間にあるスペーサー（灰色の丸）からなる。図4Bは、先行研究に基づくDNA破壊のメカニズムを示す（Sorek et al. (2013) Annu. Rev. Biochem., 82, 237-266; Barrangou et al. (2007) Science, 315, 1709-1712）。転写されたアレイは、Cascadeによって個々のcrRNAに処理される。それから、アレイのスペーサー部分を用いて、PAM（黒の丸）が隣接する相補DNA配列を同定する。DNA結合は、Cas3の動員をもたらし、標的DNAを切断および分解する。

【図5A-5B】プログラム化可能な遺伝子抑制のための、*E. coli* K-12におけるI-E型CRISPR-Casシステムの再目的化（repurposing）を示す。図5Aは、プログラム化可能なリプレッサーへの、I-E型CRISPR-Casシステムの転換を示す。Cascadeオペロン上流の構成的プロモーターの挿入およびcas3の欠失は、切断を伴わずにcrRNA依存性DNA結合を可能にする。図5Bは、crRNA依存性遺伝子抑制の推定のメカニズムを示す。Cascadeは、転写されたCRISPRアレイを、個々のcrRNAに処理する。それから、Cascade-crRNA複合体は、PAM（黒の丸）が隣接する標的DNA配列（灰色の線）に結合し、転写抑制をもたらす。

【図6】合成I-E型CRISPRアレイに関するクローニングスキームを提供する。標的配列内のPAMの同定に続いて、下流の32塩基対がプロトスペーサーとしての役割を果たす。最後の2つの塩基対以外は全て、2つのアニールしたオリゴヌクレオチドにコピーされ、それは、アニールすると、リピートスペーサーペアを形成する。スペーサーリピートペアは、内部のXhoI制限部位とともに、切断されたXhoI制限部位（右）および切断されたKpnI制限部位（左）のためのオーバーハングを含む。プロトスペーサーの30番目の塩基がCでない限り、KpnI/XhoIで消化されたプラスミドのいずれかへのアニールしたオリゴヌクレオチドのライゲーションは、オリジナルのXhoI制限部位を破壊する。その結果として、さらなるリピートスペーサーペアを、KpnI/XhoI制限部位へ連続して挿入することができる。

【図7A-7C】*E. coli* K-12における、再目的化I-E型CRISPR-Casシステムを用いた、RNAが仲介する転写抑制を示す。図7Aは、プラスミドに基づくGFP発現の標的化されたサイレンシングを示す。gfp遺伝子は、低コピープラスミドpUA66-lacZにおいて、lacZプロモーターの制御下にある。各スペーサー配列（中間の灰色の線）およびPAM（黒の丸）は、プロトスペーサーの最も近い鎖とマッチする。RBS、リボソーム結合部位。図7Bは、位置依存性および鎖依存性のGFP発現抑制を示す。中コピーpUA66-lacZを保有するBW25113 Δcas3::catおよび示された単一スペーサープラスミドを、IPTGおよびL-アラビノースでの誘導の後に、フローサイトメトリー分析に供した。非標的化mvimスペーサーは、ネガティブコントロールとしての役割を果たす。抑制は、誘導性のスペーサー無しプラスミド（pcrRNA.ind）およびそれぞれの単一スペーサープラスミドに関して、自己蛍光を引いた蛍光の比として計算される。図7Cは、遺伝子サイレンシングの可逆性を示す。pUA66-lacZおよびスペーサー無しプラスミド（pcrRNA.ind、白の丸）またはT2単一スペーサープラスミド（T2、灰色の丸）のいずれかを保有するBW25113 Δcas3::cat細胞を、IPTGのみで事前誘導してIPT

10

20

30

40

50

GおよびL-アラビノースの両方に切り替え（左）、または、IPTGおよびL-アラビノースの両方で事前誘導してIPTGのみに切り替えた（右）。 $t = 0$ での誘導物質の切り替え後に、個々の細胞に関する自己蛍光を引いた蛍光、および、培養物の濁度を経時的に追った。GFP蛍光は、スパーサー無しプラスミドに対して標的化プラスミドを有する細胞が約10倍より低く、それは、これらの増殖条件下での P_{araB} プロモーターからの漏れやすい（leaky）発現に起因した（Afroz et al., (2014) TACS Synth. Biol., 10.1021/sb400162z）。値は、3つの別個のコロニーで始めた非依存性実験からの幾何平均およびS. E. M. を表わす。Cにおけるエラーバーは、シンボルよりも小さい。

【図8A-8C】親株BW25113およびNM500の変異体におけるGFP発現およびDNA形質転換を示す。図8Aは、pUA66-lacZおよび示されたプラスミドを保有する、BW25113（上）またはBW25113 Δ CRISPR-Cas（下）のGFP蛍光を示す。フローサイトメトリー分析の前に、細胞を、0.2%カザミノ酸、0.4%グリセロール、0.2%L-アラビノース、および0.1mM IPTGを含むM9最小限培地で約3~4時間、ABS₆₀₀約0.2まで増殖させた。報告される値は、GFPを欠く細胞からの自己蛍光を引いた絶対的蛍光である。図8Bは、cas3の存在下または不存在下での形質転換効率を示す。BW25113 Δ cas3::catまたはpUA66-lacZを保有するNM500 cas3⁺細胞を、示されたプラスミド50ngで形質転換し、アンピシリン、カナマイシン、IPTG、およびL-アラビノースを有するLB寒天上にプレーティングして、コロニーの数を数えた。株間の形質転換効率の違いは、スイッチングキュベット（switching cuvette）製造業者に起因した。図8Cは、抵抗性カセットの切除後またはcas3存在下の、GFP抑制を示す。pUA66-lacZおよびpCRISPR.ind、pCRISPR.ind-T2（T2）、pCRISPR.ind-NT2（NT2）、またはpCRISPR.ind-mviM（mviM）を保有する、BW25113 Δ cas3またはNM500 cas3⁺細胞を、図8Aに関して示されるように増殖させた。抑制は、pcrRNA.indおよびそれぞれの単一スパーサープラスミドに関する、自己蛍光を引いた蛍光の比として計算される。さらなる情報については図7A-7Cを参照。値は、3つのコロニーでの非依存性実験からの幾何平均およびS. E. M. を表わす。

【図9】アレイ長およびスパーサー位置の、サイレンシング効率に対する影響を示す。pUA66-lacZおよび示された誘導性CRISPRアレイプラスミドを保有するBW25113 Δ cas3::cat細胞を、IPTGおよびL-アラビノースでの誘導の後に、フローサイトメトリー分析に供した。抑制は、誘導性スパーサー無しプラスミド（pcrRNA.ind）およびそれぞれのマルチスパーサープラスミドに関して、自己蛍光を引いた蛍光の比として計算される。リポート、白の楕円；T2スパーサー、濃い灰色の円；Salmonella enterica mviM遺伝子にマッチする非標的化スパーサー、薄い灰色の円。値は、3つの別個のコロニーでスタートした（staring）非依存性実験からの幾何平均およびS. E. M. を表わす。

【図10A-10D】パスウェイおよび内因性遺伝子の標的化抑制を示す。図10Aは、糖の異化作用の要因である標的化オペロンを示す。スパーサーは、その同族の糖での増殖に必要なそれぞれの異化作用オペロンのプロモーターを標的にするように設計した。図10Bはプロモーター活性の抑制を示す。抑制は、構成的なスパーサー無しプラスミド（pcrRNA.con）およびそれぞれの単一スパーサーまたはマルチスパーサープラスミドに関して、自己蛍光を引いた蛍光の比として計算される。値は、3つのコロニーでの非依存性実験からの幾何平均およびS. E. M. を表わす。図10Cは、内因性遺伝子の抑制を示す。示された単一スパーサープラスミドを保有するMG1655 Δ cas3::cat細胞を、同族の糖での誘導の後に全RNAについて採取して、qRT-PCR分析に供した。抑制は、スパーサー無しプラスミド（pcrRNA.con）および示された単一スパーサープラスミドから、相対的mRNAレベルの比として計算される。値は、4重の技術再現に関する幾何平均およびS. E. M. を表わす。図10Dは、増殖の標的化

10

20

30

40

50

された抑制を示す。示された単一スペーサーまたはマルチスペーサープラスミドを保有するMG1655 $\Delta cas3::cat$ 細胞を、それぞれの糖を唯一の炭素源として増殖させて、増殖の24時間後に濁度を測定した。値は、3つの別個のコロニーでスタートした非依存性実験からの、測定されたABS₆₀₀値の幾何平均を表わす。

【図11A-11B】増殖アッセイに関する拡張した情報を示す。図11Aは、増殖アッセイに関する個々のABS₆₀₀値を示す。データは、4つの糖を含む培地での増殖を示す最後のカラムを例外として、図10Dに示されるものを表わす。ドットは、非依存性の培養物からの個々の測定を表わす。図11Bは、唯一の炭素源として示された糖を有する最小限培地において増殖した、構成的なpcrRNA. conプラスミドを保有するMG1655 $\Delta cas3$ 細胞の倍加時間を提供する。値は、3つのコロニーでの非依存性実験からの幾何平均およびS. E. M.を表わす。

10

【図12A-12B】本発明の組み換え構築物におけるスペーサー長を変更することの、抑制に対する影響を示す。図12Aは、構築物およびプロトスペーサーの位置を示す。さらなる情報については図7Aを参照。図12Bは、抑制が、スペーサー長を増大することにより増大し、スペーサー長を低減させることにより低減することを示す。

【図13】スペーサー長の変異型に関して標的化される異なる位置の概要を示す。T2は、プロモーター領域内のテンプレート鎖を標的化し、T4は、コード領域内のテンプレート鎖を標的化し、NT3は、非翻訳領域内の非テンプレート鎖を標的化する。

【図14】NT3の増大するスペーサー長の変異型の平均抑制比(fold-repression)を示す。指定された長さが標準的な30ヌクレオチドに付加される。例えば、NT3+12は、42ヌクレオチドのスペーサーをコードする。

20

【図15】T2スペーサー長の変異型の平均抑制比を示す。スペーサー長に関するさらなる情報については図14を参照。

【図16】T4スペーサー長の変異型の平均抑制比を示す。スペーサー長に関するさらなる情報については図14を参照。

【図17】より長いスペーサーと標的との間の塩基対合相互作用の破壊の概要を示す。下のイメージは、crRNAの5'ハンドルに遠位の余分の12ヌクレオチドが、標的と塩基対合しないように設計された、T2+12突然変異体を示す。塩基対合は、標的に対するスペーサーの最初の30ヌクレオチドの間で維持される。

【図18】T2突然変異体スペーサーの平均抑制比を示す。

30

【図19】NT3突然変異体スペーサーの平均抑制比を示す。

【図20A-20B】*Bacillus halodurans* I-C型CRISPR-Casシステム由来のCascadeでの標的化された遺伝子抑制を示す。図20Aは、*B. halodurans* I-C型Cascadeオペロン(上)、および、lacプロモーターを標的化することにより、Cascade複合体をガイドしてGFP発現をサイレンスにするCRISPRを示す(下)；図20Bは、フローサイトメトリー分析による培養物の蛍光測定を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

ここで、本発明の実施態様を示される添付の図面および実施例を参照して、以下に本発明を説明する。当該説明は、本発明が実施され得る全ての異なる方法または本発明に加えられる得る全ての特徴の、詳細一覧であることを目的としない。例えば、一実施態様に関して説明される特徴を他の実施態様に援用し得て、特定の実施態様に関して説明される特徴をその実施態様から欠落し得る。したがって、本発明は、本発明の一部の実施態様において、本明細書に示される任意の特徴または特徴の組み合わせは、除外または省略することができることを期待する。加えて、本明細書に示唆される様々な実施態様に対する非常に多くの変更および追加は、本開示に照らして当業者に明らかであり、本発明から逸脱しない。それ故に、以下の説明は、本発明の一部の特定の実施態様を説明することを目的とし、その全ての並べ替え、組み合わせおよび変更を徹底的に特定することは目的としない。

40

【0017】

50

別段の定義がない限り、本明細書で用いられる全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野における通常の知識を有する者により一般に理解されるのと同じの意味を有する。本明細書において本発明の説明で用いられる専門用語は、特定の実施態様を説明する目的のみであり、本発明の限定を意図しない。

【0018】

本明細書において挙げられる刊行物、特許出願、特許文献および他の引用文献は全て、引用文献が示されている文および／または段落と関連のある教示に関して、それらの全体で参照により援用される。

【0019】

文脈が別段の提示をしない限り、本明細書に記載の本発明の様々な特徴は任意の組み合わせで用いることができることが、明確に意図される。さらに、本発明は、本発明の一部の実施態様において、本明細書に示される任意の特徴または特徴の組み合わせを除外または省略することができることも期待する。説明するために、明細書が、組成物は構成要素A、BおよびCを含むと記述する場合、A、BまたはCのいずれか、またはそれらの組み合わせは、単独または任意の組み合わせで省略および放棄することができることが、明確に意図される。

【0020】

本発明の説明および添付の請求項で用いられる単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明確に別段の提示をしない限り、複数形も同様に含むことを意図する。

【0021】

また、本明細書において用いられる「および／または」は、1つまたは複数の関連する挙げられた事項の任意および全てのあり得る組み合わせ、ならびに、選択的（「または」）に解釈する場合は、組み合わせの欠如を言及および包含する。

【0022】

本明細書において用いられる用語「約」は、用量または期間などの測定可能な値を言及する場合、規定量の±20%、±10%、±5%、±1%、±0.5%、または実に±0.1%の変動を言及する。

【0023】

本明細書において用いられる「XおよびYの間（between X and Y）」および「約XおよびYの間（between about X and Y）」などの語句は、XおよびYを含むと解釈すべきである。本明細書において用いられる「約XおよびYの間（between about X and Y）」などの語句は「約Xおよび約Yの間（between about X and about Y）」を意味し、「約XからYまで（from about X to Y）」などの語句は「約Xから約Yまで（from about X to about Y）」を意味する。

【0024】

本明細書において用いられる用語「含む（comprise）」、「含む（comprises）」および「含む（comprising）」は、記述された特徴、整数、ステップ、操作、因子、および／または構成要素の存在を特定するが、1つまたは複数の他の特徴、整数、ステップ、操作、因子、構成要素、および／またはそれらの群の存在または追加を妨げない。

【0025】

本明細書において用いられる暫定の語句「から本質的になる」は、請求項の範囲が、請求項に挙げられた特定の物質またはステップおよび特許請求の範囲に記載された発明の基本的かつ新規の特徴（単数または複数）を実質的に影響しないものを包含すると解釈されることを意味する。したがって、用語「から本質的になる」は、本発明の請求項において用いられる場合、「含む（comprising）」と同等であると解釈されることを意図しない。

【0026】

本明細書において用いられる「キメラ」は、少なくとも2つの構成要素が異なる起源（

10

20

30

40

50

例えば、異なる生物、異なるコード領域）から得られた核酸分子またはポリペプチドを指す。

【0027】

本明細書において用いられる「相補」は、コンパレータースクレオチド配列と100%の相補性または同一性を意味することができ、または、100%未満の相補性（例えば、約50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、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%などの相補性）を意味することができる。

10

【0028】

本明細書において用いられる用語「相補」または「相補性」は、塩基対合による、許容される塩および温度条件下でのポリヌクレオチドの自然な結合を指す。例えば、配列「5'-A-G-T-3'」は、相補配列「5'-T-C-A-3'」に結合する。2つの一本鎖分子間の相補性は、ヌクレオチドの一部のみが結合する場合は「部分的」であり得て、または、一本鎖分子間に全体的相補性が存在する場合は完全であり得る。核酸鎖間の相補性の程度は、核酸鎖間のハイブリダイゼーションの効率および強度に重大な効果を有する。

【0029】

本明細書において用いられる「接触させる (contact)」、「接触させる (contacting)」、「接触した (contacted)」およびそれらの文法的変更は、所望の反応（例えば、目的ポリペプチドの部位特異的ターゲティング、組込み、形質転換、部位特異的切断（ニック、開裂）、増幅など）を行なうのに適切な条件下で、所望の反応の構成要素と一緒に配置することを指す。そのような反応を行なうための方法および条件は、当技術分野でよく知られている（例えば、Gasiunas et al. (2012) Proc. Natl. Acad. Sci. 109: E2579-E2586; M. R. Green and J. Sambrook (2012) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NYを参照）。

20

30

【0030】

本明細書において用いられる、抗ウイルス防御のための、I型Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) 関連複合体 (Cascade) は、I型CRISPR-Casシステムにおける、pre-crRNAの処理およびその後の標的DNAへの結合に関与するポリペプチドの複合体を指す。これらのポリペプチドは、限定されないが、I型サブタイプI-A、I-B、I-C、I-D、I-EおよびI-FのCascadeポリペプチドを含む。I-A型ポリペプチドの非限定の例は、Cas7 (Csa2)、Cas8a1 (Csx13)、Cas8a2 (Csx9)、Cas5、Csa5、Cas6a、Cas3' および／またはCas3'' を含む。I-B型ポリペプチドの非限定の例は、Cas6b、Cas8b (Csh1)、Cas7 (Csh2) および／またはCas5を含む。I-C型ポリペプチドの非限定の例は、Cas5d、Cas8c (Csd1)、および／またはCas7 (Csd2) を含む。I-D型ポリペプチドの非限定の例は、Cas10d (Csc3)、Csc2、Csc1、および／またはCas6dを含む。I-E型ポリペプチドの非限定の例は、Cse1 (CasA)、Cse2 (CasB)、Cas7 (CasC)、Cas5 (CasD) および／またはCas6e (CasE) を含む。I-F型ポリペプチドの非限定の例は、Cys1、Cys2、Cas7 (Cys3) および／またはCas6f (Csy4) を含む。したがって、本発明の一部の実施態様では、組み換え核酸は、CRISPRアレイを処理して、その後、処理されたCRISPR RN

40

50

Aのスペーサーをガイドとして用いて標的DNAに結合するように機能する、I型Cascadeポリペプチドのサブセットをコードするヌクレオチド配列を含む、から本質的になる、からなる。

【0031】

ヌクレオチド配列の「フラグメント」または「一部」は、参照核酸またはヌクレオチド配列に対して、長さが減少した（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20またはそれより多くのヌクレオチド減少した）ヌクレオチド配列を意味すると理解され、および、参照核酸またはヌクレオチド配列と同一のまたはほぼ同一の（例えば、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、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%同一の）連続したヌクレオチドのヌクレオチド配列を含み、から本質的になり、および／または、からなる。本発明に係るそのような核酸フラグメントまたは一部は、適切な場合は、それがその構成要素となる、より大きなポリヌクレオチドに含まれ得る。一部の実施態様では、ポリヌクレオチドのフラグメントは、その機能を保持する（例えば、野生型ポリペプチドと比べて長さが減少された1型Cascadeポリペプチドのフラグメントをコードするが、1型Cascadeタンパク質の少なくとも1つの機能を保持する（例えば、CRISPR RNAを処理する、DNAと結合する、および／または、複合体を形成する）、ポリペプチドをコードするフラグメントであってよい。

【0032】

本明細書において用いられる用語「遺伝子」は、mRNA、tRNA、rRNA、miRNA、抗-ミクロRNA、調節RNAなどを生産するのに用いることが可能な核酸分子を指す。遺伝子は、機能性タンパク質または遺伝子産物を生産するのに用いることが可能であってよく、または不可能であってよい。遺伝子は、コード領域および非コード領域（例えば、イントロン、調節エレメント、プロモーター、エンハンサー、終止配列および／または5'および3'非翻訳領域）の両方を含んでよい。遺伝子は、「単離」され得て、それにより、その天然の状態では核酸と結合して通常は見られる構成要素から、実質的にまたは本質的にフリーである核酸が意味される。そのような構成要素は、他の細胞物質、組み換え生産による培養培地、および／または核酸の化学合成で用いられる様々な化学物質を含む。

【0033】

本明細書において用いられる「ヘアピン配列」は、ヘアピンを含むヌクレオチド配列である。ヘアピン（例えば、ステムループ、フィードバック）は、いずれか側に二本鎖領域がさらに隣接する一本鎖を形成するヌクレオチドの領域を含む二次構造を有する、核酸分子を指す。そのような構造は当該分野でよく知られている。当該分野で知られているように、二本鎖領域は、塩基対合内にいくつかのミスマッチを含んでよく、または完全に相補であってよい。一部の実施態様では、リピートヌクレオチド配列は、前記リピートヌクレオチド配列内に位置するヘアピン配列を含む、から本質的になる、からなる（すなわち、リピートヌクレオチド配列の少なくとも1つのヌクレオチド（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれより多く）が、前記リピートヌクレオチド配列内にあるヘアピンのいずれか側に存在する）。

【0034】

「異種」または「組み換え」ヌクレオチド配列は、それが導入される宿主細胞と天然には関係しないヌクレオチド配列であり、天然起源ヌクレオチド配列の非天然起源多重コピーを含む。

【0035】

相同性を有する異なる核酸またはタンパク質は、本明細書において「ホモログ」と呼ぶ

。ホモログという用語は、同一および他の種由来の相同配列および同一および他の種由来のオルソログス配列を含む。「相同性」は、位置同一性（すなわち配列類似性または同一性）のパーセントの観点からの、2以上の核酸および／またはアミノ酸配列の間の類似性のレベルを指す。また、相同性は、異なる核酸またはタンパク質間の類似の機能特性の概念を指す。したがって、本発明の組成物および方法は、本発明のヌクレオチド配列およびポリペプチド配列に対するホモログをさらに含む。本明細書において用いられる「オルソログス」は、種分化の間に共通の祖先遺伝子から生じる異なる種における相同ヌクレオチド配列および／またはアミノ酸配列を指す。本発明のヌクレオチド配列のホモログは、本発明の前記ヌクレオチド配列と実質的な配列同一性（例えば、少なくとも約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%、および／または100%）を有する。

【0036】

本明細書において用いられる、ハイブリダイゼーション（hybridization）、ハイブリダイズする（hybridize）、ハイブリダイズする（hybridizing）、およびそれらの文法的変更は、2つの相補のヌクレオチド配列またはいくつかのミスマッチの塩基対が存在する実質的に相補の配列の結合を指す。ハイブリダイゼーションの条件は当該分野でよく知られていて、ヌクレオチド配列の長さおよびヌクレオチド配列間の相補性の程度に基づき変化する。一部の実施態様では、ハイブリダイゼーションの条件は、高ストリンジェンシーであってよく、または、それらは、ハイブリダイズされる配列の長さおよび相補性の量に応じて、中ストリンジェンシーまたは低ストリンジェンシーであってよい。ヌクレオチド配列間のハイブリダイゼーションの目的に関して低、中および高ストリンジェンシーを構成する条件は、当該分野でよく知られている（例えば、Gasiunas et al. (2012) Proc. Natl. Acad. Sci. 109:E2579-E2586; M. R. Green and J. Sambrook (2012) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NYを参照）。

【0037】

本明細書において用いられる用語「増大する（increase）」、「増大する（increasing）」、「増大した（increased）」、「増強する（enhance）」、「増強した（enhanced）」、「増強する（enhancing）」および「増強（enhancement）」（およびそれらの文法的変更）は、コントロールと比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、50%、75%、100%、150%、200%、300%、400%、500%、750%、1000%、2500%、5000%、10,000%、20,000%またはそれよりも多い上昇を表す（例えば、特定の遺伝子を標的とするCRISPRアレイは、例えば、その遺伝子の異なる領域を標的とするより多くのスパーサーヌクレオチド配列を有し、したがって、同一の遺伝子だが、例えば、その遺伝子の異なる領域を標的とする、より少ないスパーサーヌクレオチド配列を有するものを標的とするCRISPRアレイと比較して、その遺伝子の抑制が増大する）。

【0038】

「天然」または「野生型」の核酸、ヌクレオチド配列、ポリペプチドまたはアミノ酸配列は、天然起源または内因性の核酸、ヌクレオチド配列、ポリペプチドまたはアミノ酸配列を指す。したがって、例えば、「野生型mRNA」は、生物において天然起源または内因性であるmRNAである。「相同」核酸配列は、それが導入される宿主細胞と天然に関連するヌクレオチド配列である。

【0039】

また、本明細書において用いられる用語「核酸」、「核酸分子」、「核酸構築物」、「

ヌクレオチド配列」および「ポリヌクレオチド」は、直鎖または分岐の一本鎖または二本鎖であるRNAまたはDNA、またはそれらのハイブリッドを指す。また、用語は、RNA/DNAハイブリッドも包含する。dsRNAが合成的に生産される場合は、一般的でない塩基、例えば、イノシン、5-メチルシトシン、6-メチルアデニン、ヒポキサンチンおよびその他もまた、アンチセンス、dsRNA、およびリボザイム対合に用いることができる。例えば、シチジンおよびウリジンのC-5プロピンアナログを含むポリヌクレオチドは、高アフィニティでRNAと結合し、遺伝子発現の強力なアンチセンス阻害剤となることが示されている。他の修飾、例えば、ホスホジエステル主鎖、またはRNAのリボース糖基内の2'-ヒドロキシに対する修飾もすることができる。本開示の核酸構築物は、DNAまたはRNAであってよいが、好ましくはDNAである。したがって、本発明の核酸構築物は、DNAの形態で記載され用いられ得るが、使用目的に応じて、RNAの形態で記載され用いられてもよい。

10

【0040】

本明細書において用いられる「合成」核酸またはヌクレオチド配列は、天然に見いだされないが人の手により構築される（結果として天然の産物でない）核酸またはヌクレオチド配列を指す。

【0041】

本明細書において用いられる用語「ヌクレオチド配列」は、ヌクレオチドのヘテロポリマーまたは核酸分子の5'から3'末端のこれらのヌクレオチドの配列を指し、DNAまたはRNA分子を含み、cDNA、DNAフラグメントまたは部分、ゲノムDNA、合成（例えば化学合成）DNA、プラスミドDNA、mRNA、およびアンチセンスRNAを含み、そのいずれかは一本鎖または二本鎖であってよい。用語「ヌクレオチド配列」「核酸」「核酸分子」「オリゴヌクレオチド」および「ポリヌクレオチド」は、本明細書において交換可能に用いられて、ヌクレオチドのヘテロポリマーも指す。別段の指示がされる場合を除き、本明細書において提供される核酸分子および／またはヌクレオチド配列は、本明細書において、5'から3'の方向で左から右に示され、米国の配列規則（連邦規則法典第37巻セクション1.821~1.825）および世界知的所有権機関（WIPO）標準ST.25に示されるヌクレオチドの特徴を表すための標準的なコードを用いて表される。本明細書において用いられる「5'領域」は、5'末端に最も近いポリヌクレオチドの領域を意味し得る。したがって、例えば、ポリヌクレオチドの5'領域内の因子は、ポリヌクレオチドの5'末端に位置する最初のヌクレオチドから、ポリヌクレオチドの半ばに位置するヌクレオチドまでのどこかに位置し得る。本明細書において用いられる「3'領域」は、3'末端に最も近いポリヌクレオチドの領域を意味し得る。したがって、例えば、ポリヌクレオチドの3'領域内の因子は、ポリヌクレオチドの3'末端に位置する最初のヌクレオチドから、ポリヌクレオチドの半ばに位置するヌクレオチドまでのどこかに位置し得る。

20

30

【0042】

本明細書において用いられる用語「パーセント配列同一性」または「パーセント同一性」は、2つの配列が最適に並べられた場合の、試験（「対象」）ポリヌクレオチド分子（またはその相補鎖）と比較した、参照（「クエリー」）ポリヌクレオチド分子（またはその相補鎖）の直鎖ポリヌクレオチド配列内の同一のヌクレオチドのパーセンテージを指す。一部の実施態様では、「パーセント同一性」は、アミノ酸配列内の同一のアミノ酸のパーセンテージを指し得る。

40

【0043】

「標的ヌクレオチド配列」は、組み換えCRISPRアレイのスペーサー配列に相補である標的遺伝子の部分を指す。

【0044】

本明細書において用いられる用語「減少する（reduce）」「減少した（reduced）」「減少する（reducing）」「減少（reduction）」「縮小する（diminish）」「抑制する（suppress）」および「低減する（dec

50

release)」(およびそれらの文法的変更)は、例えば、コントロールと比較して、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、35%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、または100%の低減を示す。特定の実施態様では、減少は、検出可能な活性または量を生じず、または本質的に生じない(すなわち、些細な量、例えば、約10%未満または実に約5%未満)。したがって、一部の実施態様では、Cas3ヌクレアーゼの突然変異体は、Cas3のヌクレアーゼ活性を、コントロール(例えば野生型Cas3)と比較して、少なくとも約90%、95%、97%、98%、99%、または100%減少させ得る。

【0045】

他の実施態様では、本明細書において用いられる、抑制を調節するステップは、コントロールと比較して抑制の低減をもたらすことができる(例えば、特定の遺伝子を標的とするCRISPRアレイであって、例えば、その遺伝子の異なる領域を標的とするより少ないスパーサーヌクレオチド配列を有し、それにより、同一の遺伝子を標的とするが、例えばその遺伝子の異なる領域を標的とするより多くのスパーサーヌクレオチド配列を有するCRISPRアレイと比較して、その遺伝子の抑制を低減させる;または、特定の遺伝子を標的とするCRISPRアレイであって、例えば、標的配列に関してより低い相補性を有するスパーサーヌクレオチド配列を有し、例えば、標的配列に関してより高い相補性を有する同一の配列を標的とするCRISPRアレイと比較して、その遺伝子の抑制を低減させる。さらなる実施態様では、コントロールは、いかなる遺伝子も標的としないCRISPRアレイ、全く関係のない遺伝子を標的とするCRISPRアレイを含むことができ、または、CRISPRアレイを全く含まないこともできる。したがって、一部の実施態様では、コントロールと比較して減少した抑制は、約5%~約100%(例えば、約5%、10%、15%、20%、25%、35%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、または100%、またはその中の任意の範囲または値)、減少され得る。他の実施態様では、コントロールと比較して減少した抑制は、約1.1倍~約10,000倍(例えば、約1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、750、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000倍など、およびその中の任意の範囲または値)、減少され得る。したがって、一部の実施態様では、コントロールと比較して減少した抑制は、1倍よりも大きくなり得る。他の実施態様では、コントロールと比較して減少した抑制は、約2倍~約100倍、約10倍~約100倍、約20倍~約100倍、約20倍~約1000倍、約50倍~約1000倍、約100倍~約1000倍、約500倍~約2000倍、約500倍~約5000倍、約2500倍~約7500倍、約5000倍~約10,000倍、など、またはその中の任意の値または範囲であり得る。

【0046】

本明細書において用いられる「リピートヌクレオチド配列」は、任意の野生型CRISPR I型遺伝子座の任意の公知のリピート配列を指し、または、当該分野で知られているものとは異なるヌクレオチド配列を有するが、ループ領域を有するヘアピン構造の野生型リピートヌクレオチド配列のものと似た構造を共有する、合成のリピート配列であり得る。したがって、一部の実施態様では、リピートヌクレオチド配列は、野生型CRISPR I型遺伝子座由来のリピート配列と同一または実質的に同一であり得る。一部の実施態様では、リピートヌクレオチド配列は、野生型リピートヌクレオチド配列の部分(例えば、野生型リピートヌクレオチド配列の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15またはそれより多くの連続したヌクレオチド)を含み得る。一部の実施態様では、リピート配列は、少なくとも1つのヌクレオチド(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、1

10

20

30

40

50

8、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、またはそれより多くのヌクレオチド、またはその中の任意の範囲を含む、から本質的になる、またはからなる。他の実施態様では、リピート配列は、少なくとも約1～約150ヌクレオチドを含む、から本質的になる、またはからなる。さらに他の実施態様では、リピート配列は、少なくとも約1ヌクレオチド～約100ヌクレオチド、またはその中の任意の範囲または値を含む、から本質的になる、またはからなる。さらなる実施態様では、リピート配列は、約3ヌクレオチド～約100ヌクレオチド、約10ヌクレオチド～約100ヌクレオチド、約15ヌクレオチド～約100ヌクレオチド、約20～約50ヌクレオチド、約20～約40ヌクレオチド、約20～約30ヌクレオチド、約30～約40ヌクレオチド、約25～約40ヌクレオチド、約25～約45ヌクレオチド、および／または約25～約50ヌクレオチド、またはその中の任意の範囲または値を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。代表的な実施態様では、リピート配列は、約25ヌクレオチド～約38ヌクレオチド、またはその中の任意の範囲または値を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。またさらなる実施態様では、リピート配列は、約29ヌクレオチドを含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。またさらなる実施態様では、リピート配列は、少なくとも約20～30ヌクレオチドの長さのみ有するヘアピンを含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。さらなる他の実施態様では、リピート配列は、少なくとも約少なくとも3個のヌクレオチドを含む、から本質的になる、またはからなる。1個よりも多いスパーサーヌクレオチド配列がCRISPRアレイ内に存在する場合は、各スパーサーヌクレオチド配列は、「リピートヌクレオチド配列」によって互いから離れている。したがって、一部の代表的な実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列の5'末端に連結されたリピートヌクレオチド配列は、約3個のヌクレオチドの長さ（例えば、3、4、5、6、7、8、9、10ヌクレオチドまたはそれより多い）であり得て、野生型リピートヌクレオチド配列の同一領域（例えば、5'末端）に対して、少なくとも90%の同一性（例えば、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれよりも高い）を有し得る。他の実施態様では、スパーサー配列の3'末端に連結されたリピート配列の部分は、野生型リピートヌクレオチド配列に対して少なくとも約50%またはそれよりも高い同一性を有する3またはそれより多くのヌクレオチドを有し得る。またさらなる実施態様では、リピート配列は、少なくとも約20～30ヌクレオチドの長さのみ有するヘアピンを含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。

【0047】

本明細書において用いられる「CRISPRアレイ」は、少なくとも2つのリピートヌクレオチド配列、またはそれらの部分、および少なくとも1つのスパーサー配列を含む、核酸分子を意味し、ここで、2つのリピートヌクレオチド配列の1つまたはその部分は、スパーサーヌクレオチド配列の5'末端に連結され、2つのリピートヌクレオチド配列のもう片方またはその部分は、スパーサーヌクレオチド配列の3'末端に連結される。組み合わせCRISPRアレイでは、リピートヌクレオチド配列およびスパーサーヌクレオチド配列の組み合わせは、合成であり、人により作られ、および、天然に見られない。

【0048】

本明細書において用いられる「配列同一性」は、2つの最適に並べられたポリヌクレオチドまたはペプチド配列が、構成要素（例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸）のアライメントのウィンドウ全体で不変である程度を指す。「同一性」は、制限されないが：Computational Molecular Biology (Lesk, A. M., ed.) Oxford University Press, New York (1988); Biocomputing: Informatics and Genome Projects (Smith, D. W., ed.) Academic Press, New York (1993); Computer Analysis of Seque

nce Data, Part I (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.) Humana Press, New Jersey (1994); Sequence Analysis in Molecular Biology (von Heinje, G., ed.) Academic Press (1987); and Sequence Analysis Primer (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.) Stockton Press, New York (1991)に記載のものを含む公知の方法により、容易に計算することができる。

【0049】

本明細書において用いられる「スパーサーヌクレオチド配列」は、標的遺伝子上の標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列である。一部の実施態様では、本発明のスパーサーヌクレオチド配列は、約15ヌクレオチド～約150ヌクレオチドの長さであり得る。他の実施態様では、本発明のスパーサーヌクレオチド配列は、約15ヌクレオチド～約100ヌクレオチドの長さ（例えば、約15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、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、100ヌクレオチドまたはそれよりも多い）であり得る。一部の特定の実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列は、約8～約150ヌクレオチド、約8～約100ヌクレオチド、約8～約50ヌクレオチド、約8～約40ヌクレオチド、約8～約30ヌクレオチド、約8～約25ヌクレオチド、約8～約20ヌクレオチド、約10～約50ヌクレオチド、約10～約40、約10～約30、約10～約25、約10～約20、約15～約50、少なくとも約8、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約25、少なくとも約30、少なくとも約35、少なくとも約40、少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、少なくとも約80、少なくとも約90、少なくとも約100、少なくとも約110、少なくとも約120、少なくとも約130、少なくとも約140、少なくとも約150のヌクレオチドの長さ、またはそれよりも多く、およびその中の任意の値または範囲の長さであり得る。

【0050】

さらなる実施態様では、スパーサー配列は標的遺伝子の標的ヌクレオチド配列に対して、同一（完全に（100%）相補）または実質的に同一（実質的に相補）（例えば、少なくとも50%同一（例えば、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、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%、またはそれよりも高い））であり得る。したがって、一部の実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列は、連続または不連続であり得る1、2、3、4、または5個のミスマッチを有し得る。代表的な実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列は、標的遺伝子の標的ヌクレオチド配列に対して50%の同一性を有し得る。さらなる実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列は、標的遺伝子の標的ヌクレオチド配列に対して70%の同一性を有し得る。またさらなる実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列は、標的遺伝子の標的ヌクレオチド配列に対して80%の同一性を有し得る。他の実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列は、標的遺伝子の標的ヌクレオチド配列に対して、85%の同一性、90%の同一性、95%、96%、97%、98%、99%の同一性などを有し得る。特定の実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列は、標的遺伝子の標的ヌクレオチド配列に対して100%同一であり得る。特定の実施態様で

は、スパーサー配列は、少なくとも約 8 個のヌクレオチド～約 150 個のヌクレオチドの長さである標的ヌクレオチド配列の領域にわたって完全な同一性または実質的な同一性を有する。一部の実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列の 5' 領域は、標的ヌクレオチド配列と同一であり得て、一方で、前記スパーサーの 3' 領域は、前記標的ヌクレオチド配列と実質的に同一であり得る。したがって、一部の実施態様では、スパーサーヌクレオチド配列の 5' 領域（例えば、5' 末端の最初の 8 個のヌクレオチド、5' 末端の最初の 10 ヌクレオチド、5' 末端の最初の 15 ヌクレオチド、5' 末端の最初の 20 ヌクレオチド）は、標的ヌクレオチド配列に対して約 75% の同一性またはそれよりも高い（75%～約 100% の同一性）を有し、一方で、スパーサーヌクレオチド配列の残部は、標的ヌクレオチド配列に対して約 50% またはそれより高い同一性を有し得る。したがって、例えば、スパーサーヌクレオチド配列の 5' 末端の最初の 8 個のヌクレオチドは、標的ヌクレオチド配列と 100% 同一であり得て、または、1 または 2 の突然変異を有し得て、したがって、標的ヌクレオチド配列に対してそれぞれ約 88% 同一または約 75% 同一であり得て、一方で、スパーサーヌクレオチド配列の残部は、標的ヌクレオチド配列に対して少なくとも約 50% またはそれより高く同一であり得る。

10

【0051】

本明細書において用いられる、2 つの核酸分子、ヌクレオチド配列またはタンパク質配列の関連における語句「実質的に同一」または「実質的な同一性」は、最大一致に関して比較およびアライメントした場合、以下の配列比較アルゴリズムの 1 つを用いた測定または目視検査により、少なくとも約 50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、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%、および／または 100% のヌクレオチドまたはアミノ酸残基の同一性を有する 2 以上の配列またはサブシーケンスを指す。特定の実施態様では、実質的な同一性は、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、96%、97%、98%、または 99% の同一性を有する、2 またはそれより多くの配列またはサブシーケンスを指し得る。

20

30

【0052】

配列比較のために、典型的に、1 つの配列は、試験配列が比較される参照配列としての役割がある。配列比較アルゴリズムを用いる場合、試験および比較配列がコンピューターに入力され、必要な場合はサブシーケンス座標が指定されて、配列アルゴリズムプログラムパラメーターが指定される。それから、配列比較アルゴリズムは、指定されたプログラムパラメーターに基づき、参照配列に対する試験配列（単数または複数）のパーセント配列同一性を計算する。

【0053】

比較ウィンドウを並べるための最適な配列アライメントは当業者に広く知られ、Smith and Waterman のローカル相同性アルゴリズム、Needleman and Wunsch の相同性アライメントアルゴリズム、Pearson and Lipman の類似性検索方法などのツールにより、および場合により、GCG（登録商標）Wisconsin Package（登録商標）（Accelrys Inc., San Diego, CA）の一部として利用可能な GAP、BESTFIT、FASTA、および、TFASTA などのアルゴリズムのコンピューター実施により、行ない得る。試験配列および参照配列のアライメントされた区分の「同一性分数」は、2 つの並べられた配列が共有する同一の構成要素の数を、参照配列セグメント（すなわち、参照配列全体または参照配列のより小さな規定部分）内の構成要素の全数で割った数である。パーセント配列同一性は、同一性分数に 100 をかけて表される。1 つまたは複数のポリヌクレオチド配列の比較は、全長ポリヌクレオチド配列またはその一部に対して、または、より長

40

50

いポリヌクレオチド配列に対して、され得る。本発明の目的に関し、「パーセント同一性」は、翻訳ヌクレオチド配列のためのBLASTX version 2.0およびポリヌクレオチド配列のためのBLASTN version 2.0を用いて決定されてもよい。

【0054】

BLAST解析を行なうためのソフトウェアは、国立生物工学情報センターを通じて一般に利用可能である。このアルゴリズムは、データベース配列内の同じ長さのワードと並べた場合に、一部の正の値の閾値スコアTと一致する、または満たす、クエリー配列内の長さWのショートワードを特定することにより、高スコア配列ペア(HSP)を最初に特定するステップを含む。Tは、隣接ワードスコア閾値と呼ばれる(Altschul et al., 1990)。これらの最初の隣接ワードヒットは、それらを含むより長いHSPを見つけるためのサーチを始める種として作用する。それから、ワードヒットは、累積アライメントスコアが増加し得る限り、各配列に沿って両方向に伸びる。累積スコアは、ヌクレオチド配列について、パラメーターM(一致する残基のペアに関する恩恵スコア; 常に >0)およびN(ミスマッチ残基に関するペナルティスコア; 常に <0)を用いて計算される。アミノ酸配列については、スコアマトリックスを用いて累積スコアを計算する。各方向でのワードヒットの伸長は、累積アライメントスコアがその最大達成値から量X低下した場合は停止し、1つまたは複数の負のスコアの残基アライメントの蓄積、またはいずれかの配列が終わりに到達したことに起因して、累積スコアは0以下になる。BLASTアルゴリズムパラメーターW、T、およびXは、アライメントの感度および速度を決定する。BLASTNプログラム(ヌクレオチド配列)は、デフォルトとして、ワード長(W)11、期待値(E)10、カットオフ100、 $M=5$ 、 $N=-4$ 、および両方の鎖の比較を使用する。アミノ酸配列に関しては、BLASTPプログラムは、デフォルトとして、ワード長(W)3、期待値(E)10、およびBLOSUM62スコアマトリックスを使用する(Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1989)を参照)。

【0055】

パーセント配列同一性の計算に加え、BLASTアルゴリズムは、2つの配列間の類似性の統計分析も行う(例えば、Karlin & Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877 (1993)を参照)。BLASTアルゴリズムにより提供される類似性の1つの評価基準は最小和確率($P(N)$)であり、2つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列の間で一致が偶然に生じる確率の示度を提供する。例えば、参照ヌクレオチド配列に対する試験ヌクレオチド配列の比較における最小和確率が約0.1未満~約0.001未満である場合に、試験核酸配列は参照配列と類似すると考えられる。したがって、本発明の一部の実施態様では、参照ヌクレオチド配列に対する試験ヌクレオチド配列の比較における最小和確率は、約0.001未満である。

【0056】

また、2つのヌクレオチド配列は、2つの配列がストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイズする場合に、実質的に同一であると考えることができる。一部の代表的な実施態様では、実質的に同一であると考えられる2つのヌクレオチド配列は、高ストリンジェントな条件下で、互いにハイブリダイズする。

【0057】

サザンおよびノーザンハイブリダイゼーションなどの核酸ハイブリダイゼーション実験の関連における、「ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」および「ストリンジェントなハイブリダイゼーション洗浄条件」は配列依存性であり、異なる環境パラメーターの下で異なる。核酸のハイブリダイゼーションに対する広範なガイドは、Tijssen Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Acid Probes part I chapter 2 "Overview of principles of hybridization a

nd the strategy of nucleic acid probe assays" Elsevier, New York (1993)に見られる。一般に、高ストリンジェントなハイブリダイゼーションおよび洗浄条件は、規定のイオン強度およびpHでの特異的配列に関する融点 (T_m) よりも約 5°C 低くなるように選択される。

【0058】

T_m は、標的配列の50%が完全に一致するプローブにハイブリダイズする、(規定のイオン強度およびpHでの)温度である。非常にストリンジェントな条件は、特異的なプローブに関する T_m と等しくなるように選択される。サザンまたはノーザンブロットでのフィルターにおける、100よりも多い相補残基を有する相補ヌクレオチド配列のハイブリダイゼーションに関するストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の例は、1mgのヘパリンを含む50%ホルムアミド (42°C) であり、ハイブリダイゼーションは一晩行われる。高ストリンジェントな洗浄条件の例は、 0.1 M NaCl 、 72°C 、約15分である。ストリンジェントな洗浄条件の例は、 $0.2\times\text{SSC}$ 洗浄、 65°C 、15分である (SSCバッファの説明については、Sambrook (以下)を参照)。バックグラウンドのプローブシグナルを除去するために、高ストリンジェンシーな洗浄の前に低ストリンジェンシーな洗浄を行うことが多い。例えば、100個を超えるヌクレオチドのデュプレックスに関する、中ストリンジェンシーな洗浄の例は、 $1\times\text{SSC}$ 、 45°C 、15分である。例えば、100個を超えるヌクレオチドのデュプレックスに関する、低ストリンジェンシーな洗浄の例は、 $4\sim 6\times\text{SSC}$ 、 40°C 、15分である。短いプローブ (例えば、約10~50個のヌクレオチド) に関しては、ストリンジェントな条件は典型的に、約1.0M未満のNaイオンの塩濃度、典型的に、約0.01~1.0MのNaイオン濃度 (または他の塩) ($\text{pH } 7.0\sim 8.3$) を含み、温度は典型的に、少なくとも約 30°C である。また、ストリンジェントな条件は、ホルムアミドなどの不安定化剤の添加によっても達成することができる。一般に、特定のハイブリダイゼーションアッセイにおいて、関係のないプローブについて見られるものより2倍の (またはそれより高い) シグナル・ノイズ比は、特異的なハイブリダイゼーションの検出を示す。ストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイズしないヌクレオチド配列は、それらがコードするタンパク質が実質的に同一であるならば、依然として実質的に同一である。これは、例えば、遺伝子コードにより許容される最大コドン縮退を用いてヌクレオチド配列のコピーが作られる場合に生じ得る。

【0059】

以下は、本発明の参照ヌクレオチド配列と実質的に同一である相同ヌクレオチド配列をクローニングするために用いられ得る、ハイブリダイゼーション／洗浄条件のセットの例である。一実施態様では、参照ヌクレオチド配列は、7%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、 0.5 M NaPO_4 、 1 mM EDTA (50°C) 中、 $2\times\text{SSC}$ 、 0.1% SDSの洗浄 (50°C) で、「試験」ヌクレオチド配列とハイブリダイズする。別の実施態様では、参照ヌクレオチド配列は、7%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、 0.5 M NaPO_4 、 1 mM EDTA (50°C) 中、 $1\times\text{SSC}$ 、 0.1% SDSの洗浄 (50°C) で、または、7%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、 0.5 M NaPO_4 、 1 mM EDTA (50°C) 中、 $0.5\times\text{SSC}$ 、 0.1% SDSの洗浄 (50°C) で、「試験」ヌクレオチド配列とハイブリダイズする。また、さらなる実施態様では、参照ヌクレオチド配列は、7%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、 0.5 M NaPO_4 、 1 mM EDTA (50°C) 中、 $0.1\times\text{SSC}$ 、 0.1% SDSの洗浄 (50°C) で、または7%ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、 0.5 M NaPO_4 、 1 mM EDTA (50°C) 中、 $0.1\times\text{SSC}$ 、 0.1% SDSの洗浄 (65°C) で、「試験」ヌクレオチド配列とハイブリダイズする。

【0060】

一部の態様では、標的ヌクレオチド配列は、PAM (プロトスペーサー隣接モチーフ) に近接または隣接して位置する。PAMは、特定のCRISPR-Casシステムに特異的であることが多いが、PAM配列は、確立された実験的および計算的なアプローチを通

して当業者により決定され得る。したがって、例えば、実験的なアプローチは、標的DNAのインビトロ切断 (Pat an a y a k e t a l . 2 0 1 3 . N a t . B i o t e c h n o l . 3 1 : 8 3 9 - 8 4 3) または標的プラスミドDNAの形質転換 (E s v e l t e t a l . 2 0 1 3 . N a t . M e t h o d s 1 0 : 1 1 1 6 - 1 1 2 1 ; J i a n g e t a l . 2 0 1 3 . N a t . B i o t e c h n o l . 3 1 : 2 3 3 - 2 3 9) などを介して、全てのあり得るヌクレオチド配列が隣接する配列を標的化するステップ、および、標的化を受けない配列メンバーを同定するステップを含む。一部の態様では、計算的なアプローチは、天然のスペーサーのBLASTサーチを行なってバクテリオファージまたはプラスミド内のオリジナルの標的DNA配列を同定するステップ、および、これらの配列を並べて標的配列に近接する保存配列を決定するステップを含み得る (B r i n e r a n d B a r r a n g o u . 2 0 1 4 . A p p l . E n v i r o n . M i c r o b i o l . 8 0 : 9 9 4 - 1 0 0 1 ; M o j i c a e t a l . 2 0 0 9 . M i c r o b i o l o g y 1 5 5 : 7 3 3 - 7 4 0) 。

【0061】

本発明の任意のヌクレオチド配列および／または組み換え核酸分子は、任意の目的の種での発現のためにコドン最適化され得る。コドン最適化は当技術分野で広く知られていて、種特異的なコドン使用頻度を用いたコドン使用バイアスに関するヌクレオチド配列の改変を含む。コドン使用頻度は、目的の種に関して最も高く発現される遺伝子の配列解析に基づいて作られる。ヌクレオチド配列が核内で発現される場合、コドン使用頻度は、目的の種に関して高発現の核遺伝子の配列解析に基づいて作られる。ヌクレオチド配列の改変は、種特有のコドン使用頻度を、天然のポリヌクレオチド配列に存在するコドンと比較することにより決定される。当該分野において理解されるように、ヌクレオチド配列のコドン最適化は、天然のヌクレオチド配列と100%未満の同一性 (例えば、50%、60%、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%など) を有するが、依然としてオリジナルのヌクレオチド配列によりコードされるものと同一の機能を有するポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を生じさせる。したがって、本発明の代表的な実施態様では、本発明のヌクレオチド配列および／または組み換え核酸分子は、特定の目的の生物／種での発現のためにコドン最適化され得る。

【0062】

一部の実施態様では、本発明の組み換え核酸分子、ヌクレオチド配列およびポリペプチドは、「単離される」。「単離された」核酸分子、「単離された」ヌクレオチド配列または「単離された」ポリペプチドは、人の手によりその天然環境から離れて存在し、したがって天然の産物ではない、核酸分子、ヌクレオチド配列またはポリペプチドである。単離された核酸分子、ヌクレオチド配列またはポリペプチドは、天然起源の生物またはウイルスの他の構成要素の少なくとも一部、例えば、細胞またはウイルスの構造上の構成要素または他のポリペプチドまたはポリヌクレオチドと関連して一般に見いだされる核酸から、少なくとも部分的に切り離された、精製された形態で存在し得る。代表的な実施態様では、単離された核酸分子、単離されたヌクレオチド配列および／または単離されたポリペプチドは、少なくとも約1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、またはそれよりも高い純度である。

【0063】

他の実施態様では、単離された核酸分子、ヌクレオチド配列またはポリペプチドは、非天然の環境 (例えば組み換え宿主細胞) 内に存在し得る。したがって、例えばヌクレオチド配列に関しては、用語「単離された」は、それが天然に生じる染色体および／または細胞から切り離されることを意味する。また、ポリヌクレオチドは、それが天然に生じる染色体および／または細胞から切り離され、それから、それが天然に生じない遺伝的状況、染色体および／または細胞 (例えば、異なる宿主細胞、異なる制御配列、および／または天然に見られるのとは異なるゲノム内の位置) に挿入される場合もまた、単離される。した

がって、組み換え核酸分子、ヌクレオチド配列およびそれらのコードされるポリペプチドは、人の手により、それらの天然環境から離れて存在し、したがって、天然の産物ではない点で「単離される」が、一部の実施態様では、組み換え宿主細胞内に導入され存在することができる。

【0064】

本明細書に記載のいずれかの実施態様では、本発明の組み換えC R I S P Rアレイ、ヌクレオチド配列、および／または核酸分子は、様々なプロモーター、ターミネーター、および、様々な生物または細胞における発現のための他の調節エレメントと、作動可能に関連することができる。したがって、代表的な実施態様では、少なくとも1つのプロモーターおよび／またはターミネーターは、本発明の組み換え核酸分子および／または組み換えC R I S P Rアレイに動作可能に連結することができる。本発明で有用な任意のプロモーターを用いることができ、そして、例えば、目的の生物で機能性のプロモーター、ならびに、本明細書に記載の、構成的な、誘導性の、発生学的に調節されている、組織－特異的／好適－プロモーターなどを含む。本明細書において用いられる調節エレメントは、内因性または異種であり得る。一部の実施態様では、対象生物から得られる内因性調節エレメントは、それが天然には生じない遺伝学的コンテキストの中に挿入することができ（例えば、天然に見られるのとは異なるゲノム内の位置）、それにより、組み換えまたは非－ネイティブ核酸を生産する。

【0065】

本明細書において用いられる「動作可能に連結」または「動作可能に関連」は、示された因子が互いに機能的に関連し、また一般に、物理的にも関連することを意味する。したがって、本明細書において用いられる用語「動作可能に連結」または「動作可能に関連」は、機能的に関係がある単一核酸分子上のヌクレオチド配列を指す。したがって、第二のヌクレオチド配列に動作可能に連結された第一のヌクレオチド配列は、第一のヌクレオチド配列が、第二のヌクレオチド配列と機能的関係で配置される状況を意味する。例えば、プロモーターがヌクレオチド配列の転写または発現を果たす場合に、プロモーターは前記ヌクレオチド配列と動作可能に関連する。当業者は、コントロール配列がその発現を方向付けるように機能する限り、コントロール配列（例えばプロモーター）は、それが動作可能に関連するヌクレオチド配列と隣接している必要はないことを理解するだろう。したがって、例えば、介在する非翻訳でなお転写される配列が、プロモーターとヌクレオチド配列との間に存在してよく、プロモーターは依然としてヌクレオチド配列に「動作可能に連結」していると考えることができる。

【0066】

「プロモーター」は、プロモーターと動作可能に関連するヌクレオチド配列の転写を制御または調節するヌクレオチド配列（すなわち、コード配列）である。コード配列は、ポリペプチドおよび／または機能性RNAをコードし得る。典型的に、「プロモーター」は、RNAポリメラーゼに関する結合部位を含むヌクレオチド配列を指し、転写の開始を管理する。一般に、プロモーターは、5'または対応するコード配列のコード領域のスタートに対して上流に見られる。プロモーター領域は、遺伝子発現のレギュレーターとして作用する他のエレメントを含んでよい。これらは、限定されないが、－35エレメントコンセンサス配列および－10コンセンサス配列を含む（Simpson, 1979, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 76:3233-3237）。哺乳類細胞では、これはTATAボックスコンセンサス配列を含み、そして、CAATボックスコンセンサス配列を含むことが多い（Breathnach and Chambon, 1981, Annu. Rev. Biochem. 50:349）。植物では、CAATボックスはAGGAボックスで置き換えられ得る（Messing et al., 1983, in Genetic Engineering of Plants, T. Kosuge, C. Meredith and A. Hollaender (eds.), Plenum Press, pp. 211-227）。

【0067】

プロモーターは、組み換え核酸分子（すなわち、「キメラ遺伝子」または「キメラポリヌクレオチド」）の調製で用いるための、例えば、構成的、誘導性、時間的に調節された、発生学的に調節された、化学的に調節された、組織－好適および／または組織－特異的なプロモーターを含んでよい。これらの様々なタイプのプロモーターは、当該分野で知られている。

【0068】

したがって、一部の実施態様では、抑制は、目的の生物で機能性の適切なプロモーターに作動可能に結合している本発明の組み換え核酸構築物を用いて、構成的な、誘導性の、時間的に調節された、発生学的に調節された、化学的に調節された、組織－好適および／または組織－特異的なプロモーターによりなされ得る。代表的な実施態様では、抑制は、例えば目的の生物で機能性の誘導性プロモーターに作動可能に結合している本発明の組み換え核酸構築物を用いて、可逆的になされ得る。

10

【0069】

プロモーターの選択は、発現のための定量的、時間的および空間的要求に応じて変化し、および、形質転換される宿主細胞にも応じて変化する。多くの異なる生物のためのプロモーターは、当該分野でよく知られている。当該分野に存在する広範囲の知識に基づき、適切なプロモーターを、特定の目的宿主生物のために選択することができる。したがって、例えば、モデル生物において、高度に構成的に発現された遺伝子の上流のプロモーターについて多くが知られ、そのような知識は、必要に応じて、他のシステムで容易に利用および実施することができる。

20

【0070】

例示的なプロモーターは、限定されないが、真核生物および原核生物（制限されないが、植物、細菌、菌類、古細菌、動物、および哺乳類を含む）で機能性のプロモーターを含む。例えば、古細菌で有用なプロモーターは、限定されないが、*Haloferrax volcanii*のtRNA(Lys)プロモーター(Palmer et al. J. Bacteriol. 1995. 177(7): 1844-1849)、*Pyrococcus furiosus*のgdhプロモーター(Waage et al. 2010. Appl. Environ. Microbiol. 76: 3308-3313)、*Sulfolobus sulfataricus*の16S/23SrRNA遺伝子コアプロモーター(DeYoung et al. 2011. FEMS Microbiol. Lett. 321: 92-99)を含む。

30

【0071】

酵母で有用な例示的なプロモーターは、ホスホグリセレートキナーゼ(PGK)、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAP)、トリオースリン酸イソメラーゼ(TPI)、ガラクトース-レギュロン(GAL1、GAL10)、アルコールデヒドロゲナーゼ(ADH1、ADH2)、ホスファターゼ(PHO5)、銅活性化メタロチオネイン(CUP1)、MF α 1、PGK/ α 2オペレーター、TPI/ α 2オペレーター、GAP/GAL、PGK/GAL、GAP/ADH2、GAP/PHO5、イソ-1-シトクロムc/グルコシルチコイド応答エレメント(CYC/GRE)、ホスホグリセレートキナーゼ/アングロゲン(angrogen)応答エレメント(PGK/ARE)、転写伸長因子EF-1 α (TEF1)、トリオースリン酸デヒドロゲナーゼ(TDH3)、ホスホグリセレートキナーゼ1(PGK1)、ピルビン酸キナーゼ1(PYK1)、および／またはヘキソース輸送体(HXT7)由来の、プロモーターを含み得る(Romanos et al. Yeast 8: 423-488 (1992); および、Partow et al. Yeast 27: 955-964 (2010)を参照)。

40

【0072】

さらなる実施態様では、細菌で有用なプロモーターは、制限されないが、L-アラビノース誘導性(arabAD、P_{BAD})プロモーター、任意のlacプロモーター、L-ラムノース誘導性(rhaP_{BAD})プロモーター、T7 RNAポリメラーゼプロモーター、trcプロモーター、tacプロモーター、ラムダファージプロモーター(p_L,

50

p_L-9G-50)、アンヒドロテトラサイクリン誘導性(tetA)プロモーター、trp、lpp、phoA、recA、proU、cst-1、cadA、nar、lpp-lac、cspA、T7-lacオペレーター、T3-lacオペレーター、T4遺伝子32、T5-lacオペレーター、nprM-lacオペレーター、Vhb、プロテインA、コリネバクテリアE. coli様のプロモーター、thr、hom、ジフテリア毒素プロモーター、sigA、sigB、nusG、SoxS、katb、 α -アミラーゼ(Pamy)、Ptms、P43(2つのオーバーラップするRNAポリメラーゼ σ 因子認識部位、 σ A、 σ Bからなる)、Ptms、P43、rplK-rplA、フェルドキシンプロモーター、および/またはキシロースプロモーターを含み得る(K. Terpe Appl. Microbiol. Biotechnol. 72:211-222 (2006); Hannig et al. Trends in Biotechnology 16:54-60 (1998); および、Srivastava Protein Expr Purif 40:221-229 (2005)を参照)。

【0073】

植物で機能性のプロモーターの非限定の例は、RubisCo小サブユニット遺伝子1のプロモーター(PrbcS1)、アクチン遺伝子プロモーター(Pactin)、硝酸還元酵素遺伝子プロモーター(Pnr)および、デュプリケートの炭酸脱水酵素遺伝子1のプロモーター(Pdca1)を含む(Walker et al. Plant Cell Rep. 23:727-735 (2005); Li et al. Gene 403:132-142 (2007); Li et al. Mol Biol. Rep. 37:1143-1154 (2010)を参照)。PrbcS1およびPactinは、構成的プロモーターであり、PnrおよびPdca1は、誘導性プロモーターである。Pnrは、硝酸により誘導され、アンモニウムにより抑制され(Li et al. Gene 403:132-142 (2007))、Pdca1は、塩により誘導される(Li et al. Mol Biol. Rep. 37:1143-1154 (2010))。

【0074】

植物に有用な構成的プロモーターの例は、限定されないが、キチノウジのウイルスプロモーター(cmp)(米国特許第7,166,770号)、米のアクチン1プロモーター(Wang et al. (1992) Mol. Cell. Biol. 12:3399-3406; および米国特許第5,641,876号)、CaMVの35Sプロモーター(Odell et al. (1985) Nature 313:810-812)、CaMVの19Sプロモーター(Lawton et al. (1987) Plant Mol. Biol. 9:315-324)、nosプロモーター(Ebert et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5745-5749)、Adhプロモーター(Walker et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:6624-6629)、スクロースシンターゼプロモーター(Yang & Russell (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:4144-4148)、およびユビキチンプロモーターを含む。ユビキチン由来の構成的プロモーターは、多くの細胞型において蓄積する。ユビキチンプロモーターは、トランスジェニック植物での使用のために、いくつかの植物種、例えば、ヒマワリ(Binet et al.、1991. Plant Science 79:87-94)、トウモロコシ(Christensen et al.、1989. Plant Molec. Biol. 12:619-632)、およびシロイヌナズナ(Norris et al. 1993. Plant Molec. Biol. 21:895-906)からクローン化されている。トウモロコシのユビキチンプロモーター(UbiP)は、トランスジェニック単子葉植物系で発達していて、その配列および単子葉植物の形質転換のために構築されたベクターは、特許公開EP 0 342 926に開示される。ユビキチンプロモーターは、トランスジェニック植物、具体的には単子葉植物での、本発明のヌクレオチド配列の発現に適切である。さらに、McElroyら(Mol. Gen. Genet. 231:150-160 (1991))により記載されるプロモーター発現

カセットは、本発明のヌクレオチド配列の発現のために容易に改変することができ、単子葉宿主での使用に特に適切である。

【0075】

一部の実施態様では、組織特異的／組織好適なプロモーターは、植物細胞での異種ポリヌクレオチドの発現のために用いることができる。組織特異的なプロモーターの非限定の例は、種子貯蔵タンパク質（例えば、 β -コングリシニン、クルシフェリン、ナピン（napin）およびファゼオリン）、ゼインまたは油体タンパク質（例えばオレオシン）、または、脂肪酸生合成に関与するタンパク質（アシル担体タンパク質、ステアロイル-ACPデサチュラーゼおよび脂肪酸デサチュラーゼ（fad2-1）を含む）をコードする遺伝子と関連するもの、および、胚の発達中に発現される他の核酸（例えば、Bce4、例えば、Kridl et al. (1991) Seed Sci. Res. 1:209-219；ならびに欧州特許第255378号を参照）を含む。植物組織特異的／組織好適なプロモーターのさらなる例は、限定されないが、根毛特異的シスエレメント（RHE）（Kim et al. The Plant Cell 18:2958-2970 (2006)）、根特異的プロモーターRCc3（Jeong et al. Plant Physiol. 153:185-197 (2010)）およびRB7（米国特許第5459252号）、レクチンプロモーター（Lindstrom et al. (1990) Der. Genet. 11:160-167；および、Vodkin (1983) Prog. Clin. Biol. Res. 138:87-98）、トウモロコシアルコールデヒドロゲナーゼ1プロモーター（Dennis et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12:3983-4000）、および／またはS-アデノシル-L-メチオニンシンセターゼ（SAMS）（Vander Mijnsbrugge et al. (1996) Plant and Cell Physiology, 37 (8):1108-1115）を含む。

【0076】

さらに、葉緑体で機能性のプロモーターをも使うことができる。そのようなプロモーターの非限定の例は、バクテリオファージT3遺伝子9'5'UTRおよび米国特許第7,579,516に開示される他のプロモーターを含む。本発明で有用な他のプロモーターは、限定されないが、S-E9小サブユニットRuBPカルボキシラーゼプロモーターおよびKunitzトリプシンインヒビター遺伝子プロモーター（Kti3）を含む。

