

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択されるメンバーのいずれかに対して異種であり；

前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、最長で約500アミノ酸残基長であり；

前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができ、該組換え遺伝子エフェクターを介して活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVP64-p65-Rta融合ポリペプチド（VPR）によって活性化された前記標的遺伝子の発現量の少なくとも約80%である、
組換え遺伝子エフェクター。

10

【請求項 2】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約90%である、請求項1に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 3】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約95%である、請求項1に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 4】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約100%である、請求項1に記載の組換え遺伝子エフェクター。

20

【請求項 5】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量よりも少なくとも約5%高い、請求項1に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 6】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量よりも少なくとも約10%高い、請求項1に記載の組換え遺伝子エフェクター。

30

【請求項 7】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、少なくとも約12日間持続する、請求項1～6のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 8】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、少なくとも約18日間持続する、請求項1～6のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 9】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約80%であり、少なくとも約9日間持続する、請求項1～6のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

40

【請求項 10】

前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約90%であり、少なくとも約12日間持続する、請求項1～6のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 11】

約400アミノ酸残基長以下のサイズである、請求項1～10のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

50

【請求項 12】

約300アミノ酸残基長以下のサイズである、請求項1～10のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 13】

約250アミノ酸残基長以下のサイズである、請求項1～10のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 14】

前記標的遺伝子が前記細胞に対して内因性である、請求項1～13のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 15】

前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 16】

追加のポリペプチドに連結されたポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記追加のポリペプチドが、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択される1つ以上のメンバーの少なくとも一部を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、約250アミノ酸残基長以下のサイズを有する、組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 17】

前記追加のポリペプチドがVP16を含む、請求項16に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 18】

前記追加のポリペプチドがVP64を含む、請求項16に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 19】

細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができる、請求項16～18のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 20】

前記ポリペプチドが前記追加のポリペプチドに融合されている、請求項16～19のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 21】

前記ポリペプチドが、配列番号2および配列番号3と同一ではない、請求項16～20のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 22】

前記1つ以上のメンバーの少なくとも一部が、配列番号5のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項16～21のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 23】

前記1つ以上のメンバーの少なくとも一部が、配列番号6のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項16～21のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 24】

前記追加のポリペプチドが、前記ポリペプチドのC末端に隣接して配置されている、請求項16～23のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 25】

前記追加のポリペプチドが、前記ポリペプチドのN末端に隣接して配置されている、請

10

20

30

40

50

求項 16～23 のいずれか 1 項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 26】

前記追加のポリペプチドが、フィラーポリペプチド配列を含む、請求項 16～25 のいずれか 1 項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 27】

前記追加のポリペプチドが、リンカー配列を含む、請求項 16～26 のいずれか 1 項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 28】

ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号 1 のポリペプチド配列と少なくとも約 70% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号 2、配列番号 3 および配列番号 4 と同一ではない、

組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 29】

細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができる、請求項 28 に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 30】

複数のポリペプチドドメインを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記複数のポリペプチドドメインの各ポリペプチドドメインが、配列番号 1 のポリペプチド配列と少なくとも約 70% の配列同一性を示すアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、

組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 31】

細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができる、請求項 30 に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 32】

前記複数のポリペプチドドメインが、3 つ以上のポリペプチドを含む、請求項 30 または 31 に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 33】

前記複数のポリペプチドドメインが、互いに連結された第 1 のポリペプチドドメインと第 2 のポリペプチドドメインを含む、請求項 30～32 のいずれか 1 項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 34】

第 1 のポリペプチドドメインが、第 2 のポリペプチドドメインに融合されている、請求項 33 に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 35】

前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号 1 のポリペプチド配列と少なくとも約 80% の配列同一性を示す、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 36】

前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号 1 のポリペプチド配列と少なくとも約 90% の配列同一性を示す、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 37】

前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号 1 のポリペプチド配列と少なくとも約 95% の配列同一性を示す、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項 38】

前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、最長で約 50 アミノ酸残基長、最長で約

10

20

30

40

50

40アミノ酸残基長、または最長で約35アミノ酸残基長である、先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項39】

前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、少なくとも約20アミノ酸残基長、少なくとも約25アミノ酸残基長、または少なくとも約30アミノ酸残基長である、先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項40】

約150アミノ酸残基長以下のサイズである、先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項41】

約100アミノ酸残基長以下のサイズである、先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項42】

前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、C4、L5、M7およびL19からなる群から選択される1つ以上のメンバーを含む、先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項43】

細胞において標的遺伝子の発現量を少なくとも約9日間活性化することができる、先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクター。

【請求項44】

先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクターを含むシステム。

【請求項45】

異種エンドヌクレアーゼに連結された前記組換え遺伝子エフェクターを含む、請求項44に記載のシステム。

【請求項46】

前記異種エンドヌクレアーゼがCasタンパク質である、請求項44または45に記載のシステム。

【請求項47】

前記組換え遺伝子エフェクターと前記異種エンドヌクレアーゼを含む複合体を形成することができるガイド核酸をさらに含み、該複合体が標的遺伝子に特異的結合を示す、先行する請求項のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項48】

先行する請求項のいずれか1項に記載のシステムをコードする1つ以上のポリヌクレオチド。

【請求項49】

先行する請求項のいずれか1項に記載のシステムを含む細胞。

【請求項50】

細胞において標的遺伝子を制御する方法であって、

先行する請求項のいずれか1項に記載のシステムに細胞を接触させる工程を含む方法。

【請求項51】

前記制御が、前記標的遺伝子の発現量を活性化させることを含む、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記標的遺伝子が、前記細胞に対して内因性である、請求項50に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2023年3月13日に出願された米国仮特許出願第63/489,873号；2022年10月27日に提出された米国仮特許出願第63/381,255号；および2022年3月24日

10

20

30

40

50

に出願された米国仮特許出願第63/323,248号の利益を主張するものであり、これらの出願はいずれも参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0002】

参照による配列表の援用

本願は電子形式の配列表とともに出願されたものである。この配列表は、55176-727_601_SL.xmlのファイル名で2023年3月10日に作成された132キロバイトのサイズのファイルとして提供されたものである。この電子形式の配列表に記載の情報は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0003】

様々なエフェクター（例えば、転写調節因子）を用いて、細胞内の標的遺伝子の発現または活性を調節することができる。例えば、異種遺伝子エフェクターは、細胞に導入（例えば、送達したり、発現させたり）することができ、この異種遺伝子エフェクター単独で、または別の作用物質を組み合わせ、標的遺伝子の調節を行うことができる。いくつかの例において、この別の作用物質は、標的遺伝子（例えば、標的遺伝子の標的デオキシリボ核酸（DNA）配列または標的リボ核酸（RNA）配列（例えば、外来DNA配列または外来RNA配列））に特異的に結合するCRISPR（clustered regularly interspaced short palindromic repeats）／CRISPR関連タンパク質（Cas）であってもよく、CRISPR/Casを併用した異種遺伝子エフェクターによって、標的遺伝子の発現量または活性レベルを調節することができる。このような遺伝子エフェクターは、例えば、対象の状態（例えば、疾患）の治療用または緩和用の遺伝子治療として利用することができる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

VP64-p65-Rta融合ポリペプチド（VPR）は、細胞内の標的遺伝子を活性化することができる標準的な遺伝子エフェクターである。しかし、場合によっては、あらゆる遺伝子の調節にVPRが最適とは言えなかったり、十分には機能しなかったりすることがある。これに加えて、または別の態様として、VPRのサイズ（例えば、約518アミノ酸残基長）は、特定の送達方法（例えば、ウイルスベクター、例えば、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター）において、少なくとも1種の別の作用物質（例えば、1つ以上のガイドRNA、治療用ポリヌクレオチドまたは治療用タンパク質をコードする導入遺伝子、様々な種類のCas酵素など）とともにパッケージングするには大きすぎる場合がある。したがって、本開示の様々な態様において、例えば、VPRとは同一ではないものの、1つ以上の標的遺伝子の発現量または活性レベルの活性化においてVPRと同程度に効果的な組換えエフェクター、ならびにその組成物およびその使用方法を提供する。

【0005】

Kruppel関連ボックス（KRAB）は、真核生物のKrueppel型C2H2ジンクフィンガータンパク質（ZFP）に見られるドメインである（例えば、約75アミノ酸残基長以下のドメインである）。KRABは、細胞内の標的遺伝子を抑制することができる標準的な遺伝子エフェクターである。しかし、場合によっては、あらゆる遺伝子の調節にKRABが最適とは言えなかったり、十分には機能しなかったりすることがある。したがって、本開示の様々な態様において、例えば、KRABとは同一ではないものの、1つ以上の標的遺伝子の発現量または活性レベルの抑制においてKRABと同程度に効果的な組換えエフェクター、ならびにその組成物およびその使用方法を提供する。

【0006】

本明細書において、ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択されるメンバーのいずれかに対して異種であり；

前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、最長で約500アミノ酸残基長であり；

前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を活性化すること

10

20

30

40

50

ができ、該組換え遺伝子エフェクターを介して活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVP64-p65-Rta融合ポリペプチド（VPR）によって活性化された前記標的遺伝子の発現量の少なくとも約80%である、
組換え遺伝子エフェクターを開示する。

【0007】

本明細書において、追加のポリペプチドに連結されたポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記追加のポリペプチドが、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択される1つ以上のメンバーの少なくとも一部を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、約250アミノ酸残基長以下のサイズを有する、組換え遺伝子エフェクターを開示する。

【0008】

本明細書において、ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号2、配列番号3および配列番号4と同一ではない、

組換え遺伝子エフェクターを開示する。

【0009】

本明細書において、複数のポリペプチドドメインを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記複数のポリペプチドドメインの各ポリペプチドドメインが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、

組換え遺伝子エフェクターを開示する。

さらに、先行する請求項のいずれか1項に記載の組換え遺伝子エフェクターを含むシステムを開示する。

【0010】

本明細書において、本明細書に開示されたシステムをコードする1つ以上のポリヌクレオチドを開示する。

【0011】

本明細書において、本明細書に開示されたシステムを含む細胞を開示する。

【0012】

本明細書において、細胞において標的遺伝子を制御する方法であって、本明細書に開示されたシステムに細胞を接触させる工程を含む方法を開示する。

【0013】

当業者であれば、本開示の例示的な実施形態のみを提示および説明する以下の詳細な説明から、本開示のさらなる態様および利点を容易に理解できるであろう。本開示は、その他の様々な実施形態を実現するものであり、それらの詳細は、本開示から逸脱することなく、様々な明確な点で改変することができることも容易に理解できるであろう。したがって、図面および詳細な説明は、本質的に例示的なものであると見なされ、これらに限定されない。

【0014】

参照による援用

本明細書に記載のすべての刊行物、特許および特許出願は、参照により援用されることを目的として、個々の刊行物、特許または特許出願がそれぞれ具体的に記載されているのと同程度に、いずれも参照により本明細書に援用される。参照により援用された文献、特許または特許出願が本明細書の開示内容と矛盾する場合、このような矛盾事項よりも本明

10

20

30

40

50

細書の記載が採用および／または優先される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

本発明の新規な特徴は、添付の請求項に具体的に記載した通りである。本発明の特徴および利点は、本発明の原理が利用されている例示的な実施形態について述べる以下の詳細な説明と、添付の図面（本明細書において「図」とも呼ぶ）を参照することによって、深く理解することができる。

【0016】

【図1】組換えエフェクターの構造の様々な例を模式的に示す。

【0017】

【図2】異種エンドヌクレアーゼおよびガイド核酸分子と複合体を形成した組換えエフェクターによって、標的遺伝子を調節する操作の一例を模式的に示す。

【0018】

【図3】組換えエフェクター候補により調節される2つの遺伝子間の相関性を示す。

【0019】

【図4】組換えエフェクターを作製するための予測された活性なポリペプチド配列を示す。

【0020】

【図5】様々な組換えエフェクターの例を模式的に示す。

【0021】

【図6】柔軟なリンカーを含む組換えエフェクターのさらなる例を模式的に示す。

【0022】

【図7】複数の活性ドメインを含む組換えエフェクターのさらなる例を模式的に示す。

【0023】

【図8】複数の活性ドメインを含む組換えエフェクターの別の例を模式的に示す。

【0024】

【図9】様々な長さの組換えエフェクターのさらなる例を模式的に示す。

【0025】

【図10】様々な長さの組換えエフェクターの別の例を模式的に示す。

【0026】

【図11】様々な組換えエフェクターの別の例を模式的に示す。

【0027】

【図12】組換えエフェクターによる異種標的遺伝子の活性化を示す。

【0028】

【図13】IFNをコードする内因性遺伝子の組換えエフェクターによる活性化を示す。

【0029】

【図14】様々な時点での組換えエフェクターによる異種標的遺伝子の活性化を示す。

【0030】

【図15A-15B】様々な時点での、CXCR4をコードする内因性標的遺伝子の組換えエフェクターによる活性化を示す。

【0031】

【図16】CD2をコードする内因性遺伝子の組換えエフェクターによる活性化を示す。

【0032】

【図17】CD45をコードする内因性遺伝子の組換えエフェクターによる活性化を示す。

【0033】

【図18A】それぞれ異なる位置に活性ドメインを含む組換え遺伝子エフェクターによる異種標的遺伝子の活性化を示す。

【0034】

【図18B】それぞれ異なる位置に活性ドメインを含む組換え遺伝子エフェクターによる内因性標的遺伝子の活性化を示す。

10

20

30

40

50

【0035】

【図19】組換え遺伝子エフェクターにより活性化した異種標的遺伝子の様々な発現量を示す。

【0036】

【図20】組換え遺伝子エフェクターにより活性化した、IFNをコードする内因性遺伝子の様々な発現量を示す。

【0037】

【図21】組換え遺伝子エフェクターにより活性化した、CXCR4をコードする内因性遺伝子の様々な発現量を示す。

【0038】

【図22】対照遺伝子エフェクターと比較した、異種遺伝子および内因性遺伝子を調節するための組換え遺伝子エフェクターの性能を示す。

【0039】

【図23】対照遺伝子エフェクターと比較した、内因性遺伝子を調節するための組換え遺伝子エフェクターの性能を示す。

【0040】

【図24】トランスフェクションの3日後の、組換え遺伝子エフェクターにより活性化したCXCR4の発現量を示す。

【0041】

【図25】トランスフェクションの7日後の、組換え遺伝子エフェクターにより活性化したCXCR4の発現量を示す。

【0042】

【図26】組換え遺伝子エフェクターによる内因性標的遺伝子および異種標的遺伝子の活性化を示す。

【0043】

【図27】トランスフェクションの28日後の、組換え遺伝子エフェクターにより抑制したCXCR4の発現量を示す。

【0044】

【図28】トランスフェクションの40日後の、組換え遺伝子エフェクターにより抑制したCXCR4の発現量を示す。

【0045】

【図29】組換え遺伝子エフェクターによる遺伝子発現がJQ1またはGNE049により抑制されたことを示す。

【0046】

【図30】組換え遺伝子エフェクターによる永続的かつ持続可能な遺伝子調節を示す。

【0047】

【図31】トランスフェクションの3日後（3dpt）における組換え遺伝子エフェクターによるCD45、IFNG（IFN γ ）およびCXCR4の活性化レベルを示す。

【0048】

【図32】様々な時点（例えば、トランスフェクションの9～18日後）における組換え遺伝子エフェクターによるCD45、IFNG、CXCR4およびCD81の永続的な活性化（例えば、耐久性のある活性化）を示す。

【0049】

【図33】組換え遺伝子エフェクターによる最大活性化（トランスフェクションの3日後）とその後の活性化（トランスフェクションの9～18日後）の間での相関性を示す。

【0050】

【図34】VPR、p300、Rta、p65、VP64および組換え遺伝子エフェクターのサイズが異なることを示す。

【0051】

【図35】トランスフェクションの9日後、12日後および18日後における組換え遺伝子

10

20

30

40

50

エフェクターによるCD45の活性化を示す。

【0052】

【図36】組換え遺伝子エフェクターによるCD45、CXCR4、IFN- γ およびCD81の永続的な活性化（例えば、耐久性のある活性化）を示す。

【0053】

【図37】組換え遺伝子エフェクターによるCD45、CXCR4、IFN- γ およびCD81の活性化の堅牢性および効力を示す。

【0054】

【図38】トランスフェクション後の様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるCD45の活性化を示す。

【0055】

【図39】トランスフェクション後の様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるIFNGの活性化を示す。

【0056】

【図40】トランスフェクション後の様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるCXCR4の活性化を示す。

【0057】

【図41】トランスフェクション後の様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるCD81の活性化を示す。

【0058】

【図42-43】トランスフェクション後の様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによる組換え遺伝子エフェクター（mCherry）およびsgRNA（BFP）の発現（MFI）の変化を示す。

【0059】

【図44A-44C】トランスフェクションの3日後（図44A）、6日後（図44B）、および9日後（図44C）における組換え遺伝子エフェクターによるCD45およびIFNGの活性化を示す。

【0060】

【図45】CC.2、CC.4およびCC.5の予測された構造を示す。

【0061】

【図46】CC.2にアライメントしたXV1.48の予測された構造を示す。

【0062】

【図47】CC.32の予測された構造を示す。

【0063】

【図48】XV1.32に連結したCasタンパク質の予測された構造を示す。

【0064】

【図49】様々なヒトタンパク質ファミリーの保存配列モチーフを示す。

【0065】

【図50】様々なウイルスタンパク質ファミリーの保存配列モチーフを示す。

【0066】

【図51】正則化ロジスティック回帰モデル（ElasticNet）を使用したアミノ酸のスクリーニング方法を示す。

【0067】

【図52】同定された20種類のアミノ酸の特徴量重要度を示す。

【0068】

【図53】様々な特性（例えば、電荷）によるペプチドレベルでのモチーフエンリッチメントを示す。

【0069】

【図54】VPRの予測された構造を示す。

【0070】

10

20

30

40

50

【図 5 5】XV1.1の予測された構造を示す。

【0071】

【図 5 6】組換え遺伝子エフェクターのスクリーニング結果を示すボルケーノプロットを示す。

【0072】

【図 5 7】組換え遺伝子エフェクター（XV1.32およびXV1.33）の予測された構造を示す。

【0073】

【図 5 8】コイルドコイルバリエーションのバレルを示す。

【0074】

10

【図 5 9】組換え遺伝子エフェクターによる複数の標的遺伝子の活性化を示す。

【0075】

【図 6 0】組換え遺伝子エフェクターのコード長（bp）に応じたIFNGの活性化を示す。

【0076】

【図 6 1】様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるCD45の活性化を示す。

【0077】

【図 6 2】組換え遺伝子エフェクターによるCD45活性化の効力および耐久性を示す。

【0078】

【図 6 3】様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるIFNGの活性化を示す。

【0079】

20

【図 6 4】組換え遺伝子エフェクターによるIFNG活性化の効力および耐久性を示す。

【0080】

【図 6 5】様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるCXCR4の活性化を示す。

【0081】

【図 6 6】組換え遺伝子エフェクターによるCXCR4活性化の効力および耐久性を示す。

【0082】

【図 6 7】様々な時点における組換え遺伝子エフェクターによるCD81の活性化を示す。

【0083】

【図 6 8】組換え遺伝子エフェクターによるCD81活性化の効力および耐久性を示す。

30

【0084】

【図 6 9】組換え遺伝子エフェクターによる40日目のCXCR4 mRNAレベルの活性化を示す。

【0085】

【図 7 0】組換え遺伝子エフェクターによる27日目のCD45 mRNAレベルの活性化を示す。

【0086】

【図 7 1】組換え遺伝子エフェクターによる永続的な活性化のエピジェネティック機構を模式的に示す。

【0087】

40

【図 7 2】組換え遺伝子エフェクターによる3日目のCD45の発現を示す。

【0088】

【図 7 3】組換え遺伝子エフェクターによる9日目のCD45の発現を示す。

【0089】

【図 7 4】阻害剤を投与した96時間後の組換え遺伝子エフェクターによるCD45の発現を示す。

【0090】

【図 7 5】組換え遺伝子エフェクターによる有系分裂耐久性の遺伝子活性化を示す。

【発明を実施するための形態】

【0091】

50

本明細書において、本発明の様々な実施形態を示し、それについて説明しているが、そのような実施形態は、一例として提供されているにすぎないことは当業者には明らかである。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、様々なバリエーション、変更および置換が可能であることも理解しているだろう。本明細書に記載の本発明の実施形態の様々な別の態様を採用してもよい。

【0092】

2つ以上の一連の数値の最初または最後の数値の前または後に、「少なくとも」、「よりも大きい」または「以上」という用語がある場合、これらの「少なくとも」、「よりも大きい」または「以上」という用語は、その一連の数値のそれぞれに常に適用される。例えば、「1、2または3以上」は、「1以上、2以上、または3以上」と同じ意味である。

10

【0093】

2つ以上の一連の数値の最後の数値の後に、「以内」、「未満」または「以下」という用語がある場合、これらの「以内」、「未満」または「以下」という用語は、その一連の数値のそれぞれに常に適用される。例えば、「1、2または3以下」は、「1以下、2以下、または3以下」と同じ意味である。

【0094】

「約」という用語は、通常、当業者によって決定される特定の数値の許容される誤差範囲内であることを意味し、この許容される誤差範囲は、その数値が、どのように測定されたのか、またはどのように決定されたのかということに部分的に依存し、すなわち、測定系の制限事項に部分的に依存する。例えば、「約」は、当技術分野において、測定ごとの1標準偏差以内または1標準偏差よりも大きいことを意味してもよい。あるいは、「約」は、ある数値の最大20%、最大10%、最大5%、または最大1%の範囲を意味してもよい。あるいは、特に生物系または生物学的プロセスに関して、「約」という用語は、ある数値の1桁の範囲内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内を意味してもよい。具体的な数値が、本願および請求項に記載されている場合、別段の記載がない限り、「約」という用語は、その特定の数値の許容される誤差範囲内を意味すると見なされる。

20

【0095】

選択肢の使用（例えば、「または」で示されるもの）は、選択肢のうち的一方、両方またはその組み合わせを意味する。「および／または」という用語は、選択肢の一方または両方を意味する。

30

【0096】

本明細書において、ポリペプチド配列または核酸配列に関して、「異種」という用語が使用される場合、この用語は、（1）ポリペプチド配列もしくは核酸配列が、通常はこれらが見られない場所（例えば、自然界において通常はこれらが見られない場所）（例えば、ある環境、例えば、細胞、ウイルス、融合ポリペプチド分子または融合ポリヌクレオチド分子）に配置されていること；または（2）ポリペプチド配列もしくは核酸配列が、自然界では通常は見られない関係で存在する2つ以上の部分配列を含むことを示す。例えば、ポリペプチドは、自然界では単一のポリペプチドに同時に認められない第1のポリペプチド配列と第2のポリペプチド配列を含んでいてもよく、したがって、この第1ポリペプチド配列と第2のポリペプチド配列は、互いに対して異種であってもよい。別の一例では、ポリヌクレオチドは、自然界では単一のポリヌクレオチドに同時に認められない第1のポリヌクレオチド配列と第2のポリヌクレオチド配列を含んでいてもよく、したがって、この第1のポリヌクレオチド配列と第2のポリヌクレオチド配列は、互いに対して異種であってもよい。

40

【0097】

「細胞」という用語は、通常、生体細胞を意味する。細胞は、生きた生物の基本的な構造単位、機能的な単位および／または生物学的単位であってもよい。細胞は、1個以上の細胞を有する生物であれば、どのようなものに由来するものであってもよい。いくつかの例として、原核細胞、真核細胞、細菌細胞、古細菌細胞、単一細胞真核生物の細胞、原虫

50

細胞、植物から得られる細胞（例えば、穀物植物、果物、野菜、穀類、大豆、トウモロコシ、メイズ、小麦、種子、トマト、米、カッサバ、サトウキビ、カボチャ、干し草、ジャガイモ、綿、大麻、タバコ、顕花植物、針葉樹、裸子植物、シダ、ヒカゲノカズラ、マツモ、苔類または苔から得られる細胞）、藻細胞（例えば、ボツリオコッカス・ブラウニー（*Botryococcus braunii*）、コナミドリムシ（*Chlamydomonas reinhardtii*）、*Nannochloropsis gaditana*、*Chlorella pyrenoidosa*、ヤツマタモク（*Sargassum patens* C. Agardh）など）、海草（例えば、ケルプ）、真菌細胞（例えば、酵母細胞、キノコから得られる細胞）、動物細胞、無脊椎動物から得られる細胞（例えば、ミバエ、刺胞動物、棘皮動物、線虫など）、脊椎動物から得られる細胞（例えば、魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳動物）、哺乳動物から得られる細胞（例えば、ブタ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、げっ歯類、ラット、マウス、非ヒト霊長類、ヒトなど）などが挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、細胞は天然の生物に由来するものでなくてもよい（例えば、細胞は、合成的に作製されたものであってもよく、場合に応じて「人工細胞」とも呼ばれる）。

10

【0098】

本明細書において、「ヌクレオチド」という用語は、通常、塩基と糖とリン酸の組み合わせを意味する。ヌクレオチドは、合成ヌクレオチドであってもよい。ヌクレオチドは、合成ヌクレオチド類似体であってもよい。ヌクレオチドは、核酸配列のモノマー単位（例えば、デオキシリボ核酸（DNA）やリボ核酸（RNA））であってもよい。「ヌクレオチド」という用語には、リボヌクレオシド三リン酸であるアデノシン三リン酸（ATP）、ウリジン三リン酸（UTP）、シトシン三リン酸（CTP）およびグアノシン三リン酸（GTP）が含まれていてもよく、かつdATP、dCTP、dTTP、dUTP、dGTP、dCTP、またはこれらの誘導体などのデオキシリボヌクレオシド三リン酸が含まれていてもよい。そのような誘導体として、例えば、 $[\alpha S]dATP$ 、 γ -デアザ-dGTPおよび γ -デアザ-dATP、ならびに自体が含まれる核酸分子にヌクレアーゼ耐性を付与するヌクレオチド誘導体が挙げられる。また、本明細書において、「ヌクレオチド」は、ジデオキシリボヌクレオシド三リン酸（ddNTP）およびそれらの誘導体を意味してもよい。ジデオキシリボヌクレオシド三リン酸の具体例として、ddATP、ddCTP、ddGTP、ddITPおよびddTTPが挙げられるが、これらに限定されない。ヌクレオチドは、標識されていなくてもよく、公知の技術によって検出できるように標識されていてもよい。標識は、量子ドットを用いて行うこともできる。検出可能な標識として、例えば、放射性同位体、蛍光標識、化学発光標識、生物発光標識および酵素標識が挙げられる。ヌクレオチドの蛍光標識として、フルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン（FAM）、2'-7'-ジメトキシ-4'-5'-ジクロロ-6-カルボキシフルオレセイン（JOE）、ローダミン、6-カルボキシローダミン（R6G）、N,N,N',N'-テトラメチル-6-カルボキシローダミン（TAMRA）、6-カルボキシ-X-ローダミン（ROX）、4-(4'-ジメチルアミノフェニルアゾ)安息香酸（DABCYL）、カスケードブルー、オレゴングリーン、テキサスレッド、シアニンおよび5-(2'-アミノエチル)アミノナフタレン-1-スルホン酸（EDANS）が挙げられるが、これらに限定されない。蛍光標識されたヌクレオチドの具体例として、パーキンエルマー社（カリフォルニア州フォスター・シティ）から入手可能な、[R6G]dUTP、[TAMRA]dUTP、[R110]dCTP、[R6G]dCTP、[TAMRA]dCTP、[JOE]ddATP、[R6G]ddATP、[FAM]ddCTP、[R110]ddCTP、[TAMRA]ddGTP、[ROX]ddTTP、[dR6G]ddATP、[dR110]dCTP、[dTAMRA]ddGTP、および[dROX]ddTTP；アマシャム社（イリノイ州アーリントンハイツ）から入手可能な、FluoroLinkデオキシヌクレオチドであるFluoroLink Cy3-dCTP、FluoroLink Cy5-dCTP、FluoroLink Fluor X-dCTP、FluoroLink Cy3-dUTP、およびFluoroLink Cy5-dUTP；ベーリンガー・マンハイム社（インディアナ州インディアナポリス）から入手可能な、フルオレセイン-15-dATP、フルオレセイン-12-dUTP、テトラメチル-ローダミン-6-dUTP、IR770-9-dATP、フルオレセイン-12-ddUTP、フルオレセイン-12-UTP、およびフルオレセイン-15-2'-dATP；ならびにMolecular Probes社（オレゴン州ユージーン）から入手可能な、染色体標識ヌク

20

30

40

50

レオチド、BODIPY-FL-14-UTP、BODIPY-FL-4-UTP、BODIPY-TMR-14-UTP、BODIPY-TMR-14-dUTP、BODIPY-TR-14-UTP、BODIPY-TR-14-dUTP、カスケードブルー-7-UTP、カスケードブルー-7-dUTP、フルオレセイン-12-UTP、フルオレセイン-12-dUTP、オレゴングリーン488-5-dUTP、ローダミンググリーン-5-UTP、ローダミンググリーン-5-dUTP、テトラメチルローダミン-6-UTP、テトラメチルローダミン-6-dUTP、テキサスレッド-5-UTP、テキサスレッド-5-dUTP、およびテキサスレッド-12-dUTPが挙げられる。ヌクレオチドは、化学修飾によって標識することもできる。化学修飾された単一のヌクレオチドは、ビオチン-dNTPであってもよい。ビオチン化dNTPのいくつかの例として、ビオチン-dATP（例えば、bio-N6-ddATP、ビオチン-14-dATP）、ビオチン-dCTP（例えば、ビオチン-11-dCTP、ビオチン-14-dCTP）、およびビオチン-dUTP（例えば、ビオチン-11-dUTP、ビオチン-16-dUTP、ビオチン-20-dUTP）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0099】

本明細書において、「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」または「核酸」という用語は、同じ意味で使用され、通常、ある長さのヌクレオチドの重合形態を意味し、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはそれらの類似体であってもよく、一本鎖形態、二本鎖形態、複数鎖形態のいずれであってもよい。ポリヌクレオチドは、細胞に対して外因性であってもよく、細胞に対して内因性であってもよい。ポリヌクレオチドは、無細胞環境下であってもよい。ポリヌクレオチドは、遺伝子またはその断片であってもよい。ポリヌクレオチドは、DNAであってもよい。ポリヌクレオチドは、RNAであってもよい。ポリヌクレオチドは、どのような三次元構造を有していてもよく、公知または未知のどのような機能を発揮してもよい。ポリヌクレオチドは、1つ以上の類似体（例えば、改変された骨格、糖または核酸塩基）を含んでいてもよい。ヌクレオチド構造に改変が含まれる場合、この改変は、このヌクレオチドを組み立てる前またはその後に付与することができる。類似体のいくつかの例として、5-ブロモウラシル、ペプチド核酸、ゼノ核酸、モルフォリノ、ロックド核酸、グリコール核酸、トレオース核酸、ジデオキシヌクレオチド、コルジセピン、7-デアザ-GTP、蛍光色素（例えば、糖に連結されたローダミンまたはフルオレセイン）、ヌクレオチド含有チオール、ビオチン標識ヌクレオチド、蛍光塩基類似体、CpGアイランド、メチル-7-グアノシン、メチル化ヌクレオチド、イノシン、チオウリジン、シュードウリジン、ジヒドロウリジン、キューオシン、およびワイオシンが挙げられるが、これらに限定されない。ポリヌクレオチドの例として、遺伝子または遺伝子断片のコード領域または非コード領域、連鎖解析から定義された座位、エクソン、イントロン、メッセンジャーRNA（mRNA）、トランスファーRNA（tRNA）、リボソームRNA（rRNA）、短鎖干渉RNA（siRNA）、ショートヘアピンRNA（shRNA）、マイクロRNA（miRNA）、リボザイム、cDNA、組換えポリヌクレオチド、分岐ポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、ある配列から単離されたDNA、ある配列から単離されたRNA、無細胞DNA（cfDNA）や無細胞RNA（cfRNA）などの無細胞ポリヌクレオチド、核酸プローブ、およびプライマーが挙げられるが、これらに限定されない。ヌクレオチド配列に、ヌクレオチド以外の成分を挿入することができる。

20

30

【0100】

「配列同一性」という用語は、通常、2つのポリヌクレオチド配列の間のヌクレオチドとヌクレオチドの完全な対応、または2つのポリペプチド配列の間のアミノ酸とアミノ酸の完全な対応を意味する。一般に、配列同一性を決定するための技術として、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列を決定し、かつ／またはそのヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を決定し、次に、これらの配列を第2のヌクレオチド配列または第2のアミノ酸配列と比較する方法が挙げられる。2つ以上の配列（ポリヌクレオチド配列またはアミノ酸配列）は、それらの「同一性の割合」を決定することによって比較することができる。核酸配列であっても、アミノ酸配列であっても、2つの配列の同一性の割合は、アライメントした2つの配列間で完全に一致した残基数を、長い方の配列の長さで割り、100を掛けることによって求められる。例えば、同一性の割合は、米国国立衛生研究

40

50

所から入手可能な先進的なBLASTコンピュータプログラム（バージョン2.2.9など）を使用して、配列情報を比較することによって求めてもよい。BLASTプログラムは、Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:2264-2268 (1990)のアライメント法に基づくものであり、これについては、Altschul, et al., J. Mol. Biol., 215:403-410 (1990); Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877 (1993);およびAltschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997)において検討されている。BLASTプログラムを用いて、比較対象のタンパク質の全長に対して同一性の割合を決定してもよい。デフォルトパラメータは、例えば、blastpプログラムを用いた短いクエリー配列での検索が最適化されるように設定されている。BLASTプログラムは、さらに、Wootton and Federhen, Computers and Chemistry 17:149-163 (1993)に記載のSEGプログラムによって決定されるクエリー配列の特定のセグメントをマスクするためのSEGフィルターを使用することができる。所望の配列同一性の範囲は、約50%~100%の範囲であり、その範囲内の整数値も含まれる。通常、本開示は、本明細書において提供される配列と少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%または少なくとも98%の配列同一性を有する配列を含む。

10

【0101】

「遺伝子」という用語は、通常、核酸（例えば、ゲノムDNAやcDNAなどのDNA）、およびRNA転写物のコードに関与する対応するヌクレオチド配列を意味する。ゲノムDNAに関して本明細書において使用されるこの用語には、介在する非コード領域や調節領域も含まれ、5'末端および3'末端も含まれる。いくつかの使用において、「遺伝子」という用語は、5'非翻訳領域および3'非翻訳領域（5'-UTRおよび3'-UTR）、エクソン、イントロンなどの転写配列を包含する。いくつかの遺伝子では、転写領域は、ポリペプチドをコードする「オープンリーディングフレーム」を含む。「遺伝子」という用語の使用の一部において、この「遺伝子」という用語は、ポリペプチドのコードに必要とされるコード配列（例えば、「オープンリーディングフレーム」または「コード領域」）のみを含む。場合によっては、遺伝子は、例えば、リボソームRNA遺伝子（rRNA）やトランスファーRNA（tRNA）遺伝子などのポリペプチドをコードしていない。場合によっては、「遺伝子」という用語は、転写配列だけでなく、これに加えて、エンハンサーやプロモーターなどの上流および下流の調節領域を含む非転写領域も含む。「遺伝子」は、生物のゲノムにおいて天然の位置に存在する「内因性遺伝子」または天然遺伝子を意味してもよい。また、「遺伝子」は、「外来遺伝子」または非天然遺伝子を意味してもよい。「非天然遺伝子」は、宿主生物には通常見られない遺伝子であるが、遺伝子移入により宿主生物に導入された遺伝子を意味してもよい。さらに、「非天然遺伝子」は、生物のゲノムにおいて天然の位置に存在しない遺伝子を意味してもよい。「非天然遺伝子」は、変異、挿入および／または欠失を含む天然の核酸配列またはポリペプチド配列（例えば、非天然配列）を意味してもよい。

20

30

【0102】

「発現」という用語は、通常、DNA鋳型からポリヌクレオチド（例えば、mRNAまたはその他のRNA転写産物）が転写される1つ以上のプロセス、および／または転写されたmRNAが、ペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質に翻訳されるプロセスを意味する。転写産物およびコードされているポリペプチドを、「遺伝子産物」と総称することができる。ポリヌクレオチドがゲノムDNAに由来する場合、「発現」は、真核細胞におけるmRNAのスプライシングを含んでもよい。発現に関する「アップレギュレート」は、通常、野生型の発現量と比べた場合のポリヌクレオチド配列（例えば、mRNAなどのRNA）および／またはポリペプチド配列の発現量の増加を意味し、「ダウンレギュレート」は、通常、野生型の発現量と比べた場合のポリヌクレオチド配列（例えば、mRNAなどのRNA）および／またはポリペプチド配列の発現量の減少を意味する。トランスフェクトされた遺伝子の発現は、細胞において一過性に起こってもよく、安定に起こっても

40

50

よい。「一過性発現」では、トランスフェクトされた遺伝子は、細胞分裂の過程において娘細胞に移入されない。一過性発現では、トランスフェクトされた細胞のみに発現が起ることから、遺伝子の発現は経時的に失われる。これに対して、トランスフェクトされた遺伝子の安定な発現は、トランスフェクトされた細胞に選択性という利点を付与する別の遺伝子と同時に遺伝子がトランスフェクトされた場合に起こることがある。そのような選択性の利点は細胞が暴露される特定の毒素への耐性であってもよい。

【0103】

「発現プロファイル」という用語は、通常、試料（例えば、細胞）中の1つ以上の遺伝子の定量的発現（例えば存在量）および定性的発現を意味する。この1つ以上の遺伝子は、核酸分子（例えば、mRNAやその他のRNA転写物）の形態で発現させることができ、その形態で確認することができる。これ加えて、または別の態様として、この1つ以上の遺伝子は、ポリペプチド（例えば、ウエスタンブロットにより測定されるタンパク質）の形態で発現させることができ、その形態で確認することができる。遺伝子の発現プロファイルは、ある時間枠における遺伝子の発現量として定義してもよい（時間枠は、例えば、少なくとも約1時間または約1時間以下、少なくとも約2時間または約2時間以下、少なくとも約3時間または約3時間以下、少なくとも約4時間または約4時間以下、少なくとも約5時間または約5時間以下、少なくとも約6時間または約6時間以下、少なくとも約7時間または約7時間以下、少なくとも約8時間または約8時間以下、少なくとも約9時間または約9時間以下、少なくとも約10時間または約10時間以下、少なくとも約11時間または約11時間以下、少なくとも約12時間または約12時間以下、少なくとも約16時間または約16時間以下、少なくとも約18時間または約18時間以下、少なくとも約24時間または約24時間以下、少なくとも約36時間または約36時間以下、少なくとも約48時間または約48時間以下、少なくとも最長で約3日間、少なくとも最長で約4日間、少なくとも最長で約5日間、少なくとも最長で約6日間、少なくとも最長で約7日間、少なくとも最長で約8日間、少なくとも最長で約9日間、少なくとも最長で約10日間、少なくとも最長で約11日間、少なくとも最長で約12日間、少なくとも最長で約13日間、少なくとも最長で約14日間などである）。あるいは、遺伝子の発現プロファイルは、目的の時間点における遺伝子の発現量として定義してもよい（例えば、そのような発現量が誘導されるように細胞を処理してから、少なくとも約1時間後もしくは最長で約1時間後、少なくとも約2時間後もしくは最長で約2時間後、少なくとも約3時間後もしくは最長で約3時間後、少なくとも約4時間後もしくは最長で約4時間後、少なくとも約5時間後もしくは最長で約5時間後、少なくとも約6時間後もしくは最長で約6時間後、少なくとも約7時間後もしくは最長で約7時間後、少なくとも約8時間後もしくは最長で約8時間後、少なくとも約9時間後もしくは最長で約9時間後、少なくとも約10時間後もしくは最長で約10時間後、少なくとも約11時間後もしくは最長で約11時間後、少なくとも約12時間後もしくは最長で約12時間後、少なくとも約16時間後もしくは最長で約16時間後、少なくとも約18時間後もしくは最長で約18時間後、少なくとも約24時間後もしくは最長で約24時間後、少なくとも約36時間後もしくは最長で約36時間後、少なくとも約48時間後もしくは最長で約48時間後、少なくとも最長で約3日後、少なくとも最長で約4日後、少なくとも最長で約5日後、少なくとも最長で約6日後、少なくとも最長で約7日後、少なくとも最長で約8日後、少なくとも最長で約9日後、少なくとも最長で約10日後、少なくとも最長で約11日後、少なくとも最長で約12日後、少なくとも最長で約13日後、または少なくとも最長で約14日後に測定された遺伝子の発現量であってもよい）。

【0104】

本明細書において、「ペプチド」、「ポリペプチド」または「タンパク質」という用語は、同じ意味で使用され、通常、ペプチド結合によって連結された少なくとも2つのアミノ酸残基からなるポリマーを意味する。これらの用語は、特定の長さのポリマーを暗示するものではなく、ペプチドが、遺伝子組換え技術、化学合成または酵素合成を使用して生成されたものであるのか、あるいは天然のものであるのかを意味したり、区別するものでもない。また、これらの用語は、天然のアミノ酸ポリマーだけでなく、少なくとも1つの

改変アミノ酸を含むアミノ酸ポリマーにも使用される。場合によって、これらのポリマーには非アミノ酸を挿入することができる。また、これらの用語は、どのような長さのアミノ酸鎖を含んでいてもよく、全長タンパク質や、二次構造および／もしくは三次構造（例えば、ドメイン）を有するタンパク質、または二次構造および／もしくは三次構造を含まないタンパク質を含む。これらの用語は、改変されたアミノ酸ポリマーも含み、例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、酸化、その他の操作、例えば、標識成分との複合体形成などによって改変されたアミノ酸ポリマーも含む。本明細書において、「アミノ酸」という用語は、通常、天然アミノ酸および非天然アミノ酸を意味し、改変されたアミノ酸およびアミノ酸類似体を含むが、これらに限定されない。改変されたアミノ酸としては、天然のアミノ酸に存在しない基または化学的部分を含むように化学的に改変された天然アミノ酸および非天然アミノ酸が挙げられる。アミノ酸類似体は、アミノ酸誘導体を意味してもよい。「アミノ酸」という用語は、D-アミノ酸とL-アミノ酸の両方を含む。

10

【0105】

本明細書において、ポリペプチドに関して使用される「誘導体」、「バリエーション」または「断片」という用語は、通常、野生型ポリペプチドに関連するポリペプチドを意味し、例えば、アミノ酸配列、構造（例えば、二次構造および／もしくは三次構造）、活性（例えば、酵素活性）ならびに／または機能が野生型ポリペプチドに関連するポリペプチドを意味する。ポリペプチドの誘導体、バリエーションおよび断片には、野生型ポリペプチドと比較して、1つ以上のアミノ酸のバリエーション（例えば、変異、挿入および欠失）、切断、改変、またはそれらの組み合わせが含まれていてもよい。

20

【0106】

本明細書において、ポリペプチド分子（例えば、タンパク質）に関して使用される「組換えられた」、「キメラ」または「組換え」という用語は、通常、ポリペプチド分子をコードする核酸に遺伝子工学的手法を適用したことによって、異種アミノ酸配列または改変されたアミノ酸配列を有するポリペプチド分子、ならびに該ポリペプチド分子を発現する細胞または生物を意味する。本明細書において、ポリヌクレオチド分子（例えば、DNA分子またはRNA分子）に関して使用される「組換えられた」または「組換え」という用語は、通常、遺伝子工学的手法を適用したことによって、異種核酸配列または改変された核酸配列を有するポリヌクレオチド分子を意味する。遺伝子工学的手法としては、PCR およびDNAクローニング技術；トランスフェクション、形質転換およびその他の遺伝子移入技術；相同組換え；部位特異的変異導入；ならびに遺伝子融合が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、組換えられたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド（例えば、ゲノムDNA配列）は、遺伝子編集部分によって改変したり、変化させたりすることができる。例えば、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼ（例えば、組換えCasタンパク質）は、天然のヌクレアーゼではない（例えば、天然のCasタンパク質ではない）。別の一例において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、天然の遺伝子エフェクターではない。