【0077】

本発明の一部の実施態様では、誘導性プロモーターを用いることができる。したがって、例えば、化学的に調節されるプロモーターを用いて、外因性の化学的レギュレーターの適用を介して生物での遺伝子発現を調節することができる。化学的に調節されるプロモーターを介した、本発明のヌクレオチド配列の発現の調節は、本発明のRNAおよび／またはポリペプチドが、例えば、植物作物が誘導性化学物質で処理された場合にのみ合成されるのを可能にする。目的に応じて、プロモーターは、化学物質の適用が遺伝子の発現を誘導する場合は化学物質-誘導性プロモーターであってよく、または、化学物質の適用が遺伝子発現を抑制する場合は、化学物質-抑制性プロモーターであってよい。一部の態様では、プロモーターは、光の特定の波長の適用が遺伝子発現を誘導する場合は、光-誘導性プロモーターを含んでもよい（Levska et al. 2005. Nature 438:441-442）。他の態様では、プロモーターは、光の特定の波長の適用が遺伝子発現を抑制する場合は、光-抑制性プロモーターを含んでもよい（Ye et al. 2011. Science 332:1565-1568）。

【0078】

植物で有用な化学的な誘導性プロモーターは、当該分野で知られていて、限定されないが、ベンゼンスルホンアミド除草剤解毒剤により活性化されるトウモロコシIn2-2プロモーター、発芽前除草剤として用いられる疎水性求電子化合物により活性化されるトウモロコシGSTプロモーター、および、サリチル酸により活性化されるタバコPR-1aプロモーター（例えば、PR1aシステム）、ステロイド応答性プロモーター（例えば、

グルココルチコイドー誘導性プロモーターは Schena et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 10421-10425、および、McNellis et al. (1998) Plant J. 14, 247-257 を参照)、および、テトラサイクリンー誘導性およびテトラサイクリンー抑制性プロモーター (例えば、Gatz et al. (1991) Mol. Gen. Genet. 227, 229-237、および、米国特許第5,814,618号および第5,789,156号を参照、Lacリプレッサーシステムプロモーター、銅誘導性システムプロモーター、サリチレート誘導性システムプロモーター (例えば、PR1aシステム)、グルココルチコイドー誘導性プロモーター (Aoyama et al. (1997) Plant J. 11:605-612)、および、エクジソンー誘導性システムプロモーターを含む。

10

【0079】

一部の特定の実施態様では、藻類で有用なプロモーターは、限定されないが、RuBisCo小サブユニット遺伝子1のプロモーター (PrbcS1)、アクチン遺伝子のプロモーター (Pactin)、硝酸還元酵素遺伝子のプロモーター (Pnr)、および、デュプリケートの炭酸脱水酵素遺伝子1のプロモーター (Pdca1) (Walker et al. Plant Cell Rep. 23:727-735 (2005); Li et al. Gene 403:132-142 (2007); Li et al. Mol Biol. Rep. 37:1143-1154 (2010) を参照)、 σ^{70} 型プラスチドrRNA遺伝子のプロモーター (Pr rn)、psbA遺伝子 (光化学系-II 反応中心タンパク質D1をコードする) のプロモーター (PpsbA)、psbD遺伝子 (光化学系-II 反応中心タンパク質D2をコードする) のプロモーター (PpsbD)、psaA遺伝子 (光化学系Iのアポタンパク質をコードする) のプロモーター (PpsaA)、ATPase α サブユニット遺伝子のプロモーター (PatpA)、およびRuBisCo大サブユニット遺伝子のプロモーター (PrbcL)、および、それらの任意の組み合わせを含む (例えば、De Cosa et al. Nat. Biotechnol. 19:71-74 (2001); Daniell et al. BMC Biotechnol. 9:33 (2009); Muto et al. BMC Biotechnol. 9:26 (2009); Surzycki et al. Biologicals 37:133-138 (2009) を参照)。

20

30

【0080】

さらなる実施態様では、本発明で有用なプロモーターは、制限されないが、pol IIプロモーター、例えばヒトU6核内低分子プロモーター (U6) およびヒトH1プロモーター (H1) (Makinen et al. J Gene Med. 8(4):433-41 (2006))、および、pol IIプロモーター、例えばCMV (サイトメガロウイルス) プロモーター (Barrow et al. Methods in Mol Biol. 329:283-294 (2006))、SV40 (シミアンウイルス40) -由来のイニシャルプロモーター、EF-1 α (伸長因子-1 α) プロモーター、Ubc (ヒトユビキチンC) プロモーター、PGK (ミューリンホスホグリセレートキナーゼ-1) プロモーター、および/または、構成的なタンパク質遺伝子プロモーター、例えば、 β -アクチン遺伝子プロモーター、tRNAプロモーターなどを含み得る。

40

【0081】

さらに、組織-特異的な調節された核酸および/またはプロモーター、ならびに、腫瘍-特異的な調節された核酸および/またはプロモーターが報告されている。したがって、一部の実施態様では、組織-特異的または腫瘍-特異的プロモーターを用いることができる。一部の報告された組織-特異的な核酸は、制限されずに、B29 (B細胞)、CD14 (単核球細胞)、CD43 (白血球および血小板)、CD45 (造血細胞)、CD68 (マクロファージ)、デスミン (筋肉)、エラスターゼ-1 (膵腺房細胞)、エンドグリン (内皮細胞)、フィブロネクチン (分化細胞および治癒組織)、FLT-1 (内皮細胞)、GFAP (星状細胞)、GP11b (巨核球)、ICAM-2 (内皮細胞)、INF

50

ーβ（造血細胞）、Mb（筋肉）、NPHS I（有足細胞）、OG-2（骨芽細胞、SP-B（肺）、SYN1（ニューロン）、およびWASP（造血細胞）を含む。一部の報告された腫瘍—特異的な核酸およびプロモーターは、制限されずに、AFP（肝細胞癌腫）、CCAR（膵癌）、CEA（上皮癌）、c-erbB2（肺癌および膵癌）、COX-2、CXCR4、E2F-1、HE4、LP、MUC1（癌腫）、PRC1（乳癌）、PSA（前立腺癌）、RRM2（乳癌）、サバイビン、TRP1（メラノーマ）、およびTYR（メラノーマ）を含む。

【0082】

一部の実施態様では、誘導性プロモーターは、哺乳類の細胞で用いることができる。誘導性プロモーターの例は、限定されないが、テトラサイクリンリプレッサーシステムプロモーター、Lacリプレッサーシステムプロモーター、銅—誘導性システムプロモーター、サリチレート—誘導性システムプロモーター（例えば、PR1aシステム）、グルココルチコイド—誘導性プロモーター、およびエクジソン—誘導性システムプロモーターを含む。

【0083】

一部の実施態様では、本発明の核酸構築物は、「発現カセット」であり得て、または、発現カセット内に含まれ得る。本明細書において用いられる「発現カセット」は、目的のヌクレオチド配列（例えば、本発明の組み換え核酸分子およびCRISPRアレイ）を含む組み換え核酸分子を意味し、ここで、前記ヌクレオチド配列は、少なくともコントロール配列（例えば、プロモーター）と動作可能に関連する。したがって、本発明の一部の態様は、本発明のヌクレオチド配列（例えば、組み換え核酸分子および／または組み換えCRISPRアレイ）を発現するように設計された発現カセットを提供する。

【0084】

目的のヌクレオチド配列を含む発現カセットは、キメラであってよく、その構成要素の少なくとも1つが、その他の構成要素の少なくとも1つに対して異種であることを意味する。また、発現カセットは、天然起源であるが異種発現に有用である組み換え型で得られたものであってもよい。

【0085】

また、発現カセットは、場合により、選択された宿主細胞内で機能性の転写および／または翻訳終結領域（すなわち終結領域）を含んでもよい。様々な転写終結因子が発現カセットでの使用に利用可能であり、目的の異種ヌクレオチド配列を超えて転写の終結に関与し、mRNAのポリアデニル化を修正する。終結領域は、転写開始領域に対して天然であり得て、動作可能に連結された目的のヌクレオチド配列に対して天然であり得て、宿主細胞に対して天然であり得て、または、別の起源（すなわち、プロモーターに対して、目的のヌクレオチド配列に対して、宿主に対して外因または異種、またはそれらの任意の組み合わせ）に由来し得る。本発明の一部の実施態様では、ターミネーターは、本発明の組み換え核酸分子およびCRISPRアレイに動作可能に連結することができる。

【0086】

また、発現カセットは、形質転換された宿主細胞を選択するために用いることのできる選択可能なマーカーに関するヌクレオチド配列を含むこともできる。本明細書において用いられる「選択可能なマーカー」は、発現した場合に、マーカーを発現している宿主細胞に、区別できる表現型を与え、したがって、そのマーカーを有さないものからそのような形質転換された細胞が区別されるのを可能にする、ヌクレオチド配列を意味する。そのようなヌクレオチド配列は、マーカーが、化学的手段により、例えば選択剤（例えば抗生物質など）を用いることにより、選択することのできる形質を与えるかどうか、または、マーカーが単に、例えばスクリーニング（例えば蛍光）による、観察または試験を介して同定され得る形質であるかどうかに応じて、選択可能なマーカーまたはスクリーニング可能なマーカーのいずれかをコードし得る。もちろん、適切な選択可能なマーカーの多くの例が当該分野で知られていて、本明細書に記載の発現カセットにおいて用いることができる。

。

10

20

30

40

50

【0087】

発現カセットに加えて、本明細書に記載の核酸分子およびヌクレオチド配列は、ベクターとの関連で用いることができる。用語「ベクター」は、核酸（単数）（または核酸（複数））を細胞に移行、送達または導入するための組成物を指す。ベクターは、移行、送達または導入されるヌクレオチド配列（単数または複数）を含む核酸分子を含む。宿主生物の形質転換での使用のためのベクターは、当該分野でよく知られている。ベクターの全般的なクラスの非限定的な例は、限定されないが、二本鎖または一本鎖の直鎖または環状型の、ウイルスベクター、プラスミドベクター、ファージベクター、ファージミドベクター、コスミドベクター、フォスミドベクター、バクテリオファージ、人工染色体、またはアグロバクテリウムバイナリーベクターを含み、自己で伝染または動員が可能であってよく、または不可能であってよい。本明細書に定義されるベクターは、細胞ゲノムへの組み込みにより原核生物または真核生物宿主を形質転換することができ、または、染色体外に存在することができる（例えば複製起点を有する自己複製プラスミド）。天然にまたは設計により、放線菌および関連種、細菌および真核生物（例えば、より高度の植物、哺乳類、酵母または真菌細胞）から選択され得る2つの異なる宿主生物での複製が可能であるDNAビヒクルを意味する、シャトルベクターがさらに含まれる。一部の代表的な実施態様では、ベクター内の核酸は、宿主細胞での転写のための適切なプロモーターまたは他の調節エレメントの制御下であり、作動可能に連結されている。ベクターは、複数の宿主内で機能する二機能性発現ベクターであり得る。ゲノムDNAの場合は、これは、それ自身のプロモーターまたは他の調節エレメントを含み得て、cDNAの場合は、これは、宿主細胞での発現のための適切なプロモーターまたは他の調節エレメントの制御下であり得る。したがって、本発明の核酸分子（例えば、組み換え核酸分子および／または組み換えCRISPRアレイ）、および／または、本発明の核酸分子を含む発現カセットは、本明細書に記載され、当該分野で知られているように、ベクター内に含まれ得る。

【0088】

本明細書において用いられる用語「接触させる（contacting）」、「導入する（introducing）」、「送達する（delivering）」および「投与する（administering）」は、細胞または対象での1または複数の標的遺伝子の発現を抑制する、または発現の抑制を改変するために、それにより本発明の組み換え核酸分子および／または組み換えCRISPRアレイが細胞または対象に送達されるプロセスを指す。組み換え核酸分子および／または組み換えCRISPRアレイは、制限されないが、細胞への（すなわち、細胞内）直接導入、および／または、空洞、間質空間、特定の臓器または組織をフィードする局所循環へ、または、組織または構造（例えば、腫瘍）への細胞外導入を含む、多くの方法で投与され得る。

【0089】

目的のポリヌクレオチドの関連における「導入する（introducing）」、「導入する（introduce）」、「導入された（introduced）」（およびそれらの文法的変更）は、目的のヌクレオチド配列を、宿主生物または前記生物の細胞（例えば、宿主細胞）に、ヌクレオチド配列が細胞の内部に接近するような方法で提示することを意味し、「形質転換（transformation）」、「トランスフェクション（transfection）」および／または「形質導入（transduction）」のような用語を含む。1個よりも多いヌクレオチド配列が導入される場合は、これらのヌクレオチド配列は、単一のポリヌクレオチドまたは核酸構築物の一部として、または別個のポリヌクレオチドまたは核酸構築物として、集まることができ、同一または異なる発現構築物または形質転換ベクター上に位置することができる。したがって、これらのポリヌクレオチドは、単一の形質転換イベントで、別個の形質転換イベントで、細胞に導入され得て、または、例えば、それらは従来の繁殖プロトコルにより生物に取り込まれ得る。したがって、本発明の一部の態様では、本発明の1つまたは複数の核酸構築物（例えば、組み換え核酸分子、組み換えCRISPRアレイなど）を、宿主生物または前記宿主生物の細胞に導入することができる。

【0090】

本明細書において用いられる用語「形質転換」、「トランスフェクション」、および「形質導入」は、細胞への異種核酸の導入を指す。細胞へのそのような導入は、安定または一過的であり得る。したがって、一部の実施態様では、宿主細胞または宿主生物は、本発明の核酸分子により安定的に形質転換される。他の実施態様では、宿主細胞または宿主生物は、本発明の組み換え核酸分子により一過的に形質転換される。

【0091】

ポリヌクレオチドの関連における「一過的に形質転換される」は、ポリヌクレオチドが細胞に導入されて、細胞のゲノム内に組み込まれないことを意味する。

【0092】

細胞内に導入されたポリヌクレオチドの関連における「安定に導入される (stably introducing)」または「安定に導入された (stably introduced)」は、導入されたポリヌクレオチドが細胞のゲノム内に安定的に取り込まれ、したがって細胞がポリヌクレオチドで安定的に形質転換されることを意図する。

【0093】

本明細書において用いられる「安定した形質転換」または「安定的に形質転換された」は、核酸分子が細胞内に導入されて、細胞のゲノム内に組み込まれることを意味する。したがって、組み込まれた核酸分子は、その子孫により、より具体的には、複数の後に続く世代の子孫により、受け継がれることが可能である。また、本明細書において用いられる「ゲノム」は、核、プラスミドおよびプラスチドゲノムも含み、したがって、例えば葉緑体またはミトコンドリアゲノムへの核酸構築物の組込みを含む。また、本明細書において用いられる安定した形質転換は、染色体外に例えばミニ染色体またはプラスミドとして維持される導入遺伝子も指し得る。

【0094】

一過的な形質転換は、生物内に導入された1つまたは複数の導入遺伝子によりコードされるペプチドまたはポリペプチドの存在を検出することのできる、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) またはウエスタンブロットなどにより、検出され得る。細胞の安定した形質転換は、生物 (例えば、植物、哺乳類、昆虫、古細菌、細菌など) に導入された導入遺伝子のヌクレオチド配列と特異的にハイブリダイズする核酸配列を用いた、細胞のゲノムDNAのサザンブロットハイブリダイゼーションアッセイなどにより、検出することができる。細胞の安定した形質転換は、植物または他の生物に導入された導入遺伝子のヌクレオチド配列と特異的にハイブリダイズする核酸配列を用いた、細胞のRNAのノーザンブロットハイブリダイゼーションアッセイなどにより、検出することができる。また、細胞の安定した形質転換は、例えば、導入遺伝子の標的配列 (単数または複数) とハイブリダイズする特異的なプライマー配列を用いて、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) または当技術分野でよく知られている他の増幅反応により検出することもでき、導入遺伝子配列の増幅をもたらし、標準的な方法に従って検出することができる。また、形質転換は、当技術分野でよく知られているダイレクトシーケンスおよび／またはハイブリダイゼーションのプロトコルにより検出することもできる。

【0095】

したがって、一部の実施態様では、ヌクレオチド配列、構築物、発現カセットは、一過的に発現することができ、および／または、それらは宿主生物のゲノム内に安定的に取り込まれ得る。

【0096】

本発明の組み換え核酸分子および／またはCRISPRアレイは、当業者に公知の任意の方法により細胞内へ導入することができる。形質転換またはトランスフェクションの例示的な方法は、ウイルスおよび細菌 (例えば、アグロバクテリウム) を用いた生物学的方法、理化学的方法、例えばエレクトロポレーション、floral dip法、粒子または衝撃照射 (ballistic bombardment)、マイクロインジェクション、ウィスカ技術、花粉管形質転換、リン酸カルシウム介在の形質転換、ナノ粒子介在の

形質転換、シクロデキストリン介在およびポリエチレングリコール介在の形質転換を含むポリマー介在の形質転換、超音波処理、浸潤、ならびに、細胞内への核酸の導入をもたらす任意の他の電氣的、化学的、物理的（機械的）および／または生物学的メカニズムを含み、それらの任意の組み合わせを含む。

【0097】

本発明の一部の実施態様では、細胞の形質転換は、核の形質転換を含む。他の実施態様では、細胞の形質転換は、プラスチド形質転換（例えば、葉緑体形質転換）を含む。またさらなる実施態様では、本発明の組み換え核酸分子またはCRISPRアレイは、従来の繁殖技術を介して細胞内に導入することができる。

【0098】

真核生物および原核生物は両方とも、形質転換の手順は広く知られていて当該分野においてルーチンであり、文献全体を通して記載される（例えば、Jiang et al. 2013. Nat. Biotechnol. 31: 233-239; Ran et al. Nature Protocols 8: 2281-2308 (2013)を参照）。

【0099】

したがって、ヌクレオチド配列は、当該分野でよく知られている任意の数の方法で、宿主生物またはその細胞に導入することができる。本発明の方法は、1つまたは複数のヌクレオチド配列が生物内に導入されるためには、それらが生物の少なくとも1つの細胞の内部に接近しさえすれば、特定の方法に依存しない。1個よりも多いヌクレオチド配列が導入される場合は、それらは、単一の核酸構築物の一部として、または別個の核酸構築物として、集まることができ、同一または異なる核酸構築物上に位置することができる。したがって、ヌクレオチド配列は、単一の形質転換イベントで、または別個の形質転換イベントで、目的の細胞内に導入することができ、あるいは、関連する場合は、ヌクレオチド配列は、繁殖プロトコルの一部として植物内に取り込むことができる。

【0100】

本発明は、標的化遺伝子サイレンシングのための、またはより具体的には、目的の生物またはその細胞、または無細胞系における、発現抑制および／または発現抑制の調節のための、組成物および方法に関する。

【0101】

したがって、本発明の一態様では、抗ウイルス防御プロセスのためのCRISPR関連複合体（Cascade）に関与するI型CRISPR-Casポリペプチドのサブセットをコードするヌクレオチド配列を含む、組み換え核酸分子が提供される。本発明で有用なI型Cascadeポリペプチドは、CRISPRアレイを処理して、処理されたRNAを生産し、それからそれを用いて、処理されたRNA内のスパーサーに相補であるDNAに複合体を結合させる。一部の実施態様では、獲得に関与するCascadeポリペプチドは、本発明の核酸分子内に含まれない（例えば、Cas1、Cas2）。当該分野で知られているI型CRISPR-Casシステム由来のCascadeポリペプチドの任意のそのようなサブセットまたは後に発見されたものは、本発明の組み換え核酸分子内に含まれ得る。そのようなポリペプチドは、例えば、BLASTサーチを介して同定することができる。

【0102】

したがって、本発明の一部の態様では、I型CRISPR-Casシステム由来のCRISPR-Casポリペプチドのサブセットをコードするヌクレオチド配列を含む、から本質的になる、またはからなる、組み換え核酸分子が提供される。特定の実施態様では、本発明の組み換え核酸は、野生型I型Cascadeポリペプチドに対して実質的な同一性（例えば、少なくとも80%；約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、およびその中の任意の範囲または値）を有する、3またはそれより多くのI型Cascadeポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、から本質的になる、からなる。一部の実施態様では、本発明の組み換え核酸は、前記の3またはそれより多くのI型Cascadeポリペプチドの機能性フラグメントをコードする

ヌクレオチド配列を含む、から本質的になる、またはからなる。本明細書において用いられる I 型 C a s c a d e ポリペプチドの機能性フラグメントは、野生型ポリペプチドと比較して長さが減少されたが I 型 C a s c a d e タンパク質としてまだ機能する（例えば、C R I S P R R N A を処理する、D N A と結合する、および／または複合体を形成する）ことができるポリペプチドを意味する。さらなる実施態様では、本発明の組み換え核酸は、2 またはそれより多くの I 型 C a s c a d e ポリペプチドの融合、またはその機能性フラグメント、またはそれらの任意の組み合わせをコードする、ヌクレオチド配列を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。

【0103】

代表的な実施態様では、以下に対して実質的な同一性を有するヌクレオチド配列を含む、から本質的になる、またはからなる、組み換え核酸分子が提供される：(a) C a s 6 b ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 b (C s h 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C s h 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-B 型)；(b) C a s 5 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 c (C s d 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 7 (C s d 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-C 型)；(c) C s e 1 (C a s A) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s e 2 (C a s B) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C a s C) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 5 (C a s D) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 6 e (C a s E) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-E 型)；(d) C y s 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C y s 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 7 (C y s 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、C a s 6 f ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-F 型)；(e) C a s 7 (C s a 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 8 a 1 (C s x 1 3) ポリペプチドまたは C a s 8 a 2 (C s x 9) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s a 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 6 a ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 3 ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、および、ヌクレアーゼ活性を持たない C a s 3 ' ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-A 型)；および／または (f) C a s 1 0 d (C s c 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド、C s c 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C s c 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列、C a s 6 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列 (I-D 型)。

【0104】

本発明の代表的な実施態様では、C a s 6 b ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 1 8、配列番号 1 9 および／または配列番号 2 0 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 8 b (C s h 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 2 1 および／または配列番号 2 2 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 7 (C s h 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 2 3 および／または配列番号 2 4 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 2 5 および／または配列番号 2 6 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 5 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 2 7 および／または配列番号 2 8 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 8 c (C s d 1) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 2 9 および／または配列番号 3 0 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 7 (C s d 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 3 1 および／または配列番号 3 2 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C s e 1 (C a s A) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番

号 4 1 および／または配列番号 4 2 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C s e 2 (C a s B) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 4 3 および／または配列番号 4 4 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 7 (C a s C) をコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 4 5 および／または配列番号 4 6 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 5 (C a s D) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 4 7 および／または配列番号 4 8 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 6 e (C a s E) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 4 9 および／または配列番号 5 0 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C y s 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 5 1 および／または配列番号 5 2 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C y s 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 5 3 および／または配列番号 5 4 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 7 (C y s 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 5 5 および／または配列番号 5 6 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 6 f ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 5 7 および／または配列番号 5 8 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 7 (C s a 2) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 1、配列番号 2 および／または配列番号 3 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 8 a 1 (C s x 1 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 4 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 8 a 2 (C s x 9) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 5、および／または配列番号 6 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 5 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 7、配列番号 8 および／または配列番号 9 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 6 a ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 1 0 および／または配列番号 1 1 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 3 ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 1 2、配列番号 1 3 および／または配列番号 1 4 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 3 ' ' ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 1 5、配列番号 1 6 および／または配列番号 1 7 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C a s 1 0 d (C s c 3) ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 3 3 および／または配列番号 3 4 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C s c 2 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 3 5 および／または配列番号 3 6 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；C s c 1 ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 3 7 および／または配列番号 3 8 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含み；および／または、C a s 6 d ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列は、制限されないが、配列番号 3 9 および／または配列番号 4 0 のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列を含む。

【0105】

I 型 C a s c a d e ポリペプチドをコードするさらなるアミノ酸およびヌクレオチド配列は、ホモログを同定するための当該分野においてルーチンを用いて、例えば、公知の C a s c a d e ポリペプチドのタンパク質ファミリー、遺伝子名、またはアミノ酸配列を用いて N C B I G e n B a n k データベースをスクリーニングして、当業者により同定され得る。したがって、I 型ポリペプチドのさらなる非限定の例は、それらの G e n B a n k アクセッションナンバーにより特定される以下を含む。

【0106】

したがって、例えば、I - A 型 c a s 7 / c s a 2 ポリペプチドは、限定されないが、G e n B a n k アクセッションナンバー A C P 3 4 7 9 6 . 1、A C V 2 5 2 4 0 . 1、

A D C 6 9 8 5 1 . 1、A D X 8 1 7 7 4 . 1、A D X 8 4 8 4 8 . 1、B A B 6 4 9 8 0 . 2、Q 9 7 Y 9 1 . 1、Y P _ 0 0 2 8 3 1 4 4 1 . 1、Y P _ 0 0 3 1 2 8 7 4 0 . 1、Y P _ 0 0 3 4 5 8 5 8 7 . 1、Y P _ 0 0 5 6 4 4 9 8 8 . 1、および／または Y P _ 0 0 5 6 4 8 0 6 2 を含む。

【 0 1 0 7 】

他の実施態様では、I－A型 c a s 8 a 1 / c s x 1 3 ポリペプチドは、限定されないが、表 6 に記載の G e n B a n k アクセッションナンバーを含む。

【 0 1 0 8 】

表 6 . I－A型 c a s 8 a 1 / c s x 1 3 ポリペプチドアクセッションナンバー

AAL95378.1, AAZ69290.1, ABG85850.1, ABP67977.1, ABQ90254.1, ABR48349.1, ABS22299.1, ABU59349.1, ABX07704.1, ABY36145.1, ACD66304.1, ACD89534.1, ACI19672.1, ACI21434.1, ACK40458.1, ACL23511.1, ACM54569.1, ACM59280.1, ACN98336.1, ACO02971.1, ACS24737.1, ACV38707.1, ACV61808.1, ADC88653.1, ADG13584.1, ADG71319.1, ADH59814.1, ADI02112.1, ADI26429.1, ADL41486.1, ADP74262.1, ADQ08188.1, ADQ41858.1, ADU97573.1, ADY55689.1, AEA46792.1, AEE48384.1, AEF19060.1, AEF93612.1, AEH24640.1, AEH47542.1, AEH91548.1, AEN78299.1, AEO02602.1, AEO38050.1, AEW69187.1, AFA49668.1, AFL94587.1, AFS77693.1, AGF58568.1, AGG14993.1, AGG15485.1, AGI39652.1, AGI39866.1, AGR03384.1, AGR15961.1, AGR27586.1, CBL20527.1, CBY03036.1, CBY48110.1, CCY59072.1, CDB20969.1, CDC03261.1, CDC19289.1, CDC79971.1, CDC92385.1, CDC93207.1, CDE55652.1, CDI49498.1, CDI64710.1, EAY25594.1, EDK88416.1, ED058922.1, EDR97019.1, EDS77895.1, EDT23081.1, EDU38639.1, EEG35956.1, EEG37130.1, EE038468.1, EEP60017.1, EES51331.1, EEW20706.1, EEW67155.1, EEX23204.1, EFD25239.1, EFE87452.1, EFG27734.1, EFG95262.1, EFH05799.1, EFH17183.1, EFH93278.1, EFI68562.1, EFK93763.1, EFL54064.1, EFM38861.1, EFR88687.1, EFR88692.1, EFS01187.1, EFS20741.1, EFS21645.1, EFS24401.1, EFS28319.1, EFV16756.1, EGG91964.1, EGL83969.1, EGY80091.1, EHJ36418.1, EHL19483.1, EHN61774.1, EHR79718.1, EIJ72305.1, EJP23274.1, EJU08078.1, EJU19990.1, EKA92426.1, EKV43637.1, EMS70152.1, ERI07860.1, ERI93854.1, ERM91451.1, ERT47389.1, EUJ23986.1, EUJ39372.1, EUJ57885.1, NP_604079.1, WP_002187923.1, WP_002702613.1, WP_002835744.1, WP_002838037.1, WP_002840042.1, WP_003019330.1, WP_003364961.1, WP_003374705.1, WP_003488957.1, WP_003693852.1, WP_003721305.1, WP_003731260.1, WP_003733577.1, WP_003745650.1, WP_003770616.1, WP_004066403.1, WP_004228702.1, WP_004456286.1, WP_004628964.1, WP_004820498.1, WP_005345375.1, WP_005366755.1, WP_005896414.1, WP_005903146.1, WP_005917190.1, WP_005957249.1, WP_005969637.1, WP_005971576.1, WP_006806657.1, WP_007502704.1, WP_007547872.1, WP_008118711.1, WP_008401177.1, WP_008794388.1, WP_008800820.1, WP_008801714.1, WP_008821022.1, WP_009005906.1, WP_009081463.1, WP_009200361.1, WP_009220010.1, WP_009264828.1, WP_009371070.1, WP_009423366.1, WP_009528186.1, WP_009528502.1, WP_009531670.1, WP_009643660.1, WP_009926150.1, WP_009926261.1, WP_010248767.1, WP_010479701.1, WP_010528951.1, WP_010680292.1, WP_010885339.1, WP_011012263.1, WP_011016968.1, WP_011249418.1, WP_011591962.1, WP_011917899.1, WP_011956601.1, WP_012063325.1, WP_012094492.1, WP_012121773.1, WP_012192593.1, WP_012258798.1, WP_012459381.1, WP_012465415.1, WP_012546150.1, WP_012548304.1, WP_012574443.1, WP_012581885.1, WP_012615877.1, WP_012673661.1, WP_012675210.1, WP_012984910.1, WP_012991060.1, WP_013100330.1, WP_013144989.1, WP_013149500.1, WP_013175514.1, WP_013289493.1, WP_013400575.1, WP_013404326.1, WP_013433573.1, WP_013538358.1, WP_013624559.1, WP_013683464.1, WP_013749292.1, WP_013876765.1, WP_013905697.1, WP_014073500.1, WP_014091943.1, WP_014255749.1, WP_014357265.1, WP_014601720.1, WP_014788228.1, WP_014835335.1, WP_014966830.1, WP_015394877.1, WP_015526375.1, WP_015756524.1, WP_015769055.1, WP_015864171.1, WP_015906759.1, WP_019416834.1, WP_021623245.1, WP_021654356.1, WP_022172991.1, WP_022302635.1, WP_0223	10 20 30 40 50
--	----------------------------

04353.1, WP_022588389.1, WP_023438295.1, YP_001181168.1, YP_001276204.1, YP_001320008.1, YP_001375294.1, YP_001433367.1, YP_001547832.1, YP_001636534.1, YP_001930858.1, YP_001942513.1, YP_002249829.1, YP_002249954.1, YP_002351072.1, YP_002461947.1, YP_002570895.1, YP_002572053.1, YP_002728803.1, YP_002731103.1, YP_002950003.1, YP_003163698.1, YP_003190431.1, YP_003472780.1, YP_003616548.1, YP_003633518.1, YP_003671006.1, YP_003675825.1, YP_003702677.1, YP_003839472.1, YP_003988873.1, YP_003993557.1, YP_004027471.1, YP_004152214.1, YP_004265690.1, YP_004341507.1, YP_004445257.1, YP_004496524.1, YP_004587623.1, YP_004603183.1, YP_004623912.1, YP_004832235.1, YP_005047111.1, YP_005270557.1, YP_005946606.1, YP_005964502.1, YP_005970332.1, YP_006424381.1, YP_006680968.1, YP_006692468.1, YP_006787540.1, YP_007457822.1, YP_007500036.1, YP_007500528.1, YP_007679670.1, YP_007679884.1, YP_007784190.1, YP_008273810.1, YP_008282081.1, YP_008299753.1, YP_008428017.1, YP_008773535.1, YP_303870.1, および/または YP_698243.1

【0109】

一部の実施態様では、I-A型cas8a2/csx9ポリペプチドは、限定されないが、表7に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【0110】

表7. I-A型cas8a2/csx13ポリペプチドアクセッションナンバー

ACS33798.1, ACV25238.1, ADC69853.1, ADV65298.1, AEH24649.1, AFK22399.1, AFL66344.1, EHR79726.1, Q57830.1, WP_004066420.1, WP_010479713.1, WP_010868141.1, WP_010885009.1, WP_011249406.1, WP_012980762.1, WP_013905706.1, WP_014733925.1, WP_015791971.1, YP_002959662.1, YP_003128738.1, YP_003458589.1, YP_004176780.1, YP_004623921.1, YP_006354474.1, YP_006401919.1, および/または YP_008428007.1

【0111】

一部の実施態様では、I-A型cas5ポリペプチドは、限定されないが、表8に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【0112】

表8. I-A型cas5ポリペプチドアクセッションナンバー

AAB89384.1, AAB98378.1, AAK41635.1, AAK41674.1, AAK42188.1, AAL62628.1, AAL80765.1, ABG65171.1, ABM80500.1, ABN69435.1, ABP50706.1, ABP95303.1, ABU82316.1, ACB07186.1, ACH62180.1, ACL11102.1, ACP34797.1, ACP37659.1, ACP37697.1, ACP45051.1, ACP49135.1, ACP54855.1, ACP54893.1, ACR41523.1, ACS33795.1, ACV25239.1, ACX92458.1, ADB86650.1, ADC66006.1, ADC69852.1, ADG91075.1, ADM27731.1, ADN51066.1, ADT83453.1, ADX81773.1, ADX84849.1, ADY01599.1, AEB95257.1, AEC52734.1, AEE94621.1, AEM38302.1, AET32402.1, AFA39173.1, AFH42056.1, AFK51440.1, AFL66341.1, AFL66901.1, AFN03430.1, AFU57333.1, AFU57334.1, AGJ61863.1, AHC52233.1, BAA30015.1, BAA80223.2, BAB64981.1, BAB67760.1, BAD84641.1, BAJ48045.1, BAJ48055.1, BAJ50845.1, BAN89822.1, CAB49935.1, CAT72675.1, CCC81887.1, CCE70433.1, EDX76563.1, EFL34103.1, EGK04694.1, EHP69910.1, EWG06386.1, G4RJZ2.1, NP_070697.1, NP_126704.1, NP_142843.2, NP_147810.2, NP_247356.1, NP_342845.1, NP_342884.1, NP_343398.1, NP_375872.1, NP_378651.1, NP_558446.1, NP_578370.1, Q57827.1, Q97WW2.1, Q97Y92.1, Q97YC6.1, WP_002364198.1, WP_003992208.1, WP_006100291.1, WP_006844672.1, WP_009070154.1, WP_009988394.1, WP_009991627.1, WP_010479711.1, WP_010729831.1, WP_010866247.1, WP_010868142.1, WP_010869881.1, WP_010879365.1, WP_010885010.1, WP_010923406.1, WP_010977963.1, WP_010980734.1, WP_011007100.1, WP_011011761.1, WP_011249407.1, WP_011583112.1, WP_011821818.1, WP_011838626.1, WP_011900613.1, WP_012021090.1, WP_012123280.1, WP_012309083.1, WP_012608443.1, WP_012710927.1, WP_012710964.1, WP_012717742.1, WP_012718680.1, WP_012966345.1, WP_012980761.1, WP_013129668.1, WP_013303381.1, WP_013336791.1, WP_013466751.1, WP_013604761.1, WP_013737755.1, WP_013749284.1, WP_013776536.1, WP_014025979.1, WP_014127142.1, WP_0142882

30.1, WP_014346690.1, WP_014511987.1, WP_014513745.1, WP_014557205.1, WP_0147376
 90.1, WP_014767242.1, WP_014767797.1, WP_015580743.1, WP_015791972.1, WP_0158589
 07.1, WP_016730681.1, WP_016731906.1, WP_016732169.1, WP_016732175.1, WP_0180336
 23.1, WP_018192944.1, WP_018193690.1, WP_020265384.1, WP_020511164.1, WP_0208640
 70.1, WP_021968299.1, WP_022071463.1, WP_022541099.1, WP_024084610.1, WP_0242653
 00.1, YP_001012845.1, YP_001040343.1, YP_001153358.1, YP_001191227.1, YP_0014357
 23.1, YP_001736869.1, YP_002225090.1, YP_002428469.1, YP_002828957.1, YP_0028289
 95.1, YP_002831442.1, YP_002836973.1, YP_002841057.1, YP_002842900.1, YP_0028429
 38.1, YP_002914191.1, YP_002959659.1, YP_003128739.1, YP_003419020.1, YP_0034362
 81.1, YP_003458588.1, YP_003650027.1, YP_003859611.1, YP_003902117.1, YP_0040706
 76.1, YP_004245101.1, YP_004409741.1, YP_004424738.1, YP_004458919.1, YP_0047805
 54.1, YP_004892965.1, YP_005084654.1, YP_005259780.1, YP_005644059.1, YP_0056449
 87.1, YP_005648063.1, YP_005841508.1, YP_006363578.1, YP_006401916.1, YP_0064024
 76.1, YP_006491722.1, YP_006860990.1, YP_006860991.1, YP_007864863.1, YP_0086037
 56.1, YP_008797475.1, YP_008948135.1, および/または YP_182865.1

10

【0113】

さらに他の実施態様では、I-A型c s a 5ポリペプチドは、限定されないが、表9に
 記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【0114】

表9. I-A型c s a 5ポリペプチドアクセッションナンバー

20

AAB89385.1, AAK41676.1, AAK42186.1, ABB24054.1, ABK78026.1, ABM80502.1, ABN69433
 .1, ABP95305.1, ABR33799.1, ABU82318.1, ACB07184.1, ACI21287.1, ACL11104.1, ACP3
 4795.1, ACP37695.1, ACP45049.1, ACP49137.1, ACP54891.1, ACR41521.1, ACV25241.1,
 ADB86648.1, ADC69850.1, ADX81775.1, ADX84847.1, AEB07988.1, AEB95255.1, AEE94623
 .1, AEE95241.1, AEH24646.1, AEM38381.1, AFK22402.1, AGI51452.1, AGJ61865.1, AHC5
 2235.1, BAA30017.1, BAB67758.1, BAD84643.1, BAE63890.1, BAJ48057.1, BAJ50847.1,
 CAB49937.1, CAQ41128.1, CAT72674.1, CBX31380.1, CCE70435.1, EEK52966.1, EEQ91179
 .1, EGE82524.1, EGL20033.1, EHN78776.1, EHP69908.1, EHR79724.1, ELS34753.1, ENU2
 5210.1, ENV11469.1, ENX58900.1, ENX61893.1, EOR09267.1, EPD82015.1, ESU14071.1,
 EWG06384.1, G4RJZ0.1, NP_070695.1, NP_126706.1, NP_142845.1, NP_342886.1, NP_343
 396.1, NP_378649.1, O28409.1, Q97Y90.1, WP_000270013.1, WP_002746890.1, WP_00276
 4565.1, WP_004066416.1, WP_004652132.1, WP_004801272.1, WP_005202326.1, WP_00532
 3045.1, WP_007388860.1, WP_008426480.1, WP_009070150.1, WP_009625124.1, WP_00967
 1504.1, WP_009990722.1, WP_009991624.1, WP_010479707.1, WP_010868144.1, WP_01087
 9363.1, WP_010885012.1, WP_010923408.1, WP_010923715.1, WP_010980732.1, WP_01124
 9409.1, WP_011357926.1, WP_011821820.1, WP_011838624.1, WP_011968951.1, WP_01202
 1092.1, WP_012123282.1, WP_012309081.1, WP_012546006.1, WP_012608445.1, WP_01271
 0962.1, WP_012713193.1, WP_012715848.1, WP_012717744.1, WP_012718679.1, WP_01298
 0759.1, WP_013482651.1, WP_013705101.1, WP_013737753.1, WP_013776538.1, WP_01377
 9675.1, WP_013905703.1, WP_014026058.1, WP_014511989.1, WP_014513743.1, WP_01473
 3928.1, WP_015791974.1, WP_016162949.1, WP_016729979.1, WP_016731904.1, WP_01803
 3625.1, WP_018192942.1, WP_018193688.1, WP_018541940.1, WP_019324664.1, WP_02026
 5382.1, WP_020265487.1, WP_020268818.1, WP_020269141.1, WP_020864072.1, WP_02105
 2469.1, WP_024084612.1, XP_001825023.2, XP_002259861.1, XP_790100.2, YP_00101284
 7.1, YP_001040341.1, YP_001191229.1, YP_001308755.1, YP_001435725.1, YP_00173686
 7.1, YP_002248920.1, YP_002428471.1, YP_002828993.1, YP_002831440.1, YP_00283697
 1.1, YP_002841059.1, YP_002842936.1, YP_002914189.1, YP_003128741.1, YP_00341901
 8.1, YP_003458586.1, YP_004369169.1, YP_004409739.1, YP_004458921.1, YP_00446206
 3.1, YP_004623918.1, YP_004780633.1, YP_005644989.1, YP_005648061.1, YP_00635447
 7.1, YP_007864865.1, YP_008428011.1, YP_008474533.1, YP_008797477.1, YP_00894813

30

40

50

7.1, YP_182867.1, YP_375097.1, および/または YP_876330.1

【0115】

一部の実施態様では、I-A型cas6aポリペプチドは、限定されないが、GenBankアクセッションナンバーCC39326.1、Q57820.1、Q97Y96.1、および/またはYP_005839101.1を含む。

【0116】

さらなる実施態様では、I-A型cas3'ポリペプチドは、限定されないが、GenBankアクセッションナンバーNP_147808.1、NP_343399.1、および/またはCC81888.1を含む。

【0117】

またさらなる実施態様では、I-A型Cas3''ポリペプチドは、限定されないが、GenBankアクセッションナンバーNP_147807.1、NP_343400.1、および/またはCC81889.1を含む。

【0118】

一部の実施態様では、I-B型cas6bポリペプチドは、限定されないが、GenBankアクセッションナンバーQ8U3R3.1、Q97WV8.1、Q58631.1、YP_003533663.1、YP_002534242.1、および/またはYP_002534249.1を含む。

【0119】

他の実施態様では、I-B型cas8b/csh1ポリペプチドは、限定されないが、表10に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【0120】

表10. I-A型cas8b/csh1ポリペプチドアクセッションナンバー

ACB09368.1, ACV11630.1, ACV48938.1, AEM58842.1, AFK21437.1, AF056172.1, AFZ74575.1, AGB03160.1, AGF96002.1, AGF96003.1, AG061197.1, AGX43472.1, AHB67946.1, AHG05445.1, BAL52721.1, CCK87449.1, CCK90903.1, CCK96290.1, CCK98531.1, CCQ33713.1, EAY30146.1, EDR99204.1, EEP56084.1, EES90449.1, EFH07552.1, EFH15423.1, EHP85065.1, EID43009.1, ELY41482.1, ELY72601.1, ELY83890.1, ELY91754.1, ELY96632.1, ELZ04987.1, ELZ16933.1, ELZ40751.1, ELZ42764.1, ELZ59537.1, ELZ60426.1, ELZ68872.1, ELZ72052.1, ELZ72263.1, ELZ84579.1, ELZ88967.1, ELZ93658.1, ELZ97246.1, ELZ99739.1, EMA18803.1, EMA25147.1, EMA34109.1, EMA56841.1, EMA69343.1, EMT39606.1, ERJ06790.1, ESP86779.1, ETA67346.1, ETI90104.1, GAC90881.1, WP_003377299.1, WP_003380931.1, WP_003413122.1, WP_004046328.1, WP_004060812.1, WP_004064662.1, WP_004971283.1, WP_005533726.1, WP_005576677.1, WP_006165794.1, WP_006168574.1, WP_006601038.1, WP_006648207.1, WP_006653096.1, WP_006673617.1, WP_007188933.1, WP_007736473.1, WP_007982327.1, WP_008094396.1, WP_008164964.1, WP_008320680.1, WP_008324580.1, WP_008444873.1, WP_008452268.1, WP_008524855.1, WP_008572456.1, WP_008847067.1, WP_009887249.1, WP_011099685.1, WP_011222266.1, WP_011722697.1, WP_012310881.1, WP_012660067.1, WP_014030718.1, WP_014555903.1, WP_014863256.1, WP_015763780.1, WP_015789204.1, WP_018129134.1, WP_018258161.1, WP_021373546.1, WP_021403257.1, WP_021412247.1, WP_022615726.1, WP_022746620.1, WP_023396040.1, YP_001739051.1, YP_003130363.1, YP_003178645.1, YP_004785826.1, YP_006351424.1, YP_006540248.1, YP_007179024.1, YP_007249667.1, YP_008142098.1, YP_008377024.1, YP_008675509.1, および/または YP_008874106.1

【0121】

一部の実施態様では、I-B型cas7/csh2ポリペプチドは、限定されないが、表11に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【0122】

表11. I-A型cas7/csh2ポリペプチドアクセッションナンバー

ABR54140.1, ACB09369.1, ACN13664.1, ACV11629.1, ACV48939.1, AEK19972.1, AEM58841

10

20

30

40

50

.1, AFK21438.1, AHB67947.1, AHD18305.1, CCQ33714.1, ERJ06791.1, WP_004046327.1, WP_004060811.1, WP_004082348.1, WP_004966754.1, WP_004971285.1, WP_005533725.1, WP_006168573.1, WP_007188932.1, WP_007982329.1, WP_008164963.1, WP_008320681.1, WP_008324577.1, WP_008524853.1, WP_008572454.1, WP_011032514.1, WP_011222267.1, WP_011972043.1, WP_012310882.1, WP_012660066.1, WP_012662913.1, WP_013999402.1, WP_014030717.1, WP_015763781.1, WP_015789203.1, WP_018258160.1, WP_020220934.1, YP_001322752.1, YP_001739052.1, YP_002534251.1, YP_002601828.1, YP_003130362.1, YP_003178646.1, YP_003533665.1, YP_004742715.1, YP_004785825.1, YP_006351425.1, YP_008377025.1, YP_008874107.1, および/または YP_008991099.1

【 0 1 2 3 】

10

一部の実施態様では、I－B型c a s 5ポリペプチドは、限定されないが、表12に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【 0 1 2 4 】

表12. I－B型c a s 5ポリペプチドアクセッションナンバー

AAB85576.1, AAC06653.1, AAD36863.1, AAM30258.1, AA036023.1, AAR38875.1, AAV44423.1, ABB15084.1, ABE52050.1, ABG03245.1, ABI69104.1, ABI69807.1, ABJ60926.1, ABK14430.1, ABN54398.1, ABO35079.1, ABP65713.1, ABP65962.1, ABR30222.1, ABR54141.1, ABR56648.1, ABS22297.1, ABS51485.1, ABV32774.1, ABX32567.1, ABY93797.1, ACB09370.1, ACI18906.1, ACJ33146.1, ACJ75703.1, ACJ76380.1, ACK41910.1, ACL21951.1, ACL70272.1, ACM22886.1, ACM61724.1, ACN13665.1, ACN98723.1, AC003885.1, ACR79388.1, ACS23234.1, ACS24735.1, ACS90540.1, ACV11628.1, ACV25245.1, ACV38705.1, ACV48940.1, ACV61810.1, ACV63756.1, ACV64956.1, ACX52109.1, ACX77838.1, ACZ43322.1, ADB39857.1, ADC46646.1, ADC69846.1, ADD03494.1, ADE01943.1, ADF51863.1, ADG07364.1, ADG07375.1, ADG13848.1, ADG83329.1, ADH59812.1, ADH61863.1, ADI26431.1, ADI36186.1, ADI61856.1, ADL06864.1, ADL41488.1, ADL43515.1, ADL70072.1, AD035161.1, AD045628.1, ADP74264.1, ADP76109.1, ADQ08186.1, ADQ08235.1, ADQ14922.1, ADQ41856.1, ADQ41963.1, ADQ42006.1, ADQ47253.1, ADQ47299.1, ADR19819.1, ADU51672.1, ADU92812.1, ADU97575.1, ADV78761.1, ADY32338.1, ADY55691.1, AEB69537.1, AEB77226.1, AEE14450.1, AEE90320.1, AEE97376.1, AEF18280.1, AEF19062.1, AEG14078.1, AEG14216.1, AEG46351.1, AEG61211.1, AEH25122.1, AEH47544.1, AEH49390.1, AEH51742.1, AEH54512.1, AEI14613.1, AEJ40709.1, AEK19971.1, AEK72019.1, AEM58840.1, AEM74922.1, AEM74971.1, AEN78297.1, AEP01119.1, AER66005.1, AEV68770.1, AEV69185.1, AEW01076.1, AEW06746.1, AFK07935.1, AFK21439.1, AFK21704.1, AFK85421.1, AFL96011.1, AFM22198.1, AFO56174.1, AFU57333.1, AFV12619.1, AFZ74577.1, AGA59189.1, AGB20226.1, AGC68638.1, AGC68870.1, AGF58566.1, AGG14995.1, AGH93292.1, AGI39650.1, AGI39868.1, AGL00110.1, AGL00360.1, AGL50734.1, AGR27754.1, AGT06852.1, AGY75623.1, AHB67948.1, AHD18306.1, AHF79950.1, AHG05447.1, AHJ12409.1, BAA29240.1, BAI69702.1, BAI70178.1, BAI80034.1, BAI81693.1, CAB05527.1, CAJ69873.1, CBA65392.1, CBE06412.1, CBH26573.1, CBL06453.1, CBL20525.1, CBL28677.1, CBV37093.1, CBV37147.1, CBV37210.1, CCA14225.1, CCC40225.1, CCK87447.1, CCK87792.1, CCK88323.1, CCK90901.1, CCK91258.1, CCK91758.1, CCK94930.1, CCK95461.1, CCK96292.1, CCK98529.1, CCK98870.1, CCK99454.1, CCL02782.1, CCL08295.1, CCL10367.1, CCL11550.1, CCL15413.1, CCL19412.1, CCL23335.1, CCL26733.1, CCL30689.1, CCL34647.1, CCL35213.1, CCL38536.1, CCL39060.1, CCL43259.1, CCL47272.1, CCL50402.1, CCL54352.1, CCL58497.1, CCL61502.1, CCL66040.1, CCL69962.1, CCL73647.1, CCL77343.1, CCL80653.1, CCL81172.1, CCL84107.1, CCL84682.1, CCL88857.1, CCL91964.1, CCL92530.1, CCL96800.1, CCP24803.1, CCQ33715.1, CCZ35983.1, CDC34386.1, CDG37685.1, CDH46485.1, CDI49617.1, CDM67379.1, EAU00173.1, EDU38641.1, EEA85700.1, EEB35642.1, EEB73082.1, EEB76591.1, EEC57350.1, EEG35954.1, EEG37132.1, EEM80237.1, EEM86545.1, EE034258.1, EE038466.1, EE039221.1, EEO43827.1, EEP56330.1, EEQ26091.1, EES49281.1, EES63309.1, EES76423.1,

20

30

40

50

EES90262.1, EES90483.1, EEU11824.1, EEU61362.1, EEV18896.1, EEW20241.1, EEX23202
.1, EFB38349.1, EFB61539.1, EFC90518.1, EFE87454.1, EFG03490.1, EFG27736.1, EFG9
5260.1, EFH05801.1, EFH07554.1, EFH07717.1, EFH15421.1, EFH16150.1, EFH17185.1,
EFH93276.1, EFI68560.1, EFJ68937.1, EFK40166.1, EFK93738.1, EFL54048.1, EFQ22711
.1, EFQ45709.1, EFS01189.1, EFS20743.1, EFS21647.1, EFS24403.2, EFS26650.1, EFS2
8321.1, EFV21399.1, EFW90577.1, EFX83389.1, EGC74256.1, EGC84815.1, EGJ42919.1,
EGL83971.1, EGL83996.1, EGM53068.1, EGN41570.1, EGN64312.1, EGO87701.1, EQQ22908
.1, EQQ80953.1, EQQ80954.1, EGV32623.1, EGY80083.1, EGZ43696.1, EHI55262.1, EHI5
7521.1, EHI79000.1, EHJ01148.1, EHJ25274.1, EHJ27821.1, EHJ35719.1, EHJ36416.1,
EHL03878.1, EHL13042.1, EHL19481.1, EHL79449.1, EHM00796.1, EHM89754.1, EHM91459 10
.1, EHN62646.1, EHO09810.1, EHO40937.1, EHO68882.1, EHO77292.1, EHQ30579.1, EHQ4
5000.1, EHQ46727.1, EID43007.1, EJN53432.1, EJX26016.1, EKA92428.1, EKV43639.1,
ELY41480.1, ELY72599.1, ELY73832.1, ELY83892.1, ELY91752.1, ELZ04989.1, ELZ16931
.1, ELZ59539.1, ELZ60428.1, ELZ71860.1, ELZ72261.1, ELZ89350.1, ELZ97244.1, ELZ9
9741.1, EMA25145.1, EMA34111.1, EPC07705.1, EQB84124.2, EQE01732.1, EQE03339.1,
EQE03948.1, EQE05304.1, EQE07512.1, EQE08412.1, EQE15241.1, EQE18540.1, EQE21462
.1, EQE26379.1, EQE32669.1, EQE38502.1, EQE42083.1, EQE43177.1, EQE44313.1, EQE4
7253.1, EQE53152.1, EQE56671.1, EQE60307.1, EQE60899.1, EQE61751.1, EQE68275.1,
EQE73582.1, EQE77127.1, EQE79062.1, EQE90139.1, EQE90276.1, EQE90964.1, EQE95151
.1, EQF02571.1, EQF02867.1, EQF04763.1, EQF09813.1, EQF13623.1, EQF18498.1, EQF2 20
5384.1, EQF30949.1, EQF36165.1, EQF38901.1, EQF44618.1, EQF48772.1, EQF50396.1,
EQF51993.1, EQF60175.1, EQF60780.1, EQF66131.1, EQF67188.1, EQF68274.1, EQF74295
.1, EQF75097.1, EQF79635.1, EQF86680.1, EQF87551.1, EQF94119.1, EQF94458.1, EQF9
9415.1, EQG00993.1, EQG08939.1, EQG09378.1, EQG17676.1, EQG18642.1, EQG22092.1,
EQG27623.1, EQG31829.1, EQG32967.1, EQG33291.1, EQG39236.1, EQG43179.1, EQG44913
.1, EQG51716.1, EQG55903.1, EQG59371.1, EQG64721.1, EQG67977.1, EQG74365.1, EQG7
7054.1, EQG80757.1, EQG82489.1, EQG90008.1, EQG92006.1, EQG93624.1, EQH01839.1,
EQH02774.1, EQH07310.1, EQH11134.1, EQH17403.1, EQH20919.1, EQH28778.1, EQH34061
.1, EQH34296.1, EQH35981.1, EQH40011.1, EQH47226.1, EQH49250.1, EQH54011.1, EQH5
9206.1, EQH60286.1, EQH63975.1, EQH67919.1, EQH69652.1, EQH74804.1, EQH79337.1, 30
EQH81451.1, EQH88358.1, EQH92873.1, EQH97194.1, EQH98214.1, EQH98657.1, EQI04921
.1, EQI09869.1, EQI17163.1, EQI20937.1, EQI20989.1, EQI27274.1, EQI33531.1, EQI3
7445.1, EQI39861.1, EQI45210.1, EQI50521.1, EQI54642.1, EQI57315.1, EQI58425.1,
EQI64544.1, EQI65626.1, EQI72802.1, EQI77848.1, EQI78279.1, EQI78482.1, EQI85053
.1, EQI90256.1, EQI94963.1, EQI95828.1, EQI99103.1, EQJ05444.1, EQJ06157.1, EQJ0
9401.1, EQJ14706.1, EQJ15344.1, EQJ16768.1, EQJ23077.1, EQJ28979.1, EQJ33651.1,
EQJ34573.1, EQJ39165.1, EQJ44701.1, EQJ45565.1, EQJ55006.1, EQJ55505.1, EQJ57779
.1, EQJ66394.1, EQJ67361.1, EQJ77085.1, EQJ77540.1, EQJ80734.1, EQJ82551.1, EQJ8
7869.1, EQJ89135.1, EQJ89796.1, EQJ94704.1, EQK00393.1, EQK02221.1, EQK04295.1,
EQK11853.1, EQK14515.1, EQK15563.1, EQK16873.1, EQK21904.1, EQK26713.1, EQK27485 40
.1, EQK30841.1, EQK31182.1, EQK32445.1, EQK37615.1, EQK64317.1, EQK68374.1, EQK7
0289.1, EQK72808.1, EQK74231.1, EQK74942.1, EQK80483.1, EQK85815.1, EQK86186.1,
EQK86596.1, EQL07765.1, ERH10110.1, ERJ06792.1, ERM24612.1, ERM26943.1, ERM33457
.1, ERM34409.1, ERM35045.1, ERM45721.1, ERM46920.1, ERM47348.1, ERT39868.1, ERT4
1605.1, ETZ26411.1, EUB15686.1, EUB26806.1, EUB30975.1, EUB36180.1, EUJ23988.1,
EUJ32650.1, EUJ39373.1, EUJ45451.1, NP_142172.1, NP_213256.1, NP_229597.1, NP_27
6215.1, NP_497019.1, NP_632586.1, NP_782086.1, NP_963314.1, WP_000372921.1, WP_0
00643645.1, WP_000643646.1, WP_001276288.1, WP_002090051.1, WP_002097354.1, WP_0
02187918.1, WP_002193569.1, WP_002204284.1, WP_002599337.1, WP_002656857.1, WP_0
02695760.1, WP_002729366.1, WP_002736261.1, WP_002756406.1, WP_002835742.1, WP_0 50

02838002.1, WP_002840022.1, WP_002926177.1, WP_003019326.1, WP_003253164.1, WP_0
03352579.1, WP_003371725.1, WP_003377369.1, WP_003377740.1, WP_003380933.1, WP_0
03383461.1, WP_003393814.1, WP_003413402.1, WP_003416594.1, WP_003422614.1, WP_0
03424503.1, WP_003430916.1, WP_003439785.1, WP_003442545.1, WP_003480768.1, WP_0
03488960.1, WP_003511800.1, WP_003537505.1, WP_003538011.1, WP_003646797.1, WP_0
03650047.1, WP_003651915.1, WP_003693854.1, WP_003728517.1, WP_003745655.1, WP_0
03868742.1, WP_003871404.1, WP_004032886.1, WP_004043128.1, WP_004046326.1, WP_0
04053330.1, WP_004060810.1, WP_004064674.1, WP_004082347.1, WP_004228695.1, WP_0
04399633.1, WP_004454740.1, WP_004628952.1, WP_004804177.1, WP_004814809.1, WP_0
04816081.1, WP_004820504.1, WP_004839794.1, WP_004966755.1, WP_004971286.1, WP_0 10
04972493.1, WP_005041358.1, WP_005345379.1, WP_005348718.1, WP_005533724.1, WP_0
05541006.1, WP_005546401.1, WP_005557131.1, WP_005576674.1, WP_005584763.1, WP_0
05659292.1, WP_005816131.1, WP_005817562.1, WP_005869135.1, WP_005903141.1, WP_0
05910162.1, WP_005917186.1, WP_005937046.1, WP_005948317.1, WP_005957039.1, WP_0
05969641.1, WP_005971580.1, WP_005977421.1, WP_006114886.1, WP_006165797.1, WP_0
06168572.1, WP_006186929.1, WP_006258367.1, WP_006299857.1, WP_006305874.1, WP_0
06320564.1, WP_006441124.1, WP_006521012.1, WP_006523429.1, WP_006565554.1, WP_0
06567721.1, WP_006569796.1, WP_006648205.1, WP_006653094.1, WP_006673619.1, WP_0
06782618.1, WP_006788405.1, WP_006884525.1, WP_006928014.1, WP_007039823.1, WP_0
07043770.1, WP_007044908.1, WP_007188931.1, WP_007220333.1, WP_007286909.1, WP_0 20
07305584.1, WP_007429321.1, WP_007473124.1, WP_007502661.1, WP_007502706.1, WP_0
07736477.1, WP_007982330.1, WP_008094400.1, WP_008118714.1, WP_008164961.1, WP_0
08194420.1, WP_008210714.1, WP_008286679.1, WP_008286997.1, WP_008320682.1, WP_0
08324576.1, WP_008444868.1, WP_008452273.1, WP_008512433.1, WP_008524852.1, WP_0
08538511.1, WP_008565745.1, WP_008572452.1, WP_008576913.1, WP_008694964.1, WP_0
08702877.1, WP_008706837.1, WP_008791536.1, WP_008793026.1, WP_008793806.1, WP_0
08800822.1, WP_008801716.1, WP_008821024.1, WP_008847069.1, WP_008908200.1, WP_0
08910044.1, WP_008976788.1, WP_009005907.1, WP_009056604.1, WP_009171795.1, WP_0
09186589.1, WP_009251670.1, WP_009264825.1, WP_009290820.1, WP_009361658.1, WP_0
09423364.1, WP_009448529.1, WP_009524579.1, WP_009528284.1, WP_009528500.1, WP_0 30
09531618.1, WP_009609715.1, WP_009643649.1, WP_009650627.1, WP_009890657.1, WP_0
09898076.1, WP_009903199.1, WP_010297529.1, WP_010349458.1, WP_010416802.1, WP_0
10478263.1, WP_010539053.1, WP_010680294.1, WP_010747304.1, WP_010876711.1, WP_0
10880194.1, WP_010884280.1, WP_011032513.1, WP_011099683.1, WP_011153017.1, WP_0
11222268.1, WP_011345042.1, WP_011406022.1, WP_011406529.1, WP_011460587.1, WP_0
11499197.1, WP_011563263.1, WP_011591964.1, WP_011641199.1, WP_011641887.1, WP_0
11695827.1, WP_011722695.1, WP_011731898.1, WP_011868533.1, WP_011876919.1, WP_0
11915679.1, WP_011915922.1, WP_011972044.1, WP_011973780.1, WP_011992225.1, WP_0
12002255.1, WP_012056583.1, WP_012094490.1, WP_012108278.1, WP_012209664.1, WP_0
12310883.1, WP_012547538.1, WP_012574445.1, WP_012580096.1, WP_012580506.1, WP_0 40
12582995.1, WP_012636455.1, WP_012660065.1, WP_012662914.1, WP_012674044.1, WP_0
12676124.1, WP_012749051.1, WP_012876353.1, WP_012928368.1, WP_012955597.1, WP_0
1
2963882.1, WP_012964358.1, WP_012980755.1, WP_012984912.1, WP_012996180.1, WP_01
3007282.1, WP_013008930.1, WP_013035118.1, WP_013071006.1, WP_013076647.1, WP_01
3076658.1, WP_013100593.1, WP_013121323.1, WP_013144991.1, WP_013149498.1, WP_01
3150996.1, WP_013179914.1, WP_013274916.1, WP_013289495.1, WP_013291509.1, WP_01
3299028.1, WP_013378496.1, WP_013400577.1, WP_013401699.1, WP_013404324.1, WP_01
3404370.1, WP_013406000.1, WP_013431321.1, WP_013431364.1, WP_013433571.1, WP_01
3433674.1, WP_013433716.1, WP_013452028.1, WP_013495975.1, WP_013522865.1, WP_01 50

3538360.1, WP_013611556.1, WP_013624561.1, WP_013720552.1, WP_013720787.1, WP_01
3756175.1, WP_013777244.1, WP_013781803.1, WP_013789006.1, WP_013821593.1, WP_01
3821731.1, WP_013842963.1, WP_013860398.1, WP_013886103.1, WP_013906178.1, WP_01
3932950.1, WP_013987427.1, WP_013999401.1, WP_014011704.1, WP_014030716.1, WP_01
4043370.1, WP_014043409.1, WP_014097198.1, WP_014121669.1, WP_014162428.1, WP_01
4220988.1, WP_014255349.1, WP_014255747.1, WP_014357263.1, WP_014555905.1, WP_01
4731690.1, WP_014733230.1, WP_014757342.1, WP_014789642.1, WP_014807423.1, WP_01
4863258.1, WP_014958324.1, WP_014966832.1, WP_015017880.1, WP_015051481.1, WP_01
5255924.1, WP_015312651.1, WP_015359322.1, WP_015359550.1, WP_015394875.1, WP_01
5411188.1, WP_015419281.1, WP_015425006.1, WP_015526373.1, WP_015556824.1, WP_01 10
5562678.1, WP_015738986.1, WP_015756526.1, WP_015758448.1, WP_015759626.1, WP_01
5763782.1, WP_015769053.1, WP_015789202.1, WP_015791978.1, WP_015849757.1, WP_01
5864169.1, WP_015868054.1, WP_015908968.1, WP_015919205.1, WP_015944885.1, WP_01
6357733.1, WP_016647300.1, WP_016749617.1, WP_016757943.1, WP_016777739.1, WP_01
6779144.1, WP_016994003.1, WP_017189923.1, WP_017434389.1, WP_017552095.1, WP_01
7554266.1, WP_017810384.1, WP_017826607.1, WP_017859611.1, WP_017873805.1, WP_01
7890209.1, WP_017894954.1, WP_017950341.1, WP_017980957.1, WP_018060553.1, WP_01
8130449.1, WP_018153317.1, WP_018154663.1, WP_018198202.1, WP_018206663.1, WP_01
8212753.1, WP_018258159.1, WP_018336665.1, WP_018449895.1, WP_018590790.1, WP_01
8621541.1, WP_018676647.1, WP_018713222.1, WP_018963747.1, WP_019117053.1, WP_01 20
9118942.1, WP_019279291.1, WP_019416835.1, WP_019419612.1, WP_019540683.1, WP_01
9555032.1, WP_019989965.1, WP_020005376.1, WP_020220935.1, WP_020253928.1, WP_02
0448804.1, WP_020537507.1, WP_020597827.1, WP_020764874.1, WP_020765660.1, WP_02
0774541.1, WP_020807610.1, WP_021107120.1, WP_021253690.1, WP_021269704.1, WP_02
1283464.1, WP_021359474.1, WP_021362775.1, WP_021363719.1, WP_021365608.1, WP_02
1366837.1, WP_021370585.1, WP_021371379.1, WP_021373544.1, WP_021376075.1, WP_02
1376238.1, WP_021377151.1, WP_021377511.1, WP_021385852.1, WP_021397104.1, WP_02
1401513.1, WP_021408544.1, WP_021412493.1, WP_021412801.1, WP_021418533.1, WP_02
1423807.1, WP_021780359.1, WP_021836910.1, WP_021875388.1, WP_021914500.1, WP_02
1941129.1, WP_021988548.1, WP_022048652.1, WP_022070399.1, WP_022070968.1, WP_02 30
2169013.1, WP_022172989.1, WP_022213074.1, WP_022228560.1, WP_022234505.1, WP_02
2298983.1, WP_022302637.1, WP_022343367.1, WP_022431365.1, WP_022477154.1, WP_02
2588387.1, WP_022670961.1, WP_022711582.1, WP_022745992.1, WP_022746618.1, WP_02
2748671.1, WP_022819291.1, WP_022846698.1, WP_022854086.1, WP_022855920.1, WP_02
2856208.1, WP_023037412.1, WP_023039491.1, WP_023039733.1, WP_023438404.1, WP_02
3484747.1, WP_023844484.1, WP_023991513.1, XP_003208052.1, XP_004141494.1, YP_00
1039591.1, YP_001089497.1, YP_001097294.1, YP_001111907.1, YP_001178904.1, YP_00
1179153.1, YP_001305607.1, YP_001322753.1, YP_001325260.1, YP_001375292.1, YP_00
1405996.1, YP_001408163.1, YP_001469838.1, YP_001568890.1, YP_001664133.1, YP_00
1739053.1, YP_002250044.1, YP_002315131.1, YP_002335044.1, YP_002335721.1, YP_00 40
2352524.1, YP_002460387.1, YP_002509267.1, YP_002534252.1, YP_002574497.1, YP_00
2581621.1, YP_002601829.1, YP_002728848.1, YP_002731106.1, YP_002940392.1, YP_00
2948500.1, YP_002950001.1, YP_002994889.1, YP_003128745.1, YP_003130361.1, YP_00
3163696.1, YP_003178647.1, YP_003190433.1, YP_003192379.1, YP_003193579.1, YP_00
3215318.1, YP_003215785.1, YP_003219292.1, YP_003238959.1, YP_003252320.1, YP_00
3324144.1, YP_003388656.1, YP_003423538.1, YP_003432903.1, YP_003433379.1, YP_00
3458582.1, YP_003463661.1, YP_003478056.1, YP_003495790.1, YP_003497449.1, YP_00
3533666.1, YP_003584059.1, YP_003590508.1, YP_003590519.1, YP_003616812.1, YP_00
3641230.1, YP_003671008.1, YP_003675823.1, YP_003677874.1, YP_003707159.1, YP_00
3728008.1, YP_003824487.1, YP_003839474.1, YP_003841501.1, YP_003853156.1, YP_00 50