30

【0107】

本明細書において、「組換え」および「改変」という用語は、同じ意味で使用される。本明細書において、「組換える」および「改変する」という用語は、同じ意味で使用される。本明細書において、「組換え細胞」および「改変細胞」という用語は、同じ意味で使用される。本明細書において、「組換え特性」および「改変特性」という用語は、同じ意味で使用される。

40

【0108】

「発現の増強」、「発現の増加」または「アップレギュレートされた発現」という用語は、通常、宿主株（例えば、宿主細胞）において目的の部分の通常の発現量を上回る発現量での目的の部分（例えば、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド）の生成を意味する。通常の発現量は、実質的にゼロ（もしくはヌル）であってもよく、ゼロを超える発現量であってもよい。目的の部分は、宿主株の内因性遺伝子または内因性ポリペプチドコンスト

50

ラクトを含んでいてもよい。目的の部分は、宿主株に導入された異種遺伝子または異種ポリペプチドコンストラクトを含んでいてもよい。例えば、宿主株において目的のポリペプチドの発現を増強するために、目的のポリペプチドをコードする異種遺伝子を、宿主株のゲノムにノックイン（KI）することができる。

【0109】

「増強された活性」、「増加した活性」または「アップレギュレートされた活性」という用語は、通常、宿主株（例えば、宿主細胞）において目的の部分の通常の活性レベルを上回るように改変された目的の部分（例えば、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド）の活性を意味する。通常の活性レベルは、実質的にゼロ（もしくはヌル）であってもよく、ゼロを超える活性レベルであってもよい。目的の部分は、宿主株のポリペプチドコンストラクトを含んでいてもよい。目的の部分は、宿主株に導入された異種ポリペプチドコンストラクトを含んでいてもよい。例えば、宿主株において目的のポリペプチドの活性を増強するために、目的のポリペプチドをコードする異種遺伝子を、宿主株のゲノムにノックイン（KI）することができる。

10

【0110】

「発現の抑制」、「発現の減少」または「ダウンレギュレートされた発現」という用語は、通常、宿主株（例えば、宿主細胞）において目的の部分の通常の発現量を下回る発現量での目的の部分（例えば、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド）の生成を意味する。通常の発現量は、ゼロを超える発現量である。目的の部分は、宿主株の内因性遺伝子または内因性ポリペプチドコンストラクトを含んでいてもよい。場合によっては、宿主株において目的の部分をノックアウトまたはノックダウンすることができる。いくつかの例において、目的の部分の発現の抑制は、宿主株におけるそのような発現の完全な阻害を含んでいてもよい。

20

【0111】

「抑制された活性」、「減少した活性」または「ダウンレギュレートされた活性」という用語は、通常、宿主株（例えば、宿主細胞）において目的の部分の通常の活性レベルを下回るように改変された目的の部分（例えば、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド）の活性を意味する。通常の活性レベルは、ゼロを超える活性である。目的の部分は、宿主株の内因性遺伝子または内因性ポリペプチドコンストラクトを含んでいてもよい。場合によっては、宿主株において目的の部分をノックアウトまたはノックダウンすることができる。いくつかの例において、目的の部分の活性の低下は、宿主株におけるそのような活性の完全な阻害を含んでいてもよい。

30

【0112】

本明細書において、「対象」、「個体」または「患者」という用語は、同じ意味で使用され、通常、脊椎動物を意味し、好ましくはヒトなどの哺乳動物を意味する。哺乳動物としては、マウス、サル、ヒト、家畜、競技用動物および愛玩動物が挙げられるが、これらに限定されない。インビボまたはインビトロの培養で得られる生物学的物体の組織、細胞およびそれらの子孫も含まれる。

【0113】

「治療」または「治療する」という用語は、通常、以下に限定されないが、治療上の利点および／または予防上の利点といった有益な結果または所望の結果を得るためのアプローチを意味する。例えば、「治療」は、本明細書に開示されたシステムまたは細胞集団を投与することを含んでいてもよい。「治療上の利点」は、治療を受ける1種以上の疾患、状態もしくは症状に対する治療に関連する改善、または治療を受ける1種以上の疾患、状態もしくは症状に対する効果を意味する。予防上の利点を得るためには、特定の疾患、状態または症状を発症するリスクのある対象、または疾患の1つ以上の生理学的な症状を訴えている対象に、その疾患、状態または症状が現れる以前であっても、組成物を投与することができる。

40

【0114】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、通常、組成物の投与を必要とする対象

50

にその組成物を投与した場合に、所望の活性を得るのに十分な組成物の量を意味し、この組成物は、例えば、異種ポリペプチド、異種ポリヌクレオチドおよび／または組換え細胞（例えば、改変された幹細胞）を含む組成物である。本開示の文脈において、「治療に有効な」という用語は、通常、本開示の方法によって治療される疾患の発症を遅延させ、その進行を阻止し、またはその少なくとも1つの症状を緩和もしくは軽減するのに十分な組成物の量を意味する。

【0115】

概要

【0116】

本開示の様々な態様において、細胞内の標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子や異種標的遺伝子など）の発現量または活性レベルを調節（例えば、活性化または抑制）することができる組換えエフェクター（または組換え遺伝子エフェクター；本明細書において、「組換えエフェクター」および「組換え遺伝子エフェクター」という用語は、同じ意味で使用される）；ならびにその組成物および使用方法を提供することができる。そのような組換えエフェクターは、異種エンドヌクレアーゼ（例えば、組換えCRISPR/Casヌクレアーゼ、またはその不活性型バリエーション）と共働して作用することによって、例えば、細胞内の標的遺伝子の発現量または活性レベルを調節して、例えば、対象の状態（例えば、疾患）を治療または緩和することができる。遺伝子発現は、細胞および組織の様々な生理学的作用および病理学的作用を下支えしていることから、多数の疾患および状態に寄与しており、したがって、本開示の組換え遺伝子エフェクターを利用した組成物および方法は、特定の遺伝子の発現を望ましい方法で調節できることから、治療上の利点がある。

【0117】

組換え遺伝子エフェクターならびにその組成物および方法

【0118】

いくつかの態様において、本開示は、組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター、例えば、転写アクチベーター）であって、VP16（例えば、配列番号5のポリペプチド配列を含む）、VP64（例えば、配列番号6のポリペプチド配列を含む）、p65（例えば、配列番号7のポリペプチド配列を含む）、Rta（例えば、配列番号8のポリペプチド配列を含む）、およびVP64-p65-Rta融合ポリペプチド（VPR）（例えば、配列番号9のポリペプチド配列を含む）とは同一ではない組換え遺伝子エフェクターを提供する。いくつかの態様において、本開示は、組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー、例えば、転写リプレッサー）であって、Kruppel関連ボックス（KRAB）（例えば、配列番号64のポリペプチド配列を含む）とは同一ではない組換え遺伝子エフェクターを提供する。

【0119】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのサイズは、少なくとも約500アミノ酸残基長もしくは約500アミノ酸残基長以下、少なくとも約480アミノ酸残基長もしくは約480アミノ酸残基長以下、少なくとも約460アミノ酸残基長もしくは約460アミノ酸残基長以下、少なくとも約450アミノ酸残基長もしくは約450アミノ酸残基長以下、少なくとも約440アミノ酸残基長もしくは約440アミノ酸残基長以下、少なくとも約420アミノ酸残基長もしくは約420アミノ酸残基長以下、少なくとも約400アミノ酸残基長もしくは約400アミノ酸残基長以下、少なくとも約380アミノ酸残基長もしくは約380アミノ酸残基長以下、少なくとも約360アミノ酸残基長もしくは約360アミノ酸残基長以下、少なくとも約350アミノ酸残基長もしくは約350アミノ酸残基長以下、少なくとも約340アミノ酸残基長もしくは約340アミノ酸残基長以下、少なくとも約320アミノ酸残基長もしくは約320アミノ酸残基長以下、少なくとも約300アミノ酸残基長もしくは約300アミノ酸残基長以下、少なくとも約290アミノ酸残基長もしくは約290アミノ酸残基長以下、少なくとも約280アミノ酸残基長もしくは約280アミノ酸残基長以下、少なくとも約270アミノ酸残基長もしくは約270アミノ酸残基長以下、少なくとも約260アミノ酸残基長もしくは約260アミノ酸残基長以下、

少なくとも約250アミノ酸残基長もしくは約250アミノ酸残基長以下、少なくとも約240アミノ酸残基長もしくは約240アミノ酸残基長以下、少なくとも約230アミノ酸残基長もしくは約230アミノ酸残基長以下、少なくとも約220アミノ酸残基長もしくは約220アミノ酸残基長以下、少なくとも約210アミノ酸残基長もしくは約210アミノ酸残基長以下、少なくとも約200アミノ酸残基長もしくは約200アミノ酸残基長以下、少なくとも約190アミノ酸残基長もしくは約190アミノ酸残基長以下、少なくとも約180アミノ酸残基長もしくは約180アミノ酸残基長以下、少なくとも約170アミノ酸残基長もしくは約170アミノ酸残基長以下、少なくとも約160アミノ酸残基長もしくは約160アミノ酸残基長以下、少なくとも約150アミノ酸残基長もしくは約150アミノ酸残基長以下、少なくとも約140アミノ酸残基長もしくは約140アミノ酸残基長以下、少なくとも約130アミノ酸残基長もしくは約130アミノ酸残基長以下、少なくとも約120アミノ酸残基長もしくは約120アミノ酸残基長以下、少なくとも約110アミノ酸残基長もしくは約110アミノ酸残基長以下、少なくとも約100アミノ酸残基長もしくは約100アミノ酸残基長以下、少なくとも約95アミノ酸残基長もしくは約95アミノ酸残基長以下、少なくとも約90アミノ酸残基長もしくは約90アミノ酸残基長以下、少なくとも約85アミノ酸残基長もしくは約85アミノ酸残基長以下、少なくとも約80アミノ酸残基長もしくは約80アミノ酸残基長以下、少なくとも約70アミノ酸残基長もしくは約70アミノ酸残基長以下、少なくとも約60アミノ酸残基長もしくは約60アミノ酸残基長以下、少なくとも約50アミノ酸残基長もしくは約50アミノ酸残基長以下、少なくとも約40アミノ酸残基長もしくは約40アミノ酸残基長以下、少なくとも約30アミノ酸残基長もしくは約30アミノ酸残基長以下、または少なくとも約20アミノ酸残基長もしくは約20アミノ酸残基長以下であってもよい。

10

20

30

40

50

【0120】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのサイズは、約20アミノ酸残基長～約200アミノ酸残基長、約40アミノ酸残基長～約180アミノ酸残基長、約50アミノ酸残基長～約150アミノ酸残基長、約60アミノ酸残基長～約140アミノ酸残基長、約60アミノ酸残基長～約130アミノ酸残基長、約60アミノ酸残基長～約120アミノ酸残基長、約60アミノ酸残基長～約110アミノ酸残基長、約60アミノ酸残基長～約100アミノ酸残基長、約70アミノ酸残基長～約120アミノ酸残基長、約70アミノ酸残基長～約110アミノ酸残基長、約70アミノ酸残基長～約100アミノ酸残基長、約80アミノ酸残基長～約120アミノ酸残基長、約80アミノ酸残基長～約110アミノ酸残基長、または約80アミノ酸残基長～約100アミノ酸残基長であってもよい。

【0121】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのサイズは、約680アミノ酸残基長未満、約650アミノ酸残基長未満、約600アミノ酸残基長未満、約500アミノ酸残基長未満、約400アミノ酸残基長未満、約300アミノ酸残基長未満、約200アミノ酸残基長未満、約150アミノ酸残基長未満、約140アミノ酸残基長未満、約130アミノ酸残基長未満、約120アミノ酸残基長未満、約110アミノ酸残基長未満、または約100アミノ酸残基長未満であってもよい。

【0122】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのサイズは、約100アミノ酸残基長以下、約95アミノ酸残基長以下、約90アミノ酸残基長以下、約85アミノ酸残基長以下、約80アミノ酸残基長以下、約75アミノ酸残基長以下、約74アミノ酸残基長以下、約73アミノ酸残基長以下、約72アミノ酸残基長以下、約71アミノ酸残基長以下、約70アミノ酸残基長以下、約69アミノ酸残基長以下、約68アミノ酸残基長以下、約67アミノ酸残基長以下、約66アミノ酸残基長以下、約65アミノ酸残基長以下、約64アミノ酸残基長以下、約63アミノ酸残基長以下、約62アミノ酸残基長以下、約61アミノ酸残基長以下、約60アミノ酸残基長以下、約59アミノ酸残基長以下、約58アミノ酸残基長以下、約57アミノ酸残基長以下、約56アミノ酸残基長以下、約55アミノ酸残基長以下、約54アミノ酸残基長以下、約53アミノ酸残基長以下、約52アミ

ノ酸残基長以下、約51アミノ酸残基長以下、約50アミノ酸残基長以下、約45アミノ酸残基長以下、約40アミノ酸残基長以下、または約35アミノ酸残基長以下であってもよい。

【0123】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、ポリペプチドを含んでいてもよい。

【0124】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドは、アミノ酸配列を含んでいてもよく、このアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の同一性を有していてもよい。例えば、本開示の組換え遺伝子エフェクターの前記アミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列と約80%～約100%の同一性を有していてもよい。

【0125】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、C4を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、L5を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、M7を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、L19を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、C4、L5、M7およびL19からなる群から選択される少なくとも1つのメンバー、少なくとも2つのメンバー、少なくとも3つのメンバーまたは少なくとも4つメンバーを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、C4、L5、M7およびL19からなる群から選択される1つ以上のメンバーを含んでいてもよい。

【0126】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号2のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、

最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、本開示の組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号2のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくともよい。

【0127】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号3のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、本開示の組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号3のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくともよい。

10

【0128】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズは、少なくとも約250アミノ酸残基長もしくは約250アミノ酸残基長以下、少なくとも約240アミノ酸残基長もしくは約240アミノ酸残基長以下、少なくとも約230アミノ酸残基長もしくは約230アミノ酸残基長以下、少なくとも約220アミノ酸残基長もしくは約220アミノ酸残基長以下、少なくとも約210アミノ酸残基長もしくは約210アミノ酸残基長以下、少なくとも約200アミノ酸残基長もしくは約200アミノ酸残基長以下、少なくとも約190アミノ酸残基長もしくは約190アミノ酸残基長以下、少なくとも約180アミノ酸残基長もしくは約180アミノ酸残基長以下、少なくとも約170アミノ酸残基長もしくは約170アミノ酸残基長以下、少なくとも約160アミノ酸残基長もしくは約160アミノ酸残基長以下、少なくとも約150アミノ酸残基長もしくは約150アミノ酸残基長以下、少なくとも約140アミノ酸残基長もしくは約140アミノ酸残基長以下、少なくとも約130アミノ酸残基長もしくは約130アミノ酸残基長以下、少なくとも約120アミノ酸残基長もしくは約120アミノ酸残基長以下、少なくとも約110アミノ酸残基長もしくは約110アミノ酸残基長以下、少なくとも約100アミノ酸残基長もしくは約100アミノ酸残基長以下、少なくとも約95アミノ酸残基長もしくは約95アミノ酸残基長以下、少なくとも約90アミノ酸残基長もしくは約90アミノ酸残基長以下、少なくとも約85アミノ酸残基長もしくは約85アミノ酸残基長以下、少なくとも約80アミノ酸残基長もしくは約80アミノ酸残基長以下、少なくとも約70アミノ酸残基長もしくは約70アミノ酸残基長以下、少なくとも約60アミノ酸残基長もしくは約60アミノ酸残基長以下、少なくとも約50アミノ酸残基長もしくは約50アミノ酸残基長以下、少なくとも約45アミノ酸残基長もしくは約45アミノ酸残基長以下、少なくとも約40アミノ酸残基長もしくは約40アミノ酸残基長以下、少なくとも約35アミノ酸残基長もしくは約35アミノ酸残基長以下、少なくとも約30アミノ酸残基長もしくは約30アミノ酸残基長以下、少なくとも約25アミノ酸残基長もしくは約25アミノ酸残基長以下、少なくとも約20アミノ酸残基長もしくは約20アミノ酸残基長以下、少なくとも約15アミノ酸残基長もしくは約15アミノ酸残基長以下、または少なくとも約10アミノ酸残基長もしくは約10アミノ酸残基長以下であってもよい。

20

30

40

【0129】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズは、約10アミノ酸残基長～約100アミノ酸残基長、約10アミノ酸残基長～約90アミノ酸残基長、約10アミノ酸残基長～約80アミノ酸残基長、約10アミノ酸残基長～約70アミノ酸残基長、約10アミノ酸残基長～約60アミノ酸残基長、約10アミノ酸残基長～約50アミノ酸残基長、約10アミノ酸残基長～約40アミノ酸残基長、約15アミノ酸残基長～約100アミノ酸残基長、約15アミノ酸残基長～約90アミノ酸残基長、約15アミノ酸残基長～約80アミノ酸残基長、約15アミノ酸残基長～約70アミノ酸残基長、約15アミノ酸残基長～約60アミノ酸残基長、約15アミノ酸残基長～

50

約50アミノ酸残基長、約15アミノ酸残基長～約40アミノ酸残基長、約20アミノ酸残基長～約100アミノ酸残基長、約20アミノ酸残基長～約90アミノ酸残基長、約20アミノ酸残基長～約80アミノ酸残基長、約20アミノ酸残基長～約70アミノ酸残基長、約20アミノ酸残基長～約60アミノ酸残基長、約20アミノ酸残基長～約50アミノ酸残基長、約20アミノ酸残基長～約40アミノ酸残基長、または約25アミノ酸残基長～約35アミノ酸残基長であってもよい。

【0130】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、本明細書に開示されたポリペプチドのいずれか1つのみを含んでいてもよい。

【0131】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、本明細書に開示された上記のようなポリペプチドを複数個（例えば、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、またはそれ以上の個数）含んでいてもよい。そのような複数個のポリペプチドは、実質的に同じものであってもよい。これに加えて、または別の態様として、そのような複数個のポリペプチドは、互いに異なるものであってもよい。いくつかの実施形態において、そのような複数個のポリペプチドは、第1のポリペプチド（例えば、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すポリペプチド）と、第2のポリペプチド（例えば、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すポリペプチド）を含んでいてもよい。この第1のポリペプチドと第2のポリペプチドは、例えば、直接的または間接的に（例えば、リンカーを介して）互いに連結されていてもよい。例えば、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドは、例えば、直接的または間接的に（例えば、リンカーを介して）互いに融合されていてもよい。別の一例において、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドは、非共有結合を介して互いに連結されていてもよく、例えば、イオン結合、水素結合、またはオリゴマー化ドメインもしくは二量体化ドメインによる相互作用などによって互いに連結されていてもよい。

【0132】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいずれかのいくつかの実施形態において、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドの中心アミノ酸配列は、該組換え遺伝子エフェクターのN末端よりもC末端側に近接していてもよく、C末端側への近接の程度は、少なくとも約1アミノ酸残基もしくは約1アミノ酸残基以下、少なくとも約2アミノ酸残基もしくは約2アミノ酸残基以下、少なくとも約3アミノ酸残基もしくは約3アミノ酸残基以下、少なくとも約4アミノ酸残基もしくは約4アミノ酸残基以下、少なくとも約5アミノ酸残基もしくは約5アミノ酸残基以下、少なくとも約10アミノ酸残基もしくは約10アミノ酸残基以下、少なくとも約15アミノ酸残基もしくは約15アミノ酸残基以下、少なくとも約20アミノ酸残基もしくは約20アミノ酸残基以下、少なくとも約25アミノ酸残基もしくは約25アミノ酸残基以下、少なくとも約30アミノ酸残基もしくは約30アミノ酸残基以下、少なくとも約35アミノ酸残基もしくは約35アミノ酸残基以下、少なくとも約40アミノ酸残基もしくは約40アミノ酸残基以下、少なくとも約45アミノ酸残基もしくは約45アミノ酸残基以下、少なくとも約50アミノ酸残基もしくは約50アミノ酸残基以下、少なくとも約60アミノ酸残基もしくは約60アミノ酸残基以下、少なくとも約70アミノ酸残基もしくは約70アミノ酸残基以下、少なくとも約80アミノ酸残基もしくは約80アミノ酸残基以下、少なくとも約90アミノ酸残基もしくは約90アミノ酸残基以下、少なくとも約100アミノ酸残基もしくは約100アミノ酸残基以下、少なくとも約110アミノ酸残基もしくは約110アミノ酸残基以下、少なくとも約120アミノ酸残基もしくは約120アミノ酸残基以下、少なくとも約130アミノ酸残基もしくは約130アミノ酸残基以下、少なくとも約140アミノ酸残基もしくは約140アミノ酸残基以下、少なくとも約150アミノ酸残基もしくは約150アミノ酸残基以下、または少なくとも約200アミノ酸残基もしくは約200アミノ酸残基以下であってもよい。

10

20

30

40

50

【0133】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいずれかのいくつかの実施形態において、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドの中心アミノ酸配列は、該組換え遺伝子エフェクターのC末端よりもN末端側に近接していてもよく、N末端側への近接の程度は、少なくとも約1アミノ酸残基もしくは約1アミノ酸残基以下、少なくとも約2アミノ酸残基もしくは約2アミノ酸残基以下、少なくとも約3アミノ酸残基もしくは約3アミノ酸残基以下、少なくとも約4アミノ酸残基もしくは約4アミノ酸残基以下、少なくとも約5アミノ酸残基もしくは約5アミノ酸残基以下、少なくとも約10アミノ酸残基もしくは約10アミノ酸残基以下、少なくとも約15アミノ酸残基もしくは約15アミノ酸残基以下、少なくとも約20アミノ酸残基もしくは約20アミノ酸残基以下、少なくとも約25アミノ酸残基もしくは約25アミノ酸残基以下、少なくとも約30アミノ酸残基もしくは約30アミノ酸残基以下、少なくとも約35アミノ酸残基もしくは約35アミノ酸残基以下、少なくとも約40アミノ酸残基もしくは約40アミノ酸残基以下、少なくとも約45アミノ酸残基もしくは約45アミノ酸残基以下、少なくとも約50アミノ酸残基もしくは約50アミノ酸残基以下、少なくとも約60アミノ酸残基もしくは約60アミノ酸残基以下、少なくとも約70アミノ酸残基もしくは約70アミノ酸残基以下、少なくとも約80アミノ酸残基もしくは約80アミノ酸残基以下、少なくとも約90アミノ酸残基もしくは約90アミノ酸残基以下、少なくとも約100アミノ酸残基もしくは約100アミノ酸残基以下、少なくとも約110アミノ酸残基もしくは約110アミノ酸残基以下、少なくとも約120アミノ酸残基もしくは約120アミノ酸残基以下、少なくとも約130アミノ酸残基もしくは約130アミノ酸残基以下、少なくとも約140アミノ酸残基もしくは約140アミノ酸残基以下、少なくとも約150アミノ酸残基もしくは約150アミノ酸残基以下、または少なくとも約200アミノ酸残基もしくは約200アミノ酸残基以下であってもよい。

10

20

【0134】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換えエフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）に含まれる前記ポリペプチドは、VP16、VP64、VP48、VP160、p65、EDLL、TAL、SET1A、SET1B、MLL、ASH1、SYMD2、NSD1、JHDM2a/b、UTX、JMJD3、GCN5、PCAF、CBP、p300、TAF1、TIP60/PLIP、MOZMYST3、MORFMYST4、SRC1、ACTR、PI60、CLOCK、TETDME、DML1、DML2、ROS1、RtaおよびVPRからなる群から選択される1つ以上のメンバーに対して異種であってもよい（例えば、少なくとも1つのメンバー、少なくとも2つのメンバー、少なくとも3つのメンバー、少なくとも4つのメンバー、少なくとも5つのメンバー、もしくはそれ以上の数のメンバー、またはこれらのメンバーのいずれか1つに対して異種であってもよい）。このような1つ以上のメンバーは、「転写アクチベーター」と呼んでもよい。

30

【0135】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換えエフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）に含まれる前記ポリペプチドは、VP16、VP64、p65、RtaおよびVPRからなる群から選択される1つ以上のメンバーに対して異種であってもよい（例えば、1つのメンバー、2つのメンバー、3つのメンバー、4つのメンバー、または5つのメンバーに対して異種であってもよい）。場合によっては、本明細書に開示された組換えエフェクターに含まれる前記ポリペプチドは、VP16、VP64、p65、RtaおよびVPRからなる群から選択されるメンバーのいずれか1つ（またはそのメンバーのすべて）に対して異種であってもよい。

40

【0136】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、対照と比較して、細胞内の標的遺伝子の発現量を活性化することができる（例えば、組換え遺伝子エフェクター単独で、または異種エンドヌクレアーゼを併用して細胞内の標的遺伝子の発現量を活性化することができ、異種エンドヌクレアーゼは、例えば、Casタンパク質やdCasタンパク質であり、例えば、配列番

50

号11のポリペプチド配列を含むUn1Cas12f1の不活性型バリエーションである）。対照は、対照細胞における外部操作していない標的遺伝子の発現量（例えば、基底発現量）であってもよい（例えば、組換え遺伝子エフェクターおよび／または異種エンドヌクレアーゼの非存在下での標的遺伝子の発現量であってもよい）。また、対照は、本開示の遺伝子エフェクターに作動可能に連結された遺伝子エフェクターの非存在下において異種エンドヌクレアーゼ（例えば、dCas）のみで処理した対照細胞における標的遺伝子の発現量であってもよい。さらに、対照は、対照遺伝子エフェクターで処理した対照細胞（例えば、対照遺伝子エフェクターのみで処理した対照細胞、または対照遺伝子エフェクターに異種エンドヌクレアーゼを併用して処理した対照細胞）における標的遺伝子の発現量であってもよい。対照遺伝子エフェクターの例として、VP16、VP64、p65、RtaおよびVPRが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0137】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてVPRによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量と比較して、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91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約100%、少なくとも約101%、少なくとも約102%、少なくとも約103%、少なくとも約104%、少なくとも約105%、少なくとも約106%、少なくとも約107%、少なくとも約108%、少なくとも約109%、少なくとも約110%、少なくとも約115%、少なくとも約120%、少なくとも約125%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合であってもよい。

20

【0138】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてRtaによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量と比較して、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91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約100%、少なくとも約101%、少なくとも約102%、少なくとも約103%、少なくとも約104%、少なくとも約105%、少なくとも約106%、少なくとも約107%、少なくとも約108%、少なくとも約109%、少なくとも約110%、少なくとも約115%、少なくとも約120%、少なくとも約125%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合であってもよい。

30

40

【0139】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてp65によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量と比較して、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91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約100%、少なくとも約101%、少なくとも約102%、少なくと

50

も約103%、少なくとも約104%、少なくとも約105%、少なくとも約106%、少なくとも約107%、少なくとも約108%、少なくとも約109%、少なくとも約110%、少なくとも約115%、少なくとも約120%、少なくとも約125%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合であってもよい。

【0140】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてVP64によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量と比較して、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91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約100%、少なくとも約101%、少なくとも約102%、少なくとも約103%、少なくとも約104%、少なくとも約105%、少なくとも約106%、少なくとも約107%、少なくとも約108%、少なくとも約109%、少なくとも約110%、少なくとも約115%、少なくとも約120%、少なくとも約125%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合であってもよい。

10

20

【0141】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてVP16によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量と比較して、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91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約100%、少なくとも約101%、少なくとも約102%、少なくとも約103%、少なくとも約104%、少なくとも約105%、少なくとも約106%、少なくとも約107%、少なくとも約108%、少なくとも約109%、少なくとも約110%、少なくとも約115%、少なくとも約120%、少なくとも約125%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合であってもよい。

30

【0142】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてVPRによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量よりも少なくとも約1%高くてもよく、少なくとも約2%高くてもよく、少なくとも約3%高くてもよく、少なくとも約4%高くてもよく、少なくとも約5%高くてもよく、少なくとも約6%高くてもよく、少なくとも約7%高くてもよく、少なくとも約8%高くてもよく、少なくとも約9%高くてもよく、少なくとも約10%高くてもよく、少なくとも約11%高くてもよく、少なくとも約12%高くてもよく、少なくとも約13%高くてもよく、少なくとも約14%高くてもよく、少なくとも約15%高くてもよく、少なくとも約16%高くてもよく、少なくとも約17%高くてもよく、少なくとも約18%高くてもよく、少なくとも約19%高くてもよく、少なくとも約20%高くてもよく、少なくとも約25%高くてもよく、少なくとも約30%高くてもよく、少なくとも約40%高くてもよく、少なくとも約50%高くてもよく、少なくとも約60%高くてもよく、少なくとも約70%

40

50

%高くてもよく、少なくとも約80%高くてもよく、少なくとも約90%高くてもよく、もしくは少なくとも約100%高くてもよく、または対照細胞においてVPRによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量の少なくとも約0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.2倍、少なくとも約1.3倍、少なくとも約1.4倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約1.6倍、少なくとも約1.7倍、少なくとも約1.8倍、少なくとも約1.9倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約4.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、
10 少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、もしくはそれ以上であってもよい。

【0143】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてRtaによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量よりも少なくとも約1%高くてもよく、少なくとも約2%高くてもよく、少なくとも約3%高くてもよく、少なくとも約4%高くてもよく、少なくとも約5%高くてもよく、少なくとも約6%高くてもよく、少なくとも約7%高くてもよく、少なくとも約8%高くてもよく、少なくとも約9%高くてもよく、少なくとも約10%高くてもよく、
20 少なくとも約11%高くてもよく、少なくとも約12%高くてもよく、少なくとも約13%高くてもよく、少なくとも約14%高くてもよく、少なくとも約15%高くてもよく、少なくとも約16%高くてもよく、少なくとも約17%高くてもよく、少なくとも約18%高くてもよく、少なくとも約19%高くてもよく、少なくとも約20%高くてもよく、少なくとも約25%高くてもよく、少なくとも約30%高くてもよく、少なくとも約40%高くてもよく、少なくとも約50%高くてもよく、少なくとも約60%高くてもよく、少なくとも約70%高くてもよく、少なくとも約80%高くてもよく、少なくとも約90%高くてもよく、もしくは少なくとも約100%高くてもよく、または対照細胞においてRtaによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量の少なくとも約0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、
30 少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.2倍、少なくとも約1.3倍、少なくとも約1.4倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約1.6倍、少なくとも約1.7倍、少なくとも約1.8倍、少なくとも約1.9倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約4.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、もしくはそれ以上であってもよい。

【0144】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてp65によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量よりも少なくとも約1%高くてもよく、少なくとも約2%高くてもよく、少なくとも約3%高くてもよく、少なくとも約4%高くてもよく、少なくとも約5%高くてもよく、少なくとも約6%高くてもよく、少なくとも約7%高くてもよく、少なくとも約8%高くてもよく、少なくとも約9%高くてもよく、少なくとも約10%高くてもよく、
40 少なくとも約11%高くてもよく、少なくとも約12%高くてもよく、少なくとも約13%高くてもよく、少なくとも約14%高くてもよく、少なくとも約15%高くてもよく、少なくとも約16%高くてもよく、少なくとも約17%高くてもよく、少なくとも約18%高くてもよく、少なくとも約19%高くてもよく、少なくとも約20%高くてもよく、少なくとも

10

20

30

40

50

も約25%高くてもよく、少なくとも約30%高くてもよく、少なくとも約40%高くてもよく、少なくとも約50%高くてもよく、少なくとも約60%高くてもよく、少なくとも約70%高くてもよく、少なくとも約80%高くてもよく、少なくとも約90%高くてもよく、もしくは少なくとも約100%高くてもよく、または対照細胞においてp65によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量の少なくとも約0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.2倍、少なくとも約1.3倍、少なくとも約1.4倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約1.6倍、少なくとも約1.7倍、少なくとも約1.8倍、少なくとも約1.9倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約4.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、もしくはそれ以上であってもよい。

10

20

30

40

50

【0145】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてVP64によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量よりも少なくとも約1%高くてもよく、少なくとも約2%高くてもよく、少なくとも約3%高くてもよく、少なくとも約4%高くてもよく、少なくとも約5%高くてもよく、少なくとも約6%高くてもよく、少なくとも約7%高くてもよく、少なくとも約8%高くてもよく、少なくとも約9%高くてもよく、少なくとも約10%高くてもよく、少なくとも約11%高くてもよく、少なくとも約12%高くてもよく、少なくとも約13%高くてもよく、少なくとも約14%高くてもよく、少なくとも約15%高くてもよく、少なくとも約16%高くてもよく、少なくとも約17%高くてもよく、少なくとも約18%高くてもよく、少なくとも約19%高くてもよく、少なくとも約20%高くてもよく、少なくとも約25%高くてもよく、少なくとも約30%高くてもよく、少なくとも約40%高くてもよく、少なくとも約50%高くてもよく、少なくとも約60%高くてもよく、少なくとも約70%高くてもよく、少なくとも約80%高くてもよく、少なくとも約90%高くてもよく、もしくは少なくとも約100%高くてもよく、または対照細胞においてVP64によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量の少なくとも約0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.2倍、少なくとも約1.3倍、少なくとも約1.4倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約1.6倍、少なくとも約1.7倍、少なくとも約1.8倍、少なくとも約1.9倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約4.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、もしくはそれ以上であってもよい。

【0146】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてVP16によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量よりも少なくとも約1%高くてもよく、少なくとも約2%高くてもよく、少なくとも約3%高くてもよく、少なくとも約4%高くてもよく、少なくとも約5%高くてもよく、少なくとも約6%高くてもよく、少なくとも約7%高くてもよく、少なくとも約8%高くてもよく、少なくとも約9%高くてもよく、少なくとも約10%高くてもよく、少なくとも約11%高くてもよく、少なくとも約12%高くてもよく、少なくとも約13%高くてもよく、少なくとも約14%高くてもよく、少なくとも約15%高くてもよく、少

なくとも約16%高くてもよく、少なくとも約17%高くてもよく、少なくとも約18%高くてもよく、少なくとも約19%高くてもよく、少なくとも約20%高くてもよく、少なくとも約25%高くてもよく、少なくとも約30%高くてもよく、少なくとも約40%高くてもよく、少なくとも約50%高くてもよく、少なくとも約60%高くてもよく、少なくとも約70%高くてもよく、少なくとも約80%高くてもよく、少なくとも約90%高くてもよく、もしくは少なくとも約100%高くてもよく、または対照細胞においてVP16によって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量の少なくとも約0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.2倍、少なくとも約1.3倍、少なくとも約1.4倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約1.6倍、少なくとも約1.7倍、少なくとも約1.8倍、少なくとも約1.9倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約4.5倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、もしくはそれ以上であってもよい。

10

20

30

40

50

【0147】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、実質的に持続してもよく（例えば、ピーク値または調節された発現量の少なくとも約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95%、少なくとも約99%、または約100%が永続してもよく、または維持されてもよく）、その持続時間は、少なくとも約1時間もしくは約1時間以下、少なくとも約2時間もしくは約2時間以下、少なくとも約6時間もしくは約6時間以下、少なくとも約12時間もしくは約12時間以下、少なくとも約18時間もしくは約18時間以下、少なくとも約24時間もしくは約24時間以下、少なくとも約2日間もしくは約2日間以下、少なくとも約3日間もしくは約3日間以下、少なくとも約4日間もしくは約4日間以下、少なくとも約5日間もしくは約5日間以下、少なくとも約6日間もしくは約6日間以下、少なくとも約7日間もしくは約7日間以下、少なくとも約8日間もしくは約8日間以下、少なくとも約9日間もしくは約9日間以下、少なくとも約10日間もしくは約10日間以下、少なくとも約11日間もしくは約11日間以下、少なくとも約12日間もしくは約12日間以下、少なくとも約13日間もしくは約13日間以下、少なくとも約14日間もしくは約14日間以下、少なくとも約3週間もしくは約3週間以下、少なくとも約4週間もしくは約4週間以下、少なくとも約2ヶ月もしくは約2ヶ月以下、少なくとも約4ヶ月もしくは約4ヶ月以下、または少なくとも約6ヶ月もしくは約6ヶ月以下であってもよい。

【0148】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）活性化される標的遺伝子の発現量は、対照細胞において対照遺伝子エフェクター（例えば、同程度の異種エンドヌクレアーゼを併用したVPR、Rta、p65、VP64、VP16、P300など）によって活性化される標的遺伝子の発現量の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合で実質的に持続してもよい。

【0149】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるシステム（例えば、少なくとも組換え遺伝子エフェクター）に細胞集団を接触させることによって、対照遺伝子エフェクター（例えば、VPR、Rta、p65、VP64、VP16、P300など）を含むシステムに

接触させた細胞集団と比較して、標的遺伝子の発現量が調節された細胞の割合が高くなってもよい（例えば、標的遺伝子が活性化または抑制された細胞の割合が高くなってもよい）。いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるシステム（例えば、少なくとも組換え遺伝子エフェクター）に接触させた細胞集団のうち、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、または少なくとも約100%の細胞において発現量が調節されてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるシステム（例えば、少なくとも組換え遺伝子エフェクター）に細胞集団を接触させることによって、発現量が調節された細胞の割合が高くなってもよく、発現量が調節された細胞の割合は、対照遺伝子エフェクター（例えば、VPR、Rta、p65、VP64、VP16、P300など）を含むシステムに細胞集団を接触させたことによって発現量が調節された細胞の割合よりも少なくとも約10%高くなってもよく、少なくとも約20%高くなってもよく、少なくとも約30%高くなってもよく、少なくとも約40%高くなってもよく、少なくとも約50%高くなってもよく、少なくとも約60%高くなってもよく、少なくとも約70%高くなってもよく、少なくとも約80%高くなってもよく、少なくとも約90%高くなってもよく、少なくとも約100%高くなってもよく、少なくとも約110%高くなってもよく、少なくとも約120%高くなってもよく、少なくとも約130%高くなってもよく、少なくとも約140%高くなってもよく、少なくとも約150%高くなってもよく、少なくとも約160%高くなってもよく、少なくとも約170%高くなってもよく、少なくとも約180%高くなってもよく、少なくとも約190%高くなってもよく、少なくとも約200%高くなってもよく、またはそれ以上の割合で高くなってもよい。

10

20

30

40

50

【0150】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換えエフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）に含まれる前記ポリペプチドは、Kruppel関連ボックス（KRABまたはSKD）；KRX1抑制ドメイン；Mad mSIN3相互作用ドメイン（SID）；（例えば、植物における抑制用の）ERFリプレッサードメイン（ERD）、SRDX抑制ドメインなど；Pr-SET7/8、SUV4-20H1、RIZ1などのヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ；JMJD2A/JHDM3A、JMJD2B、JMJD2C/GASC1、JMJD2D、JARID1A/RBP2、JARID1B/PLU-1、JARID1C/SMCX、JARID1D/SMCYなどのヒストンリジンデメチラーゼ；HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8、HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9、SIRT1、SIRT2、HDAC11などのヒストンリジンデアセチラーゼ；HhaI DNA m5cメチルトランスフェラーゼ（M.HhaI）、DNAメチルトランスフェラーゼ1（DNMT1）、DNAメチルトランスフェラーゼ3a（DNMT3a）、DNAメチルトランスフェラーゼ3b（DNMT3b）、MET1、DRM3（植物）、ZMET2、CMT1、CMT2（植物）などのDNAメチラーゼ；およびラミンAやラミンBなどの末梢動員因子からなる群から選択される1つ以上のメンバー（例えば、少なくとも1つのメンバー、少なくとも2つのメンバー、少なくとも3つのメンバー、少なくとも4つのメンバー、少なくとも5つのメンバー、もしくはそれ以上の数のメンバー、またはこれらのメンバーのうちのいずれか1つ）に対して異種であってもよい。このような1つ以上のメンバーは、「転写リプレッサー」と呼んでもよい。

【0151】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換えエフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）に含まれる前記ポリペプチドは、KRAB、DNMT3AおよびDNMT3Lからなる群から選択される1つ以上のメンバーに対して異種であってもよい（例えば、1つのメンバー、2つのメンバー、または3つのメンバーに対して異種であってもよい）。

【0152】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換えエフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）に含まれる前記ポリペプチドは、KRAB、DNMT3Aおよび／またはDNMT3Lを含んでいなくてもよく、KRAB、DNMT3Aおよび／またはDNMT3L

を含む必要がなくともよい。

【0153】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、対照と比較して、細胞内の標的遺伝子の発現量を減少させることができる（例えば、組換え遺伝子エフェクター単独で、または異種エンドヌクレアーゼを併用して細胞内の標的遺伝子の発現量を減少させることができ、異種エンドヌクレアーゼは、例えば、Casタンパク質やdCasタンパク質であり、例えば、配列番号11のポリペプチド配列を含むUn1Cas12f1の不活性型バリエーションである）。対照は、対照細胞における外部操作していない標的遺伝子の発現量（例えば、基底発現量）であってもよい（例えば、組換え遺伝子エフェクターおよび／または異種エンドヌクレアーゼの非存在下での標的遺伝子の発現量であってもよい）。また、対照は、本開示の遺伝子エフェクターに作動可能に連結された遺伝子エフェクターの非存在下において異種エンドヌクレアーゼ（例えば、dCas）のみで処理した対照細胞における標的遺伝子の発現量であってもよい。さらに、対照は、対照遺伝子エフェクターで処理した対照細胞（例えば、対照遺伝子エフェクターのみで処理した対照細胞、または対照遺伝子エフェクターに異種エンドヌクレアーゼを併用して処理した対照細胞）における標的遺伝子の発現量であってもよい。対照遺伝子エフェクターの例として、KRAB、DNMT3AおよびDNMT3L、ならびにKRAB、DNMT3AおよびDNMT3L（KAL）を含む融合リプレッサーが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0154】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKRABによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量の少なくとも約10%もしくは約10%以下、少なくとも約15%もしくは約15%以下、少なくとも約20%もしくは約20%以下、少なくとも約25%もしくは約25%以下、少なくとも約30%もしくは約30%以下、少なくとも約35%もしくは約35%以下、少なくとも約40%もしくは約40%以下、少なくとも約45%もしくは約45%以下、少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、または少なくとも約95%もしくは約95%以下であってもよい。

20

30

【0155】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKRABによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と同程度であってもよい（例えば、実質的に同じであってもよい）。

【0156】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKRABによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量よりも低くてもよく、その差は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、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0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7

40

50

倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、または少なくとも約10倍であってもよい。

【0157】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Aによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量の少なくとも約10%もしくは約10%以下、少なくとも約15%もしくは約15%以下、少なくとも約20%もしくは約20%以下、少なくとも約25%もしくは約25%以下、少なくとも約30%もしくは約30%以下、少なくとも約35%もしくは約35%以下、少なくとも約40%もしくは約40%以下、少なくとも約45%もしくは約45%以下、少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、または少なくとも約95%もしくは約95%以下であってもよい。

10

【0158】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Aによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と同程度であってもよい（例えば、実質的に同じであってもよい）。

20

【0159】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Aによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量よりも低くてもよく、その差は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、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0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、または少なくとも約10倍であってもよい。

30

【0160】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Lによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量の少なくとも約10%もしくは約10%以下、少なくとも約15%もしくは約15%以下、少なくとも約20%もしくは約20%以下、少なくとも約25%もしくは約25%以下、少なくとも約30%もしくは約30%以下、少なくとも約35%もしくは約35%以下、少なくとも約40%もしくは約40%以下、少なくとも約45%もしくは約45%以下、少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、または少なくとも約95%もしくは約95%以下であってもよい。

40

【0161】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによ

50

て（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Lによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と同程度であってもよい（例えば、実質的に同じであってもよい）。

【0162】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Lによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量よりも低くてもよく、その差は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、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0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、または少なくとも約10倍であってもよい。

10

【0163】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKALによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量の少なくとも約10%もしくは約10%以下、少なくとも約15%もしくは約15%以下、少なくとも約20%もしくは約20%以下、少なくとも約25%もしくは約25%以下、少なくとも約30%もしくは約30%以下、少なくとも約35%もしくは約35%以下、少なくとも約40%もしくは約40%以下、少なくとも約45%もしくは約45%以下、少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、または少なくとも約95%もしくは約95%以下であってもよい。

20

30

【0164】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKALによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と同程度であってもよい（例えば、実質的に同じであってもよい）。

【0165】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKALによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量よりも低くてもよく、その差は、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、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0.1倍、少なくとも約0.2倍、少なくとも約0.3倍、少なくとも約0.4倍、少なくとも約0.5倍、少なくとも約0.6倍、少なくとも約0.7倍、少なくとも約0.8倍、少なくとも約0.9倍、少なくとも約1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7

40

50

倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、または少なくとも約10倍であってもよい。

【0166】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKRABによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合で実質的に持続してもよい。

10

【0167】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Aによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合で実質的に持続してもよい。

20

【0168】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてDNMT3Lによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合で実質的に持続してもよい。

30

【0169】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量は、対照細胞においてKALによって（例えば、異種エンドヌクレアーゼを併用して）減少する標的遺伝子の発現量と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、またはそれ以上の割合で実質的に持続してもよい。

40

【0170】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、前記ポリペプチドと追加のポリペプチドを含んでもよい。前記ポリペプチドと追加のポリペプチドは、互いに対して異種であってもよい。前記ポリペプチドと追加のポリペプチドは、例えば、直接的または間接的に（例えば、リンカーを介して）互いに連結されていてもよい。例えば、前記ポリペプチドと追加のポリペプチドは、例えば、直接的または間接的に（例えば、リンカーを介して）互いに融合されていてもよい。別の一例において、前記ポリペプチドと追加のポリペプチドは、非共有結合を介して互いに連結されていてもよく、例えば、イオン結合、水素結合、またはオリゴマー化ドメインもしくは二量体化ド

50

メインによる相互作用などによって互いに連結されていてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、本明細書に開示された追加のポリペプチドのいずれか1つのみを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、本明細書に開示された追加のポリペプチドを複数個（例えば、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、またはそれ以上の個数）含んでいてもよい。そのような追加の複数個のポリペプチドは、実質的に同じものであってもよい。これに加えて、または別の態様として、そのような追加の複数個のポリペプチドは、互いに異なるものであってもよい。

【0171】

いくつかの実施形態において、前記組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、配列番号1のポリペプチド配列を含んでいなくてもよい。

【0172】

何らかの理論に拘束されることを望むものではないが、いくつかの実施形態において、（1）第1の組換え遺伝子エフェクターは、配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部を含んでいてもよく、（2）第2の組換え遺伝子エフェクターは、第1の組換え遺伝子エフェクターに含まれるものとは異なる配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部を含んでいてもよく、第1の組換え遺伝子エフェクターと第2の組換え遺伝子エフェクターは、異なる遺伝子調節活性を示してもよい。場合によっては、（1）第1の組換え遺伝子エフェクターに含まれる配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部が、（2）第2の組換え遺伝子エフェクターに含まれる配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部と実質的に同じものであったとしても、第1の組換え遺伝子エフェクターと第2の組換え遺伝子エフェクターは、異なる（例えば、逆の）遺伝子調節活性を示してもよい。例えば、第1の組換え遺伝子エフェクターは遺伝子アクチベーターであってもよく、これに対して、第2の組換え遺伝子エフェクターは遺伝子リプレッサーであってもよい。例えば、第1の組換え遺伝子エフェクターと第2の組換え遺伝子エフェクターとで異なる活性は、第1の組換え遺伝子エフェクターと第2の組換え遺伝子エフェクターの間での1つ以上の違いによるものであってもよく、この違いとしては、例えば、（i）各組換え遺伝子エフェクター内での配列番号1のポリペプチド配列の前記少なくとも一部の位置、（ii）各組換え遺伝子エフェクターの全体のサイズ／長さ、（iii）配列番号1のポリペプチド配列の前記少なくとも一部のN末端側に付加された追加のポリペプチド配列の有無、そのサイズもしくはアミノ酸残基組成、（iv）配列番号1のポリペプチド配列の前記少なくとも一部のC末端側に付加された追加のポリペプチド配列の有無、そのサイズもしくはアミノ酸残基組成、および／または（v）配列番号1のポリペプチド配列の前記少なくとも一部のサイズもしくはアミノ酸残基組成が挙げられる。

【0173】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、該遺伝子エフェクターの前記ポリペプチドのN末端に隣接するように配置することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、該遺伝子エフェクターの前記ポリペプチドのC末端に隣接するように配置することができる。いくつかの実施形態において、遺伝子エフェクターの第1の種類の追加のポリペプチド（例えば、第1の追加のポリペプチド）は、該遺伝子エフェクターの前記ポリペプチドのN末端に隣接するように配置することができ、かつ該遺伝子エフェクターの第2の種類の追加のポリペプチド（例えば、第2の追加のポリペプチド）は、該遺伝子エフェクターの前記ポリペプチドのC末端に隣接するように配置することができる（例えば、第1の追加のポリペプチドー前記ポリペプチドー第2の追加のポリペプチドという構成にすることができる）。前記ポリペプチドは、第1の追加のポリペプチドと第2の追加のポリペプチドの間に挟むことができる。第1の追加のポリペプチドと第2の追加のポリペプチドは、実質的に同じものであってもよい。あるいは、第1の追加のポリペプチドと第2の追加のポリペプチドは、異なるものであってもよい。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態において、遺伝子エフェクターの第1の種類のポリペプチド（例えば、第1のポリペプチド）は、該遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドのN末端に隣接するように配置することができ、かつ該遺伝子エフェクターの第2の種類のポリペプチド（例えば、第2のポリペプチド）は、該遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドのC末端に隣接するように配置することができる（例えば、第1のポリペプチドー追加のポリペプチドー第2のポリペプチドという構成にすることができる）。追加のポリペプチドは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドの間に挟むことができる。第1のポリペプチドと第2のポリペプチドは、実質的に同じものであってもよい。あるいは、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドは、異なるものであってもよい。

【0174】

10

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチド内に配置することができる（例えば、挿入することができる）。追加のポリペプチドは、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのN末端に挿入して、該ポリペプチドのN末端に隣接させてもよい。これに加えて、または別の態様として、追加のポリペプチドは、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのC末端に挿入して、該ポリペプチドのN末端に隣接させてもよい。

【0175】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズと、追加のポリペプチドのサイズは、実質的に同じであってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズと、追加のポリペプチドのサイズは、異なってもよい。

20

【0176】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいくつかの実施形態において、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズは、追加のポリペプチドのサイズよりも長くてもよく、例えば、その差は、少なくとも約1アミノ酸残基もしくは約1アミノ酸残基以下、少なくとも約2アミノ酸残基もしくは約2アミノ酸残基以下、少なくとも約3アミノ酸残基もしくは約3アミノ酸残基以下、少なくとも約4アミノ酸残基もしくは約4アミノ酸残基以下、少なくとも約5アミノ酸残基もしくは約5アミノ酸残基以下、少なくとも約10アミノ酸残基もしくは約10アミノ酸残基以下、少なくとも約15アミノ酸残基もしくは約15アミノ酸残基以下、少なくとも約20アミノ酸残基もしくは約20アミノ酸残基以下、少なくとも約25アミノ酸残基もしくは約25アミノ酸残基以下、少なくとも約30アミノ酸残基もしくは約30アミノ酸残基以下、少なくとも約35アミノ酸残基もしくは約35アミノ酸残基以下、少なくとも約40アミノ酸残基もしくは約40アミノ酸残基以下、少なくとも約45アミノ酸残基もしくは約45アミノ酸残基以下、少なくとも約50アミノ酸残基もしくは約50アミノ酸残基以下、少なくとも約60アミノ酸残基もしくは約60アミノ酸残基以下、少なくとも約70アミノ酸残基もしくは約70アミノ酸残基以下、少なくとも約80アミノ酸残基もしくは約80アミノ酸残基以下、少なくとも約90アミノ酸残基もしくは約90アミノ酸残基以下、少なくとも約100アミノ酸残基もしくは約100アミノ酸残基以下、少なくとも約110アミノ酸残基もしくは約110アミノ酸残基以下、少なくとも約120アミノ酸残基もしくは約120アミノ酸残基以下、少なくとも約130アミノ酸残基もしくは約130アミノ酸残基以下、少なくとも約140アミノ酸残基もしくは約140アミノ酸残基以下、少なくとも約150アミノ酸残基もしくは約150アミノ酸残基以下、または少なくとも約200アミノ酸残基もしくは約200アミノ酸残基以下であってもよい。

30

40

【0177】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいくつかの実施形態において、追加のポリペプチドのサイズは、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズよりも長くてもよく、例えば、その差は、少なくとも約1アミノ酸残基もしくは約

50

1アミノ酸残基以下、少なくとも約2アミノ酸残基もしくは約2アミノ酸残基以下、少なくとも約3アミノ酸残基もしくは約3アミノ酸残基以下、少なくとも約4アミノ酸残基もしくは約4アミノ酸残基以下、少なくとも約5アミノ酸残基もしくは約5アミノ酸残基以下、少なくとも約10アミノ酸残基もしくは約10アミノ酸残基以下、少なくとも約15アミノ酸残基もしくは約15アミノ酸残基以下、少なくとも約20アミノ酸残基もしくは約20アミノ酸残基以下、少なくとも約25アミノ酸残基もしくは約25アミノ酸残基以下、少なくとも約30アミノ酸残基もしくは約30アミノ酸残基以下、少なくとも約35アミノ酸残基もしくは約35アミノ酸残基以下、少なくとも約40アミノ酸残基もしくは約40アミノ酸残基以下、少なくとも約45アミノ酸残基もしくは約45アミノ酸残基以下、少なくとも約50アミノ酸残基もしくは約50アミノ酸残基以下、少なくとも約60アミノ酸残基もしくは約60アミノ酸残基以下、少なくとも約70アミノ酸残基もしくは約70アミノ酸残基以下、少なくとも約80アミノ酸残基もしくは約80アミノ酸残基以下、少なくとも約90アミノ酸残基もしくは約90アミノ酸残基以下、少なくとも約100アミノ酸残基もしくは約100アミノ酸残基以下、少なくとも約110アミノ酸残基もしくは約110アミノ酸残基以下、少なくとも約120アミノ酸残基もしくは約120アミノ酸残基以下、少なくとも約130アミノ酸残基もしくは約130アミノ酸残基以下、少なくとも約140アミノ酸残基もしくは約140アミノ酸残基以下、少なくとも約150アミノ酸残基もしくは約150アミノ酸残基以下、少なくとも約200アミノ酸残基もしくは約200アミノ酸残基以下、またはそれ以上であってもよい。

10

20

【0178】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいくつかの実施形態において、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズは、追加のポリペプチドのサイズよりも少なくとも約1%長くてもよく、少なくとも約2%長くてもよく、少なくとも約5%長くてもよく、少なくとも約10%長くてもよく、少なくとも約15%長くてもよく、少なくとも約20%長くてもよく、少なくとも約25%長くてもよく、少なくとも約26%長くてもよく、少なくとも約27%長くてもよく、少なくとも約28%長くてもよく、少なくとも約29%長くてもよく、少なくとも約30%長くてもよく、少なくとも約31%長くてもよく、少なくとも約32%長くてもよく、少なくとも約33%長くてもよく、少なくとも約34%長くてもよく、少なくとも約35%長くてもよく、少なくとも約40%長くてもよく、少なくとも約50%長くてもよく、少なくとも約60%長くてもよく、少なくとも約70%長くてもよく、少なくとも約80%長くてもよく、少なくとも約90%長くてもよく、少なくとも約100%長くてもよく、少なくとも約110%長くてもよく、少なくとも約120%長くてもよく、少なくとも約130%長くてもよく、少なくとも約140%長くてもよく、少なくとも約150%長くてもよく、少なくとも約160%長くてもよく、少なくとも約170%長くてもよく、少なくとも約180%長くてもよく、少なくとも約190%長くてもよく、少なくとも約200%長くてもよく、少なくとも約250%長くてもよく、少なくとも約300%長くてもよく、少なくとも約400%長くてもよく、少なくとも約500%長くてもよく、またはそれ以上の割合で長くてもよい。本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいくつかの実施形態において、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズは、追加のポリペプチドのサイズよりも最大で約1%長くてもよく、最大で約2%長くてもよく、最大で約5%長くてもよく、最大で約10%長くてもよく、最大で約15%長くてもよく、最大で約20%長くてもよく、最大で約25%長くてもよく、最大で約26%長くてもよく、最大で約27%長くてもよく、最大で約28%長くてもよく、最大で約29%長くてもよく、最大で約30%長くてもよく、最大で約31%長くてもよく、最大で約32%長くてもよく、最大で約33%長くてもよく、最大で約34%長くてもよく、最大で約35%長くてもよく、最大で約40%長くてもよく、最大で約50%長くてもよく、最大で約60%長くてもよく、最大で約70%長くてもよく、最大で約80%長くてもよく、最大で約90%長くてもよく、最大で約100%長くてもよく、最大で約110%長くてもよく、最大で約120%長くてもよく、最大で約130%長くてもよく、最大で約140%長くてもよく、最大で約150%長くてもよく、最大で約160%長くてもよく、最大で約170%長くてもよく、最大で約

30

40

50

180%長くてもよく、最大で約190%長くてもよく、最大で約200%長くてもよく、最大で約250%長くてもよく、最大で約300%長くてもよく、最大で約400%長くてもよく、または最大で約500%長くてもよい。

【0179】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいくつかの実施形態において、追加のポリペプチドのサイズは、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズよりも少なくとも約1%長くてもよく、少なくとも約2%長くてもよく、少なくとも約5%長くてもよく、少なくとも約10%長くてもよく、少なくとも約15%長くてもよく、少なくとも約20%長くてもよく、少なくとも約25%長くてもよく、少なくとも約26%長くてもよく、少なくとも約27%長くてもよく、少なくとも約28%長くてもよく、少なくとも約29%長くてもよく、少なくとも約30%長くてもよく、少なくとも約31%長くてもよく、少なくとも約32%長くてもよく、少なくとも約33%長くてもよく、少なくとも約34%長くてもよく、少なくとも約35%長くてもよく、少なくとも約40%長くてもよく、少なくとも約50%長くてもよく、少なくとも約60%長くてもよく、少なくとも約70%長くてもよく、少なくとも約80%長くてもよく、少なくとも約90%長くてもよく、少なくとも約100%長くてもよく、少なくとも約110%長くてもよく、少なくとも約120%長くてもよく、少なくとも約130%長くてもよく、少なくとも約140%長くてもよく、少なくとも約150%長くてもよく、少なくとも約160%長くてもよく、少なくとも約170%長くてもよく、少なくとも約180%長くてもよく、少なくとも約190%長くてもよく、少なくとも約200%長くてもよく、少なくとも約250%長くてもよく、少なくとも約300%長くてもよく、少なくとも約400%長くてもよく、少なくとも約500%長くてもよく、またはそれ以上の割合で長くてもよい。本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいくつかの実施形態において、追加のポリペプチドのサイズは、該組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズよりも最大で約1%長くてもよく、最大で約2%長くてもよく、最大で約5%長くてもよく、最大で約10%長くてもよく、最大で約15%長くてもよく、最大で約20%長くてもよく、最大で約25%長くてもよく、最大で約26%長くてもよく、最大で約27%長くてもよく、最大で約28%長くてもよく、最大で約29%長くてもよく、最大で約30%長くてもよく、最大で約31%長くてもよく、最大で約32%長くてもよく、最大で約33%長くてもよく、最大で約34%長くてもよく、最大で約35%長くてもよく、最大で約40%長くてもよく、最大で約50%長くてもよく、最大で約60%長くてもよく、最大で約70%長くてもよく、最大で約80%長くてもよく、最大で約90%長くてもよく、最大で約100%長くてもよく、最大で約110%長くてもよく、最大で約120%長くてもよく、最大で約130%長くてもよく、最大で約140%長くてもよく、最大で約150%長くてもよく、最大で約160%長くてもよく、最大で約170%長くてもよく、最大で約180%長くてもよく、最大で約190%長くてもよく、最大で約200%長くてもよく、最大で約250%長くてもよく、最大で約300%長くてもよく、最大で約400%長くてもよく、または最大で約500%長くてもよい。

【0180】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドのサイズは、少なくとも約500アミノ酸残基長もしくは約500アミノ酸残基長以下、少なくとも約480アミノ酸残基長もしくは約480アミノ酸残基長以下、少なくとも約460アミノ酸残基長もしくは約460アミノ酸残基長以下、少なくとも約450アミノ酸残基長もしくは約450アミノ酸残基長以下、少なくとも約440アミノ酸残基長もしくは約440アミノ酸残基長以下、少なくとも約420アミノ酸残基長もしくは約420アミノ酸残基長以下、少なくとも約400アミノ酸残基長もしくは約400アミノ酸残基長以下、少なくとも約380アミノ酸残基長もしくは約380アミノ酸残基長以下、少なくとも約360アミノ酸残基長もしくは約360アミノ酸残基長以下、少なくとも約350アミノ酸残基長もしくは約350アミノ酸残基長以下、少なくとも約340アミノ酸残基長もしくは約340アミノ酸残基長以下、少なくとも約320アミノ酸残基長もしくは約320アミノ酸残基長以下、少なくとも約300アミノ酸残基長もしくは約300アミノ酸残基長以下、

少なくとも約290アミノ酸残基長もしくは約290アミノ酸残基長以下、少なくとも約280アミノ酸残基長もしくは約280アミノ酸残基長以下、少なくとも約270アミノ酸残基長もしくは約270アミノ酸残基長以下、少なくとも約260アミノ酸残基長もしくは約260アミノ酸残基長以下、少なくとも約250アミノ酸残基長もしくは約250アミノ酸残基長以下、少なくとも約240アミノ酸残基長もしくは約240アミノ酸残基長以下、少なくとも約230アミノ酸残基長もしくは約230アミノ酸残基長以下、少なくとも約220アミノ酸残基長もしくは約220アミノ酸残基長以下、少なくとも約210アミノ酸残基長もしくは約210アミノ酸残基長以下、少なくとも約200アミノ酸残基長もしくは約200アミノ酸残基長以下、少なくとも約190アミノ酸残基長もしくは約190アミノ酸残基長以下、少なくとも約180アミノ酸残基長もしくは約180アミノ酸残基長以下、少なくとも約170アミノ酸残基長もしくは約170アミノ酸残基長以下、少なくとも約160アミノ酸残基長もしくは約160アミノ酸残基長以下、少なくとも約150アミノ酸残基長もしくは約150アミノ酸残基長以下、少なくとも約140アミノ酸残基長もしくは約140アミノ酸残基長以下、少なくとも約130アミノ酸残基長もしくは約130アミノ酸残基長以下、少なくとも約120アミノ酸残基長もしくは約120アミノ酸残基長以下、少なくとも約110アミノ酸残基長もしくは約110アミノ酸残基長以下、少なくとも約100アミノ酸残基長もしくは約100アミノ酸残基長以下、少なくとも約95アミノ酸残基長もしくは約95アミノ酸残基長以下、少なくとも約90アミノ酸残基長もしくは約90アミノ酸残基長以下、少なくとも約85アミノ酸残基長もしくは約85アミノ酸残基長以下、少なくとも約80アミノ酸残基長もしくは約80アミノ酸残基長以下、少なくとも約70アミノ酸残基長もしくは約70アミノ酸残基長以下、少なくとも約60アミノ酸残基長もしくは約60アミノ酸残基長以下、少なくとも約50アミノ酸残基長もしくは約50アミノ酸残基長以下、少なくとも約45アミノ酸残基長もしくは約45アミノ酸残基長以下、少なくとも約40アミノ酸残基長もしくは約40アミノ酸残基長以下、少なくとも約35アミノ酸残基長もしくは約35アミノ酸残基長以下、少なくとも約30アミノ酸残基長もしくは約30アミノ酸残基長以下、少なくとも約25アミノ酸残基長もしくは約25アミノ酸残基長以下、少なくとも約20アミノ酸残基長もしくは約20アミノ酸残基長以下、少なくとも約15アミノ酸残基長もしくは約15アミノ酸残基長以下、少なくとも約10アミノ酸残基長もしくは約10アミノ酸残基長以下、少なくとも約9アミノ酸残基長もしくは約9アミノ酸残基長以下、少なくとも約8アミノ酸残基長もしくは約8アミノ酸残基長以下、少なくとも約7アミノ酸残基長もしくは約7アミノ酸残基長以下、少なくとも約6アミノ酸残基長もしくは約6アミノ酸残基長以下、少なくとも約5アミノ酸残基長もしくは約5アミノ酸残基長以下、少なくとも約4アミノ酸残基長もしくは約4アミノ酸残基長以下、少なくとも約3アミノ酸残基長もしくは約3アミノ酸残基長以下、少なくとも約2アミノ酸残基長もしくは約2アミノ酸残基長以下、または少なくとも約1アミノ酸残基長もしくは約1アミノ酸残基長以下であってもよい。

10

20

30

【0181】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドのサイズは、約2アミノ酸残基長～約50アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約40アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約30アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約25アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約20アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約15アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約10アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約9アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約8アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約7アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約6アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約5アミノ酸残基長、約2アミノ酸残基長～約4アミノ酸残基長、約3アミノ酸残基長～約15アミノ酸残基長、約3アミノ酸残基長～約10アミノ酸残基長、約3アミノ酸残基長～約9アミノ酸残基長、約3アミノ酸残基長～約8アミノ酸残基長、約3アミノ酸残基長～約7アミノ酸残基長、約3アミノ酸残基長～約6アミノ酸残基長、約3アミノ酸残基長～約5アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基長～約15アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基長～約10アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基長～約9アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基

40

50

長～約8アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基長～約7アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基長～約6アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基長～約5アミノ酸残基長、約1アミノ酸残基長～約4アミノ酸残基長、または約1アミノ酸残基長～約3アミノ酸残基長であってもよい。

【0182】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドのサイズは、約50アミノ酸残基長以下、約45アミノ酸残基長以下、約44アミノ酸残基長以下、約43アミノ酸残基長以下、約42アミノ酸残基長以下、約41アミノ酸残基長以下、約40アミノ酸残基長以下、約39アミノ酸残基長以下、約38アミノ酸残基長以下、約37アミノ酸残基長以下、約36アミノ酸残基長以下、約35アミノ酸残基長以下、約34アミノ酸残基長以下、約33アミノ酸残基長以下、約32アミノ酸残基長以下、約31アミノ酸残基長以下、約30アミノ酸残基長以下、約29アミノ酸残基長以下、約28アミノ酸残基長以下、約27アミノ酸残基長以下、約26アミノ酸残基長以下、約25アミノ酸残基長以下、約24アミノ酸残基長以下、約23アミノ酸残基長以下、約22アミノ酸残基長以下、約21アミノ酸残基長以下、約20アミノ酸残基長以下、約15アミノ酸残基長以下、約10アミノ酸残基長以下、約5アミノ酸残基長以下、約4アミノ酸残基長以下、約3アミノ酸残基長以下、約2アミノ酸残基長以下、または約1アミノ酸残基長であってもよい。

10

【0183】

いくつかの実施形態において、（本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの）追加のポリペプチドは、単独では不活性であってもよく、例えば、単独では、細胞内で所望の生物学的活性を誘導しないものであってもよい。いくつかの実施形態において、（本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの）追加のポリペプチドは、単独では遺伝子エフェクターをコードしないもの（または含まないもの）であってもよく、単独で遺伝子エフェクターをコードするもの（または含むもの）である必要はなくてもよい。したがって、この追加のポリペプチドは、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドの非存在下では、細胞内の標的遺伝子の発現および／または活性を調節できないものであってもよい。

20

【0184】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、フィラーポリペプチド配列を含んでもよい。フィラーポリペプチド配列は、別のポリペプチド配列（例えば、本開示の組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチド）に併用して、ポリペプチド全体（例えば、本開示の組換え遺伝子エフェクター全体）のサイズを増やすことができる。フィラーポリペプチド配列は、単独では目的の生物学的活性を示すことができないものであってもよい。例えば、フィラーポリペプチド配列は、本開示の組換え遺伝子エフェクターのその他の部分の非存在下では（例えば、本開示の組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドの非存在下では）、細胞内の標的遺伝子の発現量または活性レベルの調節（例えば、活性化や抑制など）を単独で行うことができないものであってもよい。フィラーポリペプチド配列は、天然のタンパク質（例えば、天然の哺乳動物タンパク質）に見られないものであってもよい。いくつかの実施形態において、フィラーポリペプチド配列は、イソロイシン（I）、ロイシン（L）、バリン（V）、アラニン（A）およびグリシン（G）からなる群から選択される少なくとも1つ（例えば、1つまたは複数）の脂肪族アミノ酸を含んでもよい。いくつかの実施形態において、フィラーポリペプチド配列は、複数のI残基（例えば、IIやIIIなど）を含んでもよい。いくつかの実施形態において、フィラーポリペプチド配列は、複数のL残基（例えば、LLやLLLなど）を含んでもよい。いくつかの実施形態において、フィラーポリペプチド配列は、複数のV残基（例えば、VVやVVVなど）を含んでもよい。いくつかの実施形態において、フィラーポリペプチド配列は、複数のA残基（例えば、AAやAAAなど）を含んでもよい。いくつかの実施形態において、フィラーポリペプチド配列は、複数のG残基（例えば、GGやGGGなど）を含んでもよい。

30

40

50

【0185】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたフィラーポリペプチド配列は、リンカー配列であってもよい。好適なリンカーであれば、どのようなものであっても使用することができる。柔軟なリンカーは、グリシン残基およびセリン残基からなる領域を含む配列を有していてもよい。グリシン残基およびセリン残基は、そのサイズが小さいことから柔軟性を付与することができ、連結された機能性ドメインに可動性を付与することができる。セリンまたはスレオニンを組み込むことによって、水分子と水素結合を形成させることにより、水溶液中でのリンカーの安定性を維持することができ、これによって、リンカーとタンパク質部分の間での望ましくない相互作用を抑制することができる。また、柔軟なリンカーは、柔軟性を維持するスレオニンやアラニンなどの追加のアミノ酸、および可溶性を向上させるリジンやグルタミンなどの極性アミノ酸を含んでいてもよい。剛直なリンカーは、例えば、 α ヘリックス構造を持つものであってもよい。 α ヘリックス構造を持つ剛直なリンカーは、タンパク質ドメイン間のスペーサーとして機能することができる。そのようなリンカーの例として、表4に記載の配列、およびそれらの反復配列、例えば、それらの1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回または10回反復配列が挙げられるが、これらに限定されない。配列番号65～70は、柔軟なリンカーまたはそのサブユニットを提供するものである。配列番号71～74は、剛直なリンカーまたはそのサブユニットを提供するものである。

10

【表1】

20

表 4	
配列番号	配列
65	GGGGS
66	GGGS
67	GG
68	KESGSVSSEQLAQFRSLD
69	EGKSSGSGSESKST
70	GSAGSAAGSGEF
71	EAAAK
72	EAAAR
73	PAPAP
74	AEAAAKEAAKA

30

【0186】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたリンカー配列の長さは、例えば、1アミノ酸残基長、2アミノ酸残基長、3アミノ酸残基長、4アミノ酸残基長、5アミノ酸残基長、6アミノ酸残基長、7アミノ酸残基長、8アミノ酸残基長、9アミノ酸残基長、10アミノ酸残基長、11アミノ酸残基長、12アミノ酸残基長、13アミノ酸残基長、14アミノ酸残基長、15アミノ酸残基長、16アミノ酸残基長、17アミノ酸残基長、18アミノ酸残基長、19アミノ酸残基長、20アミノ酸残基長、21アミノ酸残基長、22アミノ酸残基長、23アミノ酸残基長、24アミノ酸残基長、25アミノ酸残基長、26アミノ酸残基長、27アミノ酸残基長、28アミノ酸残基長、29アミノ酸残基長、30アミノ酸残基長、31アミノ酸残基長、32アミノ酸残基長、33アミノ酸残基長、34アミノ酸残基長、35アミノ酸残基長、36アミノ酸残基長、37アミノ酸残基長、38アミノ酸残基長、39アミノ酸残基長、40アミノ酸残基長、41アミノ酸残基長、42アミノ酸残基長、43アミノ酸残基長、44アミノ酸残基長、45アミノ酸残基長、46アミノ酸残基長、47アミノ酸残基長、48アミノ酸残基長、49アミノ酸残基長、または50アミノ酸残基長であってもよい。

40

【0187】

50

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたリンカー配列は、少なくとも1個のアミノ酸、少なくとも2個のアミノ酸、少なくとも3個のアミノ酸、少なくとも5個のアミノ酸、少なくとも7個のアミノ酸、少なくとも9個のアミノ酸、少なくとも11個のアミノ酸、少なくとも13個のアミノ酸、少なくとも15個のアミノ酸、または少なくとも20個のアミノ酸を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、リンカー配列は、最大で5個のアミノ酸、最大で7個のアミノ酸、最大で9個のアミノ酸、最大で11個のアミノ酸、最大で13個のアミノ酸、最大で15個のアミノ酸、最大で20個のアミノ酸、最大で25個のアミノ酸、最大で30個のアミノ酸、最大で40個のアミノ酸、または最大で50個のアミノ酸を含んでいてもよい。

【0188】

いくつかの実施形態において、非ペプチドリンカーが使用される。非ペプチドリンカーは、例えば、化学的リンカーであってもよい。化学的リンカーによって、本開示の複合体の2つ部分を連結することができる。本開示の各化学的リンカーは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであってもよく、これらのリンカーは置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、本開示の化学的リンカーは、エステル、エーテル、アミド、チオエーテル、またはポリエチレングリコール（PEG）であってもよい。いくつかの実施形態において、リンカーは、例えば、リンカーによって連結されたアミノ酸配列が先頭と末端で連結されるのではなく、先頭同士で連結されるように、化合物中のアミノ酸配列の順序を逆転させることができる。そのようなリンカーの例として、ジカルボン酸のジエステル、例えば、オキサリルジエステル、マロニルジエステル、スクシニルジエステル、グルタリルジエステル、アジピルジエステル、ピメチルジエステル、フマリルジエステル、マレイルジエステル、フタリルジエステル、イソフタリルジエステル、およびテレフタリルジエステルが挙げられるが、これらに限定されない。そのようなリンカーの例として、ジカルボン酸のジアミド、例えば、オキサリルジアミド、マロニルジアミド、スクシニルジアミド、グルタリルジアミド、アジピルジアミド、ピメチルジアミド、フマリルジアミド、マレイルジアミド、フタリルジアミド、イソフタリルジアミド、およびテレフタリルジアミドが挙げられるが、これらに限定されない。そのようなリンカーの例として、ジアミノジアミドリンカー、例えば、エチレンジアミン、1,2-ジ（メチルアミノ）エタン、1,3-ジアミノプロパン、1,3-ジ（メチルアミノ）プロパン、1,4-ジ（メチルアミノ）ブタン、1,5-ジ（メチルアミノ）ペンタン、1,6-ジ（メチルアミノ）ヘキサン、およびピペラジンが挙げられるが、これらに限定されない。リンカーに導入してもよい置換基の例として、ヒドロキシル基、スルフヒドリル基、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アジド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、カルボキシル基、カルボキシアルデヒド基、イミン基、アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、ハロアルキニル基、アルコキシ基、アリール基、アリーロキシ基、アラルキル基、アリールアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アシル基、アシルオキシ基、カルバメート基、アミド基、ウレイド基、エポキシ基およびエステル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0189】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、最大で約20個、最大で約15個、最大で約14個、最大で約13個、最大で約12個、最大で約11個、最大で約10個、最大で約9個、最大で約8個、最大で約7個、最大で約6個、最大で約5個、最大で約4個、最大で約3個、最大で約2個、または約1個のグリシンセリン（GS）リンカーを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）の追加のポリペプチドは、少なくとも約1個、少なくとも約2個、少なくとも約3個、少なくとも約4個、少なくとも約5個、少なくとも約6個、少なくとも約7個、少なくとも約8個、少なくとも約9個、少なくとも約10個、少なくとも約11個、少なくとも約12個、少なくとも約13個、少なくとも約14個、少なくとも約15個、少なくとも約20個、

10

20

30

40

50

またはそれ以上の個数のGSリンカーを含んでいてもよい。

【0190】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、最大で約20個、最大で約15個、最大で約14個、最大で約13個、最大で約12個、最大で約11個、最大で約10個、最大で約9個、最大で約8個、最大で約7個、最大で約6個、最大で約5個、最大で約4個、最大で約3個、最大で約2個、または約1個のグリシン（G）リンカーを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）の追加のポリペプチドは、少なくとも約1個、少なくとも約2個、少なくとも約3個、少なくとも約4個、少なくとも約5個、少なくとも約6個、少なくとも約7個、少なくとも約8個、少なくとも約9個、少なくとも約10個、少なくとも約11個、少なくとも約12個、少なくとも約13個、少なくとも約14個、少なくとも約15個、少なくとも約20個、またはそれ以上の個数のGリンカーを含んでいてもよい。

10

【0191】

いくつかの実施形態において、（本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの）追加のポリペプチドは、単独で少なくとも1つの遺伝子エフェクターをコードしてもよい（または含んでいてもよい）。したがって、この追加のポリペプチドによってコードされる（または含まれる）少なくとも1つの遺伝子エフェクターは、本開示の組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドの非存在下において、細胞内の標的遺伝子の発現および／または活性を調節することができる。場合によっては、この少なくとも1つの遺伝子エフェクターは、複数の同じ遺伝子エフェクター（例えば、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、またはそれ以上の数の同じ遺伝子エフェクター）を含んでいてもよい。あるいは、この複数の遺伝子エフェクターは、互いに異なるものであってもよい。この複数の遺伝子エフェクターは、2つ以上の遺伝子アクチベーターを含んでいてもよい。この複数の遺伝子エフェクターは、2つ以上の遺伝子リプレッサーを含んでいてもよい。この複数の遺伝子エフェクターは、遺伝子アクチベーターと遺伝子リプレッサーを含んでいてもよい。

20

【0192】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、VP16、VP64、VP48、VP160、p65、EDLL、TAL、SET1A、SET1B、MLL、ASH1、SYMD2、NSD1、JHDM2a/b、UTX、JMJD3、GCN5、PCAF、CBP、p300、TAF1、TIP60/PLIP、MOZMYST3、MORFMYST4、SRC1、ACTR、PI60、CLOCK、TETDME、DML1、DML2、ROS1、RtaおよびVPRからなる群から選択される1つ以上のメンバーの少なくとも一部を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、VP16、VP64、VP48、VP160、p65、EDLL、TAL、SET1A、SET1B、MLL、ASH1、SYMD2、NSD1、JHDM2a/b、UTX、JMJD3、GCN5、PCAF、CBP、p300、TAF1、TIP60/PLIP、MOZMYST3、MORFMYST4、SRC1、ACTR、PI60、CLOCK、TETDME、DML1、DML2、ROS1およびRtaからなる群から選択される2つ以上のメンバーを含んでいなくてもよい。

30

40

【0193】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、VP16、VP64、p65、RtaおよびVPRからなる群から選択される1つ以上のメンバーの少なくとも一部を含んでいてもよい。

【0194】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択される2つ以上のメンバーを含んでいてもよい。いくつかの実

50

施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、複数のVP16ドメインを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの追加のポリペプチドは、少なくとも2つのVP16ドメイン、少なくとも3つのVP16ドメイン、少なくとも4つのVP16ドメイン、または少なくとも5つのVP16ドメインを含んでいてもよい。

【0195】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択される2つ以上のメンバーを含んでいなくてもよい。追加のポリペプチドは、VP16を含んでいてもよいが、VP64、p65およびRtaを含んでいなくてもよい。追加のポリペプチドは、VP64を含んでいてもよいが、VP16、p65およびRtaを含んでいなくてもよい。追加のポリペプチドは、p65を含んでいてもよいが、VP16、VP64およびRtaを含んでいなくてもよい。追加のポリペプチドは、Rtaを含んでいてもよいが、VP16、VP64およびp65を含んでいなくてもよい。あるいは、追加のポリペプチドは、VP16、VP64、p65、RtaおよびVPRを含んでいなくてもよい。

【0196】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、アミノ酸配列を含んでいてもよく、そのようなアミノ酸配列は、配列番号9のポリペプチド配列（VPR）と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の同一性を有していてもよい。

【0197】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、VPRを含んでいない。

【0198】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、アミノ酸配列を含んでいてもよく、そのようなアミノ酸配列は、配列番号8のポリペプチド配列（Rta）と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%もしくは

約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の同一性を有していてもよい。

【0199】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、Rtaを含んでいない。

【0200】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、アミノ酸配列を含んでいてもよく、そのようなアミノ酸配列は、配列番号7のポリペプチド配列（p65）と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の同一性を有していてもよい。

【0201】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、p65を含んでいない。

【0202】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、アミノ酸配列を含んでいてもよく、そのようなアミノ酸配列は、配列番号6のポリペプチド配列（VP64）と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の同一性を有していてもよい。

【0203】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、VP64を含んでいない。

【0204】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）の追加のポリペプチドは、アミノ酸配列を含んでいてもよく、そのようなアミノ酸配列は、配列番号5のポリペプチド配列（VP16）と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の同一性を有していてもよい。

10

20

【0205】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、VP16を含んでいない。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、表2から選択されるメンバー（例えば、配列番号12～31から選択されるメンバー）のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよい。

30

40

50

【表 2】

表 2		
配列 番号	アミノ酸配列	名称
75	HVSGLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGELL CETASPQG PMQSEGGEESTESVSVLPATHPLESSAPGASVMGSG	EPIC-XV1.3
76	SPEGVPVSHVSGLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGELL CETASPQGPMPQSEGGEESTESVSVLPATHPLESSAP	EPIC-XV1.4
3	PPAGQSQTPTSPEGVPVSHVSGLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQEL PDLGDLGELL CETASPQGPMPQSEGGEESTESVSVLP	EPIC-XV1.5
77	PHETQGLLAPPAGQSQTPTSPEGVPVSHVSGLDDCLPMVDHIEGCLLD LLSDVGQELPDLGDLGELL CETASPQGPMPQSEGGEESTES	EPIC-XV1.6
78	TGGLPSPVIFPHETQGLLAPPAGQSQTPTSPEGVPVSHVSGLDDCLPM VDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGELL CETASPQG	EPIC-XV1.7
2	TPTDLCLPTGGLPSPVIFPHETQGLLAPPAGQSQTPTSPEGVPVSHVS GLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGELL	EPIC-XV1.8
12	GGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSAGSAAGSGEF GGSGSGSGSGSGSGSAGSAAGSGEF GGSGSGSGSGSGS	EPIC-XV1.9
13	GSAGSAAGSGEFLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSAG SAAGSGEFGGSGSGSGSGSGSGSAGSAAGSGEFGSGS	EPIC-XV1.10
14	GSAGSAAGSGEFGSGSGSGSGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQE LPDLGDLGSAGSAAGSGEFGGSGSGSAGSAAGSGEFGS	EPIC-XV1.11
15	GSAGSAAGSGEFGGSGSGSAGSAAGSGEFGSLDDCLPMVDHIEGCLL DLLSDVGQELPDLGDLGSAGSAAGSGEFGSGSGSGSGS	EPIC-XV1.12
16	GSAGSAAGSGEFGGSGSGSGSGSGSGSAGSAAGSGEFGSGSLDDCL PMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSAGSAAGSGEF	EPIC-XV1.13
17	GSAGSAAGSGEFGGSGSGSGSGSGSGSAGSAAGSGEFGSGSGSGS GGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGGS	EPIC-XV1.14
18	GSAGSAAGSGEFLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSG GSGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.27
19	GSAGSAAGSGEFGSGGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPD LGDLGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.28
20	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSLDDCLPMVDHIEGCL LDLLSDVGQELPDLGDLGGSGSGSGSAGSAAGSGEF	EPIC-XV1.29
21	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGSGSGSLDDCLP MVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSAGSAAGSGEF	EPIC-XV1.30
22	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSAGSAAGSGEFGSGS GSGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.31
23	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMLGS DALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	EPIC-XV1.32
24	DALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLD MLGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.33
25	QGLLGESSNLPDLEVHMSGGPFWGGSQGLLGESSNLPDLEVHMSGG PFWGGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.34
26	NVECFKKFACNQEYWEFFAASPIGSAGSAAGSGEFNVECFKKFACNQ EYWEFFAASPILDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.35

10

20

30

40

50

27	NVELYEEYFNFIVSSDTYFNGGNSVELYEEYFNFIVSSDTYFNGGGSGG GSGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.36
28	ANEKIREDLPLSFYGSANEKIREDLPLSFYGSANEKIREDLPLSFYGG GSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.37
29	GGGSANEKIREDLPLSFYGGGNSVELYEEYFNFIVSSDTYFNGGGSNV ECFKKFACNQEYWEFFAASPIGGGSQGLLGESSNLPDLEVHMSGGPF WGGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.46
30	GGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGGSLDDCLPM VDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLS DVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.47
31	GGSDALDDFDLMLGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGD LGGSDALDDFDLMLGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLG DL	EPIC-XV1.48
79	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMLGS DALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	CC.1
80	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSDALDDFDLMLGSD ALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	CC.2
81	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGDALDDFDLMLGSDA LDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	CC.3
82	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGDALDDFDLMLGSDAL DDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	CC.4
83	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGSDALDDFDLMLG SDALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	CC.5
84	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGSDALDDFDLML GSDALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	CC.6
85	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGSDALDDFDLML LGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLMLGSDALDDFDLML	CC.7
86	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMLGD ALDDFDLMLGDALDDFDLMLGDALDDFDLML	CC.8
87	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMLDA LDDFDLMLDALDDFDLMLDALDDFDLML	CC.9
88	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMLGG SDALDDFDLMLGGSDALDDFDLMLGGSDALDDFDLML	CC.10
89	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMLGS GSDALDDFDLMLGSGSDALDDFDLMLGSGSDALDDFDLML	CC.11

10

20

30

40

50

90	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS SGSDALDDFDLDMLGSGSDALDDFDLDMLGSGSDALDDFDLDMLG	CC.12
91	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS SGGSDALDDFDLDMLGSGGSDALDDFDLDMLGSGGSDALDDFDL DML	CC.13
92	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDDFDLDLGSDDFD LDLGSDDFDLDLGSDDFDLDL	CC.14
93	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDDFDLDLDDFDLD LDDFDLDLDDFDLDL	CC.15
94	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLDLDDFDLDLGSDDFD LDLGSDDFDLDLGSDDFDLDL	CC.16
95	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLDLDDFDLDLDDFDLD LDDFDLDLDDFDLDL	CC.17
96	LDDLLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS DALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLG	CC.18
97	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS DALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLG	CC.19
98	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS DALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLG	CC.20
99	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS DALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLG	CC.21
100	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS DALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLG	CC.22
101	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQEDPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS DALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLG	CC.23
102	LDDLDPVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS DALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLGSDALDDFDLDMLG	CC.24
103	LDDLDPVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLDMLGGS LDDFDLDLDDFDLDL	CC.25
104	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGSLDDCLPMVDH IEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	CC.26
105	GSAGSAAGSGEFLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSG GSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	CC.27