3877866.1, YP_003958124.1, YP_003988875.1, YP_003990720.1, YP_003993555.1, YP_003993604.1, YP_003995276.1, YP_004025072.1, YP_004025118.1, YP_004027469.1, YP_004027576.1, YP_004027619.1, YP_004051982.1, YP_004102399.1, YP_004130955.1, YP_004152216.1, YP_004185144.1, YP_004252518.1, YP_004265692.1, YP_004385355.1, YP_004385601.1, YP_004437581.1, YP_004459627.1, YP_004464198.1, YP_004471952.1, YP_004515879.1, YP_004516017.1, YP_004546497.1, YP_004569898.1, YP_004587625.1, YP_004589471.1, YP_004603181.1, YP_004624394.1, YP_004660838.1, YP_004720452.1, YP_004742714.1, YP_004761696.1, YP_004785824.1, YP_004799899.1, YP_004799948.1, YP_004832233.1, YP_004859899.1, YP_004932102.1, YP_005010479.1, YP_005046694.1, YP_005047109.1, YP_005258418.1, YP_005270555.1, YP_005511921.1, YP_005839932.1, YP_006199528.1, YP_006199999.1, YP_006347178.1, YP_006351426.1, YP_006353779.1, YP_006391020.1, YP_006425805.1, YP_006444523.1, YP_006540250.1, YP_006761819.1, YP_006860990.1, YP_006921118.1, YP_006932081.1, YP_006950412.1, YP_007179026.1, YP_007214187.1, YP_007270779.1, YP_007299923.1, YP_007373248.1, YP_007373480.1, YP_007457820.1, YP_007489272.1, YP_007500038.1, YP_007647092.1, YP_007679668.1, YP_007679886.1, YP_007784188.1, YP_007827923.1, YP_007835090.1, YP_007943786.1, YP_007944036.1, YP_007978159.1, YP_008285600.1, YP_008377026.1, YP_008406928.1, YP_008698879.1, YP_008773654.1, YP_008874108.1, YP_008915223.1, YP_008991100.1, YP_134129.1, YP_360969.1, YP_398447.1, YP_519003.1, YP_519038.1, YP_565800.1, YP_643057.1, YP_754475.1, YP_755178.1, YP_815364.1, および/または YP_878707.1

【 0 1 2 5 】

一部の実施態様では、I-C型cas5dポリペプチドは、限定されないが、表13に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【 0 1 2 6 】

表13. I-C型cas5dポリペプチドアクセッションナンバー

AAN47887.1, AAS71465.1, AAU93027.1, AAW74125.1, ABA05200.1, ABB24156.1, ABB28271.1, ABB31305.1, ABC21630.1, ABD12699.1, ABE48872.1, ABF32471.1, ABF34436.1, ABF36361.1, ABF38347.1, ABF88231.1, ABM29988.1, ABN07020.1, ABO49538.1, ABP81369.1, ABQ92672.1, ABR47840.1, ABR74645.1, ACA16216.1, ACD60966.1, ACL75831.1, ACM21758.1, ACO79325.1, ACR11997.1, ADD28250.1, ADK85026.1, ADP88372.1, ADX47760.1, ADY55247.1, ADY61451.1, ADY61692.1, ADZ26350.1, AEB11036.1, AEC00930.1, AEE12857.1, AEE17592.1, AEF93427.1, AEG01411.1, AEG34528.1, AEH55427.1, AEI38602.1, AE047325.1, AER01367.1, AER57692.1, AEY65499.1, AFM23519.1, AFM40489.1, AFY70023.1, AGB03721.1, AGC48888.1, AGF80046.1, AGH38686.1, AGK13303.1, AGK17629.1, AHC14003.1, AHC19699.1, AHG83784.1, AHG86670.1, BAE67552.1, BAF39966.1, BAF60174.1, BAG13699.1, BAL68714.1, BAM02852.1, CAI07977.1, CAP54006.1, CBA17364.1, CCF16785.1, CCF67638.1, CCG39875.1, CCI63164.1, CCK83453.1, CC074227.1, CCP41950.1, CCU72640.1, CCU78371.1, CCW39407.1, CCX48117.1, CCX73938.1, CCY00154.1, CCY02819.1, CCY33507.1, CCZ32691.1, CCZ61766.1, CCZ62159.1, CCZ84350.1, CDA15005.1, CDA52082.1, CDA89887.1, CDB26704.1, CDB62743, CDC12997.1, CDC50441.1, CDC62359.1, CDD04553.1, CD D57368.1, CDD59788.1, CDD98974.1, CDE11994.1, CDE46264.1, CDE57765.1, CDF15831.1, CDI43446.1, EAQ36306.1, EAT02164.1, EAW36788.1, EBA01539.1, EDN01971.1, EDN73323.1, EDN76105.1, EDN84715.1, EDP14354.1, EDP25154.1, EDS00205.1, EDS06800.1, EDT45690.1, EDY32905.1, EDY96625.1, EEA82743.1, EEF65984.1, EEF76899.1, EEG30526.1, EEG33494.1, EEG56415.1, EEG71148.1, EEG75123.1, EEG96116.1, EEK17367.1, EEN82611.1, EEO46556.1, EEO62000.1, EEP28832.1, EEP68243.1, EEQ48800.1, EEQ57500.1, EER56004.1, EES74000.1, EET16694.2, EET44432.1, EET62042.1, EEV89051.1, EEX49287.1, EEX75937.1, EEE11080.1, EEZ20539.1, EEZ74756.1, EEZ75907.1, EFA89364.1, EFB90880.1, EFC51247.1, EFC87155.1, EFE11615.1, EFE27918.2, EFF66131.1, EFH21870.1, EFP59912.1, EFR33752.1, EFR34549.1, EFR37025.1, EFR40957.1, EFR44859.1, EFT83495.1

, EFW01200.1, EFW29035.1, EGB18208.1, EGC03292.1, EGC18025.1, EGC88888.1, EGN358
67.1, EGN46214.1, EGV28562.1, EGZ49812.1, EHJ47330.1, EHQ07660.1, EHQ62726.1, EH
Q90704.1, EIA28593.1, EIA30742.1, EIC02345.1, EIG30391.1, EIG54632.1, EIJ33768.1
, EIJ71548.1, EIJ72649.1, EIJ78013.1, EIK41596.1, EIQ00066.1, EIQ82361.1, EIT842
51.1, EIT88137.1, EIW20398.1, EIW25543.1, EIW30558.1, EIW33390.1, EIW37237.1, EI
Y19180.1, EJF40816.1, EJG08368.1, EJJ40220.1, EJN54261.1, EJO19217.1, EJO71191.1
, EJO77909.1, EJP02512.1, EJP15600.1, EJP31579.1, EJP85726.1, EJ26612.1, EJ2516
43.1, EJ27343.1, EJ280197.1, EJS99959.1, EJU16729.1, EJU25585.1, EJV73300.1, EJ
W17219.1, EKD25943.1, EKE30555.1, EKE43331.1, EKF36597.1, EKM99102.1, EKN16809.1
, EKN28426.1, EKN66244.1, EKN88372.1, EKN97010.1, EKO05463.1, EKO14413.1, EKO244 10
96.1, EKO52394.1, EKO59410.1, EKO69592.1, EKO85513.1, EKO94714.1, EKP04538.1, EK
P23618.1, EKP78025.1, EKP85221.1, EKP95534.1, EKQ39148.1, EKQ47929.1, EKQ85360.1
, EKR06490.1, EKR19532.1, EKR25214.1, EKR36497.1, EKR44692.1, EKR54130.1, EKR746
68.1, EKR81621.1, EKT63594.1, EKV24260.1, EKV70788.1, EKV87705.1, EKX89481.1, EK
X93849.1, EKX95308.1, EKY02929.1, ELK39519.1, ELQ17187.1, ELR65960.1, EMB53450.1
, EMB56302.1, EMB59747.1, EMB80077.1, EMB82084.1, EMB86593.1, EMB91875.1, EMB920
64.1, EMB98504.1, EMC28293.1, EMC29746.1, EMC55689.1, EMC60782.1, EME03979.1, EM
F35391.1, EMF42537.1, EMF73168.1, EMG11434.1, EMG19652.1, EMI28181.1, EMI63036.1
, EMI71643.1, EMJ34610.1, EMJ52878.1, EMJ58561.1, EMJ63192.1, EMJ69822.1, EMJ724
72.1, EMJ80487.1, EMJ91108.1, EMK06063.1, EMK07518.1, EMK16097.1, EMK18463.1, EM 20
K26085.1, EMM84360.1, EMM90741.1, EMM95783.1, EMM98819.1, EMN05664.1, EMN10273.1
, EMN27475.1, EMN31752.1, EMN36998.1, EMN40224.1, EMN50554.1, EMN52177.1, EMN646
64.1, EMN64895.1, EMN71239.1, EMN74221.1, EMN81741.1, EMN86854.1, EMN94812.1, EM
N98288.1, EMO03582.1, EMO16704.1, EMO29549.1, EMO34946.1, EMO42449.1, EMO51779.1
, EMO65720.1, EMO77648.1, EMO79157.1, EMO89088.1, EMO95187.1, EMP06745.1, EMP591
58.1, EMP62865.1, EMS72177.1, EMS78533.1, EMS83941.1, EMS85265.1, EMY05817.1, EM
Y23092.1, EMY55686.1, EMZ33824.1, ENO72457.1, ENO77317.1, ENO81519.1, ENO88271.1
, ENZ10232.1, ENZ16947.1, ENZ39043.1, ENZ43232.1, ENZ45620.1, ENZ47416.1, ENZ541
59.1, ENZ69350.1, EOA56068.1, EOH98199.1, EOO33053.1, EOP18423.1, EOP32138.1, EO
P44811.1, EOP55656.1, EOP60321.1, EOP87876.1, EOQ36053.1, EOS00147.1, EOS28523.1 30
, EOS50042.1, EOS54453.1, EOS63279.1, EOS64688.1, EOS73779.1, EOS81387.1, EOT597
12.1, EPD37767.1, EPD56031.1, EPD62541.1, EPD77060.1, EPE60577.1, EPE83066.1, EP
F25861.1, EPG50259.1, EPL64359.1, EPP16776.1, EPP17871.1, EPT71507.1, EPT84064.1
, EPU02094.1, EPU03828.1, EPU52082.1, EPU54910.1, EPU81442.1, EPU87008.1, EPU942
08.1, EPU97405.1, EPV01336.1, EPV02195.1, EPV09631.1, EPV18668.1, EPV22733.1, EP
V25619.1, EPV40784.1, EPV50545.1, EPV51910.1, EPV55807.1, EPV62103.1, EPV65175.1
, EPV98861.1, EPW00870.1, EPW07126.1, EPW16761.1, EPW44453.1, EPW59772.1, EPW650
49.1, EPW65528.1, EPW80674.1, EPW81318.1, EPW82924.1, EPW86859.1, EPX25333.1, EP
X29203.1, EPY00286.1, EPZ01875.1, EPZ27872.1, EPZ29478.1, EPZ29867.1, EPZ46610.1
, EQA71137.1, EQA92571.1, ERF77711.1, ERH28583.1, ERH28850.1, ERH97080.1, ERI042 40
67.1, ERI61373.1, ERI68386.1, ERJ00271.1, ERJ69593.1, ERJ89572.1, ERJ93149.1, ER
K03389.1, ERK56583.1, ERK64508.1, ERK89621.1, ERL04025.1, ERL17229.1, ERP31666.1
, ERP96324.1, ERS87977.1, ERV42109.1, ERV60145.1, ERY77980.1, ESA51291.1, ESQ154
34.1, EST51947.1, ESU95723.1, ETA80090.1, ETD20913.1, ETE90141.1, ETI70720.1, GA
B60573.1, GAC40772.1, GAD39350.1, GAE10003.1, NP_710869.1, WP_000448696.1, WP_00
2270820.1, WP_002284930.1, WP_003680283.1, WP_004260232.1, WP_004448864.1, WP_00
4757770.1, WP_005487698.1, WP_006966953.1, WP_007465278.1, WP_008224256.1, WP_00
9605936.1, WP_009729418.1, WP_009784757.1, WP_010259997.1, WP_010543173.1, WP_01
1257746.1, WP_011315193.1, WP_011388584.1, WP_011556938.1, WP_011743510.1, WP_01
1745279.1, WP_011787403.1, WP_011914754.1, WP_011959009.1, WP_012033149.1, WP_01 50

2062878.1, WP_012073022.1, WP_012222310.1, WP_012331626.1, WP_014436072.1, WP_015164989.1, WP_015286683.1, WP_015405728.1, WP_015432824.1, WP_015487358.1, WP_015924973.1, WP_016217545.1, WP_016229737.1, WP_016271358.1, WP_016293318.1, WP_016309858.1, WP_016313870.1, WP_016314947.1, WP_016323949.1, WP_016439663.1, WP_016441069.1, WP_016453851.1, WP_016478058.1, WP_016480397.1, WP_017690352.1, WP_018887427.1, WP_018916770.1, WP_019604447.1, WP_021495565.1, WP_021615274.1, WP_021615581.1, WP_021625750.1, WP_021631528.1, WP_021636852.1, WP_021659784.1, WP_021666376.1, WP_021685844.1, WP_021687360.1, WP_021774882.1, WP_021932607.1, WP_022180174.1, WP_023389231.1, WP_023411381.1, WP_023967437.1, WP_023988272.1, YP_001030287.1, YP_001174211.1, YP_001212543.1, YP_001278622.1, YP_001319499.1, YP_001344580.1, YP_001600359.1, YP_001768650.1, YP_001915498.1, YP_002018512.1, YP_002505811.1, YP_002538859.1, YP_002800300.1, YP_002828.1, YP_003074489.1, YP_003377358.1, YP_003507270.1, YP_003807620.1, YP_004236327.1, YP_004265248.1, YP_004271473.1, YP_004271714.1, YP_004294512.1, YP_004367146.1, YP_004414389.1, YP_004440723.1, YP_004442025.1, YP_004496339.1, YP_004513910.1, YP_004673775.1, YP_004931733.1, YP_005147304.1, YP_005444749.1, YP_005641655.1, YP_005704010.1, YP_005987350.1, YP_006047122.1, YP_006250657.1, YP_006720033.1, YP_007102451.1, YP_007250228.1, YP_007364572.1, YP_007469699.1, YP_007548477.1, YP_007682877.1, YP_007894110.1, YP_007899159.1, YP_008086287.1, YP_008911632.1, YP_088180.1, YP_113169.1, YP_199510.1, YP_318552.1, YP_375199.1, YP_379314.1, YP_425917.1, YP_434017.1, YP_449826.1, YP_482428.1, YP_525132.1, YP_544713.1, YP_635132.1, YP_910048.1, YP_911887.1, および/または YP_961176.1

【 0 1 2 7 】

一部の実施態様では、I-C型c a s 8 c / c s d 1ポリペプチドは、限定されないが、表14に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【 0 1 2 8 】

表14. I-C型c a s 8 c / c s d 1ポリペプチドアクセッションナンバー

ABA05199.1, ABB24157.1, ABB28270.1, ABB31306.1, ABC18826.1, ABC21631.1, ABD12700.1, ABD71602.1, ABE48873.1, ABF44540.1, ABF90712.1, ABI59275.1, ABI67812.1, ABK46006.1, ABL65462.1, ABM29987.1, ABN07019.1, ABO49539.1, ABP37314.1, ABQ92671.1, ABR47841.1, ABR74646.1, ACA16217.1, ACB33428.1, ACB59636.1, ACD60967.1, ACE84720.1, ACF43896.1, ACG61922.1, ACI51408.1, ACL08916.1, ACM01819.1, ACM21757.1, AC032176.1, ACO79324.1, ACR12476.1, ACS96760.1, ACV55941.1, ACV64359.1, ACV76426.1, ACX95670.1, ADB10233.1, ADB47146.1, ADD28249.1, ADD43241.1, ADE15051.1, ADE85054.1, ADG82737.1, ADH65195.1, ADI02309.1, ADI14779.1, ADK80204.1, ADK85027.1, ADO43028.1, ADP70486.1, ADP88373.1, ADU21656.1, ADU26220.1, ADU44692.1, ADV45013.1, ADW17643.1, ADX47761.1, ADY55248.1, ADY61450.1, ADY61691.1, ADZ26349.1, AEB11037.1, AEC00929.1, AEE12858.1, AEE17591.1, AEF28113.1, AEF93428.1, AEG01412.1, AEG34529.1, AEG59677.1, AEH52451.1, AEH55428.1, AEI38601.1, AEI64170.1, AEJ20057.1, AEM41208.1, AEN97652.1, AEO47326.1, AEP00022.1, AER57693.1, AET67442.1, AEV30965.1, AEY65500.1, AFI86060.1, AFI87838.1, AFK56997.1, AFM23520.1, AFM40490.1, AFU17710.1, AFY70024.1, AFY93137.1, AFY97160.1, AGA59292.1, AGB03720.1, AGB28831.1, AGC48887.1, AGF80045.1, AGG05730.1, AGH38687.1, AGH40905.1, AGI32649.1, AGI35531.1, AGK06311.1, AGK13351.1, AGK17701.1, AGL03421.1, AGQ24918.1, AGQ37969.1, AGQ40483.1, AGR74823.1, AGS46823.1, AHB48174.1, AHF04637.1, AHG75933.1, AHG77943.1, AHG79312.1, AHG81512.1, AHG83783.1, AHG86052.1, AHG86671.1, AHJ19773.1, BAG13700.1, BAK19890.1, BAK56463.1, BAK66415.1, BAK79792.1, BAK81139.1, BAL68715.1, BAN13313.1, BAN59902.1, CBK76220.1, CBK91609.1, CBK92830.1, CBK99509.1, CBL17827.1, CBL34516.1, CCE23846.1, CCF67637.1, CCG39876.1, CCI63163.1, CCQ74034.1, CCQ93019.1, CCU78373.1, CCW39408.1, CCY14613.1, CCY86584.1, CCZ32692.1, CCZ61765.1, CCZ8

4351.1, CDA52083.1, CDA72500.1, CDB26703.1, CDB62744.1, CDC38727.1, CDC50442.1, CDD54040.1, CDD59789.1, CDE06406.1, CDE11995.1, CDE34088.1, CDE46265.1, CDF23237.1, CDI43445.1, EDN01972.1, EDN76104.1, EDN84716.1, EDP25155.1, EDS00206.1, EDS06799.1, EDT45691.1, EDY32906.1, EDY84711.1, EDY96624.1, EEA82742.1, EEF66037.1, EEF76900.1, EEG30525.1, EEG33493.1, EEG56416.1, EEG71147.1, EEG75122.1, EEG96117.1, EEK17397.1, EEN82623.1, EEO46555.1, EEO62001.1, EEP28831.1, EEP68242.1, EEQ48799.1, EEQ57499.1, EER55952.1, EES74001.1, EET16693.1, EET44433.1, EET62043.1, EEV89052.1, EEX49286.1, EEX75938.1, EEZ20540.1, EEZ75908.1, EFA89355.1, EFB90881.1, EFC51246.1, EFC87154.1, EFC91098.1, EFE11614.1, EFE27917.1, EFE93114.1, EFF66130.1, EFH21871.1, EFI35152.1, EFR33734.1, EFR34562.1, EFR36958.1, EFR40986.1, 10
EFR44838.1, EFT83496.1, EFV01199.1, EFW29036.1, EGB16323.1, EGB18207.1, EGB94719.1, EGC03294.1, EGC18024.1, EGC76280.1, EGC88882.1, EGD49242.1, EGJ10201.1, EGN46212.1, EGO64861.1, EGQ14153.1, EGQ77215.1, EGT75761.1, EGT79805.1, EGT80245.1, EGT82116.1, EGV28563.1, EGV37140.1, EGV37199.1, EGW49962.1, EGW53125.1, EGX28856.1, EGX72598.1, EGY32747.1, EGY34069.1, EGY34246.1, EGY35532.1, EGY35533.1, EGY37221.1, EGY37222.1, EGY38194.1, EGY38195.1, EGY38196.1, EGY39514.1, EGY39515.1, EGY39871.1, EGY41443.1, EGY43833.1, EGY43834.1, EGY46702.1, EGY53774.1, EGY61571.1, EGY70644.1, EGY70863.1, EGY70864.1, EGZ44570.1, EGZ49813.1, EHB62323.1, EHB89139.1, EHE98230.1, EHF02460.1, EHG19004.1, EHG22081.1, EHG23346.1, EHG32769.1, 20
EHJ47329.1, EHK89719.1, EHM10679.1, EHM13739.1, EHM50511.1, EHM53517.1, EHO85750.1, EHP86556.1, EHQ07661.1, EHQ90703.1, EIA21871.1, EIA23998.1, EIA23999.1, EIA26371.1, EIA26756.1, EIA28592.1, EIA30743.1, EIC02344.1, EIC21113.1, EIG54631.1, EIJ33767.1, EIL98038.1, EIM57402.1, EIQ00067.1, EIT88136.1, EIW20397.1, EIW25544.1, EIW30557.1, EIW33391.1, EIW37238.1, EJG08367.1, EJJ40221.1, EKD25944.1, EKD37960.1, EKD69492.1, EKD96705.1, EKM99103.1, EKP95535.1, EKV24259.1, EKX89480.1, EKX93848.1, EKX94125.1, EKX95307.1, EKY02930.1, ELQ17186.1, ELR65961.1, ELT53857.1, ELT54756.1, ELT58107.1, ELT59489.1, EME03980.1, EMI28182.1, EMS72167.1, EPE60583.1, EPL64358.1, EPR34125.1, EPR43457.1, EPT71506.1, EPU52081.1, EPU54909.1, EPU81441.1, EPU87009.1, EPU94207.1, EPU97404.1, EPV01335.1, EPV02196.1, EPV09632.1, EPV18667.1, EPV22732.1, EPV25620.1, EPV35742.1, EPV40783.1, EPV50546.1, EPV5 30
1909.1, EPV55808.1, EPV65176.1, EPV98862.1, EPW00871.1, EPW07125.1, EPW16760.1, EPW44452.1, EPW59771.1, EPW65048.1, EPW65529.1, EPW80673.1, EPW82925.1, EPW86858.1, EPX25332.1, EPX29204.1, EPY00287.1, EPZ01876.1, EPZ27871.1, EPZ29477.1, EPZ29868.1, EQA92570.1, ERH28584.1, ERH28851.1, ERI04266.1, ERI61374.1, ERI68076.1, ERI68387.1, ERI74757.1, ERJ00272.1, ERJ69594.1, ERJ89573.1, ERJ93148.1, ERK56584.1, ERK64509.1, ERK89620.1, ERL04024.1, ESR08823.1, ETA80089.1, ETD02079.1, ETD77753.1, ETD86666.1, ETE54111.1, EWS78075.1, GAF23122.1, WP_000345443.1, WP_000345444.1, WP_002568438.1, WP_002595865.1, WP_002606245.1, WP_002703148.1, WP_002707716.1, WP_002725660.1, WP_002773709.1, WP_002849082.1, WP_002930618.1, WP_002989033.1, WP_003044513.1, WP_003051949.1, WP_003062221.1, WP_003465420.1, WP_003680670.1, WP_003685597.1, WP_003708651.1, WP_003713924.1, WP_003744750.1, WP_003746232.1, WP_003754490.1, WP_003758690.1, WP_003762755.1, WP_003777776.1, WP_003781698.1, WP_003797746.1, WP_004040744.1, WP_004093890.1, WP_004284051.1, WP_004285513.1, WP_004331271.1, WP_004333880.1, WP_004397038.1, WP_004513242.1, WP_004520755.1, WP_004612294.1, WP_004617478.1, WP_004625421.1, WP_004826227.1, WP_004853850.1, WP_005487699.1, WP_005540295.1, WP_005540298.1, WP_005540835.1, WP_005550134.1, WP_005552081.1, WP_005552083.1, WP_005555120.1, WP_005556489.1, WP_005557287.1, WP_005563370.1, WP_005563372.1, WP_005563373.1, WP_005565164.1, WP_005565917.1, WP_005567427.1, WP_005578608.1, WP_005579127.1, WP_005582661.1, WP_005586615.1, WP_005587225.1, WP_005610783.1, WP_005626995.1, WP_005635205.1, WP_00563 40
50

6526.1, WP_005642817.1, WP_005646984.1, WP_005660279.1, WP_005702613.1, WP_00570
3627.1, WP_005759025.1, WP_005806400.1, WP_005820512.1, WP_005846119.1, WP_00585
6772.1, WP_005927103.1, WP_005955348.1, WP_006116165.1, WP_006194036.1, WP_00624
8108.1, WP_006250670.1, WP_006252735.1, WP_006253508.1, WP_006269870.1, WP_00630
6919.1, WP_006521533.1, WP_006599002.1, WP_006689561.1, WP_006693577.1, WP_00669
5539.1, WP_006786410.1, WP_006860504.1, WP_006872858.1, WP_006903556.1, WP_00698
6820.1, WP_007042344.1, WP_007363024.1, WP_007364828.1, WP_007439947.1, WP_00743
9948.1, WP_007465280.1, WP_007489325.1, WP_007524562.1, WP_007708673.1, WP_00778
5240.1, WP_007863415.1, WP_007892671.1, WP_007931218.1, WP_008104116.1, WP_00838
7836.1, WP_008398233.1, WP_008437583.1, WP_008494662.1, WP_008519402.1, WP_00852 10
3302.1, WP_008664695.1, WP_008687427.1, WP_008816402.1, WP_008870466.1, WP_00897
4804.1, WP_008979465.1, WP_009002351.1, WP_009109519.1, WP_009117236.1, WP_00911
7700.1, WP_009151516.1, WP_009164689.1, WP_009180733.1, WP_009213700.1, WP_00924
5301.1, WP_009255682.1, WP_009257010.1, WP_009278655.1, WP_009303812.1, WP_00931
1471.1, WP_009350456.1, WP_009427626.1, WP_009437516.1, WP_009438895.1, WP_00944
1727.1, WP_009605933.1, WP_009646998.1, WP_009657051.1, WP_009658389.1, WP_00966
6494.1, WP_009796705.1, WP_009856766.1, WP_009880809.1, WP_009984821.1, WP_01024
5161.1, WP_010259993.1, WP_010372414.1, WP_010381903.1, WP_010543172.1, WP_01060
3693.1, WP_010621278.1, WP_010626368.1, WP_010922511.1, WP_010932805.1, WP_01095
9997.1, WP_011052556.1, WP_011074659.1, WP_011134781.1, WP_011174430.1, WP_01117 20
6708.1, WP_011200164.1, WP_011257745.1, WP_011284986.1, WP_011285646.1, WP_01131
5192.1, WP_011358029.1, WP_011362035.1, WP_011388585.1, WP_011392033.1, WP_01139
6662.1, WP_011478970.1, WP_011528830.1, WP_011529386.1, WP_011556937.1, WP_01163
4098.1, WP_011715062.1, WP_011743508.1, WP_011743509.1, WP_011745278.1, WP_01178
7404.1, WP_011877368.1, WP_011890537.1, WP_011914755.1, WP_011959008.1, WP_01206
2879.1, WP_012073023.1, WP_012222309.1, WP_012331627.1, WP_012346190.1, WP_01250
8383.1, WP_012515198.1, WP_012553887.1, WP_012560835.1, WP_012613091.1, WP_01267
8341.1, WP_012701708.1, WP_012743317.1, WP_012771280.1, WP_012817718.1, WP_01282
3706.1, WP_012917358.1, WP_012938135.1, WP_013013751.1, WP_013032917.1, WP_01306
7033.1, WP_013120747.1, WP_013159709.1, WP_013175711.1, WP_013178147.1, WP_01325 30
3668.1, WP_013258480.1, WP_013300568.1, WP_013384679.1, WP_013418890.1, WP_01344
8701.1, WP_013484590.1, WP_013497833.1, WP_013502809.1, WP_013548600.1, WP_01355
9648.1, WP_013596237.1, WP_013624119.1, WP_013630167.1, WP_013647393.1, WP_01370
3092.1, WP_013759293.1, WP_013760347.1, WP_013809681.1, WP_013819641.1, WP_01384
1448.1, WP_013858350.1, WP_013902815.1, WP_013903479.1, WP_013937331.1, WP_01394
5609.1, WP_013969347.1, WP_014017910.1, WP_014076066.1, WP_014080658.1, WP_01409
4599.1, WP_014096166.1, WP_014161866.1, WP_014184259.1, WP_014271804.1, WP_01431
2879.1, WP_014323747.1, WP_014511147.1, WP_014612477.1, WP_014677805.1, WP_01470
2219.1, WP_014702545.1, WP_014747986.1, WP_014826497.1, WP_015164990.1, WP_01535
3140.1, WP_015405727.1, WP_015406748.1, WP_015423228.1, WP_015432825.1, WP_01545 40
0165.1, WP_015484658.1, WP_015517329.1, WP_015558733.1, WP_015565151.1, WP_01556
7095.1, WP_015572965.1, WP_015724184.1, WP_015759046.1, WP_015818588.1, WP_01586
0138.1, WP_015895951.1, WP_015921089.1, WP_016480398.1, WP_016510768.1, WP_01668
7509.1, WP_017113403.1, WP_017116852.1, WP_017117513.1, WP_017119023.1, WP_01736
4194.1, WP_017551361.1, WP_017647433.1, WP_017907376.1, WP_018305950.1, WP_01836
6929.1, WP_018465584.1, WP_018652891.1, WP_019273185.1, WP_019314884.1, WP_01970
3287.1, WP_019802801.1, WP_019802802.1, WP_020880188.1, WP_020886853.1, WP_02113
3647.1, WP_021615275.1, WP_021615582.1, WP_021625749.1, WP_021631529.1, WP_02163
6853.1, WP_021637096.1, WP_021640899.1, WP_021659785.1, WP_021666377.1, WP_02168
5845.1, WP_021687359.1, WP_021751294.1, WP_021774881.1, WP_021906521.1, WP_02200 50

9885.1, WP_022033203.1, WP_022049339.1, WP_022108014.1, WP_022127777.1, WP_022177038.1, WP_022202383.1, WP_022264214.1, WP_022272155.1, WP_022356883.1, WP_022363356.1, WP_022402825.1, WP_022410982.1, WP_022427821.1, WP_022445691.1, WP_022512574.1, WP_022654264.1, WP_022656791.1, WP_022681041.1, WP_023389232.1, WP_023514069.1, WP_023786786.1, WP_023921140.1, WP_024105343.1, WP_024108605.1, WP_024109
 517.1, YP_001112364.1, YP_001130816.1, YP_001174212.1, YP_001278621.1, YP_001319500.1, YP_001344581.1, YP_001768651.1, YP_001790193.1, YP_001812653.1, YP_001915499.1, YP_001956161.1, YP_001982916.1, YP_002018513.1, YP_002122935.1, YP_002276023.1, YP_002436384.1, YP_002526320.1, YP_002538858.1, YP_002753896.1, YP_002800299.1, YP_003006847.1, YP_003074488.1, YP_003182330.1, YP_003192982.1, YP_003227010.1, YP_003262717.1, YP_003361057.1, YP_003398461.1, YP_003507269.1, YP_003512334.1, YP_003527438.1, YP_003577461.1, YP_003640638.1, YP_003686703.1, YP_003702874.1, YP_003705322.1, YP_003802798.1, YP_003807621.1, YP_003964328.1, YP_004011585.1, YP_004090951.1, YP_004104290.1, YP_004109425.1, YP_004162599.1, YP_004194934.1, YP_004236328.1, YP_004265249.1, YP_004271472.1, YP_004271713.1, YP_004294511.1, YP_004367147.1, YP_004414388.1, YP_004440722.1, YP_004442026.1, YP_004496340.1, YP_004513911.1, YP_004544963.1, YP_004567837.1, YP_004665248.1, YP_004673774.1, YP_004698565.1, YP_004771205.1, YP_004834872.1, YP_004839584.1, YP_004857065.1, YP_004858802.1, YP_004917438.1, YP_004931734.1, YP_004969957.1, YP_005053777.1, YP_005063975.1, YP_005147305.1, YP_005169126.1, YP_005641656.1, YP_005668368.1, YP_005704011.1, YP_005795204.1, YP_006047123.1, YP_006250658.1, YP_006285892.1, YP_006287670.1, YP_006373979.1, YP_006445784.1, YP_006465822.1, YP_006720034.1, YP_006815949.1, YP_006905221.1, YP_007096664.1, YP_007102452.1, YP_007214290.1, YP_007250227.1, YP_007296337.1, YP_007318535.1, YP_007364571.1, YP_007469698.1, YP_007483072.1, YP_007548478.1, YP_007593345.1, YP_007666157.1, YP_007669039.1, YP_007773723.1, YP_007829835.1, YP_007837793.1, YP_007840045.1, YP_007841640.1, YP_007848218.1, YP_007881808.1, YP_007894109.1, YP_007899158.1, YP_007947097.1, YP_008086288.1, YP_008145544.1, YP_008219474.1, YP_008221969.1, YP_008233396.1, YP_008338545.1, YP_008866150.1, YP_009171.1, YP_113168.1, YP_318551.1, YP_375200.1, YP_379313.1, YP_425918.1, YP_429369.1, YP_525133.1, YP_544714.1, YP_603709.1, YP_635131.1, YP_747240.1, YP_867412.1, YP_910046.1, YP_910047.1, YP_911886.1, および/または YP_961175.1

【 0 1 2 9 】

一部の実施態様では、I－C型c a s 7 / c s d 2 ポリペプチドは、限定されないが、表 1 5 に記載の G e n B a n k アクセションナンバーを含む。

【 0 1 3 0 】

表 1 5 . I－C型c a s 7 / c s d 2 ポリペプチドアクセションナンバー

ABA05198.1, ABB24158.1, ABB28269.1, ABB31307.1, ABC18825.1, ABC21632.1, ABD12701.1, ABD71603.1, ABF44539.1, ABI59274.1, ABI67813.1, ABK46007.1, ABM29986.1, ABNO7018.1, ABO49540.1, ABP37315.1, ABQ92670.1, ABR47842.1, ABR74647.1, ACB33427.1, ACB59637.1, ACD60968.1, ACE85492.1, ACG61923.1, AGI51409.1, ACL08917.1, ACL20219.1, ACM21756.1, ACO79323.1, ACR11071.1, ACS96761.1, ACV55940.1, ACV64358.1, ACV76427.1, ACX95669.1, ADB47147.1, ADD28248.1, ADD43240.1, ADE15052.1, ADG82736.1, ADH65194.1, ADI02308.1, ADI14780.1, ADK80205.1, ADK85028.1, ADN01352.1, ADO43029.1, ADP88374.1, ADU21657.1, ADU26219.1, ADU44693.1, ADV45012.1, ADW17644.1, ADX47762.1, ADY55249.1, ADY61449.1, ADY61690.1, ADZ26348.1, AEA19527.1, AEA19528.1, AEA19529.1, AEA19530.1, AEA19531.1, AEA19532.1, AEC00928.1, AEE12859.1, AEE17590.1, AEF93429.1, AEG01413.1, AEG59678.1, AEH55429.1, AEI38600.1, AEJ20056.1, AEM41209.1, AEN97651.1, AEO47327.1, AEP00021.1, AER57694.1, AET67443.1, AEV30966.1,

AEW77431.1, AEY65501.1, AFI86059.1, AFI87839.1, AFM23521.1, AFM40491.1, AFU17709
.1, AFV38402.1, AFV71911.1, AFY70025.1, AFY93136.1, AGA59293.1, AGB03719.1, AGB2
8832.1, AGF80044.1, AGH38688.1, AGK06312.1, AGK13352.1, AGK17702.1, AGK70468.1,
AGL03420.1, AGS46824.1, AHB48173.1, AHG79313.1, AHG81511.1, AHG83782.1, AHG86672
.1, BAG13701.1, BAK19891.1, BAK56464.1, BAK66416.1, BAL68716.1, BAN13314.1, CBA1
7366.1, CBK76221.1, CBK91610.1, CBK92829.1, CBK99510.1, CBL17828.1, CBL19923.1,
CBL34517.1, CCE23038.1, CCE23845.1, CCG39877.1, CCH29339.1, CCH68439.1, CCI63162
.1, CCQ74035.1, CCQ75831.1, CCQ78091.1, CCQ93018.1, CCU72638.1, CCU78374.1, CCW3
9409.1, CCW41577.1, CCX50886.1, CCY14614.1, CCY42897.1, CCZ62161.1, CDA15003.1,
CDA52084.1, CDA72501.1, CDB26702.1, CDB29308.1, CDB98427.1, CDC38734.1, CDC50443 10
.1, CDC67800.1, CDD54041.1, CDD59790.1, CDD98976.1, CDE06407.1, CDE11996.1, CDE3
4087.1, CDE80446.1, CDF15829.1, CDF27765.1, EDY82084.1, EEG33491.1, EEL61422.1,
EEL61569.1, EEL61570.1, EEL61625.1, EEM13962.1, EEM56162.1, EEV24884.1, EEV89053
.1, EFB90882.1, EFC91099.1, EFI35153.1, EFV34597.1, EGA91855.1, EGA93920.1, EGB1
6324.1, EGB94720.1, EGC76281.1, EGD26423.1, EGD49243.1, EGE48067.1, EGJ10200.1,
EGJ38118.1, EGK58601.1, EGN35864.1, EGT75762.1, EGT79804.1, EGT80243.1, EGV28564
.1, EGV37198.1, EGW49963.1, EGW53124.1, EGX28855.1, EGX72599.1, EGY31355.1, EGY3
2746.1, EGY34247.1, EGY35534.1, EGY38197.1, EGY39516.1, EGY39870.1, EGY41444.1,
EGY43831.1, EGY43832.1, EGY46703.1, EGY61572.1, EGY70645.1, EGY70862.1, EGZ49814
.1, EHB62324.1, EHF02461.1, EHG19005.1, EHG23345.1, EHK89720.1, EHK89932.1, EHM1 20
0678.1, EHM13738.1, EHO85751.1, EHP86557.1, EHQ07662.1, EHQ90702.1, EIA23997.1,
EIA26370.1, EIA26757.1, EIA28591.1, EIA30744.1, EIC02343.1, EIC21112.1, EIG54630
.1, EIJ33766.1, EIL98037.1, EIM57403.1, EIQ00068.1, EIT84253.1, EIW20396.1, EIW2
5545.1, EIW30556.1, EIW33392.1, EIW37239.1, EJG08366.1, EJL40222.1, EJS99961.1,
EJW17221.1, EKD37966.1, EKE30553.1, EKF36599.1, EKM99104.1, EKP95536.1, EKT63592
.1, ELK39521.1, ELQ17185.1, ELR65962.1, ELT58108.1, ELT59490.1, EMB14047.1, EME0
3981.1, EMI28183.1, EMI57443.1, EMS72154.1, ENO77319.1, EPE60578.1, EPR34124.1,
EPR43458.1, EPY00288.1, ERK89619.1, ETD02080.1, ETD77754.1, ETD86665.1, ETE54112
.1, ETE90143.1, ETE90144.1, GAE10005.1, GAF06946.1, WP_000462625.1, WP_000467673
.1, WP_001167480.1, WP_002063064.1, WP_002063097.1, WP_002063098.1, WP_002166872 30
.1, WP_002182191.1, WP_002183179.1, WP_002725662.1, WP_003345765.1, WP_003465419
.1, WP_003504657.1, WP_004260238.1, WP_004625408.1, WP_005487700.1, WP_005540837
.1, WP_005563374.1, WP_005565165.1, WP_005567428.1, WP_005582660.1, WP_005635207
.1, WP_005660281.1, WP_005758893.1, WP_005876727.1, WP_005966189.1, WP_006116164
.1, WP_006475674.1, WP_006903557.1, WP_007042345.1, WP_007294885.1, WP_007427673
.1, WP_007439946.1, WP_007465282.1, WP_007524600.1, WP_007931217.1, WP_008224253
.1, WP_008387837.1, WP_008494663.1, WP_008664697.1, WP_008675255.1, WP_008709260
.1, WP_008910923.1, WP_009151515.1, WP_009796706.1, WP_010357662.1, WP_010543171
.1, WP_010621279.1, WP_011194447.1, WP_011237670.1, WP_011315191.1, WP_011362034
.1, WP_011388586.1, WP_011418637.1, WP_011466166.1, WP_011529385.1, WP_011715063 40
.1, WP_011959007.1, WP_012033147.1, WP_012073024.1, WP_012222308.1, WP_012488051
.1, WP_012553888.1, WP_012648484.1, WP_012817719.1, WP_013013750.1, WP_013067034
.1, WP_013071005.1, WP_013159708.1, WP_013175710.1, WP_013384680.1, WP_013502810
.1, WP_013624120.1, WP_013759292.1, WP_013945608.1, WP_013987428.1, WP_014076067
.1, WP_014147834.1, WP_014148633.1, WP_014167735.1, WP_014481879.1, WP_014481880
.1, WP_014481881.1, WP_014808677.1, WP_014840104.1, WP_015099452.1, WP_015164991
.1, WP_015405726.1, WP_015423229.1, WP_015432826.1, WP_015487356.1, WP_015517330
.1, WP_015525790.1, WP_015558734.1, WP_015565152.1, WP_015567096.1, WP_015572966
.1, WP_015604457.1, WP_015817183.1, WP_016480399.1, WP_016502589.1, WP_016566412
.1, WP_018276375.1, WP_018289542.1, WP_018465585.1, WP_019271084.1, WP_019403925 50

.1, WP_019604445.1, WP_020880189.1, WP_020886852.1, WP_021133648.1, WP_021906522
 .1, WP_021932605.1, WP_022033513.1, WP_022074734.1, WP_022108015.1, WP_022127778
 .1, WP_022177037.1, WP_022180176.1, WP_022228954.1, WP_022264215.1, WP_022272156
 .1, WP_022287597.1, WP_022356884.1, WP_022363357.1, WP_022400170.1, WP_022402826
 .1, WP_022410983.1, WP_022427820.1, WP_022475428.1, WP_022506622.1, WP_022513469
 .1, WP_022659417.1, WP_022681040.1, WP_023514068.1, WP_023786785.1, WP_023921138
 .1, WP_023967440.1, YP_001112365.1, YP_001130817.1, YP_001278620.1, YP_001319501
 .1, YP_001344582.1, YP_001790192.1, YP_001812654.1, YP_001915500.1, YP_001956162
 .1, YP_001982915.1, YP_002122936.1, YP_002276024.1, YP_002436385.1, YP_002458655
 .1, YP_002538857.1, YP_002800298.1, YP_003006848.1, YP_003074487.1, YP_003182329 10
 .1, YP_003192981.1, YP_003227011.1, YP_003262716.1, YP_003377360.1, YP_003398462
 .1, YP_003507268.1, YP_003512333.1, YP_003527439.1, YP_003640637.1, YP_003686702
 .1, YP_003702873.1, YP_003705323.1, YP_003802799.1, YP_003807622.1, YP_003873625
 .1, YP_003964329.1, YP_004090950.1, YP_004104291.1, YP_004109426.1, YP_004162598
 .1, YP_004194935.1, YP_004236329.1, YP_004265250.1, YP_004271471.1, YP_004271712
 .1, YP_004294510.1, YP_004414387.1, YP_004440721.1, YP_004442027.1, YP_004496341
 .1, YP_004513912.1, YP_004544964.1, YP_004621357.1, YP_004673773.1, YP_004698564
 .1, YP_004771206.1, YP_004834873.1, YP_004839583.1, YP_004858801.1, YP_004916632
 .1, YP_004917437.1, YP_004931735.1, YP_004949175.1, YP_004969958.1, YP_005053778
 .1, YP_005063976.1, YP_005147306.1, YP_005169127.1, YP_005569631.1, YP_005569632 20
 .1, YP_005569633.1, YP_005569634.1, YP_005569635.1, YP_005569636.1, YP_005704012
 .1, YP_005795205.1, YP_006047124.1, YP_006250659.1, YP_006285891.1, YP_006287671
 .1, YP_006445785.1, YP_006465823.1, YP_006720035.1, YP_006815948.1, YP_006905220
 .1, YP_006933355.1, YP_006950855.1, YP_007036212.1, YP_007096663.1, YP_007102453
 .1, YP_007214291.1, YP_007250226.1, YP_007296338.1, YP_007469697.1, YP_007548479
 .1, YP_007682875.1, YP_007773724.1, YP_007783586.1, YP_007829836.1, YP_007837794
 .1, YP_007840046.1, YP_007841639.1, YP_007848219.1, YP_007881809.1, YP_007894108
 .1, YP_007899157.1, YP_007922620.1, YP_007947096.1, YP_008086289.1, YP_008117179
 .1, YP_008866149.1, YP_425919.1, YP_603708.1, YP_747239.1, YP_867413.1, および/
 または YP_961174.1 30

【 0 1 3 1 】

他の実施態様では、I-D型cas10d/csc3ポリペプチドは、限定されないが、表16に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【 0 1 3 2 】

表16. I-D型cas10d/csc3ポリペプチドアクセッションナンバー

AAT42592.1, AAY81179.1, ABA23770.1, ABD41580.1, ABK15325.1, ABL78722.1, ABX04869
 .1, ACB00885.1, ACC81235.1, ACK64599.1, ACK70149.1, ACK85929.1, ACL15520.1, ACL4
 4816.1, ACM59081.1, ACR73139.1, ACS42755.1, ACU99472.1, ACX52862.1, ACX71879.1,
 ADB86684.1, ADE15986.1, ADL12353.1, ADN17498.1, ADX82113.1, AEF95767.1, AEH06114
 .1, AEJ60972.1, AEM74230.1, AEN04685.1, AFV12097.1, AFW97300.1, AFY31720.1, AFY3 40
 3388.1, AFY42101.1, AFY46832.1, AFY52834.1, AFY78761.1, AFY84408.1, AFY85315.1,
 AFZ00744.1, AFZ09738.1, AFZ11796.1, AFZ33068.1, AFZ37989.1, AFZ42915.1, AFZ57017
 .1, AGE71797.1, AGE74069.1, AGF53569.1, AGJ62073.1, AGY58207.1, AHE60848.1, AHE9
 7755.1, AHF03469.1, BAB77928.1, BAD01914.1, BAG02893.1, BAM01333.1, CAI49724.1,
 CAO91121.1, CBK91863.1, CBN54050.1, CCC39328.1, CCH94174.1, CCH99027.1, CCI01087
 .1, CCI08755.1, CCI14109.1, CCI18602.1, CCI20994.1, CCI26602.1, CCI35031.1, CDF5
 9229.1, CDL45977.1, EAW34720.1, EDX77067.1, EFA70017.1, EFA71317.1, EFA72475.1,
 EFH90018.1, EFK07866.1, EFO81885.1, EGZ43965.1, EHC10665.1, EIJ32870.1, EKV02087
 .1, ELR97242.1, ELS48634.1, ELW63880.1, ELY96080.1, ELY97118.1, ELZ94462.1, ELZ9
 6024.1, EMA56573.1, EPF21994.1, EPZ17369.1, ERT08778.1, ERT67946.1, ESA33790.1, 50

GAD53621.1, GAF34918.1, NP_485602.1, NP_942300.1, WP_000498810.1, WP_000498811.1
 , WP_000498823.1, WP_000498826.1, WP_000498833.1, WP_001313298.1, WP_001343599.1
 , WP_001351044.1, WP_001369667.1, WP_001372648.1, WP_001379189.1, WP_001380057.1
 , WP_001382434.1, WP_001409955.1, WP_001410894.1, WP_001413967.1, WP_001419560.1
 , WP_001424845.1, WP_001433649.1, WP_001544092.1, WP_002706834.1, WP_002742885.1
 , WP_002755924.1, WP_002762263.1, WP_002766201.1, WP_002778662.1, WP_002784663.1
 , WP_002788625.1, WP_002791884.1, WP_002797933.1, WP_002800251.1, WP_005371068.1
 , WP_006099180.1, WP_006111345.1, WP_006275556.1, WP_006277053.1, WP_006423429.1
 , WP_006516472.1, WP_006529931.1, WP_006560838.1, WP_006600197.1, WP_006647394.1
 , WP_006651365.1, WP_006788289.1, WP_007274330.1, WP_007353277.1, WP_007736985.1 10
 , WP_007907034.1, WP_009343568.1, WP_009458810.1, WP_009555193.1, WP_009786737.1
 , WP_010995731.1, WP_011153681.1, WP_011176808.1, WP_011278681.1, WP_011320852.1
 , WP_011323345.1, WP_011448844.1, WP_011696704.1, WP_011752987.1, WP_012189772.1
 , WP_012266046.1, WP_012308500.1, WP_012409229.1, WP_012593876.1, WP_012599092.1
 , WP_012616839.1, WP_012627889.1, WP_012660273.1, WP_012744509.1, WP_012819425.1
 , WP_012952622.1, WP_013033838.1, WP_013277799.1, WP_013334248.1, WP_013798376.1
 , WP_013866300.1, WP_014042852.1, WP_014050466.1, WP_014101101.1, WP_014434559.1
 , WP_014512278.1, WP_014555212.1, WP_014624350.1, WP_015050974.1, WP_015081721.1
 , WP_015112327.1, WP_015116412.1, WP_015127542.1, WP_015129198.1, WP_015137288.1
 , WP_015145060.1, WP_015151025.1, WP_015151920.1, WP_015178944.1, WP_015190935.1 20
 , WP_015197391.1, WP_015201918.1, WP_015211902.1, WP_015213666.1, WP_015224793.1
 , WP_015580875.1, WP_015739739.1, WP_015783165.1, WP_015857614.1, WP_015952816.1
 , WP_016515572.1, WP_016863180.1, WP_016865349.1, WP_016949545.1, WP_017306101.1
 , WP_017311493.1, WP_017323373.1, WP_017326894.1, WP_017652462.1, WP_017659640.1
 , WP_017662195.1, WP_017662202.1, WP_017714173.1, WP_017720463.1, WP_017740219.1
 , WP_017750003.1, WP_018034883.1, WP_018084460.1, WP_018398405.1, WP_018399542.1
 , WP_018632664.1, WP_018666493.1, WP_019490247.1, WP_019503800.1, WP_020200336.1
 , WP_020221133.1, WP_020505200.1, WP_020560715.1, WP_021247655.1, WP_021547740.1
 , WP_021572945.1, WP_022738936.1, WP_023051696.1, WP_023065124.1, WP_023075355.1
 , WP_023173331.1, WP_024191264.1, WP_024261066.1, YP_001544997.1, YP_001658085.1 30
 , YP_001736140.1, YP_001866178.1, YP_002370755.1, YP_002377017.1, YP_002423857.1
 , YP_002465243.1, YP_002483177.1, YP_002567678.1, YP_002939660.1, YP_002966032.1
 , YP_003136308.1, YP_003239712.1, YP_003246361.1, YP_003419054.1, YP_003528373.1
 , YP_003827418.1, YP_003899564.1, YP_004483832.1, YP_004575892.1, YP_004799207.1
 , YP_004807058.1, YP_004863880.1, YP_005443230.1, YP_005645327.1, YP_005839103.1
 , YP_006044689.1, YP_006920596.1, YP_006998407.1, YP_007049251.1, YP_007053381.1
 , YP_007064554.1, YP_007066222.1, YP_007074429.1, YP_007082318.1, YP_007088328.1
 , YP_007089235.1, YP_007118154.1, YP_007130228.1, YP_007136716.1, YP_007141306.1
 , YP_007151360.1, YP_007155927.1, YP_007167129.1, YP_007434945.1, YP_007437217.1
 , YP_007452953.1, YP_007773977.1, YP_007865076.1, YP_008711914.1, YP_022785.1, Y 40
 P_256472.1, YP_324665.1, YP_327280.1, YP_503299.1, YP_843965.1, および/または YP
 _920725.1

【 0 1 3 3 】

一部の実施態様では、I-D型 c s c 2 ポリペプチドは、限定されないが、表 1 7 に記載の GenBank アクセッションナンバーを含む。

【 0 1 3 4 】

表 1 7. I-D型 c s c 2 ポリペプチドアクセッションナンバー

AAT42592.1, AAY81179.1, ABA23770.1, ABD41580.1, ABK15325.1, ABL78722.1, ABX04869
 .1, ACB00885.1, ACC81235.1, ACK64599.1, ACK70149.1, ACK85929.1, ACL15520.1, ACL4
 4816.1, ACM59081.1, ACR73139.1, ACS42755.1, ACU99472.1, ACX52862.1, ACX71879.1, 50

ADB86684.1, ADE15986.1, ADL12353.1, ADN17498.1, ADX82113.1, AEF95767.1, AEH06114
.1, AEJ60972.1, AEM74230.1, AEN04685.1, AFV12097.1, AFW97300.1, AFY31720.1, AFY3
3388.1, AFY42101.1, AFY46832.1, AFY52834.1, AFY78761.1, AFY84408.1, AFY85315.1,
AFZ00744.1, AFZ09738.1, AFZ11796.1, AFZ33068.1, AFZ37989.1, AFZ42915.1, AFZ57017
.1, AGE71797.1, AGE74069.1, AGF53569.1, AGJ62073.1, AGY58207.1, AHE60848.1, AHE9
7755.1, AHF03469.1, BAB77928.1, BAD01914.1, BAG02893.1, BAM01333.1, CAI49724.1,
CAO91121.1, CBK91863.1, CBN54050.1, CCC39328.1, CCH94174.1, CCH99027.1, CCI01087
.1, CCI08755.1, CCI14109.1, CCI18602.1, CCI20994.1, CCI26602.1, CCI35031.1, CDF5
9229.1, CDL45977.1, EAW34720.1, EDX77067.1, EFA70017.1, EFA71317.1, EFA72475.1,
EFH90018.1, EFK07866.1, EFO81885.1, EGZ43965.1, EHC10665.1, EIJ32870.1, EKV02087 10
.1, ELR97242.1, ELS48634.1, ELW63880.1, ELY96080.1, ELY97118.1, ELZ94462.1, ELZ9
6024.1, EMA56573.1, EPF21994.1, EPZ17369.1, ERT08778.1, ERT67946.1, ESA33790.1,
GAD53621.1, GAF34918.1, NP_485602.1, NP_942300.1 WP_000498810.1, WP_000498811.1,
WP_000498823.1, WP_000498826.1, WP_000498833.1, WP_001313298.1, WP_001343599.1,
WP_001351044.1, WP_001369667.1, WP_001372648.1, WP_001379189.1, WP_001380057.1,
WP_001382434.1, WP_001409955.1, WP_001410894.1, WP_001413967.1, WP_001419560.1,
WP_001424845.1, WP_001433649.1, WP_001544092.1, WP_002706834.1, WP_002742885.1,
WP_002755924.1, WP_002762263.1, WP_002766201.1, WP_002778662.1, WP_002784663.1,
WP_002788625.1, WP_002791884.1, WP_002797933.1, WP_002800251.1, WP_005371068.1,
WP_006099180.1, WP_006111345.1, WP_006275556.1, WP_006277053.1, WP_006423429.1, 20
WP_006516472.1, WP_006529931.1, WP_006560838.1, WP_006600197.1, WP_006647394.1,
WP_006651365.1, WP_006788289.1, WP_007274330.1, WP_007353277.1, WP_007736985.1,
WP_007907034.1, WP_009343568.1, WP_009458810.1, WP_009555193.1, WP_009786737.1,
WP_010995731.1, WP_011153681.1, WP_011176808.1, WP_011278681.1, WP_011320852.1,
WP_011323345.1, WP_011448844.1, WP_011696704.1, WP_011752987.1, WP_012189772.1,
WP_012266046.1, WP_012308500.1, WP_012409229.1, WP_012593876.1, WP_012599092.1,
WP_012616839.1, WP_012627889.1, WP_012660273.1, WP_012744509.1, WP_012819425.1,
WP_012952622.1, WP_013033838.1, WP_013277799.1, WP_013334248.1, WP_013798376.1,
WP_013866300.1, WP_014042852.1, WP_014050466.1, WP_014101101.1, WP_014434559.1,
WP_014512278.1, WP_014555212.1, WP_014624350.1, WP_015050974.1, WP_015081721.1, 30
WP_015112327.1, WP_015116412.1, WP_015127542.1, WP_015129198.1, WP_015137288.1,
WP_015145060.1, WP_015151025.1, WP_015151920.1, WP_015178944.1, WP_015190935.1,
WP_015197391.1, WP_015201918.1, WP_015211902.1, WP_015213666.1, WP_015224793.1,
WP_015580875.1, WP_015739739.1, WP_015783165.1, WP_015857614.1, WP_015952816.1,
WP_016515572.1, WP_016863180.1, WP_016865349.1, WP_016949545.1, WP_017306101.1,
WP_017311493.1, WP_017323373.1, WP_017326894.1, WP_017652462.1, WP_017659640.1,
WP_017662195.1, WP_017662202.1, WP_017714173.1, WP_017720463.1, WP_017740219.1,
WP_017750003.1, WP_018034883.1, WP_018084460.1, WP_018398405.1, WP_018399542.1,
WP_018632664.1, WP_018666493.1, WP_019490247.1, WP_019503800.1, WP_020200336.1,
WP_020221133.1, WP_020505200.1, WP_020560715.1, WP_021247655.1, WP_021547740.1, 40
WP_021572945.1, WP_022738936.1, WP_023051696.1, WP_023065124.1, WP_023075355.1,
WP_023173331.1, WP_024191264.1, WP_024261066.1, YP_001544997.1, YP_001658085.1,
YP_001736140.1, YP_001866178.1, YP_002370755.1, YP_002377017.1, YP_002423857.1,
YP_002465243.1, YP_002483177.1, YP_002567678.1, YP_002939660.1, YP_002966032.1
, YP_003136308.1, YP_003239712.1, YP_003246361.1, YP_003419054.1, YP_003528373.1
, YP_003827418.1, YP_003899564.1, YP_004483832.1, YP_004575892.1, YP_004799207.1
, YP_004807058.1, YP_004863880.1, YP_005443230.1, YP_005645327.1, YP_005839103.1
, YP_006044689.1, YP_006920596.1, YP_006998407.1, YP_007049251.1, YP_007053381.1
, YP_007064554.1, YP_007066222.1, YP_007074429.1, YP_007082318.1, YP_007088328.1
, YP_007089235.1, YP_007118154.1, YP_007130228.1, YP_007136716.1, YP_007141306.1 50

, YP_007151360.1, YP_007155927.1, YP_007167129.1, YP_007434945.1, YP_007437217.1, YP_007452953.1, YP_007773977.1, YP_007865076.1, YP_008711914.1, YP_022785.1, YP_256472.1, YP_324665.1, YP_327280.1, YP_503299.1, YP_843965.1, および/または YP_920725.1

【 0 1 3 5 】

一部の実施態様では、I-D型 c s c 1 ポリペプチドは、限定されないが、表 1 8 に記載の GenBank アクセションナンバーを含む。

【 0 1 3 6 】

表 1 8. I-D型 c s c 1 ポリペプチドアクセションナンバー

AAT42591.1, AAY81178.1, ABA23771.1, ABD41579.1, ABK15326.1, ABL78721.1, ABX04870.1, ACB00884.1, ACC81234.1, ACK64598.1, ACK70150.1, ACL15521.1, ACL44817.1, ACM59082.1, ACU99471.1, ACX71878.1, ADB86683.1, ADL12354.1, ADN17497.1, ADX82112.1, AEF95768.1, AEH06113.1, AEM74229.1, AEN04684.1, AFW97299.1, AFY31719.1, AFY33387.1, AFY42100.1, AFY46831.1, AFY52835.1, AFY78762.1, AFY84407.1, AFY85316.1, AFZ00745.1, AFZ09739.1, AFZ11797.1, AFZ19098.1, AFZ27301.1, AFZ33069.1, AFZ37988.1, AFZ42914.1, AFZ57016.1, AGD98072.1, AGE71796.1, AGE74068.1, AGF53570.1, AGJ62072.1, AGY58208.1, BAB77929.1, BAD01915.1, BAG02894.1, CAI49725.1, CAO91122.1, CBN54051.1, CCC39329.1, CCH94173.1, CCH99028.1, CCI01088.1, CCI08756.1, CCI14108.1, CCI18601.1, CCI20996.1, CCI26604.1, CCI35030.1, CDF59228.1, EAW34719.1, EDX73941.1, EDX77236.1, EFA70018.1, EFA71316.1, EFA72474.1, EFH90017.1, EF081886.1, EGG83583.1, EHC10666.1, EKQ70618.1, EKV02088.1, ELR97241.1, ELS48633.1, ELY96081.1, ELY97117.1, ELZ94461.1, ELZ96025.1, EMA56572.1, EPF21993.1, ERT08676.1, ESA33791.1, GAD53620.1, NP_485603.1, NP_942301.1, WP_002742884.1, WP_002755922.1, WP_002762264.1, WP_002766203.1, WP_002784661.1, WP_002788624.1, WP_002791885.1, WP_003447113.1, WP_006099350.1, WP_006102703.1, WP_006111344.1, WP_006275555.1, WP_006277054.1, WP_006516473.1, WP_006529930.1, WP_006560839.1, WP_006600196.1, WP_006651366.1, WP_007274331.1, WP_007353278.1, WP_007736984.1, WP_007907033.1, WP_009343567.1, WP_009458811.1, WP_009555192.1, WP_009757367.1, WP_009786736.1, WP_010219108.1, WP_010656181.1, WP_010995732.1, WP_011153682.1, WP_011176807.1, WP_011278680.1, WP_011320853.1, WP_011323346.1, WP_011448843.1, WP_011696705.1, WP_011752986.1, WP_012189773.1, WP_012266047.1, WP_012308499.1, WP_012409228.1, WP_012593875.1, WP_012599093.1, WP_012616840.1, WP_012627890.1, WP_012660274.1, WP_012819424.1, WP_012952621.1, WP_013277800.1, WP_013334247.1, WP_013798377.1, WP_013866299.1, WP_014042851.1, WP_014050465.1, WP_014512277.1, WP_014555213.1, WP_015081720.1, WP_015112326.1, WP_015116413.1, WP_015127541.1, WP_015129197.1, WP_015137287.1, WP_015145061.1, WP_015151024.1, WP_015151921.1, WP_015178945.1, WP_015183241.1, WP_015190936.1, WP_015197392.1, WP_015201919.1, WP_015210536.1, WP_015211901.1, WP_015213665.1, WP_015224792.1, WP_015370562.1, WP_015580874.1, WP_015783164.1, WP_016515571.1, WP_016863181.1, WP_016865350.1, WP_016872951.1, WP_016949544.1, WP_017306100.1, WP_017311494.1, WP_017323374.1, WP_017326893.1, WP_017652461.1, WP_017659641.1, WP_017662197.1, WP_017662203.1, WP_017714174.1, WP_017720462.1, WP_017740218.1, WP_017750004.1, WP_018034884.1, WP_018084461.1, WP_018398406.1, WP_018399543.1, WP_018666491.1, WP_019490248.1, WP_019503801.1, WP_020200335.1, WP_020221134.1, WP_022738938.1, WP_023065022.1, WP_023075356.1, WP_023173332.1, YP_001544998.1, YP_001658086.1, YP_001736139.1, YP_001866177.1, YP_002370754.1, YP_002377018.1, YP_002465244.1, YP_002483178.1, YP_002567679.1, YP_003136307.1, YP_003246360.1, YP_003419053.1, YP_003827419.1, YP_003899563.1, YP_004483833.1, YP_004575891.1, YP_004799206.1, YP_004807057.1, YP_005645326.1, YP_005839104.1, YP_006998406.1, YP_007049250.1, YP_007053382.1, YP_007064553.1, YP_007066221.1, YP_007074428.1, YP_007082319.1, YP_007088327.1, YP_007089236.1, YP_007	10 20 30 40 50
--	----------------------------