10

20

30

40

50

106	GGSGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGGSLDD CLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	CC.28
107	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGGSLDGLDPLEQG VDSLLDLLCGEIHDVMPLCDDL	CC.29
108	GSAGSAAGSGEFLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSG GSLDGLDPLEQGVDSLLDLLCGEIHDVMPLCDDL	CC.30
109	GGSGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGGSLDG LDPLEQGVDSLLDLLCGEIHDVMPLCDDL	CC.31
110	LDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSGGSLDDLDPDVDH IEGCLLDLSDVGQLDPDLGDL	CC.32
111	GSAGSAAGSGEFLDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSS GGSLDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDL	CC.33
112	GGSGGSLDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSGGSLDD LDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDL	CC.34
113	LDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSGGSLDGLDPLQGG VDSLDLLCGEIHDVDPDLDDL	CC.35
114	GSAGSAAGSGEFLDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSS GGSLDGLDPLQGVDSLDLLCGEIHDVDPDLDDL	CC.36
115	GGSGGSLDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSGGSLDG LDPDLQGVDSLDLLCGEIHDVDPDLDDL	CC.37
116	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSGGSLDGLDPLEQG VDSLLDLLCGEIHDVMPLCDDLGGSGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSD VGQELPDLGDL	CC.38
117	LDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSGGSLDDLDPDVDH IEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSGGSLDDLDPDVDHIEGCLLDLSD DVGQLDPDLGDL	CC.39
118	LDDLDPDVDHIEGCLLDLSDVGQLDPDLGDLGGSGGSLDGLDPLQGG VDSLDLLCGEIHDVDPDLDDLGGSGGSLDDLDPDVDHIEGCLLDLSD DVGQLDPDLGDL	CC.40
119	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMDLGS LMDLDFDDLADGGSGGSDALDDFDLMDLGSMDLDFDDLAD	CC.41
120	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMDLGS DALDDFDLMDLGGSGGSLMDLDFDDLADGSLMDLDFDDLAD	CC.42
121	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSDALDDFDLMDLGS DALDDFDLMDLGGSGGSLMDLDFDDLADGSLMDLDFDDLADGSLDGL DPLEQGVDSLLDLLCGEIHDVMPLCDDL	CC.43

10

20

30

40

50

122	GGSDALDDFDLMLGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL GSDALDDFDLMLGGSGGSDALDDFDLMLGSLDDCLPMVDHIEGCL LDLLSDVGQELPDLGDLGSDALDDFDLML	CC.44
123	GGSDALDDFDLMLGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL GSDALDDFDLMLGGSGGSLMDLDFDDLADGSLDGLDPLEQGVSLL DLLCGEIHDMVPLCDDLGLSLMDLDFDDLAD	CC.45
124	LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGGSLDDFDLDGSLDDF DLDDGGSGGSLDFFDLGSLDFFDLGSLDGLDPLEQGVSLLDLLCGE IHDVMPLCDDL	CC.46
125	GGSLDDFDLDGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSLD DFDLDDGGSGGSLDDFDLDGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPD LGDLGSLDDFDLD	CC.47
126	GGSLDDFDLDGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDLGSLD DFDLDDGGSGGSLDFFDLGSLDGLDPLEQGVSLLDLLCGEIHDMVPL CDDLGLDLDFFDL	CC.48
127	LDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGSAAGSGEFLDDFDLDL DDFDLDLDDFDLDLDDFDLD	CC.49
128	GSAGSAAGSGEFLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGSAAG SGEFLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLD	CC.50
129	GGSGSLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGSAAGSGEFL DDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLD	CC.51
130	LDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGSAAGSGEFLDFFDL LDFDDLDFDFFDLDFDDL	CC.52
131	GSAGSAAGSGEFLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGSAAG SGEFLDFFDLDFDFFDLDFDDLDFDDL	CC.53
132	GGSGSLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGSAAGSGEFL LDFDDLDFDFFDLDFDDLDFDDL	CC.54
133	LDDLDPDVHIEGCLLDLSDVGQELPDLGDLDDLDDFDLDLDDFDLD LDDFDLDLDDFDLDGGSGGSLDDLDPDVHIEGCLLDLSDVGQELPD LGDLDDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLD	CC.55
134	GSAGSAAGSGEFLDDLDPDVHIEGCLLDLSDVGQELPDLGDLDDL DDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGGSGGSLDDLDPDVHIEGCL LDLSDVGQELPDLGDLDDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLD	CC.56
135	GGSGSLDDLDPDVHIEGCLLDLSDVGQELPDLGDLDDLDDFDLD LDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGGSGGSLDDLDPDVHIEGCLLDLSD VGQELPDLGDLDDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLD	CC.57
136	LDDLDPDVHIEGCLLDLSDVGQELPDLGDLDDLDDFDLDLDDFDLD LDDFDLDLDDFDLDGGSGGSLDFFDLDFDDLDFDDLDFDDL LDLDDLGLDPLQGVSDLLCGEIHDMVPLDDL	CC.58
137	GSAGSAAGSGEFLDDLDPDVHIEGCLLDLSDVGQELPDLGDLDDL DDFDLDLDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGGSGGSLDFFDLDFDDL LDFDDLDFDDLDFDDLGLDPLQGVSDLLCGEIHDMVPLDDL	CC.59

10

20

30

40

138	GGSGSLDDLDPDVHIEGCLLDLSDVGQELPDLGDLDDLDDFDLD LDDFDLDLDDFDLDLDDFDLDGGSGGSLDFFDLDFDDLDFDDL LDFDDLDFDDLDFDDLGLDPLQGVSDLLCGEIHDMVPLDDL	CC.60
-----	--	-------

【 0 2 0 6 】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号19、20、23、24、30および31から選択されるメンバー（例えば、配列番号23、24および31から選択されるメンバー）の

50

10

20

30

40

50

しくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0209】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号23のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

20

【0210】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号24のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

30

【0211】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号30のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%

40

50

以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0212】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号31のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0213】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号79～84、86～92、94～103、116、119～120、122、123および125から選択されるメンバー（例えば、配列番号79～84、88、90、91および95から選択されるメンバー）のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0214】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号79のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは

約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0215】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号80のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

30

【0216】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号81のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

40

【0217】

50

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号82のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0218】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号83のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

30

【0219】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号84のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約

40

50

96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0220】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号86のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

20

【0221】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号87のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

30

【0222】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号88のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくはは

40

50

約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0223】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号89のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0224】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号90のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0225】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号91のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、

少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0226】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号92のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

【0227】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号94のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

30

40

【0228】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号95のポリペプチド配列と少なくとも約

50

50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0229】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号96のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

30

【0230】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号97のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一

40

50

性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0231】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号98のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0232】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号99のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

30

【0233】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号100のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%

40

50

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号103のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約6

6%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0237】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号116のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

30

【0238】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号119のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

40

50

い。

【0239】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号120のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

20

【0240】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号122のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

30

【0241】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号123のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%も

40

50

しくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0242】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーター）は、配列番号125のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0243】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号1のポリペプチド配列を含んでいなくてもよく、配列番号1のポリペプチド配列を含む必要がなくてもよい。

【0244】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、表3から選択されるメンバー（例えば、配列番号32～51から選択されるメンバー）のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%

以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【表 3】

表 3		
配列番号	アミノ酸配列	名称
32	HVSGLLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.15
33	SPEGPVPSHVSGLLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.16
34	PPAGQSQTPTSPEGPVPSHVSGLLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.17
35	PHETQGLLAPPAGQSQTPTSPEGPVPSHVSGLLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.18
36	TGGLPSPVIFPHETQGLLAPPAGQSQTPTSPEGPVPSHVSGLLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.19
37	TPTDLCLPTGGLPSPVIFPHETQGLLAPPAGQSQTPTSPEGPVPSHVSGLLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.20
38	GGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.21
39	GSAGSAAGSGEFLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.22
40	GSAGSAAGSGEFGGSGSGGGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.23
41	GSAGSAAGSGEFGGSGSGSGSAGSAAGSGEFGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.24
42	GSAGSAAGSGEFGGSGSGSGSGSGSAGSAAGSGEFGSGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.25
43	GSAGSAAGSGEFGGSGSGSGSGSGSGSAGSAAGSGEFGSGSGSGSGSGSLDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLGDL	EPIC-XV1.26
44	RHDPVLRCDMFEKHHKPRPKRSRKRSDHESCASSGDTVANESGPLCTNTFWTPGPVLQGLLGESSNLPDLEVHMSGGPFWKEVY	EPIC-XV1.38
45	PSKLRSYPKQHAYHAPSIRSAVPSPFQNTLQNVLAATKRNCNVTQMRELPTLDSAVFNVECFKKFACNQEYWEEFAASPIRITT	EPIC-XV1.39
46	DKDSKEIVSILTKFVNVISNIHISKYKCKYMFVGIPAILFNKLDSTDVQKLYSLFSTKLNTNVELYEEYFNFISSDITYFNKKKF	EPIC-XV1.40
47	GSAGSAAGSGEFGGSGSGSGSGSAGSAAGSGEFGMGAYTSIMNINDFNKIYAYKQDYRCKYNVSYELANEKIIREDLPLSFYIESF	EPIC-XV1.41
48	GGGSQGLLGESSNLPDLEVHMSGGPFWGSQGLLGESSNLPDLEVHMSGGPFWGGGSQGLLGESSNLPDLEVHMSGGPFWGS	EPIC-XV1.42
49	GGGSNVECFKKFACNQEYWEEFAASPIGSGSNVECFKKFACNQEYWEFAASPIGSGSNVECFKKFACNQEYWEEFAASPIGSGS	EPIC-XV1.43
50	GGSGSGSGSGSGSGSGSNVELYEEYFNFISSDITYFNNGGGSNVELYEEYFNFISSDITYFNNGGGSNVELYEEYFNFISSDITYFN	EPIC-XV1.44
51	GGSGSGSGSANEKIIREDLPLSFYGGGSANEKIIREDLPLSFYGGGSANEKIIREDLPLSFYGGGSANEKIIREDLPLSFYGGGS	EPIC-XV1.45

【0245】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号32～35、38および39から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少

なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0246】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号32のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

【0247】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号33のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

30

40

【0248】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号34のポリペプチド配列と少なくとも約50

50

%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0249】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号35のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

30

【0250】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号38のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一

40

50

性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0251】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号39のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0252】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号44～51から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

30

【0253】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号44のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%

40

50

以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0254】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号45のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0255】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号46のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0256】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号47のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくと

も約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

【0257】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号48のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

【0258】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号49のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

30

40

【0259】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号50のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もし

50

くは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

20

30

40

50

【0260】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号51のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0261】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、(i) 配列番号52のポリペプチド配列の少なくとも一部、(ii) 配列番号55のポリペプチド配列の少なくとも一部、(iii) 配列番号58のポリペプチド配列の少なくとも一部、および(iv) 配列番号61のポリペプチド配列の少なくとも一部からなる群から選択される1つ以上のメンバーを含んでいてもよい。

【0262】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号52のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%

以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

【0263】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号53のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号53のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

10

【0264】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号54のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号54のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

20

【0265】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号55のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

30

【0266】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号56のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号56のポリペプチド配列と同一でなく

40

50

てもよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

【0267】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号57のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号57のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

10

【0268】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号58のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

20

【0269】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号59のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号59のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

30

【0270】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号60のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号60のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

40

【0271】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー）は、配列番号61のポリペプチド配列と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もし

50

くは約60%以下、少なくとも約62%もしくは約62%以下、少なくとも約64%もしくは約64%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約66%もしくは約66%以下、少なくとも約68%もしくは約68%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約72%もしくは約72%以下、少なくとも約74%もしくは約74%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約76%もしくは約76%以下、少なくとも約78%もしくは約78%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約82%もしくは約82%以下、少なくとも約84%もしくは約84%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約86%もしくは約86%以下、少なくとも約88%もしくは約88%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列（例えば、連続したポリペプチド配列）を含んでいてもよい。

10

20

30

40

50

【0272】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号62のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号62のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

【0273】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号63のポリペプチド配列と最大で約95%、最大で約90%、最大で約85%、最大で約80%、最大で約75%、最大で約70%、最大で約65%、最大で約60%、最大で約55%、最大で約50%、最大で約45%、最大で約40%、最大で約35%、最大で約30%、最大で約25%、最大で約20%、最大で約15%、または最大で約10%の同一性を有していてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号63のポリペプチド配列と同一でなくともよく、かつ同一である必要はなくてもよい。

【0274】

いくつかの実施形態において、本開示の組換え遺伝子エフェクターは、芳香族アミノ酸残基（例えば、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン）、中性アミノ酸残基（例えば、アスパラギン、グルタミン、グリシン、アラニンなど）および／または塩基性アミノ酸残基（例えば、ヒスチジン、リジン、アルギニン）などのその他の種類のアミノ酸残基と比較して、疎水性アミノ酸残基（例えば、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン）および／または酸性アミノ酸残基（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）が多く含まれていてもよい。あるいは、いくつかの実施形態において、本開示の組換え遺伝子エフェクターは、疎水性アミノ酸残基および／または酸性アミノ酸残基と比較して、芳香族アミノ酸残基、中性アミノ酸残基および／または塩基性アミノ酸残基のうちの1種以上が多く含まれていてもよい。

【0275】

いくつかの実施形態において、本開示の組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドは、芳香族アミノ酸残基（例えば、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン）、中性アミノ酸残基（例えば、アスパラギン、グルタミン、グリシン、アラニンなど）および／または塩基性アミノ酸残基（例えば、ヒスチジン、リジン、アルギニン）などのその他の種類のアミノ酸残基と比較して、疎水性アミノ酸残基（例えば、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン）および／または酸性アミノ酸残基（例えば

、アスパラギン酸、グルタミン酸）が多く含まれていてもよい。あるいは、いくつかの実施形態において、本開示の組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドは、疎水性アミノ酸残基および／または酸性アミノ酸残基と比較して、芳香族アミノ酸残基、中性アミノ酸残基および／または塩基性アミノ酸残基のうちの１種以上が多く含まれていてもよい。

【０２７６】

いくつかの実施形態において、本開示の組換え遺伝子エフェクターの前記追加のポリペプチドは、芳香族アミノ酸残基（例えば、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン）、中性アミノ酸残基（例えば、アスパラギン、グルタミン、グリシン、アラニンなど）および／または塩基性アミノ酸残基（例えば、ヒスチジン、リジン、アルギニン）などのその他の種類のアミノ酸残基と比較して、疎水性アミノ酸残基（例えば、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、プロリン）および／または酸性アミノ酸残基（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）が多く含まれていてもよい。あるいは、いくつかの実施形態において、本開示の組換え遺伝子エフェクターの前記追加のポリペプチドは、疎水性アミノ酸残基および／または酸性アミノ酸残基と比較して、芳香族アミノ酸残基、中性アミノ酸残基および／または塩基性アミノ酸残基のうちの１種以上が多く含まれていてもよい。

10

【０２７７】

配列

配列番号１（vIRF2ドメイン１）

20

1 LDDCLPMVDH IEGCLLDLLS DVGQELPD LG DL

配列番号２（vIRF2ドメイン２）

1 TPTDLCLPTG GLPSPVIFPH ETQGLLAPPA GQSQTFFSPE GPVPSHVSGL
51 DDCLPMVDHI EGCLLDLLSD VGQELPD LGD LGELL

配列番号３（vIRF2ドメイン３）

1 PPAGQSQTPF SPEGPVPSHV SGLDDCLPMV DHIEGCLLDL LSDVGQELPD
51 LGDLGELLCE TASPQGPMQS EGGEESTES VSVLP

30

配列番号４（野生型ウイルスIRF2すなわち「vIRF2」）

1 MPRYTESEWL TDFIIDALDS GRFWGVGWLD EQKRIFTVPG RNRERMPEG
51 FDDFYEAFL EERRHGLPEI PETETGLGCF GRLLRTANRA RQERPFITYK
101 GKMMLNRWIM TPRPYKGCEG CLVYLTQEP MKNMLKALFG IYPHDDKHRE
151 KALRRSLRKK AQREAARKQA AAVATPTTSS AAEVSSRSQS EDTSSDSEN
201 ELWVGAQGFV GRDMHSLFFE EPEPSGFGSS GQSSSLLAPD SPRPSTSQVQ
251 GPLHVHTPTD LCLPTGGLPS PVIFPHETQG LLAPPAGQSQ TFFSPEGPVP
301 SHVSGLDLCL PMVDHIEGCL LDLLSDVGQE LPDLGDLGEL LCETASPQGP
351 MQSEGGEES TESVSVLPAT HPLESSAPGA SVMGSGQELP DLGDLSELLC
401 ETASPQGPMQ SEGGEESTES SVSVLPATHP LESSAPGASV MGSSFQASDN
451 VDDFIDCIPP LCRDDRVED QEKADQTFYW YGSDMRPKVL TATQSVAAAYL
501 SKKQAIYKVG DKLVPVVEV YYFGEKV KTH FDLTGIVIC SQVPEASPEH
551 ICQTVPPYKC LLPRTAHCSV DANRTLEQTL DRFSMGVVAI GTNMGIFLKG
601 LLEYPAYFVG NASRRRIGKC RPLSHRHEIQ QAFDVERHNR EPEGSRYASL
651 FLGRRPSPEY DWDHYPVILH IYLAPFYHRD

40

50

配列番号5 (VP16)

1 DALDDFDLDM L

配列番号6 (VP64)

1 DALDDFDLDM LGSDALDDFD LDMLGSDALD DFDLMLGSD ALDDFDLDM

配列番号7 (p65)

1 QYLPDTDDRH RIEEKRKRTY ETFKSIMKKS PFSGPTDPRP PPRRIAVPSR
51 SSASVPKPAP QYPFTSSLS TINYDEFPTM VFPSGQISQA SALAPAPPQV
101 LPQAPAPAPA PAMVSALAQA PAPVPVLAPG PPQAVAPPAP KPTQAGEGTL
151 SEALLQLQFD DEDLGALLGN STDPAVFTDL ASVDNSEFQQ LLNQGIPVAP
201 HTEPMLMEY PEAITRLVTG AQRPPDPAPA PLGAPGLPNG LLSGDEDFSS
251 IADMDFSALL SQISS

10

配列番号8 (Rta)

1 RDSREGMFLP KPEAGSAISD VFEGREVCQP KRIRPFHPPG SPWANRPLPA
51 SLAPTPTGPV HEPVGSLLTPA PVPQPLDPAP AVTPEASHLL EDPDEETSQA
101 VKALREMADT VIPQKEEAAI CGQMDLSHPP PRGHLDELTT TLESMTEDLN
151 LDSPLTPELN EILDFTLNDE CLLHAMHIST GLSIFDTSLF

20

配列番号9 (VP64-p65-Rtaすなわち「VPR」；リンカー配列を下線で示す)

1 DALDDFDLDM LGSDALDDFD LDMLGSDALD DFDLMLGSD ALDDFDLDM
51 SGSGSGSQYL PDTDDRHRIE EKRKRTYETF KSIMKKSPFS GPTDPRPPR
101 RIAVPSRSSA SVPKPAPQPY PFTSSLSTIN YDEFPTMVFP SGQISQASAL
151 APAPPQVLPQ APAPAPAPAM VSALAQAPAP VPVLAPGPPQ AVAPPAPKPT
201 QAGEGTLSEA LLQLQFDDDED LGALLGNSTD PAVFTDLASV DNSEFQQLLN
251 QGIPVAPHTT EPMLMEYPEA ITRLVTGAQR PPDPAAPLG APGLPNGLLS
301 GDEDFSSIAD MDFSALLSQI SSGSGSGSRD SREGMFLPKP EAGSAISDVF
351 EGREVCQPKR IRPFHPPGSP WANRPLPASL APTPTGPVHE PVGSLTPAPV
401 PQPLDPAPAV TPEASHLLED PDEETSQAVK ALREMADTVI PQKEEAAICG
451 QMDLSHPPPR GHLDELTTTL ESMTEDLNLD SPLTPELNEI LDTFLNDECL
501 LHAMHISTGL SIFDTSLF

30

配列番号10 (Un1Cas12f1すなわち「CasMini」)

40

1 MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVKEAC
51 SKHLKVAAYC TTQVERNACL FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE
101 IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSDVCYTRAA
151 ELFKNAAIAS GLRSKISNF RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG
201 QYTGFEISNH NSDFIIKIPF GRWQVKKEID KYRPWEKFDF EQVQKSPKPI
251 SLLLSTQRRK RNKGWSKDEG TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKIGEKS
301 AWMLNLSIDV PKIDKGVDPK IIGGIDVGK SPLVCAINNA FSRYSISDND
351 LFHFNKKMFA RRRILLKKNR HKRAGHGAKN KLKPITILTE KSERFRKKLI
401 ERWACEIADF FIKNKVGTQ MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN
451 KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPHFCK
501 EKNFKNENAD YNAALNISNP KLKSTKEEP

10

**配列番号 11 (Un1Cas12f1の不活性化型ヌクレアーゼバリエントすなわち「dCasM
ni」)**

1 MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVKEAC
51 SKHLKVAAYC TTQVERNACL FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE
101 IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSRVCYRRAA
151 ELFKNAAIAS GLRSKISNF RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG
201 QYTGFEISNH NSDFIIKIPF GRWQVKKEID KYRPWEKFDF EQVQKSPKPI
251 SLLLSTQRRK RNKGWSKDEG TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKICEKS
301 AWMLNLSIDV PKIDKGVDPK IIGGIAGVGR SPLVCAINNA FSRYSISDND
351 LFHFNKKMFA RRRILLKKNR HKRAGHGAKN KLKPITILTE KSERFRKKLI
401 ERWACEIADF FIKNKVGTQ MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN
451 KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPHFCK
501 EKNFKNENAA YNAALNISNP KLKSTKERP

20

配列番号 52 (Bel-1ドメイン1)

1 QGLLGESSNL PDLEVHMSGG PFW

30

配列番号 53 (Bel-1ドメイン2)

1 RHDPVLRCDM FEKHHKPRPK RSRKRSIDHE SCASSGDTVA NESGPLCTNT
51 FWTPGPVLQG LLGESSNLPD LEVHMSGGPF WKEVY

配列番号 54 (野生型Bel-1)

1 MDSYQEEEPV ASTSGLQDLQ TLSELVGPEN AGEGLVIAE EPEENPRRPR
51 RYTKRDVKCV SYHAYKELED KHPHHIKLQD WIPKPEEMSK SICKRLILCG
101 LYSGEKAREI LKKPFTVSWE QSETNPDCFI VSYTCIFCDA VIHDPMPVWV
151 DSEVEIWVKY KPLRGIVGSA VFIMEKHQKN CSLVKPSTSC PEGPKPRRRH
201 DPVLRCDMFE KHHKPRPKRS RKRSIDHESC ASSGDTVANE SGPLCTNTFW
251 TPGPVLQGLL GESSNLPDLE VHMSGGPFWK EVYGDSILGP PSGSGEHSVL

40

配列番号 55 (チクングニヤウイルスドメイン1)

1 NVECFKKFAC NQEWEEFAA SPI

配列番号 56 (チクングニヤウイルスドメイン2)

50

1 PSKLRSYPKQ HAYHAPSIRS AVSPSFQNTL QNVLAATKR NCNVTQMREL
51 PTLDSAVFNV ECFKKFACNQ EYWEEFAASP IRITT

配列番号57 (野生型チクングニヤウイルス)

1 MDPVYVDIDA DSAFLKALQR AYPMFEEVEPR QVTPNDHANA RAFSHLAIKL
51 IEQEIDPDST ILDIGSAPAR RMMSDRKYHC VCPMRSAEDP ERLANYARKL
101 ASAAGKVLDR NISGKIGDLQ AVMAVPDTET PTFCLHTDVS CRQRADVAIY
151 QDVYAVHAPT SLYHQAIKGV RLAYWVGFD TPFMYNAMAG AYPSYSTNWA
201 DEQVLKAKNI GLCSTDLTEG RRGKLSIMRG KKLEPCDRVL FSVGSTLYPE
251 SRKLLKSWHL PSVFHLKGKL SFTCRCDTVV SCEGYVVKRI TMSPGLYGKT
301 TGYAVTHHAD GFLMCKTTDT VDGERVSFSV CTYVPATICD QMTGILATEV
351 TPEDAQKLLV GLNQIRIVNG RTQRNTNTMK NYMIPVVAQA FSKWAKECRK
401 DMEDEKLLGV RERTLTCCCL WAFKKQKTHT VYKRPDTQSI QKVQAEFDSF
451 VVPSLWSSGL SIPLRTRIKW LLSKVPKTDL TPYSGDAQEA RDAEKEAEAE
501 REAELTLEAL PPLQAAQEDV QVEIDVEQLE DRAGAGIET PRGAIKVTAQ
551 PTDHVVG EYL VLSPQTVLRS QKLSLIHALA EQVKTCTHSG RAGRYAVEAY
601 DGRVLVPSGY AISPEDFQSL SESATMVYNE REFVNRKLHH IAMHGPAINT
651 DEESYELVRA ERTEHEYVD VDQRRCKKE EAAGLVLVGD LTNPPYHEFA
701 YEGLKIRPAC PYKIAVIGVF GVPKSGKSAI IKNLVTRQDL VTSGKKENCQ
751 EITTDVMRQR GLEISARTVD SLLNGCNRP VDVLYVDEAF ACHSGTLLAL
801 IALVRPRQKV VLCGDPKQCG FFMNMOMKVN YHNICTQVY HKSISRCTL
851 PVTAIVSSLH YEGKMRITNE YNKPIVVDTT GSTKPDGDL VLTCTFRGWK
901 QLQIDYRGHE VMTAAASQGL TRKGVYAVRQ KVNENPLYAS TSEHVNVLTL
951 RTEGKLVWKT LSGDPWIKTL QNPPKGNFKA TIKWEVEHA SIMAGICSHQ
1001 MTFDTFQNK NVCWAKSLVP ILETAGIKLN DRQWSQIIQA FKEDKAYSPE
1051 VALNEICTRM YGVLDLSDGLF SKPLVSVYYA DNHWDRNPGG KMFGFNPEAA
1101 SILERKYPFT KGKWNINKQI CVTTRRIEDF NPTNIIIPAN RRLPHSLVAE
1151 HRPVKGERME WLNVKINGHH VLLVSGCSLA LPTKRVTWVA PLGVRGADYT
1201 YNLELGLPAT LGRYDLVVIN IHTPFRIHHY QQCVDHAMKL QMLGGDSLRL
1251 LKPGGSLIR AYGYADRTSE RVICVLGRKF RSSRALKPPC VTSNTEMFFL
1301 FSNFDNGRRN FTTHVMNNQL NAAFVGQATR AGCAPSYRVK RMDIAKNDEE
1351 CVVNAANPRG LPGAQVCKAV YKKWPESFKN SATPVGTAKT VMCCTYPVIH
1401 AVGNPFSNYS ESEGDRELAA AYREVAKETV RLGVSVAIP LLSTGVYSGG
1451 KDRLTQSLNH LFTAMDSTDA DVVIYCRDKE WEKKISEAIQ MRTQVELLDE
1501 HISIDCDVVR VHPDSSLAGR KGYSTTEGAL YSILEGTRFH QTAVDMAEII
1551 TMWPKQTEAN EQVCLYALGE SIESIRQKCP VDDADASSPP KTVPCLCRYA
1601 MTPERVTRLR MNHVTSTIIVC SSFPLPKYKI EGVQKVKCSK VMLFDHNVPS
1651 RVSPREYRPS QESVQEAET TSLTHSQFDL SVDGKILPVP SLDLADAPAL
1701 EPALDDGAIH TLPATGNLA AVSDWVMSTV PVAPRRRRRG RNLTVTCDER
1751 EGNITPMASV RFFRAELCPV VQETAETRTD AMSLQAPPST ATELSHPPIS
1801 FGAPSETFPI TFGDFNEGEI ESLSSELLTF GDFLPGEVDD LTDSDWSTCS
1851 DTDDELRLDR AGGYIFSSDT GPGHLQOKSV RQSVLPVNTL EEVHEEKCP
1901 PKLDEAKEQL LLKKLQESAS MANRSRYQSR KVENMKATII QRLKRGCRLY
1951 LMSETPKVPT YRTTYPAPVY SPPINVRSLN PESAVAACNE FLARNYPTVS
2001 SYQITDEYDA YLDMVDGSES CLDRATFNPS KLRSYPKQHA YHAPSIRSAV
2051 PSPFQNTLQN VLAAATKRNC NVTQMRELPT LDSAVFNVEC FKKFACNQEY
2101 WEEFAASPIR ITTENLTYYV TKLKGPKAAA LFAKTHNLLP LQEVPMDFRT
2151 VDMKRDVKVT PGTKHTEERP KVQVIQAAEP LATAYLCGIH RELVRLNAV
2201 LLPNVHTLFD MSAEDFDIAI AAHFKPGDTV LETDIASFDD SQDDSLALTA
2251 LMLLEDLGVD HSLLDLIEAA FGEISSCHLP TGTRFKFGAM MKSGMFLTLF
2301 VNTLLNITIA SRVLEDRLTK SACAAFIGDD NIIHGVVSD LMAARCATWM
2351 NMEVKIIDAV VSQKAPYFCG GFILHDIVTG TACRVADPLK RLFKLKPLA
2401 AGDEQDEDRR RALADEVVRW QRTGLIDELE KAVYSRYEVQ GISVVMSMA
2451 TFASSRSNFE KLRGPVVTLY GGPK

10

20

30

40

配列番号58 (Eptv1ドメイン1)

1 NVELYEEYFN FIVSSDTYFN

配列番号59 (Eptv1ドメイン2)

50

1 DKDSKEIVSI LTKFVNVISN IHSKYKCKYM FVGIPAILF NKLDSTDVQK
 51 LYSLFSTKLN TNVELYEEYF NFIVSSDTYF NKKKF

配列番号60 (野生型Eptv1)

1 MEDLFSITCD LHMNAFIEEV EKLWSSSLNN TSSLRKS KN VIRNLFREVT
 51 NSNISSSCYD ILLKKQLHGD SINAVYRSLY GSGSDIDKRV DTVGKYILFV
 101 VVTYLAILID DKDSKEIVSI LTKFVNVISN IHSKYKCKYM FVGIPAILF
 151 NKLDSTDVQK LYSLFSTKLN TNVELYEEYF NFIVSSDTYF NKKKFVKFSY
 201 GPVSFASSIS VPDFVMEGLT FRSCDRIEKS EDIDDVYVFI TVESDPKTYA
 251 FSKLTKPLYE GGLVVETDDL DDATAVIFD AITTFDKFRN KALLLTLESI
 301 VNKQVIDPTL NIDRYPTDEN ISDDTGENVI TPIKVGSSIG IVDYRLVINK
 351 LTEWLNQCEE KCEGAVSPEV KELRERITDL EKQLDEATSG KTNCEYEKTK
 401 IKDLESRLDS ERQVRTRLDD DLQKARDGKC DSDSNDKAI EELRKEIQNE
 451 QNRRMELMKE LDKVRNGDGT SSCERELDLT RQWLHERDNE LREMSKQAKH
 501 FERELERERI KNKQCDKYK ELDEAKSKII RLETDLKCL SQQNGSSDEV
 551 RKLTSQIESL ERDLRECRAS SGGDEKLLAD IDLLKQQIGI LAQQLEQCET
 601 RGDEKLLAEI EFLKEHINSI AQQLEQCEAS GGSGGSDTSK LQERITYLEN
 651 ELDKYIKGEG NVNFTLLNEI NRLRDKNAEL QNQLDQAQSQ DKNNSYYKRA
 701 LERERAKIIE LENELQKCFD NNSGSEYIIK MEQMERKIKS LEAELRLCKD
 751 TDHDTEKIYK DKIAELQREL DKCKQSGGSS NSHTEIKVFY DVECRTESAR
 801 LQQRINELND ELNRLRKEDK TDSYKREVD RQRKKVIELE HELEKYFNDD
 851 KIITYKKEMD AMQVVISMR QELEKCKRDA SCSSSSDCSF EQKRIELLEL
 901 ELRKTKEVMK QLEKFIEFSS AQKEYADKLE REKIARLDAE HALERERARK
 951 DCGGNMCEQE LELERNKNKK LELYLETEKD KANFYKRELE KERFIKSSSQ
 1001 EE

10

20

配列番号61 (Eptv2 活性ドメイン1)

1 ANEKIREDL PLSFY

30

配列番号62 (Eptv2 活性ドメイン2)

1 VSYELANEKI IREDLPLSFY IESFMRWYAQ QRIQSVYTVN PVYKECLSCV
 51 NYARAKIPLS KFNKAINHYN SDNNSVYLVD VRKYN

配列番号63 (野生型Eptv2)

1 MGAYTSIMNI NDFNKIYAYK QDYRCKYNVS YELANEKIIR EDLPLSFYIE
 51 SFMRWYQQOR IQSVYTVNPV YKECLSCVNY ARAKIPLSKF NKAINHYNSD
 101 NNSVYLVDVR KYNNMQKLQL YIGFYSYVTT KLKSEDAIKR CIHTCTYISD
 151 EGTKLEFM

40

配列番号64 (KRAB)

1 DAKSLTAWSR TLVTFKDV FV DFTREEWKLL DTAQQILYRN VML ENYKNLV
 51 SLGYQLTKPD VILRLEKGEE PWLVEREIHQ ETHPDSETAF EIKSSV

50

【0279】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、標的遺伝子（例えば、表1に記載の1つ以上の標的遺伝子）の発現量および／または活性レベルの調節に使用することができる。場合によっては、少なくとも本開示の組換え遺伝子エフェクターを含む異種ポリペプチドを細胞（例えば、哺乳動物細胞）に導入することによって、標的遺伝子の発現量および／または活性レベルを調節することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター、または該組換え遺伝子エフェクターを含むタンパク質（例えば、異種エンドヌクレアーゼに連結された組換え遺伝子エフェクターを含むタンパク質）は、「アクチュエーター部分」と呼ぶこともできる。

10

【0280】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターは、異種エンドヌクレアーゼ（例えば、酵素的に活性なCasタンパク質や、酵素的に不活性化されたCasタンパク質など）に連結することができる。この組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼは、例えば、直接的または間接的に（例えば、リンカーを介して）互いに連結されていてもよい。例えば、組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼは、例えば、直接的または間接的に（例えば、リンカーを介して）互いに融合されていてもよい。別の一例において、組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼは、非共有結合を介して互いに連結されていてもよく、例えば、イオン結合、水素結合、またはオリゴマー化ドメインもしくは二量体化ドメインによる相互作用などによって互いに連結されていてもよい。場合によっては、組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼは、単一のポリペプチド分子の一部であってもよい（例えば、キメラポリペプチドまたは融合ポリペプチドの一部であってもよい）。

20

【0281】

本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼの例としては、I型CRISPR関連（Cas）ポリペプチド、II型CRISPR関連（Cas）ポリペプチド、III型CRISPR関連（Cas）ポリペプチド、IV型CRISPR関連（Cas）ポリペプチド、V型CRISPR関連（Cas）ポリペプチド、およびVI型CRISPR関連（Cas）ポリペプチドなどのCRISPR関連（Cas）タンパク質またはCasヌクレアーゼ；ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）；転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）；メガヌクレアーゼ；RNA結合タンパク質（RBP）；CRISPR関連RNA結合タンパク質；リコンビナーゼ；フリッパーゼ；トランスポゼース；アルゴノート（Ago）タンパク質（例えば、原核生物アルゴノート（pAgo）、古細菌アルゴノート（aAgo）、および真核生物アルゴノート（eAgo））；これらの誘導体；ならびにこれらのバリエーションおよび断片が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0282】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、最長で約1000アミノ酸長、最長で約950アミノ酸長、最長で約900アミノ酸長、最長で約850アミノ酸長、最長で約800アミノ酸長、最長で約750アミノ酸長、最長で約700アミノ酸長、最長で約650アミノ酸長、最長で約640アミノ酸長、最長で約630アミノ酸長、最長で約620アミノ酸長、最長で約610アミノ酸長、最長で約600アミノ酸長、最長で約590アミノ酸長、最長で約580アミノ酸長、最長で約570アミノ酸長、最長で約560アミノ酸長、最長で約550アミノ酸長、最長で約540アミノ酸長、最長で約530アミノ酸長、最長で約520アミノ酸長、最長で約510アミノ酸長、最長で約500アミノ酸長、最長で約490アミノ酸長、最長で約480アミノ酸長、最長で約470アミノ酸長、最長で約460アミノ酸長、最長で約450アミノ酸長、最長で約440アミノ酸長、最長で約430アミノ酸長、最長で約420アミノ酸長、最長で約410アミノ酸長、最長で約400アミノ酸長、最長で約350アミノ酸長、または最長で約300アミノ酸長の長さを有していてもよい。

40

【0283】

50

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、ヌクレアーゼ活性欠損型であってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、本開示の1つ以上の異種遺伝子エフェクターと複合体を形成していない限り、標的DNA配列の転写の活性化または抑制を誘導することができないヌクレアーゼヌル型のDNA結合タンパク質であってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、標的DNA配列の転写の活性化または抑制を誘導することができるヌクレアーゼヌル型のDNA結合タンパク質であってもよい（例えば、標的DNA配列の転写の活性化または抑制は、本明細書において提供される異種遺伝子エフェクターの存在によって変化させたり、増強させたりすることができる）。

10

【0284】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、組換えRNAヌクレアーゼ（例えば、プログラム可能なRNAヌクレアーゼや、ターゲティング可能なRNAヌクレアーゼ）などのRNAヌクレアーゼであってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、本開示の1つ以上の異種遺伝子エフェクターと複合体を形成していない限り、標的RNA配列の転写の活性化または抑制を誘導することができないヌクレアーゼヌル型のRNA結合タンパク質であってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、標的RNA配列の転写の活性化または抑制を誘導することができるヌクレアーゼヌル型のRNA結合タンパク質であってもよい（例えば、標的RNA配列の転写の活性化または抑制は、本明細書において提供される異種遺伝子エフェクターの存在によって変化させたり、増強させたりすることができる）。

20

【0285】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、核酸により案内される標的化システムであってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、DNAにより案内される標的化システムであってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、RNAにより案内される標的化システムであってもよい。核酸により案内される標的化システムは、例えば、標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）または標的遺伝子の調節配列へのCRISPR-Casシステム（例えば、そのヌクレアーゼ活性欠損型、例えば、dCas9やdCas14）の特異的結合を容易にするガイド核酸配列を含んでいてもよく、このガイド核酸配列を利用することができる。例えば、標的遺伝子は、表1に記載の遺伝子のいずれか1つであってもよく、標的遺伝子の調節配列は、表1に記載の遺伝子のいずれか1つに作動可能に連結されていてもよい。結合特異性は、シングルガイドRNA（sgRNA）やその一部などのガイド核酸を使用することにより決定されうる。いくつかの実施形態において、様々な種類のsgRNAを使用することによって、様々な標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）または標的遺伝子の調節配列に対して（例えば、様々な標的遺伝子またはその調節配列を標的として）、本開示の組成物および方法を使用することができる。

30

【0286】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、配列番号10のポリペプチド配列（例えば、CasMini）と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよい。いくつかの実施形態に

40

50

において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、配列番号11のポリペプチド配列（例えば、dCasMini）と少なくとも約50%もしくは約50%以下、少なくとも約55%もしくは約55%以下、少なくとも約60%もしくは約60%以下、少なくとも約65%もしくは約65%以下、少なくとも約70%もしくは約70%以下、少なくとも約75%もしくは約75%以下、少なくとも約80%もしくは約80%以下、少なくとも約85%もしくは約85%以下、少なくとも約90%もしくは約90%以下、少なくとも約91%もしくは約91%以下、少なくとも約92%もしくは約92%以下、少なくとも約93%もしくは約93%以下、少なくとも約94%もしくは約94%以下、少なくとも約95%もしくは約95%以下、少なくとも約96%もしくは約96%以下、少なくとも約97%もしくは約97%以下、少なくとも約98%もしくは約98%以下、少なくとも約99%もしくは約99%以下、または約100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよい。

10

【0287】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼのアミノ酸配列は、変異させ、かつ／または改変することによって、ヌクレアーゼ活性欠損型タンパク質を得ることができ、または野生型のCasタンパク質と比べてヌクレアーゼ活性が低下したタンパク質を得ることができる。ヌクレアーゼ活性欠損型タンパク質は、標的遺伝子（例えば、DNA）に結合する能力を保持することができるが、核酸切断活性を欠失していてもよく、核酸切断活性が低下していてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、野生型Un1Cas12f1と比べて低下したヌクレアーゼ活性（例えば、ヌクレアーゼ活性欠損またはヌクレアーゼナル）を示してもよい。低下したヌクレアーゼ活性は、野生型Un1Cas12f1のヌクレアーゼ活性に対して、最大で約95%のヌクレアーゼ活性、最大で約90%のヌクレアーゼ活性、最大で約80%のヌクレアーゼ活性、最大で約70%のヌクレアーゼ活性、最大で約60%のヌクレアーゼ活性、最大で約50%のヌクレアーゼ活性、最大で約40%のヌクレアーゼ活性、最大で約30%のヌクレアーゼ活性、最大で約20%のヌクレアーゼ活性、最大で約10%のヌクレアーゼ活性、最大で約5%のヌクレアーゼ活性、最大で約1%のヌクレアーゼ活性、最大で約0.5%のヌクレアーゼ活性、最大で約0.1%のヌクレアーゼ活性、またはそれ以下のヌクレアーゼ活性であってもよい。場合によっては、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、野生型Un1Cas12f1と比較して、D326および／またはD510に置換を含んでいてもよい。例えば、D326および／またはD510の置換は、アラニンへの置換（例えば、D326Aおよび／またはD510A）であってもよい。

20

30

【0288】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼ（例えば、Casタンパク質）のアミノ酸配列は、天然のアミノ酸配列に1つ以上の置換を含んでいてもよく、これらの置換のうち、少なくともいくつかの位置は、異種エンドヌクレアーゼが驚くべき利点を持つことから決定された1つ以上の特定の規則に従ったものである。場合によっては、この特定の置換規則は、例えば、真核細胞内で機能することができる異種エンドヌクレアーゼのバリエーションを生成できるように選択される。このような特定の規則によれば、天然のアミノ酸配列における1つ以上の置換のすべてまたはその一部は、（1）天然のアミノ酸配列の（D/E/K/N）X（R/F）（E/K）Nモチーフの下流の30アミノ酸残基内もしくは30アミノ酸残基以下の置換、（2）天然のアミノ酸配列の241番目の上流もしくは下流の30アミノ酸残基もしくは30アミノ酸残基以下の置換、（3）天然のアミノ酸配列の516番目の上流もしくは下流の30アミノ酸残基もしくは30アミノ酸残基以下の置換、および／または（4）天然のアミノ酸配列における荷電アミノ酸の置換である。

40

【0289】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼ（例えば、Casタンパク質）のアミノ酸配列は、例えば、野生型Un1Cas12f1のポリペプチド配列と比較して、（D/E/K/N）X（R/F）（E/K）Nモチーフの上流および／または下流に、閾値長（例えば、30アミノ酸残基長）以内または閾値長以下のアミノ酸位置に1つ以

50

上の置換を含んでいてもよい。場合によっては、前記1つ以上の置換のうち少なくとも1つは、例えば、前記モチーフの上流および／または下流の28アミノ酸残基以内もしくは28アミノ酸残基以下、26アミノ酸残基以内もしくは26アミノ酸残基以下、24アミノ酸残基以内もしくは24アミノ酸残基以下、22アミノ酸残基以内もしくは22アミノ酸残基以下、20アミノ酸残基以内もしくは20アミノ酸残基以下、18アミノ酸残基以内もしくは18アミノ酸残基以下、16アミノ酸残基以内もしくは16アミノ酸残基以下、14アミノ酸残基以内もしくは14アミノ酸残基以下、12アミノ酸残基以内もしくは12アミノ酸残基以下、または10アミノ酸残基以内もしくは10アミノ酸残基以下に存在していてもよい。場合によっては、前記1つ以上の置換のうち少なくとも1つは、Rアミノ酸残基、Aアミノ酸残基、Sアミノ酸残基またはGアミノ酸残基への置換であってもよい。場合によつては、前記1つ以上の置換は、D143、T147、E151およびK154からなる群から選択される1つ以上の位置の置換（例えば、D143R、T147R、E151Rおよび／またはK154R）を含んでいてもよい。場合によっては、前記1つ以上の置換は、N504、E507、N516、N519、E527およびE528からなる群から選択される1つ以上の位置の置換（例えば、N504R、E507R、N516R、N519R、E527Rおよび／またはE528R）を含んでいてもよい。場合によっては、前記1つ以上の置換は、K11、K73、D143、T147、E151、K154、E241、D318、K330、K457、E425、E462、N504、E507、N516、N519、E527およびE528からなる群から選択される1つ以上の位置の置換（例えば、K11R、K73R、D143R、T147R、E151R、K154R、E241R、D318R、K330R、E425N、K457R、E462R、N504R、E507R、N516R、N519R、E527Rおよび／またはE528R）を含んでいてもよい。

10

20

【0290】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された(D/E/K/N)X(R/F)(E/K)Nモチーフの上流および／または下流に1つ以上の置換を含む異種エンドヌクレアーゼのアミノ酸配列は、該異種エンドヌクレアーゼの野生型バリエーションよりも高いカチオン電荷（例えば、正電荷）を示してもよく、その差は、少なくとも約1価もしくは約1価以下のカチオン電荷、少なくとも約2価もしくは約2価以下のカチオン電荷、少なくとも約3価もしくは約3価以下のカチオン電荷、少なくとも約4価もしくは約4価以下のカチオン電荷、少なくとも約5価もしくは約5価以下のカチオン電荷、少なくとも約6価もしくは約6価以下のカチオン電荷、少なくとも約7価もしくは約7価以下のカチオン電荷、少なくとも約8価もしくは約8価以下のカチオン電荷、少なくとも約9価もしくは約9価以下のカチオン電荷、少なくとも約10価もしくは約10価以下のカチオン電荷、少なくとも約11価もしくは約11価以下のカチオン電荷、少なくとも約12価もしくは約12価以下のカチオン電荷、少なくとも約13価もしくは約13価以下のカチオン電荷、少なくとも約14価もしくは約14価以下のカチオン電荷、少なくとも約15価もしくは約15価以下のカチオン電荷、少なくとも約16価もしくは約16価以下のカチオン電荷、少なくとも約17価もしくは約17価以下のカチオン電荷、または少なくとも約18価もしくは約18価以下のカチオン電荷であってもよい。

30

【0291】

いくつかの実施形態において、異種エンドヌクレアーゼ（例えば、異種エンドヌクレアーゼに作動可能に連結された組換え遺伝子エフェクター）は、ガイドRNAやその一部などのガイド核酸と複合体を形成することができる。いくつかの実施形態において、異種エンドヌクレアーゼは、シングルガイドRNA（sgRNA）などのシングルガイド核酸と複合体を形成することができる。いくつかの実施形態において、異種エンドヌクレアーゼは、Casタンパク質と複合体を形成することができるガイドRNA（例えば、sgRNA）などのガイド核酸と複合体を形成してもよいRNA結合タンパク質（RBP）であってもよい。いくつかの実施形態において、異種エンドヌクレアーゼは、標的DNA配列の転写の活性化または抑制を誘導することができるヌクレアーゼヌル型のDNA結合タンパク質であってもよい。いくつかの実施形態において、異種エンドヌクレアーゼは、RNAに由来するヌクレアーゼヌル型のRNA結合タンパク質であってもよい。

40

50

【0292】

本開示の組成物および方法において使用されるガイド核酸は、例えば、少なくとも8ヌクレオチド長、少なくとも9ヌクレオチド長、少なくとも10ヌクレオチド長、少なくとも11ヌクレオチド長、少なくとも12ヌクレオチド長、少なくとも13ヌクレオチド長、少なくとも14ヌクレオチド長、少なくとも15ヌクレオチド長、少なくとも16ヌクレオチド長、少なくとも17ヌクレオチド長、少なくとも18ヌクレオチド長、少なくとも19ヌクレオチド長、少なくとも20ヌクレオチド長、少なくとも21ヌクレオチド長、少なくとも22ヌクレオチド長、少なくとも23ヌクレオチド長、少なくとも24ヌクレオチド長、少なくとも25ヌクレオチド長、少なくとも26ヌクレオチド長、少なくとも27ヌクレオチド長、少なくとも28ヌクレオチド長、少なくとも29ヌクレオチド長、少なくとも30ヌクレオチド長、少なくとも31ヌクレオチド長、少なくとも32ヌクレオチド長、少なくとも33ヌクレオチド長、少なくとも34ヌクレオチド長、少なくとも35ヌクレオチド長、少なくとも36ヌクレオチド長、少なくとも37ヌクレオチド長、少なくとも38ヌクレオチド長、少なくとも39ヌクレオチド長、または少なくとも40ヌクレオチド長であってもよい。

10

【0293】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物および方法において使用されるガイド核酸は、最長で10ヌクレオチド長、最長で11ヌクレオチド長、最長で12ヌクレオチド長、最長で13ヌクレオチド長、最長で14ヌクレオチド長、最長で15ヌクレオチド長、最長で16ヌクレオチド長、最長で17ヌクレオチド長、最長で18ヌクレオチド長、最長で19ヌクレオチド長、最長で20ヌクレオチド長、最長で21ヌクレオチド長、最長で22ヌクレオチド長、最長で23ヌクレオチド長、最長で24ヌクレオチド長、最長で25ヌクレオチド長、最長で26ヌクレオチド長、最長で27ヌクレオチド長、最長で28ヌクレオチド長、最長で29ヌクレオチド長、最長で30ヌクレオチド長、最長で31ヌクレオチド長、最長で32ヌクレオチド長、最長で33ヌクレオチド長、最長で34ヌクレオチド長、最長で35ヌクレオチド長、最長で36ヌクレオチド長、最長で37ヌクレオチド長、最長で38ヌクレオチド長、最長で39ヌクレオチド長、または最長で40ヌクレオチド長である。

20

【0294】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物および方法において使用されるガイド核酸は、約8ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約10ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約11ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約12ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約13ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約14ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約15ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約16ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約17ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約18ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約19ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約20ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約22ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約24ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約26ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約28ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約30ヌクレオチド長～約40ヌクレオチド長、約8ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約10ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約11ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約12ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約13ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約14ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約15ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約16ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約17ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約18ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約19ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約20ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約22ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約24ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約26ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約28ヌクレオチド長～約30ヌクレオチド長、約8ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約10ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約11ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約12ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約13ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約14ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約15ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、

30

40

50

約16ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約17ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約18ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約19ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約20ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約22ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約24ヌクレオチド長～約25ヌクレオチド長、約8ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約10ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約11ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約12ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約13ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約14ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約15ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約16ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約17ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約18ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約19ヌクレオチド長～約20ヌクレオチド長、約8ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約10ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約11ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約12ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約13ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約14ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約15ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約16ヌクレオチド長～約18ヌクレオチド長、約8ヌクレオチド長～約16ヌクレオチド長、約10ヌクレオチド長～約16ヌクレオチド長、約11ヌクレオチド長～約16ヌクレオチド長、約12ヌクレオチド長～約16ヌクレオチド長、約13ヌクレオチド長～約16ヌクレオチド長、約14ヌクレオチド長～約16ヌクレオチド長、または約15ヌクレオチド長～約16ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、ガイド核酸は、ガイドRNAまたはその一部であってもよい。

10

20

30

40

50

【0295】

本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、本開示の組成物および方法によって、例えば、本明細書に開示された複合体の一部として、遺伝子発現の調節を増強するように改変することができる。本開示の異種エンドヌクレアーゼは、核酸への結合親和性が増加もしくは減少し、核酸への結合特異性が増加もしくは減少し、酵素活性が増加もしくは減少し、かつ／またはヘテロ二量体化ドメインやオリゴマー化ドメインといったその他の因子への結合およびリガンドの誘導が増加もしくは減少するように改変することができる。また、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、その他の活性または特性（例えば、安定性）が変化するように改変することもできる。例えば、本開示の異種エンドヌクレアーゼの1つ以上のヌクレアーゼドメインを、改変、欠失もしくは不活性化することができ、または本開示の異種エンドヌクレアーゼの少なくとも一部を切断して、該異種エンドヌクレアーゼまたはその複合体の所望の機能に必須ではないドメインを除去することができる。さらに、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、異種遺伝子エフェクターを含む本開示の複合体によって遺伝子発現を調節するための異種エンドヌクレアーゼの活性が調節されるように（例えば、増加または減少するように）改変することもできる。

【0296】

例えば、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、異種遺伝子エフェクター（例えば、エピジェネティックな修飾ドメイン、転写活性化ドメイン、および／または転写抑制ドメイン）に連結することができる（例えば、融合することができるか、共有結合を介して連結することができるか、または非共有結合を介して連結することができる）。本開示の異種エンドヌクレアーゼは、本明細書に開示されたオリゴマー化ドメインまたは二量体化ドメイン（例えば、ヘテロ二量体化ドメイン）に連結することができる（例えば、融合することができるか、共有結合を介して連結することができるか、または非共有結合を介して連結することができる）。本開示の異種エンドヌクレアーゼは、安定性を増加または減少させる異種ポリペプチドに連結することができる（例えば、融合することができるか、共有結合を介して連結することができるか、または非共有結合を介して連結することができる）。本開示の異種エンドヌクレアーゼは、該異種エンドヌクレアーゼまたは該異種エンドヌクレアーゼを含む複合体の分解を促すことができる配列に連結することができる（例えば、融合することができるか、共有結合を介して連結することができるか、または非共有結合を介して連結することができる）。

【0297】

本開示の異種エンドヌクレアーゼは、どのような好適な数のパートナーにでも連結することができ（例えば、融合することができ、共有結合を介して連結することができ、または非共有結合を介して連結することができ）、例えば、少なくとも1個のパートナー、少なくとも2個のパートナー、少なくとも3個のパートナー、少なくとも4個のパートナー、少なくとも5個のパートナー、少なくとも6個のパートナー、少なくとも7個のパートナー、または少なくとも8個のパートナーに連結することができる。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、最大で2個のパートナー、最大で3個のパートナー、最大で4個のパートナー、最大で5個のパートナー、最大で6個のパートナー、最大で7個のパートナー、最大で8個のパートナー、または最大で10個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、1～5個のパートナー、1～4個のパートナー、1～3個のパートナー、1～2個のパートナー、2～5個のパートナー、2～4個のパートナー、2～3個のパートナー、3～5個のパートナー、3～4個のパートナー、または4～5個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、1個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、2個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、3個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、4個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、5個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。いくつかの実施形態において、本開示の異種エンドヌクレアーゼは、6個のパートナーに連結される（例えば、融合されるか、共有結合を介して連結されるか、または非共有結合を介して連結される）。

10

20

30

40

50

【0298】

本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、本明細書に開示された1つ以上のパートナーに連結することができる（例えば、共有結合または非共有結合を介して結合させることができる）。この1つ以上のパートナーは、(i) 本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターのいずれか1つと、(ii) 本開示において提供される1つ以上の追加のパートナーとを含んでいてもよい。

【0299】

本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、融合タンパク質であってもよく、例えば、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼと本明細書に開示された1つ以上のパートナーを含む融合タンパク質であってもよい。融合されたドメインは、異種エンドヌクレアーゼのN末端に位置していてもよく、C末端に位置していてもよく、配列内部に位置していてもよい。

【0300】

本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼのパートナー（例えば、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼのヌクレアーゼ活性欠損型バリエーションまたはヌクレアーゼヌル型バリエーションに共有結合または非共有結合を介して連結されたパートナー）は、転写エフェクター（例えば、転写アクチベーターまたは転写リプレッサー）であってもよい。転写エフェクターは、本明細書において提供される細胞に対して異種であってもよい。

【0301】

いくつかの実施形態において、前記転写エフェクターは、エピジェネティックなヒストン修飾因子（またはヒストン修飾因子）であってもよい。場合によっては、エピジェネテ

イックなヒストン修飾因子は、メチル化によりヒストンを調節することができる（例えば、ヒストンメチル化修飾因子、例えば、アミノ酸メチルトランスフェラーゼ（例えば、KRAB）であってもよい）。場合によっては、エピジェネティックなヒストン修飾因子は、アセチル化によりヒストンを調節することができる。場合によっては、エピジェネティックなヒストン修飾因子は、リン酸化によりヒストンを調節することができる。場合によっては、エピジェネティックなヒストン修飾因子は、ADPリボシル化によりヒストンを調節することができる。場合によっては、エピジェネティックなヒストン修飾因子は、グリコシル化によりヒストンを調節することができる。場合によっては、エピジェネティックなヒストン修飾因子は、SUMO化によりヒストンを調節することができる。場合によっては、エピジェネティックなヒストン修飾因子は、ユビキチン化によりヒストンを調節することができる。場合によっては、エピジェネティックなヒストン修飾因子は、例えば、ATP加水分解依存性プロセスなどを介したヒストン構造のリモデリングによって、ヒストンを調節することができる。

10

【0302】

いくつかの実施形態において、前記転写エフェクターは、エピジェネティックな遺伝子修飾因子（または遺伝子修飾因子）であってもよい。場合によって、遺伝子修飾因子は、メチル化により遺伝子を調節することができる（例えば、遺伝子メチル化修飾因子、例えば、DNAメチルトランスフェラーゼ、すなわち、DNMTであってもよい）。場合によっては、遺伝子修飾因子は、アセチル化により遺伝子を調節することができる。

20

【0303】

いくつかの実施形態において、前記転写エフェクターは、関連するヒストンアセチルトランスフェラーゼのファミリーから選択されるものである。ヒストンアセチルトランスフェラーゼの例として、GNATサブファミリー、MYSTサブファミリー、p300/CBPサブファミリー、HAT1サブファミリー、GCN5、PCAF、Tip60、MOZ、MORF、MOF、HBO1、p300、CBP、HAT1、ATF-2、SRC1、およびTAFII250が挙げられるが、これらに限定されない。

【0304】

いくつかの実施形態において、前記転写エフェクターは、エピジェネティックな修飾因子を含んでもよい。いくつかの実施形態において、前記転写エフェクターは、エピジェネティックなヒストン修飾因子（例えば、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンリジンデメチラーゼ、またはDNAメチラーゼ）を含む。エピジェネティックな修飾因子の例として、EZHサブファミリー、非SETサブファミリー、その他のSETサブファミリー、PRDMサブファミリー、SET1サブファミリー、SET2サブファミリー、SUV39サブファミリー、SYMDサブファミリー、ASH1L、EHMT1、EHMT2、EZH1、EZH2、MLL、MLL2、MLL3、MLL4、MLL5、NSD1、NSD2、NSD3、PRDM1、PRDM10、PRDM11、PRDM12、PRDM13、PRDM14、PRDM15、PRDM16、PRDM2、PRDM4、PRDM5、PRDM6、PRDM7、PRDM8、PRDM9、SET1、SET1L、SET2L、SETD2、SETD3、SETD4、SETD5、SETD6、SETD7、SETD8、SETDB1、SETDB2、SETMAR、SUV39H1、SUV39H2、SUV420H1、SUV420H2、SYMD1、SYMD2、SYMD3、SYMD4、およびSYMD5が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0305】

転写を増加させるための融合パートナーとして使用することができるタンパク質（またはその断片）の例として、（例えば、NFκBに由来する）VP16サブドメイン、VP64サブドメイン、VP48サブドメイン、VP160サブドメインおよびp65サブドメイン；EDLの活性化ドメイン；および／または（例えば、植物における活性用の）TAL活性化ドメイン；ならびにSET1A、SET1B、MLL1~5、ASH1、SYMD2、NSD1、JHDM2a/b、UTX、JMJD3、GCN5、PCAF、CBP、p300、TAF1、TIP60/PLIP、MOZMYST3、MORFMYST4、SRC1、ACTR、PI60、CLOCK、Ten-Eleven Translocation (TET) dioxygenase 1 (TET1CD)、TET1、DME、DML1、DML2、ROS1などの転写アクチベーターが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0306】

転写を減少させるための融合パートナーとして使用することができるタンパク質（またはその断片）の例として、Kruppel関連ボックス（KRABまたはSKD）；KOX1抑制ドメイン；Mad mSIN3相互作用ドメイン（SID）；（例えば、植物における抑制用の）ERFリプレッサードメイン（ERD）、SRDX抑制ドメインなど；Pr-SET7/8、SUV4-20H1、RIZ1などのヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ；JMJD2A/JHDM3A、JMJD2B、JMJD2C/GASC1、JMJD2D、JARID1A/RBP2、JARID1B/PLU-1、JARID1C/SMCX、JARID1D/SMCYなどのヒストンリジンデメチラーゼ；HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8、HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9、SIRT1、SIRT2、HDAC11などのヒストンリジンデアセチラーゼ；HhaI DNA m5cメチルトランスフェラーゼ（M.HhaI）、DNAメチルトランスフェラーゼ1（DNMT1）、DNAメチルトランスフェラーゼ3a（DNMT3a）、DNAメチルトランスフェラーゼ3b（DNMT3b）、MET1、DRM3（植物）、ZMET2、CMT1、CMT2（植物）などのDNAメチラーゼ；およびラミンAやラミンBなどの末梢動員因子などの転写リプレッサーが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0307】

本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、どのような形態で提供してもよい。例えば、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、タンパク質の形態で提供することができ、例えば、異種エンドヌクレアーゼ単独の形態、またはリボ核タンパク質としてガイド核酸と複合体を形成させた形態で提供することができる。異種エンドヌクレアーゼは、複合体の形態で提供することができ、例えば、ガイド核酸および／または本開示の1つ以上の異種遺伝子エフェクターと複合体を形成させた形態で提供することができる。また、異種エンドヌクレアーゼは、少なくとも異種エンドヌクレアーゼをコードする核酸の形態で提供することができ、例えば、RNA（例えば、メッセンジャーRNA（mRNA））またはDNAとして提供することができる。少なくとも異種エンドヌクレアーゼをコードする核酸は、特定の細胞または生物において効率的にタンパク質に翻訳するためにコード最適化することができる（例えば、ヒトコドンに最適化することができる）。

20

【0308】

本明細書に開示された少なくとも異種エンドヌクレアーゼをコードする核酸、またはその断片もしくは誘導体は、細胞のゲノムに安定に組み込むことができる。少なくとも異種エンドヌクレアーゼをコードする核酸は、例えば、細胞において構成的に活性なプロモーターや、誘導により活性化されるプロモーターなどの、プロモーターに作動可能に連結することができる。少なくとも異種エンドヌクレアーゼをコードする核酸は、発現コンストラクトにおいてプロモーターに作動可能に連結することができる。発現コンストラクトは、目的の遺伝子またはその他の核酸配列（例えば、少なくとも異種エンドヌクレアーゼ）の発現を誘導することができる核酸コンストラクトを含むことができ、そのような目的の核酸配列を標的細胞に移入することができる。

30

【0309】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼは、シングルガイドRNA（sgRNA）と結合して、例えば、本明細書に開示された異種遺伝子エフェクターと共働することによって、標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）の転写を活性化または抑制することができる。sgRNAは、本明細書において提供される異種エンドヌクレアーゼまたはそのバリエーションを発現する細胞に導入することもできる。場合によっては、そのような細胞は、同じ標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）または標的遺伝子の同じ調節配列を標的とする1種以上のsgRNAを含んでいてもよい。別の場合では、sgRNAは、細胞内の異なる複数の核酸を標的とする（例えば、異なる複数の標的遺伝子、標的遺伝子の異なる複数の調節配列、または同じ標的遺伝子内または標的遺伝子の同じ調節配列内の異なる複数の配列を標的とする）。

40

【0310】

（例えば、欠損型ヌクレアーゼに関して使用される）「酵素的に不活性」とは、ポリヌ

50

クレオチド中の核酸配列に配列特異的に結合することができるが、標的ポリヌクレオチドを切断しなくてもよく、あるいは大幅に低い頻度で標的ポリヌクレオチドを切断するヌクレアーゼを意味する。酵素的に不活性なガイド部分は、酵素的に不活性なドメイン（例えば、酵素的に不活性なヌクレアーゼドメイン）を含んでいてもよい。「酵素的に不活性」は、活性がないことを意味してもよい。「酵素的に不活性」は、実質的に活性がないことを意味してもよい。「酵素的に不活性」は、本質的に活性がないことを意味してもよい。「酵素的に不活性」は、同程度の野生型の活性（例えば、核酸切断活性や、野生型の Cas 活性）と比較して、1%以下、2%以下、3%以下、4%以下、5%以下、6%以下、7%以下、8%以下、9%以下、または10%以下の活性であることを意味してもよい。

【0311】

10

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼの標的核酸は、dsDNAであってもよい。そのような実施形態において、dsDNAに対する標的特異性は、標的dsDNA中のプロトスペーサー（非相補的DNA鎖上のgRNAスペーサーに対応する標的dsDNA中の配列）を標的とするgRNAスペーサーと、非相補的DNA鎖上のプロトスペーサーのすぐ5'側（上流）に位置するプロトスペーサー隣接モチーフ（PAM）と呼ばれる短い配列という2つのパラメーターによって少なくとも部分的に決定される。いくつかの実施形態において、PAMは、5'-TTTG-3'または5'-TTTA-3'である。いくつかの実施形態において、PAMは、5'-TTTG-3'である。いくつかの実施形態において、PAMは、5'-TTTA-3'である。

【0312】

20

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼの標的核酸は、RNAであってもよい。そのような実施形態において、RNAに対する標的特異性は、標的RNA中のプロトスペーサー様配列（gRNAスペーサーに相補的な標的RNA中の配列）を標的とするgRNAスペーサーによって少なくとも部分的に決定され、プロトスペーサー様配列のすぐ5'側（上流）に位置する配列には依存しない。いくつかの実施形態において、異種エンドヌクレアーゼは、さらにdsDNA分子を標的とすることができ、gRNAスペーサーは、5'-TTTG-3'および5'-TTTA-3'から選択されるPAMを有する標的dsDNA分子中のプロトスペーサーを標的とするように選択される。別の実施形態において、異種エンドヌクレアーゼは、dsDNA分子を標的とせず、gRNAスペーサーは、5'-TTTG-3'および5'-TTTA-3'から選択されるPAMを有さないdsDNA分子中のプロトスペーサーを標的とするように選択される。

【0313】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼを含む異種ポリペプチド（例えば、および／または異種ポリペプチドを含む複合体）は、標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）の発現および／または活性を調節することができる。いくつかの実施形態において、異種ポリペプチドおよび／またはその複合体は、核酸（例えば、遺伝子および／または遺伝子産物）の配列を編集することができる。異種エンドヌクレアーゼのヌクレアーゼ活性型バリエーションは、標的ポリヌクレオチドにおいて二本鎖切断または一本鎖切断を導入することによって、核酸配列を編集することができる。

40

【0314】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼを含む異種ポリペプチド（例えば、および／または異種ポリペプチドを含む複合体）は、DNAなどの標的ポリヌクレオチドに二本鎖切断を導入することができる。DNAに二本鎖切断が導入されることによって、DNA切断が修復されて、遺伝子改変（例えば、核酸の編集）を導入することが可能となる。いくつかの実施形態において、ヌクレアーゼによって、部位特異的な一本鎖DNA切断すなわちニックが誘導されて、相同組換え修復が起こる。

【0315】

DNAに二本鎖切断が導入されることによって、DNA切断が修復されて、遺伝子改変（

50

例えば、核酸の編集）を導入することが可能となる。DNAの切断修復は、非相同末端結合（NHEJ）または相同組換え修復（HDR）によって起こることがある。相同組換え修復では、標的DNA部位を挟む相同アームを含むドナーDNA修復鋳型または鋳型ポリヌクレオチドを提供することができる。

【0316】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼを含む異種ポリペプチド（例えば、および／または異種ポリペプチドを含む複合体）は、DNAなどの標的ポリヌクレオチドに二本鎖切断を導入しない。異種ポリペプチドまたは該異種ポリペプチドを含む複合体（例えば、異種エンドヌクレアーゼのヌクレアーゼ活性欠損型バリエーションとガイドRNAを含む複合体）が核酸を切断することなく、標的ポリヌクレオチドに結合することによって、標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）の発現を十分に調節（例えば、増強または抑制）することができる。

10

【0317】

標的遺伝子

【0318】

本開示は、1つ以上の標的遺伝子の発現を調節するための組成物、方法およびシステムを提供する。標的遺伝子は、1つ以上の異種標的遺伝子であってもよい。標的遺伝子は、1つ以上の内因性標的遺伝子であってもよく、例えば、（i）疾患を引き起こすアレル（例えば、変異アレル）、および／または（ii）疾患を引き起こさないアレル（例えば、野生型アレル）であってもよい。例えば、本明細書において、（例えば、細胞において）標的遺伝子の活性レベルまたは発現量を調節することができる（例えば、増加または減少させることができる）本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼを含む1つ以上の異種ポリペプチドと、ガイド部分とを含む複合体が開示される。

20

【0319】

いくつかの実施形態において、標的遺伝子またはその調節配列は、細胞に対して内因性であり、例えば、細胞のゲノム内に存在し、または対象に対して内因性であり、例えば、対象のゲノム内に存在する。いくつかの実施形態において、標的遺伝子またはその調節配列は、組換えられたレポーターシステムの一部ではない。

【0320】

いくつかの実施形態において、標的遺伝子は、宿主対象に対して外因性であり、例えば、遺伝子治療および／または細胞療法などの治療的介入の結果として、病原体を標的とする遺伝子または外来遺伝子が発現される。いくつかの実施形態において、標的遺伝子は、外因性のレポーター遺伝子である。いくつかの実施形態において、標的遺伝子は、外因性の合成遺伝子である。

30

【0321】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、（例えば、組換え遺伝子エフェクターと異種ポリペプチドを含む複合体を細胞または細胞集団に導入することによって）標的遺伝子の発現を調節することができる（例えば、増加または減少させることができる）。いくつかの実施形態において、発現量は、RNAの発現量であり、例えば、RNAseq、qPCR、マイクロアレイ、遺伝子アレイ、FISHなどによって測定することができる。いくつかの実施形態において、発現量は、タンパク質の発現量であり、例えば、ウエスタンブロット、ELISA、多重免疫アッセイ、質量分析、NMR、プロテオミクス、フローサイトメトリー、マスサイトメトリーなどによって測定することができる。

40

【0322】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、（例えば、組換え遺伝子エフェクターと異種ポリペプチドを含む複合体を細胞または細胞集団に導入することによって）標的遺伝子の発現を調節することができ（例えば、増加または減少させることができ）、その調節の程度は、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、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

50

約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍、少なくとも約10倍、少なくとも約11倍、少なくとも約12倍、少なくとも約13倍、少なくとも約14倍、少なくとも約15倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約40倍、少なくとも約50倍、少なくとも約60倍、少なくとも約70倍、少なくとも約80倍、少なくとも約90倍、少なくとも約100倍、少なくとも約150倍、少なくとも約200倍、少なくとも約250倍、少なくとも約300倍、少なくとも約350倍、少なくとも約400倍、少なくとも約500倍、少なくとも約600倍、少なくとも約700倍、少なくとも約800倍、少なくとも約900倍、少なくとも約1000倍、少なくとも約1500倍、少なくとも約2000倍、または少なくとも約3000倍であってもよい。

10

【0323】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、（例えば、組換え遺伝子エフェクターと異種ポリペプチドを含む複合体を細胞または細胞集団に導入することによって）標的遺伝子の発現を調節することができ（例えば、増加または減少させることができ）、その調節の程度は、最大で約50%、最大で約60%、最大で約70%、最大で約80%、最大で約90%、最大で約2倍、最大で約3倍、最大で約4倍、最大で約5倍、最大で約6倍、最大で約7倍、最大で約8倍、最大で約9倍、最大で約10倍、最大で約11倍、最大で約12倍、最大で約13倍、最大で約14倍、最大で約15倍、最大で約20倍、最大で約30倍、最大で約40倍、最大で約50倍、最大で約60倍、最大で約70倍、最大で約80倍、最大で約90倍、最大で約100倍、最大で約150倍、最大で約200倍、最大で約250倍、最大で約300倍、最大で約350倍、最大で約400倍、最大で約500倍、最大で約600倍、最大で約700倍、最大で約800倍、最大で約900倍、最大で約1000倍、最大で約1500倍、最大で約2000倍、最大で約3000倍、最大で約5000倍、または最大で約10000倍であってもよい。

20

【0324】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、（例えば、組換え遺伝子エフェクターと異種ポリペプチドを含む複合体を細胞または細胞集団に導入することによって）標的遺伝子の発現を調節することができ（例えば、増加または減少させることができ）、その調節の程度は、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約11倍、約12倍、約13倍、約14倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約150倍、約200倍、約250倍、約300倍、約350倍、約400倍、約500倍、約600倍、約700倍、約800倍、約900倍、約1000倍、約1500倍、約2000倍、約3000倍、約5000倍、または約10000倍であってもよい。

30

【0325】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、（例えば、組換え遺伝子エフェクターと異種ポリペプチドを含む複合体を細胞または細胞集団に導入することによって）標的遺伝子の発現を、検出限界未満から検出可能なレベルにまで調節する（例えば、増加または減少させる）ことができる。

40

【0326】

いくつかの実施形態において、発現の変化の程度は、本開示のシステム（例えば、組換え遺伝子エフェクターと異種ポリペプチドを含む複合体）を細胞または細胞集団に導入する前と比較した相対的なものである。いくつかの実施形態において、発現の変化の程度は、本開示のシステムで処理していない対応する対照細胞または対照細胞集団と比較した相対的なものである。いくつかの実施形態において、発現の変化の程度は、本開示の別のシステムで処理を行った対応する対照細胞または対照細胞集団と比較した相対的なものである。

【0327】

50

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、（例えば、本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼを含む異種ポリペプチドと組換え遺伝子エフェクターを含む複合体を細胞または細胞集団に導入することによって）標的遺伝子の活性レベルを調節することができる（例えば、増加または減少させることができる）。活性レベルは、目的の標的遺伝子の機能特性に応じて、該標的遺伝子に適した機能アッセイによって測定することができる。例えば、ミトジェンである標的遺伝子の活性レベルは、細胞の増殖を測定することによって測定することができ；アポトーシスを誘導する標的遺伝子の活性レベルは、アネキシンVアッセイまたはその他の適切な細胞死アッセイによって測定することができ；抗炎症性サイトカインの活性レベルは、LPS誘導性サイトカイン放出アッセイによって測定することができる。

10

【0328】

場合によっては、本開示のシステムおよび方法は、別の組成物および方法（例えば、RNAiを介した抑制、例えば、siRNAを用いた抑制）によって達成可能な持続時間よりも長い持続時間で標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）の発現量および／または活性レベルの変化を誘導することができる。いくつかの実施形態において、一過性調節と比較して、遺伝子発現の持続的な調節（例えば、耐久性のある遺伝子活性化または耐久性のある遺伝子抑制）は有利である。

【0329】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、一定時間にわたって、標的遺伝子の発現量および／または活性レベルを調節する（例えば、増加または減少させる）ことができ、その調節の持続時間は、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、少なくとも約6時間、少なくとも約7時間、少なくとも約8時間、少なくとも約9時間、少なくとも約10時間、少なくとも約12時間、少なくとも約14時間、少なくとも約18時間、少なくとも約20時間、少なくとも約1日、少なくとも約2日間、少なくとも約3日間、少なくとも約4日間、少なくとも約5日間、少なくとも約6日間、少なくとも約7日間、少なくとも約8日間、少なくとも約9日間、少なくとも約10日間、少なくとも約14日間、少なくとも約21日間、少なくとも約28日間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、少なくとも約12週間、少なくとも約14週間、少なくとも約18週間、少なくとも約20週間、少なくとも約26週間、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約12ヶ月またはそれ以上の期間であってもよい。

20

30

【0330】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、一定時間にわたって、特定の閾値を上回るように標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）の発現量および／または活性レベルを調節することができ（例えば、増加または減少させることができ）、その調節の持続時間は、最長で約1時間、最長で約2時間、最長で約3時間、最長で約4時間、最長で約5時間、最長で約6時間、最長で約7時間、最長で約8時間、最長で約9時間、最長で約10時間、最長で約12時間、最長で約14時間、最長で約18時間、最長で約20時間、最長で約1日、最長で約2日間、最長で約3日間、最長で約4日間、最長で約5日間、最長で約6日間、最長で約7日間、最長で約8日間、最長で約9日間、最長で約10日間、最長で約14日間、最長で約21日間、最長で約28日間、最長で約5週間、最長で約6週間、最長で約7週間、最長で約8週間、最長で約9週間、最長で約10週間、最長で約12週間、最長で約14週間、最長で約18週間、最長で約20週間、最長で約26週間、最長で約5ヶ月、最長で約6ヶ月、最長で約9ヶ月、最長で約12ヶ月、またはそれ以上の期間であってもよい。

40

【0331】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたシステムおよび方法は、一定時間にわたって、特定の閾値を上回るように標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）の発現量および／または活性レベルを調節する（例えば、増加または減少させる）ことができ、

50

その調節の持続時間は、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約12時間、約14時間、約18時間、約20時間、約1日、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約14日間、約21日間、約28日間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約12週間、約14週間、約18週間、約20週間、約26週間、約5ヶ月、約6ヶ月、約9ヶ月、または約12ヶ月であってもよい。

【0332】

いくつかの実施形態において、標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）は、疾患を引き起こすアレル、例えば、野生型アレルの変異型バリエーションであってもよい。この疾患は遺伝子疾患（例えば、遺伝性疾患）であってもよい。遺伝子疾患の例として、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）、血友病、嚢胞性線維症、ハンチントン舞蹈病、家族性高コレステロール血症（LDL受容体欠損症）、肝芽腫、ウイルソン病、先天性肝ポルフィリン症、遺伝性肝代謝障害、レッシュ・ナイハン症候群、鎌状赤血球貧血、サラセミア、色素性乾皮症、ファンコーニ貧血、網膜色素変性症、毛細血管拡張性運動失調症、ブルーム症候群、網膜芽細胞腫およびテイス・サックス病が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、標的遺伝子は、タンパク質をコードする遺伝子であってもよい。場合によっては、標的遺伝子は、本明細書において提供される目的のタンパク質をコードする遺伝子の発現に影響を及ぼすことができる遺伝子調節配列（例えば、プロモーター、エンハンサー、リプレッサー、サイレンサー、インスレーター、シス調節因子、トランス調節因子、エピジェネティック修飾部位（例えば、DNAメチル化部位）など）であってもよい。例えば、標的遺伝子の調節配列は、標的遺伝子産物をコードする転写単位またはオープンリーディングフレームの物理的に外側に配置することができる。

【0333】

いくつかの実施形態において、標的遺伝子の調節配列は、対象または宿主細胞に対して外因性のヌクレオチド配列を含んでいない。いくつかの実施形態において、標的遺伝子の調節配列は、組換えられたヌクレオチド配列、人工的に作製されたヌクレオチド配列、または導入されたヌクレオチド配列を含んでいない。

【0334】

いくつかの実施形態において、標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）は、疾患または病態において過剰発現または低発現する遺伝子である。いくつかの実施形態において、標的遺伝子は、遺伝性の遺伝子疾患において過剰発現または低発現する遺伝子である。

【0335】

いくつかの実施形態において、標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）は、がんにおいて過剰発現または低発現する遺伝子であり、前記がんとして、例えば、急性白血病、星状細胞腫、胆道がん（胆管癌）、骨がん、乳がん、脳幹部神経膠腫、細気管支肺胞細胞肺癌、副腎がん、肛門部がん、膀胱がん、内分泌系がん、食道がん、頭頸部がん、腎臓がん、上皮小体がん、陰茎がん、胸膜／腹膜がん、唾液腺がん、小腸がん、甲状腺がん、尿管がん、尿道がん、子宮頸部癌、子宮内膜癌、卵管癌、腎盂癌、膈癌、外陰癌、子宮頸がん、慢性白血病、大腸がん、結腸直腸がん、皮膚黒色腫、上衣腫、類上皮腫、ユーイング肉腫、胃がん、膠芽腫、多形膠芽腫、グリオーマ、血液悪性腫瘍、肝細胞（肝臓）癌、ヘパトーマ、ホジキン病、眼内黒色腫、カボジ肉腫、肺がん、リンパ腫、髄芽腫、悪性黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、筋肉がん、中枢神経系（CNS）新生物、神経細胞がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、小児悪性腫瘍、下垂体腺腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、軟組織肉腫、神経鞘腫、皮膚がん、脊髄軸腫瘍、扁平上皮細胞癌、胃がん、滑膜肉腫、睾丸がん、子宮がん、および腫瘍、ならびにそれらの転移および前記がんの難治性型、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【0336】

本明細書に開示された標的遺伝子または目的のタンパク質をコードする遺伝子の非限定的な例は、以下の表1に示している。

表

10

20

30

40

50

表 1：標的遺伝子（例えば、目的のタンパク質をコードする標的遺伝子）の例の一覧
目的の標的遺伝子／タンパク質の一覧

A1BG, CCND3, FAM163A, KCNK10, NRG4, REM1, TECTB, A1CF, CCNDBP1, FAM163B, KCNK12, NRGN, REM2, TEDDM1, A2M, CCNE1, FAM166A, KCNK13, NRIP1, REN, TEF, A2ML1, CCNE2, FAM166B, KCNK15, NRIP2, RENBP, TEFM, A3GALT2, CCNF, FAM167A, KCNK16, NRIP3, REP15, TEK, A4GALT, CCNG1, FAM167B, KCNK17, NRK, REPIN1, TEKT1, A4GNT, CCNG2, FAM168A, KCNK18, NRL, REPS1, TEKT2, AAAS, CCNH, FAM168B, KCNK2, NRM, REPS2, TEKT3, AACS, CCNI, FAM169A, KCNK3, NRN1, RER1, TEKT4, AADAC, CCNI2, FAM169B, KCNK4, NRN1L, RERE, TEKT5, AADACL2, CCNJ, FAM170A, KCNK5, NRP1, RERG, Telo2, AADACL3, CCNJL, FAM170B, KCNK6, NRP2, RERGL, TEN1, AADACL4, CCNK, FAM171A1, KCNK7, NRROS, RESP18, TENC1, AADAT, CCNL1, FAM171A2, KCNK9, NRSN1, REST, TENM1, AAD1, CCNL2, FAM171B, KCNMA1, NRSN2, RET, TENM2, AAGAB, CCNO, FAM172A, KCNMB1, NRTN, RETN, TENM3, AAK1, CCNT1, FAM173A, KCNMB2, NRXN1, RETNLB, TENM4, AAMDC, CCNT2, FAM173B, KCNMB3, NRXN2, RETSAT, TEP1, AAMP, CCNY, FAM174A, KCNMB4, NRXN3, REV1, TEPP, AANAT, CCNYL1, FAM174B, KCNN1, NSA2, REV3L, TERF1, AAR2, CCP110, FAM175A, KCNN2, NSD1, REXO1, TERF2, AARD, CCPG1, FAM175B, KCNN3, NSDHL, REXO2, TERF2IP, AARS, CCR1, FAM177A1, KCNN4, NSF, REXO4, TERT, AARS2, CCR10, FAM177B, KCNQ1, NSFL1C, RFC1, TES, AARSD1, CCR2, FAM178A, KCNQ2, NSG1, RFC2, TESC, AASDH, CCR3, FAM178B, KCNQ3, NSL1, RFC3, TESK1, AASDHPPT, CCR4, FAM179A, KCNQ4, NSMAF, RFC4, TESK2, AASS, CCR5, FAM179B, KCNQ5, NSMCE1, RFC5, TESPA1, AATF, CCR6, FAM180A, KCNRG, NSMCE2, RFESD, TET1, AATK, CCR7, FAM180B, KCNS1, NSMCE4A, RFFL, TET2, ABAT, CCR8, FAM181A, KCNS2, NSMF, RFK, TET3, ABCA1, CCR9, FAM181B, KCNS3, NSRP1, RFNG, TEX10, ABCA10, CCRL2, FAM183A, KCNT1, NSUN2, RFPL1, TEX101, ABCA12, CCRN4L, FAM184A, KCNT2, NSUN3, RFPL2, TEX11, ABCA13, CCS, FAM184B, KCNU1, NSUN4, RFPL3, TEX12, ABCA2, CCSAP, FAM185A, KCNV1, NSUN5, RFPL4A, TEX13A, ABCA3, CCSER1, FAM186A, KCNV2, NSUN6, RFPL4AL1, TEX13B, ABCA4, CCSER2, FAM186B, KCP, NSUN7, RFPL4B, TEX14, ABCA5, CCT2, FAM187B, KCTD1, NT5C, RFT1, TEX15, ABCA6, CCT3, FAM188A, KCTD10, NT5C1A, RFTN1, TEX19, ABCA7, CCT4, FAM188B, KCTD11, NT5C1B, RFTN2, TEX2, ABCA8, CCT5, FAM189A1, KCTD12, NT5C1B-RDH14, RFWD2, TEX22, ABCA9, CCT6A, FAM189A2, KCTD13, NT5C2, RFWD3, TEX26, ABCB1, CCT6B, FAM189B, KCTD14, NT5C3A, RFX1, TEX261, ABCB10, CCT7, FAM192A, KCTD15, NT5C3B, RFX2, TEX264, ABCB11, CCT8, FAM193A, KCTD16, NT5DC1, RFX3, TEX28, ABCB4, CCT8L2, FAM193B, KCTD17, NT5DC2, RFX4, TEX29, ABCB5, CCZ1, FAM194A, KCTD18, NT5DC3, RFX5, TEX30, ABCB6, CCZ1B, FAM194B, KCTD19, NT5E, RFX6, TEX33, ABCB7, CD101, FAM195A, KCTD2, NT5M, RFX7, TEX35, ABCB8, CD109, FAM195B, KCTD20, NTAN1, RFX8, TEX36, ABCB9, CD14, FAM196A, KCTD21, NTF3, RFXANK, TEX37, ABCC1, CD151, FAM196B, KCTD3, NTF4, RFXAP, TEX38, ABCC10, CD160, FAM198A, KCTD4, NTHL1, RGAG1, TEX40, ABCC11, CD163, FAM198B, KCTD5, NTM, RGAG4, TEX9, ABCC12, CD163L1, FAM199X, KCTD6, NTMT1, RGCC, TF, ABCC2, CD164, FAM19A1, KCTD7, NTN1, RGL1, TFAM, ABCC3, CD164L2, FAM19A2, KCTD8, NTN3, RGL2, TFAP2A, ABC4, CD177, FAM19A3, KCTD9, NTN4, RGL3, TFAP2B, ABCC5, CD180, FAM19A4, KDELC1, NTN5, RGL4, TFAP2C, ABCC6, CD19, FAM19A5, KDELC2,