118155.1, YP_007122504.1, YP_007130229.1, YP_007136717.1, YP_007141307.1, YP_007149981.1, YP_007151359.1, YP_007155926.1, YP_007167128.1, YP_007391825.1, YP_007434944.1, YP_007437216.1, YP_007452954.1, YP_007865075.1, YP_008711915.1, YP_022784.1, YP_256471.1, YP_324666.1, YP_327281.1, YP_503298.1, YP_843966.1, YP_920724.1

【 0 1 3 7 】

一部の実施態様では、I-D型cas6dポリペプチドは、限定されないが、GenBankアクセッションナンバーYP_503301.1、および／またはYP_327278.1を含む。

【 0 1 3 8 】

他の実施態様では、I-E型cse1/casAポリペプチドは、限定されないが、表19に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【 0 1 3 9 】

表19. I-E型cse1/casAポリペプチドアクセッションナンバー

AAC75802.1, AAR34761.1, ABA88210.1, ACL06607.1, ADB13717.1, ADI84212.1, ADP38753.1, ADR37700.1, ADY27677.1, AEB06539.1, AEB11721.1, AEB71776.1, AEC02347.1, AEJ53445.1, AFH39942.1, AFL72519.1, AFM27182.1, AFR99214.1, AFV75987.1, AGB27118.1, AGQ58154.1, AGQ66822.1, AGQ74241.1, AGQ78969.1, AGQ87241.1, AGS64000.1, AGW09894.1, AGX11571.1, AGX34769.1, AHB45480.1, AHB94781.1, CCK86079.1, CCX87057.1, EDN80091.1, EDP20981.1, EEB22224.1, EEB34860.1, EEH65617.1, EEI14200.1, EEI27966.1, EEI78888.1, EEI86603.1, EEP20787.1, EET77376.1, EEW16905.1, EEW42244.1, EEW53942.1, EEX47611.1, EEZ61815.1, EFA23032.1, EFB87472.1, EFB90862.1, EFD84089.1, EFD93805.1, EFE06764.1, EFF79646.1, EFH10702.1, EFI89986.1, EFJ64185.1, EFJ75314.1, EFJ78692.1, EFJ85026.1, EFJ97185.1, EFK01968.1, EFK08613.1, EFK13801.1, EFK21927.1, EFK32764.1, EFK39592.1, EFK47880.1, EFK52819.1, EFK65277.1, EFK74802.1, EFL93068.1, EFM24727.1, EFM43106.1, EFO58465.1, EFO71177.1, EFQ06779.1, EFQ22973.1, EFQ47738.1, EFQ49137.1, EFQ52099.1, EFS88256.1, EFT11292.1, EFT25766.1, EFT64288.1, EFT66652.1, EFU34517.1, EFU63288.1, EFU77566.1, EFX55034.1, EGB85502.1, EGC81877.1, EGE70488.1, EGF23574.1, EGF57391.1, EGF60537.1, EGG33817.1, EGG50904.1, EGJ06274.1, EGL13335.1, EGL36663.1, EHI77348.1, EH049963.1, EH05138.1, EIC19435.1, EIC29373.1, EID50558.1, EIE98892.1, EIG78874.1, EIH03922.1, EIH21856.1, EIH33564.1, EIH43625.1, EIH53908.1, EIH65188.1, EIH76837.1, EIH89440.1, EII01915.1, EII11996.1, EII24897.1, EII34511.1, EII46454.1, EII55459.1, EIJ03929.1, EIJ14858.1, EIM64765.1, EIN19700.1, EIN21473.1, EIN21900.1, EIN36944.1, EIN38077.1, EIN40216.1, EIN52181.1, EIN55483.1, EIN58777.1, EIN69733.1, EIN73954.1, EIN74349.1, EIN86510.1, EIN93695.1, EIN95421.1, EIN98712.1, EIO11891.1, EIO12436.1, EIO15244.1, EIO26602.1, EIO35235.1, EIO35910.1, EIO36499.1, EIO48182.1, EIO55978.1, EIO56220.1, EIO62659.1, EIO70811.1, EIO73008.1, EIO81517.1, EIO90647.1, EIO93918.1, EIO95550.1, EIP08618.1, EIP08964.1, EIP13149.1, EIP22622.1, EIP26482.1, EIP31367.1, EIP38412.1, EIP43370.1, EIP51977.1, EIP54293.1, EIP58464.1, EIP66206.1, EIP76257.1, EIP77689.1, EIV92934.1, EJN52394.1, EJU32173.1, EKG98245.1, EKH00137.1, EKH03277.1, EKH12298.1, EKH15516.1, EKH23467.1, EKH29555.1, EKH35394.1, EKH39836.1, EKH45833.1, EKH51234.1, EKH56934.1, EKH66297.1, EKH68815.1, EKH74466.1, EKH82251.1, EKH86929.1, EKH90629.1, EKH99479.1, EKI05873.1, EKI08568.1, EKI36919.1, EKI40772.1, EKI49588.1, EKI60112.1, EKI64089.1, EKI68328.1, EKI75986.1, EKI79310.1, EKI85620.1, EKI93279.1, EKI96030.1, EKJ04229.1, EKJ08783.1, EKJ13733.1, EKJ23816.1, EKJ24259.1, EKJ33912.1, EKJ39701.1, EKJ41438.1, EKJ50521.1, EKJ56867.1, EKJ59593.1, EKK25398.1, EKK25683.1, EKK26848.1, EKK43173.1, EKK53359.1, EKK55962.1, EKK65125.1, EKK69921.1, EKK73971.1, EKK84922.1, EKO32513.1, EKO79131.1, EKP14571.1, EKQ92399.1, EKQ99848.1, EKR63516.1, EKR75188.1, EKR90048.1, EKS02017.1,

10

20

30

40

50

EKS09390.1, EKS99224.1, EKT00177.1, EKT12809.1, EKT14274.1, EKT17197.1, EKT27020.1, EKT27533.1, EKT32171.1, EKT39313.1, EKT44823.1, EKV73580.1, EKV75706.1, EKV77180.1, EKV89037.1, EKV91802.1, EKV95653.1, EKW07860.1, EKW08455.1, EKW11945.1, EKW25815.1, EKW26225.1, EKW29160.1, EKW39951.1, EKW42672.1, EKW46451.1, EKW54141.1, EKW60787.1, EKW62693.1, EKW73537.1, EKW76255.1, EKW80485.1, EKW88428.1, EKW89455.1, EKY37317.1, EKY39009.1, ELV17238.1, ELV18608.1, ELV25663.1, ELV34236.1, ELV34682.1, ELV39485.1, ELV48633.1, ELV51980.1, ELV54637.1, ELV67264.1, ELV67562.1, ELV69368.1, ELV79850.1, ELV80618.1, ELV88789.1, ELV96183.1, ELV97125.1, ELW02419.1, ELW10617.1, ELW13578.1, ELW17524.1, ELW26217.1, ELW31305.1, ELW35270.1, ELW40989.1, EMF80096.1, EMF90493.1, EMH94948.1, EMI67337.1, EMI69736.1, EMJ47430.1, EMJ65147.1, EMJ83278.1, EMK10454.1, EMK25488.1, EMM72287.1, EMM76994.1, EMM88578.1, EMN02660.1, EMN23237.1, EMN46415.1, EMN58221.1, EMN90211.1, EMO14863.1, EMO23363.1, EMO33334.1, EMO39045.1, EMO44218.1, EMO48220.1, EMO56134.1, EMO69676.1, EMO83287.1, EMO88887.1, EMO99953.1, EMP03176.1, EMP69813.1, EMP80123.1, EMQ01915.1, EMR53802.1, EMS84265.1, EMS89950.1, EMU77117.1, EMU79863.1, EMU81925.1, EMU92000.1, EMU93518.1, EMU96753.1, EMV05447.1, EMV10183.1, EMV20685.1, EMV20944.1, EMV31572.1, EMV37851.1, EMV40012.1, EMV45281.1, EMV56148.1, EMV56284.1, EMV56703.1, EMV69991.1, EMV70936.1, EMV74436.1, EMV84047.1, EMV88768.1, EMV92182.1, EMW01026.1, EMW01243.1, EMW07010.1, EMW17418.1, EMW22260.1, EMW30606.1, EMW40792.1, EMW48039.1, EMW49825.1, EMW56697.1, EMW59913.1, EMW66837.1, EMW73499.1, EMW77338.1, EMW78912.1, EMW94558.1, EMW98876.1, EMX07968.1, EMX14130.1, EMX19224.1, EMX22618.1, EMX29304.1, EMX37758.1, EMX48579.1, EMX50486.1, EMX52607.1, EMX61623.1, EMX68505.1, EMX68784.1, EMX74575.1, EMX87159.1, EMX92277.1, EMZ62959.1, EMZ66591.1, EMZ68494.1, EMZ77563.1, EMZ83215.1, EMZ91186.1, EMZ95757.1, ENA02804.1, ENA04452.1, ENA13951.1, ENA19514.1, ENA26189.1, ENA30282.1, ENA50834.1, ENA63244.1, ENA67183.1, ENA77978.1, ENA79440.1, ENA81200.1, ENA92105.1, ENA94513.1, ENA97212.1, ENB05958.1, ENB14774.1, ENB26894.1, ENB33400.1, ENB36542.1, ENB46916.1, ENB50303.1, ENB54275.1, ENB68369.1, ENB69286.1, ENB70953.1, ENB71215.1, ENB86956.1, ENB90833.1, ENB91040.1, ENB93839.1, ENB98051.1, ENC02948.1, ENC09611.1, ENC15003.1, ENC16395.1, ENC23716.1, ENC30744.1, ENC31435.1, ENC39393.1, ENC45913.1, ENC53604.1, ENC54573.1, ENC60390.1, ENC69953.1, ENC70105.1, ENC77975.1, ENC82714.1, ENC97848.1, END01584.1, END09660.1, END13721.1, END21437.1, END25413.1, END31629.1, END39636.1, END41653.1, END42391.1, END51642.1, END57071.1, END59213.1, END67056.1, END78179.1, END78712.1, END81375.1, END91687.1, END97699.1, ENE06567.1, ENE08935.1, ENE21067.1, ENE21659.1, ENE28700.1, ENE35155.1, ENE40418.1, ENE44978.1, ENE50645.1, ENE55965.1, ENE62926.1, ENE64645.1, ENE70429.1, ENE76512.1, ENE80411.1, ENE85871.1, ENE92893.1, ENE99559.1, ENF00392.1, ENF08349.1, ENF11291.1, ENF18240.1, ENF22923.1, ENF29687.1, ENF33363.1, ENF39390.1, ENF45673.1, ENF50088.1, ENF50716.1, ENF61280.1, ENF67276.1, ENF70641.1, ENF74816.1, ENF82094.1, ENF84651.1, ENF89282.1, ENF95862.1, ENG01924.1, ENG03189.1, ENG11232.1, ENG15734.1, ENG15816.1, ENG24890.1, ENG29467.1, ENG32953.1, ENG41297.1, ENG41796.1, ENG50476.1, ENG54481.1, ENG60849.1, ENG64006.1, ENG70197.1, ENG76593.1, ENG81862.1, ENG94881.1, ENH01461.1, ENH01622.1, ENH16164.1, ENH17549.1, ENH19105.1, ENH31379.1, ENH31607.1, ENH39003.1, ENH44707.1, ENH50513.1, ENH55857.1, ENO64180.1, EPA89712.1, EPE82172.1, EPG58686.1, EPG75171.1, EPG81677.1, EPI42420.1, EPI44037.1, EPI53337.1, EPI53372.1, EPI56336.1, EPI57192.1, EPI61099.1, EPI61158.1, EPI62386.1, EPI66851.1, EPI68834.1, EPI71023.1, EPI82121.1, EPI84755.1, EPI87542.1, EPI96745.1, EPJ01395.1, EPJ03484.1, EPJ11332.1, EPO19661.1, EPO86951.1, EQA24787.1, EQA60395.1, ERA58832.1, ERB70896.1, ERB72237.1, ERB73419.1, ERB82599.1, ERB89436.1, ERB96681.1, ERB96885.1, ERC04536.1, ERC12232.1, ERC16335.1, ERC19176.1, ERC2

7445.1, ERC33293.1, ERC38070.1, ERC42733.1, ERC50095.1, ERC55908.1, ERC58904.1, ERC64561.1, ERC68390.1, ERC77314.1, ERC81429.1, ERC84026.1, ERC93630.1, ERC97461.1, ERC97908.1, ERD08682.1, ERD13172.1, ERD13495.1, ERD25528.1, ERD27720.1, ERD31330.1, ERD40007.1, ERD43427.1, ERD48231.1, ERD57532.1, ERD59790.1, ERD62130.1, ERD70741.1, ERD75930.1, ERD79098.1, ERD86415.1, ERD91415.1, ERE02668.1, ERE03502.1, ERE13280.1, ERE16916.1, ERE25907.1, ERE27664.1, ERE32314.1, ERE40209.1, ERF87381.1, ERF89307.1, ERF94194.1, ERF98324.1, ERH14165.1, ERH14495.1, ERH20067.1, ERH20459.1, ERH21168.1, ERH32724.1, ERH36678.1, ERJ75893.1, ERJ83444.1, ERJ96446.1, ERN66754.1, ERN72164.1, ERN77269.1, ERN80222.1, ERN86671.1, ERN89327.1, ERN90341.1, ERN96205.1, ERO01325.1, ERO03092.1, ERO11234.1, ERO19088.1, ERO20372.1, ERO26621.1, ERO30440.1, ESA60137.1, ESA65714.1, ESA72996.1, ESA77456.1, ESA86349.1, ESA88077.1, ESD00140.1, ESD09712.1, ESD21951.1, ESD26436.1, ESD31842.1, ESD51509.1, ESD61895.1, ESD64308.1, ESD64392.1, ESD71331.1, ESD80442.1, ESD81866.1, ESD83158.1, ESE11368.1, ESK58508.1, ESV51433.1, ETA02741.1, ETA89353.1, ETB86383.1, ETC51273.1, ETC70942.1, ETD45571.1, ETD59789.1, ETE24479.1, ETE43683.1, ETI74543.1, ETI79260.1, ETJ60188.1, ETJ80202.1, ETX32972.1, EUB32589.1, EWM59168.1, EYD84416.1, EYR72872.1, NP_417240.1, Q46901.1, Q53VY1.1, WP_000086035.1, WP_000086036.1, WP_000086037.1, WP_000086038.1, WP_000283634.1, WP_000312544.1, WP_000348836.1, WP_000368576.1, WP_000368577.1, WP_000368578.1, WP_000368579.1, WP_000368581.1, WP_000368582.1, WP_000368583.1, WP_000368584.1, WP_000368585.1, WP_000368586.1, WP_000368587.1, WP_000368588.1, WP_000368589.1, WP_000484004.1, WP_000535130.1, WP_000834842.1, WP_001084074.1, WP_001084076.1, WP_001084077.1, WP_001084078.1, WP_001084079.1, WP_001084080.1, WP_001084081.1, WP_001084082.1, WP_001084083.1, WP_001084084.1, WP_001084085.1, WP_001084086.1, WP_001084087.1, WP_001084088.1, WP_001084089.1, WP_001084092.1, WP_001084093.1, WP_001084094.1, WP_001084095.1, WP_001084096.1, WP_001084097.1, WP_001084098.1, WP_001084099.1, WP_001084100.1, WP_001084101.1, WP_001084102.1, WP_001084104.1, WP_001084105.1, WP_001084106.1, WP_001084109.1, WP_001084110.1, WP_001084111.1, WP_001084112.1, WP_001084113.1, WP_001084115.1, WP_001084116.1, WP_001084117.1, WP_001242694.1, WP_001304057.1, WP_001307969.1, WP_001313216.1, WP_001315810.1, WP_001317281.1, WP_001325175.1, WP_001326095.1, WP_001331425.1, WP_001343650.1, WP_001347282.1, WP_001347764.1, WP_001348410.1, WP_001380031.1, WP_001382398.1, WP_001383465.1, WP_001387009.1, WP_001395991.1, WP_001416300.1, WP_001437794.1, WP_001522848.1, WP_001564555.1, WP_002431961.1, WP_002514606.1, WP_002520770.1, WP_002546992.1, WP_002549141.1, WP_003088905.1, WP_004074401.1, WP_004106702.1, WP_004109011.1, WP_004112666.1, WP_004115350.1, WP_004118009.1, WP_004125152.1, WP_004127864.1, WP_004132146.1, WP_004136185.1, WP_004138497.1, WP_004142783.1, WP_004574565.1, WP_004809665.1, WP_004826834.1, WP_004835170.1, WP_005000855.1, WP_005154891.1, WP_006302702.1, WP_006687055.1, WP_006733195.1, WP_006734900.1, WP_006735514.1, WP_006736346.1, WP_008087876.1, WP_008534586.1, WP_008806236.1, WP_008864956.1, WP_009308515.1, WP_009310573.1, WP_009344934.1, WP_009369774.1, WP_009428278.1, WP_009486039.1, WP_009535625.1, WP_009994024.1, WP_012311912.1, WP_012602053.1, WP_012602845.1, WP_012907164.1, WP_012914171.1, WP_012997655.1, WP_013990632.1, WP_014633160.1, WP_014839378.1, WP_016637266.1, WP_016838859.1, WP_019077566.1, WP_019842415.1, WP_020759633.1, WP_020761306.1, WP_020839112.1, WP_020899160.1, WP_020973664.1, WP_021600846.1, WP_021604023.1, WP_021604906.1, WP_021610204.1, WP_021610630.1, WP_021613844.1, WP_021673649.1, WP_021676129.1, WP_021682641.1, WP_021868373.1, WP_022630987.1, WP_023141767.1, WP_023147142.1, WP_023147143.1, WP_023154950.1, WP_023156410.1, WP_023890965.1, WP_024143394.1, WP_024154924.1, WP_02415

6644.1, WP_024218900.1, WP_024226281.1, WP_024229045.1, WP_024229851.1, WP_02425404.1, WP_024258205.1, YP_003373984.1, YP_004049620.1, YP_004264312.1, YP_004367831.1, YP_004372354.1, YP_004411729.1, YP_006059728.1, YP_006068308.1, YP_006412644.1, YP_006449446.1, YP_006716675.1, YP_006724797.1, YP_006890377.1, YP_006972084.1, YP_007277148.1, YP_008252271.1, YP_008253880.1, YP_008262077.1, YP_008267148.1, YP_008307439.1, YP_008382200.1, YP_008565875.1, YP_008614581.1, および/
または YP_008862373.1.

【 0 1 4 0 】

一部の実施態様では、I－E型 c s e 2 / c a s B ポリペプチドは、限定されないが、表 2 0 に記載の G e n B a n k アクセションナンバーを含む。

10

【 0 1 4 1 】

表 2 0 . I－E型 c s e 2 / c a s B ポリペプチドアクセションナンバー

AAC75801.1, AAR34762.1, ABA88211.1, ACL06608.1, ADB14225.1, ADI84213.1, ADP38754.1, ADR37699.1, ADY27680.1, AEB06540.1, AEB11722.1, AEB71777.1, AEC02348.1, AFH39943.1, AFL72520.1, AFM27183.1, AFR99215.1, AFV75988.1, AGB27117.1, AGX34768.1, CCI86099.1, CCK86080.1, CCX87058.1, EDN80089.1, EDP20980.1, EEB22225.1, EEH65616.1, EEI14201.1, EEI27967.1, EEI78889.1, EEI86602.1, EEJ54448.1, EEP20786.1, EET77375.1, EEW16906.1, EEW42243.1, EEW53943.1, EEX47612.1, EFA23033.1, EFB87473.1, EFB90861.1, EFD84088.1, EFD93804.1, EFE06765.1, EFF79645.1, EFH10701.1, EFI89987.1, EFJ64186.1, EFJ75315.1, EFJ78691.1, EFJ85027.1, EFJ97184.1, EFK01967.1, EFK08585.1, EFK13800.1, EFK21928.1, EFK32765.1, EFK39599.1, EFK47879.1, EFK52820.1, EFK65276.1, EFK74803.1, EFL93067.1, EFM24726.1, EFM43105.1, EFM50100.1, EFO58464.1, EFO71164.1, EFQ06780.1, EFQ22974.1, EFQ47715.1, EFQ49115.1, EFQ52080.1, EFQ53859.1, EFS88257.1, EFT11291.1, EFT25767.1, EFT64289.1, EFT66653.1, EFU34516.1, EFU63289.1, EFU77567.1, EFV94306.1, EFX55035.1, EGB85503.1, EGC81860.1, EGE70489.1, EGF23575.1, EGF57390.1, EGF60538.1, EGG33809.1, EGG50905.1, EGJ06275.1, EGL13349.1, EGL37879.1, EGR97358.1, EGS35782.1, EHI70394.1, EHI77349.1, EHM12585.1, EHO49964.1, EHQ05137.1, EIC19434.1, EIC29372.1, EIC80106.1, EIC97113.1, EIE98891.1, EIG78925.1, EIG93140.1, EIH01730.1, EIH21868.1, EIH32984.1, EIH43940.1, EIH56207.1, EIH65347.1, EIH76747.1, EIH89338.1, EIH99538.1, EII13012.1, EII24837.1, EII35012.1, EII46332.1, EII56124.1, EIJ03341.1, EIJ15160.1, EIM64764.1, EIN19762.1, EIN21472.1, EIN21899.1, EIN36943.1, EIN38052.1, EIN40215.1, EIN52180.1, EIN55482.1, EIN58776.1, EIN69732.1, EIN73810.1, EIN74348.1, EIN86302.1, EIN93752.1, EIN95379.1, EIN98707.1, EIO11869.1, EIO12466.1, EIO15243.1, EIO26601.1, EIO35234.1, EIO35906.1, EIO36689.1, EIO56007.1, EIO56621.1, EIO62658.1, EIO70785.1, EIO73007.1, EIO81613.1, EIO90645.1, EIO93917.1, EIO95544.1, EIP08614.1, EIP08988.1, EIP12992.1, EIP22621.1, EIP26481.1, EIP31382.1, EIP38348.1, EIP43352.1, EIP51902.1, EIP54292.1, EIP58366.1, EIP65857.1, EIP76256.1, EIP77688.1, EIV92933.1, EJF13177.1, EJP19891.1, EKG98244.1, EKH00136.1, EKH03276.1, EKH12297.1, EKH15515.1, EKH23466.1, EKH29554.1, EKH35393.1, EKH39835.1, EKH45718.1, EKH51233.1, EKH56805.1, EKH66296.1, EKH68787.1, EKH74465.1, EKH82250.1, EKH86928.1, EKH99478.1, EK105872.1, EK136918.1, EK140771.1, EK149527.1, EK160205.1, EK164088.1, EK168327.1, EK175985.1, EK179309.1, EK185619.1, EK193320.1, EK196029.1, EKJ04228.1, EKJ08782.1, EKJ13732.1, EKJ23836.1, EKJ24258.1, EKJ33911.1, EKJ39700.1, EKJ41366.1, EKJ50582.1, EKJ56866.1, EKJ59592.1, EKK25397.1, EKK25898.1, EKK26847.1, EKK43172.1, EKK53358.1, EKK55961.1, EKK65124.1, EKK69920.1, EKK73970.1, EKK84921.1, EK032514.1, EK079167.1, EKP14479.1, EKQ92379.1, EKQ99402.1, EKR90051.1, EKS02270.1, EKS09451.1, EKV73579.1, EKV75705.1, EKV77179.1, EKV89036.1, EKV91970.1, EKV95739.1, EKW07859.1, EKW08359.1, EKW11944.1, EKW25814.1, EKW26224.1, EKW29159.1, EKW40128.1, EKW42671.1, EKW46450.1, EKW54140.1, EKW60875.1, EKW62692.1, EKW73536.1, EKW7

20

30

40

50

6254.1, EKW80484.1, EKW88427.1, EKW89454.1, EKX91276.1, EKY37316.1, EKY39008.1, ELV17237.1, ELV18607.1, ELV25662.1, ELV34157.1, ELV34681.1, ELV39484.1, ELV48632.1, ELV51965.1, ELV54636.1, ELV67263.1, ELV67561.1, ELV69367.1, ELV79849.1, ELV80617.1, ELV88788.1, ELV96182.1, ELV97124.1, ELW02418.1, ELW10616.1, ELW13577.1, ELW17523.1, ELW26216.1, ELW31304.1, ELW35269.1, ELW40988.1, EMF90415.1, EMG01553.1, EMH94921.1, EMI67328.1, EMI69776.1, EMJ47417.1, EMJ65176.1, EMJ83277.1, EMK10455.1, EMN02648.1, EMN14473.1, EMN17149.1, EMN23273.1, EMN58106.1, EMO08717.1, EMO14814.1, EMO23146.1, EMO33377.1, EMO44321.1, EMO48217.1, EMO56045.1, EMO62132.1, EMO69688.1, EMO83302.1, EMO88885.1, EMP00062.1, EMP03359.1, EMP80130.1, EMQ01916.1, EMR12517.1, EMR53801.1, EMU77116.1, EMU79862.1, EMU81924.1, EMU91999.1, EMU93517.1, EMU96752.1, EMV05446.1, EMV10182.1, EMV20684.1, EMV20943.1, EMV31491.1, EMV37850.1, EMV40011.1, EMV45280.1, EMV56146.1, EMV56282.1, EMV56702.1, EMV69990.1, EMV70935.1, EMV74435.1, EMV84046.1, EMV88767.1, EMV92359.1, EMW01025.1, EMW01242.1, EMW07009.1, EMW17417.1, EMW22259.1, EMW30605.1, EMW40791.1, EMW48038.1, EMW49824.1, EMW56696.1, EMW59912.1, EMW66836.1, EMW73498.1, EMW77337.1, EMW78911.1, EMW94557.1, EMW98875.1, EMX07967.1, EMX14129.1, EMX18415.1, EMX22617.1, EMX29303.1, EMX37757.1, EMX48578.1, EMX50485.1, EMX52606.1, EMX61622.1, EMX68504.1, EMX68783.1, EMX75065.1, EMX84589.1, EMX87158.1, EMX92276.1, EMY78097.1, EMZ62958.1, EMZ66493.1, EMZ68492.1, EMZ77562.1, EMZ83214.1, EMZ91634.1, EMZ95756.1, ENA02803.1, ENA04451.1, ENA13950.1, ENA19688.1, ENA26190.1, ENA30281.1, ENA38834.1, ENA44310.1, ENA50872.1, ENA60929.1, ENA63243.1, ENA67182.1, ENA77976.1, ENA79438.1, ENA81176.1, ENA92104.1, ENA94512.1, ENA97211.1, ENB05957.1, ENB14773.1, ENB26893.1, ENB33482.1, ENB36541.1, ENB46917.1, ENB50302.1, ENB54274.1, ENB68370.1, ENB69287.1, ENB70954.1, ENB71214.1, ENB86955.1, ENB90079.1, ENB90832.1, ENCO2947.1, ENC30743.1, ENC31434.1, ENC39392.1, ENC45912.1, ENC53603.1, ENC54572.1, ENC60389.1, ENC69952.1, ENC70104.1, ENC77942.1, ENC82713.1, ENC90461.1, ENC93692.1, ENC97847.1, END01583.1, END09659.1, END13720.1, END21262.1, END25412.1, END31628.1, END39635.1, END41652.1, END42390.1, END51641.1, END57070.1, END59212.1, END78711.1, END90767.1, END91686.1, END97698.1, ENE06540.1, ENE08934.1, ENE21066.1, ENE21658.1, ENE28699.1, ENE35067.1, ENE40417.1, ENE44977.1, ENE50644.1, ENE55964.1, ENE62925.1, ENE64644.1, ENE70428.1, ENE76511.1, ENE80410.1, ENE85836.1, ENE92892.1, ENE99558.1, ENF00391.1, ENF08348.1, ENF11290.1, ENF18239.1, ENF22922.1, ENF29686.1, ENF33362.1, ENF39389.1, ENF45672.1, ENF50087.1, ENF50715.1, ENF61279.1, ENF67275.1, ENF70640.1, ENF74815.1, ENF82093.1, ENF84696.1, ENF89281.1, ENF95861.1, ENG01923.1, ENG03100.1, ENG11224.1, ENG15748.1, ENG15815.1, ENG24889.1, ENG29466.1, ENG32898.1, ENG41296.1, ENG41795.1, ENG50475.1, ENG54480.1, ENG60848.1, ENG64005.1, ENG70196.1, ENG76592.1, ENG81863.1, ENG94882.1, ENG96097.1, ENH01621.1, ENH08104.1, ENH16163.1, ENH17556.1, ENH19104.1, ENH31378.1, ENH31606.1, ENH39002.1, ENH44706.1, ENH50512.1, ENH55856.1, ENO64043.1, EOY74104.1, EPA89749.1, EPE82201.1, EPG81745.1, EPI42421.1, EPI44036.1, EPI53338.1, EPI53371.1, EPI56335.1, EPI57191.1, EPI61100.1, EPI61157.1, EPI62385.1, EPI66850.1, EPI68833.1, EPI71022.1, EPI82120.1, EPI84754.1, EPI87541.1, EPI96744.1, EPJ01394.1, EPJ03483.1, EPJ11331.1, EPO19644.1, EPO86929.1, EQA60381.1, ERB70895.1, ERB72236.1, ERB73418.1, ERB82286.1, ERB89435.1, ERB96680.1, ERB96884.1, ERC04383.1, ERC12231.1, ERC16334.1, ERC19175.1, ERC27444.1, ERC33292.1, ERC38069.1, ERC42732.1, ERC50094.1, ERC55907.1, ERC58903.1, ERC64560.1, ERC68389.1, ERC77313.1, ERC81428.1, ERC84025.1, ERC93629.1, ERC97515.1, ERC97907.1, ERD08681.1, ERD13171.1, ERD13494.1, ERD25416.1, ERD27719.1, ERD31363.1, ERD40006.1, ERD43426.1, ERD48230.1, ERD57531.1, ERD59789.1, ERD62140.1, ERD70740.1, ERD75929.1, ERD79097.1, ERD86414.1, ERD91414.1, ERE02667.1, ERE13279.1, ERE16915.1, ERE25906.1, ERE27663.1, ERE32313

.1, ERE40208.1, ERH14164.1, ERH14496.1, ERH20458.1, ERH21169.1, ERH32725.1, ERJ75892.1, ERJ83445.1, ERJ96447.1, ERT63128.1, ESA60138.1, ESA65715.1, ESA72995.1, ESA77457.1, ESA86350.1, ESA88076.1, ESD00139.1, ESD09711.1, ESD21950.1, ESD26437.1, ESD31841.1, ESD51510.1, ESD61896.1, ESD64309.1, ESD71330.1, ESD80443.1, ESD81867.1, ESD83159.1, ESE11367.1, ESK58509.1, ESS00990.1, ETA02742.1, ETA89352.1, ETJ98129.1, EWM59167.1, GAD17057.1, NP_417239.1, NP_952439.1, P76632.1, WP_000893379.1, WP_000893380.1, WP_000893381.1, WP_002514607.1, WP_002549205.1, WP_002887565.1, WP_003088903.1, WP_003611352.1, WP_003619871.1, WP_003711530.1, WP_004074400.1, WP_004106700.1, WP_004109007.1, WP_004112668.1, WP_004125154.1, WP_004127867.1, WP_004132148.1, WP_004136186.1, WP_004138509.1, WP_004167284.1, WP_004809666.1, WP_004826833.1, WP_004835154.1, WP_005371168.1, WP_005524431.1, WP_006002099.1, WP_006302703.1, WP_006733185.1, WP_006735505.1, WP_006736335.1, WP_006737999.1, WP_007124216.1, WP_008087921.1, WP_008462589.1, WP_008534588.1, WP_008864957.1, WP_009310572.1, WP_009344944.1, WP_009369773.1, WP_009429506.1, WP_009535624.1, WP_009560667.1, WP_009726976.1, WP_009994023.1, WP_010241931.1, WP_010942035.1, WP_011543822.1, WP_011678177.1, WP_012914172.1, WP_012997656.1, WP_013439419.1, WP_013990631.1, WP_014835009.1, WP_016637267.1, WP_016838861.1, WP_019776149.1, WP_020281497.1, WP_020484517.1, WP_020561454.1, WP_020759632.1, WP_020761305.1, WP_020973663.1, WP_021604022.1, WP_021604907.1, WP_021610631.1, WP_021613845.1, WP_021673648.1, WP_021676130.1, WP_021682642.1, WP_023269380.1, WP_023466229.1, WP_024261075.1, YP_003373985.1, YP_004049619.1, YP_004264315.1, YP_004367832.1, YP_004372355.1, YP_004411730.1, YP_006059729.1, YP_006412645.1, YP_006449447.1, YP_006716676.1, YP_006724798.1, YP_006890378.1, YP_006972085.1, および / または YP_007277147.1

【 0 1 4 2 】

一部の実施態様では、I－E型cas7／casCポリペプチドは、限定されないが、表21に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【 0 1 4 3 】

表21. I－E型cas7／casCポリペプチドアクセッションナンバー

AAC75800.1, ACL06610.1, ADB14459.1, ADP38755.1, ADR37698.1, AEB06541.1, AEC02350.1, AEJ53443.1, AFL73107.1, AFR99216.1, AGB27116.1, AGX34767.1, CCK86081.1, EDP20979.1, EEB22226.1, EEB34863.1, EEI14202.1, EEI27968.1, EEI64035.1, EEI78890.1, EEI86601.1, EEJ54447.1, EEP20785.1, EEW53944.1, EEW67653.1, EEX47613.1, EEZ61813.1, EFA23034.1, EFB87474.1, EFB90860.1, EFD93803.1, EFJ75316.1, EFJ78690.1, EFJ85028.1, EFJ97183.1, EFK01966.1, EFK08565.1, EFK21929.1, EFK32762.1, EFK39561.1, EFK47877.1, EFK52821.1, EFK65275.1, EFK66367.1, EFK74804.1, EFM24725.1, EFM43104.1, EFM49873.1, EFO58462.1, EFQ06781.1, EFQ52086.1, EFQ53854.1, EFS88258.1, EFT11290.1, EFT25768.1, EFT64290.1, EFT66654.1, EFU34515.1, EFU63290.1, EFU77568.1, EFX55036.1, EFY49863.1, EGB85504.1, EGC81779.1, EGE70490.1, EGF23576.1, EGJ06276.1, EGL13344.1, EGL37416.1, EGS35793.1, EHE85276.1, EHI77350.1, EHM12586.1, EH049965.1, EIE98890.1, EIM64762.1, EIV92932.1, EKX65601.1, EKX91277.1, EMH94975.1, EMR53800.1, EPI42422.1, EPI44035.1, EPI53339.1, EPI53370.1, EPI56334.1, EPI57190.1, EPI61101.1, EPI61156.1, EPI62384.1, EPI66849.1, ERH20069.1, ERH32726.1, ERJ75891.1, ERJ83446.1, ERJ96448.1, ESA60139.1, ESA65716.1, ESA72994.1, ESA77458.1, ESA86351.1, ESA88075.1, ESD00138.1, ESD09710.1, ESD21949.1, ESD26438.1, ESD31840.1, ESD51511.1, ESD61897.1, ESD64310.1, ESD64368.1, ESD71329.1, ESD80444.1, ESD81868.1, ESD83160.1, ESE11366.1, ESK58510.1, ETA89351.1, ETE08829.1, ETE36803.1, ETS24673.1, EWM59166.1, GAD17058.1, GAD17059.1, NP_417238.1, Q46899.1, WP_000064439.1, WP_000064440.1, WP_000064441.1, WP_000064442.1, WP_000064443.1, WP_000064444.1, WP_000064446.1, WP_000064447.1, WP_000064448.1, WP_000064450.1, WP_000064

451.1, WP_000210566.1, WP_000210567.1, WP_000210568.1, WP_002268123.1, WP_002438
 041.1, WP_002514608.1, WP_002546993.1, WP_003088900.1, WP_004106698.1, WP_004109
 003.1, WP_004112670.1, WP_004125156.1, WP_004127870.1, WP_004132150.1, WP_004136
 188.1, WP_004138505.1, WP_004159615.1, WP_004167285.1, WP_004809667.1, WP_004826
 832.1, WP_004835077.1, WP_005004478.1, WP_005920816.1, WP_005942576.1, WP_006002
 098.1, WP_006302704.1, WP_006422698.1, WP_006591781.1, WP_006736340.1, WP_007594
 588.1, WP_008087838.1, WP_008534589.1, WP_008750295.1, WP_008902366.1, WP_009314
 426.1, WP_009344897.1, WP_009369771.1, WP_009429036.1, WP_009533382.1, WP_009535
 623.1, WP_009663589.1, WP_009755578.1, WP_012289871.1, WP_012667164.1, WP_012914
 173.1, WP_012997657.1, WP_013977922.1, WP_013990630.1, WP_014542122.1, WP_014633
 159.1, WP_016637268.1, WP_016838863.1, WP_020281498.1, WP_020281499.1, WP_020759
 631.1, WP_020761304.1, WP_020973662.1, WP_021600848.1, WP_021613846.1, WP_021673
 647.1, WP_021676131.1, WP_021682643.1, WP_023888110.1, WP_024166819.1, YP_003373
 986.1, YP_004049618.1, YP_004372356.1, YP_004411732.1, YP_006068306.1, YP_006413
 232.1, YP_006724799.1, および/または YP_007277146.1

10

【0144】

一部の実施態様では、I-E型cas5/casDポリペプチドは、限定されないが、
 表22に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【0145】

表22. I-E型cas5/casDポリペプチドアクセッションナンバー

20

AAC75799.2, AAR34764.1, ABA88213.1, ACP32499.1, ADB14481.1, ADI66577.1, ADI84215
 .1, ADP38756.1, ADR37697.1, ADY27682.1, AEB06542.1, AEB11724.1, AEB71779.1, AECO
 2351.1, AFH39945.1, AFL72522.1, AFL73106.1, AFM27185.1, AFR99217.1, AFV75990.1,
 AGB27115.1, AGE37472.1, AGX34766.1, CAQ05926.1, CCI86097.1, CCK86082.1, CDI66081
 .1, EDN80087.1, EDP20978.1, EEB34864.1, EEH65614.1, EEI27969.1, EEI64036.1, EEI7
 8891.1, EEI86600.1, EEJ54446.1, EEP20784.1, EET77373.1, EEW16908.1, EEW42241.1,
 EEW53945.1, EEW67652.1, EEX47614.1, EEZ61812.1, EFA23035.1, EFB87475.1, EFB90859
 .1, EFD84086.1, EFD93802.1, EFE06767.1, EFF79643.1, EFH10699.1, EFI90756.1, EFJ6
 4188.1, EFJ75317.1, EFJ78689.1, EFJ85029.1, EFJ97182.1, EFK01965.1, EFK08634.1,
 EFK13798.1, EFK21930.1, EFK32759.1, EFK39564.1, EFK47876.1, EFK52822.1, EFK66366
 .1, EFK74805.1, EFL93065.1, EFM24724.1, EFM49979.1, EFO58461.1, EFQ06782.1, EFQ2
 2977.1, EFQ47702.1, EFQ49119.1, EFQ52096.1, EFS88259.1, EFT11289.1, EFT25769.1,
 EFT64291.1, EFT66655.1, EFU34514.1, EFU63291.1, EFU77569.1, EFV94308.1, EFX55037
 .1, EGB85505.1, EGC81843.1, EGE70491.1, EGF23577.1, EGF57388.1, EGF60540.1, EGG3
 3807.1, EGG50907.1, EGJ06277.1, EGL13343.1, EGL38219.1, EGS35926.1, EHI77351.1,
 EHM12587.1, EHO49966.1, EHQ05135.1, EIC19432.1, EIC29370.1, EIE98889.1, EIM64761
 .1, EIV92931.1, EKW99768.1, EMH94966.1, EMR53799.1, EPI42423.1, EPI44034.1, EPI5
 3340.1, EPI53369.1, EPI56333.1, EPI57189.1, EPI61102.1, EPI61155.1, EPI62383.1,
 EPI66848.1, EPI68831.1, EPI71020.1, EPI82118.1, EPI84752.1, EPI87539.1, EPI96742
 .1, EPJ01392.1, EPJ03481.1, EPJ11329.1, ERH14162.1, ERH14498.1, ERH20070.1, ERH2
 0456.1, ERH21171.1, ERH32727.1, ERJ75890.1, ERJ83447.1, ERJ96449.1, ESA60140.1,
 ESA65717.1, ESA72993.1, ESA77459.1, ESA86352.1, ESA88074.1, ESD00137.1, ESD09709
 .1, ESD21948.1, ESD26439.1, ESD31839.1, ESD51512.1, ESD61898.1, ESD64311.1, ESD6
 4369.1, ESD71328.1, ESD80445.1, ESD81869.1, ESD83161.1, ESE11365.1, ESK58511.1,
 ETA02744.1, ETA89350.1, ETX32969.1, GAD17060.1, NP_417237.2, NP_952441.1, Q46898
 .2, WP_004106696.1, WP_004109000.1, WP_004112672.1, WP_004115346.1, WP_004125159
 .1, WP_004127874.1, WP_004136190.1, WP_004138504.1, WP_005524251.1, WP_006302705
 .1, WP_008864959.1, WP_009429844.1, WP_009550706.1, WP_009994022.1, WP_012914174
 .1, WP_016637269.1, WP_016838864.1, WP_018637825.1, WP_020281500.1, WP_020759630
 .1, WP_020761303.1, WP_020973661.1, WP_021600849.1, WP_021604020.1, WP_021604909

30

40

50

.1, WP_021610202.1, WP_021610633.1, WP_021613847.1, WP_021673646.1, WP_021676132
 .1, WP_021682644.1, WP_023140380.1, WP_023156409.1, YP_001801360.1, YP_002834437
 .1, YP_003373987.1, YP_003718071.1, YP_004049617.1, YP_004264317.1, YP_004367834
 .1, YP_004372357.1, YP_004411733.1, YP_006059731.1, YP_006412647.1, YP_006413231
 .1, YP_006449449.1, YP_006716678.1, YP_006724800.1, YP_006890380.1, YP_006972087
 .1, YP_007277145.1, および/または YP_007417723.1

【 0 1 4 6 】

一部の実施態様では、I－E型 c a s 6 e / c a s e ポリペプチドは、限定されないが、表 2 3 に記載の G e n B a n k アクセションナンバーを含む。

【 0 1 4 7 】

表 2 3 . I－E型 c a s 6 e / c a s e ポリペプチドアクセションナンバー

AAC75798.1, AAR34765.1, ACL06609.1, ADB14325.1, ADI66576.1, ADI84216.1, ADP38757
 .1, ADR37696.1, ADY27683.1, AEB06543.1, AEB11725.1, AEB71780.1, AEC02349.1, AFH3
 9946.1, AFL72523.1, AFL73105.1, AFM27186.1, AFR99218.1, AFV75991.1, AGB27114.1,
 AGX34765.1, CCI86096.1, CCK86083.1, CDC58447.1, CDI66082.1, EDN80086.1, EDP20977
 .1, EEB22228.1, EEB34862.1, EEI14204.1, EEI27970.1, EEI64037.1, EEI77643.1, EEI7
 8892.1, EEI86599.1, EEJ54450.1, EEP20783.1, EET77372.1, EEW16909.1, EEW42240.1,
 EEW53946.1, EEW67651.1, EEZ61811.1, EFA23036.1, EFB87476.1, EFD84085.1, EFD93801
 .1, EFE06768.1, EFF79642.1, EFH10698.1, EFI90757.1, EFJ64189.1, EFJ75318.1, EFJ7
 8688.1, EFJ85030.1, EFJ97190.1, EFK01964.1, EFK08549.1, EFK13797.1, EFK21931.1,
 EFK32766.1, EFK39594.1, EFK47875.1, EFK52823.1, EFK66365.1, EFK74806.1, EFL93064
 .1, EFM24723.1, EFM43102.1, EFM50285.1, EFO58460.1, EFO71176.1, EFQ06783.1, EFQ2
 2978.1, EFQ47730.1, EFQ49157.1, EFQ52112.1, EFQ53869.1, EFS88260.1, EFT11288.1,
 EFT25770.1, EFT64292.1, EFT66656.1, EFU34513.1, EFU63292.1, EFU77570.1, EFV94309
 .1, EFX55038.1, EGB85506.1, EGC81772.1, EGE70492.1, EGF23578.1, EGF57387.1, EGF6
 0541.1, EGG33808.1, EGG50908.1, EGJ06278.1, EGL13350.1, EGL36080.1, EGS35882.1,
 EHE85271.1, EHI77352.1, EHQ05134.1, EIC19431.1, EIC29369.1, EIE98888.1, EIM64763
 .1, EIV92930.1, EKX91280.1, EMH94952.1, EMR53798.1, EPI42424.1, EPI44033.1, EPI5
 2307.1, EPI53368.1, EPI56332.1, EPI57188.1, EPI61103.1, EPI61154.1, EPI62382.1,
 EPI66847.1, EPI68830.1, EPI71019.1, EPI82117.1, EPI84751.1, EPI87538.1, EPI96741
 .1, EPJ01391.1, EPJ03480.1, EPJ11328.1, EQC59007.1, EQM55565.1, ERC93626.1, ERH1
 4161.1, ERH14499.1, ERH20071.1, ERH20455.1, ERH21172.1, ERH32728.1, ERJ75889.1,
 ERJ83448.1, ERJ96450.1, ESA60141.1, ESA65718.1, ESA72992.1, ESA77460.1, ESA86353
 .1, ESA88073.1, ESD00136.1, ESD09708.1, ESD21947.1, ESD26440.1, ESD31838.1, ESD5
 1513.1, ESD61899.1, ESD64312.1, ESD64370.1, ESD71327.1, ESD80446.1, ESD81870.1,
 ESD83162.1, ESE11364.1, ESK58512.1, ESS00993.1, ETA02745.1, ETA89349.1, ETX32968
 .1, EWM59164.1, NP_417236.1, NP_952442.1, Q46897.1, WP_000275968.1, WP_000275969
 .1, WP_000275970.1, WP_002514610.1, WP_002887563.1, WP_003088897.1, WP_003611355
 .1, WP_003619878.1, WP_003627701.1, WP_003638535.1, WP_003680452.1, WP_003711544
 .1, WP_004106694.1, WP_004108997.1, WP_004112674.1, WP_004125169.1, WP_004127877
 .1, WP_004132153.1, WP_004136192.1, WP_004167288.1, WP_004271052.1, WP_004574564
 .1, WP_004809669.1, WP_004826830.1, WP_004835071.1, WP_005524691.1, WP_006302706
 .1, WP_006499676.1, WP_006733194.1, WP_006734894.1, WP_006735522.1, WP_006736351
 .1, WP_007124219.1, WP_007594585.1, WP_008087967.1, WP_008462592.1, WP_008750297
 .1, WP_008753314.1, WP_008864960.1, WP_008902364.1, WP_009344936.1, WP_009369769
 .1, WP_009427694.1, WP_009431210.1, WP_009535621.1, WP_009560664.1, WP_009663637
 .1, WP_010241933.1, WP_010495835.1, WP_011674074.1, WP_012391079.1, WP_012914175
 .1, WP_012997658.1, WP_013086434.1, WP_013439422.1, WP_013977924.1, WP_013990628
 .1, WP_014082580.1, WP_014565815.1, WP_014604239.1, WP_014633158.1, WP_014835008
 .1, WP_014939123.1, WP_016637270.1, WP_016838866.1, WP_019776152.1, WP_019787555

10

20

30

40

50

.1, WP_020758452.1, WP_020759629.1, WP_020761302.1, WP_020973660.1, WP_021600850
 .1, WP_021604019.1, WP_021604910.1, WP_021610201.1, WP_021610634.1, WP_021613848
 .1, WP_021673645.1, WP_021676133.1, WP_021682645.1, WP_021816697.1, WP_022280995
 .1, WP_023140379.1, WP_023466234.1, YP_003373988.1, YP_004049616.1, YP_004264318
 .1, YP_004367835.1, YP_004372358.1, YP_004411731.1, YP_006059732.1, YP_006412648
 .1, YP_006413230.1, YP_006449450.1, YP_006724801.1, YP_006890381.1, YP_006972088
 .1, および/または YP_007277144.1

【 0 1 4 8 】

一部の実施態様では、I－F型c y s 1ポリペプチドは、限定されないが、表24に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

10

【 0 1 4 9 】

表24. I－F型c y s 1ポリペプチドアクセッションナンバー

AAK02389.1, AAM85292.1, AA090474.1, AAQ59428.1, AAS62490.1, AAT03785.1, AAV89306
 .1, ABA59201.1, ABE06378.1, ABG13929.1, ABG18390.1, ABJ00263.1, ABJ11602.1, ABM0
 3215.1, ABM25017.1, ABM40738.1, ABM57218.1, ABN73326.1, ABP40265.1, ABP60084.1,
 ABQ13774.1, ABS09366.1, ABS47563.1, ABS76912.2, ABS77281.1, ABX33857.1, ABX50537
 .1, ABX78740.1, ABX85411.1, ABY68823.1, ACA67939.1, ACC89562.1, ACD38774.1, ACE6
 0872.1, ACJ18399.1, ACJ21001.1, ACJ42249.1, ACJ57095.1, AC074062.1, ACQ92975.1,
 ACS84543.1, ACT05579.1, ACV75133.1, ACX89392.1, ACY59063.1, ACY62906.1, ACZ78275
 .1, ADC72939.1, ADE14358.1, ADE65025.1, ADE89458.1, ADG60301.1, ADH86222.1, ADJ2
 9627.1, ADM99944.1, ADN71993.1, ADR26230.1, ADT95524.1, ADU65668.1, ADV98275.1,
 ADX89043.1, ADX89502.1, ADZ83760.1, ADZ92541.1, AEC02369.1, AEC18351.1, AEF92273
 .1, AEF99820.1, AEH62443.1, AEL09136.1, AEL73392.1, AE075099.1, AET15298.1, AEX0
 4893.1, AEX51728.1, AFF23582.1, AFG36510.1, AFH79569.1, AFH95464.1, AFI46138.1,
 AFI86378.1, AFI91858.1, AFJ02202.1, AFM64907.1, AFN56495.1, AFP32551.1, AFR04904
 .1, AFT71809.1, AFZ95064.1, AFZ95067.1, AGA34092.1, AGB80780.1, AGG09385.1, AGG0
 9391.1, AGG31844.1, AGP49331.1, AGP56731.1, AGR05546.1, AGR11302.1, AGR15392.1,
 AGR16666.1, AGR20776.1, AGR22558.1, AGR26149.1, AGR32635.1, AGW13657.1, AGX88283
 .1, AHB09921.1, AHC77005.1, AHE63723.1, AHE99154.1, AHF01507.1, AHH51210.1, BAH7
 7673.1, BAL82648.1, CAE14086.1, CAG76579.1, CAH17083.1, CAH17369.1, CAH21746.1,
 CAK96433.1, CAL21093.1, CAM85941.1, CA095888.1, CAP75353.1, CAQ84811.1, CAQ84824
 .1, CAR02242.1, CAR07056.1, CAS04772.1, CAX54608.1, CAY73257.1, CBA17527.1, CBA7
 6131.1, CBQ72655.1, CBV40988.1, CBX29755.1, CBY03554.1, CBY48580.1, CBY67065.1,
 CBY69907.1, CBY72771.1, CBY75627.1, CCC73994.1, CCG18727.1, CCG19560.1, CCG88217
 .1, CCH40236.1, CCI83946.1, CCJ84614.1, CC000438.1, CC024445.1, CC063591.1, CCQ8
 7260.1, CCV12786.1, CCZ55232.1, CDD80271.1, CDF05512.1, CDG79719.1, CDH64393.1,
 EAL08156.1, EAQ67604.1, EAT04042.1, EAT59333.1, EAX33530.2, EAZ52872.1, EAZ58295
 .1, EDM42113.1, EDP21767.1, EDQ01683.1, EDQ48485.1, EDR35346.1, EDR37793.1, EDR4
 5218.1, EDR48642.1, EDR55883.1, EDU58856.1, EDV62110.1, EDZ65592.1, EEH84601.1,
 EEO29373.1, EEO76101.1, EEO80178.1, EEO84410.1, EEO89852.1, EEP92231.1, EEQ03932
 .1, EER62392.1, EER62393.1, EEV21941.1, EEW05501.1, EEW18398.1, EEW96609.1, EEX5
 0304.1, EEX68259.1, EEE90281.1, EFA49549.1, EFC58007.1, EFF94952.1, EFG00724.1,
 EFL23592.1, EFK42238.1, EFL78325.1, EFL79684.1, EFM53867.1, EFM86281.1, EFM88414
 .1, EFM90572.1, EFM92759.1, EFM95005.1, EFM97159.1, EFM99348.1, EFN01384.1, EFN0
 3542.1, EFO58228.1, EFU46691.1, EFX91399.1, EFX91400.1, EFX91401.1, EGB49277.1,
 EGB53896.1, EGB79047.1, EGC44956.1, EGE11094.1, EGE12101.1, EGE14941.1, EGE19078
 .1, EGE19370.1, EGE21990.1, EGE24487.1, EGE25422.1, EGE27751.1, EGF37989.1, EGJ0
 7917.1, EGJ24489.1, EGJ59632.1, EGJ63887.1, EGM77974.1, EGP02213.1, EGP02616.1,
 EGP02684.1, EGP02758.1, EGQ17530.1, EGS63957.1, EGW37653.1, EGW90821.1, EGX68878
 .1, EGY35784.1, EGY36033.1, EGY38129.1, EGY39148.1, EGY39149.1, EGY39150.1, EGY4

20

30

40

50

1122.1, EGY70947.1, EHG01971.1, EHJ94023.1, EHK42702.1, EHM40141.1, EHM48029.1, EHN98428.1, EIA37119.1, EIC29311.1, EIE47040.1, EIF44409.1, EIK45283.1, EIL54440.1, EIL76432.1, EIL89113.1, EIQ87550.1, EIQ88768.1, EIQ89495.1, EIR01144.1, EIR02488.1, EIR05606.1, EIR16474.1, EIR17422.1, EIR19480.1, EIR30997.1, EIR32496.1, EIR33323.1, EIR45342.1, EIR46426.1, EIR47972.1, EIR59153.1, EIR59982.1, EIR64115.1, EIR73557.1, EIR75601.1, EIR76606.1, EIR87356.1, EIR89808.1, EIR91675.1, EIS03547.1, EIS03933.1, EIS05049.1, EIS16919.1, EIS17790.1, EIS23399.1, EIS28664.1, EIS31268.1, EIS40840.1, EIS42738.1, EIS44211.1, EIS55614.1, EIS56044.1, EIS60021.1, EIS66597.1, EIS73044.1, EIS76079.1, EIS78312.1, EIS86654.1, EIS90403.1, EIS94486.1, EIS98162.1, EIT05329.1, EIT13607.1, EIT14717.1, EIT15457.1, EIT26164.1, EIT29053.1, EIT30491.1, EIT40107.1, EIT44653.1, EIT45186.1, EIT55055.1, EIT56869.1, EIT62392.1, EJG22082.1, EJI84874.1, EJO39737.1, EJP51268.1, EJS83105.1, EJS83187.1, EJS85444.1, EJS90168.1, EJS91482.1, EJS92993.1, EJZ79575.1, EJZ80875.1, EJZ81232.1, EKA43936.1, EKA54579.1, EKA74315.1, EKF84294.1, EKG52540.1, EKG57735.1, EKG62911.1, EKG63401.1, EKG72466.1, EKG93023.1, EKK08278.1, EKK18197.1, EKK94023.1, EKL08413.1, EKL14868.1, EKL16051.1, EKL22305.1, EKL39333.1, EKL48912.1, EKL93517.1, EKM01154.1, EKM08461.1, EKP55013.1, EKP56448.1, EKS45299.1, EKT62227.1, EKX95270.1, ELC02438.1, ELC12192.1, ELC21170.1, ELC30642.1, ELC31985.1, ELD54443.1, ELD92476.1, ELE13998.1, ELE25612.1, ELE34548.1, ELE51938.1, ELE82361.1, ELE93036.1, ELF40642.1, ELF68854.1, ELF84511.1, ELF93397.1, ELF98793.1, ELG17251.1, ELG28215.1, ELG56199.1, ELG59752.1, ELH17521.1, ELH33233.1, ELH65835.1, ELH83714.1, ELH95193.1, ELH95740.1, ELI27976.1, ELI75034.1, ELI90641.1, ELJ31991.1, ELJ44080.1, ELJ56850.1, ELJ58412.1, ELJ73178.1, ELT18755.1, ELY20637.1, EMI19651.1, EMP51887.1, EMT98704.1, EMU01024.1, EMU07889.1, EMU33768.1, EMV25762.1, EMV41477.1, EMV48349.1, EMV61751.1, EMV77001.1, EMV77660.1, EMV79454.1, EMW06845.1, EMW07144.1, EMW11058.1, EMW22772.1, EMW28012.1, EMW63399.1, EMX55465.1, EMX95470.1, EMZ59014.1, EMZ71046.1, ENA68768.1, ENA70831.1, ENO94850.1, ENU20823.1, ENU25384.1, ENU36865.1, ENU64165.1, ENU64519.1, ENU68407.1, ENU79934.1, ENU84696.1, ENU84995.1, ENU90132.1, ENU94465.1, ENV06534.1, ENV11505.1, ENV26808.1, ENV33520.1, ENV43130.1, ENV52235.1, ENV66343.1, ENV79710.1, ENW17824.1, ENW17834.1, ENW36547.1, ENW39480.1, ENW64163.1, ENW68335.1, ENW78806.1, ENW99800.1, ENX46545.1, ENY83744.1, ENZ96952.1, EOQ57500.1, EOT14077.1, EOT16833.1, EOU37592.1, EOU39898.1, EOU65598.1, EOU82022.1, EOU82326.1, EOV51400.1, EOV89558.1, EOV96440.1, EOW37719.1, EOW66748.1, EOX15982.1, EOX25496.1, EPC00314.1, EPC10335.1, EPD43986.1, EPE65662.1, EPE66427.1, EPE67789.1, EPE69698.1, EPE71676.1, EPE74056.1, EPE75489.1, EPP24157.1, EPP36537.1, EPP38603.1, EPR80937.1, EPR81197.1, EPR88381.1, EPR88436.1, EPS74945.1, EQM86553.1, EQN06274.1, EQN09581.1, EQN21673.1, EQN32966.1, EQN72751.1, EQN87317.1, EQO22615.1, EQO25947.1, EQO34067.1, EQO52282.1, EQO63917.1, EQO87244.1, EQP27530.1, EQP52728.1, EQP62836.1, EQP80763.1, EQQ42456.1, EQQ52930.1, EQR25824.1, EQR43473.1, EQR49983.1, EQR54852.1, EQR90841.1, EQT05355.1, EQT30873.1, EQT84174.1, EQT86452.1, EQU02189.1, EQU15315.1, EQU15703.1, EQU26653.1, EQU37326.1, EQU74182.1, EQU96772.1, EQV16497.1, EQV39105.1, EQV73991.1, EQW35602.1, EQW74767.1, EQW95171.1, EQX30754.1, EQY04008.1, EQY05737.1, EQY46989.1, EQY47415.1, EQZ21534.1, EQZ57880.1, EQZ59928.1, EQZ81916.1, ERA24939.1, ERA25706.1, ERA94145.1, ERB37230.1, ERF78304.1, ERG16853.1, ERH80169.1, ERH80792.1, ERH82069.1, ERH83949.1, ERH87746.1, ERL42546.1, ERO62439.1, ERO62440.1, ERO62441.1, ERP69291.1, ERP72010.1, ERP72732.1, ERP73551.1, ERP82386.1, ERT61752.1, ERU80871.1, ERU82775.1, ERU95636.1, ERV23079.1, ERV32405.1, ERV45938.1, ERV90883.1, ERV92840.1, ERW05285.1, ERW22632.1, ERW25389.1, ERW30733.1, ERW52654.1, ERW66576.1, ERW85641.1, ERW96792.1, ERX11464.1, ERX57181.1, ERX57292.1, ERX68373.1, ERX76659

.1, ERY56085.1, ERY93181.1, ERY99967.1, ERZ00045.1, ERZ29314.1, ERZ42447.1, ESD4
0183.1, ESE13078.1, ESK35632.1, ESK57655.1, ESM77259.1, ESM81556.1, ESN04281.1,
ESN26373.1, ESN28523.1, ESN61384.1, ESP24741.1, ESP31907.1, ESP34912.1, ESQ71810
.1, EST01752.1, ETF26480.1, ETR82184.1, ETR84943.1, ETU83908.1, ETU88442.1, ETV1
9934.1, ETV43751.1, ETV55561.1, ETY51218.1, ETY53938.1, EUM12623.1, EVT85802.1,
GAA37652.2, GAA60412.1, GAA79125.1, GAB03985.1, GAC09608.1, GAC15832.1, GAC19767
.1, GAC34440.1, GAC34441.1, GAE10394.1, GAF23543.1, NP_245242.1, NP_669041.1, NP
_819960.1, NP_901424.1, NP_929071.1, NP_993613.1, Q02ML9.1, WP_000112420.1, WP_0
00399210.1, WP_000399211.1, WP_000415799.1, WP_000415800.1, WP_000415801.1, WP_0
00415802.1, WP_000415803.1, WP_000415804.1, WP_000415805.1, WP_000415806.1, WP_0 10
00415807.1, WP_000841017.1, WP_000841018.1, WP_000841019.1, WP_000841020.1, WP_0
00841021.1, WP_000841022.1, WP_001063626.1, WP_001063627.1, WP_001297315.1, WP_0
01516089.1, WP_001519631.1, WP_001546553.1, WP_001552676.1, WP_001704454.1, WP_0
01706989.1, WP_001714017.1, WP_001953039.1, WP_001969798.1, WP_001982950.1, WP_0
02216548.1, WP_002222491.1, WP_002225603.1, WP_002611226.1, WP_002624011.1, WP_0
02802608.1, WP_002812358.1, WP_002923969.1, WP_003116911.1, WP_003139224.1, WP_0
03143952.1, WP_003162917.1, WP_003464677.1, WP_003664170.1, WP_003666003.1, WP_0
03667347.1, WP_003670775.1, WP_003672252.1, WP_003672780.1, WP_003726678.1, WP_0
03727056.1, WP_003730930.1, WP_003738588.1, WP_004089534.1, WP_004240705.1, WP_0
04279693.1, WP_004343803.1, WP_004349919.1, WP_004389634.1, WP_004601700.1, WP_0 20
04601977.1, WP_004651370.1, WP_004652094.1, WP_004681365.1, WP_004713756.1, WP_0
04728800.1, WP_004739558.1, WP_004752521.1, WP_004758712.1, WP_004798546.1, WP_0
04801339.1, WP_004863337.1, WP_004895765.1, WP_004904254.1, WP_004907049.1, WP_0
04918641.1, WP_004963263.1, WP_004998567.1, WP_005003488.1, WP_005081844.1, WP_0
05081858.1, WP_005109633.1, WP_005163439.1, WP_005182494.1, WP_005217654.1, WP_0
05346829.1, WP_005371072.1, WP_005497852.1, WP_005540027.1, WP_005551775.1, WP_0
05551921.1, WP_005562569.1, WP_005562571.1, WP_005562575.1, WP_005596018.1, WP_0
05600277.1, WP_005603468.1, WP_005606943.1, WP_005611354.1, WP_005616691.1, WP_0
05623493.1, WP_005623497.1, WP_005623500.1, WP_005720634.1, WP_005721278.1, WP_0
05725639.1, WP_005725806.1, WP_005742492.1, WP_005752986.1, WP_005753650.1, WP_0 30
05756147.1, WP_005764761.1, WP_005769537.1, WP_005772797.1, WP_005792703.1, WP_0
05792704.1, WP_005842408.1, WP_005879782.1, WP_005923785.1, WP_005974986.1, WP_0
06045188.1, WP_006174403.1, WP_006331712.1, WP_006365989.1, WP_006790330.1, WP_0
06912975.1, WP_007069542.1, WP_007106205.1, WP_007106206.1, WP_007111959.1, WP_0
07117095.1, WP_007293313.1, WP_007620986.1, WP_007641675.1, WP_007744292.1, WP_0
07749063.1, WP_007986846.1, WP_008135459.1, WP_008169482.1, WP_008215108.1, WP_0
08247105.1, WP_008608781.1, WP_008698003.1, WP_008845637.1, WP_008898789.1, WP_0
08911673.1, WP_009174232.1, WP_009288126.1, WP_009622501.1, WP_009832551.1, WP_0
09875009.1, WP_009876497.1, WP_010106219.1, WP_010201103.1, WP_010265207.1, WP_0
10279272.1, WP_010295110.1, WP_010318159.1, WP_010364313.1, WP_010906577.1, WP_0 40
1
0957911.1, WP_011095181.1, WP_011135306.1, WP_011146070.1, WP_011192626.1, WP_01
1212640.1, WP_011216754.1, WP_011240574.1, WP_011769775.1, WP_011789484.1, WP_01
1803947.1, WP_011809225.1, WP_011927917.1, WP_011996910.1, WP_011997338.1, WP_01
2016803.1, WP_012089885.1, WP_012104945.1, WP_012197494.1, WP_012203143.1, WP_01
2220397.1, WP_012229482.1, WP_012303963.1, WP_012440590.1, WP_012570060.1, WP_01
2570903.1, WP_012667183.1, WP_012696552.1, WP_012729574.1, WP_012764362.1, WP_01
2768459.1, WP_012817199.1, WP_012886077.1, WP_012917520.1, WP_012983811.1, WP_01
3032249.1, WP_013107620.1, WP_013163749.1, WP_013221692.1, WP_013319367.1, WP_01
3330863.1, WP_013505553.1, WP_013657054.1, WP_013662443.1, WP_013739764.1, WP_01 50