10

20

30

40

50

NTNG1, RGMA, TFAP2D, ABCC8, CD1A, FAM200A, KDEL1, NTNG2, RGMB, TFAP2E, ABCC9, CD1B, FAM203A, KDEL2, NTPCR, RGN, TFAP4, ABCD1, CD1C, FAM203B, KDEL3, NTRK1, RGP1, TFB1M, ABCD2, CD1D, FAM204A, KDM1A, NTRK2, RGPD1, TFB2M, ABCD3, CD1E, FAM205A, KDM1B, NTRK3, RGPD2, TFCP2, ABCD4, CD2, FAM206A, KDM2A, NTS, RGPD3, TFCP2L1, ABCE1, CD200, FAM207A, KDM2B, NTSR1, RGPD4, TFDP1, ABCF1, CD200R1, FAM208A, KDM3A, NTSR2, RGPD5, TFDP2, ABCF2, CD200R1L, FAM208B, KDM3B, NUA1, RGPD6, TFDP3, ABCF3, CD207, FAM209A, KDM4A, NUA2, RGPD8, TFE3, ABCG1, CD209, FAM209B, KDM4B, NUB1, RGR, TFE3, ABCG2, CD22, FAM20A, KDM4C, NUBP1, RGS1, TFEC, ABCG4, CD226, FAM20B, KDM4D, NUBP2, RGS10, TFF1, ABCG5, CD24, FAM20C, KDM4E, NUBP1, RGS11, TFF2, ABCG8, CD244, FAM210A, KDM5A, NUCB1, RGS12, TFF3, ABHD1, CD247, FAM210B, KDM5B, NUCB2, RGS13, TFG, ABHD10, CD248, FAM211A, KDM5C, NUCKS1, RGS14, TFIP11, ABHD11, CD27, FAM211B, KDM5D, NUDC, RGS16, TFPI, ABHD12, CD274, FAM212A, KDM6A, NUDCD1, RGS17, TFPI2, ABHD12B, CD276, FAM212B, KDM6B, NUDCD2, RGS18, TFPT, ABHD13, CD28, FAM213A, KDM8, NUDCD3, RGS19, TFR2, ABHD14A, CD2AP, FAM213B, KDR, NUDT1, RGS2, TFRC, ABHD14B, CD2BP2, FAM214A, KDSR, NUDT10, RGS20, TG, ABHD15, CD300A, FAM214B, KEAP1, NUDT11, RGS21, TGDS, ABHD16A, CD300C, FAM216A, KEL, NUDT12, RGS22, TGFA, ABHD16B, CD300E, FAM216B, KERA, NUDT13, RGS3, TGFB1, ABHD17A, CD300LB, FAM217A, KHDC1, NUDT14, RGS4, TGFB1I1, ABHD17B, CD300LD, FAM217B, KHDC1L, NUDT15, RGS5, TGFB2, ABHD17C, CD300LF, FAM218A, KHDC3L, NUDT16, RGS6, TGFB3, ABHD2, CD300LG, FAM219A, KHDRBS1, NUDT16L1, RGS7, TGFB1, ABHD3, CD302, FAM219B, KHDRBS2, NUDT17, RGS7BP, TGFB1, ABHD4, CD320, FAM21A, KHDRBS3, NUDT18, RGS8, TGFB2, ABHD5, CD33, FAM21B, KHK, NUDT19, RGS9, TGFB3, ABHD6, CD34, FAM21C, KHNYN, NUDT2, RGS9BP, TGFB3L, ABHD8, CD36, FAM220A, KHSRP, NUDT21, RGS11, TGFB1P1, ABI1, CD37, FAM221A, KIAA0020, NUDT22, RHAG, TGIF1, ABI2, CD38, FAM221B, KIAA0040, NUDT3, RHBDD1, TGIF2, ABI3, CD3D, FAM222A, KIAA0100, NUDT4, RHBDD2, TGIF2-C20orf24, ABI3BP, CD3E, FAM222B, KIAA0101, NUDT5, RHBDD3, TGIF2LX, ABL1, CD3EAP, FAM227A, KIAA0141, NUDT6, RHBDF1, TGIF2LY, ABL2, CD3G, FAM227B, KIAA0195, NUDT7, RHBDF2, TGM1, ABLIM1, CD4, FAM228A, KIAA0196, NUDT8, RHBDL1, TGM2, ABLIM2, CD40, FAM228B, KIAA0226, NUDT9, RHBDL2, TGM3, ABLIM3, CD40LG, FAM229A, KIAA0226L, NUF2, RHBDL3, TGM4, ABO, CD44, FAM229B, KIAA0232, NUFIP1, RHBG, TGM5, ABR, CD46, FAM230A, KIAA0247, NUFIP2, RHCE, TGM6, ABRA, CD47, FAM24A, KIAA0319, NUGGC, RHCG, TGM7, ABRA1, CD48, FAM24B, KIAA0319L, NUMA1, RHD, TGOLN2, ABT1, CD5, FAM25A, KIAA0355, NUMB, RHEB, TGS1, ABTB1, CD52, FAM25C, KIAA0368, NUMB1, RHEB1, TH, ABTB2, CD53, FAM25G, KIAA0391, NUP107, RHNO1, THADA, ACAA1, CD55, FAM26D, KIAA0408, NUP133, RHO, THAP1, ACAA2, CD58, FAM26E, KIAA0430, NUP153, RHOA, THAP10, ACACA, CD59, FAM26F, KIAA0513, NUP155, RHOB, THAP11, ACACB, CD5L, FAM32A, KIAA0556, NUP160, RHOB1, THAP2, ACAD10, CD6, FAM35A, KIAA0586, NUP188, RHOB2, THAP3, ACAD11, CD63, FAM3A, KIAA0753, NUP205, RHOB3, THAP4, ACAD8, CD68, FAM3B, KIAA0754, NUP210, RHOC, THAP5, ACAD9, CD69, FAM3C, KIAA0825, NUP210L, RHOD, THAP6, ACADL, CD7, FAM3D, KIAA0895, NUP214, RHOF, THAP7, ACADM, CD70, FAM43A, KIAA0

895L, NUP35, RHOG, THAP8, ACADS, CD72, FAM43B, KIAA0907, NUP37, RHOH, THAP9, ACADSB, CD74, FAM45A, KIAA0922, NUP43, RHOJ, THBD, ACADVL, CD79A, FAM46A, KIAA0930, NUP50, RHOQ, THBS1, ACAN, CD79B, FAM46B, KIAA0947, NUP54, RHOT1, THBS2, ACAP1, CD80, FAM46C, KIAA1009, NUP62, RHOT2, THBS3, ACAP2, CD81, FAM46D, KIAA1024, NUP62CL, RHOV, THBS4, ACAP3, CD82, FAM47A, KIAA1024L, NUP85, RHOV, THEG, ACAT1, CD83, FAM47B, KIAA1033, NUP88, RHOXF1, THEG5, ACAT2, CD84, FAM47C, KIAA1045, NUP93, RHOXF2, THEGL, ACBD3, CD86, FAM47E, KIAA1107, NUP98, RHOXF2B, THEM4, ACBD4, CD8A, FAM47E-STBD1, KIAA1109, NUPL1, RHPN1, THEM5, ACBD5, CD8B, FAM49A, KIAA1143, NUPL2, RHPN2, THEM6, ACBD6, CD9, FAM49B, KIAA1147, NUPR1, RIBC1, THEMIS, ACBD7, CD93, FAM50A, KIAA1161, NUPR1L, RIBC2, THEMIS2, ACCS, CD96, FAM50B, KIAA1191, NUS1, RIC3, THG1L, ACCSL, CD97, FAM53A, KIAA1199, NUSAP1, RIC8A, THNSL1, ACD, CD99, FAM53B, KIAA1210, NUTF2, RIC8B, THNSL2, ACE, CD99L2, FAM53C, KIAA1211, NUTM1, RICTOR, THOC1, ACE2, CDA, FAM57A, KIAA1211L, NUTM2A, RIF1, THOC2, ACER1, CDADC1, FAM57B, KIAA1217, NUTM2B, RIIAD1, THOC3, ACER2, CDAN1, FAM58A, KIAA1239, NUTM2F, RILP, THOC5, ACER3, CDC123, FAM60A, KIAA1244, NUTM2G, RILPL1, THOC6, ACHE, CDC14A, FAM63A, KIAA1257, NVL, RILPL2, THOC7, ACIN1, CDC14B, FAM63B, KIAA1279, NWD1, RIMBP2, THOP1, ACKR1, CDC16, FAM64A, KIAA1324, NXF1, RIMBP3, THPO, ACKR2, CDC20, FAM65A, KIAA1324L, NXF2, RIMBP3B, THRA, ACKR3, CDC20B, FAM65B, KIAA1328, NXF2B, RIMBP3C, THRAP3, ACKR4, CDC23, FAM65C, KIAA1377, NXF3, RIMKLA, THRB, ACLY, CDC25A, FAM69A, KIAA1407, NXF5, RIMKLB, THRSP, ACMSD, CDC25B, FAM69B, KIAA1429, NXN, RIMS1, THSD1, ACN9, CDC25C, FAM69C, KIAA1430, NXNL1, RIMS2, THSD4, ACO1, CDC26, FAM71A, KIAA1432, NXNL2, RIMS3, THSD7A, ACO2, CDC27, FAM71B, KIAA1456, NXPE1, RIMS4, THSD7B, ACOT1, CDC34, FAM71C, KIAA1462, NXPE2, RIN1, THTPA, ACOT11, CDC37, FAM71D, KIAA1467, NXPE3, RIN2, THUMPD1, ACOT12, CDC37L1, FAM71E1, KIAA1468, NXPE4, RIN3, THUMPD2, ACOT13, CDC40, FAM71E2, KIAA1522, NXPH1, RING1, THUMPD3, ACOT2, CDC42, FAM71F1, KIAA1524, NXPH2, RINL, THY1, ACOT4, CDC42BPA, FAM71F2, KIAA1549, NXPH3, RINT1, THYN1, ACOT6, CDC42BPB, FAM72A, KIAA1549L, NXPH4, RIOK1, TIA1, ACOT7, CDC42BPG, FAM72B, KIAA1551, NXT1, RIOK2, TIAF1, ACOT8, CDC42EP1, FAM72D, KIAA1586, NXT2, RIOK3, TIAL1, ACOT9, CDC42EP2, FAM73A, KIAA1598, NYAP1, RIPK1, TIAM1, ACOX1, CDC42EP3, FAM73B, KIAA1614, NYAP2, RIPK2, TIAM2, ACOX2, CDC42EP4, FAM76A, KIAA1644, NYNRIN, RIPK3, TICAM1, ACOX3, CDC42EP5, FAM76B, KIAA1671, NYX, RIPK4, TICAM2, ACOXL, CDC42SE1, FAM78A, KIAA1683, OAF, RIPPLY1, TICRR, ACP1, CDC42SE2, FAM78B, KIAA1715, OARD1, RIPPLY2, TIE1, ACP2, CDC45, FAM81A, KIAA1731, OAS1, RIPPLY3, TIFA, ACP5, CDC5L, FAM81B, KIAA1737, OAS2, RIT1, TIFAB, ACP6, CDC6, FAM83A, KIAA1751, OAS3, RIT2, TIGD2, ACPL2, CDC7, FAM83B, KIAA1755, OASL, RLBP1, TIGD3, ACPP, CDC73, FAM83C, KIAA1804, OAT, RLF, TIGD4, ACPT, CDCA2, FAM83D, KIAA1841, OAZ1, RLIM, TIGD5, ACR, CDCA3, FAM83E, KIAA1919, OAZ2, RLN1, TIGD6, ACRBP, CDCA4, FAM83F, KIAA1958, OAZ3, RLN2, TIGD7, ACRC, CDCA5, FAM83G, KIAA1984, OBFC1, RLN3, TIGIT, ACRV1, CDCA7, FAM83H, KIAA2013, OBP2A, RLTPR, TIMD4, ACSBG1, CDCA7L, FAM84A, KIAA2018, OBP2B, RMDN1, TIMELESS, ACSBG2, CDCA8, FAM84B, KIA

10

20

30

40

50

A2022, OBSCN, RMDN2, TIMM10, ACSF2, CDCP1, FAM86A, KIAA2026, OBL1, RMDN3, TIMM10B, ACSF3, CDCP2, FAM86B1, KIDINS220, OC90, RMI1, TIMM13, ACSL1, CDH1, FAM86B2, KIF11, OCA2, RMI2, TIMM17A, ACSL3, CDH10, FAM86C1, KIF12, OCEL1, RMND1, TIMM17B, ACSL4, CDH11, FAM86KP, KIF13A, OCIAD1, RMND5A, TIMM21, ACSL5, CDH12, FAM89A, KIF13B, OCIAD2, RMND5B, TIMM22, ACSL6, CDH13, FAM89B, KIF14, OCLM, RNASE1, TIMM23, ACSM1, CDH15, FAM8A1, KIF15, OCLN, RNASE10, TIMM23B, ACSM2A, CDH16, FAM90A1, KIF16B, OCM, RNASE11, TIMM44, ACSM2B, CDH17, FAM91A1, KIF17, OCM2, RNASE12, TIMM50, ACSM3, CDH18, FAM92A1, KIF18A, OCRL, RNASE13, TIMM8A, ACSM4, CDH19, FAM92B, KIF18B, OCSTAMP, RNASE2, TIMM8B, ACSM5, CDH2, FAM96A, KIF19, ODAM, RNASE3, TIMM9, ACSS1, CDH20, FAM96B, KIF1A, ODC1, RNASE4, TIMMDC1, ACSS2, CDH22, FAM98A, KIF1B, ODF1, RNASE6, TIMP1, ACSS3, CDH23, FAM98B, KIF1C, ODF2, RNASE7, TIMP2, ACTA1, CDH24, FAM98C, KIF20A, ODF2L, RNASE8, TIMP3, ACTA2, CDH26, FAM9A, KIF20B, ODF3, RNASE9, TIMP4, ACTB, CDH3, FAM9B, KIF21A, ODF3B, RNASEH1, TINAG, ACTBL2, CDH4, FAM9C, KIF21B, ODF3L1, RNASEH2A, TINAGL1, ACTC1, CDH5, FAN1, KIF22, ODF3L2, RNASEH2B, TINF2, ACTG1, CDH6, FANCA, KIF23, ODF4, RNASEH2C, TIPARP, ACTG2, CDH7, FANCB, KIF24, OFCC1, RNASEK, TIPIN, ACTL10, CDH8, FANCC, KIF25, OFD1, RNASEL, TIPRL, ACTL6A, CDH9, FANCD2, KIF26A, OGDH, RNASET2, TIRAP, ACTL6B, CDHR1, FANCD2OS, KIF26B, OGDHL, RND1, TJAP1, ACTL7A, CDHR2, FANCE, KIF27, OGFOD1, RND2, TJP1, ACTL7B, CDHR3, FANCF, KIF28P, OGFOD2, RND3, TJP2, ACTL8, CDHR4, FANG, KIF2A, OGFOD3, RNF10, TJP3, ACTL9, CDHR5, FANCI, KIF2B, OGFR, RNF103, TK1, ACTN1, CDIP1, FANCL, KIF2C, OGFR1, RNF103-CHMP3, TK2, ACTN2, CDIPT, FANCM, KIF3A, OGG1, RNF11, TKT, ACTN3, CDK1, FANK1, KIF3B, OGN, RNF111, TKTL1, ACTN4, CDK10, FAP, KIF3C, OGT, RNF112, TKTL2, ACTR10, CDK11A, FAR1, KIF4A, OIP5, RNF113A, TLCD1, ACTR1A, CDK11B, FAR2, KIF4B, OIT3, RNF113B, TLCD2, ACTR1B, CDK12, FARP1, KIF5A, OLA1, RNF114, TLDC1, ACTR2, CDK13, FARP2, KIF5B, OLAH, RNF115, TLDC2, ACTR3, CDK14, FARS2, KIF5C, OLFM1, RNF121, TLE1, ACTR3B, CDK15, FARSA, KIF6, OLFM2, RNF122, TLE2, ACTR3C, CDK16, FARSB, KIF7, OLFM3, RNF123, TLE3, ACTR5, CDK17, FAS, KIF9, OLFM4, RNF125, TLE4, ACTR6, CDK18, FASLG, KIFAP3, OLFML1, RNF126, TLE6, ACTR8, CDK19, FASN, KIFC1, OLFML2A, RNF128, TLK1, ACTRT1, CDK2, FAS TK, KIFC2, OLFML2B, RNF13, TLK2, ACTRT2, CDK20, FASTKD1, KIFC3, OLFML3, RNF130, TLL1, ACTRT3, CDK2AP1, FASTKD2, KIN, OLIG1, RNF133, TLL2, ACVR1, CDK2AP2, FASTKD3, KIR2DL1, OLIG2, RNF135, TLN1, ACVR1B, CDK3, FASTKD5, KIR2DL3, OLIG3, RNF138, TLN2, ACVR1C, CDK4, FAT1, KIR2DL4, OLR1, RNF139, TLR1, ACVR2A, CDK5, FAT2, KIR2DS4, OMA1, RNF14, TLR10, ACVR2B, CDK5R1, FAT3, KIR3DL1, OMD, RNF141, TLR2, ACVRL1, CDK5R2, FAT4, KIR3DL2, OMG, RNF144A, TLR3, ACY1, CDK5RAP1, FATE1, KIR3DL3, OMP, RNF144B, TLR4, ACY3, CDK5RAP2, FAU, KIRREL, ONECUT1, RNF145, TLR5, ACYP1, CDK5RAP3, FAXC, KIRREL2, ONECUT2, RNF146, TLR6, ACYP2, CDK6, FAXDC2, KIRREL3, ONECUT3, RNF148, TLR7, ADA, CDK7, FBF1, KISS1, OOEP, RNF149, TLR8, ADAD1, CDK8, FBL, KISS1R, OOSP2, RNF150, TLR9, ADAD2, CDK9, FBLIM1, KIT, OPA1, RNF151, TLX1, ADAL, CDKAL1, FBLN1, KITLG, OPA3, RNF152, TLX1NB, ADAM10, CDKL1, FBLN2, KL, OPALIN, RNF157, TLX2, ADAM11, CDKL2, FB

10

20

30

40

50

LN5, KLB, OPCML, RNF165, TLX3, ADAM12, CDKL3, FBLN7, KLC1, OPHN
1, RNF166, TM2D1, ADAM15, CDKL4, FBN1, KLC2, OPLAH, RNF167, TM2
D2, ADAM17, CDKL5, FBN2, KLC3, OPN1LW, RNF168, TM2D3, ADAM18, C
DKN1A, FBN3, KLC4, OPN1MW, RNF169, TM4SF1, ADAM19, CDKN1B, FBP
1, KLF1, OPN1MW2, RNF17, TM4SF18, ADAM2, CDKN1C, FBP2, KLF10, O
PN1SW, RNF170, TM4SF19, ADAM20, CDKN2A, FBR5, KLF11, OPN3, RNF1
75, TM4SF20, ADAM21, CDKN2AIP, FBRSL1, KLF12, OPN4, RNF180, TM4
SF4, ADAM22, CDKN2AIPNL, FBXL12, KLF13, OPN5, RNF181, TM4SF5, A
DAM23, CDKN2B, FBXL13, KLF14, OPRD1, RNF182, TM6SF1, ADAM28, C
DKN2C, FBXL14, KLF15, OPRK1, RNF183, TM6SF2, ADAM29, CDKN2D, FB
XL15, KLF16, OPRL1, RNF185, TM7SF2, ADAM30, CDKN3, FBXL16, KLF1
7, OPRM1, RNF186, TM7SF3, ADAM32, CDNF, FBXL17, KLF2, OPTC, RNF1
87, TM9SF1, ADAM33, CDO1, FBXL18, KLF3, OPTN, RNF19A, TM9SF2, AD
AM7, CDON, FBXL19, KLF4, OR10A2, RNF19B, TM9SF3, ADAM8, CDPF1, F
BXL2, KLF5, OR10A3, RNF2, TM9SF4, ADAM9, CDR1, FBXL20, KLF6, OR1
0A4, RNF20, TMA16, ADAMDEC1, CDR2, FBXL21, KLF7, OR10A5, RNF207,
TMA7, ADAMTS1, CDR2L, FBXL22, KLF8, OR10A6, RNF208, TMBIM1, ADA
MTS10, CDRT1, FBXL3, KLF9, OR10A7, RNF212, TMBIM4, ADAMTS12, CD
RT15, FBXL4, KLHDC1, OR10AG1, RNF213, TMBIM6, ADAMTS13, CDRT15
L2, FBXL5, KLHDC10, OR10C1, RNF214, TMC1, ADAMTS14, CDRT4, FBXL
6, KLHDC2, OR10G2, RNF215, TMC2, ADAMTS15, CDS1, FBXL7, KLHDC3,
OR10G3, RNF216, TMC3, ADAMTS16, CDS2, FBXL8, KLHDC4, OR10G4, RN
F217, TMC4, ADAMTS17, CDSN, FBXO10, KLHDC7A, OR10G7, RNF219, T
MC5, ADAMTS18, CDT1, FBXO11, KLHDC7B, OR10G8, RNF220, TMC6, AD
AMTS19, CDV3, FBXO15, KLHDC8A, OR10G9, RNF222, TMC7, ADAMTS2,
CDX1, FBXO16, KLHDC8B, OR10H1, RNF223, TMC8, ADAMTS20, CDX2, F
BXO17, KLHDC9, OR10H2, RNF224, TMCC1, ADAMTS3, CDX4, FBXO18, K
LHL1, OR10H3, RNF24, TMCC2, ADAMTS4, CDY1, FBXO2, KLHL10, OR10
H4, RNF25, TMCC3, ADAMTS5, CDY1B, FBXO21, KLHL11, OR10H5, RNF2
6, TMCO1, ADAMTS6, CDY2A, FBXO22, KLHL12, OR10J1, RNF31, TMCO2,
ADAMTS7, CDY2B, FBXO24, KLHL13, OR10J3, RNF32, TMCO3, ADAMTS8,
CDYL, FBXO25, KLHL14, OR10J5, RNF34, TMCO4, ADAMTS9, CDYL2, FBX
O27, KLHL15, OR10K1, RNF38, TMCO5A, ADAMTSL1, CEACAM1, FBXO28,
KLHL17, OR10K2, RNF39, TMCO6, ADAMTSL2, CEACAM16, FBXO3, KLHL
18, OR10P1, RNF4, TMED1, ADAMTSL3, CEACAM18, FBXO30, KLHL2, OR
10Q1, RNF40, TMED10, ADAMTSL4, CEACAM19, FBXO31, KLHL20, OR10R
2, RNF41, TMED2, ADAMTSL5, CEACAM20, FBXO32, KLHL21, OR10S1, RN
F43, TMED3, ADAP1, CEACAM21, FBXO33, KLHL22, OR10T2, RNF44, TME
D4, ADAP2, CEACAM3, FBXO34, KLHL23, OR10V1, RNF5, TMED5, ADAR,
CEACAM4, FBXO36, KLHL24, OR10W1, RNF6, TMED6, ADARB1, CEACAM5,
FBXO38, KLHL25, OR10X1, RNF7, TMED7, ADARB2, CEACAM6, FBXO39,
KLHL26, OR10Z1, RNF8, TMED7-TICAM2, ADAT1, CEACAM7, FBXO4, KLH
L28, OR11A1, RNFT1, TMED8, ADAT2, CEACAM8, FBXO40, KLHL29, OR11
G2, RNFT2, TMED9, ADAT3, CEBPA, FBXO41, KLHL3, OR11H1, RNgTT, T
MEFF1, ADC, CEBPB, FBXO42, KLHL30, OR11H12, RNH1, TMEFF2, ADCK1,
CEBPD, FBXO43, KLHL31, OR11H2, RNLS, TMEM100, ADCK2, CEBPE, FBX
O44, KLHL32, OR11H4, RNMT, TMEM101, ADCK3, CEBPG, FBXO45, KLHL
33, OR11H6, RNMTL1, TMEM102, ADCK4, CEBPZ, FBXO46, KLHL34, OR1
1L1, RNPC3, TMEM104, ADCK5, CECR1, FBXO47, KLHL35, OR12D2, RNPE
P, TMEM105, ADCY1, CECR2, FBXO48, KLHL36, OR12D3, RNPEPL1, TME

M106A, ADCY10, CECR5, FBXO5, KLHL38, OR13A1, RNPS1, TMEM106B, ADCY2, CECR6, FBXO6, KLHL4, OR13C2, ROBO1, TMEM106C, ADCY3, CEL, FBXO7, KLHL40, OR13C3, ROBO2, TMEM107, ADCY4, CELA1, FBXO8, KLHL41, OR13C4, ROBO3, TMEM108, ADCY5, CELA2A, FBXO9, KLHL42, OR13C5, ROBO4, TMEM109, ADCY6, CELA2B, FBXW10, KLHL5, OR13C8, ROCK1, TMEM11, ADCY7, CELA3A, FBXW11, KLHL6, OR13C9, ROCK2, TMEM110, ADCY8, CELA3B, FBXW12, KLHL7, OR13D1, ROGDI, TMEM110-MUSTN1, ADCY9, CELF1, FBXW2, KLHL8, OR13F1, ROM1, TMEM114, ADCYAP1, CELF2, FBXW4, KLHL9, OR13G1, ROMO1, TMEM115, ADCYAP1R1, CELF3, FBXW5, KLK1, OR13H1, ROPN1, TMEM116, ADD1, CELF4, FBXW7, KLK10, OR13J1, ROPN1B, TMEM117, ADD2, CELF5, FBXW8, KLK11, OR14A16, ROPN1L, TMEM119, ADD3, CELF6, FBXW9, KLK12, OR14C36, ROR1, TMEM120A, ADGB, CELSR1, FCAMR, KLK13, OR14J1, ROR2, TMEM120B, ADH1A, CELSR2, FCAR, KLK14, OR1A1, RORA, TMEM121, ADH1B, CELSR3, FCER1A, KLK15, OR1A2, RORB, TMEM123, ADH1C, CEMP1, FCER1G, KLK2, OR1B1, RORC, TMEM125, ADH4, CEND1, FCER2, KLK3, OR1C1, ROS1, TMEM126A, ADH5, CENPA, FCF1, KLK4, OR1D2, RP1, TMEM126B, ADH6, CENPB, FCGBP, KLK5, OR1D5, RP1L1, TMEM127, ADH7, CENPBD1, FCGR1A, KLK6, OR1E1, RP2, TMEM128, ADHFE1, CENPC, FCGR1B, KLK7, OR1E2, RPP9, TMEM129, ADI1, CENPE, FCGR2A, KLK8, OR1F1, RPA1, TMEM130, ADIG, CENPF, FCGR2B, KLK9, OR1G1, RPA2, TMEM131, ADIPOQ, CENPH, FCGR2C, KLKB1, OR1I1, RPA3, TMEM132A, ADIPOR1, CENPI, FCGR3A, KLLN, OR1J1, RPA4, TMEM132B, ADIPOR2, CENPJ, FCGR3B, KLRB1, OR1J4, RPAIN, TMEM132C, ADIRF, CENPK, FCGRT, KLRC1, OR1K1, RPAP1, TMEM132D, ADK, CENPL, FCHO1, KLRC2, OR1L1, RPAP2, TMEM132E, ADM, CENPM, FCHO2, KLRC3, OR1L3, RPAP3, TMEM133, ADM2, CENPN, FCHSD1, KLRC4, OR1L4, RPE, TMEM134, ADM5, CENPO, FCHSD2, KLRC4-KLRK1, OR1L6, RPE65, TMEM135, ADNP, CENPP, FCN1, KLRD1, OR1L8, RPF1, TMEM136, ADNP2, CENPQ, FCN2, KLRF1, OR1M1, RPF2, TMEM138, ADO, CENPT, FCN3, KLRF2, OR1N1, RPGR, TMEM139, ADORA1, CENPU, FCRL1, KLRG1, OR1N2, RPGRIP1, TMEM140, ADORA2A, CENPV, FCRL2, KLRG2, OR1Q1, RPGRIP1L, TMEM141, ADORA2B, CENPW, FCRL3, KLRK1, OR1S1, RPH3A, TMEM143, ADORA3, CEP104, FCRL4, KMO, OR1S2, RPH3AL, TMEM144, ADPGK, CEP112, FCRL5, KMT2A, OR2A12, RPIA, TMEM145, ADPRH, CEP120, FCRL6, KMT2B, OR2A14, RPL10, TMEM147, ADPRHL1, CEP128, FCRLA, KMT2C, OR2A2, RPL10A, TMEM14A, ADPRHL2, CEP135, FCRLB, KMT2D, OR2A25, RPL10L, TMEM14B, ADPRM, CEP152, FDCSP, KMT2E, OR2A4, RPL11, TMEM14C, ADRA1A, CEP164, FDFT1, KNCN, OR2A5, RPL12, TMEM14E, ADRA1B, CEP170, FDPS, KNDC1, OR2A7, RPL13, TMEM150A, ADRA1D, CEP170B, FDX1, KNG1, OR2AE1, RPL13A, TMEM150B, ADRA2A, CEP19, FDX1L, KNOP1, OR2AG1, RPL14, TMEM150C, ADRA2B, CEP192, FDXACB1, KNSTRN, OR2AG2, RPL15, TMEM151A, ADRA2C, CEP250, FDXR, KNTC1, OR2AK2, RPL17, TMEM151B, ADRB1, CEP290, FECH, KPNA1, OR2AP1, RPL17-C18orf32, TMEM154, ADRB2, CEP350, FEM1A, KPNA2, OR2AT4, RPL18, TMEM155, ADRB3, CEP41, FEM1B, KPNA3, OR2B11, RPL18A, TMEM156, ADRBK1, CEP44, FEM1C, KPNA4, OR2B2, RPL19, TMEM158, ADRBK2, CEP55, FEN1, KPNA5, OR2B3, RPL21, TMEM159, ADRM1, CEP57, FER, KPNA6, OR2B6, RPL22, TMEM160, ADSL, CEP57L1, FER1L5, KPNA7, OR2C1, RPL22L1, TMEM161A, ADSS, CEP63, FER1L6, KPNB1, OR2C3, RPL23, TMEM161B, ADSSL1, CEP68, FERD3L, KPRP, OR2D2, RPL23A, TMEM163, AD

10

20

30

40

50

TRP, CEP70, FERMT1, KPTN, OR2D3, RPL24, TMEM164, AEBP1, CEP72, FERMT2, KRAS, OR2F1, RPL26, TMEM165, AEBP2, CEP76, FERMT3, KRBA1, OR2F2, RPL26L1, TMEM167A, AEN, CEP78, FES, KRBA2, OR2G2, RPL27, TMEM167B, AES, CEP85, FETUB, KRBOX1, OR2G3, RPL27A, TMEM168, AFAP1, CEP85L, FEV, KRBOX4, OR2G6, RPL28, TMEM169, AFAP1L1, CEP89, FEZ1, KRCC1, OR2H1, RPL29, TMEM17, AFAP1L2, CEP95, FEZ2, KREMEN1, OR2J2, RPL3, TMEM170A, AFF1, CEP97, FEZF1, KREMEN2, OR2J3, RPL30, TMEM170B, AFF2, CEPT1, FEZF2, KRI1, OR2K2, RPL31, TMEM171, AFF3, CER1, FFAR1, KRIT1, OR2L13, RPL32, TMEM173, AFF4, CERCAM, FFAR2, KRR1, OR2L2, RPL34, TMEM174, AFG3L2, CERK, FFAR3, KRT1, OR2L3, RPL35, TMEM175, AFM, CERKL, FFAR4, KRT10, OR2L5, RPL35A, TMEM176A, AFMID, CERS1, FGA, KRT12, OR2L8, RPL36, TMEM176B, AFP, CERS2, FGB, KRT13, OR2M2, RPL36A, TMEM177, AFTPH, CERS3, FGD1, KRT14, OR2M3, RPL36A-HNRNPH2, TMEM178A, AGA, CERS4, FGD2, KRT15, OR2M4, RPL36AL, TMEM178B, AGAP1, CERS5, FGD3, KRT16, OR2M5, RPL37, TMEM179, AGAP10, CERS6, FGD4, KRT17, OR2M7, RPL37A, TMEM179B, AGAP11, CES1, FGD5, KRT18, OR2S2, RPL38, TMEM18, AGAP2, CES2, FGD6, KRT19, OR2T1, RPL39, TMEM180, AGAP3, CES3, FGF1, KRT2, OR2T10, RPL39L, TMEM181, AGAP4, CES4A, FGF10, KRT20, OR2T11, RPL3L, TMEM182, AGAP5, CES5A, FGF11, KRT222, OR2T12, RPL4, TMEM183A, AGAP6, CETN1, FGF12, KRT23, OR2T2, RPL41, TMEM183B, AGAP7, CETN2, FGF13, KRT24, OR2T27, RPL5, TMEM184A, AGAP8, CETN3, FGF14, KRT25, OR2T29, RPL6, TMEM184B, AGAP9, CETP, FGF16, KRT26, OR2T3, RPL7, TMEM184C, AGBL1, CFB, FGF17, KRT27, OR2T33, RPL7A, TMEM185A, AGBL2, CFC1, FGF18, KRT28, OR2T34, RPL7L1, TMEM185B, AGBL3, CFC1B, FGF19, KRT3, OR2T35, RPL8, TMEM186, AGBL4, CFD, FGF2, KRT31, OR2T4, RPL9, TMEM187, AGBL5, CFDP1, FGF20, KRT32, OR2T5, RPLP0, TMEM189, AGER, CFH, FGF21, KRT33A, OR2T6, RPLP1, TMEM189-UBE2V1, AGFG1, CFHR1, FGF22, KRT33B, OR2T8, RPLP2, TMEM19, AGFG2, CFHR2, FGF23, KRT34, OR2V1, RPN1, TMEM190, AGGF1, CFHR3, FGF3, KRT35, OR2V2, RPN2, TMEM191B, AGK, CFHR4, FGF4, KRT36, OR2W1, RPP14, TMEM191C, AGL, CFHR5, FGF5, KRT37, OR2W3, RPP21, TMEM192, AGMAT, CFI, FGF6, KRT38, OR2W5, RPP25, TMEM194A, AGMO, CFL1, FGF7, KRT39, OR2Y1, RPP25L, TMEM194B, AGO1, CFL2, FGF8, KRT4, OR2Z1, RPP30, TMEM196, AGO2, CFLAR, FGF9, KRT40, OR3A1, RPP38, TMEM198, AGO3, CFP, FGFBP1, KRT5, OR3A2, RPP40, TMEM199, AGO4, CFTR, FGFBP2, KRT6A, OR3A3, RPRD1A, TMEM2, AGPAT1, CGA, FGFBP3, KRT6B, OR4A15, RPRD1B, TMEM200A, AGPAT2, CGB, FGFR1, KRT6C, OR4A16, RPRD2, TMEM200B, AGPAT3, CGB1, FGFR10P, KRT7, OR4A47, RPRM, TMEM201, AGPAT4, CGB2, FGFR10P2, KRT71, OR4A5, RPRML, TMEM202, AGPAT5, CGB5, FGFR2, KRT72, OR4B1, RPS10, TMEM203, AGPAT6, CGB7, FGFR3, KRT73, OR4C11, RPS10-NUDT3, TMEM204, AGPAT9, CGB8, FGFR4, KRT74, OR4C12, RPS11, TMEM205, AGPS, CGGBP1, FGFRL1, KRT75, OR4C13, RPS12, TMEM206, AGR2, CGN, FGG, KRT76, OR4C15, RPS13, TMEM207, AGR3, CGNL1, FGGY, KRT77, OR4C16, RPS14, TMEM208, AGRN, CGREF1, FGL1, KRT78, OR4C3, RPS15, TMEM209, AGRP, CGRRF1, FGL2, KRT79, OR4C45, RPS15A, TMEM210, AGT, CH25H, FGR, KRT8, OR4C46, RPS16, TMEM211, AGTPBP1, CHAC1, FH, KRT80, OR4C6, RPS17, TMEM212, AGTR1, CHAC2, FHAD1, KRT81, OR4D1, RPS17L, TMEM213, AGTR2, CHAD, FHDC1, KRT82, OR4D10, RPS18, TMEM214,

10

20

30

40

50

AGTRAP, CHADL, FHIT, KRT83, OR4D11, RPS19, TMEM215, AGXT, CHAF1
A, FHL1, KRT84, OR4D2, RPS19BP1, TMEM216, AGXT2, CHAF1B, FHL2, K
RT85, OR4D5, RPS2, TMEM217, AHCTF1, CHAMP1, FHL3, KRT86, OR4D6,
RPS20, TMEM218, AHCY, CHAT, FHL5, KRT9, OR4D9, RPS21, TMEM219,
AHCYL1, CHCHD1, FHOD1, KRTAP10-1, OR4E2, RPS23, TMEM220, AHCYL
2, CHCHD10, FHOD3, KRTAP10-10, OR4F15, RPS24, TMEM221, AHDC1, C
HCHD2, FIBCD1, KRTAP10-11, OR4F16, RPS25, TMEM222, AHI1, CHCHD3
, FIBIN, KRTAP10-12, OR4F21, RPS26, TMEM223, AHNAK, CHCHD4, FIBP,
KRTAP10-2, OR4F29, RPS27, TMEM225, AHNAK2, CHCHD5, FICD, KRTAP
10-3, OR4F3, RPS27A, TMEM229A, AHR, CHCHD6, FIG4, KRTAP10-4, OR4
F4, RPS27L, TMEM229B, AHRR, CHCHD7, FIGF, KRTAP10-5, OR4F5, RPS2
8, TMEM230, AHSA1, CHD1, FIGLA, KRTAP10-6, OR4F6, RPS29, TMEM23
1, AHSA2, CHD1L, FIGN, KRTAP10-7, OR4K1, RPS3, TMEM232, AHSG, CH
D2, FIGNL1, KRTAP10-8, OR4K13, RPS3A, TMEM233, AHSP, CHD3, FIGNL
2, KRTAP10-9, OR4K14, RPS4X, TMEM234, AICDA, CHD4, FILIP1, KRTAP
1-1, OR4K15, RPS4Y1, TMEM235, AIDA, CHD5, FILIP1L, KRTAP11-1, OR4
K17, RPS4Y2, TMEM236, AIF1, CHD6, FIP1L1, KRTAP12-1, OR4K2, RPS5,
TMEM237, AIF1L, CHD7, FIS1, KRTAP12-2, OR4K5, RPS6, TMEM238, AIF
M1, CHD8, FITM1, KRTAP12-3, OR4L1, RPS6KA1, TMEM239, AIFM2, CHD
9, FITM2, KRTAP12-4, OR4M1, RPS6KA2, TMEM240, AIFM3, CHDC2, FIZ1
, KRTAP1-3, OR4M2, RPS6KA3, TMEM241, AIG1, CHDH, FJX1, KRTAP13-1
, OR4N2, RPS6KA4, TMEM242, AIM1, CHEK1, FKBP10, KRTAP13-2, OR4N
4, RPS6KA5, TMEM243, AIM1L, CHEK2, FKBP11, KRTAP13-3, OR4N5, RP
S6KA6, TMEM244, AIM2, CHERP, FKBP14, KRTAP13-4, OR4P4, RPS6KB1,
TMEM245, AIMP1, CHFR, FKBP15, KRTAP1-4, OR4Q3, RPS6KB2, TMEM24
6, AIMP2, CHGA, FKBP1A, KRTAP1-5, OR4S1, RPS6KC1, TMEM247, AIP, C
HGB, FKBP1B, KRTAP15-1, OR4S2, RPS6KL1, TMEM248, AIPL1, CHI3L1,
FKBP2, KRTAP16-1, OR4X1, RPS7, TMEM249, AIRE, CHI3L2, FKBP3, KRT
AP17-1, OR4X2, RPS8, TMEM25, AJAP1, CHIA, FKBP4, KRTAP19-1, OR51
A2, RPS9, TMEM251, AJUBA, CHIC1, FKBP5, KRTAP19-2, OR51A4, RPSA,
TMEM252, AK1, CHIC2, FKBP6, KRTAP19-3, OR51A7, RPTN, TMEM253, A
K2, CHID1, FKBP7, KRTAP19-4, OR51B2, RPTOR, TMEM254, AK3, CHIT1,
FKBP8, KRTAP19-5, OR51B4, RPUSD1, TMEM255A, AK4, CHKA, FKBP9, K
RTAP19-6, OR51B5, RPUSD2, TMEM255B, AK5, CHKB, FKBP1L, KRTAP19-7,
OR51B6, RPUSD3, TMEM256, AK6, CHL1, FKRP, KRTAP19-8, OR51D1, RP
USD4, TMEM257, AK7, CHM, FKTN, KRTAP20-1, OR51E1, RQCD1, TMEM2
58, AK8, CHML, FLAD1, KRTAP20-2, OR51E2, RRAD, TMEM259, AK9, CH
MP1A, FLCN, KRTAP20-3, OR51F1, RRAGA, TMEM26, AKAP1, CHMP1B, FL
G, KRTAP2-1, OR51F2, RRAGB, TMEM260, AKAP10, CHMP2A, FLG2, KRTA
P21-1, OR51G1, RRAGC, TMEM261, AKAP11, CHMP2B, FLI1, KRTAP21-2,
OR51G2, RRAGD, TMEM27, AKAP12, CHMP3, FLII, KRTAP21-3, OR51I1, R
RAS, TMEM30A, AKAP13, CHMP4A, FLJ22184, KRTAP2-2, OR51I2, RRAS2,
TMEM30B, AKAP14, CHMP4B, FLJ25363, KRTAP22-1, OR51L1, RRB1, T
MEM31, AKAP17A, CHMP4C, FLJ44313, KRTAP22-2, OR51M1, RREB1, TM
EM33, AKAP2, CHMP5, FLJ44635, KRTAP2-3, OR51Q1, RRH, TMEM35, AK
AP3, CHMP6, FLJ45513, KRTAP23-1, OR51S1, RRM1, TMEM37, AKAP4, C
HMP7, FLNA, KRTAP2-4, OR51T1, RRM2, TMEM38A, AKAP5, CHN1, FLNB,
KRTAP24-1, OR51V1, RRM2B, TMEM38B, AKAP6, CHN2, FLNC, KRTAP25-
1, OR52A1, RRN3, TMEM39A, AKAP7, CHODL, FLOT1, KRTAP26-1, OR52A
5, RRNAD1, TMEM39B, AKAP8, CHORDC1, FLOT2, KRTAP27-1, OR52B2, R

RP1, TMEM40, AKAP8L, CHP1, FLRT1, KRTAP29-1, OR52B4, RRP12, TME
M41A, AKAP9, CHP2, FLRT2, KRTAP3-1, OR52B6, RRP15, TMEM41B, AKI
P1, CHPF, FLRT3, KRTAP3-2, OR52D1, RRP1B, TMEM42, AKIRIN1, CHPF2,
FLT1, KRTAP3-3, OR52E2, RRP36, TMEM43, AKIRIN2, CHPT1, FLT3, KRT
AP4-1, OR52E4, RRP7A, TMEM44, AKNA, CHRAC1, FLT3LG, KRTAP4-11,
OR52E6, RRP8, TMEM45A, AKNAD1, CHRD, FLT4, KRTAP4-12, OR52E8, R
RP9, TMEM45B, AKR1A1, CHRDL1, FLVCR1, KRTAP4-2, OR52H1, RRS1, T
MEM47, AKR1B1, CHRDL2, FLVCR2, KRTAP4-3, OR52I1, RS1, TMEM5, AK
R1B10, CHRFAM7A, FLYWCH1, KRTAP4-4, OR52I2, RSAD1, TMEM50A, AK
R1B15, CHRM1, FLYWCH2, KRTAP4-5, OR52J3, RSAD2, TMEM50B, AKR1C
1, CHRM2, FMN1, KRTAP4-6, OR52K1, RSBN1, TMEM51, AKR1C2, CHRM3,
FMN2, KRTAP4-7, OR52K2, RSBN1L, TMEM52, AKR1C3, CHRM4, FMNL1,
KRTAP4-8, OR52L1, RSC1A1, TMEM52B, AKR1C4, CHRM5, FMNL2, KRTAP
4-9, OR52M1, RSF1, TMEM53, AKR1D1, CHRNA1, FMNL3, KRTAP5-1, OR5
2N1, RSG1, TMEM54, AKR1E2, CHRNA10, FMO1, KRTAP5-10, OR52N4, RS
L1D1, TMEM55A, AKR7A2, CHRNA2, FMO2, KRTAP5-11, OR52N5, RSL24D
1, TMEM55B, AKR7A3, CHRNA3, FMO3, KRTAP5-2, OR52R1, RSPH1, TME
M56, AKT1, CHRNA4, FMO4, KRTAP5-3, OR52W1, RSPH10B, TMEM56-RW
DD3, AKT1S1, CHRNA5, FMO5, KRTAP5-4, OR56A1, RSPH10B2, TMEM57,
AKT2, CHRNA6, FMOD, KRTAP5-5, OR56A3, RSPH3, TMEM59, AKT3, CHR
NA7, FMR1, KRTAP5- 6, OR56A4, RSPH4A, TMEM59L, AKTIP, CHRNA9, F
MR1NB, KRTAP5-7, OR56A5, RSPH6A, TMEM60, ALAD, CHRNB1, FN1, KR
TAP5-8, OR56B1, RSPH9, TMEM61, ALAS1, CHRNB2, FN3K, KRTAP5-9, O
R56B4, RSPO1, TMEM62, ALAS2, CHRNB3, FN3KRP, KRTAP6-1, OR5A1, R
SPO2, TMEM63A, ALB, CHRNB4, FNBP1, KRTAP6-2, OR5A2, RSPO3, TMEM
63B, ALCAM, CHRND, FNBP1L, KRTAP6-3, OR5AC2, RSPO4, TMEM63C, AL
DH16A1, CHRNE, FNBP4, KRTAP7-1, OR5AK2, RSPRY1, TMEM64, ALDH18
A1, CHRNG, FNDC1, KRTAP8-1, OR5AN1, RSRC1, TMEM65, ALDH1A1, CHS
T1, FNDC3A, KRTAP9-1, OR5AP2, RSRC2, TMEM66, ALDH1A2, CHST10, F
NDC3B, KRTAP9-2, OR5AR1, RSU1, TMEM67, ALDH1A3, CHST11, FNDC4,
KRTAP9-3, OR5AS1, RTBDN, TMEM68, ALDH1B1, CHST12, FNDC5, KRTAP
9-4, OR5AU1, RTCA, TMEM69, ALDH1L1, CHST13, FNDC7, KRTAP9-6, OR
5B12, RTCB, TMEM70, ALDH1L2, CHST14, FNDC8, KRTAP9-7, OR5B17, R
TDR1, TMEM71, ALDH2, CHST15, FNDC9, KRTAP9- 8, OR5B2, RTE11, TM
EM72, ALDH3A1, CHST2, FNIP1, KRTAP9-9, OR5B21, RTF1, TMEM74, AL
DH3A2, CHST3, FNIP2, KRTCAP2, OR5B3, RTFDC1, TMEM74B, ALDH3B1,
CHST4, FNTA, KRTCAP3, OR5C1, RTKN, TMEM79, ALDH3B2, CHST5, FNTB
, KRTDAP, OR5D13, RTKN2, TMEM80, ALDH4A1, CHST6, FOCAD, KSR1, O
R5D14, RTL1, TMEM81, ALDH5A1, CHST7, FOLH1, KSR2, OR5D16, RTN1,
TMEM82, ALDH6A1, CHST8, FOLH1B, KTI12, OR5D18, RTN2, TMEM86A,
ALDH7A1, CHST9, FOLR1, KTN1, OR5F1, RTN3, TMEM86B, ALDH8A1, CH
SY1, FOLR2, KXD1, OR5H1, RTN4, TMEM87A, ALDH9A1, CHSY3, FOLR3,
KY, OR5H14, RTN4IP1, TMEM87B, ALDOA, CHTF18, FOLR4, KYNU, OR5H
15, RTN4R, TMEM88, ALDOB, CHTF8, FOPNL, L1CAM, OR5H2, RTN4RL1,
TMEM88B, ALDOC, CHTOP, FOS, L1TD1, OR5H6, RTN4RL2, TMEM89, ALG
1, CHUK, FOSB, L2HGDH, OR5I1, RTP1, TMEM8A, ALG10, CHURC1, FOSL1
, L3HYPDH, OR5J2, RTP2, TMEM8B, ALG10B, CHURC1-FNTB, FOSL2, L3M
BTL1, OR5K1, RTP3, TMEM8C, ALG11, CIAO1, FOXA1, L3MBTL2, OR5K2,
RTP4, TMEM9, ALG12, CIAPIN1, FOXA2, L3MBTL3, OR5K3, RTTN, TMEM9
1, ALG13, CIB1, FOXA3, L3MBTL4, OR5K4, RUFY1, TMEM92, ALG14, CIB

10

20

30

40

50

2, FOXB1, LACC1, OR5L1, RUFY2, TMEM95, ALG1L, CIB3, FOXB2, LACE1, OR5L2, RUFY3, TMEM97, ALG1L2, CIB4, FOXC1, LACRT, OR5M1, RUFY4, TMEM98, ALG2, CIC, FOXC2, LACTB, OR5M10, RUNDC1, TMEM99, ALG3, CIDEA, FOXD1, LACTB2, OR5M11, RUNDC3A, TMEM9B, ALG5, CIDEB, FOXD2, LACTBL1, OR5M3, RUNDC3B, TMF1, ALG6, CIDEA, FOXD3, LAD1, OR5M8, RUNX1, TMIE, ALG8, CIITA, FOXD4, LAG3, OR5M9, RUNX1T1, TMIGD1, ALG9, CILP, FOXD4L1, LAGE3, OR5P2, RUNX2, TMIGD2, ALK, CILP2, FOXD4L2, LAIR1, OR5P3, RUNX3, TMLHE, ALKBH1, CINP, FOXD4L3, LAIR2, OR5R1, RUSC1, TMOD1, ALKBH2, CIR1, FOXD4L4, LALBA, OR5T1, RUSC1-AS1, TMOD2, ALKBH3, CIRBP, FOXD4L5, LAMA1, OR5T2, RUSC2, TMOD3, ALKBH4, CIRH1A, FOXD4L6, LAMA2, OR5T3, RUVBL1, TMOD4, ALKBH5, CISD1, FOXE1, LAMA3, OR5V1, RUVBL2, TMPO, ALKBH6, CISD2, FOXE3, LAMA4, OR5W2, RWDD1, TMPPE, ALKBH7, CISD3, FOXF1, LAMA5, OR6A2, RWDD2A, TMPRSS11A, ALKBH8, CISH, FOXF2, LAMB1, OR6B1, RWDD2B, TMPRSS11B, ALLC, CIT, FOXG1, LAMB2, OR6B3, RWDD3, TMPRSS11D, ALMS1, CITED1, FOXH1, LAMB3, OR6C1, RWDD4, TMPRSS11E, ALOX12, CITED2, FOXI1, LAMB4, OR6C2, RXFP1, TMPRSS11F, ALOX12B, CITED4, FOXI2, LAMC1, OR6C3, RXFP2, TMPRSS12, ALOX15, CIZ1, FOXI3, LAMC2, OR6C4, RXFP3, TMPRSS13, ALOX15B, CKAP2, FOXJ1, LAMC3, OR6C6, RXFP4, TMPRSS15, ALOX5, CKAP2L, FOXJ2, LAMP1, OR6C65, RXRA, TMPRSS2, ALOX5AP, CKAP4, FOXJ3, LAMP2, OR6C68, RXRB, TMPRSS3, ALOXE3, CKAP5, FOXK1, LAMP3, OR6C70, RXRG, TMPRSS4, ALPI, CKB, FOXK2, LAMP5, OR6C74, RYBP, TMPRSS5, ALPK1, CKLF, FOXL1, LAMTOR1, OR6C75, RYK, TMPRSS6, ALPK2, CKLF-CMTM1, FOXL2, LAMTOR2, OR6C76, RYR1, TMPRSS7, ALPK3, CKM, FOXM1, LAMTOR3, OR6F1, RYR2, TMPRSS9, ALPL, CKMT1A, FOXN1, LAMTOR4, OR6K2, RYR3, TMSB10, ALPP, CKMT1B, FOXN2, LAMTOR5, OR6K3, S100A1, TMSB15A, ALPPL2, CKMT2, FOXN3, LANCL1, OR6K6, S100A10, TMSB15B, ALS2, CKS1B, FOXN4, LANCL2, OR6M1, S100A11, TMSB4X, ALS2CL, CKS2, FOXO1, LANCL3, OR6N1, S100A12, TMSB4Y, ALS2CR11, CLASP1, FOXO3, LAP3, OR6N2, S100A13, TMTC1, ALS2CR12, CLASP2, FOXO4, LAPTM4A, OR6P1, S100A14, TMTC2, ALX1, CLASRP, FOXO6, LAPTM4B, OR6Q1, S100A16, TMTC3, ALX3, CLC, FOXP1, LAPTM5, OR6S1, S100A2, TMTC4, ALX4, CLCA1, FOXP2, LARGE, OR6T1, S100A3, TMUB1, ALYREF, CLCA2, FOXP3, LARP1, OR6V1, S100A4, TMUB2, AMACR, CLCA4, FOXP4, LARP1B, OR6X1, S100A5, TMX1, AMBN, CLCC1, FOXQ1, LARP4, OR6Y1, S100A6, TMX2, AMBP, CLCF1, FOXR1, LARP4B, OR7A10, S100A7, TMX3, AMBRA1, CLCN1, FOXR2, LARP6, OR7A17, S100A7A, TMX4, AMD1, CLCN2, FOXRED1, LARP7, OR7A5, S100A7L2, TNC, AMDHD1, CLCN3, FOXRED2, LARS, OR7C1, S100A8, TNF, AMDHD2, CLCN4, FOXS1, LARS2, OR7C2, S100A9, TNFAIP1, AMELX, CLCN5, FPGS, LAS1L, OR7D2, S100B, TNFAIP2, AMELY, CLCN6, FPGT, LASP1, OR7D4, S100G, TNFAIP3, AMER1, CLCN7, FPGT-TNNI3K, LAT, OR7E24, S100P, TNFAIP6, AMER2, CLCNKA, FPR1, LAT2, OR7G1, S100PBP, TNFAIP8, AMER3, CLCNKB, FPR2, LATS1, OR7G2, S100Z, TNFAIP8L1, AMFR, CLDN1, FPR3, LATS2, OR7G3, S1PR1, TNFAIP8L2, AMH, CLDN10, FRA10A C1, LAX1, OR8A1, S1PR2, TNFAIP8L2-SCNM1, AMHR2, CLDN11, FRAS1, LAYN, OR8B12, S1PR3, TNFAIP8L3, AMICA1, CLDN12, FRAT1, LBH, OR8B2, S1PR4, TNFRSF10A, AMIGO1, CLDN14, FRAT2, LBP, OR8B3, S1PR5, TNFRSF10B, AMIGO2, CLDN15, FREM1, LBR, OR8B4, SAA1, TNFRSF10C, AMIGO3, CLDN16, FREM2, LBX1, OR8B8, SAA2, TNFRSF10D, AMMECR1, CLDN1

7, FREM3, LBX2, OR8D1, SAA2-SAA4, TNFRSF11A, AMMECR1L, CLDN18, FRG1, LCA5, OR8D2, SAA4, TNFRSF11B, AMN, CLDN19, FRG2, LCA5L, OR8D4, SAAL1, TNFRSF12A, AMN1, CLDN2, FRG2B, LCAT, OR8G1, SAC3D1, TNFRSF13B, AMOT, CLDN20, FRG2C, LCE1A, OR8G2, SACM1L, TNFRSF13C, AMOTL1, CLDN22, FRK, LCE1B, OR8G5, SACS, TNFRSF14, AMOTL2, CLDN23, FRMD1, LCE1C, OR8H1, SAE1, TNFRSF17, AMPD1, CLDN24, FRMD3, LCE1D, OR8H2, SAFB, TNFRSF18, AMPD2, CLDN25, FRMD4A, LCE1E, OR8H3, SAFB2, TNFRSF19, AMPD3, CLDN3, FRMD4B, LCE1F, OR8I2, SAG, TNFRSF1A, AMPH, CLDN4, FRMD5, LCE2A, OR8J1, SAGE1, TNFRSF1B, AMT, CLDN5, FRMD6, LCE2B, OR8J3, SALL1, TNFRSF21, AMTN, CLDN6, FRMD7, LCE2C, OR8K1, SALL2, TNFRSF25, AMY1A, CLDN7, FRMD8, LCE2D, OR8K3, SALL3, TNFRSF4, AMY1B, CLDN8, FRMPD1, LCE3A, OR8K5, SALL4, TNFRSF6B, AMY1C, CLDN9, FRMPD2, LCE3B, OR8S1, SAMD1, TNFRSF8, AMY2A, CLDND1, FRMPD3, LCE3C, OR8U1, SAMD10, TNFRSF9, AMY2B, CLDN2D, FRMPD4, LCE3D, OR8U8, SAMD11, TNFRSF10, AMZ1, CLEC10A, FRRS1, LCE3E, OR9A2, SAMD12, TNFRSF11, AMZ2, CLEC11A, FRRS1L, LCE4A, OR9A4, SAMD13, TNFRSF12, ANAPC1, CLEC12A, FRS2, LCE5A, OR9G1, SAMD14, TNFRSF12-TNFRSF13, ANAPC10, CLEC12B, FRS3, LCE6A, OR9G4, SAMD15, TNFRSF13, ANAPC11, CLEC14A, FRY, LCK, OR9G9, SAMD3, TNFRSF13B, ANAPC13, CLEC16A, FRYL, LCLAT1, OR9I1, SAMD4A, TNFRSF14, ANAPC15, CLEC17A, FRZB, LCMT1, OR9K2, SAMD4B, TNFRSF15, ANAPC16, CLEC18A, FSBP, LCMT2, OR9Q1, SAMD5, TNFRSF18, ANAPC2, CLEC18B, FSCB, LCN1, OR9Q2, SAMD7, TNFRSF4, ANAPC4, CLEC18C, FSCN1, LCN10, ORAI1, SAMD8, TNFRSF8, ANAPC5, CLEC19A, FSCN2, LCN12, ORAI2, SAMD9, TNFRSF9, ANAPC7, CLEC1A, FSCN3, LCN15, ORAI3, SAMD9L, TNIK, ANG, CLEC1B, FSD1, LCN2, ORAOV1, SAMHD1, TNIP1, ANGEL1, CLEC2A, FSD1L, LCN6, ORC1, SAMM50, TNIP2, ANGEL2, CLEC2B, FSD2, LCN8, ORC2, SAMSN1, TNIP3, ANGPT1, CLEC2D, FSHB, LCN9, ORC3, SAP130, TNK1, ANGPT2, CLEC2L, FSHR, LCNL1, ORC4, SAP18, TNK2, ANGPT4, CLEC3A, FSIP1, LCOR, ORC5, SAP25, TNKS, ANGPTL1, CLEC3B, FSIP2, LCORL, ORC6, SAP30, TNKS1BP1, ANGPTL2, CLEC4A, FST, LCP1, ORM1, SAP30BP, TNKS2, ANGPTL3, CLEC4C, FSTL1, LCP2, ORM2, SAP30L, TNMD, ANGPTL4, CLEC4D, FSTL3, LCT, ORMDL1, SAPCD1, TNN, ANGPTL5, CLEC4E, FSTL4, LCTL, ORMDL2, SAPCD2, TNNC1, ANGPTL6, CLEC4F, FSTL5, LDB1, ORMDL3, SAR1A, TNNC2, ANGPTL7, CLEC4G, FTCD, LDB2, OS9, SAR1B, TNNI1, ANHX, CLEC4M, FTH1, LDB3, OSBP, SARDH, TNNI2, ANK1, CLEC5A, FTH1P18, LDHA, OSBP2, SARM1, TNNI3, ANK2, CLEC6A, FTHL17, LDHAL6A, OSBPL10, SARNP, TNNI3K, ANK3, CLEC7A, FTL, LDHAL6B, OSBPL11, SARS, TNNT1, ANKAR, CLEC9A, FTMT, LDHB, OSBPL1A, SARS2, TNNT2, ANKDD1A, CLECL1, FTO, LDHC, OSBPL2, SART1, TNNT3, ANKDD1B, CLGN, FTSJ1, LDHD, OSBPL3, SART3, TNP1, ANKEF1, CLHC1, FTSJ2, LDLR, OSBPL5, SASH1, TNP2, ANKFN1, CLIC1, FTSJ3, LDLRAD1, OSBPL6, SASH3, TNPO1, ANKFY1, CLIC2, FUBP1, LDLRAD2, OSBPL7, SASS6, TNPO2, ANKH, CLIC3, FUBP3, LDLRAD3, OSBPL8, SAT1, TNPO3, ANKHD1, CLIC4, FUCA1, LDLRAD4, OSBPL9, SAT2, TNR, ANKHD1-EIF4EBP3, CLIC5, FUCA2, LDLRAP1, OSCAR, SATB1, TNRC18, ANKIB1, CLIC6, FUK, LDOC1, OSCP1, SATB2, TNRC6A, ANKK1, CLINT1, FUNDC1, LDOC1L, OSER1, SATL1, TNRC6B, ANKLE1, CLIP1, FUNDC2, LEAP2, OSGEP, SAV1, TNRC6C, ANKLE2, CLIP2, FUOM, LECT1, OSGEP1, SAYSD1, TNS1, ANKMY1, CLIP3, FURIN, LECT2, OSGIN1, SBDS, TNS3, ANKMY2, CLIP4, FUS, LEF1, OSGIN2, SBF1, TNS4, ANKRA2, CLK1, FUT1,

LEFTY1, OSM, SBF2, TNXB, ANKRD1, CLK2, FUT10, LEFTY2, OSMR, SBK1, TOB1, ANKRD10, CLK3, FUT11, LEKR1, OSR1, SBK2, TOB2, ANKRD11, CLK4, FUT2, LELP1, OSR2, SBK3, TOE1, ANKRD12, CLLU1, FUT3, LEMD1, OST4, SBNO1, TOLLIP, ANKRD13A, CLLU1OS, FUT4, LEMD2, OSTC, SBNO2, TOM1, ANKRD13B, CLMN, FUT5, LEMD3, OSTF1, SBSN, TOM1L1, ANKRD13C, CLMP, FUT6, LENEP, OSTM1, SBSPON, TOM1L2, ANKRD13D, CLN3, FUT7, LENG1, OSTN, SC5D, TOMM20, ANKRD16, CLN5, FUT8, LENG8, OTC, SCAF1, TOMM20L, ANKRD17, CLN6, FUT9, LENG9, OTOA, SCAF11, TOMM22, ANKRD18A, CLN8, FUZ, LEO1, OTOF, SCAF4, TOMM34, ANKRD18B, CLNK, FXN, LEP, OTOG, SCAF8, TOMM40, ANKRD2, CLNS1A, FXR1, LEPR, OTOGL, SCAI, TOMM40L, ANKRD20A1, CLOCK, FXR2, LEPRE1, OTOL1, SCAMP1, TOMM5, ANKRD20A2, CLP1, FXYD1, LEPREL1, OTOP1, SCAMP2, TOMM6, ANKRD20A3, CLPB, FXYD2, LEPREL2, OTOP2, SCAMP3, TOMM7, ANKRD20A4, CLPP, FXYD3, LEPREL4, OTOP3, SCAMP4, TOMM70A, ANKRD22, CLPS, FXYD4, LEPROT, OTOR, SCAMP5, TONSL, ANKRD23, CLPSL1, FXYD5, LEPROTL1, OTOS, SCAND1, TOP1, ANKRD24, CLPSL2, FXYD6, LETM1, OTP, SCAND3, TOP1MT, ANKRD26, CLPTM1, FXYD6-FXYD2, LETM2, OTUB1, SCAP, TOP2A, ANKRD27, CLPTM1L, FXYD7, LETMD1, OTUB2, SCAPER, TOP2B, ANKRD28, CLPX, FYB, LEUTX, OTUD1, SCARA3, TOP3A, ANKRD29, CLRN1, FYCO1, LFNG, OTUD3, SCARA5, TOP3B, ANKRD30A, CLRN2, FYN, LGALS1, OTUD4, SCARB1, TOPAZ1, ANKRD30B, CLRN3, FYTTD1, LGALS12, OTUD5, SCARB2, TOPBP1, ANKRD31, CLSPN, FZD1, LGALS13, OTUD6A, SCARF1, TOPORS, ANKRD32, CLSTN1, FZD10, LGALS14, OTUD6B, SCARF2, TOR1A, ANKRD33, CLSTN2, FZD2, LGALS16, OTUD7A, SCCPDH, TOR1AIP1, ANKRD33B, CLSTN3, FZD3, LGALS2, OTUD7B, SCD, TOR1AIP2, ANKRD34A, CLTA, FZD4, LGALS3, OTX1, SCD5, TOR1B, ANKRD34B, CLTB, FZD5, LGALS3BP, OTX2, SCEL, TOR2A, ANKRD34C, CLTC, FZD6, LGALS4, OVCA2, SCFD1, TOR3A, ANKRD35, CLTCL1, FZD7, LGALS7, OVCH1, SCFD2, TOR4A, ANKRD36, CLU, FZD8, LGALS7B, OVCH2, SCG2, TOX, ANKRD36B, CLUAP1, FZD9, LGALS8, OVGP1, SCG3, TOX2, ANKRD36C, CLUH, FZR1, LGALS9, OVOL1, SCG5, TOX3, ANKRD37, CLUL1, GOS2, LGALS9B, OVOL2, SCGB1A1, TOX4, ANKRD39, CLVS1, G2E3, LGALS9C, OVOL3, SCGB1C1, TP53, ANKRD40, CLVS2, G3BP1, LGALSL, OVOS, SCGB1D1, TP53AIP1, ANKRD42, CLYBL, G3BP2, LGI1, OVOS2, SCGB1D2, TP53BP1, ANKRD44, CMA1, G6PC, LGI2, OXA1L, SCGB1D4, TP53BP2, ANKRD45, CMAS, G6PC2, LGI3, OXCT1, SCGB2A1, TP53I11, ANKRD46, CMBL, G6PC3, LGI4, OXCT2, SCGB2A2, TP53I13, ANKRD49, CMC1, G6PD, LGMN, OXER1, SCGB2B2, TP53I3, ANKRD50, CMC2, GAA, LGR4, OXGR1, SCGB3A1, TP53INP1, ANKRD52, CMC4, GAB1, LGR5, OXLD1, SCGB3A2, TP53INP2, ANKRD53, CMIP, GAB2, LGR6, OXNAD1, SCGN, TP53RK, ANKRD54, CMKLR1, GAB3, LGSN, OXR1, SCHIP1, TP53TG3, ANKRD55, CMPK1, GAB4, LHB, OXSM, SCIMP, TP53TG3B, ANKRD6, CMPK2, GABARAP, LHCGR, OXSR1, SCIN, TP53TG3C, ANKRD60, CMSS1, GABARAPL1, LHFP, OXT, SCLT1, TP53TG3D, ANKRD61, CMTM1, GABARAPL2, LHFPL1, OXTR, SCLY, TP53TG5, ANKRD62, CMTM2, GABBR1, LHFPL2, P2RX1, SCMHI, TP63, ANKRD63, CMTM3, GABBR2, LHFPL3, P2RX2, SCML1, TP73, ANKRD65, CMTM4, GABPA, LHFPL4, P2RX3, SCML2, TPBG, ANKRD66, CMTM5, GABPB1, LHFPL5, P2RX4, SCML4, TPBGL, ANKRD7, CMTM6, GABPB2, LHPP, P2RX5, SCN10A, TPCN1, ANKRD9, CMTM7, GABRA1, LHX1, P2RX6, SCN11A, TPCN2, ANKS1A, CMTM8, GABRA2, LHX2, P2RX7, SCN1A, TPD52, ANKS1B, CMTR1, GABRA3, LHX3, P2RY1, SC

10

20

30

40

50

N1B, TPD52L1, ANKS3, CMTR2, GABRA4, LHX4, P2RY10, SCN2A, TPD52L2, ANKS4B, CMYA5, GABRA5, LHX5, P2RY11, SCN2B, TPD52L3, ANKS6, CNBD1, GABRA6, LHX6, P2RY12, SCN3A, TPGS1, ANKUB1, CNBD2, GABRB1, LHX8, P2RY13, SCN3B, TPGS2, ANKZF1, CNBP, GABRB2, LHX9, P2RY14, SCN4A, TPH1, ANLN, CNDP1, GABRB3, LIAS, P2RY2, SCN4B, TPH2, ANO1, CNDP2, GABRD, LIF, P2RY4, SCN5A, TPI1, ANO10, CNEP1R1, GABRE, LIFR, P2RY6, SCN7A, TPK1, ANO2, CNFN, GABRG1, LIG1, P2RY8, SCN8A, TPM1, ANO3, CNGA1, GABRG2, LIG3, P4HA1, SCN9A, TPM2, ANO4, CNGA2, GABRG3, LIG4, P4HA2, SCNM1, TPM3, ANO5, CNGA3, GABRP, LILRA1, P4HA3, SCNN1A, TPM4, ANO6, CNGA4, GABRQ, LILRA2, P4HB, SCNN1B, TPMT, ANO7, CNGB1, GABRR1, LILRA3, P4HTM, SCNN1D, TPO, ANO8, CNGB3, GABRR2, LILRA4, PA2G4, SCNN1G, TPP1, ANO9, CNIH1, GABRR3, LILRA5, PAAF1, SCO1, TPP2, ANP32A, CNIH2, GAD1, LILRA6, PABPC1, SCO2, TPPP, ANP32B, CNIH3, GAD2, LILRB1, PABPC1L, SCOC, TPPP2, ANP32C, CNIH4, GADD45A, LILRB2, PABPC1L2A, SCP2, TPPP3, ANP32D, CNKSR1, GADD45B, LILRB3, PABPC1L2B, SCP2D1, TPR, ANP32E, CNKSR2, GADD45G, LILRB4, PABPC3, SCPEP1, TPRA1, ANPEP, CNKSR3, GADD45GIP1, LILRB5, PABPC4, SCRG1, TPRG1, ANT XR1, CNN1, GADL1, LIM2, PABPC4L, SCRIB, TPRG1L, ANT XR2, CNN2, GAGE1, LIMA1, PABPC5, SCRN1, TPRKB, ANT XRL, CNN3, GAGE10, LIMCH1, PABPN1, SCRN2, TPRN, ANXA1, CNNM1, GAGE12B, LIMD1, PABPN1L, SCRN3, TPRX1, ANXA10, CNNM2, GAGE12C, LIMD2, PACRG, SCRT1, TPSAB1, ANXA11, CNNM3, GAGE12D, LIM E1, PACRGL, SCRT2, TPSB2, ANXA13, CNNM4, GAGE12E, LIMK1, PACS1, SCT, TPSD1, ANXA2, CNOT1, GAGE12F, LIMK2, PACS2, SCTR, TPSG1, ANXA2R, CNOT10, GAGE12G, LIMS1, PACSIN1, SCUBE1, TPST1, ANXA3, CNOT11, GAGE12H, LIMS2, PACSIN2, SCUBE2, TPST2, ANXA4, CNOT2, GAGE12I, LIMS3, PACSIN3, SCUBE3, TPT1, ANXA5, CNOT3, GAGE12J, LIN28A, PADI1, SCXA, TPTE, ANXA6, CNOT4, GAGE13, LIN28B, PADI2, SCXB, TPTE2, ANXA7, CNOT6, GAGE2A, LIN37, PADI3, SCYL1, TPX2, ANXA8, CNOT6L, GAGE2B, LIN52, PADI4, SCYL2, TRA2A, ANXA8L1, CNOT7, GAGE2C, LIN54, PADI6, SCYL3, TRA2B, ANXA8L2, CNOT8, GAGE2D, LIN7A, PAEP, SDAD1, TRABD, ANXA9, CNP, GAGE2E, LIN7B, PAF1, SDC1, TRABD2A, AOA H, CNPPD1, GAGE4, LIN7C, PAFAH1B1, SDC2, TRABD2B, AOC1, CNPY1, GAGE5, LIN9, PAFAH1B2, SDC3, TRADD, AOC2, CNPY2, GAGE6, LINC00452, PAFAH1B3, SDC4, TRAF1, AOC3, CNPY3, GAGE7, LINC00984, PAFAH2, SDCBP, TRAF2, AOX1, CNPY4, GAGE8, LINGO1, PAG1, SDCBP2, TRAF3, AP1AR, CNR1, GAK, LINGO2, PAGE1, SDCCAG3, TRAF3IP1, AP1B1, CNR2, GAL, LINGO3, PAGE2, SDCCAG8, TRAF3IP2, AP1G1, CNRIP1, GAL3ST1, LINGO4, PAGE2B, SDE2, TRAF3IP3, AP1G2, CNST, GAL3ST2, LINS, PAGE4, SDF2, TRAF4, AP1M1, CNTD1, GAL3ST3, LIPA, PAGE5, SDF2L1, TRAF5, AP1M2, CNTD2, GAL3ST4, LIPC, PAGR1, SDF4, TRAF6, AP1S1, CNTF, GALC, LIPE, PAH, SDHA, TRAF7, AP1S2, CNTFR, GALE, LIPF, PAICS, SDHAF1, TRAFD1, AP1S3, CNTLN, GALK1, LIPG, PAIP1, SDHAF2, TRAIP, AP2A1, CNTN1, GALK2, LIPH, PAIP2, SDHB, TRAK1, AP2A2, CNTN2, GALM, LIPI, PAIP2B, SDHC, TRAK2, AP2B1, CNTN3, GALNS, LIPJ, PAK1, SDHD, TRAM1, AP2M1, CNTN4, GALNT1, LIPK, PAK1IP1, SDK1, TRAM1L1, AP2S1, CNTN5, GALNT10, LIPM, PAK2, SDK2, TRAM2, AP3B1, CNTN6, GALNT11, LIPN, PAK3, SDPR, TRANK1, AP3B2, CNTNAP1, GALNT12, LIPT1, PAK4, SDR16C5, TRAP1, AP3D1, CNTNAP2, GALNT13, LIPT2, PAK6, SDR39U1, TRAPPC1, AP3M1, CNTNAP3, GALNT14, LITAF, PAK7, SDR42E1, TRAPPC10, AP3M2, CNT

10

20

30

40

50

NAP3B, GALNT15, LIX1, PALB2, SDR9C7, TRAPPC11, AP3S1, CNTNAP4, GALNT16, LIX1L, PALD1, SDS, TRAPPC12, AP3S2, CNTNAP5, GALNT18, LLGL1, PALLD, SDSL, TRAPPC13, AP4B1, CNTRL, GALNT2, LLGL2, PALM, SEBOX, TRAPPC2, AP4E1, CNTROB, GALNT3, LLPH, PALM2, SEC11A, TRAPPC2L, AP4M1, COA1, GALNT4, LMAN1, PALM2-AKAP2, SEC11C, TRAPPC3, AP4S1, COA3, GALNT5, LMAN1L, PALM3, SEC13, TRAPPC3L, AP5B1, COA4, GALNT6, LMAN2, PALMD, SEC14L1, TRAPPC4, AP5M1, COA5, GALNT7, LMAN2L, PAM, SEC14L2, TRAPPC5, AP5S1, COA6, GALNT8, LMBR1, PAM16, SEC14L3, TRAPPC6A, AP5Z1, COASY, GALNT9, LMBR1L, PAMR1, SEC14L4, TRAPPC6B, APAF1, COBL, GALNTL5, LMBRD1, PAN2, SEC14L5, TRAPPC8, APBA1, COBLL1, GALNTL6, LMBRD2, PAN3, SEC14L6, TRAPPC9, APBA2, COCH, GALP, LMCD1, PANK1, SEC16A, TRAT1, APBA3, COG1, GALR1, LMF1, PANK2, SEC16B, TRDMT1, APBB1, COG2, GALR2, LMF2, PANK3, SEC22A, TRDN, APBB1IP, COG3, GALR3, LMLN, PANK4, SEC22B, TREH, APBB2, COG4, GALT, LMNA, PANX1, SEC22C, TREM1, APBB3, COG5, GAMT, LMNB1, PANX2, SEC23A, TREM2, APC, COG6, GAN, LMNB2, PANX3, SEC23B, TREML1, APC2, COG7, GANAB, LMO1, PAOX, SEC23IP, TREML2, APCDD1, COG8, GANC, LMO2, PAPD4, SEC24A, TREML4, APCDD1L, COIL, GAP43, LMO3, PAPD5, SEC24B, TRERF1, APCS, COL10A1, GAPDH, LMO4, PAPD7, SEC24C, TREX1, APEH, COL11A1, GAPDHS, LMO7, PAPL, SEC24D, TREX2, APEX1, COL11A2, GAPT, LMOD1, PAPLN, SEC31A, TRH, APEX2, COL12A1, GAPVD1, LMOD2, PAPOLA, SEC31B, TRHDE, APH1A, COL13A1, GAR1, LMOD3, PAPOLB, SEC61A1, TRHR, APH1B, COL14A1, GAREM, LMTK2, PAPOLG, SEC61A2, TRIAP1, API5, COL15A1, GAREML, LMTK3, PAPPA, SEC61B, TRIB1, APIP, COL16A1, GARNL3, LMX1A, PAPPA2, SEC61G, TRIB2, APITD1, COL17A1, GARS, LMX1B, PAPSS1, SEC62, TRIB3, APITD1-CORT, COL18A1, GART, LNP1, PAPSS2, SEC63, TRIL, APLF, COL19A1, GAS1, LNPEP, PAQR3, SECISBP2, TRIM10, APLN, COL1A1, GAS2, LNX1, PAQR4, SECISBP2L, TRIM11, APLNR, COL1A2, GAS2L1, LNX2, PAQR5, SECTM1, TRIM13, APLP1, COL20A1, GAS2L2, LOH12CR1, PAQR6, SEH1L, TRIM14, APLP2, COL21A1, GAS2L3, LONP1, PAQR7, SEL1L, TRIM15, APMAP, COL22A1, GAS6, LONP2, PAQR8, SEL1L2, TRIM16, APOA1, COL23A1, GAS7, LONRF1, PAQR9, SEL1L3, TRIM16L, APOA1BP, COL24A1, GAS8, LONRF2, PARD3, SELE, TRIM17, APOA2, COL25A1, GAST, LONRF3, PARD3B, SELENBP1, TRIM2, APOA4, COL26A1, GATA1, LOR, PARD6A, SELK, TRIM21, APOA5, COL27A1, GATA2, LOX, PARD6B, SELL, TRIM22, APOB, COL28A1, GATA3, LOXHD1, PARD6G, SELM, TRIM23, APOBEC1, COL2A1, GATA4, LOXL1, PARG, SELO, TRIM24, APOBEC2, COL3A1, GATA5, LOXL2, PARK2, SELP, TRIM25, APOBEC3A, COL4A1, GATA6, LOXL3, PARK7, SELPLG, TRIM26, APOBEC3B, COL4A2, GATAD1, LOXL4, PARL, SELRC1, TRIM27, APOBEC3C, COL4A3, GATAD2A, LPA, PARM1, SELT, TRIM28, APOBEC3D, COL4A3BP, GATAD2B, LPAR1, PARN, SELV, TRIM29, APOBEC3F, COL4A4, GATC, LPAR2, PARP1, SEMA3A, TRIM3, APOBEC3G, COL4A5, GATM, LPAR3, PARP10, SEMA3B, TRIM31, APOBEC3H, COL4A6, GATS, LPAR4, PARP11, SEMA3C, TRIM32, APOBEC4, COL5A1, GATSL1, LPAR5, PARP12, SEMA3D, TRIM33, APOBR, COL5A2, GATSL2, LPAR6, PARP14, SEMA3E, TRIM34, APOC1, COL5A3, GATSL3, LPCAT1, PARP15, SEMA3F, TRIM35, APOC2, COL6A1, GBA, LPCAT2, PARP16, SEMA3G, TRIM36, APOC3, COL6A2, GBA2, LPCAT3, PARP2, SEMA4A, TRIM37, APOC4, COL6A3, GBA3, LPCAT4, PARP3, SEMA4B, TRIM38, APOD, COL6A5, GBAS, LPGAT1, PARP4, SEMA4C, TRIM39, AP

10

20

30

40

50

OE, COL6A6, GBE1, LPHN1, PARP6, SEMA4D, TRIM39-RPP21, APOF, COL
7A1, GBF1, LPHN2, PARP8, SEMA4F, TRIM4, APOH, COL8A1, GBGT1, LPH
N3, PARP9, SEMA4G, TRIM40, APOL1, COL8A2, GBP1, LPIN1, PARPBP, SE
MA5A, TRIM41, APOL2, COL9A1, GBP2, LPIN2, PARS2, SEMA5B, TRIM42,
APOL3, COL9A2, GBP3, LPIN3, PARVA, SEMA6A, TRIM43, APOL4, COL9A
3, GBP4, LPL, PARVB, SEMA6B, TRIM43B, APOL5, COLCA2, GBP5, LPO, P
ARVG, SEMA6C, TRIM44, APOL6, COLEC10, GBP6, LPP, PASD1, SEMA6D,
TRIM45, APOLD1, COLEC11, GBP7, LPPR1, PASK, SEMA7A, TRIM46, APO
M, COLEC12, GBX1, LPPR2, PATE1, SEMG1, TRIM47, APOO, COLGALT1, G
BX2, LPPR3, PATE2, SEMG2, TRIM48, APOOL, COLGALT2, GC, LPPR4, PA
TE3, SENP1, TRIM49, APOPT1, COLQ, GCA, LPPR5, PATE4, SENP2, TRIM4
9B, APP, COMMD1, GCAT, LPXN, PATL1, SENP3, TRIM49C, APPBP2, COM
MD10, GCC1, LRAT, PATL2, SENP5, TRIM49D1, APPL1, COMMD2, GCC2,
LRBA, PATZ1, SENP6, TRIM49D2P, APPL2, COMMD3, GCDH, LRCH1, PAW
R, SENP7, TRIM5, APRT, COMMD3-BMI1, GCFC2, LRCH2, PAX1, SENP8, T
RIM50, APTX, COMMD4, GCG, LRCH3, PAX2, SEPHS1, TRIM51, AQP1, CO
MMD5, GCGR, LRCH4, PAX3, SEPHS2, TRIM52, AQP10, COMMD6, GCH1, L
RCOL1, PAX4, SEPN1, TRIM54, AQP11, COMMD7, GCHFR, LRFN1, PAX5,
SEPP1, TRIM55, AQP12A, COMMD8, GCK, LRFN2, PAX6, SEPSECS, TRIM5
6, AQP12B, COMMD9, GCKR, LRFN3, PAX7, SEPT1, TRIM58, AQP2, COMP,
GCLC, LRFN4, PAX8, SEPT10, TRIM59, AQP3, COMT, GCLM, LRFN5, PAX9,
SEPT11, TRIM6, AQP4, COMTD1, GCM1, LRG1, PAXBP1, SEPT12, TRIM60,
AQP5, COPA, GCM2, LRGUK, PAXIP1, SEPT14, TRIM61, AQP6, COPB1, GC
N1L1, LRIF1, PBDC1, SEPT15, TRIM62, AQP7, COPB2, GCNT1, LRIG1, PB
K, SEPT2, TRIM63, AQP8, COPE, GCNT2, LRIG2, PBLD, SEPT3, TRIM64, A
QP9, COPG1, GCNT3, LRIG3, PBOV1, SEPT4, TRIM64B, AQPEP, COPG2, G
CNT4, LRIT1, PBRM1, SEPT5, TRIM64C, AQR, COPRS, GCNT7, LRIT2, PBX
1, SEPT6, TRIM65, AR, COPS2, GCOM1, LRIT3, PBX2, SEPT7, TRIM66, AR
AF, COPS3, GCSAM, LRMP, PBX3, SEPT8, TRIM67, ARAP1, COPS4, GCSAM
L, LRP1, PBX4, SEPT9, TRIM68, ARAP2, COPS5, GCSH, LRP10, PBXIP1, S
EPW1, TRIM69, ARAP3, COPS6, GDA, LRP11, PC, SERAC1, TRIM6-TRIM34,
ARC, COPS7A, GDAP1, LRP12, PCBD1, SERBP1, TRIM7, ARCN1, COPS7B,
GDAP1L1, LRP1B, PCBD2, SERF1A, TRIM71, AREG, COPS8, GDAP2, LRP2,
PCBP1, SERF1B, TRIM72, AREGB, COPZ1, GDE1, LRP2BP, PCBP2, SERF2,
TRIM73, AREL1, COPZ2, GDF1, LRP3, PCBP3, SERGEF, TRIM74, ARF1, CO
Q10A, GDF10, LRP4, PCBP4, SERHL2, TRIM77, ARF3, COQ10B, GDF11, L
RP5, PCCA, SERINC1, TRIM8, ARF4, COQ2, GDF15, LRP5L, PCCB, SERINC
2, TRIM9, ARF5, COQ3, GDF2, LRP6, PCDH1, SERINC3, TRIML1, ARF6, C
OQ4, GDF3, LRP8, PCDH10, SERINC4, TRIML2, ARFGAP1, COQ5, GDF5, L
RPAP1, PCDH11X, SERINC5, TRIO, ARFGAP2, COQ6, GDF6, LRPPRC, PCDH
11Y, SERP1, TRIOBP, ARFGAP3, COQ7, GDF7, LRR1, PCDH12, SERP2, TRI
P10, ARFGEF1, COQ9, GDF9, LRRC1, PCDH15, SERPINA1, TRIP11, ARFGE
F2, CORIN, GDI1, LRRC10, PCDH17, SERPINA10, TRIP12, ARFIP1, CORO1
A, GDI2, LRRC10B, PCDH18, SERPINA11, TRIP13, ARFIP2, CORO1B, GDNF
, LRRC14, PCDH19, SERPINA12, TRIP4, ARFRP1, CORO1C, GDNF-AS1, LR
RC14B, PCDH20, SERPINA3, TRIP6, ARG1, CORO2A, GDPD1, LRRC15, PCD
H7, SERPINA4, TRIQK, ARG2, CORO2B, GDPD2, LRRC16A, PCDH8, SERPIN
A5, TRIT1, ARGFX, CORO6, GDPD3, LRRC16B, PCDH9, SERPINA6, TRMT1,
ARGLU1, CORO7, GDPD4, LRRC17, PCDHA1, SERPINA7, TRMT10A, ARHGA
P1, CORO7-PAM16, GDPD5, LRRC18, PCDHA10, SERPINA9, TRMT10B, AR

10

20

30

40

50

HGAP10, CORT, GDPGP1, LRRC19, PCDHA11, SERPINB1, TRMT10C, ARHGAP11A, COTL1, GEM, LRRC2, PCDHA12, SERPINB10, TRMT11, ARHGAP11B, COX10, GEMIN2, LRRC20, PCDHA13, SERPINB11, TRMT112, ARHGAP12, COX11, GEMIN4, LRRC23, PCDHA2, SERPINB12, TRMT12, ARHGAP15, COX14, GEMIN5, LRRC24, PCDHA3, SERPINB13, TRMT13, ARHGAP17, COX15, GEMIN6, LRRC25, PCDHA4, SERPINB2, TRMT1L, ARHGAP18, COX16, GEMIN7, LRRC26, PCDHA5, SERPINB3, TRMT2A, ARHGAP19, COX17, GEMIN8, LRRC27, PCDHA6, SERPINB4, TRMT2B, ARHGAP20, COX18, GEN1, LRRC28, PCDHA7, SERPINB5, TRMT44, ARHGAP21, COX19, GET4, LRRC29, PCDHA8, SERPINB6, TRMT5, ARHGAP22, COX20, GFAP, LRRC3, PCDHA9, SERPINB7, TRMT6, ARHGAP23, COX4I1, GFER, LRRC30, PCDHAC1, SERPINB8, TRMT61A, ARHGAP24, COX4I2, GFI1, LRRC31, PCDHAC2, SERPINB9, TRMT61B, ARHGAP25, COX5A, GFI1B, LRRC32, PCDHB1, SERPINC1, TRMU, ARHGAP26, COX5B, GFM1, LRRC34, PCDHB10, SERPIN1, TRNAU1AP, ARHGAP27, COX6A1, GFM2, LRRC36, PCDHB11, SERPINE1, TRNP1, ARHGAP28, COX6A2, GFOD1, LRRC37A2, PCDHB12, SERPINE2, TRNT1, ARHGAP29, COX6B1, GFOD2, LRRC37A3, PCDHB13, SERPINE3, TRO, ARHGAP30, COX6B2, GFPT1, LRRC37B, PCDHB14, SERPINF1, TROAP, ARHGAP31, COX6C, GFPT2, LRRC38, PCDHB15, SERPINF2, TROVE2, ARHGAP32, COX7A1, GFRA1, LRRC39, PCDHB16, SERPING1, TRPA1, ARHGAP33, COX7A2, GFRA2, LRRC3B, PCDHB2, SERPINH1, TRPC1, ARHGAP35, COX7A2L, GFRA3, LRRC3C, PCDHB3, SERPINI1, TRPC3, ARHGAP36, COX7B, GFRA4, LRRC4, PCDHB4, SERPINI2, TRPC4, ARHGAP39, COX7B2, GFRA1, LRRC40, PCDHB5, SERTAD1, TRPC4AP, ARHGAP4, COX7C, GGA1, LRRC41, PCDHB6, SERTAD2, TRPC5, ARHGAP40, COX8A, GGA2, LRRC42, PCDHB7, SERTAD3, TRPC5OS, ARHGAP42, COX8C, GGA3, LRRC43, PCDHB8, SERTAD4, TRPC6, ARHGAP44, CP, GGACT, LRRC45, PCDHB9, SERTM1, TRPC7, ARHGAP5, CPA1, GGCT, LRRC46, PCDHGA1, SESN1, TRPM1, ARHGAP6, CPA2, GGCX, LRRC47, PCDHGA10, SESN2, TRPM2, ARHGAP8, CPA3, GGH, LRRC48, PCDHGA11, SESN3, TRPM3, ARHGAP9, CPA4, GGN, LRRC49, PCDHGA12, SESTD1, TRPM4, ARHGDIA, CPA5, GGNBP2, LRRC4B, PCDHGA2, SET, TRPM5, ARHGDIB, CPA6, GGPS1, LRRC4C, PCDHGA3, SETBP1, TRPM6, ARHGDIG, CPAMD8, GGT1, LRRC52, PCDHGA4, SETD1A, TRPM7, ARHGEF1, CPB1, GGT2, LRRC55, PCDHGA5, SETD1B, TRPM8, ARHGEF10, CPB2, GGT5, LRRC56, PCDHGA6, SETD2, TRPS1, ARHGEF10L, CPD, GGT6, LRRC57, PCDHGA7, SETD3, TRPT1, ARHGEF11, CPE, GGT7, LRRC58, PCDHGA8, SETD4, TRPV1, ARHGEF12, CPEB1, GGTL1, LRRC59, PCDHGA9, SETD5, TRPV2, ARHGEF15, CPEB2, GGTL2, LRRC6, PCDHGB1, SETD6, TRPV3, ARHGEF16, CPEB3, GH1, LRRC61, PCDHGB2, SETD7, TRPV4, ARHGEF17, CPEB4, GH2, LRRC63, PCDHGB3, SETD8, TRPV5, ARHGEF18, CPED1, GHDC, LRRC66, PCDHGB4, SETD9, TRPV6, ARHGEF19, CPLX1, GHITM, LRRC69, PCDHGB5, SETDB1, TRRAP, ARHGEF2, CPLX2, GHR, LRRC7, PCDHGB6, SETDB2, TRUB1, ARHGEF25, CPLX3, GHRH, LRRC70, PCDHGB7, SETMAR, TRUB2, ARHGEF26, CPLX4, GHRHR, LRRC71, PCDHGC3, SETSIP, TSACC, ARHGEF28, CPM, GHRL, LRRC72, PCDHGC4, SETX, TSC1, ARHGEF3, CPN1, GHSR, LRRC73, PCDHGC5, SEZ6, TSC2, ARHGEF33, CPN2, GID4, LRRC8A, PCDP1, SEZ6L, TSC22D1, ARHGEF35, CPNE1, GID8, LRRC8B, PCED1A, SEZ6L2, TSC22D2, ARHGEF37, CPNE2, GIF, LRRC8C, PCED1B, SF1, TSC22D3, ARHGEF38, CPNE3, GIGYF1, LRRC8D, PCF11, SF3A1, TSC22D4, ARHGEF39, CPNE4, GIGYF2, LRRC8E, PCGF1, SF3A2, TSEN15, ARHGEF4, CPNE5, GIMAP1,