3747107.1, WP_013804306.1, WP_013818080.1, WP_014016721.1, WP_014228623.1, WP_01
4325844.1, WP_014390883.1, WP_014424085.1, WP_014454507.1, WP_014500608.1, WP_01
4509415.1, WP_014602882.1, WP_014658069.1, WP_014673057.1, WP_014701307.1, WP_01
4703622.1, WP_014833996.1, WP_014848626.1, WP_014872888.1, WP_014916577.1, WP_01
4995870.1, WP_015259208.1, WP_015337045.1, WP_015551640.1, WP_015555715.1, WP_01
5670635.1, WP_015696920.1, WP_015731171.1, WP_015834854.1, WP_015834867.1, WP_01
5862798.1, WP_016158984.1, WP_016232820.1, WP_016248534.1, WP_016261857.1, WP_01
6418866.1, WP_016451883.1, WP_016504385.1, WP_016534110.1, WP_016534296.1, WP_01
6534561.1, WP_016836896.1, WP_017004729.1, WP_017253215.1, WP_017350190.1, WP_01
7395753.1, WP_017448229.1, WP_017466362.1, WP_017788587.1, WP_018025761.1, WP_01 10
8076940.1, WP_018122277.1, WP_018125463.1, WP_018176610.1, WP_018285446.1, WP_01
8298695.1, WP_018347332.1, WP_018414916.1, WP_018559989.1, WP_018676856.1, WP_01
8719049.1, WP_019001601.1, WP_019022908.1, WP_019520403.1, WP_019543109.1, WP_01
9671932.1, WP_019843462.1, WP_019935460.1, WP_019951122.1, WP_019959484.1, WP_02
0161983.1, WP_020328487.1, WP_020355837.1, WP_020393891.1, WP_020443856.1, WP_02
0566224.1, WP_020680648.1, WP_020870181.1, WP_021017051.1, WP_021205340.1, WP_02
1325938.1, WP_021461779.1, WP_021496695.1, WP_021511678.1, WP_021519928.1, WP_02
1531159.1, WP_021760540.1, WP_021986552.1, WP_022027307.1, WP_022381641.1, WP_02
2498163.1, WP_022642198.1, WP_022642199.1, WP_022642200.1, WP_022654589.1, WP_02
2775606.1, WP_022850861.1, WP_022852963.1, WP_023053042.1, WP_023087478.1, WP_02 20
3091296.1, WP_023100320.1, WP_023103132.1, WP_023122499.1, WP_023271486.1, WP_02
3320639.1, WP_023327012.1, WP_023337012.1, WP_023338204.1, WP_023346464.1, WP_02
3593282.1, WP_023640697.1, WP_023655989.1, WP_024107197.1, XP_001401634.1, XP_00
1584082.1, XP_003494537.1, XP_003665759.1, XP_004528093.1, YP_001052931.1, YP_00
1163238.1, YP_001176135.1, YP_001209096.1, YP_001367429.1, YP_001400515.1, YP_00
1424468.1, YP_001425255.2, YP_001555797.1, YP_001562242.1, YP_001596760.1, YP_00
1606220.1, YP_001651267.1, YP_001712944.1, YP_001720392.1, YP_001873019.1, YP_00
1906786.1, YP_001968014.1, YP_002303544.1, YP_002306146.1, YP_002320238.1, YP_00
2324895.1, YP_002347429.1, YP_002390702.1, YP_002396879.1, YP_002555748.1, YP_00
2647858.1, YP_002757711.1, YP_002795071.1, YP_002892561.1, YP_002955559.1, YP_00 30
2986365.1, YP_003003058.1, YP_003041554.1, YP_003041567.1, YP_003225717.1, YP_00
3260999.1, YP_003334981.1, YP_003377521.1, YP_003461675.1, YP_003526745.1, YP_00
3568287.1, YP_003626194.1, YP_003690841.1, YP_003761948.1, YP_003884501.1, YP_00
3896173.1, YP_004112224.1, YP_004308958.1, YP_004314377.1, YP_004411751.1, YP_00
4421248.1, YP_004490628.1, YP_004512320.1, YP_004766821.1, YP_005019132.1, YP_00
5176267.1, YP_005199868.1, YP_005274576.1, YP_005362753.1, YP_005432671.1, YP_00
5474217.1, YP_005505366.1, YP_005509299.1, YP_005522412.1, YP_005620894.1, YP_00
5623562.1, YP_005639254.1, YP_005801628.1, YP_005975201.1, YP_006100124.1, YP_00
6111505.1, YP_006119164.1, YP_006205237.1, YP_006218155.1, YP_006239897.1, YP_00
6245601.1, YP_006284730.1, YP_006286210.1, YP_006292889.1, YP_006482609.1, YP_00 40
6518017.1, YP_006559964.1, YP_006648157.1, YP_006672809.1, YP_006675673.1, YP_00
6678529.1, YP_006681438.1, YP_006692986.1, YP_006754116.1, YP_006822152.1, YP_00
7014582.1, YP_007217573.1, YP_007326546.1, YP_007342965.1, YP_007506217.1, YP_00
7693219.1, YP_007821732.1, YP_007826786.1, YP_008163693.1, YP_008275318.1, YP_00
8278180.1, YP_008282548.1, YP_008284800.1, YP_008285745.1, YP_008289189.1, YP_00
8299286.1, YP_008301323.1, YP_008304316.1, YP_008570807.1, YP_008590827.1, YP_00
8682386.1, YP_008685345.1, YP_008791660.1, YP_008981899.1, YP_013608.1, YP_05176
9.1, YP_071020.1, YP_122343.1, YP_128164.1, YP_162417.1, YP_344731.1, YP_539909.
1, YP_647990.1, YP_651874.1, YP_790817.1, YP_851977.1, YP_942814.1, YP_963571.1,
YP_984814.1, および/または YP_996236.1 50

【 0 1 5 0 】

一部の実施態様では、I－F型c y s 2ポリペプチドは、限定されないが、表25に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【 0 1 5 1 】

表25. I－F型c y s 2ポリペプチドアクセッションナンバー

AAC65118.1, AAK02390.1, AAM85293.1, AAQ59427.1, AAS62489.1, AAV89307.2, ABA59202.1, ABE06379.1, ABE06380.1, ABG13928.1, ABG18389.1, ABJ00264.1, ABJ11603.1, ABK50072.1, ABM03216.1, ABM25016.1, ABM40737.1, ABM57217.1, ABN73325.1, ABO37086.1, ABP40264.1, ABP60085.1, ABQ13203.1, ABS09365.1, ABS46484.1, ABS77509.1, ABS77769.2, ABU74104.1, ABX33858.1, ABX50536.1, ABX84883.1, ABY68822.1, ACA67940.1, ACC89561.1, ACD38773.1, ACD70553.1, ACE60871.1, ACH65834.1, ACJ19105.1, ACJ21002.1, ACJ27815.1, ACJ56177.1, ACK48653.1, ACO74063.1, ACQ92976.1, ACS84542.1, ACT05580.1, ACV75132.1, ACX89391.1, ACY59062.1, ACY62907.1, ACZ78274.1, ADC72940.1, ADE14359.1, ADE54031.1, ADE65024.1, ADG60302.1, ADH86221.1, ADJ29628.1, ADM99943.1, ADR02760.1, ADR26231.1, ADR64330.1, ADR64349.1, ADR64397.1, ADR64416.1, ADR64435.1, ADT68979.1, ADT95523.1, ADU65665.1, ADV98276.1, ADX55812.1, ADX89042.1, ADX89501.1, ADZ92540.1, AEC02368.1, AEF92272.1, AEF99821.1, AEH40082.1, AEH62442.1, AEL09137.1, AEL73393.1, AEO75098.1, AET15299.1, AET92128.1, AEX04894.1, AEX24997.1, AEX51729.1, AEZ58314.1, AEZ59382.1, AEZ60447.1, AFF23583.1, AFG36511.1, AFH95465.1, AFI46137.1, AFI86379.1, AFI91857.1, AFJ02201.1, AFM64906.1, AFN56494.1, AFR04905.1, AFT71808.1, AFU66157.1, AGA34091.1, AGB12636.1, AGB80781.1, AGG09386.1, AGG09392.1, AGK83770.1, AGN75345.1, AGN76322.1, AGQ92515.1, AGU98412.1, AGW13658.1, AGX88282.1, AHB09920.1, AHC77004.1, AHE63724.1, AHE99153.1, AHF01506.1, AHG62863.1, AHH51211.1, AHI99022.1, BAC62731.1, BAH15058.1, BAH77672.1, BAL82649.1, BAM20857.1, CAE14087.1, CAG69249.1, CAG76580.1, CAH17084.1, CAH17368.1, CAH21745.1, CAL21092.1, CAM85942.1, CAO95889.1, CAQ84810.1, CAR07057.1, CAX54609.1, CAY73258.1, CBA17528.1, CBA76129.1, CBV40989.1, CBX29756.1, CBZ12648.1, CCC73993.1, CCG18726.1, CCG19559.1, CCG88216.1, CCH40237.1, CCJ84615.1, CCO00437.1, CC024444.1, CCQ87261.1, CCZ55231.1, CDD80272.1, CDF05511.1, CDG79718.1, CDH64394.1, CDH64395.1, EAQ67603.1, EAS64064.1, EAS76234.1, EAT04043.1, EAT33399.1, EAT59334.1, EAX33542.1, EAZ52873.1, EAZ58296.1, EDK28162.1, EDM42114.1, EDM61554.1, EDM65937.1, EDQ01682.1, EDR31165.1, EDR35344.1, EDR37791.1, EDR44816.1, EDR48641.1, EDR48745.1, EDR55852.1, EDR59629.1, EDT07274.1, EDU58857.1, EDV62082.1, EDZ65397.1, EED26449.1, EEH60997.1, EEH84600.1, EEO29372.1, EEO76100.1, EEO80177.1, EEO84409.1, EEO89851.1, EEP92232.1, EEQ03933.1, EEV21942.1, EEW05502.1, EEW96608.1, EEX04036.1, EEX50303.1, EEX68260.1, EEEY43699.1, EEEY55135.1, EEEY90280.1, EFA49550.1, EFC58008.1, EFI23593.1, EFI34392.1, EFL78324.1, EFL79685.1, EFM41492.1, EFM53866.1, EFM86280.1, EFM88413.1, EFM90571.1, EFM92758.1, EFM95004.1, EFM97158.1, EFM99347.1, EFN01383.1, EFN03541.1, EFO35344.1, EFO41582.1, EFO49823.1, EFO58227.1, EFO78344.1, EFU46689.1, EFU46690.1, EFV43216.2, EFV45902.1, EFX91402.1, EFX91403.1, EGB49275.1, EGB49276.1, EGB53897.1, EGB79046.1, EGD85262.1, EGE11095.1, EGE12102.1, EGE12619.1, EGE14942.1, EGE19077.1, EGE19369.1, EGE21989.1, EGE24486.1, EGE25421.1, EGE27752.1, EGF40126.1, EGJ07916.1, EGJ59631.1, EGJ63888.1, EGK17297.1, EGM77973.1, EGP02214.1, EGP02617.1, EGP02827.1, EGS63958.1, EGW44655.1, EGW90822.1, EGY35785.1, EGY38130.1, EGY39147.1, EGY41121.1, EGY70946.1, EHG01972.1, EHG01973.1, EHJ62063.1, EHJ94022.1, EHK62470.1, EHM40142.1, EHM40143.1, EHN98429.1, EHN98430.1, EIA37120.1, EIC20985.1, EIC29312.1, EIE47039.1, EIF30433.1, EIF44410.1, EIK45282.1, EIL54441.1, EIL89114.1, EIQ04711.1, EIQ87532.1, EIQ88767.1, EIQ89494.1, EIR01143.1, EIR02487.1, EIR05613.1, EIR16472.1, EIR17421.1, EIR19479.1, EIR30996.1, EIR32511.1, EIR33322.1, EIR45359.1, EIR46447.1, EIR47971.1,	10 20 30 40 50
--	----------------------------

EIR59136.1, EIR59981.1, EIR64114.1, EIR73558.1, EIR75600.1, EIR76605.1, EIR87355
.1, EIR89801.1, EIR91668.1, EIS03546.1, EIS03932.1, EIS05048.1, EIS16926.1, EIS1
7791.1, EIS23398.1, EIS28665.1, EIS31267.1, EIS40839.1, EIS42734.1, EIS44210.1,
EIS55613.1, EIS56043.1, EIS60020.1, EIS66596.1, EIS73043.1, EIS76073.1, EIS78311
.1, EIS86653.1, EIS90404.1, EIS94485.1, EIS98161.1, EIT05328.1, EIT13606.1, EIT1
4716.1, EIT15455.1, EIT26170.1, EIT29052.1, EIT30490.1, EIT40105.1, EIT44652.1,
EIT45185.1, EIT55054.1, EIT56868.1, EIT62391.1, EJG22853.1, EJH60544.1, EJI84873
.1, EJJ29961.1, EJM51923.1, EJM65813.1, EJM74211.1, EJO40234.1, EJP50675.1, EJS8
5445.1, EJS91481.1, EJS92992.1, EJZ16269.1, EJZ79576.1, EJZ80876.1, EKA43935.1,
EKA54578.1, EKA74427.1, EKE17716.1, EKF84295.1, EKG52541.1, EKG57736.1, EKG62912 10
.1, EKG63402.1, EKG72467.1, EKG93024.1, EKK08318.1, EKK18170.1, EKK94024.1, EKL0
8414.1, EKL14869.1, EKL16052.1, EKL22306.1, EKL39436.1, EKL48989.1, EKL93518.1,
EKM01119.1, EKM08462.1, EKP54932.1, EKP56482.1, EKS45298.1, EKT62226.1, EKU52245
.1, EKX72657.1, EKX95269.1, ELC02439.1, ELC02440.1, ELC12193.1, ELC12194.1, ELC2
1171.1, ELC30643.1, ELC31986.1, ELD54444.1, ELD92477.1, ELE13999.1, ELE14000.1,
ELE25613.1, ELE25614.1, ELE34549.1, ELE34550.1, ELE51939.1, ELE82362.1, ELE93037
.1, ELF40643.1, ELF68855.1, ELF84512.1, ELF93398.1, ELF93399.1, ELF98794.1, ELG1
7252.1, ELG17253.1, ELG28216.1, ELG28217.1, ELG56200.1, ELG56201.1, ELG59753.1,
ELG59754.1, ELH17522.1, ELH33234.1, ELH65836.1, ELH83715.1, ELH95194.1, ELH95195
.1, ELH95741.1, ELH95742.1, ELI27977.1, ELI75035.1, ELI90642.1, ELJ31992.1, ELJ4 20
4081.1, ELJ44082.1, ELJ56851.1, ELJ56852.1, ELJ58413.1, ELJ58414.1, ELJ73179.1,
ELT18756.1, ELT56867.1, ELU49893.1, ELX04694.1, ELY20636.1, EME59649.1, EMI19652
.1, EMP51886.1, EMT98186.1, EMT98703.1, EMU01025.1, EMU07890.1, EMU15105.1, EMU3
3767.1, EMV25763.1, EMV41478.1, EMV48350.1, EMV61752.1, EMV77002.1, EMV77661.1,
EMV79455.1, EMW06846.1, EMW07145.1, EMW11059.1, EMW22773.1, EMW28013.1, EMW63400
.1, EMX55466.1, EMX95471.1, EMZ59015.1, EMZ71020.1, ENA68769.1, ENA70832.1, ENO9
4849.1, ENU20824.1, ENU25385.1, ENU26367.1, ENU36864.1, ENU64164.1, ENU64518.1,
ENU68406.1, ENU79933.1, ENU84695.1, ENU84994.1, ENU90131.1, ENU94392.1, ENU94466
.1, ENV06535.1, ENV11504.1, ENV23285.1, ENV26809.1, ENV33519.1, ENV38701.1, ENV4
3129.1, ENV52234.1, ENV54186.1, ENV60435.1, ENV66342.1, ENV79711.1, ENV88481.1, 30
ENV99921.1, ENW17835.1, ENW36548.1, ENW39481.1, ENW64164.1, ENW68334.1, ENW74528
.1, ENW78805.1, ENW99799.1, ENX46544.1, ENZ96951.1, EOD78080.1, EOQ57499.1, EOR0
6424.1, EOT14078.1, EOT16832.1, EOU37593.1, EOU37594.1, EOU39899.1, EOU39900.1,
EOU65599.1, EOU82023.1, EOU82024.1, EOU82327.1, EOV51401.1, EOV89559.1, EOV96441
.1, EOW37720.1, EOW66749.1, EOX15983.1, EOX15984.1, EOX25497.1, EPC00313.1, EPC1
0334.1, EPD43985.1, EPE65661.1, EPE66428.1, EPE67790.1, EPE69699.1, EPE71677.1,
EPE74057.1, EPM42539.1, EPP24158.1, EPR80938.1, EPR81196.1, EPR88382.1, EPS74952
.1, EQL85638.1, EQL91070.1, EQM00498.1, EQM01690.1, EQM46391.1, EQM86552.1, EQN0
6272.1, EQN06273.1, EQN09579.1, EQN09580.1, EQN21674.1, EQN21675.1, EQN32967.1,
EQN72752.1, EQN72753.1, EQN87316.1, EQO22616.1, EQO22617.1, EQO25948.1, EQO25949 40
.1, EQO34068.1, EQO34069.1, EQO52283.1, EQO63918.1, EQO63919.1, EQO87245.1, EQO8
7246.1, EQP27531.1, EQP27532.1, EQP52729.1, EQP52730.1, EQP62837.1, EQP62838.1,
EQP80764.1, EQP80765.1, EQQ42457.1, EQQ42458.1, EQQ52931.1, EQQ52932.1, EQR25825
.1, EQR25826.1, EQR43474.1, EQR49984.1, EQR49985.1, EQR54853.1, EQR54854.1, EQR9
0839.1, EQR90840.1, EQT05353.1, EQT05354.1, EQT30874.1, EQT30875.1, EQT84175.1,
EQT84176.1, EQT86453.1, EQT86454.1, EQU02187.1, EQU02188.1, EQU15316.1, EQU15701
.1, EQU15702.1, EQU26654.1, EQU26655.1, EQU37327.1, EQU37328.1, EQU74183.1, EQU7
4184.1, EQU96773.1, EQU96774.1, EQV16498.1, EQV16499.1, EQV39103.1, EQV39104.1,
EQV73992.1, EQW35603.1, EQW35604.1, EQW74766.1, EQW95169.1, EQW95170.1, EQX30755
.1, EQX30756.1, EQY04009.1, EQY04010.1, EQY05738.1, EQY05739.1, EQY46990.1, EQY4 50

7416.1, EQZ21535.1, EQZ57878.1, EQZ57879.1, EQZ59929.1, EQZ59930.1, EQZ81917.1, EQZ81918.1, ERA24940.1, ERA24941.1, ERA25707.1, ERA25708.1, ERA94143.1, ERA94144.1, ERB37231.1, ERB37232.1, ERG09344.1, ERG16854.1, ERG53586.1, ERG59564.1, ERH66546.1, ERL42547.1, ERO62442.1, ERP69292.1, ERP72009.1, ERP72731.1, ERP73550.1, ERP82385.1, ERT12421.1, ERT61667.1, ERU80870.1, ERU82774.1, ERU95635.1, ERV23078.1, ERV32404.1, ERV45937.1, ERV90882.1, ERV92839.1, ERW05284.1, ERW22631.1, ERW25388.1, ERW30732.1, ERW52655.1, ERW66575.1, ERW85640.1, ERW96791.1, ERX11463.1, ERX57182.1, ERX57291.1, ERX68374.1, ERX76658.1, ERY56084.1, ERY93180.1, ERY99966.1, ERZ00044.1, ERZ29313.1, ERZ42446.1, ESD40182.1, ESE13076.1, ESE13077.1, ESK35633.1, ESK57656.1, ESM77260.1, ESM81557.1, ESN04282.1, ESN26374.1, ESN28524.1, 10
ESN61385.1, ESP24739.1, ESP24740.1, ESP31908.1, ESP31909.1, ESP34910.1, ESP34911.1, ESQ71809.1, EST01751.1, ESV68075.1, ESW43324.1, ETD57410.1, ETD60296.1, ETD64803.1, ETF26481.1, ETF26482.1, ETJ46807.1, ETJ94590.1, ETQ64199.1, ETR05197.1, ETR05666.1, ETR14608.1, ETR84942.1, ETS22726.1, ETT12868.1, ETT14317.1, ETT20303.1, ETU83909.1, ETU88441.1, ETV19933.1, ETV55560.1, ETX25632.1, ETX50993.1, ETX59143.1, ETX78939.1, ETY51219.1, ETY51220.1, ETY53939.1, ETY53940.1, EUC25474.1, EUC91105.1, EUC95220.1, EUD17216.1, EUL88077.1, EUM12619.1, EUM12624.1, EVT81600.1, EVU15060.1, EWS67918.1, GAA59875.1, GAA60411.1, GAA75156.1, GAA77962.1, GAA79126.1, GAA79127.1, GAB76061.1, GAC09609.1, GAC15831.1, GAC19766.1, GAC34442.1, GAD77037.1, GAD89661.1, GAE10393.1, NP_218566.1, NP_245243.1, NP_669042.1, NP_80 20
0898.1, NP_901423.1, NP_929072.1, NP_993612.1, O83163.1, Q02MM0.1, WP_000092766.1, WP_000092767.1, WP_000092768.1, WP_000092769.1, WP_000120896.1, WP_000120897.1, WP_000120898.1, WP_000120899.1, WP_000120900.1, WP_000120901.1, WP_000120902.1, WP_000120903.1, WP_000120904.1, WP_000164158.1, WP_000164159.1, WP_001101620.1, WP_001101621.1, WP_001112159.1, WP_001194012.1, WP_001215683.1, WP_001215684.1, WP_001377968.1, WP_001387630.1, WP_001516090.1, WP_001695684.1, WP_001712676.1, WP_001982951.1, WP_002047792.1, WP_002211868.1, WP_002225497.1, WP_002225602.1, WP_002430404.1, WP_002540931.1, WP_002802606.1, WP_002811940.1, WP_002923967.1, WP_003116910.1, WP_003147065.1, WP_003159089.1, WP_003162918.1, WP_003464680.1, WP_003662185.1, WP_003664172.1, WP_003673461.1, WP_003842036.1, WP_004234138. 30
1, WP_004279691.1, WP_004343804.1, WP_004389636.1, WP_004651372.1, WP_004652095.1, WP_004662983.1, WP_004681363.1, WP_004713757.1, WP_004728798.1, WP_004752519.1, WP_004758710.1, WP_004770611.1, WP_004798548.1, WP_004801338.1, WP_004828410.1
1
, WP_004863335.1, WP_004877063.1, WP_004895762.1, WP_004907047.1, WP_004918642.1, WP_004928487.1, WP_004948466.1, WP_004963260.1, WP_004998564.1, WP_005003490.1, WP_005024345.1, WP_005026491.1, WP_005048554.1, WP_005081860.1, WP_005163437.1, WP_005217652.1, WP_005370438.1, WP_005371074.1, WP_005378542.1, WP_005463135.1, WP_005472986.1, WP_005478157.1, WP_005497851.1, WP_005499642.1, WP_005535624.1, WP_005540023.1, WP_005562567.1, WP_005596015.1, WP_005600276.1, WP_005603467.1 40
WP_005606941.1, WP_005611344.1, WP_005614487.1, WP_005616689.1, WP_005623503.1, WP_005623506.1, WP_005721279.1, WP_005725549.1, WP_005725807.1, WP_005751236.1, WP_005753652.1, WP_005756148.1, WP_005764760.1, WP_005769535.1, WP_005842409.1, WP_005879780.1, WP_005974983.1, WP_006033286.1, WP_006052519.1, WP_006174405.1, WP_006365990.1, WP_006790331.1, WP_006790332.1, WP_007011900.1, WP_007069541.1, WP_007106207.1, WP_007111958.1, WP_007117096.1, WP_007181148.1, WP_007293314.1, WP_007460967.1, WP_007607346.1, WP_007620985.1, WP_007641673.1, WP_007749065.1, WP_007815612.1, WP_007986848.1, WP_007990663.1, WP_007994009.1, WP_008022977.1, WP_008129239.1, WP_008133919.1, WP_008135462.1, WP_008135464.1, WP_008168509.1, WP_008169481.1, WP_008215111.1, WP_008220721.1, WP_008247106.1, WP_008608780.1 50

, WP_008698005.1, WP_008845636.1, WP_008869718.1, WP_008898788.1, WP_008911672.1
, WP_009095258.1, WP_009151388.1, WP_009174233.1, WP_009288125.1, WP_009368458.1
, WP_009514914.1, WP_009832550.1, WP_009875010.1, WP_009875011.1, WP_009876498.1
, WP_010106218.1, WP_010201102.1, WP_010279275.1, WP_010295112.1, WP_010318158.1
, WP_010364311.1, WP_010388189.1, WP_010554108.1, WP_010559723.1, WP_010606800.1
, WP_010631403.1, WP_010881575.1, WP_010906578.1, WP_011095182.1, WP_011135305.1
, WP_011146071.1, WP_011192625.1, WP_011212639.1, WP_011216755.1, WP_011240575.1
, WP_011525176.1, WP_011718588.1, WP_011769776.1, WP_011789483.1, WP_011803946.1
, WP_011809224.1, WP_011848336.1, WP_011927918.1, WP_011996911.1, WP_011997339.1
, WP_012016804.1, WP_012089884.1, WP_012104946.1, WP_012129694.1, WP_012197493.1 10
, WP_012203144.1, WP_012262739.1, WP_012303964.1, WP_012440591.1, WP_012533314.1
, WP_012570449.1, WP_012588885.1, WP_012667184.1, WP_012696553.1, WP_012729575.1
, WP_012764361.1, WP_012768460.1, WP_012817198.1, WP_012886076.1, WP_012917521.1
, WP_012983812.1, WP_013032250.1, WP_013042753.1, WP_013163748.1, WP_013221693.1
, WP_013319366.1, WP_013330864.1, WP_013465401.1, WP_013505551.1, WP_013589020.1
, WP_013662442.1, WP_013739763.1, WP_013804305.1, WP_013818081.1, WP_013944828.1
, WP_014016720.1, WP_014228624.1, WP_014234833.1, WP_014251761.1, WP_014325845.1
, WP_014342279.1, WP_014342713.1, WP_014390884.1, WP_014424086.1, WP_014454508.1
, WP_014500607.1, WP_014509416.1, WP_014658070.1, WP_014701306.1, WP_014703621.1
, WP_014848625.1, WP_014916578.1, WP_014995869.1, WP_015259207.1, WP_015337044.1 20
, WP_015551639.1, WP_015555714.1, WP_015670636.1, WP_015683962.1, WP_015696921.1
, WP_015731170.1, WP_015834853.1, WP_015862797.1, WP_016164443.1, WP_016232821.1
, WP_016248535.1, WP_016261858.1, WP_016360503.1, WP_016418865.1, WP_016451882.1
, WP_016504384.1, WP_016532754.1, WP_016785737.1, WP_016795643.1, WP_017004728.1
, WP_017019123.1, WP_017026497.1, WP_017031015.1, WP_017045320.1, WP_017049067.1
, WP_017064054.1, WP_017066106.1, WP_017089408.1, WP_017098522.1, WP_017101566.1
, WP_017108317.1, WP_017198528.1, WP_017216065.1, WP_017233561.1, WP_017253164.1
, WP_017395754.1, WP_017420289.1, WP_017448230.1, WP_017631032.1, WP_017631279.1
, WP_017788586.1, WP_017925083.1, WP_018025760.1, WP_018114351.1, WP_018122276.1
, WP_018125462.1, WP_018176611.1, WP_018285447.1, WP_018298696.1, WP_018414917.1 30
, WP_018676855.1, WP_018719048.1, WP_018838292.1, WP_018844146.1, WP_018871531.1
, WP_019001600.1, WP_019018098.1, WP_019022907.1, WP_019283232.1, WP_019520402.1
, WP_019543110.1, WP_019820373.1, WP_019843463.1, WP_019895601.1, WP_019935461.1
, WP_019951123.1, WP_019951124.1, WP_019959485.1, WP_020065396.1, WP_020161984.1
, WP_020328488.1, WP_020332815.1, WP_020393890.1, WP_020443857.1, WP_020680649.1
, WP_020841380.1, WP_020911193.1, WP_021017052.1, WP_021325939.1, WP_021511407.1
, WP_021515757.1, WP_021710780.1, WP_021760541.1, WP_022027306.1, WP_022381642.1
, WP_022498162.1, WP_022642201.1, WP_022654590.1, WP_022775602.1, WP_022850860.1
, WP_022940476.1, WP_023045107.1, WP_023052957.1, WP_023087477.1, WP_023103131.1
, WP_023116495.1, WP_023271487.1, WP_023320640.1, WP_023327013.1, WP_023337013.1 40
, WP_023404025.1, WP_023593281.1, WP_023640696.1, WP_023655988.1, WP_023981414.1
, WP_023982290.1, WP_023982478.1, WP_024033837.1, WP_024107196.1, XP_001648478.1
, XP_002895673.1, XP_003055745.1, XP_003239553.1, XP_003722415.1, XP_004144180.1
, XP_004528092.1, XP_004832109.1, XP_006459595.1, YP_001052930.1, YP_001163237.1
, YP_001176136.1, YP_001209097.1, YP_001367428.1, YP_001400516.1, YP_001424469.2
, YP_001425256.1, YP_001448331.1, YP_001555796.1, YP_001562243.1, YP_001606219.1
, YP_001651266.1, YP_001712945.1, YP_001720393.1, YP_001873018.1, YP_001906787.1
, YP_001933132.1, YP_001968013.1, YP_002155777.1, YP_002304250.1, YP_002306147.1
, YP_002310402.1, YP_002324896.1, YP_002347428.1, YP_002360076.1, YP_002396880.1
, YP_002647859.1, YP_002795072.1, YP_002892562.1, YP_002955558.1, YP_002986364.1 50

, YP_003003059.1, YP_003041553.1, YP_003225716.1, YP_003260998.1, YP_003334980.1
 , YP_003377522.1, YP_003461676.1, YP_003526746.1, YP_003548201.1, YP_003568286.1
 , YP_003626195.1, YP_003690840.1, YP_003761949.1, YP_003884500.1, YP_003896174.1
 , YP_004069130.1, YP_004112221.1, YP_004228872.1, YP_004314376.1, YP_004411750.1
 , YP_004490627.1, YP_004512321.1, YP_004672873.1, YP_004766820.1, YP_005019133.1
 , YP_005025972.1, YP_005043015.1, YP_005176268.1, YP_005199869.1, YP_005222302.1
 , YP_005223367.1, YP_005229910.1, YP_005274575.1, YP_005362754.1, YP_005432672.1
 , YP_005474218.1, YP_005505365.1, YP_005509300.1, YP_005522413.1, YP_005620893.1
 , YP_005623563.1, YP_005639255.1, YP_005801629.1, YP_005975200.1, YP_006119165.1
 , YP_006218156.1, YP_006239896.1, YP_006284729.1, YP_006286211.1, YP_006292888.1 10
 , YP_006482608.1, YP_006518016.1, YP_006648158.1, YP_006822151.1, YP_006869473.1
 , YP_007217572.1, YP_007301291.1, YP_007326545.1, YP_007342966.1, YP_007821731.1
 , YP_007826785.1, YP_007935926.1, YP_008091000.1, YP_008118899.1, YP_008267627.1
 , YP_008528750.1, YP_008570808.1, YP_008570809.1, YP_008590828.1, YP_008682385.1
 , YP_008685344.1, YP_008981898.1, YP_047071.1, YP_051770.1, YP_071019.1, YP_1223
 42.1, YP_128165.1, YP_162418.2, YP_344732.1, YP_539910.1, YP_539911.1, YP_647989
 .1, YP_651873.1, YP_790816.1, YP_851978.1, YP_871478.1, YP_942815.1, YP_963570.1
 , YP_984813.1, および/または YP_996235.1

【 0 1 5 2 】

一部の実施態様では、I－F型c a s 7 / c y s 3ポリペプチドは、限定されないが、 20
 表 2 6 に記載の G e n B a n k アクセッションナンバーを含む。

【 0 1 5 3 】

表 2 6 . I－F型c a s 7 / c y s 3ポリペプチドアクセッションナンバー

AAK02391.1, AAM85294.1, AAO89723.2, AAQ59426.1, AAS62488.1, AAV89308.1, ABA59203
 .1, ABE06381.1, ABG13927.1, ABG18388.1, ABJ00265.1, ABJ11604.1, ABK50071.1, ABM0
 3217.1, ABM25015.1, ABM40736.1, ABM57216.1, ABN73324.1, ABP40263.1, ABP57350.1,
 ABP60086.1, ABQ14256.1, ABS09364.1, ABS46029.1, ABS77636.2, ABS78227.1, ABU74105
 .1, ABX33859.1, ABX50535.1, ABX78894.1, ABX85185.1, ABY68821.1, ACA67941.1, ACC8
 9560.1, ACD38772.1, ACE60870.1, ACH66461.1, ACJ19106.1, ACJ21003.1, ACJ27816.1,
 ACJ42247.1, ACJ57414.1, ACK48652.1, AC074064.1, ACQ92977.1, ACS84541.1, ACT05581 30
 .1, ACV75131.1, ACX89390.1, ACY59061.1, ACY62908.1, ACZ78273.1, ADC72941.1, ADE1
 4360.1, ADE65023.1, ADE89794.1, ADG60303.1, ADH86220.1, ADJ29629.1, ADL13485.1,
 ADM99942.1, ADN71992.1, ADR26232.1, ADT68978.1, ADT95522.1, ADU65664.1, ADV98277
 .1, ADX89041.1, ADX89500.1, ADZ92539.1, AEC02367.1, AEC18349.1, AEF92271.1, AEF9
 9822.1, AEH62441.1, AEL09138.1, AEL73394.1, AEO64331.1, AEO75097.1, AET15300.1,
 AEX04895.1, AEX24996.1, AEX51730.1, AFF23584.1, AFG36512.1, AFH95466.1, AFI46136
 .1, AFI86380.1, AFI91856.1, AFJ02200.1, AFM64905.1, AFN56493.1, AFR04906.1, AFT7
 1807.1, AGA34090.1, AGB12637.1, AGB80782.1, AGG09387.1, AGG09393.1, AGG31841.1,
 AGP49333.1, AGQ92516.1, AGU98411.1, AGW13659.1, AGX88281.1, AHB09919.1, AHC77003
 .1, AHE63725.1, AHE99152.1, AHF01505.1, AHI99023.1, BAC62732.1, BAH15059.1, BAH7 40
 7671.1, BAL82650.1, CAE14088.1, CAG69250.1, CAG76581.1, CAH17085.1, CAH17367.1,
 CAH21744.1, CAL21091.1, CAM85943.1, CA095890.1, CAP75355.1, CAQ84809.1, CAR02245
 .1, CAR07058.1, CAX54610.1, CAY73259.1, CBA17529.1, CBA76127.1, CBV40990.1, CBX2
 9757.1, CBX29758.1, CCC73992.1, CCG18725.1, CCG19558.1, CCG88215.1, CCH40238.1,
 CCJ84616.1, CC000436.1, CC024443.1, CCQ87262.1, CCZ55218.1, CDD80273.1, CDF05510
 .1, CDG79717.1, CDH64396.1, EAQ67602.1, EAS64065.1, EAS76233.1, EAT04044.1, EAT5
 9335.1, EAX33533.1, EAZ52874.1, EAZ58297.1, EDK28163.1, EDM42115.1, EDM61485.1,
 EDM65938.1, EDM65955.1, EDQ01681.1, EDR31163.1, EDR37799.1, EDR44804.1, EDR55774
 .1, EDR63809.1, EDU58858.1, EDV62095.1, EDZ66531.1, EEC00793.1, EED26506.1, EEH8
 4599.1, EEO29371.1, EEO76099.1, EEO80176.1, EEO84408.1, EEO89850.1, EEP92233.1, 50

EEQ03934.1, EEQ60552.1, EEV21617.1, EEV21943.1, EEW05503.1, EEW96607.1, EEX04035
.1, EEX50302.1, EEX68261.1, EEE43700.1, EEE90279.1, EEZ00497.1, EFA49551.1, EFA4
9552.1, EFC58009.1, EFC99289.1, EFI23594.1, EFI34393.1, EFL78323.1, EFL79686.1,
EFM01119.1, EFM53865.1, EFM86279.1, EFM88412.1, EFM90570.1, EFM92757.1, EFM95003
.1, EFM97157.1, EFM99346.1, EFN01382.1, EFN03540.1, EFO35311.1, EFO41813.1, EFO5
0039.1, EFO58226.1, EFP04516.1, EFQ88867.1, EFU46688.1, EFV45901.1, EFX91404.1,
EGB49274.1, EGB53898.1, EGB79045.1, EGC70202.1, EGE11096.1, EGE12103.1, EGE12618
.1, EGE14943.1, EGE19076.1, EGE19368.1, EGE21988.1, EGE24485.1, EGE25420.1, EGE2
7753.1, EGF40127.1, EGH81486.1, EGJ07915.1, EGJ59630.1, EGJ63889.1, EGM77972.1,
EGP02204.1, EGP02205.1, EGP02206.1, EGP02209.1, EGP02618.1, EGS63959.1, EGW44656 10
.1, EGW90823.1, EGY35786.1, EGY38131.1, EGY39145.1, EGY39146.1, EGY41120.1, EGY7
0945.1, EHF03401.1, EHG01974.1, EHJ94021.1, EHK62471.1, EHL67983.1, EHM40144.1,
EHM48027.1, EHN98431.1, EHO30911.1, EIA37121.1, EIC20986.1, EIC29313.1, EIE47038
.1, EIF44411.1, EIK45281.1, EIL54442.1, EIL76431.1, EIL89115.1, EIQ87530.1, EIQ8
8766.1, EIQ89493.1, EIR01142.1, EIR02486.1, EIR05624.1, EIR16494.1, EIR17420.1,
EIR19478.1, EIR31005.1, EIR32504.1, EIR33321.1, EIR45350.1, EIR46431.1, EIR47970
.1, EIR59144.1, EIR59980.1, EIR64113.1, EIR73545.1, EIR75599.1, EIR76604.1, EIR8
7354.1, EIR89807.1, EIR91674.1, EIS03545.1, EIS03931.1, EIS05047.1, EIS16929.1,
EIS17794.1, EIS23397.1, EIS28671.1, EIS31266.1, EIS40838.1, EIS42728.1, EIS44209
.1, EIS55612.1, EIS56042.1, EIS60019.1, EIS66595.1, EIS73042.1, EIS76074.1, EIS7 20
8310.1, EIS86652.1, EIS90396.1, EIS94484.1, EIS98160.1, EIT05327.1, EIT13605.1,
EIT14715.1, EIT15446.1, EIT26175.1, EIT29051.1, EIT30489.1, EIT44651.1, EIT45184
.1, EIT55053.1, EIT56867.1, EIT62390.1, EIY36378.1, EJG24061.1, EJH60545.1, EJI8
4872.1, EJO38756.1, EJP50279.1, EJS85446.1, EJS90160.1, EJS91479.1, EJS91480.1,
EJS92991.1, EJZ79577.1, EJZ80877.1, EKA43934.1, EKA54577.1, EKA74310.1, EKA81282
.1, EKA84798.1, EKA91161.1, EKF84296.1, EKG52542.1, EKG57737.1, EKG62913.1, EKG6
3403.1, EKG72468.1, EKG93025.1, EKK08296.1, EKK18171.1, EKK94025.1, EKL08415.1,
EKL14870.1, EKL16053.1, EKL22307.1, EKL39311.1, EKL48987.1, EKL93519.1, EKM01141
.1, EKM08463.1, EKP50107.1, EKP55006.1, EKP56619.1, EKS45297.1, EKT62225.1, EKU5
2223.1, EKX95268.1, ELC02441.1, ELC12195.1, ELC21172.1, ELC30644.1, ELC31987.1, 30
ELD54445.1, ELD92478.1, ELE14001.1, ELE25615.1, ELE34551.1, ELE51940.1, ELE82363
.1, ELE93038.1, ELF40644.1, ELF68856.1, ELF84513.1, ELF93400.1, ELF98795.1, ELG1
7254.1, ELG28218.1, ELG56202.1, ELG59755.1, ELH17523.1, ELH33235.1, ELH65837.1,
ELH83716.1, ELH95196.1, ELH95743.1, ELI27978.1, ELI75036.1, ELI90643.1, ELJ31993
.1, ELJ44083.1, ELJ56853.1, ELJ58415.1, ELJ73180.1, ELQ35557.1, ELQ65711.1, ELT1
8757.1, ELT56868.1, ELU49892.1, ELX04705.1, ELY22222.1, EME59648.1, EMI19653.1,
EMP51885.1, EMT98185.1, EMT98702.1, EMU01026.1, EMU03117.1, EMU03919.1, EMU06894
.1, EMU15104.1, EMU33766.1, EMV25764.1, EMV41479.1, EMV48351.1, EMV61753.1, EMV7
7003.1, EMV77662.1, EMV79456.1, EMW06847.1, EMW07146.1, EMW11060.1, EMW22774.1,
EMW28014.1, EMW63401.1, EMX55467.1, EMX95472.1, EMZ59016.1, EMZ70953.1, ENA68770 40
.1, ENA70833.1, ENO94848.1, ENU20825.1, ENU25386.1, ENU26368.1, ENU30660.1, ENU3
6863.1, ENU64163.1, ENU64517.1, ENU68405.1, ENU79932.1, ENU84694.1, ENU84993.1,
ENU90130.1, ENU94393.1, ENU94467.1, ENV06536.1, ENV11503.1, ENV23284.1, ENV26810
.1, ENV33518.1, ENV38702.1, ENV43128.1, ENV52233.1, ENV54187.1, ENV60436.1, ENV6
6341.1, ENV79712.1, ENV88482.1, ENV99922.1, ENW17836.1, ENW36549.1, ENW39482.1,
ENW64165.1, ENW68333.1, ENW74529.1, ENW78804.1, ENW99798.1, ENX46543.1, ENZ96950
.1, EOD78079.1, EOQ57498.1, EOR06425.1, EOT14079.1, EOT16831.1, EOU37595.1, EOU3
9901.1, EOU65600.1, EOU82025.1, EOU82328.1, EOV51402.1, EOV89560.1, EOV96442.1,
EOW37721.1, EOW66750.1, EOX15985.1, EOX25498.1, EPC00312.1, EPC10333.1, EPD43984
.1, EPE63816.1, EPE65660.1, EPE66429.1, EPE67791.1, EPE69700.1, EPE71678.1, EPE7 50

4058.1, EPH62428.1, EPH95380.1, EPM42540.1, EPP24159.1, EPR80939.1, EPR81195.1, EPR88383.1, EPS74966.1, EQL85637.1, EQL89639.1, EQL91069.1, EQM00497.1, EQM01689.1, EQM08160.1, EQM16133.1, EQM46390.1, EQM86551.1, EQN06271.1, EQN09578.1, EQN21676.1, EQN32968.1, EQN72754.1, EQN87315.1, EQO22618.1, EQO25950.1, EQO34070.1, EQO52284.1, EQO63920.1, EQO87247.1, EQP27533.1, EQP52731.1, EQP62839.1, EQP80766.1, EQP80767.1, EQQ42459.1, EQQ52933.1, EQR25827.1, EQR43475.1, EQR49986.1, EQR54855.1, EQR90838.1, EQT05352.1, EQT30876.1, EQT84177.1, EQT86455.1, EQU02186.1, EQU15317.1, EQU15700.1, EQU26656.1, EQU37329.1, EQU74185.1, EQU96775.1, EQV16500.1, EQV39102.1, EQV73993.1, EQW35605.1, EQW74765.1, EQW95167.1, EQW95168.1, EQX30757.1, EQX30758.1, EQY04011.1, EQY05740.1, EQY46991.1, EQY47417.1, EQZ21536.1, EQZ57877.1, EQZ59931.1, EQZ81919.1, ERA24942.1, ERA25709.1, ERA94142.1, ERB37233.1, ERF78262.1, ERG09343.1, ERG16855.1, ERG53585.1, ERG59563.1, ERH66545.1, ERL42548.1, ERO62444.1, ERP69293.1, ERP72008.1, ERP72730.1, ERP73549.1, ERP82384.1, ERT12422.1, ERT61725.1, ERU80869.1, ERU82773.1, ERU95634.1, ERV23077.1, ERV32403.1, ERV45936.1, ERV90881.1, ERV92838.1, ERW05283.1, ERW22630.1, ERW25387.1, ERW30731.1, ERW52656.1, ERW66574.1, ERW85639.1, ERW96790.1, ERX11462.1, ERX57183.1, ERX57290.1, ERX68375.1, ERX76657.1, ERY56083.1, ERY93179.1, ERY99965.1, ERZ00043.1, ERZ29312.1, ERZ42445.1, ESD40181.1, ESE13075.1, ESK35634.1, ESK57657.1, ESM77261.1, ESM81558.1, ESN04283.1, ESN26375.1, ESN28525.1, ESN61386.1, ESP24738.1, ESP31910.1, ESP34909.1, ESQ71760.1, ESQ71808.1, EST01750.1, ESV68076.1, ESW43323.1, ETD57409.1, ETF26483.1, ETJ46808.1, ETJ93022.1, ETQ64188.1, ETR05217.1, ETR05670.1, ETR14605.1, ETR82058.1, ETR84941.1, ETS22725.1, ETT12869.1, ETT14316.1, ETT20302.1, ETU83910.1, ETU88440.1, ETV19932.1, ETV43749.1, ETV55559.1, ETX25633.1, ETX51000.1, ETX59131.1, ETX79026.1, ETY36823.1, ETY51221.1, ETY53941.1, EUC25473.1, EUD17217.1, EUM12625.1, EVT81599.1, EVT85801.1, EVU15055.1, EWM39345.1, EWS67917.1, GAA59874.1, GAA60409.1, GAA60410.1, GAA75157.1, GAA77963.1, GAA79128.1, GAB76060.1, GAC09610.1, GAC15830.1, GAC19765.1, GAC34443.1, GAD77038.1, GAE10392.1, NP_245244.1, NP_669043.1, NP_800899.1, NP_819209.2, NP_901422.1, NP_929073.1, NP_993611.1, Q02MM1.1, WP_000151791.1, WP_000151792.1, WP_000151793.1, WP_000151794.1, WP_000151795.1, WP_000417845.1, WP_000417846.1, WP_000417847.1, WP_000772598.1, WP_000775488.1, WP_001029748.1, WP_001029749.1, WP_001029750.1, WP_001029751.1, WP_001029752.1, WP_001029753.1, WP_001029754.1, WP_001029755.1, WP_001029756.1, WP_001097003.1, WP_001097004.1, WP_001097005.1, WP_001107519.1, WP_001107520.1, WP_001516091.1, WP_001707909.1, WP_001713253.1, WP_001714018.1, WP_001765856.1, WP_002009837.1, WP_002126253.1, WP_002211867.1, WP_002232603.1, WP_002232605.1, WP_002540929.1, WP_002802604.1, WP_002814020.1, WP_002923965.1, WP_003116112.1, WP_003116909.1, WP_003124164.1, WP_003139222.1, WP_003143949.1, WP_003147063.1, WP_003162919.1, WP_003170696.1, WP_003205164.1, WP_003219312.1, WP_003464683.1, WP_003662184.1, WP_003664175.1, WP_003666005.1, WP_004089530.1, WP_004240703.1, WP_004279690.1, WP_004343805.1, WP_004349920.1, WP_004389637.1, WP_004461135.1, WP_004651373.1, WP_004652096.1, WP_004662984.1, WP_004670427.1, WP_004681362.1, WP_004713758.1, WP_004728796.1, WP_004736107.1, WP_004752517.1, WP_004758707.1, WP_004770612.1, WP_004798550.1, WP_004801336.1, WP_004828408.1, WP_004863333.1, WP_004877064.1, WP_004895761.1, WP_004907044.1, WP_004918643.1, WP_004928488.1, WP_004948469.1, WP_004963257.1, WP_004998562.1, WP_005003494.1, WP_005024344.1, WP_005026493.1, WP_005048557.1, WP_005081863.1, WP_005163430.1, WP_005217651.1, WP_005233404.1, WP_005370440.1, WP_005371075.1, WP_005378541.1, WP_005463133.1, WP_005473079.1, WP_005478111.1, WP_005497848.1, WP_005499650.1, WP_005535622.1, WP_005540021.1, WP_005562563.1, WP_005562565.1, WP_005596014.1, WP_005603465.1, WP_005614485.1, WP_005616687.1, WP_005623509.1, WP_005721281.1, WP_

005721282.1, WP_005721283.1, WP_005721285.1, WP_005725809.1, WP_005741648.1, WP_0
05751237.1, WP_005753654.1, WP_005756149.1, WP_005764758.1, WP_005769532.1, WP_0
05807198.1, WP_005815993.1, WP_005842410.1, WP_005879777.1, WP_005974981.1, WP_0
06033287.1, WP_006033304.1, WP_006174407.1, WP_006187497.1, WP_006365991.1, WP_0
06773009.1, WP_006790333.1, WP_006950320.1, WP_007069540.1, WP_007106208.1, WP_0
07111957.1, WP_007117097.1, WP_007293315.1, WP_007620983.1, WP_007641670.1, WP_0
07749069.1, WP_007986850.1, WP_008129242.1, WP_008133921.1, WP_008135466.1, WP_0
08168508.1, WP_008169477.1, WP_008169478.1, WP_008215112.1, WP_008220723.1, WP_0
08247107.1, WP_008608779.1, WP_008698007.1, WP_008723395.1, WP_008816754.1, WP_0 10
08845635.1, WP_008869719.1, WP_008898787.1, WP_008911671.1, WP_009095260.1, WP_0
09151389.1, WP_009174234.1, WP_009286532.1, WP_009368459.1, WP_009514887.1, WP_0
09832549.1, WP_009875012.1, WP_009876499.1, WP_010106217.1, WP_010201100.1, WP_0
10279277.1, WP_010295115.1, WP_010318157.1, WP_010364308.1, WP_010388192.1, WP_0
10554109.1, WP_010559724.1, WP_010606801.1, WP_010906579.1, WP_010957412.1, WP_0
11095183.1, WP_011135304.1, WP_011146072.1, WP_011192624.1, WP_011212638.1, WP_0
11216756.1, WP_011240576.1, WP_011718587.1, WP_011769777.1, WP_011789482.1, WP_0
11803945.1, WP_011809223.1, WP_011927919.1, WP_011996912.1, WP_011997340.1, WP_0
12016805.1, WP_012089883.1, WP_012129695.1, WP_012197492.1, WP_012203145.1, WP_0
12220114.1, WP_012262738.1, WP_012440592.1, WP_012533744.1, WP_012570450.1, WP_0 20
12570904.1, WP_012588884.1, WP_012667185.1, WP_012696554.1, WP_012729576.1, WP_0
12764360.1, WP_012768461.1, WP_012886075.1, WP_012917522.1, WP_012983813.1, WP_0
13032251.1, WP_013107621.1, WP_013163747.1, WP_013221694.1, WP_013278930.1, WP_0
13319365.1, WP_013330865.1, WP_013465400.1, WP_013505550.1, WP_013662441.1, WP_0
13739762.1, WP_013747105.1, WP_013804304.1, WP_013818082.1, WP_014016719.1, WP_0
14228625.1, WP_014234832.1, WP_014325846.1, WP_014390885.1, WP_014424087.1, WP_0
14454509.1, WP_014500606.1, WP_014509417.1, WP_014701305.1, WP_014703620.1, WP_0
14848624.1, WP_014916579.1, WP_014995868.1, WP_015259206.1, WP_015337043.1, WP_0
15422842.1, WP_015551638.1, WP_015555713.1, WP_015670637.1, WP_015696922.1, WP_0
15731169.1, WP_015834852.1, WP_015862796.1, WP_016158983.1, WP_016164444.1, WP_0 30
16237814.1, WP_016242618.1, WP_016248536.1, WP_016380980.1, WP_016418864.1, WP_0
16451881.1, WP_016533252.1, WP_016533500.1, WP_016534562.1, WP_016583645.1, WP_0
16584211.1, WP_016620011.1, WP_016785736.1, WP_016795644.1, WP_017004727.1, WP_0
17019124.1, WP_017026498.1, WP_017031014.1, WP_017045321.1, WP_017049066.1, WP_0
17058954.1, WP_017064053.1, WP_017066107.1, WP_017089407.1, WP_017098523.1, WP_0
17101567.1, WP_017108318.1, WP_017216064.1, WP_017253163.1, WP_017395755.1, WP_0
17448231.1, WP_017631278.1, WP_017788585.1, WP_017791148.1, WP_018025759.1, WP_0
18122275.1, WP_018125461.1, WP_018176612.1, WP_018298697.1, WP_018346686.1, WP_0
18347334.1, WP_018414918.1, WP_018676854.1, WP_018719047.1, WP_018871530.1, WP_0
19001599.1, WP_019018099.1, WP_019022906.1, WP_019251101.1, WP_019283233.1, WP_0 40
19520401.1, WP_019543111.1, WP_019671930.1, WP_019820371.1, WP_019843464.1, WP_0
19895600.1, WP_019935462.1, WP_019951125.1, WP_019959486.1, WP_020161985.1, WP_0
20328489.1, WP_020332816.1, WP_020389180.1, WP_020393889.1, WP_020443858.1, WP_0
20527196.1, WP_020680650.1, WP_020841381.1, WP_020911194.1, WP_021017053.1, WP_0
21325940.1, WP_021461781.1, WP_021511406.1, WP_021525891.1, WP_021525892.1, WP_0
21531160.1, WP_021575785.1, WP_021710781.1, WP_021760542.1, WP_022027305.1, WP_0
22381643.1, WP_022498161.1, WP_022642203.1, WP_022654591.1, WP_022761971.1, WP_0
22775599.1, WP_022850859.1, WP_022940477.1, WP_023000930.1, WP_023045108.1, WP_0
23053015.1, WP_023116494.1, WP_023122498.1, WP_023131487.1, WP_023271488.1, WP_0
23320641.1, WP_023327014.1, WP_023337014.1, WP_023593280.1, WP_023640695.1, WP_0 50

23655987.1, WP_023982477.1, WP_024033838.1, WP_024107195.1, XP_001007303.1, XP_02402345.1, XP_003087158.1, XP_003303032.1, XP_003494537.1, XP_003650667.1, XP_004404055.1, XP_004528091.1, XP_005602236.1, XP_005602237.1, XP_005637873.1, XP_720614.1, XP_720742.1, YP_001052929.1, YP_001163236.1, YP_001176137.1, YP_001209098.1, YP_001367427.1, YP_001400517.1, YP_001424470.1, YP_001425257.2, YP_001448332.1, YP_001555795.1, YP_001562244.1, YP_001596128.1, YP_001606218.1, YP_001651265.1, YP_001712946.1, YP_001720394.1, YP_001873017.1, YP_001906788.1, YP_001968012.1, YP_002155776.1, YP_002304251.1, YP_002306148.1, YP_002310403.1, YP_002320236.1, YP_002324897.1, YP_002347427.1, YP_002360075.1, YP_002390703.1, YP_002396881.1, YP_002555750.1, YP_002647860.1, YP_002795073.1, YP_002892563.1, YP_002955557.1, YP_002986363.1, YP_003003060.1, YP_003041552.1, YP_003225715.1, YP_003260997.1, YP_003334979.1, YP_003377523.1, YP_003461677.1, YP_003526747.1, YP_003568285.1, YP_003626196.1, YP_003690839.1, YP_003761950.1, YP_003828550.1, YP_003884499.1, YP_003896175.1, YP_004069129.1, YP_004112220.1, YP_004314375.1, YP_004411749.1, YP_004421246.1, YP_004490626.1, YP_004512322.1, YP_004766819.1, YP_005019134.1, YP_005025971.1, YP_005176269.1, YP_005199870.1, YP_005274574.1, YP_005362755.1, YP_005432673.1, YP_005474219.1, YP_005505364.1, YP_005509301.1, YP_005522414.1, YP_005620892.1, YP_005623564.1, YP_005639256.1, YP_005801630.1, YP_005975199.1, YP_006100125.1, YP_006111504.1, YP_006119166.1, YP_006218157.1, YP_006239895.1, YP_006284728.1, YP_006286212.1, YP_006292887.1, YP_006482607.1, YP_006518015.1, YP_006648159.1, YP_006822150.1, YP_007217571.1, YP_007301292.1, YP_007326544.1, YP_007342967.1, YP_007506214.1, YP_007821730.1, YP_007826784.1, YP_008163695.1, YP_008267628.1, YP_008528749.1, YP_008570810.1, YP_008590829.1, YP_008682384.1, YP_008685343.1, YP_008981897.1, YP_047072.1, YP_051771.1, YP_071018.1, YP_122341.1, YP_128166.1, YP_162419.1, YP_344733.1, YP_539912.1, YP_647988.1, YP_651872.1, YP_790815.1, YP_851979.1, YP_871477.1, YP_942816.1, YP_963569.1, YP_984812.1, および/または YP_996234.1

【0154】

一部の実施態様では、I-F型cas6f/cys4ポリペプチドは、限定されないが、表27に記載のGenBankアクセッションナンバーを含む。

【0155】

表27. I-F型cas6f/cys4ポリペプチドアクセッションナンバー

AAV89309.2, ABA59204.1, ABG13926.1, ABG18387.1, ABK50070.1, ABM03218.1, ABM25014.1, ABM40735.1, ABM57215.1, ABP40262.1, ABP60087.1, ABP75546.1, ABQ13095.1, ABR71599.1, ABS09363.1, ABS47360.1, ABX33860.1, ABX50534.1, ABX78249.1, ABX85582.1, ACA67942.1, ACC89559.1, ACH66931.1, ACJ42246.1, ACJ58934.1, ACO74066.1, ACQ92978.1, ACS84540.1, ACT05582.1, ACV75130.1, ACX89389.1, ACZ78272.1, ADC72942.1, ADE14361.1, ADE90298.1, ADG60304.1, ADH86219.1, ADJ29630.1, ADT95521.1, ADU65663.1, ADV54188.1, ADV54624.1, ADZ92538.1, AEC02366.1, AEF92270.1, AEF99823.1, AEL09139.1, AET15301.1, AEX51731.1, AFF23585.1, AFG36513.1, AFH95467.1, AFI85399.1, AFI86381.1, AFI91855.1, AFJ02199.1, AFN56492.1, AGA34089.1, AGB80783.1, AGG09388.1, AGG09394.1, AGG31840.1, AGQ92517.1, AGW13660.1, AGX88280.1, AHB09918.1, AHC77002.1, AHE63726.1, AHE99151.1, AHF01504.1, BAL82651.1, CAX54611.1, CAY73260.1, CBA17530.1, CCG88214.1, CCZ55217.1, CDD80274.1, CDF05509.1, CDK64174.1, EAX33519.1, EDR31157.1, EDR35337.1, EDR37855.1, EDR44978.1, EDR48741.1, EDR55755.1, EDR59630.1, EDR63807.1, EDU58859.1, EDV62090.1, EDZ65577.1, EED26517.1, EEH84598.1, EE029370.1, EEO29468.1, EEP92234.1, EEQ03935.1, EEQ19215.1, EEV21944.1, EEW05504.1, EEW96606.1, EEX04034.1, EEX50301.1, EEX68262.1, EEE90278.1, EFA49553.1, EFC58010.1, EFI23595.1, EFI34394.1, EFM86278.1, EFM88411.1, EFM90569.1, EFM92756.1, EFM95002.1, EFM97156.1, EFM99345.1, EFN01381.1, EFN03539.1, EFO35488.1, EFO42030.1,

EF049970.1, EF058225.1, EFU46687.1, EGB79044.1, EGE11097.1, EGE12104.1, EGE12617.1, EGE14944.1, EGE19075.1, EGE19367.1, EGE21987.1, EGE24484.1, EGE25419.1, EGE27754.1, EGJ07914.1, EGJ59629.1, EGJ63890.1, EGM77971.1, EGS63960.1, EGY35787.1, EGY38132.1, EGY39144.1, EGY41119.1, EGY70944.1, EHC04317.1, EHK62472.1, EHM40145.1, EHM48026.1, EHN98432.1, EIC20987.1, EIC29314.1, EIF44412.1, EIK45280.1, EIL89116.1, EJS92990.1, EKD42112.1, EKE17714.1, EKF84297.1, EKG52543.1, EKG57738.1, EKG62914.1, EKG63404.1, EKG72469.1, EKG93026.1, EKT62224.1, EKX95267.1, ELT18758.1, ELY20635.1, ELY22223.1, EMP51884.1, ENO94847.1, ENZ96949.1, EPC10332.1, EPE63815.1, EPE65659.1, EPE67792.1, EPE71679.1, EPP24160.1, EPR80940.1, EPR81194.1, EPR88384.1, EQM86550.1, ERG09342.1, ERG16856.1, ERG53584.1, ERG59562.1, ERH66544.1, ERP69294.1, ERP72007.1, ERP72729.1, ERP73548.1, ERP82383.1, ESD40180.1, ESE13074.1, ESN61387.1, ESQ71759.1, EST01749.1, ETJ46809.1, EVT85800.1, GAA75158.1, GAA77964.1, GAB76059.1, GAC09611.1, GAC15829.1, GAC19764.1, GAC34444.1, NP_819208.1, Q02MM2.2, Q1RE32.1, WP_000083148.1, WP_000083149.1, WP_000339854.1, WP_000340321.1, WP_000340322.1, WP_000350178.1, WP_000350179.1, WP_000350182.1, WP_000350183.1, WP_000350184.1, WP_000378966.1, WP_001104789.1, WP_001104791.1, WP_00110391.1, WP_001909069.1, WP_001982952.1, WP_001986296.1, WP_002211866.1, WP_002802602.1, WP_002812325.1, WP_002923958.1, WP_003116908.1, WP_003139220.1, WP_003143948.1, WP_003162920.1, WP_003464685.1, WP_003662182.1, WP_003664177.1, WP_003666007.1, WP_003667345.1, WP_003670070.1, WP_003670773.1, WP_003672250.1, WP_004089527.1, WP_004240702.1, WP_004279689.1, WP_004343806.1, WP_004349921.1, WP_004389638.1, WP_004395176.1, WP_004681361.1, WP_004713760.1, WP_004904259.1, WP_004918644.1, WP_004928490.1, WP_005026497.1, WP_005186672.1, WP_005378540.1, WP_005473100.1, WP_005478386.1, WP_005497846.1, WP_005499652.1, WP_005511272.1, WP_005540019.1, WP_005562562.1, WP_005565379.1, WP_005596012.1, WP_005600275.1, WP_005606939.1, WP_005611343.1, WP_005614481.1, WP_005616685.1, WP_005725810.1, WP_005728799.1, WP_005753657.1, WP_005764757.1, WP_005769530.1, WP_005842411.1, WP_005974979.1, WP_006087140.1, WP_006174409.1, WP_006790334.1, WP_007069539.1, WP_007106209.1, WP_007117098.1, WP_007293316.1, WP_007620981.1, WP_007641668.1, WP_007986852.1, WP_008129244.1, WP_008133922.1, WP_008135468.1, WP_008169475.1, WP_008215113.1, WP_008247108.1, WP_008608778.1, WP_008845634.1, WP_008869720.1, WP_008898786.1, WP_008911670.1, WP_009095262.1, WP_009174235.1, WP_009286533.1, WP_009288124.1, WP_009355633.1, WP_009832548.1, WP_009838678.1, WP_009875013.1, WP_009876500.1, WP_010106216.1, WP_010279279.1, WP_010295117.1, WP_010318156.1, WP_010364306.1, WP_010554110.1, WP_010559725.1, WP_010588736.1, WP_010606802.1, WP_010906580.1, WP_011095184.1, WP_011146073.1, WP_011212637.1, WP_011216757.1, WP_011221971.1, WP_011240577.1, WP_011703507.1, WP_011718586.1, WP_011769778.1, WP_011789481.1, WP_011803944.1, WP_011809222.1, WP_011919227.1, WP_011997341.1, WP_012016806.1, WP_012070375.1, WP_012089882.1, WP_012197491.1, WP_012203146.1, WP_012220113.1, WP_012262737.1, WP_012440593.1, WP_012534077.1, WP_012570451.1, WP_012601378.1, WP_012667186.1, WP_012696556.1, WP_012729577.1, WP_012764359.1, WP_012768462.1, WP_012817197.1, WP_012886074.1, WP_012917523.1, WP_012983814.1, WP_013032252.1, WP_013101298.1, WP_013107622.1, WP_013163746.1, WP_013221695.1, WP_013319364.1, WP_013505549.1, WP_013662440.1, WP_013739761.1, WP_013804303.1, WP_013818083.1, WP_014228626.1, WP_014325847.1, WP_014390886.1, WP_014424088.1, WP_014509418.1, WP_014610405.1, WP_014701304.1, WP_014703619.1, WP_014707760.1, WP_014848623.1, WP_014916580.1, WP_014995867.1, WP_015259205.1, WP_015670638.1, WP_015696923.1, WP_015834851.1, WP_016504383.1, WP_016785735.1, WP_017045322.1, WP_017066108.1, WP_017098524.1, WP_017108319.1, WP_017216063.1, WP_017395756.1, WP_017448232.1, WP_017631031.1, WP_017791147.1, WP_017926913.1, WP_019820369.1, WP_0198

43465.1, WP_020328490.1, WP_020841382.1, WP_021017054.1, WP_021760543.1, WP_022027304.1, WP_022381644.1, WP_022498160.1, WP_022654592.1, WP_022775596.1, WP_022940478.1, WP_022943263.1, WP_023593279.1, WP_023640694.1, WP_023655986.1, WP_024107194.1, YP_001176138.1, YP_001183345.1, YP_001209099.1, YP_001341534.1, YP_001367426.1, YP_001400518.1, YP_001555794.1, YP_001562245.1, YP_001596127.1, YP_001720395.1, YP_001873016.1, YP_002155775.1, YP_002320235.1, YP_002324898.1, YP_002647861.1, YP_002795075.1, YP_002892564.1, YP_002986362.1, YP_003003061.1, YP_003225714.1, YP_003260996.1, YP_003334978.1, YP_003377524.1, YP_003461678.1, YP_003526748.1, YP_003626197.1, YP_003690838.1, YP_003761951.1, YP_004112219.1, YP_004314374.1, YP_004411748.1, YP_004490625.1, YP_004512323.1, YP_005176270.1, YP_005199871.1, YP_005274573.1, YP_005362756.1, YP_005432674.1, YP_005474220.1, YP_005639257.1, YP_005801631.1, YP_006009654.1, YP_006010090.1, YP_006100126.1, YP_006218158.1, YP_006284727.1, YP_006286213.1, YP_006292886.1, YP_006297044.1, YP_006518014.1, YP_007217570.1, YP_007342968.1, YP_007506213.1, YP_008267629.1, YP_008590830.1, YP_008682383.1, YP_008981896.1, YP_162420.2, YP_871476.1, YP_942817.1, YP_963568.1, YP_984811.1, および/または YP_996233.1

10

【 0 1 5 6 】

一部の実施態様では、C a s 3 ポリペプチドは、限定されないが、表 2 8 に記載の G e n B a n k アクセッションナンバーを含む。

【 0 1 5 7 】

20

表 2 8 . C a s 3 ポリペプチドアクセッションナンバー

A82872, AAB89382.1, AAB91160.1, AAB98365.1, AAB98371.1, AAF30996.1, AAK41637.1, AAK41673.1, AAK42189.1, AAL62539.1, AAL62627.1, AAL80764.1, AAM25779.1, AAM38679.1, AAM72368.1, AAM73189.1, AAN50388.1, AA035720.1, AA036022.1, AAQ58899.1, AAQ66983.1, AAR38876.1, AAS69549.1, AAS82462.1, AAS94335.1, AAU37598.1, AAU92783.1, AAV44424.1, AAW74126.1, AAZ55629.1, AAZ72010.1, ABB14293.1, ABB24155.1, ABB31304.1, ABC18828.1, ABC21145.1, ABC21629.1, ABC29591.1, ABC56823.1, ABC57331.1, ABD09411.1, ABD12698.1, ABE48871.1, ABE96084.1, ABF44063.1, ABF44542.1, ABF89301.1, ABF91789.1, ABI67810.1, ABI69806.1, ABJ76899.1, ABJ78235.1, ABK14431.1, ABK62334.1, ABL65464.1, ABL78751.1, ABM29989.1, ABM34513.1, ABM80911.1, ABN07021.1, ABN53501.1, ABN54399.1, ABN69437.1, ABO35078.1, ABO49083.1, ABO49537.1, ABP50708.1, ABP65963.1, ABP67974.2, ABP81368.1, ABP86511.1, ABP95302.1, ABQ31016.1, ABQ47098.1, ABQ89071.1, ABQ90257.1, ABQ92673.1, ABR47839.1, ABR48352.1, ABR54142.1, ABR56647.1, ABR74644.1, ABS22296.1, ABS51173.1, ABS60790.1, ABU57118.1, ABU59352.1, ABU82314.1, ABV32773.1, ABV97856.1, ABW02349.1, ABW28853.1, ABX07707.1, ABX27539.1, ABX32566.1, ABY33324.1, ABY36148.1, ABY93583.1, ABY93798.1, ABZ82800.1, ABZ83124.1, ACA32869.1, ACA59801.1, ACA99760.1, ACB07189.1, ACB33430.1, ACB39929.1, ACB40064.1, ACB59634.1, ACD60965.1, ACD66307.1, ACD96194.1, ACE05063.1, ACF14187.1, ACF46440.1, ACG72014.1, ACH93761.1, ACH95048.1, ACI18894.1, ACI19282.1, ACI20256.1, ACI20900.1, ACI50224.1, ACI51404.1, ACJ33147.1, ACJ76379.1, ACK41909.1, ACK54968.1, ACL06606.1, ACL08914.1, ACL16920.1, ACL21948.1, ACL23508.1, ACL24095.1, ACL48829.1, ACL62641.1, ACL64132.1, ACL75830.1, ACM04933.1, ACM51518.1, ACM54572.1, ACM59283.1, ACN13666.1, ACN98177.1, ACN98263.1, ACO31905.1, ACO79326.1, ACP34798.1, ACP37661.1, ACP37698.1, ACP45052.1, ACP49134.1, ACP54857.1, ACP54894.1, ACQ71889.1, ACR11665.1, ACR41524.1, ACR76228.1, ACS24734.1, ACS33796.1, ACS39432.1, ACS90541.1, ACS96757.1, ACT04375.1, ACT05791.1, ACT17308.1, ACU96431.1, ACV03335.1, ACV25237.1, ACV25244.1, ACV35540.1, ACV36635.1, ACV38704.1, ACV48941.1, ACV50950.1, ACV55943.1, ACV64361.1, ACV64476.1, ACV64955.1, ACV76424.1, ACX52110.1, ACX82534.1, ACX92460.1, ACX95672.1, ACY48525.1, ACY96527.1, ACY97073.1, ACY98231.1, ACZ11932.1, ACZ43323.1, ADB10235.1, ADB41980.1, ADB47144.1, ADB86651

30

40

50

.1, ADC46647.1, ADC66005.1, ADC69847.1, ADC69854.1, ADC74615.1, ADC88654.1, ADE02249.1, ADE15049.1, ADE56275.1, ADE85052.1, ADG07363.1, ADG07374.1, ADG13847.1, ADG24312.1, ADG71322.1, ADG82739.1, ADG83328.1, ADG88252.1, ADG91073.1, ADG94443.1, ADH59811.1, ADH61862.1, ADH65197.1, ADH65311.1, ADH89239.1, ADH93443.1, ADI02109.1, ADI02311.1, ADI14777.1, ADI26432.1, ADI36187.1, ADJ47561.1, ADJ54311.1, ADK80202.1, ADL06865.1, ADL41489.1, ADL43516.1, ADL50598.1, ADL52044.1, ADL70071.1, ADL70152.1, ADM08199.1, ADM09596.1, ADM11310.1, ADN01349.1, ADN51064.1, ADN55919.1, ADO45627.1, ADP38751.1, ADP70484.1, ADP74265.1, ADP76108.1, ADP88371.1, ADQ02874.1, ADQ03682.1, ADQ08185.1, ADQ14921.1, ADQ41855.1, ADQ42007.1, ADQ47252.1, ADR19820.1, ADT83449.1, ADU21654.1, ADU26222.1, ADU44690.1, ADU51671.1, ADU75950.1, ADU97576.1, ADU98901.1, ADV45015.1, ADV46309.1, ADV65299.1, ADV78762.1, ADW17641.1, ADW21871.1, ADX47759.1, ADX69768.1, ADX81772.1, ADX84850.1, ADX89044.1, ADX89503.1, ADY01597.1, ADY32337.1, ADY55692.1, ADY61452.1, ADY61693.1, ADZ26351.1, AEA46789.1, AEB06538.1, AEB07990.1, AEB12793.1, AEB34825.1, AEB44344.1, AEB69536.1, AEB69628.1, AEB77509.1, AEB95258.1, AEC00931.1, AEC52733.1, AEE12856.1, AEE14451.1, AEE48387.1, AEE91060.1, AEE94620.1, AEE97375.1, AEF18279.1, AEF19063.1, AEF19552.1, AEF26533.1, AEF93426.1, AEF93615.1, AEG01409.1, AEG14217.1, AEG16477.1, AEG34481.1, AEG34527.1, AEG46352.1, AEG46840.1, AEG61210.1, AEG68384.1, AEG94582.1, AEH24643.1, AEH24650.1, AEH25129.1, AEH44114.1, AEH47545.1, AEH49389.1, AEH51233.1, AEH51743.1, AEH52710.1, AEH61401.1, AEI14612.1, AEI37912.1, AEI38603.1, AEI51284.1, AEJ20059.1, AEJ40708.1, AEJ53446.1, AEK19970.1, AEK44435.1, AEK72626.1, AEM38304.1, AEM38377.1, AEM38562.1, AEM58839.1, AEM74972.1, AEM79946.1, AEN73078.1, AEN78296.1, AEN97654.1, AE002605.1, AE046815.1, AE047324.1, AEP01120.1, AEP13345.1, AER03344.1, AER57691.1, AER59752.1, AER66006.1, AET32404.1, AET42231.1, AET91880.1, AEV15287.1, AEV69184.1, AEW01075.1, AEW06745.1, AEW20272.1, AEX45154.1, AEX75344.1, AEX84728.1, AEY65498.1, AEY94191.1, AFA39172.1, AFA49665.1, AFC23727.1, AFD27466.1, AFD28167.1, AFH39982.1, AFH42054.1, AFI31622.1, AFI85402.1, AFI86062.1, AFI87829.1, AFK07284.1, AFK07934.1, AFK21440.1, AFK22398.1, AFK56999.1, AFK85420.1, AFK85609.1, AFL66342.1, AFL66903.1, AFL68258.1, AFL73110.1, AFL81871.1, AFL94590.1, AFL96007.1, AFM22197.1, AFM40488.1, AFN03429.1, AFN35324.1, AFN74053.1, AFN83063.1, AFO79272.1, AFR21613.1, AFS77696.1, AFU15849.1, AFU57332.1, AFU72004.1, AFU72533.1, AFV12618.1, AFV22011.1, AFV99699.1, AFY60377.1, AFY70022.1, AFY88490.1, AFY93139.1, AFY97157.1, AFZ31566.1, AFZ36228.1, AFZ48716.1, AFZ54740.1, AFZ72876.1, AFZ74578.1, AGA24811.1, AGA56396.1, AGA59188.1, AGA59290.1, AGB01360.1, AGB03157.1, AGB03722.1, AGB05366.1, AGB20225.1, AGB28829.1, AGB40918.1, AGC48889.1, AGC49201.1, AGC68637.1, AGC68871.1, AGE29602.1, AGF58565.1, AGF68345.1, AGF87287.1, AGG07000.1, AGG09390.1, AGG14996.1, AGG15486.1, AGH38685.1, AGH40903.1, AGH74517.1, AGH79297.1, AGH93293.1, AGH93786.1, AGI10360.1, AGI32657.1, AGI35539.1, AGI39649.1, AGI39869.1, AGJ61862.1, AGK02814.1, AGK16439.1, AGK21126.1, AGK54740.1, AGK61245.1, AGK71297.1, AGL00361.1, AGL03423.1, AGM22631.1, AGN16029.1, AGN26280.1, AGN82557.1, AGO11300.1, AGO59985.1, AGO61200.1, AGQ24924.1, AGQ37973.1, AGQ40489.1, AGR15964.1, AGR27583.1, AGR75375.1, AGT86400.1, AGX42979.1, AGX43469.1, AGX94067.1, AGY75622.1, AHB67949.1, AHB88121.1, AHC14004.1, AHC19698.1, AHC35948.1, AHC52232.1, AHF04639.1, AHG05448.1, AHG75938.1, AHG77946.1, AHG79310.1, AHG81514.1, AHG83785.1, AHG86048.1, AHG86669.1, AHH03843.1, AHH06893.1, AHH98593.1, AHI12341.1, AHJ12410.1, AHJ17863.1, AHJ19775.1, AHJ21576.1, AHJ25216.1, B4JT42.1, BAA30013.1, BAD39294.1, BAD39649.1, BAD49297.1, BAD59279.1, BAD72026.1, BAD84639.1, BAD84710.1, BAE67553.1, BAF39967.1, BAF60097.1, BAF60175.1, BAG02901.1, BAG34482.1, BAH74926.1, BAI69701.1, BAI80031.1, BAI81692.1, BAJ48042.1, BAJ48053.1, BAJ50842.1, BAJ63262.1, BAJ64869.1, BA

10
20
30
40
50

EES53465.1, EES63310.1, EES76422.2, EES90489.1, EET44429.1, EET62040.1, EET7854
2.1, EEU01236.1, EEV20769.1, EEV89022.1, EEW19884.1, EEW20709.1, EEW64900.1, EEW
67152.1, EEW94247.2, EEX23201.1, EEX36423.1, EEX49288.1, EEX75936.1, EEEY11077.1,
EEY13112.1, EEY17555.1, EEZ28139.1, EEZ61816.1, EEZ75906.1, EFA85676.1, EFA8935
8.1, EFB31591.1, EFB38093.1, EFB38350.1, EFB90864.1, EFB90879.1, EFC51249.1, EFC
81107.1, EFC87158.1, EFC90517.1, EFD10034.1, EFD25242.1, EFD93806.1, EFE72199.1,
EFF22494.1, EFF35101.1, EFF66132.1, EFF79647.1, EFF97458.1, EFG33109.2, EFG8386
0.1, EFH05802.1, EFH07555.1, EFH07718.1, EFH10703.1, EFH15420.1, EFH16151.1, EFH
17186.1, EFH21869.1, EFH93275.1, EFH99030.1, EFI35150.1, EFI47367.1, EFI68559.1,
EFK09596.1, EFK39565.1, EFK41205.1, EFK85685.1, EFL31934.1, EFL84472.1, EFM0902 10
6.1, EFM24728.1, EFP59913.1, EFQ06778.1, EFQ52067.1, EFR34556.1, EFR88682.1, EFS
01190.1, EFS20744.1, EFS21648.1, EFS26649.1, EFS28322.1, EFT83494.1, EFU63287.1,
EFV01201.1, EFV16751.1, EFV21400.1, EFV34594.1, EFV81297.1, EFV94303.1, EFW0984
0.1, EFW38350.1, EFW90578.1, EFX55033.1, EFX91371.1, EFY07104.1, EGA93917.1, EGB
16321.1, EGB18209.1, EGB62267.1, EGB94715.1, EGC00354.1, EGC03297.1, EGC18027.1,
EGC19799.1, EGC74255.1, EGC88910.1, EGD11110.1, EGD49240.1, EGD50530.1, EGE4806
3.1, EGF23573.1, EGF30315.1, EGG91968.1, EGG92690.1, EGH09961.1, EGH15666.1, EGH
44318.1, EGH46858.1, EGH58454.1, EGH72941.1, EGH79509.1, EGJ10203.1, EGL83972.1,
EGL83995.1, EGM53069.1, EGN31536.1, EGN35868.1, EGN46218.1, EGN57519.1, EGN6431 20
1.1, EGQ14151.1, EGQ77220.1, EGR34669.1, EGS63956.1, EGT75759.1, EGT79807.1, EGV
09281.1, EGV32622.1, EGV37148.1, EGV37208.1, EGV49999.1, EGV50073.1, EGW49960.1,
EGW53127.1, EGX28858.1, EGX58186.1, EGX72596.1, EGX99506.1, EGY17212.1, EGY3134
8.1, EGY32749.1, EGY34065.1, EGY35530.1, EGY37213.1, EGY39664.1, EGY39881.1, EGY
41441.1, EGY42393.1, EGY45570.1, EGY46700.1, EGY53769.1, EGY61569.1, EGY70642.1,
EGY70872.1, EGY75560.1, EGY80085.1, EGZ43695.1, EGZ44573.1, EGZ49811.1, EHA6380
1.1, EHB48930.1, EHB62321.1, EHB89135.1, EHC33898.1, EHC75648.1, EHD00339.1, EHE
98233.1, EHF03247.1, EHG19002.1, EHG23348.1, EHG32767.1, EHI57520.1, EHI68706.1,
EHI70385.1, EHI77347.1, EHJ01147.1, EHJ13335.1, EHJ25273.1, EHJ27822.1, EHJ3571
8.1, EHJ36415.1, EHJ47331.1, EHK89929.1, EHL03894.1, EHL13043.1, EHL17679.1, EHL
19479.1, EHL21081.1, EHL24440.1, EHL64636.1, EHL70092.1, EHL79448.1, EHL85839.1, 30
EHL92940.1, EHM10681.1, EHM13741.1, EHM32926.1, EHM50506.1, EHM87976.1, EHO1622
6.1, EHO40938.1, EHO49962.1, EHO68883.1, EHO77291.1, EHO85748.1, EHO85976.1, EHP
69911.1, EHP86554.1, EHP88828.1, EQ05140.1, EQ30580.1, EQ52969.1, EQ62727.1,
EHR37292.1, EHR79727.1, EHS84825.1, EHV69086.1, EHY79335.1, EIA21828.1, EIA2637
3.1, EIA26754.1, EIA28594.1, EIA30741.1, EIC02346.1, EIC03818.1, EIC11167.1, EIC
21115.1, EIC80038.1, EID14936.1, EID43006.1, EIF93150.1, EIG30378.1, EIG54633.1,
EII12409.1, EIJ71523.1, EIJ72206.1, EIM00774.1, EIM57400.1, EIM63784.1, EIM6476
6.1, EIM74523.1, EIQ00065.1, EIT84250.1, EIT88138.1, EIW00129.1, EIW91734.1, EIIY
59735.1, EJJF40839.1, EJJF52125.1, EJJG07256.1, EJJG08369.1, EJJL46317.1, EJJN45241.1,
EJJN52402.1, EJJN54262.1, EJJ068220.1, EJJ071294.1, EJJ077844.1, EJJ02505.1, EJJ0493 40
0.1, EJJ15618.1, EJJ17851.1, EJJ19875.1, EJJ23267.1, EJJ29626.1, EJJ85708.1, EJR
93712.1, EJS10963.1, EJS45098.1, EJU06234.1, EJU16838.1, EJU19961.1, EJU22340.1,
EJU25588.1, EJU32127.1, EJV73278.1, EJW09517.1, EJW17214.1, EJW82196.1, EJZ6966
4.1, EJZ85814.1, EKA01293.1, EKA13056.1, EKA91355.1, EKB47818.1, EKD25942.1, EKD
55710.1, EKE30556.1, EKE43332.1, EKG52539.1, EKG57734.1, EKG62910.1, EKG63400.1,
EKG72465.1, EKG93022.1, EKI36920.1, EKK94022.1, EKL08412.1, EKL14867.1, EKL1605
0.1, EKL22304.1, EKL93516.1, EKM01145.1, EKM08460.1, EKM99101.1, EKN16816.1, EKN
22397.1, EKN28556.1, EKN67977.1, EKN86875.1, EKN88349.1, EKN96987.1, EKO04942.1,
EKO14466.1, EKO24574.1, EKO26697.1, EKO32500.1, EKO52371.1, EKO52633.1, EKO5940
3.1, EKO61592.1, EKO69587.1, EKO70653.1, EKO77440.1, EKO79148.1, EKO94703.1, EKO 50

96202.1, EKP03649.1, EKP04460.1, EKP14641.1, EKP22570.1, EKP76315.1, EKP83838.1, EKP95533.1, EKQ37062.1, EKQ39127.1, EKQ46592.1, EKQ47948.1, EKQ76725.1, EKQ84991.1, EKQ85289.1, EKQ92341.1, EKQ99808.1, EKR06850.1, EKR08167.1, EKR15339.1, EKR25310.1, EKR27775.1, EKR36474.1, EKR46947.1, EKR57319.1, EKR63579.1, EKR74663.1, EKR81630.1, EKR84713.1, EKR90045.1, EKS02024.1, EKS09343.1, EKS09475.1, EKT85826.1, EKU24261.1, EKU43640.1, EKU78427.1, EKU91951.1, EKU95518.1, EKX88305.1, EKX94127.1, EKX95309.1, EKY02928.1, ELA07948.1, ELH35798.1, ELH49225.1, ELI28693.1, ELK21783.1, ELK22578.1, ELQ17188.1, ELR65959.1, ELR72966.1, ELR97558.1, ELS04216.1, ELT18754.1, ELT51926.1, ELT53860.1, ELT59291.1, ELV09153.1, ELW71756.1, ELY32095.1, ELY41479.1, ELY64892.1, ELY69634.1, ELY72598.1, ELY84664.1, ELZ04990.1, ELZ06192.1, ELZ40748.1, ELZ59540.1, ELZ60429.1, ELZ68875.1, ELZ71861.1, ELZ72260.1, ELZ84576.1, ELZ89349.1, ELZ93661.1, ELZ97243.1, ELZ99742.1, EMA05599.1, EMA08152.1, EMA18800.1, EMA25144.1, EMA34112.1, EMA56846.1, EMA69346.1, EMB14050.1, EMD31853.1, EMD37413.1, EME03974.1, EME83389.1, EMF30787.1, EMF35383.1, EMF41746.1, EMF56342.1, EMF70591.1, EMF80240.1, EMF90484.1, EMG01549.1, EMG09248.1, EMG31014.1, EMH94950.1, EMI10503.1, EMI28180.1, EMI57446.1, EMI63031.1, EMI66058.1, EMI67349.1, EMI69780.1, EMI71641.1, EMJ34611.1, EMJ36108.1, EMJ45623.1, EMJ47435.1, EMJ52875.1, EMJ54316.1, EMJ55098.1, EMJ58565.1, EMJ63194.1, EMJ65258.1, EMJ68919.1, EMJ69812.1, EMJ72474.1, EMJ74248.1, EMJ80477.1, EMJ80648.1, EMJ83296.1, EMJ85541.1, EMJ91110.1, EMJ92590.1, EMK02765.1, EMK06056.1, EMK07522.1, EMK08549.1, EMK10539.1, EMK14171.1, EMK16101.1, EMK18454.1, EMK23383.1, EMK24843.1, EMK26080.1, EMM72348.1, EMM76998.1, EMM80855.1, EMM84368.1, EMM85990.1, EMM88565.1, EMM92118.1, EMM95757.1, EMM98808.1, EMN02654.1, EMN05708.1, EMN06831.1, EMN08538.1, EMN23280.1, EMN26929.1, EMN27444.1, EMN30500.1, EMN35886.1, EMN37001.1, EMN38877.1, EMN40237.1, EMN46520.1, EMN50253.1, EMN52157.1, EMN53645.1, EMN58263.1, EMN64601.1, EMN69109.1, EMN71256.1, EMN72171.1, EMN74279.1, EMN77340.1, EMN81816.1, EMN82468.1, EMN85327.1, EMN89990.1, EMN94815.1, EMN96888.1, EMN97741.1, EMN98295.1, EMO07500.1, EMO08696.1, EMO14454.1, EMO14780.1, EMO16223.1, EMO21355.1, EMO23320.1, EMO29540.1, EMO30696.1, EMO33387.1, EMO36352.1, EMO42416.1, EMO44418.1, EMO48161.1, EMO51803.1, EMO56069.1, EMO60007.1, EMO65721.1, EMO68743.1, EMO69635.1, EMO73270.1, EMO74239.1, EMO77649.1, EMO78641.1, EMO79140.1, EMO83150.1, EMO83521.1, EMO88906.1, EMO89073.1, EMO94054.1, EMO95195.1, EMO96578.1, EMP00001.1, EMP03296.1, EMP04911.1, EMP80131.1, EMR04142.1, EMR53804.1, EMS78532.1, EMS83942.1, EMS85264.1, EMT39598.1, EMT47060.1, EMT51171.1, EMT52265.1, EMV20686.1, EMV40013.1, EMW18023.1, EMW94559.1, EMX92278.1, EMY03896.1, EMY05816.1, EMY12534.1, EMY23097.1, EMY26723.1, EMY55509.1, EMY78151.1, EMY79390.1, EMZ33825.1, EMZ36272.1, ENA30283.1, ENA77979.1, ENA79233.1, ENB26895.1, ENB33487.1, END57072.1, ENF74818.1, ENH55858.1, ENO18092.1, ENO64014.1, ENO70114.1, ENO72462.1, ENO77315.1, ENO81517.1, ENO88272.1, ENO94488.1, ENV75859.1, ENX62341.1, ENY72536.1, ENY88093.1, ENY95896.1, ENZ05665.1, ENZ10231.1, ENZ13876.1, ENZ16946.1, ENZ26111.1, ENZ26403.1, ENZ39044.1, ENZ43233.1, ENZ45621.1, ENZ47415.1, ENZ54160.1, ENZ65663.1, ENZ69351.1, ENZ72154.1, EOA48846.1, EOA55010.1, EOD01823.1, EOH73740.1, EOH98200.1, EOK98747.1, EOQ36054.1, EOR26383.1, EOR71324.1, EOR85350.1, EOS34141.1, EOS50043.1, EOS52985.1, EOS54124.1, EOS60749.1, EOS64689.1, EOS73777.1, EOS81386.1, EOT28172.1, EOT59713.1, EOT81526.1, EOT82464.1, EOZ98894.1, EPC07706.1, EPD26791.1, EPD37768.1, EPD73804.1, EPD77061.1, EPE60581.1, EPE61218.1, EPE82200.1, EPE83106.1, EPG48147.1, EPG50248.1, EPG59032.1, EPG81685.1, EPI61098.1, EPI66853.1, EPL64360.1, EPM81961.1, EPP16777.1, EPP17870.1, EPR34127.1, EPR39928.1, EPR43455.1, EPS25302.1, EPT33668.1, EPX80546.1, EPY00200.1, EPZ01041.1, EPZ01870.1, EPZ27877.1, EPZ29483.1, EPZ29863.1, EPZ39767.1, EQA36843.1, EQA44025.1, EQA6040

9.1, EQA71142.1, EQA80741.1, EQE08411.1, EQE09392.1, EQE22719.1, EQE23424.1, EQE38501.1, EQE39192.1, EQE41871.1, EQE43063.1, EQE47806.1, EQE53151.1, EQE68292.1, EQE68942.1, EQE74684.1, EQE90184.1, EQE92082.1, EQF02570.1, EQF05751.1, EQF10567.1, EQF14265.1, EQF18484.1, EQF26960.1, EQF31380.1, EQF36043.1, EQF38900.1, EQF50395.1, EQF51992.1, EQF52847.1, EQF60174.1, EQF60779.1, EQF66130.1, EQF67397.1, EQF74261.1, EQF75116.1, EQF79634.1, EQF80477.1, EQF94905.1, EQF98043.1, EQG00969.1, EQG02089.1, EQG09649.1, EQG18536.1, EQG25400.1, EQG32966.1, EQG33557.1, EQG34473.1, EQG40556.1, EQG45069.1, EQG51715.1, EQG59858.1, EQG65544.1, EQG69423.1, EQG77053.1, EQG78886.1, EQG81962.1, EQG83633.1, EQG94071.1, EQG94500.1, EQH12985.1, EQH17954.1, EQH34295.1, EQH35108.1, EQH35210.1, EQH37869.1, EQH51122.1, EQH59205.1, EQH63460.1, EQH66791.1, EQH67918.1, EQH70277.1, EQH70390.1, EQH74803.1, EQH75580.1, EQH80103.1, EQH82323.1, EQH88065.1, EQH93750.1, EQH96575.1, EQH97199.1, EQI02705.1, EQI10736.1, EQI22141.1, EQI33687.1, EQI38169.1, EQI45906.1, EQI54641.1, EQI55928.1, EQI72787.1, EQI78469.1, EQI79463.1, EQI85815.1, EQI90985.1, EQI99102.1, EQJ06189.1, EQJ09400.1, EQJ29787.1, EQJ34932.1, EQJ38317.1, EQJ39103.1, EQJ49186.1, EQJ51305.1, EQJ55005.1, EQJ67541.1, EQJ77202.1, EQJ77539.1, EQJ78490.1, EQJ94680.1, EQK00624.1, EQK02220.1, EQK05298.1, EQK11680.1, EQK17629.1, EQK21844.1, EQK30840.1, EQK38720.1, EQK69061.1, EQK70288.1, EQK74204.1, EQK74849.1, EQK75067.1, EQK76493.1, EQK85633.1, EQK86103.1, EQK87001.1, EQL06443.1, EQL07764.1, EQM72183.1, EQQ19466.1, ERF59736.1, ERF73398.1, ERF77710.1, ERG84986.1, ERG92582.1, ERH14166.1, ERH21167.1, ERH28582.1, ERH28848.1, ERI00811.1, ERI06128.1, ERI07857.1, ERI68079.1, ERI74755.1, ERI93851.1, ERJ00270.1, ERJ18000.1, ERJ23348.1, ERJ27563.1, ERJ28377.1, ERJ30380.1, ERJ63858.1, ERJ64712.1, ERJ67424.1, ERJ69592.1, ERJ75894.1, ERJ81455.1, ERJ83443.1, ERJ84271.1, ERJ89571.1, ERJ91347.1, ERJ93150.1, ERK01555.1, ERK03431.1, ERK56582.1, ERK64507.1, ERK89865.1, ERL64692.1, ERM25313.1, ERM29350.1, ERM37468.1, ERM45585.1, ERM83477.1, ERM91448.1, ERN17773.1, ERP31667.1, ERP69290.1, ERS40012.1, ERS57091.1, ERS64303.1, ERS74209.1, ERS80389.1, ERT07692.1, ERT32147.1, ERT38008.1, ERT39869.1, ERT63105.1, ERV42110.1, ERV60146.1, ERY77981.1, ESH23406.1, ESP86782.1, ESQ74771.1, EST01179.1, EST90151.1, ETA02740.1, ETA67349.1, ETA80091.1, ETC74838.1, ETC88558.1, ETD02077.1, ETD17843.1, ETD20916.1, ETD77751.1, ETD86668.1, ETE54109.1, ETI80953.1, ETI96854.1, ETK36602.1, ETO39378.1, ETO39674.1, ETZ17788.1, ETZ19045.1, ETZ24058.1, EUB26789.1, EUB36157.1, EUC57952.1, EUJ23989.1, EUJ32652.1, EUJ37074.1, EUJ38058.1, EUJ39374.1, EUJ40151.1, EUJ45450.1, EUJ57889.1, EWC94823.1, EWM59169.1, G4RJZ3.1, GAA95795.1, GAB61209.1, GAB63519.1, GAC40773.1, GAC87195.1, GAC90884.1, GAD05081.1, GAD07317.1, GAD27285.1, GAE14529.1, GAE18299.1, GAE82156.1, NP_068912.1, NP_070699.1, NP_078421.1, NP_126656.1, NP_126702.1, NP_142841.1, NP_247350.1, NP_247357.1, NP_342847.1, NP_342883.1, NP_343399.1, NP_375874.1, NP_378652.1, NP_558357.1, NP_558445.1, NP_578369.1, NP_588050.1, NP_624175.1, NP_644143.1, NP_662026.1, NP_662847.1, NP_689391.1, NP_713370.1, NP_775649.1, NP_781783.1, NP_782085.1, NP_900894.1, NP_906084.1, NP_940521.1, NP_963315.1, NP_982339.1, 094536.1, Q1CW46.1, Q57821.2, Q57828.1, Q6BV94.1, WP_000038360.1, WP_000038361.1, WP_000038362.1, WP_000038364.1, WP_000236442.1, WP_000343809.1, WP_000389287.1, WP_000506550.1, WP_000533899.1, WP_000601693.1, WP_000601694.1, WP_000601695.1, WP_000601696.1, WP_000601698.1, WP_000601699.1, WP_000601700.1, WP_000601701.1, WP_000601702.1, WP_000601703.1, WP_000601704.1, WP_000601705.1, WP_000601706.1, WP_000601707.1, WP_000601708.1, WP_000601709.1, WP_000601711.1, WP_000601712.1, WP_000637358.1, WP_000718775.1, WP_000827889.1, WP_000827890.1, WP_000827892.1, WP_000827893.1, WP_000827896.1, WP_000827897.1, WP_000827903.1, WP_000827904.1, WP_00

0827905.1, WP_000827907.1, WP_000827908.1, WP_000827910.1, WP_000989806.1, WP_00
0989808.1, WP_001111734.1, WP_001233948.1, WP_001394698.1, WP_001397702.1, WP_00
1416758.1, WP_001423115.1, WP_001537536.1, WP_001613696.1, WP_001616387.1, WP_00
1636574.1, WP_001670744.1, WP_001696768.1, WP_001718761.1, WP_001744249.1, WP_00
1971951.1, WP_001976831.1, WP_001982406.1, WP_002025055.1, WP_002090052.1, WP_00
2097183.1, WP_002101799.1, WP_002102561.1, WP_002106407.1, WP_002120618.1, WP_00
2129431.1, WP_002134050.1, WP_002138873.1, WP_002145812.1, WP_002149052.1, WP_00
2180514.1, WP_002184099.1, WP_002187916.1, WP_002189459.1, WP_002193570.1, WP_00
2198318.1, WP_002204285.1, WP_002296585.1, WP_002299427.1, WP_002317880.1, WP_00
2323590.1, WP_002325837.1, WP_002330771.1, WP_002338495.1, WP_002346439.1, WP_00 10
2568440.1, WP_002570354.1, WP_002571312.1, WP_002577346.1, WP_002585642.1, WP_00
2589367.1, WP_002594033.1, WP_002595864.1, WP_002606243.1, WP_002631668.1, WP_00
2633777.1, WP_002634037.1, WP_002656855.1, WP_002695764.1, WP_002697310.1, WP_00
2702610.1, WP_002703150.1, WP_002725655.1, WP_002734241.1, WP_002744093.1, WP_00
2748765.1, WP_002749879.1, WP_002760324.1, WP_002765497.1, WP_002766210.1, WP_00
2769499.1, WP_002793659.1, WP_002822258.1, WP_002835740.1, WP_002849088.1, WP_00
2924830.1, WP_002938503.1, WP_002944230.1, WP_002950094.1, WP_002951339.1, WP_00
2995136.1, WP_003001266.1, WP_003019324.1, WP_003045456.1, WP_003116912.1, WP_00
3253162.1, WP_003272375.1, WP_003285127.1, WP_003298383.1, WP_003330674.1, WP_00
3345771.1, WP_003352577.1, WP_003364902.1, WP_003377379.1, WP_003388335.1, WP_00 20
3389993.1, WP_003393817.1, WP_003405054.1, WP_003411614.1, WP_003416597.1, WP_00
3417576.1, WP_003422616.1, WP_003424502.1, WP_003426159.1, WP_003430915.1, WP_00
3439784.1, WP_003464176.1, WP_003465424.1, WP_003480734.1, WP_003480771.1, WP_00
3488962.1, WP_003500204.1, WP_003509199.1, WP_003511802.1, WP_003513457.1, WP_00
3518145.1, WP_003557944.1, WP_003620497.1, WP_003627154.1, WP_003680285.1, WP_00
3680674.1, WP_003685530.1, WP_003693855.1, WP_003708649.1, WP_003714211.1, WP_00
3721308.1, WP_003744754.1, WP_003745656.1, WP_003746225.1, WP_003754488.1, WP_00
3758684.1, WP_003762750.1, WP_003777787.1, WP_003781704.1, WP_003790983.1, WP_00
3797752.1, WP_003811036.1, WP_003827015.1, WP_003833376.1, WP_003834169.1, WP_00
3839261.1, WP_003871403.1, WP_003887835.1, WP_003955762.1, WP_003990046.1, WP_00 30
4038948.1, WP_004040746.1, WP_004043129.1, WP_004046325.1, WP_004053328.1, WP_00
4060809.1, WP_004062467.1, WP_004064675.1, WP_004066422.1, WP_004068712.1, WP_00
4073070.1, WP_004074402.1, WP_004140340.1, WP_004174175.1, WP_004220823.1, WP_00
4228693.1, WP_004260229.1, WP_004269026.1, WP_004274589.1, WP_004278456.1, WP_00
4284063.1, WP_004299435.1, WP_004311070.1, WP_004331265.1, WP_004333836.1, WP_00
4333879.1, WP_004373509.1, WP_004378890.1, WP_004397036.1, WP_004399634.1, WP_00
4417293.1, WP_004420696.1, WP_004424736.1, WP_004426862.1, WP_004433165.1, WP_00
4435928.1, WP_004446305.1, WP_004448860.1, WP_004450054.1, WP_004453436.1, WP_00
4454738.1, WP_004456150.1, WP_004460803.1, WP_004461820.1, WP_004465593.1, WP_00
4467844.1, WP_004469627.1, WP_004470803.1, WP_004473238.1, WP_004475261.1, WP_00 40
4477311.1, WP_004478130.1, WP_004478346.1, WP_004480114.1, WP_004480905.1, WP_00
4481897.1, WP_004483223.1, WP_004484155.1, WP_004486391.1, WP_004486948.1, WP_00
4488659.1, WP_004489502.1, WP_004489563.1, WP_004492043.1, WP_004492122.1, WP_00
4493161.1, WP_004494548.1, WP_004497010.1, WP_004500122.1, WP_004501114.1, WP_00
4503356.1, WP_004508369.1, WP_004513240.1, WP_004517274.1, WP_004520758.1, WP_00
4565442.1, WP_004603532.1, WP_004604885.1, WP_004608922.1, WP_004609979.1, WP_00
4612298.1, WP_004617476.1, WP_004628994.1, WP_004651369.1, WP_004751134.1, WP_00
4755739.1, WP_004756542.1, WP_004757818.1, WP_004762441.1, WP_004762642.1, WP_00
4766473.1, WP_004767907.1, WP_004769089.1, WP_004770101.1, WP_004778144.1, WP_00
4778274.1, WP_004778982.1, WP_004779839.1, WP_004782375.1, WP_004783205.1, WP_00 50

4807169.1, WP_004820509.1, WP_004826232.1, WP_004826835.1, WP_004853847.1, WP_00
4884713.1, WP_004889381.1, WP_004890807.1, WP_004966756.1, WP_004971287.1, WP_00
4990091.1, WP_004993637.1, WP_005278168.1, WP_005323014.1, WP_005345380.1, WP_00
5348716.1, WP_005351106.1, WP_005352868.1, WP_005392862.1, WP_005487696.1, WP_00
5533723.1, WP_005540315.1, WP_005540831.1, WP_005545917.1, WP_005547684.1, WP_00
5552076.1, WP_005553119.1, WP_005555124.1, WP_005557278.1, WP_005562352.1, WP_00
5565160.1, WP_005565929.1, WP_005567425.1, WP_005575141.1, WP_005576671.1, WP_00
5578469.1, WP_005578603.1, WP_005582026.1, WP_005582665.1, WP_005583993.1, WP_00
5584761.1, WP_005587231.1, WP_005588971.1, WP_005594953.1, WP_005610775.1, WP_00
5618939.1, WP_005623551.1, WP_005626998.1, WP_005635200.1, WP_005641496.1, WP_00 10
5651105.1, WP_005659290.1, WP_005674862.1, WP_005702609.1, WP_005703620.1, WP_00
5738157.1, WP_005759097.1, WP_005806403.1, WP_005806453.1, WP_005817557.1, WP_00
5846115.1, WP_005856776.1, WP_005874865.1, WP_005879976.1, WP_005910161.1, WP_00
5920822.1, WP_005927109.1, WP_005931444.1, WP_005939911.1, WP_005942565.1, WP_00
5948318.1, WP_005957092.1, WP_005963237.1, WP_005965994.1, WP_005966192.1, WP_00
5977423.1, WP_005986309.1, WP_005988922.1, WP_006000240.1, WP_006003774.1, WP_00
6040012.1, WP_006060988.1, WP_006071458.1, WP_006103819.1, WP_006114887.1, WP_00
6116158.1, WP_006165225.1, WP_006165798.1, WP_006188476.1, WP_006194034.1, WP_00
6248102.1, WP_006250667.1, WP_006252733.1, WP_006283988.1, WP_006288912.1, WP_00
6290255.1, WP_006291904.1, WP_006302701.1, WP_006305876.1, WP_006320565.1, WP_00 20
6344761.1, WP_006354666.1, WP_006361705.1, WP_006421768.1, WP_006432253.1, WP_00
6442421.1, WP_006475676.1, WP_006489322.1, WP_006504184.1, WP_006508676.1, WP_00
6521013.1, WP_006521531.1, WP_006529642.1, WP_006543631.1, WP_006555931.1, WP_00
6565553.1, WP_006569795.1, WP_006584176.1, WP_006591777.1, WP_006599004.1, WP_00
6673620.1, WP_006676313.1, WP_006688762.1, WP_006693575.1, WP_006695541.1, WP_00
6697087.1, WP_006736328.1, WP_006782617.1, WP_006786408.1, WP_006788404.1, WP_00
6852984.1, WP_006860501.1, WP_006903554.1, WP_006915304.1, WP_006928015.1, WP_00
6966952.1, WP_006986815.1, WP_007000523.1, WP_007002118.1, WP_007039822.1, WP_00
7043771.1, WP_007131592.1, WP_007132951.1, WP_007188930.1, WP_007203218.1, WP_00
7220334.1, WP_007222606.1, WP_007249159.1, WP_007282373.1, WP_007288548.1, WP_00 30
7310315.1, WP_007348310.1, WP_007358163.1, WP_007363022.1, WP_007364801.1, WP_00
7366427.1, WP_007427676.1, WP_007441153.1, WP_007465277.1, WP_007473122.1, WP_00
7481209.1, WP_007497428.1, WP_007502660.1, WP_007502707.1, WP_007525095.1, WP_00
7546053.1, WP_007575137.1, WP_007594600.1, WP_007653600.1, WP_007708670.1, WP_00
7736479.1, WP_007742639.1, WP_007778800.1, WP_007781428.1, WP_007791481.1, WP_00
7863421.1, WP_007982332.1, WP_008086256.1, WP_008087910.1, WP_008090744.1, WP_00
8094402.1, WP_008164960.1, WP_008210195.1, WP_008248777.1, WP_008274385.1, WP_00
8286675.1, WP_008286998.1, WP_008314377.1, WP_008320683.1, WP_008324575.1, WP_00
8336138.1, WP_008354169.1, WP_008391432.1, WP_008395459.1, WP_008398606.1, WP_00
8401180.1, WP_008410781.1, WP_008437586.1, WP_008444866.1, WP_008462586.1, WP_00 40
8473514.1, WP_008494660.1, WP_008512434.1, WP_008519405.1, WP_008523303.1, WP_00
8534584.1, WP_008538510.1, WP_008565746.1, WP_008572450.1, WP_008576910.1, WP_00
8592329.1, WP_008661066.1, WP_008664693.1, WP_008675258.1, WP_008686022.1, WP_00
8687425.1, WP_008694963.1, WP_008709256.1, WP_008712394.1, WP_008718030.1, WP_00
8768971.1, WP_008800823.1, WP_008801717.1, WP_008847070.1, WP_008870464.1, WP_00
8902369.1, WP_008903299.1, WP_008906511.1, WP_008908199.1, WP_008910043.1, WP_00
8932536.1, WP_008976787.1, WP_009002347.1, WP_009035931.1, WP_009052108.1, WP_00
9054238.1, WP_009056605.1, WP_009056651.1, WP_009062292.1, WP_009070156.1, WP_00
9078987.1, WP_009109521.1, WP_009117239.1, WP_009117695.1, WP_009128505.1, WP_00
9143226.1, WP_009151518.1, WP_009164672.1, WP_009164687.1, WP_009171794.1, WP_00 50

9180735.1, WP_009186590.1, WP_009194073.1, WP_009200364.1, WP_009219478.1, WP_00
 9220014.1, WP_009245305.1, WP_009247872.1, WP_009255684.1, WP_009264823.1, WP_00
 9274449.1, WP_009285143.1, WP_009290821.1, WP_009299152.1, WP_009303809.1, WP_00
 9304156.1, WP_009308516.1, WP_009311469.1, WP_009317888.1, WP_009344901.1, WP_00
 9361657.1, WP_009369775.1, WP_009371073.1, WP_009427624.1, WP_009432992.1, WP_00
 9441729.1, WP_009449141.1, WP_009495564.1, WP_009501852.1, WP_009524580.1, WP_00
 9528184.1, WP_009528498.1, WP_009531650.1, WP_009533379.1, WP_009557947.1, WP_00
 9
 578428.1, WP_009605938.1, WP_009643690.1, WP_009646961.1, WP_009663617.1, WP_009
 667967.1, WP_009681865.1, WP_009742518.1, WP_009743820.1, WP_009752219.1, WP_009 10
 755575.1, WP_009796703.1, WP_009804182.1, WP_009832552.1, WP_009838675.1, WP_009
 856768.1, WP_009886020.1, WP_009887252.1, WP_009891526.1, WP_009893604.1, WP_009
 893752.1, WP_009894922.1, WP_009897635.1, WP_009898075.1, WP_009899276.1, WP_009
 903197.1, WP_009903367.1, WP_009905915.1, WP_009925356.1, WP_009984824.1, WP_009
 985561.1, WP_009988399.1, WP_009991629.1, WP_009996237.1, WP_010033566.1, WP_010
 064751.1, WP_010075382.1, WP_010076567.1, WP_010109762.1, WP_010129883.1, WP_010
 174191.1, WP_010175117.1, WP_010197096.1, WP_010214280.1, WP_010236953.1, WP_010
 255759.1, WP_010258238.1, WP_010260000.1, WP_010289123.1, WP_010310345.1, WP_010
 346271.1, WP_010372421.1, WP_010381913.1, WP_010413199.1, WP_010472238.1, WP_010
 479715.1, WP_010502804.1, WP_010528948.1, WP_010543174.1, WP_010543771.1, WP_010 20
 571031.1, WP_010588738.1, WP_010600771.1, WP_010619184.1, WP_010621280.1, WP_010
 626366.1, WP_010636398.1, WP_010679155.1, WP_010680295.1, WP_010747303.1, WP_010
 761587.1, WP_010766148.1, WP_010794551.1, WP_010868096.1, WP_010868140.1, WP_010
 869875.1, WP_010869882.1, WP_010877585.1, WP_010879367.1, WP_010885008.1, WP_010
 923377.1, WP_010923405.1, WP_010923716.1, WP_010932807.1, WP_010933627.1, WP_010
 935668.1, WP_010956474.1, WP_010959999.1, WP_010960245.1, WP_010977965.1, WP_010
 980735.1, WP_011007011.1, WP_011007099.1, WP_011011760.1, WP_011026652.1, WP_011
 099382.1, WP_011099682.1, WP_011134779.1, WP_011153018.1, WP_011174432.1, WP_011
 176706.1, WP_011194444.1, WP_011194797.1, WP_011200168.1, WP_011202915.1, WP_011
 210963.1, WP_011218326.1, WP_011221974.1, WP_011222269.1, WP_011229077.1, WP_011 30
 237673.1, WP_011249405.1, WP_011249476.1, WP_011257747.1, WP_011273277.1, WP_011
 309890.1, WP_011345041.1, WP_011358027.1, WP_011388093.1, WP_011388583.1, WP_011
 392035.1, WP_011396660.1, WP_011406530.1, WP_011407656.1, WP_011437724.1, WP_011
 460583.1, WP_011478968.1, WP_011525937.1, WP_011529388.1, WP_011556939.1, WP_011
 557183.1, WP_011606664.1, WP_011639918.1, WP_011641886.1, WP_011669569.1, WP_011
 671997.1, WP_011695828.1, WP_011722694.1, WP_011743511.1, WP_011745280.1, WP_011
 753016.1, WP_011787402.1, WP_011797000.1, WP_011822229.1, WP_011833222.1, WP_011
 838628.1, WP_011861556.1, WP_011861769.1, WP_011868532.1, WP_011876920.1, WP_011
 877366.1, WP_011900615.1, WP_011914753.1, WP_011915923.1, WP_011917896.1, WP_011
 942508.1, WP_011943626.1, WP_011955426.1, WP_011956604.1, WP_011959010.1, WP_011 40
 972045.1, WP_011973779.1, WP_011994105.1, WP_012002254.1, WP_012019694.1, WP_012
 021089.1, WP_012033072.1, WP_012033150.1, WP_012062877.1, WP_012063328.1, WP_012
 073021.1, WP_012076828.1, WP_012094489.1, WP_012108277.1, WP_012119548.1, WP_012
 121776.1, WP_012123278.1, WP_012139909.1, WP_012164219.1, WP_012182158.1, WP_012
 186568.1, WP_012192596.1, WP_012209663.1, WP_012212137.1, WP_012222313.1, WP_012
 226058.1, WP_012241780.1, WP_012255980.1, WP_012258801.1, WP_012266054.1, WP_012
 268883.1, WP_012281431.1, WP_012281751.1, WP_012302386.1, WP_012307383.1, WP_012
 309086.1, WP_012346192.1, WP_012350349.1, WP_012350483.1, WP_012369059.1, WP_012
 446056.1, WP_012458647.1, WP_012459384.1, WP_012470527.1, WP_012475527.1, WP_012
 500271.1, WP_012505973.1, WP_012524841.1, WP_012538566.1, WP_012539200.1, WP_012 50

544994.1, WP_012545630.1, WP_012547526.1, WP_012547914.1, WP_012553115.1, WP_012
574446.1, WP_012580505.1, WP_012582994.1, WP_012585432.1, WP_012613089.1, WP_012
615874.1, WP_012616459.1, WP_012618239.1, WP_012624554.1, WP_012632151.1, WP_012
641435.1, WP_012660064.1, WP_012662915.1, WP_012673502.1, WP_012673588.1, WP_012
701710.1, WP_012710929.1, WP_012710965.1, WP_012713195.1, WP_012715850.1, WP_012
717741.1, WP_012718681.1, WP_012735794.1, WP_012743321.1, WP_012752544.1, WP_012
768670.1, WP_012771277.1, WP_012796572.1, WP_012808608.1, WP_012817716.1, WP_012
823708.1, WP_012844136.1, WP_012851311.1, WP_012851857.1, WP_012853015.1, WP_012
856696.1, WP_012876354.1, WP_012902380.1, WP_012917355.1, WP_012930468.1, WP_012
938133.1, WP_012952594.1, WP_012955598.1, WP_012963881.1, WP_012966344.1, WP_012 10
980756.1, WP_012980763.1, WP_012984526.1, WP_012991061.1, WP_013007279.1, WP_013
008929.1, WP_013032915.1, WP_013047541.1, WP_013067031.1, WP_013076646.1, WP_013
076657.1, WP_013100592.1, WP_013101295.1, WP_013104703.1, WP_013113745.1, WP_013
120749.1, WP_013121322.1, WP_013129666.1, WP_013131785.1, WP_013136588.1, WP_013
144992.1, WP_013149497.1, WP_013150995.1, WP_013159711.1, WP_013159789.1, WP_013
166743.1, WP_013170929.1, WP_013175511.1, WP_013175713.1, WP_013178145.1, WP_013
179915.1, WP_013205427.1, WP_013227616.1, WP_013231969.1, WP_013253666.1, WP_013
260842.1, WP_013274917.1, WP_013289496.1, WP_013291510.1, WP_013291735.1, WP_013
299027.1, WP_013299107.1, WP_013299173.1, WP_013300570.1, WP_013313190.1, WP_013
336789.1, WP_013399553.1, WP_013400578.1, WP_013401698.1, WP_013404323.1, WP_013 20
405999.1, WP_013410714.1, WP_013411097.1, WP_013418888.1, WP_013431320.1, WP_013
433570.1, WP_013433717.1, WP_013448697.1, WP_013452029.1, WP_013466747.1, WP_013
484592.1, WP_013495974.1, WP_013497831.1, WP_013502807.1, WP_013518021.1, WP_013
538361.1, WP_013548602.1, WP_013554002.1, WP_013559650.1, WP_013561214.1, WP_013
562521.1, WP_013596235.1, WP_013604759.1, WP_013611555.1, WP_013624562.1, WP_013
630169.1, WP_013647395.1, WP_013683461.1, WP_013704838.1, WP_013705103.1, WP_013
708281.1, WP_013720551.1, WP_013720640.1, WP_013726790.1, WP_013733004.1, WP_013
737756.1, WP_013749283.1, WP_013756176.1, WP_013760345.1, WP_013762951.1, WP_013
774551.1, WP_013776535.1, WP_013777983.1, WP_013781802.1, WP_013789005.1, WP_013
809679.1, WP_013809811.1, WP_013815296.1, WP_013819638.1, WP_013821732.1, WP_013 30
823987.1, WP_013832760.1, WP_013842962.1, WP_013858608.1, WP_013876766.1, WP_013
877551.1, WP_013886102.1, WP_013898837.1, WP_013902813.1, WP_013905700.1, WP_013
905707.1, WP_013906185.1, WP_013906861.1, WP_013930568.1, WP_013932452.1, WP_013
932951.1, WP_013934307.1, WP_013945611.1, WP_013969349.1, WP_013987426.1, WP_013
990633.1, WP_013999400.1, WP_014012310.1, WP_014016934.1, WP_014025981.1, WP_014
026054.1, WP_014026239.1, WP_014030715.1, WP_014043410.1, WP_014066765.1, WP_014
073498.1, WP_014076064.1, WP_014080660.1, WP_014094597.1, WP_014097199.1, WP_014
101083.1, WP_014125373.1, WP_014126170.1, WP_014127143.1, WP_014147831.1, WP_014
161864.1, WP_014162429.1, WP_014220987.1, WP_014225626.1, WP_014251514.1, WP_014
255746.1, WP_014288232.1, WP_014295800.1, WP_014302523.1, WP_014323745.1, WP_014 40
346689.1, WP_014415275.1, WP_014432862.1, WP_014474603.1, WP_014484101.1, WP_014
511104.1, WP_014511145.1, WP_014511986.1, WP_014513746.1, WP_014514653.1, WP_014
524690.1, WP_014555906.1, WP_014557203.1, WP_014563206.1, WP_014616405.1, WP_014
630466.1, WP_014686562.1, WP_014695809.1, WP_014696638.1, WP_014702220.1, WP_014
702541.1, WP_014707763.1, WP_014731183.1, WP_014731689.1, WP_014733924.1, WP_014
747988.1, WP_014757341.1, WP_014757523.1, WP_014767243.1, WP_014767799.1, WP_014
769137.1, WP_014777595.1, WP_014783120.1, WP_014788231.1, WP_014789638.1, WP_014
807422.1, WP_014826495.1, WP_014840100.1, WP_014855489.1, WP_014956475.1, WP_014
958325.1, WP_014966833.1, WP_015001116.1, WP_015017879.1, WP_015022440.1, WP_015
051480.1, WP_015072146.1, WP_015099449.1, WP_015123921.1, WP_015155037.1, WP_015 50

159303.1, WP_015164988.1, WP_015189436.1, WP_015193896.1, WP_015220463.1, WP_015
224029.1, WP_015233838.1, WP_015243996.1, WP_015253163.1, WP_015255923.1, WP_015
256022.1, WP_015283989.1, WP_015284324.1, WP_015286120.1, WP_015286684.1, WP_015
290768.1, WP_015293951.1, WP_015312650.1, WP_015326643.1, WP_015329041.1, WP_015
353142.1, WP_015353454.1, WP_015359321.1, WP_015359551.1, WP_015370998.1, WP_015
394874.1, WP_015407304.1, WP_015419282.1, WP_015419759.1, WP_015425005.1, WP_015
432823.1, WP_015439068.1, WP_015450163.1, WP_015462030.1, WP_015487360.1, WP_015
537471.1, WP_015556825.1, WP_015565149.1, WP_015567040.1, WP_015580742.1, WP_015
590843.1, WP_015594792.1, WP_015605258.1, WP_015691376.1, WP_015717148.1, WP_015
724182.1, WP_015738987.1, WP_015759048.1, WP_015759160.1, WP_015759625.1, WP_015 10
760876.1, WP_015763783.1, WP_015766731.1, WP_015767810.1, WP_015769052.1, WP_015
785746.1, WP_015791970.1, WP_015791977.1, WP_015817777.1, WP_015836560.1, WP_015
847311.1, WP_015849758.1, WP_015858908.1, WP_015860136.1, WP_015864168.1, WP_015
881448.1, WP_015895954.1, WP_015906762.1, WP_015924972.1, WP_015934178.1, WP_015
944883.1, WP_015949643.1, WP_016148217.1, WP_016175473.1, WP_016188721.1, WP_016
207023.1, WP_016217544.1, WP_016264725.1, WP_016280410.1, WP_016299058.1, WP_016
314141.1, WP_016314948.1, WP_016319071.1, WP_016339464.1, WP_016357732.1, WP_016
361153.1, WP_016442351.1, WP_016453852.1, WP_016460509.1, WP_016478059.1, WP_016
487078.1, WP_016510117.1, WP_016510766.1, WP_016519079.1, WP_016519968.1, WP_016
560536.1, WP_016564035.1, WP_016568441.1, WP_016647301.1, WP_016668942.1, WP_016 20
687507.1, WP_016696748.1, WP_016731280.1, WP_016731501.1, WP_016731712.1, WP_016
732168.1, WP_016732176.1, WP_016732427.1, WP_016737727.1, WP_016750258.1, WP_016
751556.1, WP_016751644.1, WP_016752742.1, WP_016753856.1, WP_016756796.1, WP_016
758536.1, WP_016838858.1, WP_016851257.1, WP_016915812.1, WP_016922099.1, WP_016
994002.1, WP_017116854.1, WP_017119022.1, WP_017135671.1, WP_017172610.1, WP_017
215443.1, WP_017303317.1, WP_017306224.1, WP_017318860.1, WP_017320064.1, WP_017
364196.1, WP_017407429.1, WP_017427970.1, WP_017429509.1, WP_017448228.1, WP_017
463411.1, WP_017470764.1, WP_017539384.1, WP_017540929.1, WP_017552094.1, WP_017
552735.1, WP_017558277.1, WP_017559346.1, WP_017572806.1, WP_017587082.1, WP_017
602138.1, WP_017615956.1, WP_017619212.1, WP_017622955.1, WP_017637954.1, WP_017 30
690353.1, WP_017717455.1, WP_017740138.1, WP_017748679.1, WP_017751166.1, WP_017
754499.1, WP_017778774.1, WP_017826608.1, WP_017838894.1, WP_017839476.1, WP_017
841804.1, WP_017851557.1, WP_017854157.1, WP_017854286.1, WP_017857943.1, WP_017
860276.1, WP_017861029.1, WP_017863290.1, WP_017869337.1, WP_017870393.1, WP_017
873804.1, WP_017890208.1, WP_017907374.1, WP_017938168.1, WP_017948473.1, WP_017
950340.1, WP_017973756.1, WP_017980956.1, WP_018033621.1, WP_018034885.1, WP_018
0
60812.1, WP_018086140.1, WP_018106361.1, WP_018119873.1, WP_018130450.1, WP_0181
53316.1, WP_018154664.1, WP_018186243.1, WP_018192946.1, WP_018193691.1, WP_0182
06664.1, WP_018215904.1, WP_018220085.1, WP_018223837.1, WP_018230088.1, WP_0182 40
52767.1, WP_018255307.1, WP_018258158.1, WP_018289398.1, WP_018346676.1, WP_0183
58703.1, WP_018360773.1, WP_018367987.1, WP_018383064.1, WP_018402825.1, WP_0184
09882.1, WP_018449896.1, WP_018466793.1, WP_018466925.1, WP_018490087.1, WP_0184
93896.1, WP_018501141.1, WP_018508656.1, WP_018540248.1, WP_018556241.1, WP_0185
59300.1, WP_018571692.1, WP_018574520.1, WP_018575259.1, WP_018590885.1, WP_0185
96860.1, WP_018621542.1, WP_018649506.1, WP_018652887.1, WP_018710328.1, WP_0187
13225.1, WP_018719629.1, WP_018724540.1, WP_018732470.1, WP_018734992.1, WP_0187
37826.1, WP_018740929.1, WP_018758583.1, WP_018790942.1, WP_018799110.1, WP_0188
15209.1, WP_018821755.1, WP_018829239.1, WP_018862901.1, WP_018887429.1, WP_0188
87587.1, WP_018908951.1, WP_018916771.1, WP_018920531.1, WP_018963744.1, WP_0189 50

64769.1, WP_018969391.1, WP_018979029.1, WP_018988391.1, WP_018990863.1, WP_0189
99161.1, WP_019000931.1, WP_019007706.1, WP_019033984.1, WP_019064969.1, WP_0191
08546.1, WP_019153453.1, WP_019165691.1, WP_019184218.1, WP_019273183.1, WP_0193
38273.1, WP_019358609.1, WP_019397356.1, WP_019403922.1, WP_019415299.1, WP_0194
19611.1, WP_019426617.1, WP_019462123.1, WP_019463219.1, WP_019497303.1, WP_0195
00469.1, WP_019532635.1, WP_019538393.1, WP_019540684.1, WP_019543035.1, WP_0195
51463.1, WP_019555031.1, WP_019586913.1, WP_019595929.1, WP_019610388.1, WP_0196
36670.1, WP_019659222.1, WP_019680702.1, WP_019703285.1, WP_019726858.1, WP_0197
76147.1, WP_019787552.1, WP_019855133.1, WP_019910873.1, WP_019912989.1, WP_0199
50949.1, WP_019960729.1, WP_019968532.1, WP_019977116.1, WP_019989964.1, WP_0199 10
91492.1, WP_020005377.1, WP_020039660.1, WP_020074382.1, WP_020074665.1, WP_0200
87242.1, WP_020220936.1, WP_020250593.1, WP_020253683.1, WP_020265457.1, WP_0203
05675.1, WP_020305858.1, WP_020310784.1, WP_020312615.1, WP_020314570.1, WP_0203
14718.1, WP_020326061.1, WP_020340121.1, WP_020373620.1, WP_020373820.1, WP_0203
80337.1, WP_020383873.1, WP_020410295.1, WP_020448805.1, WP_020493800.1, WP_0205
06072.1, WP_020530991.1, WP_020537508.1, WP_020560769.1, WP_020587139.1, WP_0205
99886.1, WP_020602099.1, WP_020608603.1, WP_020612862.1, WP_020651075.1, WP_0206
78825.1, WP_020750859.1, WP_020762501.1, WP_020765669.1, WP_020765987.1, WP_0207
74517.1, WP_020779218.1, WP_020779678.1, WP_020780952.1, WP_020781866.1, WP_0207
83925.1, WP_020784106.1, WP_020784342.1, WP_020784475.1, WP_020864067.1, WP_0208 20
77258.1, WP_020880186.1, WP_020886855.1, WP_020985351.1, WP_020993579.1, WP_0210
22952.1, WP_021052092.1, WP_021085882.1, WP_021088056.1, WP_021089598.1, WP_0210
93589.1, WP_021093748.1, WP_021133737.1, WP_021210211.1, WP_021279370.1, WP_0213
11726.1, WP_021329089.1, WP_021329905.1, WP_021331295.1, WP_021359473.1, WP_0213
59715.1, WP_021360801.1, WP_021361002.1, WP_021362774.1, WP_021362907.1, WP_0213
62978.1, WP_021363718.1, WP_021363850.1, WP_021363926.1, WP_021364750.1, WP_0213
65607.1, WP_021365749.1, WP_021367003.1, WP_021367925.1, WP_021369762.1, WP_0213
71378.1, WP_021371446.1, WP_021372124.1, WP_021372533.1, WP_021373543.1, WP_0213
73587.1, WP_021376023.1, WP_021376270.1, WP_021378270.1, WP_021380017.1, WP_0213
80654.1, WP_021385911.1, WP_021385995.1, WP_021388087.1, WP_021390231.1, WP_0213 30
94445.1, WP_021394986.1, WP_021397103.1, WP_021398090.1, WP_021398788.1, WP_0214
01430.1, WP_021401940.1, WP_021402633.1, WP_021406024.1, WP_021408552.1, WP_0214
08663.1, WP_021411254.1, WP_021412323.1, WP_021414455.1, WP_021415812.1, WP_0214
16873.1, WP_021417289.1, WP_021419388.1, WP_021421656.1, WP_021422491.1, WP_0214
22633.1, WP_021422666.1, WP_021422973.1, WP_021422994.1, WP_021423805.1, WP_0214
24005.1, WP_021424306.1, WP_021424823.1, WP_021425615.1, WP_021426566.1, WP_0214
26790.1, WP_021427109.1, WP_021462178.1, WP_021604024.1, WP_021610629.1, WP_0216
15272.1, WP_021615580.1, WP_021623242.1, WP_021625637.1, WP_021637099.1, WP_0216
40897.1, WP_021654353.1, WP_021659783.1, WP_021662697.1, WP_021663530.1, WP_0216
65805.1, WP_021666375.1, WP_021673650.1, WP_021676128.1, WP_021677807.1, WP_0216 40
79319.1, WP_021685843.1, WP_021687361.1, WP_021751292.1, WP_021761190.1, WP_0218
16692.1, WP_021823925.1, WP_021825208.1, WP_021836920.1, WP_021856107.1, WP_0218
69885.1, WP_021875389.1, WP_021932608.1, WP_021958974.1, WP_021988549.1, WP_0220
09882.1, WP_022033205.1, WP_022033510.1, WP_022046300.1, WP_022048651.1, WP_0220
51789.1, WP_022051847.1, WP_022069845.1, WP_022070969.1, WP_022071459.1, WP_0221
03208.1, WP_022108012.1, WP_022119720.1, WP_022127775.1, WP_022143367.1, WP_0221
61369.1, WP_022169014.1, WP_022176830.1, WP_022177040.1, WP_022228625.1, WP_0222
28951.1, WP_022232568.1, WP_022240071.1, WP_022248003.1, WP_022257409.1, WP_0222
64212.1, WP_022271469.1, WP_022272153.1, WP_022282399.1, WP_022286809.1, WP_0222
98984.1, WP_022302638.1, WP_022343366.1, WP_022356881.1, WP_022361840.1, WP_0223 50

63354.1, WP_022377859.1, WP_022400167.1, WP_022402823.1, WP_022410980.1, WP_0224
24424.1, WP_022431366.1, WP_022444764.1, WP_022445689.1, WP_022475431.1, WP_0224
77155.1, WP_022484701.1, WP_022486952.1, WP_022494224.1, WP_022498152.1, WP_0225
02228.1, WP_022507269.1, WP_022530081.1, WP_022588386.1, WP_022636790.1, WP_0226
54262.1, WP_022656789.1, WP_022659414.1, WP_022660216.1, WP_022681043.1, WP_0227
42456.1, WP_022745994.1, WP_022746617.1, WP_022748670.1, WP_022786162.1, WP_0227
99399.1, WP_022803626.1, WP_022803642.1, WP_022805381.1, WP_022816096.1, WP_0228
19292.1, WP_022835069.1, WP_022835510.1, WP_022838084.1, WP_022846699.1, WP_0228
54085.1, WP_022855921.1, WP_022856085.1, WP_022856207.1, WP_022861871.1, WP_0229
26574.1, WP_022937467.1, WP_022947926.1, WP_022949623.1, WP_023018586.1, WP_0230 10
23280.1, WP_023039492.1, WP_023039732.1, WP_023042241.1, WP_023059996.1, WP_0230
62929.1, WP_023066170.1, WP_023103416.1, WP_023104938.1, WP_023233924.1, WP_0233
89230.1, WP_023396043.1, WP_023438292.1, WP_023450090.1, WP_023485929.1, WP_0236
06049.1, WP_023796429.1, WP_023844485.1, WP_023903632.1, WP_023911235.1, WP_0239
21142.1, WP_023922811.1, WP_023937046.1, WP_023945257.1, WP_023988271.1, WP_0239
91511.1, WP_024025745.1, WP_024075605.1, WP_024084607.1, WP_024105345.1, WP_0241
07004.1, WP_024124530.1, WP_024174209.1, WP_024176794.1, WP_024194483.1, WP_0242
62709.1, XP_001318132.1, XP_001436424.1, XP_001606022.2, XP_001938105.1, XP_0019
45184.2, XP_001994196.1, XP_002059142.1, XP_002365536.1, XP_002776841.1, XP_0030
05711.1, XP_003072670.1, XP_003426140.1, XP_003522431.1, XP_003526886.1, XP_0040 20
39973.1, XP_006449459.1, XP_006814937.1, XP_006815053.1, XP_006817051.1, XP_0068
56306.1, XP_457875.1, XP_730074.1, YP_000912.1, YP_001030288.1, YP_001038694.1,
YP_001039592.1, YP_001040345.1, YP_001088965.2, YP_001089496.1, YP_001097293.1,
YP_001111908.1, YP_001112362.1, YP_001153360.1, YP_001174210.1, YP_001179154.1,
YP_001181165.2, YP_001189243.1, YP_001191226.1, YP_001212466.1, YP_001212544.1,
YP_001234935.1, YP_001244674.1, YP_001275021.1, YP_001276207.1, YP_001278623.1,
YP_001319498.1, YP_001320011.1, YP_001322754.1, YP_001325259.1, YP_001344579.1,
YP_001375291.1, YP_001405995.1, YP_001410447.1, YP_001431136.1, YP_001433370.1,
YP_001435721.1, YP_001466976.1, YP_001469837.1, YP_001518170.1, YP_001536847.1,
YP_001541339.1, YP_001547835.1, YP_001568889.1, YP_001577840.1, YP_001600362.1, 30
YP_001602455.1, YP_001619825.1, YP_001633713.1, YP_001636537.1, YP_001658093.1,
YP_001663919.1, YP_001664134.1, YP_001678811.1, YP_001679135.1, YP_001717433.1,
YP_001735016.1, YP_001736872.1, YP_001741353.1, YP_001752667.1, YP_001790195.1,
YP_001794375.1, YP_001794510.1, YP_001812651.1, YP_001915497.1, YP_001930079.1,
YP_001930861.1, YP_001952714.1, YP_001960544.1, YP_001974440.1, YP_001996634.1,
YP_002016087.1, YP_002133143.1, YP_002222467.1, YP_002223269.1, YP_002248912.1,
YP_002249826.1, YP_002249951.1, YP_002250045.1, YP_002274839.1, YP_002276019.1,
YP_002315132.1, YP_002335720.1, YP_002352523.1, YP_002355864.1, YP_002434074.1,
YP_002436382.1, YP_002460384.1, YP_002461944.1, YP_002462531.1, YP_002466643.1,
YP_002479507.1, YP_002491198.1, YP_002495133.1, YP_002505810.1, YP_002521277.1, 40
YP_002567843.1, YP_002570898.1, YP_002572056.1, YP_002601830.1, YP_002728806.1,
YP_002728847.1, YP_002753899.1, YP_002800301.1, YP_002828959.1, YP_002828996.1,
YP_002831443.1, YP_002836974.1, YP_002841056.1, YP_002842902.1, YP_002842939.1,
YP_002887334.1, YP_002914192.1, YP_002938362.1, YP_002950000.1, YP_002952812.1,
YP_002959660.1, YP_002962709.1, YP_002994890.1, YP_003003270.1, YP_003006844.1,
YP_003014461.1, YP_003021066.1, YP_003074490.1, YP_003128737.1, YP_003128744.1,
YP_003133258.1, YP_003135792.1, YP_003163695.1, YP_003167469.1, YP_003168564.1,
YP_003178648.1, YP_003179541.1, YP_003182332.1, YP_003192984.1, YP_003193099.1,
YP_003193578.1, YP_003215317.1, YP_003215784.1, YP_003215962.1, YP_003218826.1,
YP_003219291.1, YP_003219469.1, YP_003227008.1, YP_003238960.1, YP_003255753.1, 50

YP_003262719.1, YP_003290913.1, YP_003298565.1, YP_003299111.1, YP_003300269.1,
YP_003303967.1, YP_003324145.1, YP_003361059.1, YP_003377356.1, YP_003390779.1,
YP_003398459.1, YP_003419021.1, YP_003423539.1, YP_003432902.1, YP_003436280.1,
YP_003458583.1, YP_003458590.1, YP_003463071.1, YP_003472781.1, YP_003495787.1,
YP_003497448.1, YP_003527436.1, YP_003533667.1, YP_003552999.1, YP_003577459.1,
YP_003590507.1, YP_003590518.1, YP_003616811.1, YP_003618264.1, YP_003623186.1,
YP_003633521.1, YP_003640640.1, YP_003641229.1, YP_003650025.1, YP_003652145.1,
YP_003656950.1, YP_003671009.1, YP_003675822.1, YP_003677873.1, YP_003686705.1,
YP_003686819.1, YP_003693858.1, YP_003698062.1, YP_003702674.1, YP_003702876.1,
YP_003705320.1, YP_003707160.1, YP_003744986.1, YP_003767963.1, YP_003773133.1, 10
YP_003802796.1, YP_003810000.1, YP_003824488.1, YP_003839475.1, YP_003841502.1,
YP_003842362.1, YP_003843808.1, YP_003853155.1, YP_003853236.1, YP_003853340.1,
YP_003854738.1, YP_003873622.1, YP_003902115.1, YP_003905210.1, YP_003985774.1,
YP_003988876.1, YP_003990719.1, YP_003993554.1, YP_003995275.1, YP_004001414.1,
YP_004001482.1, YP_004011583.1, YP_004025071.1, YP_004027468.1, YP_004027620.1,
Y
P_004048353.1, YP_004051983.1, YP_004070672.1, YP_004090953.1, YP_004102398.1, Y
P_004104288.1, YP_004109423.1, YP_004125789.1, YP_004152217.1, YP_004162601.1, Y
P_004168058.1, YP_004173862.1, YP_004175469.1, YP_004176781.1, YP_004185145.1, Y
P_004194932.1, YP_004202420.1, YP_004236326.1, YP_004245099.1, YP_004252517.1, Y 20
P_004265693.1, YP_004271474.1, YP_004271715.1, YP_004294513.1, YP_004341504.1, Y
P_004368903.1, YP_004369171.1, YP_004372353.1, YP_004385354.1, YP_004385446.1, Y
P_004397285.1, YP_004404944.1, YP_004409742.1, YP_004414390.1, YP_004424737.1, Y
P_004437582.1, YP_004442024.1, YP_004445260.1, YP_004456924.1, YP_004458918.1, Y
P_004460367.1, YP_004464197.1, YP_004471951.1, YP_004496338.1, YP_004496527.1, Y
P_004509027.1, YP_004513908.1, YP_004516018.1, YP_004518278.1, YP_004534213.1, Y
P_004546496.1, YP_004568096.1, YP_004587626.1, YP_004589470.1, YP_004603180.1, Y
P_004616620.1, YP_004620601.1, YP_004623915.1, YP_004623922.1, YP_004624401.1, Y
P_004625078.1, YP_004658416.1, YP_004660329.1, YP_004660839.1, YP_004662202.1, Y
P_004673776.1, YP_004698567.1, YP_004720451.1, YP_004727889.1, YP_004742713.1, Y 30
P_004762303.1, YP_004767040.1, YP_004771203.1, YP_004780556.1, YP_004780629.1, Y
P_004780814.1, YP_004785823.1, YP_004799949.1, YP_004821230.1, YP_004824915.1, Y
P_004832232.1, YP_004834870.1, YP_004839586.1, YP_004857063.1, YP_004859900.1, Y
P_004863862.1, YP_004887497.1, YP_004891993.1, YP_004892966.1, YP_004916629.1, Y
P_004931732.1, YP_004932103.1, YP_004934107.1, YP_004957573.1, YP_005010478.1, Y
P_005015167.1, YP_005042767.1, YP_005047108.1, YP_005084656.1, YP_005096026.1, Y
P_005126356.1, YP_005136892.1, YP_005147303.1, YP_005169124.1, YP_005258417.1, Y
P_005259779.1, YP_005321311.1, YP_005441521.1, YP_005511920.1, YP_005533892.1, Y
P_005554087.1, YP_005583248.1, YP_005641608.1, YP_005641654.1, YP_005644061.1, Y
P_005644986.1, YP_005648064.1, YP_005653361.1, YP_005668366.1, YP_005689401.1, Y 40
P_005704009.1, YP_005839933.1, YP_005841506.1, YP_005849755.1, YP_005964505.1, Y
P_005989327.1, YP_006028920.1, YP_006046612.1, YP_006047121.1, YP_006059768.1, Y
P_006068309.1, YP_0061115.1, YP_006196970.1, YP_006199527.1, YP_006199998.1, YP_0
06200194.1, YP_006250064.1, YP_006262541.1, YP_006271827.1, YP_006272774.1, YP_0
06285894.1, YP_006287661.1, YP_006297047.1, YP_006346527.1, YP_006347177.1, YP_0
06351427.1, YP_006354473.1, YP_006373981.1, YP_006391019.1, YP_006391208.1, YP_0
06401917.1, YP_006402478.1, YP_006403833.1, YP_006413235.1, YP_006418886.1, YP_0
06424384.1, YP_006425801.1, YP_006444522.1, YP_006465820.1, YP_006491721.1, YP_0
06501931.1, YP_006527066.1, YP_006552217.1, YP_006655417.1, YP_006680971.1, YP_0
06692471.1, YP_006720032.1, YP_006759829.1, YP_006761820.1, YP_006787543.1, YP_0 50

06831248.1, YP_006845020.1, YP_006860989.1, YP_006865570.1, YP_006887325.1, YP_006921117.1, YP_006930948.1, YP_006982631.1, YP_007036209.1, YP_007060920.1, YP_007092359.1, YP_007096666.1, YP_007102450.1, YP_007128726.1, YP_007133194.1, YP_007162784.1, YP_007166365.1, YP_007177325.1, YP_007179027.1, YP_007200506.1, YP_007211394.1, YP_007214186.1, YP_007214288.1, YP_007247532.1, YP_007247867.1, YP_007249664.1, YP_007250229.1, YP_007265296.1, YP_007269509.1, YP_007296335.1, YP_007299922.1, YP_007315011.1, YP_007318532.1, YP_007364573.1, YP_007364885.1, YP_007373247.1, YP_007373481.1, YP_007393663.1, YP_007457819.1, YP_007484342.1, YP_007500039.1, YP_007500529.1, YP_007548476.1, YP_007555209.1, YP_007593343.1, YP_007629877.1, YP_007638256.1, YP_007647093.1, YP_007647586.1, YP_007652558.1, YP_007666165.1, YP_007669047.1, YP_007679667.1, YP_007679887.1, YP_007682879.1, YP_007688876.1, YP_007773719.1, YP_007800216.1, YP_007827924.1, YP_007837791.1, YP_007839945.1, YP_007841644.1, YP_007864862.1, YP_007872240.1, YP_007884170.1, YP_007894111.1, YP_007899160.1, YP_007907238.1, YP_007923449.1, YP_007944037.1, YP_007947099.1, YP_008018527.1, YP_008071635.1, YP_008074473.1, YP_008095151.1, YP_008140886.1, YP_008142101.1, YP_008219478.1, YP_008221977.1, YP_008233404.1, YP_008282084.1, YP_008299750.1, YP_008339180.1, YP_008428006.1, YP_008462068.1, YP_008618774.1, YP_008675016.1, YP_008675506.1, YP_008698878.1, YP_008773532.1, YP_008797472.1, YP_008874109.1, YP_008899634.1, YP_008911631.1, YP_008915221.1, YP_008932958.1, YP_008948132.1, YP_009169.1, YP_074138.1, YP_074493.1, YP_088183.1, YP_099831.1, YP_113419.1, YP_120643.1, YP_129811.1, YP_133639.1, YP_134130.1, YP_145469.1, YP_158879.1, YP_182863.1, YP_182934.1, YP_199511.1, YP_250429.1, YP_289652.1, YP_306590.1, YP_308462.1, YP_375198.1, YP_395104.1, YP_425432.1, YP_425916.1, YP_429371.1, YP_434016.1, YP_447466.1, YP_447974.1, YP_449827.1, YP_479140.1, YP_482427.1, YP_518999.1, YP_544712.1, YP_594137.1, YP_603711.1, YP_635133.1, YP_635377.1, YP_715739.1, YP_745202.1, YP_753181.1, YP_755177.1, YP_797168.1, YP_801657.1, YP_843071.1, YP_878706.1, YP_910049.1, YP_911888.1, YP_920754.1, YP_961177.1, および/または YP_972287.1

【0158】

したがって、一部の実施態様では、I型CRISPR-Casシステム由来のCRISPR-Casポリペプチドのサブセットまたはその機能性フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含む、本発明の組み換え核酸分子は、上記に示すGenBankアクセッションナンバーを有する3またはそれより多くのポリペプチドまたは任意の他のI型CRISPR-Casポリペプチドをコードする、ヌクレオチド配列を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。

【0159】

別の態様では、本発明は、2またはそれより多くのリピートヌクレオチド配列、またはその部分、および、1または複数のスペーサーヌクレオチド配列（単数または複数）を含む、から本質的になる、またからなる、組み換えCRISPRアレイを提供し、ここで、前記CRISPRアレイ内の各スペーサーヌクレオチド配列は、その5'末端およびその3'末端で、リピートヌクレオチド配列に連結される。したがって、CRISPRアレイのスペーサーヌクレオチド配列およびリピートヌクレオチド配列は、例えば、5'から3'へ、リピート、スペーサー、リピートのように、互いに交互である。

【0160】

本発明の組み換えCRISPRアレイは、任意の長さであり得て、1または複数の標的遺伝子の発現の抑制（例えば、転写の抑制）の所望のレベルを達成するために必要な、上述のようにリピートヌクレオチド配列と交互に任意の数のスペーサーヌクレオチド配列を含む。一部の実施態様では、CRISPRアレイは、1～約100スペーサーヌクレオチド配列を含み得て、から本質的になり得て、またはからなり得て、それぞれ、その5'末端およびその3'末端でリピートヌクレオチド配列に連結される。したがって、一部の実

施態様では、本発明の組み換えCRISPRアレイは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、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、100、またはそれより多くの、スパーサーヌクレオチド配列を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。

10

【0161】

本発明のCRISPRアレイのリピートヌクレオチド配列は、I型CRISPR cas システムの任意の公知のリピートヌクレオチド配列のヌクレオチド配列を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。本明細書に記載されるように、リピートヌクレオチド配列は、I型CRISPR cas システム由来のネイティブのリピート（例えば、内部ヘアピン）の二次構造を含む、合成デザインであってもよい。一部の実施態様では、本発明の組み換えCRISPRアレイのリピートヌクレオチド配列は、配列番号59～249のヌクレオチド配列を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。

【0162】

一部の実施態様では、少なくとも1つのスパーサーヌクレオチド配列は、その3'末端でリピート配列に連結され得て、そして、その5'末端で、リピートヌクレオチド配列の3'末端から約1～約8、約1～約10、約1～約15個のヌクレオチド（例えば、リピートヌクレオチド配列の部分）に連結され得る。他の実施態様では、少なくとも1つのスパーサーヌクレオチド配列は、その5'末端で、リピートヌクレオチド配列の3'末端から約2～約6、または約2～約4個のヌクレオチドに連結され得る。

20

【0163】

代表的な実施態様では、組み換えCRISPRアレイは、2またはそれより多くの（例えば、本明細書に記載のように、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれより多い）スパーサーヌクレオチド配列を含み、各スパーサーヌクレオチド配列は、その3'およびその5'末端でリピートヌクレオチド配列が隣接し、前記組み換えCRISPRアレイの2またはそれより多くのスパーサーヌクレオチド配列の少なくとも2つは、それぞれ、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列（例えば、同一の標的遺伝子の異なる領域）に相補であるヌクレオチド配列を含み得る。単一の標的遺伝子の少なくとも2つの異なる領域を標的化することにより、CRISPRアレイを用いて前記標的遺伝子の発現の抑制を改変する（例えば、抑制レベルを増大または低減する）ことができる。より具体的には、多数のスパーサーヌクレオチド配列を有してそのそれぞれが単一の遺伝子由来の異なる非オーバーラップの標的ヌクレオチド配列に相補であるCRISPRアレイは、比較的より少ないスパーサーヌクレオチド配列を有してそのそれぞれが単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるCRISPRアレイと比較すると、その標的遺伝子の発現の、より強い／増大した抑制を提供することができる。転写抑制のレベルは、同一の標的遺伝子内のオーバーラップ標的ヌクレオチド配列に相補のスパーサーヌクレオチド配列を有するCRISPRアレイをデザインすることにより、さらに改変することができる。同一の標的遺伝子内のオーバーラップ標的ヌクレオチド配列に相補であるオーバーラップスパーサーヌクレオチド配列は、スパーサーヌクレオチド配列は同一の標的遺伝子内の異なる標的ヌクレオチド配列と相補であるが、前記標的ヌクレオチド配列がオーバーラップしないCRISPRアレイと比較して、その標的遺伝子の発現抑制を減少させることができる。すなわち、そのようなオーバーラップスパーサー配列は、オーバーラップしないスパーサー配列よりも、発現抑制に対して減少した効果を有する。いかなる特定の理論にも拘束されることを望まずに、オーバーラップ配列は互いに競合し、それにより、非オーバーラップ配列と比較して抑制レベルを減少させると考えられる。

30

40

50

【0164】

単一の遺伝子上の異なる位置／領域を標的化してその遺伝子の抑制を調節するのに加えて、スペーサーの長さまたは標的ヌクレオチド配列に対するその相補性を変更して、抑制を調節することができる。したがって、例えば、より短いスペーサー、または標的ヌクレオチド配列に対してより低い相補性を有するスペーサーは、典型的に、それぞれ、より長いスペーサーおよび／または標的ヌクレオチド配列に対してより高い相補性を有するスペーサーと比較して、抑制の減少をもたらす。

【0165】

したがって、一部の実施態様では、スペーサーによる抑制は、前記スペーサーの長さ
10 1または複数のヌクレオチドを追加することにより増大され得て、前記スペーサーは、本発明の組み換え核酸とともに用いた場合に、同一のスペーサーであるが追加のヌクレオチドがないものと比較して、抑制の増大をもたらす。一部の実施態様では、スペーサーの長さは、1～約100個のヌクレオチド、および／またはその中の任意の範囲または値（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、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、100、またはそれより多い）、増大され得る。代表的な実施態様では、スペー
20 ーサーの長さは、約1～約40、約5～約30、10～約30、約20～約30個のヌクレオチド、増大され得る。他の実施態様では、スペーサーの長さは、約6ヌクレオチド、約8ヌクレオチド、約10ヌクレオチド、約12ヌクレオチド、約18ヌクレオチド、約24ヌクレオチドなど、増大され得る。

【0166】

さらなる実施態様では、スペーサーによる抑制は、前記スペーサーの長さを、1または
複数のヌクレオチド減少させることにより低減され得て、前記スペーサーは、本発明の組
み換え核酸とともに用いた場合、同一のスペーサーであるがヌクレオチドの数が減少され
ていないものと比較して、抑制の低減をもたらす。したがって、一部の実施態様では、ス
ペーサーによる抑制は、スペーサーの長さを、1～約100ヌクレオチド、およびその中
30 の任意の範囲または値、低減させることにより低減され得る。代表的な実施態様では、ス
ペーサーの長さは、約1～約40、約5～約30、10～約30、約20～約30個のヌ
クレオチド、低減され得る。他の実施態様では、スペーサーの長さは、約6ヌクレオチド
、約8ヌクレオチド、約10ヌクレオチド、約12ヌクレオチド、約18ヌクレオチド、
約24ヌクレオチドなど、低減され得る。

【0167】

さらなる態様では、本発明のCRISPRアレイのスペーサー配列は、二本鎖標的遺伝
子のコード鎖または＋（上）鎖および／または非コード鎖または－（下）鎖由来の標的ヌ
クレオチド配列と相補であり得る。本明細書において示されるように、非コード／－鎖よ
りむしろコード／＋鎖を標的とするスペーサーを含むように組み換えCRISPRアレイ
40 を設計することは、抑制のさらなる調節をコード／＋鎖の標的化に提供し、同一の標的遺
伝子の非コード／－鎖の標的化と比較して増大した、またはより高い抑制を提供する（逆
も同様）。

【0168】

本明細書に記載のCRISPRアレイ構築物のスペーサーヌクレオチド配列のこれらの
バリエーションおよび他のバリエーションが可能であり、標的遺伝子の発現の抑制または
抑制変更のために用いることができる。本明細書に記載のスペーサーの型の任意の組み合
わせ、ならびに、スペーサーの他の型は、標的遺伝子の発現を抑制するために、または発
現の抑制を調節するために、単独または任意の組み合わせで 사용할ことができる。

【0169】

10

20

30

40

50

したがって、明らかであるように、C R I S P Rアレイのデザインにおける上述および他のバリエーションを用いて、標的遺伝子の発現の抑制の所望のレベルを達成することができる。

【0170】

他の実施態様では、組み換えC R I S P Rアレイは、少なくとも2つのスパーサーヌクレオチド配列を含む、から本質的になる、からなるように、設計することができ、そのそれぞれは、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、単一のC R I S P Rアレイを用いて異なる標的遺伝子の発現の抑制を達成する。あるいは、2またはそれより多くの組み換えC R I S P Rアレイを用いて、発現の抑制のために、異なる遺伝子が標的化され得る。

10

【0171】

容易に理解されるように、前記細胞または生物における1または複数の標的遺伝子の発現の抑制および／または調節での使用のために、様々な組み換えC R I S P Rアレイのデザインを、単一または多数の組み換えC R I S P Rアレイ構築物で構築および細胞または生物内に導入することができる。したがって、例えば、本明細書に記載のスパーサーヌクレオチド配列の異なる型の様々な組み合わせを、単一の組み換えC R I S P Rアレイ上に、1または複数の標的遺伝子の発現が抑制および／または調節され得るように導入することができる。あるいは、他の実施態様では、1または複数の標的遺伝子の発現を抑制または調節するために、様々なスパーサーヌクレオチド配列を、2またはそれより多くの組み換えC R I S P Rアレイ上に導入することができる。

20

【0172】

一部の実施態様では、本発明の組み換えC R I S P Rアレイのスパーサーヌクレオチド配列は、標的遺伝子由来の標的ヌクレオチド配列、またはその相補と完全に同一または実質的に同一であり得る。特定の実施態様では、1または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）は、標的ヌクレオチド配列、またはその相補に対して、少なくとも約50%の同一性を有し得る。他の実施態様では、1または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）は、標的ヌクレオチド配列、またはその相補に対して、少なくとも約70%の同一性を有し得る。さらなる実施態様では、1または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）は、標的ヌクレオチド配列、またはその相補に対して、少なくとも約80%の同一性を有し得る。またさらなる実施態様では、1または複数のスパーサーヌクレオチド配列（単数または複数）は、標的ヌクレオチド配列、またはその相補に対して、少なくとも約85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の同一性を有し得る。

30

【0173】

本発明の他の態様では、標的ヌクレオチド配列および／または標的遺伝子は、標的生物のゲノム、プラスミド、またはプラスチド由来である。

【0174】

一部の実施態様では、標的生物は、真核生物、原核生物またはウイルスであり得る。他の実施態様では、原核生物は、制限されないが、細菌または古細菌を含む。さらに他の実施態様では、真核生物は、制限されないが、動物、哺乳類、昆虫、植物、菌類、昆虫、鳥類、魚類、両生類、爬虫類、または刺胞動物を含む。追加の実施態様では、哺乳類は、制限されないが、齧歯類、ウマ、イヌ、ネコ、ヒト、非ヒト霊長類（例えば、サル、ヒヒ、およびチンパンジー）、ヤギ、ブタ、ウシ（例えば畜牛）、ヒツジ、実験動物（例えば、ラット、マウス、アレチネズミ、ハムスターなど）などを含み得る。本発明で有用な鳥類の非限定の例は、ニワトリ、アヒル、ターキー、ガン、ウズラおよびペットとして飼われている鳥（例えば、インコ、オウム、コンゴウインコなど）を含む。追加の実施態様は、例えば、哺乳類および昆虫の細胞株を含み得る。哺乳類および昆虫の細胞株の非限定の例は、H E K 2 9 3細胞、H e L a細胞、C H O細胞、M E F細胞、3 T 3細胞、H i - 5細胞、およびS f 2 1細胞を含む。

40

【0175】

50

適切な標的生物は、雄および雌の両方および胎児（例えば、子宮内または卵内）、幼児、児童、青年、成人および高齢の対象を含む、全ての年齢の対象を含み得る。本発明の実施態様では、標的生物は、ヒト胎児対象ではない。

【0176】

したがって、例えば、任意の細菌、古細菌、植物、または菌類を、本発明の実施において用いることができる。代表的な実施態様では、本発明で有用な細菌の非限定の例は、*Escherichia* 種、*Salmonella* 種、*Bacillus* 種、*Corynebacterium* 種、*Clostridium* 種、*Clostridium* 種、*Pseudomonas* 種、*Clostridium* 種、*Lactococcus* 種、*Acinetobacter* 種、*Mycobacterium* 種、*Myxococcus* 種、*Staphylococcus* 種、*Streptococcus* 種、またはシアノバクテリアを含む。さらなる実施態様では、本発明で有用な細菌の非限定の例は、*Escherichia coli*、*Salmonella enterica*、*Bacillus subtilis*、*Clostridium acetobutylicum*、*Clostridium ljungdahlii*、*Clostridium difficile*、*Acinetobacter baumannii*、*Mycobacterium tuberculosis*、*Myxococcus xanthus*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、またはシアノバクテリアを含む。本発明で有用な細菌のさらなる非限定の例は、制限されないが *Lactobacillus* 種および *Bifidobacterium* 種を含む乳酸菌；制限されないが *Geobacter* 種、クロストリジウム種、またはラルストニア・ユートロファを含むエレクトロフューエル細菌（*electrofuel bacterial*）株；または、例えば植物および哺乳類に病原性の細菌を含む。特定の実施態様では、細菌は *Escherichia coli* であり得る。

【0177】

そのような古細菌の非限定の例は、*Pyrococcus furiosus*、*Thermus aquaticus*、*Sulfolobus sulfataricus*、または、制限されないが *Haladaptatus*（例えば、*Haladaptatus paucihalophilus*）、*Halalkalicoccus*（例えば、*Halalkalicoccus tibetensis*）、*Halobaculum*（例えば、*Halobaculum gomorrense*）、*Halobellus*（例えば、*Halobellus clavatus*）、*Halomicrobium*（例えば、*Halomicrobium mukohataei*）、*Natrialba*（例えば、*Natrialba asiatica*）、*Natrinema*（例えば、*Natrinema pelli rubrum*）、*Natronorubrum*（例えば、*Natronorubrum brumbangense*）、*Salararchaeum*（例えば、*Salararchaeum japonicum*）を含む高度好塩菌を含む。

【0178】

本発明の一部の実施態様では、本発明で有用な植物および／または植物細胞は、制限されないが、アマナズナ属、ダイズ属、モロコシ属、アブラナ属、アリウム属、セイヨウワサビ属、イチゴツナギ属、ヌカボ属、ドクムギ属、ウシノケグサ属、ノガリヤス属、コマススキ属、ハウレンソウ属、トウジサ属、エンドウ属、アカザ属、ヒマワリ属、アメリカボウフウ属、ニンジン属、パセリ属、ポプラ属、サクラ属、クリ属、ユーカリ属、カエデ属、カシ属、ヤナギ属、クルミ属、トウヒ属、マツ属、モミ属、アオウキクサ属、ミジンコウキクサ属、ウキクサ属（*Spirodela*）、イネ属、トウモロコシ属またはワタ属を含み得る。他の実施態様では、植物および／または植物細胞は、制限されないが、*Camelina alyssum* (Mill.) Thell., *Camelina microcarpa* Andrzej. ex DC., *Camelina rumelica* Velen., *Camelina sativa* (L.) Crantz, *Sorghum bicolor*（例えば、*Sorghum bicolor* L. Moench）、G

ossypium hirsutum, Glycine max, Zea mays, Brassica oleracea, Brassica rapa, Brassica napus, Raphanus sativus, Armoracia rusticana, Allium sativum, Allium cepa, Populus grandidentata, Populus tremula, Populus tremuloides, Prunus serotina, Prunus pensylvanica, Castanea dentata, Populus balsamifer, Populus deltoids, Acer Saccharum, Acer nigrum, Acer negundo, Acer rubrum, Acer saccharinum, Acer pseudoplatanus、または、Oryza sativaを含み得る。追加の実施態様では、植物および／または植物細胞は、制限されないが、小麦、大麦、オート麦、芝草（ブルーグラス、ベントグラス、ライグラス、フェスキュ）、フェザーリードグラス、ヒロハノコメススキ、ホウレンソウ、ビーツ、チャード、キノア、サトウダイコン、レタス、ヒマワリ（Helianthus annuus）、エンドウマメ（Pisum sativum）、アメリカボウフウ（Pastinaca sativa）、ニンジン（Daucus carota）、パセリ（Petroselinum crispum）、ウキクサ、マツ、トウヒ、モミ、ユーカリ、オーク、クルミ、またはヤナギであり得る。特定の実施態様では、植物および／または植物細胞は、Arabidopsis thalianaであり得る。一部の代表的な実施態様では、植物および／または植物細胞は、カメリナ、小麦、米、トウモロコシ、セイヨウアブラナ、キャノーラ、ダイズ、モロコシ、トマト、竹、または綿であり得る。

【0179】

さらなる実施態様では、植物および／または植物細胞は、制限されないが、珪藻類（珪藻）、ハプト藻類、褐藻類（褐色の藻類）、紅藻類（紅色の藻類）または灰色藻類（紅色の藻類）を含む、藻類または藻類細胞であり得る。さらに他の実施態様では、藻類または藻類細胞の非限定の例は、Achnantheridium属、Actinella属、Nitzschia属、Nupella属、Geissleria属、Gomphonema属、Planothidium属、Halamphora属、Pseudonitzschia属、Navicula属、Eunotia属、Stauroneis属、Chlamydomonas属、Dunaliella属、Nannochloris属、Nannochloropsis属、Scenedesmus属、Chlorella属、Cyclotella属、Amphora属、Thalassiosira属、Phaeodactylum属、Chrysochromulina属、Prymnesium属、Thalassiosira属、Phaeodactylum属、Glaucocystis属、Cyanophora属、Galdieria属、またはチノリモ属であり得る。

【0180】

本発明で有用な菌類の非限定の例は、Candida種、Fusarium種、Aspergillus種、Cryptococcus種、Coccidioides種、Tinea種、Sporothrix種、Blastomyces種、Histoplasma種、Pneumocystis spp、Saccharomyces種、Saccharomyces codes種、Kluyveromyces種、Pichia種、Candida種、Zygosaccharomyces種またはHanseniaspora種を含む。代表的な実施態様では、菌類は、制限されないが、Saccharomyces cerevisiae、S. uvarum (carlsbergensis)、S. diastaticus、Saccharomyces ludwigii、Kluyveromyces marxianus、Pichia pastoris、Candida stellata、C. pulcherrima、Zygosaccharomyces fermentati、Hanseniaspora uvarum、Aspergillus fumigatus、Aspergillus flavus、Aspergillus niger、Aspergillus terreus、Asper

gillulus nidulans、*Candida albicans*、*Coccidioides immitis*、*Cryptococcus neoformans*、*Fusarium solani*、*Fusarium culmorum*、*Tinea unguis*、*Tinea corporis*、*Tinea cruris*、*Sporotrichum schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Histoplasma capsulatum*、*Pneumocystis carinii*、または、*Histoplasma duboisii*を含み得る。

【0181】

標的遺伝子は、発現抑制または発現抑制の調節の要望がある任意の目的遺伝子であり得る。したがって、一部の実施態様では、標的遺伝子の非限定の例は、転写レギュレーター、翻訳レギュレーター、ポリメラーゼ遺伝子、代謝酵素、トランスポーター、RNase、プロテアーゼ、DNA複製酵素、DNA改変または分解酵素、調節RNA、転移RNA、またはリボソームRNAをコードする遺伝子を含み得る。標的遺伝子は、例えば、細胞分裂、細胞構造、代謝、運動性、病原性または病毒性に関与する遺伝子であってもよい。他の実施態様では、本発明で有用な標的遺伝子は、機能がまだ特徴付けられていない仮説遺伝子を含んでもよい（例えば、Kolker et al. *Nucleic Acid Research* 32 (8) : 2353-2363 (2004) を参照）。

【0182】

代表的な実施態様では、標的ヌクレオチド配列は、標的遺伝子のプロモーターをコードするヌクレオチド配列の全部または一部、またはその相補を含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。本発明者らは、標的遺伝子のプロモーターまたはその一部に相補であるスパーサーヌクレオチド配列が、本明細書に開示されるように用いた場合に、実質的な遺伝子抑制を達成することを見いだした。具体的には、どちらの鎖が標的化されたかに関わらず、実質的な遺伝子抑制が、そのようなスパーサーにより達成され得ることが見いだされた。

【0183】

さらなる態様では、本発明の組み換え核酸分子、組み換えCRISPRアレイ、および／またはヌクレオチド配列を、宿主生物の細胞内に導入することができる。本発明が有用である任意の細胞／宿主生物を用いることができる。例示的な宿主生物は、限定されないが、植物、細菌、古細菌、菌類、動物、哺乳類、昆虫、鳥類、魚類、両生類、刺胞動物、ヒト、または非ヒト霊長類を含む。さらなる実施態様では、本発明で有用な細胞は、制限されないが、幹細胞、体細胞、生殖細胞、植物細胞、動物細胞、細菌細胞、古細菌細胞、真菌細胞、哺乳類細胞、昆虫細胞、鳥類細胞、魚類細胞、両生類細胞、刺胞動物細胞、ヒト細胞、または非ヒト霊長類細胞であり得る。したがって、一部の実施態様では、本発明の組み換え核酸分子、組み換えCRISPRアレイ、またはヌクレオチド配列を、前記細胞／生物内の標的遺伝子にとって発現抑制または発現抑制の調節が望ましい生物の細胞内に導入することができる。

【0184】

したがって、本開示の組み換え核酸分子およびCRISPRアレイを用いるための方法がさらに提供される。したがって、一部の実施態様では、標的遺伝子の発現を抑制する（転写を減少させる）ための方法が提供され、当該方法は、生物（例えば、細胞）に、本発明の組み換え核酸分子および本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを導入し、それにより、前記標的遺伝子の発現を抑制する（転写を減少させる）ステップを含む。変化するレベルの抑制が、本発明の方法によって達成され得る。したがって、任意の所定の標的遺伝子に関する抑制（例えば、サイレンシング）の程度は、目的遺伝子（例えば、標的遺伝子）を標的とするスパーサーの設計に依存し、制限されないが、目的遺伝子を標的化するために用いられるスパーサーの数（多数）、スパーサーが相補性を有する標的遺伝子上の標的ヌクレオチド配列の位置（非オーバーラップに対するオーバーラップの標的ヌクレオチド配列の数を含む）、スパーサーの長さおよび／または標的遺伝子の標的ヌクレオチド配列に対する各スパーサーの相補性を含む。

【0185】

他の実施態様では、標的遺伝子の発現を抑制する（転写を減少させる）ための方法が提供され、当該方法は、生物（例えば、前記生物の細胞）に、本発明の組み換え核酸分子および本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを導入するステップを含み、ここで、生物内に導入される少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスペーサヌクレオチド配列を含み、それぞれ、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記標的遺伝子に向けられるスペーサを有さない組み換えCRISPRアレイ、または、そのようなスペーサヌクレオチド配列をより多くまたはより少なく有して、それぞれが単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含むCRISPRアレイと比較して、前記標的遺伝子の抑制を調節する。

10

【0186】

他の実施態様では、単一の標的遺伝子に由来する異なる標的ヌクレオチド配列と相補であるスペーサヌクレオチド配列がより少ないCRISPRアレイは、生物または細胞内に導入された場合、同一の標的遺伝子に由来する異なる標的ヌクレオチド配列と相補であるスペーサヌクレオチド配列がより多いCRISPRアレイと比較して、減少または低減された抑制をもたらし得る。

【0187】

さらなる実施態様では、単一の標的遺伝子に由来する標的ヌクレオチド配列に対してより相補でないスペーサヌクレオチド配列は、生物または細胞内に導入された場合、同一の標的遺伝子に由来する同一の標的ヌクレオチド配列に対してより高い度合の相補性を有するスペーサヌクレオチド配列と比較して、減少または低減された抑制をもたらし得る。またさらなる実施態様では、単一の標的遺伝子に由来する標的ヌクレオチド配列と相補である、より長いスペーサヌクレオチド配列は、生物または細胞内に導入された場合、同一の標的遺伝子に由来する同一の標的ヌクレオチド配列と相補である、より短いスペーサヌクレオチド配列と比較して、増大された抑制をもたらし得る。

20

【0188】

当業者が容易に理解するように、様々なスペーサヌクレオチド配列およびCRISPRアレイのデザインを、単独または互いに組み合わせ、および、単一または多数のCRISPRアレイにおいて用いて、単一または多数の標的遺伝子において達成される抑制の量またはレベルの有意な柔軟性を提供することができる。したがって、例えば、スペーサの総数、ならびに、各スペーサの長さ、標的遺伝子内の位置、および／または、相補性の程度を、単独または組み合わせで、任意の他のスペーサ／CRISPRアレイのデザインとともに用いて、標的遺伝子の抑制の所望のレベルを提供することができる。

30

【0189】

さらに他の実施態様では、生物において少なくとも2つの遺伝子の発現を抑制する（転写を減少させる）ための方法が提供され、当該方法は、本発明の組み換え核酸分子および本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを生物内に導入するステップを含み、ここで、少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスペーサヌクレオチド配列を含み、それぞれが、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記生物において少なくとも2つの遺伝子の発現を抑制する。当業者に容易に理解されるように、本明細書に記載のスペーサおよびCRISPRアレイのデザインの任意の組み合わせおよびそれらのバリエーションを用いて、前記2つの遺伝子の発現を抑制することができ、および／または、発現の抑制を調節することができる。

40

【0190】

一部の実施態様では、ゲノム配列を標的化するためのスペーサヌクレオチド配列をデザインするために、まずは、プロトスペーサ隣接モチーフ（PAM）と呼ばれる一組のヌクレオチド配列に隣接する目的遺伝子の領域（例えば、標的ヌクレオチド配列）を同定する。このモチーフは、したがって、その領域に相補である結果としてスペーサ配列が

50

結合する領域の隣の標的遺伝子内に見られ、そして、スパーサーヌクレオチド配列との塩基対合が始まるポイントを同定する。I型システムについては、PAMは、スパーサーにマッチする配列に対してすぐ5'に位置し、したがって、スパーサーヌクレオチド配列と塩基対合する配列に対して3'である。PAMの非限定の例は、CCA、CCT、CCG、CCT、CCA、TTC、AAG、AGG、ATG、GAG、および／またはCCを含む。

【0191】

一部の実施態様では、本明細書に開示される組み換え核酸分子によりコードされるポリペプチドは、タンパク質複合体として導入され得る。したがって、一部の実施態様では、タンパク質複合体は、I型Cas cascade由来のポリペプチドの群の任意のサブセットを含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。他の実施態様では、タンパク質複合体は、(a) Cas 6bポリペプチド、Cas 8b (Csh1)ポリペプチド、Cas 7 (Csh2)ポリペプチド、および、Cas 5dポリペプチド (I-B型)；(b) Cas 5ポリペプチド、Cas 8c (Csd1)ポリペプチド、および、Cas 7 (Csd2)ポリペプチド (I-C型)；(c) Cse1 (CasA)ポリペプチド、Cse2 (CasB)ポリペプチド、Cas 7 (CasC)ポリペプチド、Cas 5 (CasD)ポリペプチド、および、Cas 6e (CasE)ポリペプチド (I-E型)；(d) Cys1ポリペプチド、Cys2ポリペプチド、Cas 7 (Cys3)ポリペプチド、および、Cas 6fポリペプチド (I-F型)；(e) Cas 7 (Csa2)ポリペプチド、Cas 8a1 (Csx13)ポリペプチドまたはaCas 8a2 (Csx9)ポリペプチド、Cas 5ポリペプチド、Csa5ポリペプチド、Cas 6aポリペプチド、Cas 3'ポリペプチド、および、ヌクレアーゼ活性がないCas 3''ポリペプチド (I-A型)；または(f) Cas 10d (Csc3)ポリペプチド、Csc2ポリペプチド、Csc1ポリペプチド、および、Cas 6dポリペプチド (I-D型)を、含み得る、から本質的になり得る、またはからなり得る。したがって、一部の実施態様では、タンパク質複合体およびCRISPRアレイは、無細胞系、細胞および／または生物内に導入される。一部の実施態様では、前記タンパク質複合体およびCRISPRアレイは、別個に、またはリボ核タンパク質として一緒に導入される。

【0192】

したがって、さらなる実施態様では、本発明のCRISPRアレイおよびタンパク質複合体を含む、から本質的になる、またはからなる、リボ核タンパク質複合体は、無細胞系、細胞および／または生物内に導入することができる。一部の実施態様では、タンパク質複合体／リボ核タンパク質複合体は、遺伝子を一時的に抑制するために送達され得て、それにより、標的遺伝子の抑制の所望のレベルを達成するためのさらに有利な方法を提供する。

【0193】

したがって、またさらなる実施態様では、組み換え核酸分子によりコードされるポリペプチドは、タンパク質複合体、DNA、RNA (例えば、mRNA)またはリボ核タンパク質複合体として送達され得る。一部の実施態様では、CRISPRアレイは、DNAまたはRNAとして送達され得る。

【0194】

さらなる態様では、本発明は、細菌または古細菌の標的遺伝子の発現を抑制する方法を提供し、以下を含む：細菌または古細菌において内因性cas3ヌクレオチド配列を破壊するステップ、ここで、破壊された内因性cas3ヌクレオチド配列は存在しない、または存在するが発現しない、および／または、発現するが非機能性である；および、前記細菌または古細菌内に、本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイまたは本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを含む発現カセットまたはベクターを導入して、それにより、前記細菌または標的遺伝子の発現を抑制するステップ。

【0195】

またさらなる態様では、本発明は、細菌または古細菌の標的遺伝子の発現の抑制を調節

する方法を提供し、以下を含む：細菌または古細菌において内因性cas3ヌクレオチド配列を破壊するステップ、ここで、破壊された内因性cas3ヌクレオチド配列は存在しない、または存在するが発現しない、および／または、発現するが非機能性である；および、前記細菌または古細菌内に、本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイまたは本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを含む発現カセットまたはベクターを導入するステップ、ここで、前記の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスペーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれが、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記標的遺伝子に向けられるスペーサーを有さないCRISPRアレイ、または、より多くまたはより少ないそのようなスペーサーヌクレオチド配列を有しそれぞれが単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含むCRISPRアレイを含む、細菌または古細菌内の同一の標的遺伝子と比較して、前記細菌または古細菌の標的遺伝子の抑制を調節する。

10

【0196】

さらなる実施態様では、本発明は、細菌または古細菌の標的遺伝子の少なくとも2つの遺伝子の発現を抑制する方法を提供し、以下を含む：細菌または古細菌において内因性cas3ヌクレオチド配列を破壊するステップ、ここで、破壊された内因性cas3ヌクレオチド配列は存在しない、または存在するが発現しない、および／または、発現するが非機能性である；および、前記細菌または古細菌内に、本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイまたは本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを含む発現カセットまたはベクターを導入するステップ、ここで、前記の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスペーサーヌクレオチド配列を含み、それぞれが、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含み、それにより、前記細菌または古細菌の少なくとも2つの標的遺伝子の発現を抑制する。

20

【0197】

一部の実施態様では、本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイまたは本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを含む発現カセットまたはベクターは、前記細菌または古細菌内に、前記内因性cas3ヌクレオチド配列の破壊と同時に導入され得る。他の実施態様では、本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイまたは本発明の少なくとも1つの組み換えCRISPRアレイを含む発現カセットまたはベクターは、前記細菌または古細菌内に、内因性cas3ヌクレオチド配列の破壊後に導入され得る。一部の実施態様では、前記細菌または古細菌は、内因性Cascadeを含む。さらなる実施態様では、少なくとも1つの異種プロモーターは、細菌または古細菌内に導入されて、前記内因性Cascadeに動作可能に連結される。代表的な実施態様では、前記異種プロモーター（単数または複数）は、例えば、相同組み換えを介して、内因性cas3の破壊と同時に導入される。

30

【0198】

本明細書において用いられる「破壊する(disrupt)」、「破壊された(disrupted)」または「破壊する(disrupting)」および／または他の文法的変更は、cas3ヌクレオチド配列が突然変異され、または、Cas3タンパク質をコードするヌクレオチド配列が存在しないか、または、Cas3タンパク質をコードするヌクレオチド配列は存在するが、Cas3タンパク質が生産されない、または生産されて非機能性であるかの、いずれかであるように、それ以外の方法で変更されることを意味する。

40

【0199】

cas3ヌクレオチド配列の破壊は、ヌクレオチド配列を変更または突然変異させるための、当業者に公知の任意の方法により達成され得る。そのような方法は、限定されないが、点突然変異の作製（例えば、ミスセンス、またはナンセンス、または、フレームシフトをもたらす単一塩基対の挿入または欠失）、挿入、欠失、および／またはランケート

50

を含む。

【0200】

一部の実施態様では、破壊は、c a s 3ヌクレオチド配列全体、またはその一部（例えば、1%～99%、またはその中の任意の値または範囲）の除去または欠失をもたらす。代表的な実施態様では、c a s 3遺伝子をコードするヌクレオチド配列全体は、例えば、相同組み換えにより欠落される。特定の実施態様では、破壊は、未熟な翻訳終了、未熟な転写終了、エンドヌクレアーゼ触媒部位の破壊、または、タンパク質の正しいフォールディングを不安定化または妨げる突然変異をもたらし得て、ここで、c a s 3ポリペプチドは生産されず、または、非機能性c a s 3ポリペプチドが生産される。内因性遺伝子を突然変異または他の方法で変更するための方法は、当該分野でよく知られていて、本発明の方法と容易に用いて、内因性c a s 3ポリペプチドを有さない、または非機能性c a s 3ポリペプチドを有する、細菌または古細菌を生産することができる。

10

【0201】

本明細書において用いられる「非機能性C a s 3ポリペプチド」は、ヌクレアーゼ活性が低い、または無い、C a s 3ポリペプチドである。「ヌクレアーゼ活性が低い、または無い」とは、破壊されたc a s 3ポリペプチドが、野生型／非破壊のC a s 3ポリペプチドと比較して、約10%またはそれ未満の活性（例えば、約10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、または0%、またはその中の任意の値または範囲）を示すことを意味する。さらに、本明細書において用いられる、非機能性C a s 3ポリペプチドは、約10℃～約125℃、またはその中の任意の値または範囲を含む幅広い範囲の温度にわたって、ヌクレアーゼ活性が低い、または無い。したがって、本明細書において定義される非機能性C a s 3ポリペプチドは、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、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、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、および／または125℃の温度で活性が低い～無いC a s 3ポリペプチドである。したがって、一例として、本発明の破壊されたC a s 3ポリペプチドは、30℃で活性だが42℃で不活性であるc a s 3ポリペプチドを含む。

20

30

【0202】

本発明のさらなる態様は、本発明の方法での使用のためのキットに関する。キットは、本発明の組み換え核酸構築物、C R I S P Rアレイ、ヌクレオチド配列および／またはベクター／発現カセットを、細胞内への導入および／または対象への投与に適切な形態で含み得る。キットは、他の治療剤、担体、バッファー、容器、投与のためのデバイスなどをさらに含み得る。キットは、標的遺伝子の発現抑制および／または標的遺伝子の発現抑制の調節のためのラベルおよび／または説明書をさらに含み得る。そのようなラベルおよび／または説明書は、例えば、組み換え核酸構築物、C R I S P Rアレイ、ヌクレオチド配列および／またはベクター／発現カセットの導入および／または投与の量、頻度および方法に関する情報を含み得る。

40

【0203】

したがって、一態様では、少なくとも1つの標的ヌクレオチド配列の発現を抑制するためのキットが提供され、前記キットは、本発明の組み換え核酸分子、本発明の組み換えC R I S P Rアレイ、および／または、前記の本発明の組み換え核酸分子および／または本発明の組み換えC R I S P Rアレイを含む発現カセットまたはベクターを含む、から本質的になる、からなる。

50

【0204】

一部の実施態様では、少なくとも1つの標的遺伝子の抑制を調節するためのキットが提供され、キットは、本発明の組み換え核酸分子、本発明の組み換えCRISPRアレイ、および／または、前記の本発明の組み換え核酸分子および／または本発明の組み換えCRISPRアレイを含む発現カセットまたはベクターを含み、から本質的になり、からなり、ここで、組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスパーサーヌクレオチド配列を含み、から本質的になり、からなり、それぞれが、単一の標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含む。

【0205】

追加の実施態様では、キットは、少なくとも2つの標的遺伝子の抑制を調節するために提供され、キットは、本発明の組み換え核酸分子、本発明の組み換えCRISPRアレイ、および／または、前記の本発明の組み換え核酸分子および／または本発明の組み換えCRISPRアレイを含む発現カセットまたはベクターを含み、から本質的になり、からなり、ここで、組み換えCRISPRアレイは、少なくとも2つのスパーサーヌクレオチド配列を含み、から本質的になり、からなり、それぞれ、異なる標的遺伝子由来の異なる標的ヌクレオチド配列に相補であるヌクレオチド配列を含む。

【0206】

一部の実施態様では、前記キットの組み換え核酸分子および組み換えCRISPRアレイは、単一のベクターまたは発現カセット上に、または、別個のベクターまたは発現カセット上に、含まれる。さらなる実施態様では、キットは取扱説明書を含む。

【0207】

ここで本発明は、以下の実施例を参照して説明される。これらの実施例は本発明に対する請求項の範囲を限定することを意図しないが、特定の実施態様の例示であることが意図されることが、理解されるべきである。当業者が想到する例示された方法における任意の変更は、本発明の範囲内であることが意図される。

【実施例】

【0208】

実施例1. 方法

相同組み換えおよびP1形質導入を用いて、E. coli BW25113のゲノムならびにE. coli MG1655のゲノムのcas3遺伝子をノックアウトし、構成的プロモーターをcasABCDEオペロンの上流に配置した。このことは、Cas3タンパク質が完全に存在しない一方で、Cascade複合体（5つのCasタンパク質CasA、CasB、CasC、CasD、およびCasEからなる）は構成的に発現されることを確認した。

【0209】

蛍光レポータープラスミド、pUA66lacZを標的とするようにスパーサーを設計した。このプラスミドは、lacZプロモーターの制御下で蛍光GFPタンパク質を発現する。スパーサーを、PAM（プロトスパーサー隣接モチーフ）配列—AGGまたはAAGのいずれか—を配置して、3'末端の隣接30ヌクレオチドを選択することにより設計した。スパーサーは、プロモーター、非翻訳領域、およびコード領域を含む異なる目的位置をカバーするように選択した。DNAのコード鎖および非コード鎖の両方をターゲットとした。

【0210】

各スパーサーを、発現ベクターpCRISPR内にクローン化した。このベクターは、最小のCRISPRアレイ：プロモーター、単一リピート、およびターミネーターを含む。ベクターは、多数のスパーサーが単一のCRISPRアレイから発現され得るように、スパーサーの連続的な導入を可能にする。作動するスパーサーを用いて、Cascade（例えば、組み換え核酸分子）を、pUA66lacZのDNAに結合してGFPの発現レベルを減少させる、したがって蛍光を減少させるように方向付けた。プラスミドpUA66lacZおよびpCRISPRを、BW25113Δcas3内に共形質転換した。

示されたスぺーサーを有する p C R I S P R プラスミドを保有する細胞を、0.4%グリセロールおよび0.2%カザミノ酸で補充されたM9最小限培地中で増殖させて、同一の培地中にバック希釈し、そして、対数期中間まで6時間増殖させた。それから、A c c u r i C 6 フローサイトメーター上で蛍光を測定した。

【0211】

フローサイトメトリーを用いて、転写抑制のレベルを、蛍光の減少を測定することにより定量化した。いかなる抑制も存在しない場合、p U A 6 6 l a c Z は強い蛍光を生じる。

【0212】

L-アラビノース (a r a B A D)、D-キシロース (x y l A B)、およびラクトース (l a c Z Y A) の異化作用を担う3つの内因性オペロンのプロモーターを標的にするように、スぺーサーをさらに設計した。p C R I S P R またはスぺーサーをコードするプラスミドを保有する形質導入 M G 1 6 5 5 細胞を、グリセロールで補充されたM9培地中で24時間増殖させ、示された炭素源で補充されたM9培地中に、0.001のA B S₆₀₀までバック希釈し、そして、37℃で22時間培養した。それから、各培養の最終的なA B S₆₀₀値を、N a n o d r o p 2 0 0 0 c 分光光度計を用いて測定した。

【0213】

実施例2. データ

図1に示されるのは、l a c Z プロモーターの制御下で蛍光G F P ポリペプチドをコードするプラスミド p U A 6 6 l a c Z 内の関心領域である。長い緑の矢印は、g f p のコード領域を示す。細い黒の矢印は、黒で概説されたプロモーターの-35および-10エレメントを有する転写の開始を示す。上の各スぺーサーは、上鎖またはコード鎖とマッチする（したがって、下鎖または非コード鎖と結合する）。同様に、下のスぺーサーは、下鎖または非コード鎖とマッチする（したがって、上鎖と結合する）。確立されたP A M A A G またはA G G は各プロトスぺーサーの5'末端に位置する。

【0214】

図2は、プラスミド p U A 6 6 l a c Z を保有する形質導入 M G 1 6 5 5 細胞での、蛍光G F P タンパク質の転写抑制を示すグラフを提供する。F o l d C h a n g e w. r. t. p C R I S P R は、いずれのスぺーサーも欠く p C R I S P R に対する f o l d c h a n g e を意味する。フローサイトメトリー実験をトリプリケートで行なった。抑制比 (f o l d - r e p r e s s i o n) を計算するために、各スぺーサーに関する蛍光の中央値を平均して、バックグラウンドの自己蛍光を除去した。次に、蛍光を、いかなるスぺーサーもコードしないオリジナルの p C R I S P R に対して比較した。例えば、p C R I S P R コントロールは7332 AUを記録し、l a c 1 は56 AUを記録した；これは、131-fold c h a n g e に相当する。

【0215】

図3は、異なる内因性糖利用オペロンを標的化するスぺーサーを有するプラスミドを保有する形質導入 M G 1 6 5 5 細胞の培養物の光学濃度、および、示された糖での培養物の増殖に対して生じる影響の、棒グラフを提供する。グリセロールを、異化作用がいかなるスぺーサーによっても影響されないネガティブコントロールとして用いた。単一の実験を、増殖アッセイに関して行なった。測定したA B S₆₀₀値をレポートする。

【0216】

実施例3. 結果および結論

データは、本発明が期待した通りに働くことを確認する；C a s 3 の不存在下で、C a s c a d e はDNAに結合して、可変レベルの転写抑制を誘発する。概念の原理証明に加えて、我々は(1) -35/-10領域 (l a c 1 / l a c 2) 内のプロモーターの標的化は、最も強い抑制を誘発すること、および(2) 転写領域内で、コードDNA鎖に結合するスぺーサーは、非コードDNA鎖に結合するスぺーサーよりも強いサイレンシングを示すことも見いだした。内因性糖利用遺伝子の標的化は、関係がある糖での無視できる増殖を導くことがさらに見いだされた。これらのデータは、本発明が内因性遺伝子の発現を

10

20

30

40

50

抑制することもできて、期待される表現型を導くことを示す。

【0217】

実施例4. スペーサー長を介した抑制の調節。

E. coli スペーサーの長さを変更して、抑制の程度に対する長さの変化の影響を測定した。オリジナルのスペーサーは、32ヌクレオチドの長さを有した。この研究では、スペーサー長を、6、8、10または12ヌクレオチド増大させ、または6ヌクレオチド低減させた。構築物を図12Aに示す。結果を図12Bに示す。ここで、増大した長さは抑制の増大をもたらし、一方で、低減した長さは、抑制を廃止した。

【0218】

実施例5. スペーサー長および相補性の程度の変更による、遺伝子サイレンシングの調節。

pUA66lacZのプロモーターを標的とする2つの報告されたスペーサーを用いて、我々は、15ntおよび40ntの間でスペーサーの長さを変更する。また、我々は、これらのスペーサーに関する相補性の程度を、32-ntのスペーサー全体にわたって、ならびに最初の8nt（5'末端で始まる）内で、50%および100%の間で変更する。各スペーサーは、pCRISPRプラスミド内で、同一のリピート配列（GAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCG、配列番号73）が両側に隣接する。長さおよび相補性の程度の減少は、GFP発現の程度を減少させることが示される。

【0219】

実施例6. 異種発現を介した遺伝子サイレンシング

E. coli MG1655由来のcasABCDEオペロンは、ネイティブのCRISPR-Casシステム全体が相同組み換えにより欠落されたE. coli BL21 (DE3) 株では、pCDF-1bプラスミドから発現される（will be expressed off of）。また、その株は、スペーサーがないか、またはlacZ-標的化スペーサーを有するかのいずれかの、pUA66lacZプラスミドおよびpCRISPRプラスミドも保有する。我々はそれから、それぞれの株においてGFP発現を測定し、ここで我々は、casABCDEオペロンおよびlacZ-標的化スペーサーを発現する株は、オペロンまたはlacZ-標的化スペーサーを発現しない株と比較して、減少した発現を示すことを期待する。これは、I-E型システム由来の遺伝子の異種発現を介した遺伝子サイレンシングを示す。

【0220】

実施例7. 同一または異なる遺伝子の多重標的化

pUA66lacZ由来の発現を減少することが既に示された2~4個のスペーサーを、pCRISPRプラスミド内の単一のアレイ内に組み合わせる（例えば、3個のスペーサーについてはリピートスペーサー1-リピートスペーサー2-リピートスペーサー3-リピート）。加えて、我々は、他のスペーサーの1つとオーバーラップする標的を有するスペーサーを統合して試験する。我々はそれから、それぞれの株についてGFP発現を測定する。我々は、GFP発現が、非オーバーラップスペーサーの添加により低減し、オーバーラップスペーサーの添加により増大することを期待する。加えて、我々は、糖利用オペロン（araBAD、lacZYA、xyiAB）を標的化する3個のスペーサーを、pCRISPRプラスミド内の単一アレイ中に組み合わせる。このプラスミドまたはオリジナルのpCRISPRプラスミドを保有する形質導入E. coli MG1655株を、それぞれ関係がある糖（L-アラビノース、ラクトース、D-キシロース）またはグルコースで、M9最小限培地中で増殖させる。我々の期待は、3個のスペーサーを有するpCRISPRプラスミドは、L-アラビノース、ラクトース、およびD-キシロースでの増殖が減少するが、グルコースでは減少しないことである。サイレンシングは、qRTP-PCRにより確認される。これらの実験は、調節されたサイレンシングまたは多数遺伝子のサイレンシングのための、単一アレイ中の多数のスペーサーの使用を示す。

【0221】

実施例8. 触媒的に死活したCas3

Cas3 触媒活性を不活化する、*E. coli* MG1655 の cas3 遺伝子内の点突然変異を導入する。これらの点突然変異、D75A および D229A は、Cas3 の活性部位に位置する。生じる遺伝子は、pCDF-1b プラスミド上にコードされる。ネイティブの CRISPR-Cas システムが欠落されて、pUA66lacZ および確認された lacZ-標的化スパーサーのうちの 1 つをコードする pCRISPR プラスミドとともにこのプラスミドを保有する、*E. coli* BL21 (DE3) 株。我々はそれから、オリジナルの pCDF-1b プラスミドを有する株とともに、この株について、フローサイトメトリー分析により GFP 発現を測定する。我々の期待は、不活性 Cas3 を有する株または Cas3 を有さない株が、同様レベルの GFP を産生することである。

【0222】

10

実施例 9. CRISPR アレイ内のスパーサー位置

アレイ内のスパーサーの位置がその抑制効率に影響を与えるかどうか試験するために、我々は、pCRISPR プラスミド内に 3 個の非標的化スパーサーおよび 1 つの確認された lacZ-標的化スパーサーを有する 4-スパーサーアレイをコードさせる。各アレイは、アレイ内の異なる位置に lacZ-標的化スパーサーを含む。pUA66lacZ および各 pCRISPR プラスミドを保有する形質導入 *E. coli* MG1655 株を、フローサイトメトリーによって GFP 発現を定量することにより試験する。抑制レベルを比較することにより、我々は、CRISPR アレイ内のどの位置が最も強い抑制を誘発するか、または、その位置が無関係であるかどうか、比較することができる。

【0223】

20

実施例 10. 他の I 型システム

E. coli での I-E 型 CRISPR-Cas システムを用いたこのアプローチは、他の I 型システムに一般化される。根拠は、cas3 は、Cascade により結合された DNA を切断および分解する保存された機能を有する全ての I 型システム (I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F) と関連するシグネチャ遺伝子であるということである。他の I 型システムが転写抑制を達成する傾向をさらに探るために、我々は、*Streptococcus pyogenes* における I-C 型システム、*Pectobacterium atrosepticum* における I-F 型システム、*Aeropyrum pernix* における I-B 型システム、および、*Methanospirillum hungatei* における I-D 型システムを調べる。我々は、pCDF-1b および pRSF-1b 発現ベクター内にオペロンとして各システム由来の Cascade を含む遺伝子をコードさせる。それから、*E. coli* BL21 (DE3) 細胞を、各システムをコードするプラスミドおよびオリジナルの pCRISPR プラスミドまたはネイティブのシステム由来のリピーターが隣接するスパーサーをコードする pCRISPR プラスミドで形質転換する。スパーサーは、ネイティブのシステムに由来する PAM を用いて、xy1A プロモーターを標的にするように設計される。我々はそれから、増殖および xy1AB 発現 (qRT-PCR により) を評価する。我々は、各システムをコードして xy1A プロモーターを標的とする細胞が、キシロースで増殖が不十分であることを期待する。そして、減少した xy1AB 発現の減少を示した。

30

【0224】

40

実施例 11. 古細菌

また、古細菌での I 型システムを用いた転写サイレンシングが、*Pyrococcus furiosus* COM1 を用いて研究される。はじめに、我々は、I-B 型システムと関連するネイティブの cas3 遺伝子 (PFC_04820) を、P_{gdh}-pyrF 遺伝子の相同組み換えおよびウラシルを含む規定培地上での選択とその後の 5' FOA での増殖による pyrF 遺伝子の除去により、欠落させる。I-A 型システムと関連する cas3' (PFC_02330) および Cas3'' (PFC_02335) 遺伝子もまた、同一のアプローチを用いて欠落される。我々はそれから、gdh 遺伝子 (PFC_00670) または 2-水素酸デヒドロゲナーゼ遺伝子 (PFC_00915) のプロモーターを標的とする、ネイティブのリピーター配列 (GTTACAAATAAGACTAAA

50

A T A G A A T T G A A A G、配列番号 74) が両側に隣接する 30-nt スペースをコードさせる。5' CCN PAM を有するプロトスペースで、スペースを試験する。各構築物は、S-layer タンパク質 (slp) プロモーターにより駆動され、pyrF とともにゲノム内に組み込まれる。我々はそれから、標的化スペースおよび非標的化スペースについて、qRT-PCR によって各標的遺伝子の mRNA レベルを測定する。我々は、cas3 を欠く COM1 株ならびに cas3、cas3'、および cas3'' を欠く株において、いずれかの遺伝子の mRNA レベルを実質的に減少させることを期待した。

【0225】

実施例 12. 真核生物

真核生物における転写サイレンシングは、Baker' の酵母および HeLa 細胞を例示的な宿主として用いて試験される。合成の CRISPR アレイおよび E. coli における I-E 型システム由来の Cascade 遺伝子 (casA、casB、casC、casD、casE) を、各宿主について標準的な発現ベクター内にコードし、各遺伝子は、別個のプロモーターおよびターミネーター (例えば、各遺伝子について CMV プロモーターおよび SV40 ポリA テール) から個々に発現される。また、我々は、発現構築物を単純化するために、2つの転写産物内の多数の遺伝子を、間にある IRES 配列および自己切断ペプチド配列を用いてコードさせる。構築物を、GFP を安定して発現する細胞株へ形質転換する。アレイは、異種 GFP プロモーターを標的化するように設計された 1、2、または 3 個の 32-nt スペース、ならびに、コード領域をコードする。フローサイトメトリー分析を用いて抑制の程度を測定する。CRISPR アレイおよび Cascade 遺伝子を発現する細胞株において、GFP 蛍光が低減することが期待される。

【0226】

実施例 13. 株およびプラスミド構築

以下の表 1 は、用いた E. coli 株のリストを提供する。

10

20

【表 1】

表1. *E. coli*株

株	遺伝子型	由来	ストック #
BW25113	<i>Escherichia coli</i> K12 F ⁻ DE(<i>araD</i> · <i>araB</i> 567 <i>lacZ</i> 4787(del)(::rrnB3) λ ⁻ <i>rph</i> 1 DE(<i>rhaD</i> · <i>rhaB</i> 568 <i>hsdR</i> 514	CGSC ^a #7636	pCB294
BW25113 Δ <i>cas3</i> :: <i>cat</i>	BW25113 [Δ <i>cas3</i> P _{<i>cas1</i>}]::[<i>cat</i> P _{J23119}]	本研究	pCB385
BW25113 Δ <i>cas3</i>	BW25113 [Δ <i>cas3</i> P _{<i>cas1</i>}]::[P _{J23119}]	本研究	pCB400
BW25113 ΔCRISPR- Cas	BW25113 [Δ <i>cas3</i> · <i>cse1</i> · <i>cse2</i> · <i>cas7</i> · <i>cas5</i> · <i>cas6e</i> ·CRISPR1]:: <i>cat</i>	本研究	pCB401
NM500 <i>cas3</i> ⁺	NM500 [ΔP _{<i>cas1</i>}]::[<i>cat</i> P _{J23119}]	本研究	pCB402
MG1655	<i>Escherichia coli</i> K12 F ⁻ λ ⁻ <i>ilvG</i> · <i>rfb</i> 50 <i>rph</i> 1	Storz lab (NIH)	pCB1
MG1655 Δ <i>cas3</i> :: <i>cat</i>	MG1655 [Δ <i>cas3</i> P _{<i>cas1</i>}]::[<i>cat</i> P _{J23119}]	本研究	pCB386

^aCGSC: Coli Genetic Stock Center (cgsc.biology.yale.edu).

【0227】

BW25113 Δ*cas3*::*cat*およびMG1655 Δ*cas3*::*cat*を作製するために、合成の構成的プロモーターJ23119 (registry for standard biological parts, www.partsregistry.orgにおけるBBa_J23119)を付加するオリゴヌクレオチドを用いて、*cat*抵抗性カセットを、pKD3プラスミド (Datsenko et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 97, 6640-6645)からPCR増幅した (J23119-pKD3. for, J23119-pKD3. rev)。ホモロジーアームを導入するための第二のPCR増幅 (HR-*cas3*. for, HR-*cas3*. rev)の後に、生じたPCR産物を、ミニλ-介在の組み換え (Court et al. (2003) Gene, 315, 63-69)によってNM500に組み換えた。挿入は、Cascadeオペロンに関するネイティブの*cas3*遺伝子およびネイティブのプロモーターを、*cat*カセットおよびJ23119プロモーターと置き換えた。成功的な組み換えをシーケンシングにより確認した。それから、P1形質導入を用いて、*cat*カセットおよび合成のプロモーターを、BW25113およびMG1655へ移行させた。成功的な形質導入をPCRにより確認した。BW25113 Δ*cas3*を作製するために、BW25113 Δ*cas3*::*cat*由来の*cat*カセットを、以前に記載のpCP20プラスミド (Cherepanov, et al. (1995) Gene, 158, 9-14)を用いて切除した。NM500 *cas3*⁺を作製するために、構成的プロモーターJ23119を付加するオリゴヌクレオチドを用いて、*cat*抵抗性カセットを、pKD3プラスミドからPCR増幅した (J23119-pKD3. for, HR-*casA*. rev)。ホモロジーアームを導入するための第二のPCR増幅 (HR-*cas3*. for, HR-*casA*. rev)の後に、生じたPCR産物をNM500へ組み換えた。このNM500 *cas3*⁺株は、ネイティブの*cas*

3 遺伝子を保持しながら、C a s c a d e オペロンに関するネイティブのプロモーターを構成的プロモーターと置き換える。BW25113 ΔC R I S P R - C a s : : c a t を作製するために、c a t 抵抗性カセットをp K D 3 プラスミドからP C R 増幅して (H R - C R I S P R . f o r , H R - c a s 3 . r e v) 、N M 5 0 0 へ組み換え、その後にBW25113へP1形質導入した。このBW25113 ΔC R I S P R - C a s は、C R I S P R 遺伝子座全体、ならびに、c a s 3、C a s c a d e オペロン、およびC R I S P R 1 遺伝子座を除去する。

【0228】

本研究で用いた全てのプラスミドのリストについては、以下の表2参照。

【表 2 - A】

表 2. プラスミド

プラスミド	説明	耐性マーカー	由来	ストック #
pUA66-lacZ	GFP の上流の <i>lacZ</i> プロモーター	カナマイシン	OpenBiosystems	pCB338
pUA66-araB	GFP の上流の <i>araB</i> プロモーター	カナマイシン	OpenBiosystems	pCB208
pUA66-xyIA	GFP の上流の <i>xyIA</i> プロモーター	カナマイシン	参考文献 (3)	pCB289
pUA66-rhaB	GFP の上流の <i>rhaB</i> プロモーター	カナマイシン	参考文献 (3)	pCB292
pBAD18	<i>araC</i> レギュレーターを有する L-アラビノース-誘導性プラスミド	アンピシリン	参考文献 (3)	pCB284
pcrRNA.ind	単一リピートを有する pBAD18	アンピシリン	本研究	pCB359
pcrRNA.ind-T1	スパーサー T1 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB360
pcrRNA.ind-T2	スパーサー T2 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB361
pcrRNA.ind-T3	スパーサー T3 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB362
pcrRNA.ind-T4	スパーサー T4 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB363
pcrRNA.ind-T5	スパーサー T5 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB364
pcrRNA.ind-T6	スパーサー T6 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB365
pcrRNA.ind-NT1	スパーサー NT1 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB366
pcrRNA.ind-NT2	スパーサー NT2 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB367
pcrRNA.ind-NT3	スパーサー NT3 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB368
pcrRNA.ind-NT4	スパーサー NT4 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB369

10

20

30

40

【表 2 - B】

pcrRNA.ind-NT5	スパーサーNT5 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB370
pcrRNA.ind-NT6	スパーサーNT6 を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB371
pcrRNA.ind-LM	スパーサーT2- <i>mvzM</i> を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB372
pcrRNA.ind-LMM	スパーサーT2- <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> を有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB373
pcrRNA.ind-LMMM	スパーサー T2- <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> を有 する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB374
pcrRNA.ind-MLMM	スパーサー <i>mvzM</i> -T2- <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> を有 する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB375
pcrRNA.ind-MMLM	スパーサー <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> -T2- <i>mvzM</i> を有 する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB376
pcrRNA.ind-MMML	スパーサー <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> -T2 を有 する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB377
pcrRNA.ind-MMMM	スパーサー <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> - <i>mvzM</i> を 有する pcrRNA.ind	アンピシリン	本研究	pCB378
pcrRNA.con	合成の構成的プロモーターを 有する pcrRNA.con	アンピシリン	本研究	pCB379
pcrRNA.con-lacZ	スパーサーT2 を有する pcrRNA.con	アンピシリン	本研究	pCB380
pcrRNA.con-araB	スパーサーaraB を有する pcrRNA.con	アンピシリン	本研究	pCB381
pcrRNA.con-xyIA	スパーサーxyIA を有する pcrRNA.con	アンピシリン	本研究	pCB382
pcrRNA.con-rhaB	スパーサーrhaB を有する pcrRNA.con	アンピシリン	本研究	pCB383
pcrRNA.con-araB/rhaB/xyIA/T2	スパーサー araB-rhaB-xyIA-T2を有する pcrRNA.con	アンピシリン	本研究	pCB384

【0229】

GFPレポータープラスミドは、pUA66プラスミドに基づいていて（低コピー *sc* 101複製起点）（Zaslaver et al. (2006) Nat. Methods, 3, 623-628）、先行研究で報告された（Afroz et al. (印刷中) Bacterial sugar utilization gives rise to distinct single-cell behaviors. Mol. Microbiol.）。アラビノース誘導性 pcrRNA.ind プラスミド（中コピー

10

20

30

40

50

pBR322複製起点)を構築するために、オリゴヌクレオチドを、単一リピートおよび合成rho-非依存性ターミネーターをコードするように設計した(registry for standard biological partsにおけるBBa_B1006)(pcrRNA.ind.for, pcrRNA.ind.rev)。これらのオリゴヌクレオチドをアニールして、ポリヌクレオチドキナーゼ(PNK)を用いて5'リン酸化して、KpnI-HFおよびHindIII-HFで消化したpBAD18プラスミドにライゲーションした。構成的に発現されるpcrRNA.conプラスミドを構築するために、合成の構成的プロモーターJ23119をコードするオリゴヌクレオチド(pcrRNA.con.for, pcrRNA.con.rev)をアニールして、ポリヌクレオチドキナーゼ(PNK)を用いて5'リン酸化して、NsiIおよびNheIで消化したpcrRNA.indプラスミドにライゲーションした。挿入は、araC遺伝子およびP_{araB}プロモーターを、合成の構成的プロモーターで置き換えた。新しいリピートスペーサーペアをpcrRNA.conまたはpcrRNA.indに挿入するために、回文のリピートおよびcrRNAスペーサーをコードするオリゴヌクレオチドをアニールして、PNKを用いて5'リン酸化して、KpnIおよびXhoIで消化したいずれかのプラスミドにライゲーションした。クローニングスキームの説明については図6を参照。

10

【0230】

全てのプラスミドクローニングを、シーケンシングにより確認した。本研究で用いたオリゴヌクレオチドのリストについては以下の表3を参照。オリゴヌクレオチドは、IDTにより化学的に合成された。全ての酵素はNEBから購入した。

20

【0231】

【表 3 - A】

表 3. オリゴヌクレオチド

名称	配列
J23119-pKD3.for	GCTAGCATTATACCTAGGACTGAGCTAGCTGTCAATCCATATG AATATCCTCCTTAG
J23119-pKD3.rev	TGTAGGCTGGAGCTGCTT
HR-cas3.for	TACAATTAACCTATACATATATTAAGATGTGTTGAATTGTGCTA GCATTATACCTAGGAC
HR-cas3.rev	TGATATCATCGATAATACTAAAAAACAGGGAGGCTATTATGTA GGCTGGAGCTGCTT
HR-CRISPR.rev	ACCGCAGAGGCGGGGGAAGTCCAAGTGATATCCATCATTCCAT ATGAATATCCTCCTTAG
pcrRNA.ind.for	CCACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGAAAAAA AAACCCCGCCCCTGACAGGGCGGGGTTTTTTTA
pcrRNA.ind.rev	AAGCTTAAAAAAACCCCGCCCTGTCAGGGGCGGGGTTTTTT TTTCGGTTTATCCCCGCTGGCGCGGGGAAGTCTGAGGTGGTAC C
pcrRNA.con.for	TTTGACAGCTAGCTCAGTCCTAGGTATAATGCTAGCG
pcrRNA.con.rev	CTAGCGCTAGCATTATACCTAGGACTGAGCTAGCTGTCAAATG CA
T2.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGCTTTACA CTTTATGCTTCCGGCTCGTATGT
T2.rev	TCGAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCGGTTTATC CCCGCTGGCGCGGGGAAGTCTGAGGTGGTAC
NT2.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGCATAAAG TGTAAGCCTGGGGTGCCTAATG
NT2.rev	TCGACATTAGGCACCCAGGCTTACACTTTATGCGGTTTATC CCCGCTGGCGCGGGGAAGTCTGAGGTGGTAC
T3.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGAAACAGC TATGACCATGATTACGGATTAC
T3.rev	TCGAGTGAATCCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCGGTTTATC CCCGCTGGCGCGGGGAAGTCTGAGGTGGTAC
NT3.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGGCGATTA AGTTGGGTAAACGCCAGGGTTTTTC
NT3.rev	TCGAGAAAACCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCGGTTTATC CCCGCTGGCGCGGGGAAGTCTGAGGTGGTAC

10

20

30

【表 3 - B】

T1.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGCCCTTTC GTCTTCACACTCGAGCACGACAG
T1.rev	TCGACTGTCTGCTCGAGTGTGAAGACGAAAGGGCGGTTTAT CCCCGCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
T4.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGAGATATA CATATGAGTAAAGGAGAAGAACT
T4.rev	TCGAAGTTCTTCTCCTTTACTCATATGTATATCTCGGTTTATCC CCGCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
T5.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGTGATGCA ACATACGGAAAACCTTACCCTTAA
T5.rev	TCGATTAAGGGTAAGTTTTCCGTATGTTGCATCACGGTTTATC CCCCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
T6.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGTGATACC CTTGTTAATAGAATCGAGTTAAA
T6.rev	TCGATTTAACTCGATTCTATTAACAAGGGTATCACGGTTTATCC CCGCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
NT1.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGACGAAAG GGCCTCGTGATACGCCTATTTTT
NT1.rev	TCGAAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTGCGTTTATC CCCCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
NT4.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGTTCTTCT CCTTTACTCATATGTATATCTCC
NT4.rev	TCGAGGAGATATACATATGAGTAAAGGAGAAGAACGGTTTATC CCCCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
NT5.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGGTAAGTT TTCCGTATGTTGCATCACCTTCA
NT5.rev	TCGATGAAGGTGATGCAACATACGGAACCTTACCGTTTATC CCCCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
NT6.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGGTATCAC CTTCAAACCTTGACTTCAGCACGT
NT6.rev	TCGAACGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCGTTTATC CCCCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
araB.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGATTAGCG GATCCTACCTGACGCTTTTTATC
araB.rev	TCGAGATAAAAAGCGTCAGGTAGGATCCGCTAATCGGTTTATC CCCCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC

10

20

30

40

【表 3 - C】

xylA.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGGAGTGCC CAATATTACGACATCATCCATCA
xylA.rev	TCGATGATGGATGATGTCTGTAATATTGGGCACTCCGGTTTATC CCCGCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
rhaB.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGGTCGCGA ATTGAGGCGCTTTTTAGACTGGT
rhaB.rev	TCGAACCAGTCTAAAAAGCGCCTGAATTCGCGACCGGTTTATC CCCGCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
mviM.for	CACCTCGAGTTCCCCGCGCCAGCGGGGATAAACCGAGCGCGG GCAGGGTATTCTCATCAAACCCA
mviM.rev	TCGATGGGTTTGATGAGAATACCCTGCCGCGCTCGGTTTATC CCCGCTGGCGCGGGGAACTCGAGGTGGTAC
lacZ-qPCR.fwd	CGGCGTATCGCCAAATCAC
lacZ-qPCR.rev	ATGGGTAACAGTCTTGGCGG
araB-qPCR.fwd	TACCAGTGCCTTAGGCTGTG
araB-qPCR.rev	CTGGACCCGATCCTCAATCG
xylA-qPCR.fwd	CGCCCCACAGGACATAGTTT
xylA-qPCR.rev	GGAACGGCCAACTGCTTAC
rhaB-qPCR.fwd	TCACTTTCGGGATCGGTTG
rhaB-qPCR.rev	TTCAGCGAGTGCTTCAGGAG

10

20

【0232】

増殖条件

全ての株を、5 ml までの LB 培地（10 g/L トリプトン、5 g/L 酵母抽出物、10 g/L NaCl）または 0.4% グリセロール、0.2% の示された糖、および 0.2% カザミノ酸のいくつかの組み合わせを含む M9 最小限培地（1×M9 塩類、2 mM MgSO₄、0.1 mM CaCl₂、10 μg/ml チアミン）中、37℃ および 250 RPM で、14 ml 丸底ポリプロピレンチューブ内で培養した。全ての株を、100×15 mm ポリスチレンペトリ皿に、LB 寒天（1.2% 寒天を含む LB 培地）上にプレーティングした。任意のプラスミドを維持するために、適切な抗生物質を以下の濃度で含む液体培地中または寒天プレート上で細胞を培養した：50 μg/ml のアンピシリン、34 μg/ml のクロラムフェニコール、50 μg/ml のカナマイシン。

30

【0233】

スパーサー設計

本研究で標的化したプロトスパーサーのリストについては、以下の表 4 を参照。

【表 4】

表 4. プロトスペーサー

スペーサー名	標的鎖 ^a	TSS ^b からの距離 ^b	プロトスペーサー配列 ^c
T1	T	-141	AGGCCCTTTTCGTCTTCACaCTCGAGCACGACAG
T2/lacZ	T	-37	AGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGT
T3	T	+27	AGGAAACAGCTATGACCATGATTACGGATTAC
T4	T	+149	AGGAGATATACATATGAGTAAAGGAGAAGAACT
T5	T	+263	AGGTGATGCAACATACGGAAACTTACCCTTAA
T6	T	+506	AGGTGATACCCCTTGTTAATAGAATCGAGTTAAA
NT1	N	-129	AAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTT
NT2	N	-20	AAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTGCTAATG
NT3	N	+119	AAGGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTTC
NT4	N	+180	AAGTTCTTCTCCTTTACTCATATGTATATCTCC
NT5	N	+290	AGGGTAAGTTTTCCGTATGTTGCATCACCTTCA
NT6	N	+515	AGGGTATCACCTTCAAACCTTGACTTCAGCACGT
<i>araB</i>	T	-53	AAGATTAGCGGATCCTACCTGACGCTTTTTATC
<i>xytA</i>	T	-19	AGGGAGTGCCCAATATTACGACATCATCCATCA
<i>rhaB</i>	T	-33	AAGGTCGCGAATTCAGGCGCTTTTTAGACTGGT
<i>mvzM^d</i>	N/A	N/A	AAGAGCGCGGGCAGGGTATTCTCATCAAACCCA

^a スペーサーと相補である標的鎖の特徴：T、遺伝子のテンプレート鎖；N、遺伝子の非テンプレート鎖

^b 転写開始部位（TSS）からPAMの最も近い末端までの距離。－および＋の値は、それぞれ、TSSの上流および下流である。

^c PAMはボールド体の赤字である（各配列の最初の3個のヌクレオチド）。CRISPRスペーサーは、プロトスペーサー配列とマッチするように設計した。

^d *Salmonella typhimurium* LT2内のプロトスペーサーを標的化し、*E. coli*では標的化しないことが示された（4）。

【0234】

プロトスペーサーは、*E. coli*におけるI-E型システム（Westra et al. (2012) Mol. Cell, 46, 595–605）に関するPAM（標的配列の3'末端に位置するCTT、CCT、CAT、CTC）を同定することにより選択した。CTTおよびCCTのみが、これらのPAM配列での我々の以前の経験に基づいて（Gomaa et al. (2014) mBio, 5, e00928–00913）、本研究において用いられたことは、注目に値する。それから、PAMのすぐ下流の32個のヌクレオチドを、スペーサーとして用いた。クロニングスキームは、crRNA活性に影響を与えないと思われる（Semenova et al. (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 108, 10098–10103）、スペーサーの最後の2個のヌクレオチドをTCに変更することを要した（図6）。

【0235】

形質転換アッセイ

形質転換アッセイは、先行研究（Gomaa et al. (2014) mBio, 5, e00928–00913）と同様に行なった。手短には、*E. coli* BW25113 Δcas3::catまたはNM500 cas3⁺細胞を、LB培地中で一晩培養した。培養物を、125ml三角フラスコ内の25mlのLB培地中に1:25でバック希釈して、0.6~0.8のABS₆₀₀まで培養し、Nanodrop 2000c分光光度計（Thermo Scientific）を用いて定量化した。それから細胞を氷冷10%グリセロール中で洗浄し、100倍に濃縮した。合計50μlの濃縮細胞を

、MicroPulserエレクトロポレーター（Bio-Rad）を用いて50 ngのプラスミドDNAで形質転換した。形質転換された細胞を、500 μ lのSOC培地中、37℃で1時間回復させた。回復期間後、細胞を、 $10^4 \sim 10^6$ 倍に希釈して、250 μ lの希釈物を、適切な抗生物質および誘導物質を含むLB寒天上にプレーティングした。

【0236】

フローサイトメトリー分析

0.2%カザミノ酸および0.4%グリセロールを含むM9最小限培地で一晚増殖した細胞を、0.1 mM IPTGおよび0.2%の示された誘導糖の特定の組み合わせを含むM9最小限培地へ、0.01のABS₆₀₀までバック希釈した。約3~4時間の増殖後、約0.2のABS₆₀₀に到達時に、培養物を1×PBS中に1:100希釈して、CFlowプレートサンプラー、488 nmレーザー、および、530±15 nmバンドパスフィルターを具備するAccuri C6フローサイトメーター（Beckon Dickinson）を実行した。細胞を反映するイベントを、それぞれ、より低い11, 500および600のカットオフでの前方散乱（FSC-H）および側方散乱（SSC-H）に基づいてゲートして、微粒子の測定を減少させた。ゲートは、DRAQ5色素（Thermo Scientific）で染色したE. coli細胞を用いてセットした。それから、ゲートされた細胞の蛍光を、FL1-Hにおいて測定した。少なくとも30,000イベントを、各サンプルについて分析した。

【0237】

可逆性実験のために、細胞を、0.2%カザミノ酸、0.4%グリセロール、および0.1 mM IPTGを含むM9最小限培地中で、0.2%L-アラビノースを用いて、または用いずに、一晚増殖させた。一晚の培養物をペレットにして、0.2%カザミノ酸、0.4%グリセロール、および0.1 mM IPTGを含むM9最小培地中に2回再懸濁して、残りのL-アラビノースを除去した。それから、洗浄した培養物を、それぞれ、0.2%L-アラビノースを含まないまたは含む30 mlの同一培地中に、約0.001のABS₆₀₀までバック希釈した。一時間ごとに、800 μ lの培養物を、フローサイトメトリー分析およびABS₆₀₀の測定のために取り出した。

【0238】

倍加時間測定

0.4%グリセロールを含むM9最小限培地中で細胞を一晚増殖させた。一晚の培養物をペレットにして、炭素源を含まないM9最小限培地中で2回再懸濁した。それから、洗浄した培養物を、125 ml三角フラスコ内で、0.2%の示された糖を含む25 mlのM9最小限培地中に、約0.001のABS₆₀₀までバック希釈した。30分ごとに、800 μ lの培養物をABS₆₀₀の測定のために取り出した。

【0239】

定量リアルタイムPCR

細胞を、0.2%カザミノ酸および0.4%グリセロールを含むM9最小限培地中で一晚増殖させた。一晚培養物を、0.2%カザミノ酸、0.4%グリセロール、および0.2%の示された糖を含むM9最小限培地中に、1:250でバック希釈した。培養物が約0.4のABS₆₀₀に到達した時点で、以前に報告されたとおり全RNAを単離し（Stead, et al. (2012) Nucleic Acids Res., 40, e156）、その後DNase Iで処理した。ランダムプライマーおよびSuperScript III逆転写酵素（Invitrogen）を用いて、生じたRNA 2 μ gからcDNAを生成し、その後RNase Hで処理した。表3に提供される遺伝子特異的プライマー（X-q PCR. fwd/rev、ここでXは標的遺伝子である）およびSYBRグリーン（Bio-Rad）を用いて、cDNAサンプルに対して定量PCRを行った。cDNAを、Mastercycler ep realplex²リアルタイムPCRシステム（Eppendorf）で、製造業者の説明書に従って実行した。PCRのランに関しては、各cDNAを2分間95℃まで加熱し、その後、50サイクルの

95℃での15秒の変性ステップ、55℃での15秒のアニーリングステップ、および、72℃での30秒の伸長ステップを続けた。ランの終わりに、融解曲線を作成して非特異的産物の不存在を確認した。遺伝子発現の相対的定量を、 $2^{-\Delta C_t}$ 方法を用いて計算した。

【0240】

増殖アッセイ

細胞を、0.4%グリセロールを含むM9最小限培地中に植菌して一晚増殖させた。24時間後、細胞をペレットにして、炭素源を含まない2mlのM9最小限培地中に2回再懸濁して、可能性のある増殖源としてのグリセロールを除去した。それから、洗浄した培養物を、0.2%の示された糖（単数または複数）を含む2mlのM9最小限培地中に、0.001のABS₆₀₀までバック希釈した。最後に、培養物を、ABS₆₀₀が測定されるまで24時間増殖させた。

10

【0241】

実施例14. 結果

cas3の欠失に続く、標的化した遺伝子抑制

遺伝子制御に関するI型システムの能力を探るために、我々は、*Escherichia coli* K-12でI-E型CRISPR-Casシステムを用いた（図4）。CascadeをコードするcasABCDEオペロン（cse1-cse2-cas7-cas5-cas6e）は、正常な増殖条件下で強力に抑制されるので（Pul, et al. (2010) Mol. Microbiol., 75, 1495-1512; Westra, et al. (2010) Mol. Microbiol., 77, 1380-1393）、我々は、cas3およびネイティブのcse1プロモーターを、1回の相同組み換えで構成的プロモーターと置き換えた（図5）。生じた株（BW25113 Δ cas3::cat）を、L-アラビノース誘導性の単一スペーサーアレイをコードする中コピープラスミド（図6）、および、lacZプロモーターの下流にグリーン蛍光タンパク質（gfp）遺伝子をコードする低コピーレポータープラスミド（pUA66-lacZ、表5）を用いて形質転換した。gfpコード領域およびプロモーター内の10個の位置、ならびに、プロモーターの遥か上流の2個の位置を標的化するように、スペーサーを設計した（図7A、表4）。それから、GFPおよびcrRNA発現の誘導の後に、フローサイトメトリー分析を用いて、個々の細胞の蛍光を測定した。

20

30

【0242】

【表 5】

表 5. プロモーター配列

プロモーター	配列*
<i>lacZ</i>	CTTTCGTCTTCACACTCGAGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGC AATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCGGGCTCGIAT GTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCACACAGGAAACAGCTATGAOCATGATTACGGATT CACTGGCCGTCGTTTTACACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTT GCAGCACAGGATCCTCTAGATTTAAGAA
<i>araB</i>	CCTGTCTCTTGATCAGATCTGGCCTCAATCGGCGTTAAACCCGCCACCAGATGGGCGTTAAACGA GTATCCCGGCAGCAGGGGATCAITTTGCGCTTCAGCCATACTTTTCATACTCCACCATTAGAGA AGAAACCAATTGTCCATATTGCATCAGACATTGCGTCACTGCGTCTTTTACTGGCTCTTCTCGCT AACCCAAACCGTAACCCCGCTTATTAAGAGCATTCTGTAAACAAAGCGGGACCAAGCCATGACAA AAACGCGTAACAAAGTGTCTATAATCAGGCAGAAAAGTCCACATTGATTATTGACGGCGTCA CACTTTGCTATGCCATAGCAITTTTATCCATAAGATTAGCGGATCCTACCTGACGCTTTTATCGCA ACTCTCTACTGTTTCTCCATACCCGTTTTTTTGGATGGAGTGAAACGATGGCGATTGCAATTGGCC TCGATTTTGGCAGTGATTCTGTGCGAGCTTTGGCGGTGGACTGCGCTACCGGTGAAGCTCGAGGG GATCCTCTAGA
<i>xyd4</i>	CGAGGGCCCTTCGTCTTCAAGGTGTAGGGCCTTCTGTAGTTAGAGGACAGTTTTAATAAGTAACAA TCACCGCGATAAACGTAACCAATTTTAGCAACTAAACAGGGGAAACAATTACAGATTTTATCT TTTGATACGATTTTGGTTTATTTCTTGATTATGACCGAGATCTTACTTTTGTGCGCAATTGTA CTIATTGCATTTTCTCTTCGAGGAATTACCCAGTTTCATCATTCCATTTTATTTTGGAGCGAGCG CACACTTGTAATTATCTCAATAGCAGTGTGAAATAACATAAITGAGCAACTGAAAGGGAGTGCCC AAIATTACGACATCATCCATCACCCGCGGCATTACCTGATTATGGAGTTCAATATGCAAGCCTATTT TGACCAGCTCGATCGGTTTCGTTATGAAGGCTCAAAATCCTCAAACCGTTAGCAITTCGTCCTA CAATCCCGACGAACGTGTTGGGTAAGCGTATGTAATCTAGATTTAAGAAGGAGAT
<i>rhaB</i>	CCTGTCTCTTGATCAGATCTGTTCTATCGCCACGGACGCGTTACCAGACGGAAAAAATCCACACT ATGTAATACGGTCATACTGGCTCCTGATGTCGTCAACACGGCGAAATAGTAATCAGAGGTCAGG TTCTTACCTTAAATTTTCGACGGAAAAACCGTAACCAACGTCGATTTTCAAGATACAGCGTGAA TTTTACGAAATGCGGTGAGCATCACATCAACCAATTAGCAAAATTGTGAACATCATCAGTCA TCTTTCCCTGGTTGCCAATGGCCCAITTTCTGTGTCAGTAACGAGAAGGTGCGCAATTAGGCGCT TTTTAGACTGGTCTGTAATGAAATTAGCAGGATCACATTATGACCTTTTCGCAATTGTGTGCGCGTC GATCTCGGCGCATCCAGTGGGCGCGTGATGCTGGCGCGTTAOCAGCGTGAATGGGATCCTCTAGA TTTAAAGAA

* 灰色で強調した配列は p U A 6 6 由来であり、各プロモーターがプラスミド内に挿入された場所を示す。下線およびボールド体の塩基は、以前にマッピングされた転写開始部位である。

【0243】

スパーサーが無いプラスミドと比較して (p C R I S P R. i n d、図 6)、我々は、p U A 6 6 - l a c Z のどの領域が標的化されたのかに依存する、抑制の変動する程度を観察した (図 7 B)。プロモーター領域のいずれかの鎖の標的化は、G F P 蛍光を強く減少させた (約 2 0 0 倍)。転写領域の標的化は、G F P 蛍光を適度に減少させたが、非テンプレート鎖に沿ったどこか、またはテンプレート鎖上の R N A ポリメラーゼフットプリントの近辺を標的化した場合だけであった (K o v a c i c, R. T. (1987) J. Biol. Chem., 262, 13654-13661)。興味深いことに、非テンプレート鎖に対して標的化テンプレートを標的とした場合に見られる鎖のバイアスは、細菌での d C a s 9 に関して見られたものに酷似する (Q i e t a l. (2013) Cell, 152, 1173-1183; B i k a r d e t a l. (2013) N u c l e i c A c i d s R e s., 41, 7429-37)。期待されるとおり、プロモ

ーター領域の上流の標的化は、無視できる程度に蛍光を減少させた。全ての場合において、遺伝子サイレンシングの程度は、細菌集団全体にわたって均一であった。重要なことに、GFPレベルは、スパーサー無しプラスミドおよび*Salmonella enterica*のmviM遺伝子を標的化するスパーサーをコードするプラスミドに関して同様であり（図7B）、Cascadeの集合に起因する潜在的な違いを排除した。また、我々は、L-アラビノースの追加または除去の後の蛍光の変化に基づき、GFPサイレンシングは可逆的であることも見いだした（図7C）。関係がある動態は、先行研究と同様に（Bikard et al., (2013) F1000prime Rep., 5, 47）、GFPの安定化に起因し得る。

【0244】

我々は次に、一連のコントロール実験を行って、構成的に発現するCascadeオペロンおよびcas3の欠落の影響を評価した。我々はまず、Cascadeオペロンが確実に抑制されてcas3がまだ存在するオリジナルの野生基準株（BW25113）、および、cas3およびCascadeオペロンが両方とも欠落された株（BW25113 Δ CRISPR-Cas::cat）において、GFP蛍光を測定した。蛍光レベルは、標的化スパーサーを用いたかどうかにかかわらず同様であり（図8A）、遺伝子サイレンシングのためにはCascadeは存在しなければならずCas3は不存在でなければならないことが示された。次に、DNAの完全性に対する影響を評価するために、我々は、構成的に発現されるCascadeを有し、cas3が存在する株（NM500 cas3⁺）または存在しない株（BW25113 Δ cas3::cat）において、標的化および非標的化プラスミドに関する形質転換効率を測定した。驚くべきことに、我々は、cas3が存在する場合でさえ、標的化および非標的化プラスミドに関して同様の形質転換効率を観察し（図8B）、Cas3が、この株において発現が不十分または不活性であることが示された。さらなる支持として、cas3が存在する株は、GFPをなお強くサイレンスにすることができた（図8C）。最後に、抵抗性カセットの影響を判断するために、我々は、cas3を欠落させるために用いたカセットを切除してBW25113 Δ cas3-cat株を作製し、遺伝子サイレンシングを測定した。生じた株（BW25113 Δ cas3）および原株（BW25113 Δ cas3::cat）は、同様のサイレンシング効率を示し（補足図 S4C）、抵抗性カセットの無視できる影響が示された。

【0245】

アレイの長さおよびスパーサー位置の影響

Cascadeの1つの有益な特性は、単一のスパーサーアレイ由来の多数のcrRNAを処理できることである。しかしながら、天然または合成のマルチスパーサーアレイの構成が、どのようにして定量的に個々の標的に影響を与えるかについては、ほとんど知られていない。アレイの長さの影響を評価するために、我々は、1個のプロモーター標的化スパーサー（T2）の後に0～3個の非標的化スパーサーが続くアレイを作製した（mviM）（図9）。フローサイトメトリー分析は、それぞれの追加のスパーサーでサイレンシング効率が徐々に低減することを明らかにした。我々は、他のRNA系システムで見られるように（Hussein, R. and Lim, H. N., (2011) Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A., 108, 11110-11115）、この低減は、crRNAを標的化するための利用可能なCascade複合体を希釈する非標的化スパーサーに起因し得ると考える。この主張の支持において、単一のスパーサーアレイおよび4個の標的化スパーサーのアレイは、統計的に区別できない程度のサイレンシングを示した（両側t検定、 $t(4) = 1.05$ 、 $p = 0.35$ ）（図9）。スパーサー位置の影響を評価するために、我々は、1個の標的化および3個の非標的化スパーサーの、異なる並べ替えを有するアレイを作製した（図9）。4個のスパーサーアレイの最初の位置の標的化スパーサーを例外として、gfpサイレンシングの程度は、スパーサー位置にかかわらず同様であった（一元配置分散分析、 $F(2, 6) = 0.15$ 、 $p = 0.86$ ）。これらの結果は、より長いアレイは、個々のスパーサーの能力を減少することができ、一

方で、アレイ内のスパーサーの正確な位置は、サイレンシングの能力に対して、より低い寄与であることを示唆する。

【0246】

内因性遺伝子の多重の抑制

gfpのような異種遺伝子の標的化に対する補足として、我々は、スパーサーが内因性標的を調節する能力を探究した。我々は、糖類：L-アラビノース (araBAD)、L-ラムノース (rhaBAD)、D-キシロース (xylAB)、およびD-ラクトース (lacZYA) の異化作用に関与するオペロンに焦点を当てた (図10A)。これらのオペロンはよく特徴付けられていて、それらの同族の糖での増殖に必要であるからである (Gross, J. and Englesberg, E. (1959) *Virology*, 9, 314-331; Power, J. (1967) *Genetics*, 55, 557-568; Lawlis, et al. (1984) *Appl. Environ. Microbiol.*, 47, 15-21; Beckwith, J. R. (1967) *Science*, 156, 597-604)。araBAD、rhaBAD、およびlacZYAオペロンは、BW25113において破壊されているため、我々は、cas3欠失および合成プロモーターをE. coli K-12の別株に取り込んだ (MG1655 Δcas3::cat)。また、我々は、それぞれの単一スパーサーアレイを強力な構成的プロモーターの制御下に置き、誘導物質としてのL-アラビノースの必要性を回避した (図6)。

10

【0247】

プロモーター活性のサイレンシングを評価するために、我々は、pUA66プラスミドにおいて、gfpの上流に各オペロンのプロモーターをクローン化した (以下の表5)。生じたプラスミドを、対応する単一スパーサープラスミド (上) またはマルチスパーサープラスミド (下) を保有するMG1655 Δcas3細胞内に配置して、それから、同族の糖でのプロモーター誘導の後に、それらのそれぞれの標的プロモーターを抑制する能力について、フローサイトメトリー分析により試験した (図10B)。スパーサーが無いプラスミドと比較して (pCRISPRcon、図6)、各標的化プラスミドは蛍光が非常に減少した (約80倍~約900倍)。予期したとおり、1個のアレイにスパーサーを組み合わせることは、個々に試験した場合、全ての4個のプロモーターに関して蛍光を強く減少させたが (図10B)、サイレンシングの程度は、一般に、個々のスパーサーに関

20

30

【0248】

内因性遺伝子のサイレンシングを評価するために、我々は、それぞれの単一スパーサープラスミドを有する細胞について、各オペロンのmRNAレベルを測定した。スパーサー無しプラスミドと比較して、単一スパーサープラスミドは、標的オペロンのmRNAレベルを非常に減少させ (約11倍~約2,200倍) (図10C)、GFPレポーターに関して見られたものと同等であった (図10B)。抑制におけるこの広い範囲は、dCas9で見られた遺伝子サイレンシングでの可変性にマッチする (Qi et al. (2013) *Cell*, 152, 1173-1183; Bikard et al. (2013) *Nucleic Acids Res.*, 41, 7429-37)。

40

【0249】

最後に、我々は、標的化内因性遺伝子が、所定の表現型を生じさせることができるかどうか探究した。各オペロンは、その同族の糖の異化作用に必要であるので、我々は、各糖ならびに2個の非標的化糖：D-グルコースおよびN-アセチル-D-グルコサミン (GlcNAc) での増殖を測定した。我々は、唯一の炭素源として異なる糖類を用いて、4個のスパーサーアレイまたは単一スパーサーを発現するMG1655 Δcas3::catを培養して、培養物の濁度を、増殖の24時間後に測定した (図10D; 図11A)。我々は、各オペロンの標的化は、単一のスパーサーアレイまたは4個のスパーサーアレイを用いようとなかろうと、同族の糖での増殖を制限することを見いだした。4個のスパーサーアレイは、このアレイは、全ての4個の標的の糖類を含む培地での増殖を制限するの

50

で、個々の細胞において全ての標的オペロンをサイレンシングした（図11A）。増殖は、全ての非標的化糖類について妨げられず、標的化の特異性を支持した。最終的な濁度は、一般に、L-ラムノースで増殖した全ての培養物に関してより低く（図10D、図11A）、我々は、L-ラムノースが不十分な炭素源であることに起因すると考えた（図11B）。したがって、我々は、*E. coli*においてCas3が奪われたI-E型システムは、多数の内因性遺伝子をサイレンシングして複合の表現型を生じるようにプログラムすることができる結論付ける。

【0250】

実施例15. 考察

本明細書に示されるように、*E. coli*におけるI-E型CRISPR-Casシステムは、Cascadeオペロンの構成的な発現およびcas3の欠失を通して、プログラム化可能な遺伝子抑制に再目的化することができる。構造的および系統学的データは、この同一現象は、Cas3の不存在下でのCascadeの安定性、および、転写されたCRISPRアレイを処理するこの複合体の能力に基づき、I-B型、I-C型、およびI-F型システムに容易に適応することを示唆する（Makarova et al. (2011) 9, 467-477; Nam et al. (2012) Struct. Lond. Engl. 1993, 20, 1574-1584; Brendel et al. (2014) J. Biol. Chem., 289, 7164-7177; Wiedenheft et al. (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 108, 10092-10097）。2つのまったく別のCas3タンパク質（Cas3'およびCas3''）がI-A型Cascadeの安定化に必要であり、特徴付けられていないI-B型CascadeがI-A型システムに最も密接に関連するので（Sorek et al. (2013) Annu. Rev. Biochem., 82, 237-266; Plagens et al. (2014) Nucleic Acids Res., 42, 5125-5138）、I-A型およびI-B型システムは、例外であると思われる。しかしながら、これらのcas3遺伝子は、初歩的な遺伝子ツールを用いて導入することがより困難な点突然変異を有するにもかかわらず、Cas9で行なわれるように（Jinek et al. (2012) Science, 337, 816-821）、触媒的に不活化され得る（Hochstrasser et al. (2014) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 111, 6618-6623）。

【0251】

この説明で、別の疑問は、I型システムまたはII型システムを、転写調節のために用いるべきかどうかということである。dCas9の形でのII型システムは、さまざまな生物内に取り込むことのできるコンパクトな異種システムを提供するので、非常に魅力的である。しかしながら、内因性I型システムの活用は、いくつかの潜在的な利点を提供する。例えば、cas3が欠落された時点で、合計せいぜい数百塩基のCRISPRアレイのみを導入しなければならない。別の潜在的利点は、ネイティブのI型システムは、一般的なCas9タンパク質の正しいフォールディングを妨げる環境条件下で繁殖する好熱性および超好熱性微生物に良好に適するという点である。また、I型システムは、異なる順応およびT/Cリッチ配列へのバイアスを含む、公知のII型システムと関連するものとは異なるPAMも提供する（Sorek et al. (2013) Annu. Rev. Biochem., 82, 237-266; Westra et al. (2012) Mol. Cell, 46, 595-605; Esvelt et al. (2013) Nat. Methods, 10, 1116-21）。最後に、I型システムは、*Escherichia coli*、*Streptococcus thermophilus*、*Clostridium autoethanogenum*、および*Acinetobacter baumannii*を含む、さまざまな産業的および医学的関連の株で天然に見られる（Grissa et al. (2007) BMC Bioinformatics, 8, 172）。この戦略に対する可能性のある欠点は、それらの株は、一部の

浸潤病原体に対する免疫性を失い得ることである。また、Cas 3の不存在下でのCas cascadeの過剰発現は、転写の展望に不用意に衝撃を与え得るが、このことは、dCas 9に関してなおさらに探索されるべきである。

【0252】

I型およびII型システムでの転写調節に関して、興味深く並行して見られるものは、転写領域を標的とした場合の鎖のバイアスである(図7B)(Qi et al. (2013) Cell, 152, 1173-1183; Bikard et al. (2013) Nucleic Acids Res., 41, 7429-37)。dCas 9での先行研究は、テンプレート鎖ではなく非テンプレート鎖を標的化することが、RNAポリメラーゼ伸長を強く干渉することを示した。我々は、dCas 9と比較して反対のPAM位置および構造的な違いにもかかわらず(Jore et al. (2011) Nat. Struct. Mol. Biol., 18, 529-536; Westra et al. (2012) Mol. Cell, 46, 595-605; Jiang et al. (2013) RNat. Biotechnol., 31, 233-239; Nishimasu et al. (2014) Cell, 156, 935-949)、I-E型Cascadeで同一の傾向を観察した(図7B)。

【0253】

要約すると、本発明は、I型CRISPR-Casシステムを転写調節に活用する新規のストラテジーを提供する。さらに、我々の知見は、遺伝子発現を天然に調節する天然のI型システムを同定するフレームワークを提供し、細胞プロセスを調整する公知のシステムのリストを潜在的に拡大する(Sampson et al. (2014) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 111, 11163-8; Sampson et al. (2013) Nature, 497, 254-257)。

【0254】

実施例16. スペーサー長

I型CRISPR-Casシステムのスペーサー長および他の特徴の効果を研究した。スペーサーを、その3'末端から延長させた(PAMの位置を保存する)。図13は、標的化された異なる位置の概略を示す。図14は、NT3スペーサーに対して+24ヌクレオチドまで行ない、スペーサー長の増大はサイレンシング効率を改善するが、傾向は非単調であることを示す。図15は、「正常の」スペーサー長が既に蛍光をバックグラウンド付近のレベルまで減少させているので、スペーサー長の増大は、T2スペーサーでのサイレンシング効率を改善するようには思えないことを示し、サイレンシングの改善の可能性の余地がほとんどない。図16は、スペーサー長の増大は、T4スペーサーでのサイレンシング効率を改善するようには思えないことを示す。

【0255】

図17、18、および19は、相補性の量が、より長いスペーサーでのサイレンシングの効果にどのように影響を与えるかを示す。図17は、より長いスペーサーと標的との間の塩基対合相互作用の破壊の概要を示す。図18および図19は、余分のヌクレオチドでの塩基対合の破壊が、サイレンシング効率を約10倍減少させたことを示す。概して、データは、サイレンシング効率は、スペーサーの長さを変化させることにより変更することができ、延長された塩基対合は、サイレンシング活性を保つために維持されなければならないことを示す。

【0256】

実施例17. *Bacillus halodurans* I-C型CRISPR-Casシステム由来のCascadeを用いた、標的化遺伝子抑制

I-C Cascade複合体と関連する3つの遺伝子(cas5c、cas8c、およびcas7)を、*Escherichia coli*において構成的プラスミドから発現させた。*E. coli*細胞は、lacプロモーターにより制御されるグリーン蛍光タンパク質(gfp)遺伝子をコードするプラスミドおよび*B. halodurans*リピート(スペーサー)またはリピート-スペーサー-リピート(スペーサー+)をコードす

る別のプラスミドも保有した。組み込まれたスペーサーは、隣接する C T C または T T C P A M を有する *lac* プロモーター内の配列を標的化するように設計された。P A M の両方とも、I - C 型システムが予測された。3つのプラスミドを保有する細胞を、適切な抗生物質を含む L B で一晩増殖させ、同一の培地にバック希釈して、対数期中間に到達するまで培養した。それから、培養物を、フローサイトメトリー分析により分析した。報告される値は、単峰型ヒストグラムから G F P 陰性細胞の蛍光を引いた平均蛍光である。

【0257】

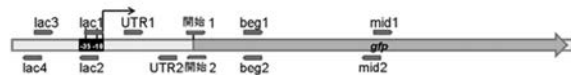
図20Aは、構成的プロモーターの制御下の *B. halodurans* I - C 型 C a s c a d e オペロンを示す。以下に示されるように、C R I S P R R N A は、C a s c a d e を、G F P 発現をコントロールする *lac* プロモーターに結合するようにガイドする；図20Bは、フローサイトメトリー分析による培養物の分析を示す。データは、*B. halodurans* 由来の I - C C a s c a d e による抑制を示し、ここで、抑制の程度は2つの異なる P A M の間で異なる。これらのデータは、異種性に発現される C a s c a d e を用いて標的化遺伝子サイレンシングを実行する我々の能力、および、I - E 型システムを超える我々の全般的アプローチの適用性を示す。

【0258】

前述したものは本発明の例示であり、その限定と解釈されるべきではない。本発明は、以下の特許請求の範囲によって、その中に含まれるべき特許請求の範囲の同等物とともに、定義される。

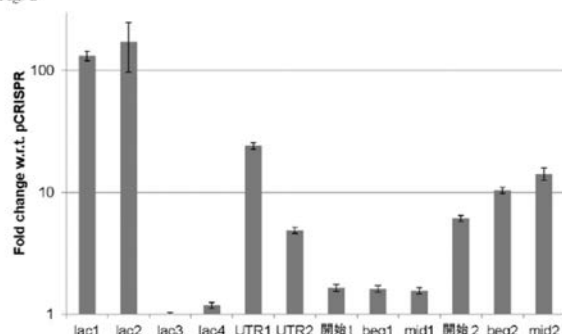
【図1】

Fig. 1



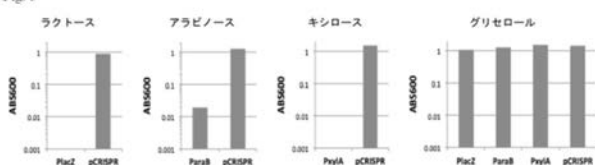
【図2】

Fig. 2



【図3】

Fig. 3

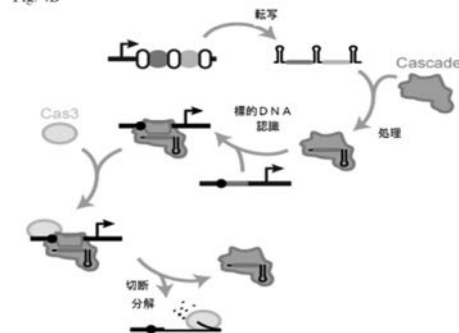


【図4A - 4B】

Fig. 4A



Fig. 4B

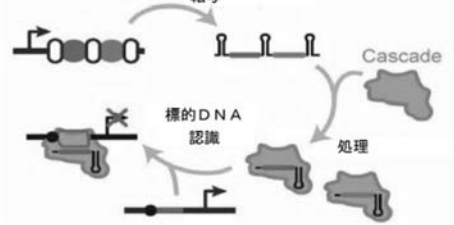


【図 5 A - 5 B】

Fig. 5A

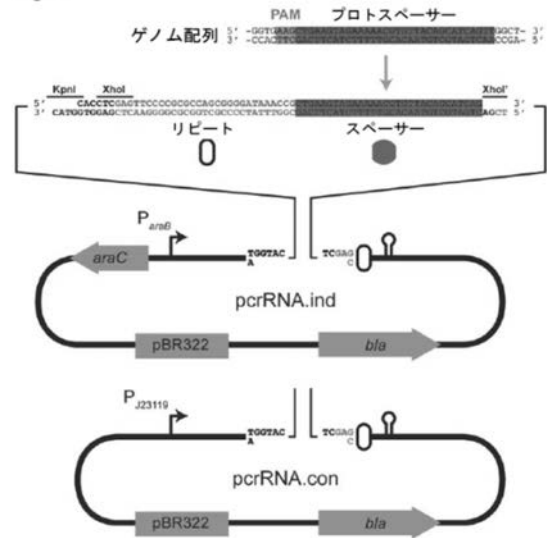


Fig. 5B



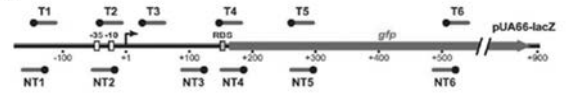
【図 6】

Fig. 6



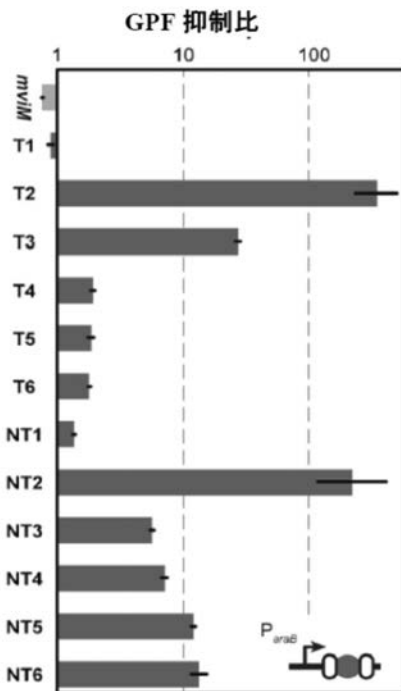
【図 7 A】

Fig. 7A



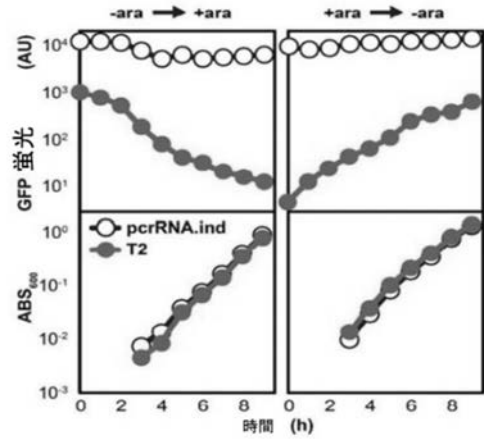
【図 7 B】

Fig. 7B



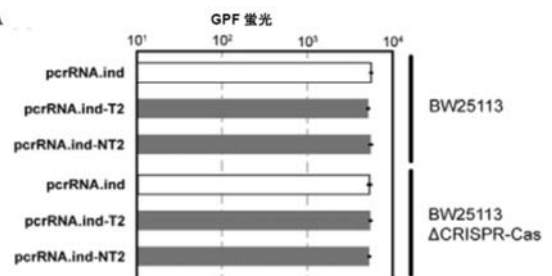
【図 7 C】

Fig. 7C



【図 8 A】

Fig. 8A



【图 9】

Fig. 9

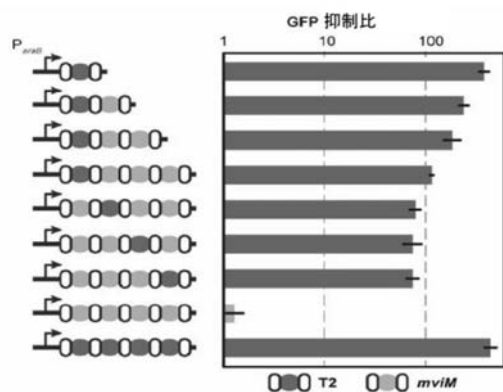
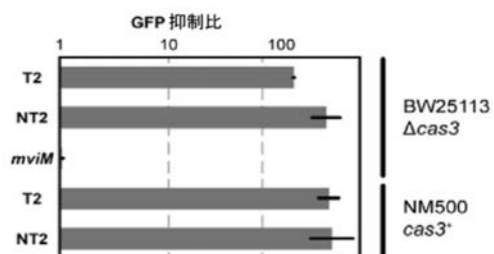
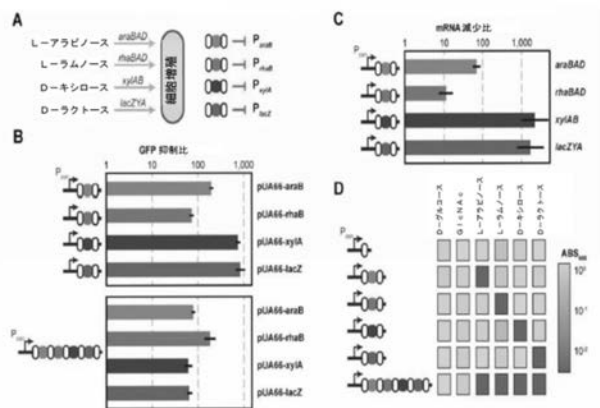


Fig. 8C



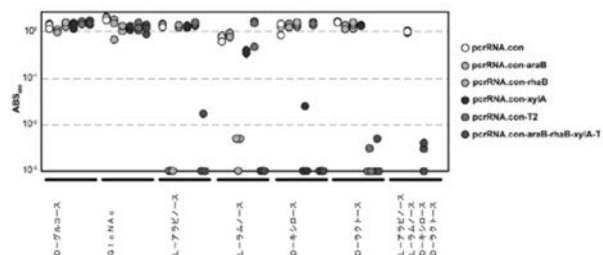
【図 1 1 B】

Fig. 11B



Condition	増加時間 (h)
D-グルコース	0.95
G l c N A c	0.9
L-アラビノース	1.05
L-ラムノース	1.75
D-キシロース	1.35
D-ラクトース	1.0

Fig. 11A



【図 1 2 A - 1 2 B】

Fig. 12A

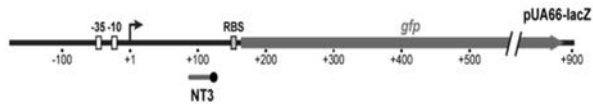
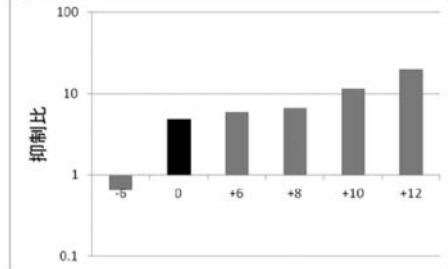
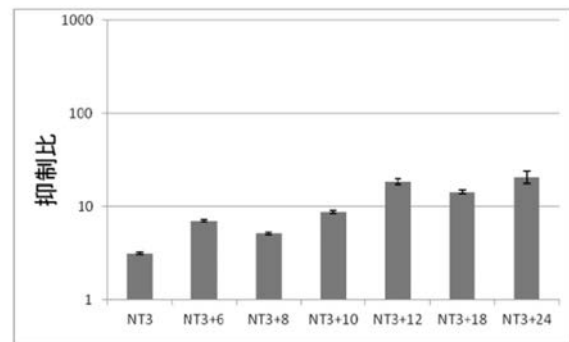


Fig. 12B



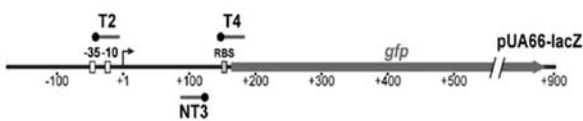
【図 1 4】

Fig. 14



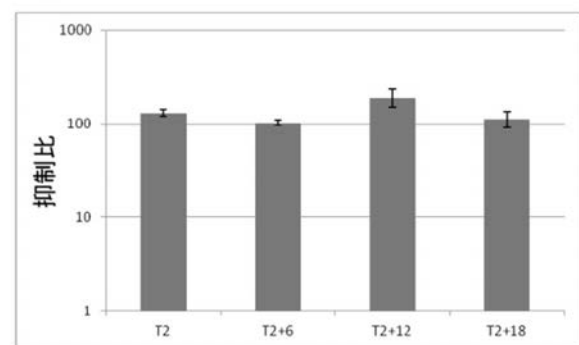
【図 1 3】

Fig. 13



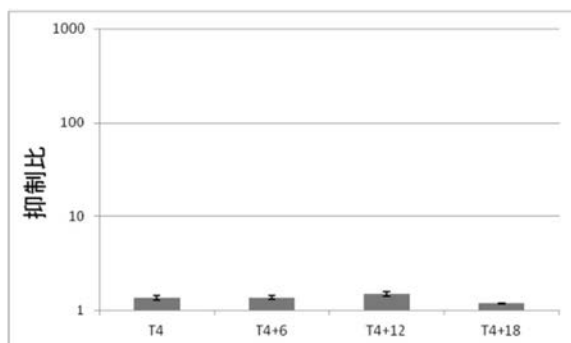
【図 1 5】

Fig. 15



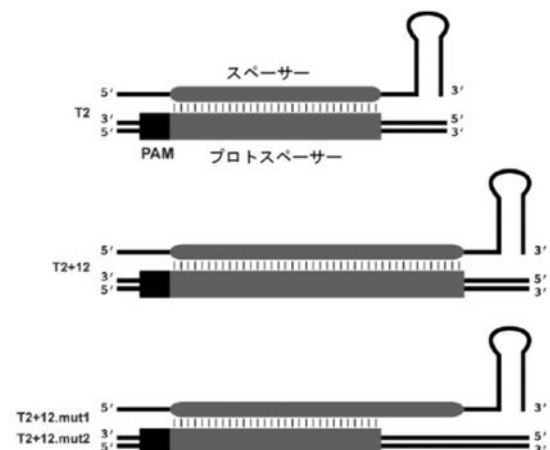
【図 1 6】

Fig. 16



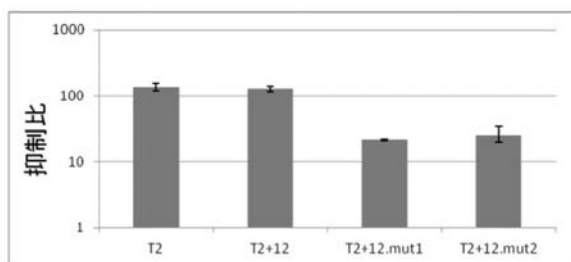
【図 1 7】

Fig. 17



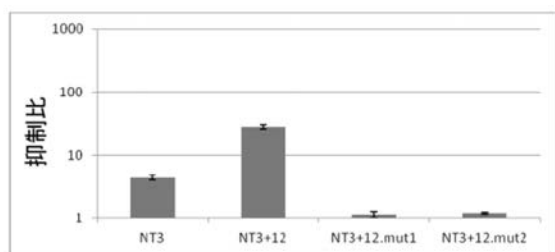
【図 18】

Fig. 18



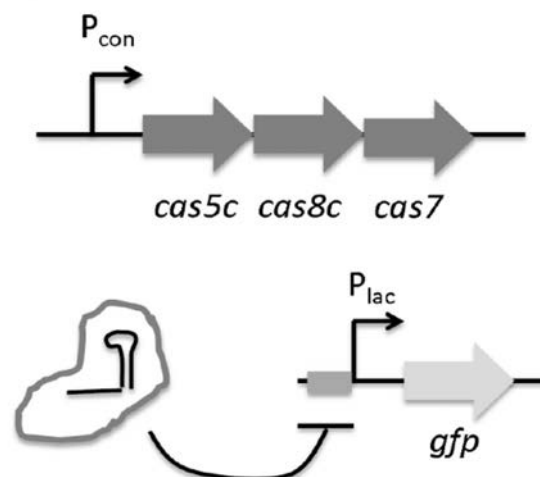
【図 19】

Fig. 19



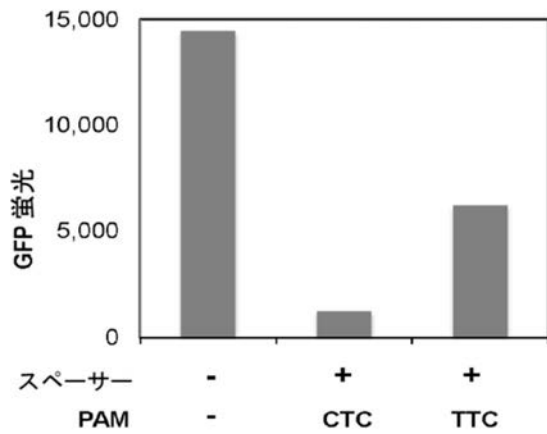
【図 20 A】

Fig. 20A



【図 20 B】

Fig. 20B



【配列表】

2017512481000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2015/052515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12N 15/79 (2015.01) CPC - C12N 15/79 (2015.09) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - C12N 15/00, 15/01, 15/09, 15/63, 15/79 (2015.01) CPC - C12N 15/00, 15/01, 15/09, 15/63, 15/79 (2015.09) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - C12N 15/00, 15/01, 15/09, 15/63, 15/79 (2015.09) (keyword delimited) USPC - 536/1.11, 18.7, 22.1, 23.1, 23.2 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, PubMed, Google Search terms used: recombinant nucleic acid type I crispr system cascade fused operably linked promoter terminator		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/098244 A1 (WAGENINGEN UNIVERSITEIT) 04 July 2013 (04.07.2013) entire document	1-3, 5
X	WO 2014/022702 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA et al) 06 February 2014 (06.02.2014) entire document	1, 5
X	WO 2010/054154 A2 (DANISCO A/S et al) 14 May 2010 (14.05.2010) entire document	7
Y		8, 9
Y	US 2009/0007301 A1 (WINTZ et al) 01 January 2009 (01.01.2009) entire document	8, 9
A	GOMAA et al. "Programmable Removal of Bacterial Strains by Use of Genome-Targeting CRISPR-Cas Systems," mBio, 28 January 2014 (28.01.2014), Vol. 5, Iss. 1, Pgs. 1-9. entire document	1-3, 5, 7-9
A	"Novagen pCDF-1b Vector" 10 September 2003 (10.09.2003), Pgs. 1-2. Retrieved from the Internet: <http://www.helmholtz-muenchen.de/fileadmin/PEPF/pCDF_vectors/pCDF-1b_map.pdf> on 01 September 2015 (01.09.2015). entire document	1-3, 5, 7-9
P, X	LUO et al. "Repurposing endogenous type I CRISPR-Cas systems for programmable gene repression," Nucleic Acids Research, 17 October 2014 (17.10.2014), Vol. 43, No. 1, Pgs. 674-681. entire document	1-3, 5, 7-9
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 01 September 2015		Date of mailing of the international search report 01 OCT 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2015/052515

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☐ forming part of the international application as filed:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2015/052515

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4, 6, 10-37
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2015/052515

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention is directed to methods and compositions for targeted gene silencing that provide the ability to not only repress expression but to modulate the repression of expression of one or more target genes. In one aspect, a recombinant nucleic acid molecule is provided comprising a nucleotide sequence encoding a subset of CRISPR-cas polypeptides, or functional fragments thereof, from a type-I CRISPR-cas system. In some aspects, a recombinant nucleic acid of the invention comprises a nucleotide sequence encoding three or more Type I Cascade polypeptides having substantial identity to a type I Cascade polypeptide.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 K 14/195	(2006.01)	C 0 7 K 14/195	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100137811

弁理士 原 秀貢人

(72)発明者 バイゼル チェイス

アメリカ合衆国 2 7 6 0 1 ノースカロライナ州 ローリー, イースト エデントン ストリート 8 0 7

(72)発明者 ルオ ミシェル

アメリカ合衆国 2 7 5 1 1 ノースカロライナ州 ケーリー, ドナルドソン ドライブ 1 1 0 0

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 AA13 BA01 BA08 BA22 CA53 DA41 NA14 ZB21
ZB33 ZB35
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZB35 ZC41
4H045 BA10 CA11 EA20 FA74