10

20

30

40

50

LRRCC1, PCGF2, SF3A3, TSEN2, ARHGEF40, CPNE6, GIMAP1-GIMAP5, LRRD1, PCGF3, SF3B1, TSEN34, ARHGEF5, CPNE7, GIMAP2, LRRFIP1, PCGF5, SF3B14, TSEN54, ARHGEF6, CPNE8, GIMAP4, LRRFIP2, PCGF6, SF3B2, TSFM, ARHGEF7, CPNE9, GIMAP5, LRRIQ1, PCID2, SF3B3, TSG101, ARHGEF9, CPO, GIMAP6, LRRIQ3, PCIF1, SF3B4, TSGA10, ARID1A, CPOX, GIMAP7, LRRIQ4, PCK1, SF3B5, TSGA10IP, ARID1B, CPPED1, GIMAP8, LRRK1, PCK2, SFI1, TSGA13, ARID2, CPQ, GIMD1, LRRK2, PCLO, SFMBT1, TSHB, ARID3A, CPS1, GIN1, LRRN1, PCM1, SFMBT2, TSHR, ARID3B, CPSF1, GINM1, LRRN2, PCMT1, SFN, TSHZ1, ARID3C, CPSF2, GINS1, LRRN3, PCMTD1, SFPQ, TSHZ2, ARID4A, CPSF3, GINS2, LRRN4, PCMTD2, SFR1, TSHZ3, ARID4B, CPSF3L, GINS3, LRRN4CL, PCNA, SFRP1, TSKS, ARID5A, CPSF4, GINS4, LRRTM1, PCNP, SFRP2, TSKU, ARID5B, CPSF4L, GIP, LRRTM2, PCNT, SFRP4, TSLP, ARIH1, CPSF6, GIPC1, LRRTM3, PCNX, SFRP5, TSN, ARIH2, CPSF7, GIPC2, LRRTM4, PCNXL2, SFSWAP, TSNARE1, ARIH2OS, CPT1A, GIPC3, LRSAM1, PCNXL3, SFT2D1, TSNAX, ARL1, CPT1B, GIPR, LRTM1, PCNXL4, SFT2D2, TSNAXIP1, ARL10, CPT1C, GIT1, LRTM2, PCOLCE, SFT2D3, TSPAN1, ARL11, CPT2, GIT2, LRTOMT, PCOLCE2, SFTA2, TSPAN10, ARL13A, CPVL, GJA1, LRWD1, PCP2, SFTA3, TSPAN11, ARL13B, CPXCR1, GJA10, LSAMP, PCP4, SFTPA1, TSPAN12, ARL14, CPXM1, GJA3, LSG1, PCP4L1, SFTPA2, TSPAN13, ARL14EP, CPXM2, GJA4, LSM1, PCSK1, SFTPBB, TSPAN14, ARL14EPL, CPZ, GJA5, LSM10, PCSK1N, SFTPC, TSPAN15, ARL15, CR1, GJA8, LSM11, PCSK2, SFTPD, TSPAN16, ARL16, CR1L, GJA9, LSM12, PCSK4, SFXN1, TSPAN17, ARL17A, CR2, GJB1, LSM14A, PCSK5, SFXN2, TSPAN18, ARL17B, CRABP1, GJB2, LSM14B, PCSK6, SFXN3, TSPAN19, ARL2, CRABP2, GJB3, LSM2, PCSK7, SFXN4, TSPAN2, ARL2BP, CRADD, GJB4, LSM3, PCSK9, SFXN5, TSPAN3, ARL3, CRAMP1L, GJB5, LSM4, PCPT, SGCA, TSPAN31, ARL4A, CRAT, GJB6, LSM5, PCYOX1, SGCB, TSPAN32, ARL4C, CRB1, GJB7, LSM6, PCYOX1L, SGCD, TSPAN33, ARL4D, CRB2, GJC1, LSM7, PCYT1A, SGCE, TSPAN4, ARL5A, CRB3, GJC2, LSMD1, PCYT1B, SGCG, TSPAN5, ARL5B, CRBN, GJC3, LSMEM1, PCYT2, SGCZ, TSPAN6, ARL5C, CRCP, GJD2, LSMEM2, PDAP1, SGIP1, TSPAN7, ARL6, CRCT1, GJD3, LSP1, PDC, SGK1, TSPAN8, ARL6IP1, CREB1, GJD4, LSR, PDCD1, SGK2, TSPAN9, ARL6IP4, CREB3, GK, LSS, PDCD10, SGK223, TSPEAR, ARL6IP5, CREB3L1, GK2, LST1, PDCD11, SGK3, TSPO, ARL6IP6, CREB3L2, GK5, LTA, PDCD1LG2, SGK494, TSPO2, ARL8A, CREB3L3, GKAP1, LTA4H, PDCD2, SGMS1, TSPY1, ARL8B, CREB3L4, GKN1, LTB, PDCD2L, SGMS2, TSPY10, ARL9, CREB5, GKN2, LTB4R, PDCD4, SGOL1, TSPY2, ARMC1, CREBBP, GLA, LTB4R2, PDCD5, SGOL2, TSPY3, ARMC10, CREBL2, GLB1, LTBP1, PDCD6, SGPL1, TSPY4, ARMC12, CREBRF, GLB1L, LTBP2, PDCD6IP, SGPP1, TSPY8, ARMC2, CREBZF, GLB1L2, LTBP3, PDCD7, SGPP2, TSPYL1, ARMC3, CREG1, GLB1L3, LTBP4, PDCL, SGSH, TSPYL2, ARMC4, CREG2, GLCCI1, LTB R, PDCL2, SGSM1, TSPYL4, ARMC5, CRELD1, GLCE, LTC4S, PDCL3, SGSM2, TSPYL5, ARMC6, CRELD2, GLDC, LTF, PDDC1, SGSM3, TSPYL6, ARMC7, CREM, GLDN, LTK, PDE10A, SGTA, TSR1, ARMC8, CRH, GLE1, LTN1, PDE11A, SGTB, TSR2, ARMC9, CRHBP, GLG1, LTV1, PDE12, SH2B1, TSR3, ARM CX1, CRHR1, GLI1, LUC7L, PDE1A, SH2B2, TSSC1, ARM CX2, CRHR2, GLI2, LUC7L2, PDE1B, SH2B3, TSSC4, ARM CX3, CRIM1, GLI3, LUC7L3, PDE1C, SH2D1A, TSSK1B, ARM CX4, CRIP1, GLI4, LUM, PDE2A, SH2D1B, TSSK2, ARM CX5, CRIP2, GLIPR1, LURAP1, PDE3A, SH2D2A, TSSK3, ARM CX5-GPRA SP2, CRIP3, GLIPR1L1, LURAP1L, PDE3B, SH2D3A, TSSK4, ARM CX6, CRIP

10

20

30

40

50

AK, GLIPR1L2, LUZP1, PDE4A, SH2D3C, TSSK6, ARMS2, CRIP1, GLIPR2, LUZP2, PDE4B, SH2D4A, TST, ARNT, CRISP1, GLIS1, LUZP4, PDE4C, SH2D4B, TSTA3, ARNT2, CRISP2, GLIS2, LUZP6, PDE4D, SH2D5, TSTD1, ARNTL, CRISP3, GLIS3, LXN, PDE4DIP, SH2D6, TSTD2, ARNTL2, CRISPLD1, GLMN, LY6D, PDE5A, SH2D7, TSTD3, ARPC1A, CRISPLD2, GLO1, LY6E, PDE6A, SH3BGR, TTBK1, ARPC1B, CRK, GLOD4, LY6G5B, PDE6B, SH3BGRL, TTBK2, ARPC2, CRKL, GLOD5, LY6G5C, PDE6C, SH3BGRL2, TTC1, ARPC3, CRLF1, GLP1R, LY6G6C, PDE6D, SH3BGRL3, TTC12, ARPC4, CRLF2, GLP2R, LY6G6D, PDE6G, SH3BP1, TTC13, ARPC4-TTLL3, CRLF3, GLRA1, LY6G6F, PDE6H, SH3BP2, TTC14, ARPC5, CRLS1, GLRA2, LY6H, PDE7A, SH3BP4, TTC16, ARPC5L, CRMP1, GLRA3, LY6K, PDE7B, SH3BP5, TTC17, ARPP19, CRNKL1, GLRA4, LY75, PDE8A, SH3BP5L, TTC18, ARPP21, CRNN, GLRB, LY75-CD302, PDE8B, SH3D19, TTC19, ARR3, CROCC, GLRX, LY86, PDE9A, SH3D21, TTC21A, ARRB1, CROT, GLRX2, LY9, PDF, SH3GL1, TTC21B, ARRB2, CRP, GLRX3, LY96, PDGFA, SH3GL2, TTC22, ARRDC1, CRTAC1, GLRX5, LYAR, PDGFB, SH3GL3, TTC23, ARRDC2, CRTAM, GLS, LYG1, PDGFC, SH3GLB1, TTC23L, ARRDC3, CRTAP, GLS2, LYG2, PDGFD, SH3GLB2, TTC24, ARRDC4, CRTC1, GLT1D1, LYL1, PDGFRA, SH3KBP1, TTC25, ARRDC5, CRTC2, GLT6D1, LYN, PDGFRB, SH3PXD2A, TTC26, ARSA, CRTC3, GLT8D1, LYNX1, PDGFRL, SH3PXD2B, TTC27, ARSB, CRX, GLT8D2, LYPD1, PDHA1, SH3RF1, TTC28, ARSD, CRY1, GLTP, LYPD2, PDHA2, SH3RF2, TTC29, ARSE, CRY2, GLTPD1, LYPD3, PDHB, SH3RF3, TTC3, ARSF, CRYAA, GLTPD2, LYPD4, PDHX, SH3TC1, TTC30A, ARSG, CRYAB, GLTSCR1, LYPD5, PDIA2, SH3TC2, TTC30B, ARSH, CRYBA1, GLTSCR1L, LYPD6, PDIA3, SH3YL1, TTC31, ARSI, CRYBA2, GLTSCR2, LYPD6B, PDIA4, SHANK1, TTC32, ARSJ, CRYBA4, GLUD1, LYPD8, PDIA5, SHANK2, TTC33, ARSK, CRYBB1, GLUD2, LYPLA1, PDIA6, SHANK3, TTC34, ART1, CRYBB2, GLUL, LYPLA2, PDIK1L, SHARPIN, TTC36, ART3, CRYBB3, GLYAT, LYPLAL1, PDILT, SHB, TTC37, ART4, CRYBG3, GLYATL1, LYRM1, PDK1, SHBG, TTC38, ART5, CRYGA, GLYATL2, LYRM2, PDK2, SHC1, TTC39A, ARTN, CRYGB, GLYATL3, LYRM4, PDK3, SHC2, TTC39B, ARV1, CRYGC, GLYCTK, LYRM5, PDK4, SHC3, TTC39C, ARVCF, CRYGD, GLYR1, LYRM7, PDLIM1, SHC4, TTC4, ARX, CRYGN, GM2A, LYRM9, PDLIM2, SHCBP1, TTC40, AS3MT, CRYGS, GMCL1, LYSMD1, PDLIM3, SHCBP1L, TTC5, ASAH1, CRYL1, GMDS, LYSMD2, PDLIM4, SHD, TTC6, ASAH2, CRYM, GMEB1, LYSMD3, PDLIM5, SHE, TTC7A, ASAH2B, CRYZ, GMEB2, LYSMD4, PDLIM7, SHF, TTC7B, ASAP1, CRYZL1, GMFB, LYST, PDP1, SHFM1, TTC8, ASAP2, CS, GMFG, LYVE1, PDP2, SHH, TTC9, ASAP3, CSAD, GMIP, LYZ, PDPK1, SHISA2, TTC9B, ASB1, CSAG1, GML, LYZL1, PDPN, SHISA3, TTC9C, ASB10, CSAG2, GMNC, LYZL2, PDPR, SHISA4, TTF1, ASB11, CSAG3, GMNN, LYZL4, PDRG1, SHISA5, TTF2, ASB12, CSDC2, GMPPA, LYZL6, PDS5A, SHISA6, TTI1, ASB13, CSDE1, GMPPB, LZIC, PDS5B, SHISA7, TTI2, ASB14, CSE1L, GMPR, LZTFL1, PDSS1, SHISA8, TTK, ASB15, CSF1, GMPR2, LZTR1, PDSS2, SHISA9, TTL, ASB16, CSF1R, GMPS, LZTS1, PDX1, SHKBP1, TTLL1, ASB17, CSF2, GNA11, LZTS2, PDXDC1, SHMT1, TTLL10, ASB18, CSF2RA, GNA12, LZTS3, PDXK, SHMT2, TTLL11, ASB2, CSF2RB, GNA13, M1AP, PDXP, SHOC2, TTLL12, ASB3, CSF3, GNA14, M6PR, PDYN, SHOX, TTLL13, ASB4, CSF3R, GNA15, MAATS1, PDZD11, SHOX2, TTLL2, ASB5, CSGALNACT1, GNAI1, MAB21L1, PDZD2, SHPK, TTLL3, ASB6, CSGALNACT2, GNAI2, MAB21L2, PDZD3, SHPRH, TTLL4, ASB7, CSH1, GNAI3, MAB21L3, PDZD4, SHQ1, TTLL5, ASB8, CSH2, GNAL, MACC1,

10

20

30

40

50

PDZD7, SHROOM1, TTLL6, ASB9, CSHL1, GNAO1, MACF1, PDZD8, SHROOM2, TTLL7, ASCC1, CSK, GNAQ, MACROD1, PDZD9, SHROOM3, TTLL8, ASCC2, CSMD1, GNAS, MACROD2, PDZK1, SHROOM4, TTLL9, ASCC3, CSMD2, GNAT1, MAD1L1, PDZK1IP1, SI, TTN, ASCL1, CSMD3, GNAT2, MAD2L1, PDZRN3, SIAE, TTPA, ASCL2, CSN1S1, GNAT3, MAD2L1BP, PDZRN4, SIAH1, TTPAL, ASCL3, CSN2, GNAZ, MAD2L2, PEA15, SIAH2, TTR, ASCL4, CSN3, GNB1, MADCAM1, PEAK1, SIAH3, TTYH1, ASCL5, CSNK1A1, GNB1L, MAD, PEAR1, SIDT1, TTYH2, ASF1A, CSNK1A1L, GNB2, MAEA, PEBP1, SIDT2, TTYH3, ASF1B, CSNK1D, GNB2L1, MAEL, PEBP4, SIGIRR, TUB, ASGR1, CSNK1E, GNB3, MAF, PECAM1, SIGLEC1, TUBA1A, ASGR2, CSNK1G1, GNB4, MAF1, PECR, SIGLEC10, TUBA1B, ASH1L, CSNK1G2, GNB5, MAFA, PEF1, SIGLEC11, TUBA1C, ASH2L, CSNK1G3, GNE, MAFB, PEG10, SIGLEC12, TUBA3C, ASIC1, CSNK2A1, GNG10, MAFF, PEG3, SIGLEC14, TUBA3D, ASIC2, CSNK2A2, GNG11, MAFG, PELI1, SIGLEC15, TUBA3E, ASIC3, CSNK2A3, GNG12, MAFK, PELI2, SIGLEC5, TUBA4A, ASIC4, CSNK2B, GNG13, MAG, PELI3, SIGLEC6, TUBA8, ASIC5, CSPG4, GNG2, MAGEA1, PELO, SIGLEC7, TUBAL3, ASIP, CSPG5, GNG3, MAGEA10, PELP1, SIGLEC8, TUBB, ASL, CSPP1, GNG4, MAGEA10-MAGEA5, PEMT, SIGLEC9, TUBB1, ASMT, CSRNP1, GNG5, MAGEA11, PENK, SIGLECL1, TUBB2A, ASMTL, CSRNP2, GNG7, MAGEA12, PEPD, SIGMAR1, TUBB2B, ASNA1, CSRNP3, GNG8, MAGEA3, PER1, SIK1, TUBB3, ASNS, CSRP1, GNGT1, MAGEA4, PER2, SIK2, TUBB4A, ASNSD1, CSRP2, GNGT2, MAGEA5, PER3, SIK3, TUBB4B, ASPA, CSRP2BP, GNL1, MAGEA6, PERM1, SIKE1, TUBB6, ASPDH, CSRP3, GNL2, MAGEA8, PERP, SIL1, TUBB8, ASPG, CST1, GNL3, MAGEB1, PES1, SIM1, TUBD1, ASPH, CST11, GNL3L, MAGEB10, PET100, SIM2, TUBE1, ASPHD1, CST2, GNLY, MAGEB16, PET112, SIMC1, TUBG1, ASPHD2, CST3, GNMT, MAGEB17, PET117, SIN3A, TUBG2, ASPM, CST4, GNPAT, MAGEB18, PEX1, SIN3B, TUBGCP2, ASPN, CST5, GNPDA1, MAGEB2, PEX10, SIPA1, TUBGCP3, ASPRV1, CST6, GNPDA2, MAGEB3, PEX11A, SIPA1L1, TUBGCP4, ASPSCR1, CST7, GNPAT1, MAGEB4, PEX11B, SIPA1L2, TUBGCP5, ASRGL1, CST8, GNPTAB, MAGEB5, PEX11G, SIPA1L3, TUBGCP6, ASS1, CST9, GNPTG, MAGEB6, PEX12, SIRPA, TUFM, ASTE1, CST9L, GNRH1, MAGEC1, PEX13, SIRPB1, TUFT1, ASTL, CSTA, GNRH2, MAGEC2, PEX14, SIRPB2, TULP1, ASTN1, CSTB, GNRHR, MAGEC3, PEX16, SIRPD, TULP2, ASTN2, CSTF1, GNS, MAGED1, PEX19, SIRPG, TULP3, ASUN, CSTF2, GOLGA1, MAGED2, PEX2, SIRT1, TULP4, ASXL1, CSTF2T, GOLGA2, MAGEE1, PEX26, SIRT2, TUSC1, ASXL2, CSTF3, GOLGA3, MAGEE2, PEX3, SIRT3, TUSC2, ASXL3, CSTL1, GOLGA4, MAGEF1, PEX5, SIRT4, TUSC3, ASZ1, CT45A1, GOLGA5, MAGEH1, PEX5L, SIRT5, TUSC5, ATAD1, CT45A2, GOLGA6A, MAGEL2, PEX6, SIRT6, TUT1, ATAD2, CT45A3, GOLGA6B, MAGI1, PEX7, SIRT7, TVP23A, ATAD2B, CT45A4, GOLGA6C, MAGI2, PF4, SIT1, TVP23B, ATAD3A, CT45A5, GOLGA6D, MAGI3, PF4V1, SIVA1, TVP23C, ATAD3B, CT45A6, GOLGA6L1, MAGIX, PFAS, SIX1, TVP23C-CDRT4, ATAD3C, CT47A1, GOLGA6L10, MAGOH, PFDN1, SIX2, TWF1, ATAD5, CT47A10, GOLGA6L2, MAGOHB, PFDN2, SIX3, TWF2, ATAT1, CT47A11, GOLGA6L3, MAGT1, PFDN4, SIX4, TWIST1, ATCAY, CT47A12, GOLGA6L4, MAK, PFDN5, SIX5, TWIST2, ATE1, CT47A2, GOLGA6L6, MAK16, PFDN6, SIX6, TWISTNB, ATF1, CT47A3, GOLGA6L9, MAL, PFKFB1, SKA1, TWSG1, ATF2, CT47A4, GOLGA7, MAL2, PFKFB2, SKA2, TXK, ATF3, CT47A5, GOLGA7B, MALL, PFKFB3, SKA3, TXLNA, ATF4, CT47A6, GOLGA8A, MALSU1, PFKFB4, SKAP1, TXLNB, ATF5, CT

10

20

30

40

50

47A7, GOLGA8B, MALT1, PFKL, SKAP2, TXLNG, ATF6, CT47A8, GOLGA8H, MAMDC2, PFKM, SKI, TXN, ATF6B, CT47A9, GOLGA8J, MAMDC4, PFKP, SKIDA1, TXN2, ATF7, CT47B1, GOLGA8K, MAML1, PFN1, SKIL, TXNDC11, ATF7IP, CT62, GOLGA8M, MAML2, PFN2, SKIV2L, TXNDC12, ATF7IP2, CTAG1A, GOLGA8O, MAML3, PFN3, SKIV2L2, TXNDC15, ATG10, CTAG1B, GOLGA8R, MAMLD1, PFN4, SKOR1, TXNDC16, ATG12, CTAG2, GOLGB1, MAMSTR, PGA3, SKOR2, TXNDC17, ATG13, CTAGE1, GOLIM4, MAN1A1, PGA4, SKP1, TXNDC2, ATG14, CTAGE15, GOLM1, MAN1A2, PGA5, SKP2, TXNDC5, ATG16L1, CTAGE4, GOLPH3, MAN1B1, PGAM1, SLA, TXNDC8, ATG16L2, CTAGE5, GOLPH3L, MAN1C1, PGAM2, SLA2, TXNDC9, ATG2A, CTAGE6, GOLT1A, MAN2A1, PGAM4, SLAIN1, TXNIP, ATG2B, CTAGE8, GOLT1B, MAN2A2, PGAM5, SLAIN2, TXNL1, ATG3, CTAGE9, GON4L, MAN2B1, PGAP1, SLAMF1, TXNL4A, ATG4A, CTBP1, GOPC, MAN2B2, PGAP2, SLAMF6, TXNL4B, ATG4B, CTBP2, GORAB, MAN2C1, PGAP3, SLAMF7, TXNRD1, ATG4C, CTBS, GORASP1, MANBA, PGBD1, SLAMF8, TXNRD2, ATG4D, CTC1, GORASP2, MANBAL, PGBD2, SLAMF9, TXNRD3, ATG5, CTCF, GOSR1, MANEA, PGBD3, SLBP, TXNRD3NB, ATG7, CTCFL, GOSR2, MANEAL, PGBD4, SLC10A1, TYK2, ATG9A, CTDNEP1, GOT1, MANF, PGBD5, SLC10A2, TYMP, ATG9B, CTD1P, GOT1L1, MANSC1, PGC, SLC10A3, TYMS, ATHL1, CTDSP1, GOT2, MANSC4, PGD, SLC10A4, TYR, ATIC, CTDSP2, GP1BA, MAOA, PGF, SLC10A5, TYRO3, ATL1, CTDSPL, GP1BB, MAOB, PGGT1B, SLC10A6, TYROBP, ATL2, CTDSPL2, GP2, MAP10, PGK1, SLC10A7, TYRP1, ATL3, CTF1, GP5, MAP1A, PGK2, SLC11A1, TYSND1, ATM, CTGF, GP6, MAP1B, PGLS, SLC11A2, TYW1, ATMIN, CTH, GP9, MAP1LC3A, PGLYRP1, SLC12A1, TYW1B, ATN1, CTHRC1, GPA33, MAP1LC3B, PGLYRP2, SLC12A2, TYW3, ATOH1, CTIF, GPAA1, MAP1LC3B2, PGLYRP3, SLC12A3, TYW5, ATOH7, CTLA4, GPALPP1, MAP1LC3C, PGLYRP4, SLC12A4, U2AF1, ATOH8, CTNNA1, GPAM, MAP1S, PGM1, SLC12A5, U2AF1L4, ATOX1, CTNNA2, GPANK1, MAP2, PGM2, SLC12A6, U2AF2, ATP10A, CTNNA3, GPAT2, MAP2K1, PGM2L1, SLC12A7, U2SURP, ATP10B, CTNNAL1, GPATCH1, MAP2K2, PGM3, SLC12A8, UACA, ATP10D, CTNNB1, GPATCH11, MAP2K3, PGM5, SLC12A9, UAP1, ATP11A, CTNNBIP1, GPATCH2, MAP2K4, PGP, SLC13A1, UAP1L1, ATP11B, CTNNBL1, GPATCH2L, MAP2K5, PGPEP1, SLC13A2, UBA1, ATP11C, CTNND1, GPATCH3, MAP2K6, PGPEP1L, SLC13A3, UBA2, ATP12A, CTNND2, GPATCH4, MAP2K7, PGR, SLC13A4, UBA3, ATP13A1, CTNS, GPATCH8, MAP3K1, PGRMC1, SLC13A5, UBA5, ATP13A2, CTPS1, GPBAR1, MAP3K10, PGRMC2, SLC14A1, UBA52, ATP13A3, CTPS2, GPBP1, MAP3K11, PGS1, SLC14A2, UBA6, ATP13A4, CTR9, GPBP1L1, MAP3K12, PHACTR1, SLC15A1, UBA7, ATP13A5, CTRB1, GPC1, MAP3K13, PHACTR2, SLC15A2, UBAC1, ATP1A1, CTRB2, GPC2, MAP3K14, PHACTR3, SLC15A3, UBAC2, ATP1A2, CTRC, GPC3, MAP3K15, PHACTR4, SLC15A4, UBALD1, ATP1A3, CTRL, GPC4, MAP3K19, PHAX, SLC15A5, UBALD2, ATP1A4, CTSA, GPC5, MAP3K2, PHB, SLC16A1, UBAP1, ATP1B1, CTSB, GPC6, MAP3K3, PHB2, SLC16A10, UBAP1L, ATP1B2, CTSC, GPCPD1, MAP3K4, PHC1, SLC16A11, UBAP2, ATP1B3, CTSD, GPD1, MAP3K5, PHC2, SLC16A12, UBAP2L, ATP1B4, CTSE, GPD1L, MAP3K6, PHC3, SLC16A13, UBASH3A, ATP2A1, CTSF, GPD2, MAP3K7, PHEX, SLC16A14, UBASH3B, ATP2A2, CTSG, GPER1, MAP3K7CL, PHF1, SLC16A2, UBB, ATP2A3, CTSH, GPHA2, MAP3K8, PHF10, SLC16A3, UBC, ATP2B1, CTSK, GPHB5, MAP3K9, PHF11, SLC16A4, UBD, ATP2B2, CTSL, GPHN, MAP4, PHF12, SLC16A5, UBE2A, ATP2B3, CTSO, GPI, MAP4K1, PHF13, S

10

20

30

40

50

LC16A6, UBE2B, ATP2B4, CTSS, GPIHBP1, MAP4K2, PHF14, SLC16A7, UBE2C, ATP2C1, CTSV, GPKOW, MAP4K3, PHF19, SLC16A8, UBE2D1, ATP2C2, CTSW, GPLD1, MAP4K4, PHF2, SLC16A9, UBE2D2, ATP4A, CTSZ, GPM6A, MAP4K5, PHF20, SLC17A1, UBE2D3, ATP4B, CTTN, GPM6B, MAP6, PHF20L1, SLC17A2, UBE2D4, ATP5A1, CTTNBP2, GPN1, MAP6D1, PHF21A, SLC17A3, UBE2E1, ATP5B, CTTNBP2NL, GPN2, MAP7, PHF21B, SLC17A4, UBE2E2, ATP5C1, CTU1, GPN3, MAP7D1, PHF23, SLC17A5, UBE2E2-AS1, ATP5D, CTU2, GPNMB, MAP7D2, PHF3, SLC17A6, UBE2E3, ATP5E, CTXN1, GPR1, MAP7D3, PHF5A, SLC17A7, UBE2F, ATP5F1, CTXN2, GPR101, MAP9, PHF6, SLC17A8, UBE2G1, ATP5G1, CTXN3, GPR107, MAPK1, PHF7, SLC17A9, UBE2G2, ATP5G2, CUBN, GPR108, MAPK10, PHF8, SLC18A1, UBE2H, ATP5G3, CUEDC1, GPR110, MAPK11, PHGDH, SLC18A2, UBE2I, ATP5H, CUEDC2, GPR111, MAPK12, PHGR1, SLC18A3, UBE2J1, ATP5I, CUL1, GPR112, MAPK13, PHIP, SLC18B1, UBE2J2, ATP5J, CUL2, GPR113, MAPK14, PHKA1, SLC19A1, UBE2K, ATP5J2, CUL3, GPR114, MAPK15, PHKA2, SLC19A2, UBE2L3, ATP5J2-PTCD1, CUL4A, GPR115, MAPK1IP1L, PHKB, SLC19A3, UBE2L6, ATP5L, CUL4B, GPR116, MAPK3, PHKG1, SLC1A1, UBE2M, ATP5L2, CUL5, GPR119, MAPK4, PHKG2, SLC1A2, UBE2N, ATP5O, CUL7, GPR12, MAPK6, PHLDA1, SLC1A3, UBE2NL, ATP5S, CUL9, GPR123, MAPK7, PHLDA2, SLC1A4, UBE2O, ATP5SL, CUTA, GPR124, MAPK8, PHLDA3, SLC1A5, UBE2Q1, ATP6AP1, CUTC, GPR125, MAPK8IP1, PHLDB1, SLC1A6, UBE2Q2, ATP6AP1L, CUX1, GPR126, MAPK8IP2, PHLDB2, SLC1A7, UBE2QL1, ATP6AP2, CUX2, GPR128, MAPK8IP3, PHLDB3, SLC20A1, UBE2R2, ATP6V0A1, CUZD1, GPR132, MAPK9, PHLPP1, SLC20A2, UBE2S, ATP6V0A2, CWC15, GPR133, MAPKAP1, PHLPP2, SLC22A1, UBE2T, ATP6V0A4, CWC22, GPR135, MAPKAPK2, PHOSPHO1, SLC22A10, UBE2U, ATP6V0B, CWC25, GPR137, MAPKAPK3, PHOSPHO2, SLC22A11, UBE2V1, ATP6V0C, CWC27, GPR137B, MAPKAPK5, PHOSPHO2-KLHL23, SLC22A12, UBE2V2, ATP6V0D1, CWF19L1, GPR137C, MAPKBP1, PHOX2A, SLC22A13, UBE2W, ATP6V0D2, CWF19L2, GPR139, MAPRE1, PHOX2B, SLC22A14, UBE2Z, ATP6V0E1, CWH43, GPR142, MAPRE2, PHPT1, SLC22A15, UBE3A, ATP6V0E2, CX3CL1, GPR143, MAPRE3, PHRF1, SLC22A16, UBE3B, ATP6V1A, CX3CR1, GPR148, MAPT, PHTF1, SLC22A17, UBE3C, ATP6V1B1, CXADR, GPR149, 1-Mar, PHTF2, SLC22A18, UBE3D, ATP6V1B2, CXCL1, GPR15, 10-Mar, PHYH, SLC22A18AS, UBE4A, ATP6V1C1, CXCL10, GPR150, 11-Mar, PHYHD1, SLC22A2, UBE4B, ATP6V1C2, CXCL11, GPR151, 2-Mar, PHYHIP, SLC22A20, UBF1, ATP6V1D, CXCL12, GPR152, 3-Mar, PHYHIPL, SLC22A23, UBIAD1, ATP6V1E1, CXCL13, GPR153, 4-Mar, PHYKPL, SLC22A24, UBL3, ATP6V1E2, CXCL14, GPR155, 5-Mar, PI15, SLC22A25, UBL4A, ATP6V1F, CXCL16, GPR156, 6-Mar, PI16, SLC22A3, UBL4B, ATP6V1G1, CXCL17, GPR157, 7-Mar, PI3, SLC22A31, UBL5, ATP6V1G2, CXCL2, GPR158, 8-Mar, PI4K2A, SLC22A4, UBL7, ATP6V1G3, CXCL3, GPR160, 9-Mar, PI4K2B, SLC22A5, UBLCP1, ATP6V1H, CXCL5, GPR161, MARCKS, PI4KA, SLC22A6, UBN1, ATP7A, CXCL6, GPR162, MARCKSL1, PI4KB, SLC22A7, UBN2, ATP7B, CXCL9, GPR17, MARCO, PIANP, SLC22A8, UBOX5, ATP8A1, CXCR1, GPR171, MARK1, PIAS1, SLC22A9, UBP1, ATP8A2, CXCR2, GPR173, MARK2, PIAS2, SLC23A1, UBQLN1, ATP8B1, CXCR3, GPR174, MARK3, PIAS3, SLC23A2, UBQLN2, ATP8B2, CXCR4, GPR176, MARK4, PIAS4, SLC23A3, UBQLN3, ATP8B3, CXCR5, GPR179, MARS, PIBF1, SLC24A1, UBQLN4, ATP8B4, CXCR6, GPR18, MARS2, PICALM, SLC24A2, UBQLNL, ATP9A,

10

20

30

40

50

CXorf21, GPR180, MARVELD1, PICK1, SLC24A3, UBR1, ATP9B, CXorf22, GPR182, MARVELD2, PID1, SLC24A4, UBR2, ATPAF1, CXorf23, GPR183, MARVELD3, PIDD, SLC24A5, UBR3, ATPAF2, CXorf27, GPR19, MAS1, PIEZO1, SLC25A1, UBR4, ATPIF1, CXorf30, GPR20, MAS1L, PIEZO2, SLC25A10, UBR5, ATR, CXorf36, GPR21, MASP1, PIF1, SLC25A11, UBR7, ATRAI D, CXorf38, GPR22, MASP2, PIFO, SLC25A12, UBT D1, ATRIP, CXorf40A, GPR25, MAST1, PIGA, SLC25A13, UBT D2, ATRN, CXorf40B, GPR26, MAST 2, PIGB, SLC25A14, UBTF, ATRNL1, CXorf48, GPR27, MAST3, PIGC, SLC2 5A15, UBTFL1, ATRX, CXorf49, GPR3, MAST4, PIGF, SLC25A16, UBXN1, ATXN1, CXorf49B, GPR31, MASTL, PIGG, SLC25A17, UBXN10, ATXN10, C Xorf51A, GPR32, MAT1A, PIGH, SLC25A18, UBXN11, ATXN1L, CXorf51B, GPR33, MAT2A, PIGK, SLC25A19, UBXN2A, ATXN2, CXorf56, GPR34, MA T2B, PIGL, SLC25A2, UBXN2B, ATXN2L, CXorf57, GPR35, MATK, PIGM, SLC25A20, UBXN4, ATXN3, CXorf58, GP R37, MATN1, PIGN, SLC25A21, UBXN6, ATXN3L, CXorf61, GPR37L1, MA TN2, PIGO, SLC25A22, UBXN7, ATXN7, CXorf64, GPR39, MATN3, PIGP, S LC25A23, UBXN8, ATXN7L1, CXorf65, GPR4, MATN4, PIGQ, SLC25A24, U CHL1, ATXN7L2, CXorf66, GPR45, MATR3, PIGR, SLC25A25, UCHL3, ATX N7L3, CXXC1, GPR50, MAU2, PIGS, SLC25A26, UCHL5, ATXN7L3B, CXXC 11, GPR52, MAVS, PIGT, SLC25A27, UCK1, AUH, CXXC4, GPR55, MAX, PI GU, SLC25A28, UCK2, AUNIP, CXXC5, GPR56, MAZ, PIGV, SLC25A29, UC KL1, AUP1, CYB561, GPR6, MB, PIGW, SLC25A3, UCMA, AURKA, CYB561A 3, GPR61, MB21D1, PIGX, SLC25A30, UCN, AURKAIP1, CYB561D1, GPR62 , MB21D2, PIGY, SLC25A31, UCN2, AURKB, CYB561D2, GPR63, MBD1, PI GZ, SLC25A32, UCN3, AURKC, CYB5A, GPR64, MBD2, PIH1D1, SLC25A33, UCP1, AUTS2, CYB5B, GPR65, MBD3, PIH1D2, SLC25A34, UCP2, AVEN, C YB5D1, GPR68, MBD3L1, PIH1D3, SLC25A35, UCP3, AVIL, CYB5D2, GPR7 5, MBD4, PIK3AP1, SLC25A36, UEVLD, AVL9, CYB5R1, GPR75-ASB3, MBD 5, PIK3C2A, SLC25A37, UFC1, AVP, CYB5R2, GPR78, MBD6, PIK3C2B, SL C25A38, UFD1L, AVPI1, CYB5R3, GPR82, MBIP, PIK3C2G, SLC25A39, UF L1, AVPR1A, CYB5R4, GPR83, MBL2, PIK3C3, SLC25A4, UFM1, AVPR1B, CYB5RL, GPR84, MBLAC1, PIK3CA, SLC25A40, UFSP1, AVPR2, CYBA, GPR 85, MBLAC2, PIK3CB, SLC25A41, UFSP2, AWAT1, CYBB, GPR87, MBNL1, PIK3CD, SLC25A42, UGCG, AWAT2, CYBRD1, GPR88, MBNL2, PIK3CG, SL C25A43, UGDH, AXDND1, CYC1, GPR89A, MBNL3, PIK3IP1, SLC25A44, U GGT1, AXIN1, CYCS, GPR89B, MBOAT1, PIK3R1, SLC25A45, UGGT2, AXIN 2, CYFIP1, GPR89C, MBOAT2, PIK3R2, SLC25A46, UGP2, AXL, CYFIP2, G PR97, MBOAT4, PIK3R3, SLC25A47, UGT1A1, AZGP1, CYGB, GPR98, MBO AT7, PIK3R4, SLC25A48, UGT1A10, AZI1, CYHR1, GPRASP1, MBP, PIK3R 5, SLC25A5, UGT1A3, AZI2, CYLC1, GPRASP2, MBTD1, PIK3R6, SLC25A5 1, UGT1A4, AZIN1, CYLC2, GPRC5A, MBTPS1, PIKFYVE, SLC25A52, UGT1 A5, AZU1, CYLD, GPRC5B, MBTPS2, PILRA, SLC25A53, UGT1A6, B2M, CY orf17, GPRC5C, MC1R, PILRB, SLC25A6, UGT1A7, B3GALNT1, CYP11A1, GPRC5D, MC2R, PIM1, SLC26A1, UGT1A8, B3GALNT2, CYP11B1, GPRC6A, MC3R, PIM2, SLC26A10, UGT1A9, B3GALT1, CYP11B2, GPRIN1, MC4R, PI M3, SLC26A11, UGT2A1, B3GALT2, CYP17A1, GPRIN2, MC5R, PIN1, SLC2 6A2, UGT2A2, B3GALT4, CYP19A1, GPRIN3, MCAM, PIN4, SLC26A3, UGT 2A3, B3GALT5, CYP1A1, GPS1, MCAT, PINK1, SLC26A4, UGT2B10, B3GAL T6, CYP1A2, GPS2, MCC, PINLYP, SLC26A5, UGT2B11, B3GALTL, CYP1B1, GPSM1, MCCC1, PINX1, SLC26A6, UGT2B15, B3GAT1, CYP20A1, GPSM2,

10

20

30

40

50

MCCC2, PIP, SLC26A7, UGT2B17, B3GAT2, CYP21A2, GPSM3, MCCD1, PIP4K2A, SLC26A8, UGT2B28, B3GAT3, CYP24A1, GPT, MCEE, PIP4K2B, SLC26A9, UGT2B4, B3GNT1, CYP26A1, GPT2, MCF2, PIP4K2C, SLC27A1, UGT2B7, B3GNT2, CYP26B1, GPX1, MCF2L, PIP5K1A, SLC27A2, UGT3A1, B3GNT3, CYP26C1, GPX2, MCF2L2, PIP5K1B, SLC27A3, UGT3A2, B3GNT4, CYP27A1, GPX3, MCFD2, PIP5K1C, SLC27A4, UGT8, B3GNT5, CYP27B1, GPX4, MCHR1, PIP5KL1, SLC27A5, UHMK1, B3GNT6, CYP27C1, GPX5, MCHR2, PIPOX, SLC27A6, UHRF1, B3GNT7, CYP2A13, GPX6, MCIDAS, PIR, SLC28A1, UHRF1BP1, B3GNT8, CYP2A6, GPX7, MCL1, PIRT, SLC28A2, UHRF1BP1L, B3GNT9, CYP2A7, GPX8, MCM10, PISD, SLC28A3, UHRF2, B3GNT11, CYP2B6, GRAMD1A, MCM2, PITHD1, SLC29A1, UIMC1, B4GALNT1, CYP2C18, GRAMD1B, MCM3, PITPNA, SLC29A2, ULBP1, B4GALNT2, CYP2C19, GRAMD1C, MCM3AP, PITPNB, SLC29A3, ULBP2, B4GALNT3, CYP2C8, GRAMD2, MCM4, PITPNC1, SLC29A4, ULBP3, B4GALNT4, CYP2C9, GRAMD3, MCM5, PITPNM1, SLC2A1, ULK1, B4GALT1, CYP2D6, GRAMD4, MCM6, PITPNM2, SLC2A10, ULK2, B4GALT2, CYP2E1, GRAP, MCM7, PITPNM3, SLC2A11, ULK3, B4GALT3, CYP2F1, GRAP2, MCM8, PITRM1, SLC2A12, ULK4, B4GALT4, CYP2J2, GRAPL, MCM9, PITX1, SLC2A13, UMOD, B4GALT5, CYP2R1, GRASP, MCMBP, PITX2, SLC2A14, UMODL1, B4GALT6, CYP2S1, GRB10, MCMDC2, PITX3, SLC2A2, UMPS, B4GALT7, CYP2U1, GRB14, MCOLN1, PIWIL1, SLC2A3, UNC119, B9D1, CYP2W1, GRB2, MCOLN2, PIWIL2, SLC2A4, UNC119B, B9D2, CYP39A1, GRB7, MCOLN3, PIWIL3, SLC2A4RG, UNC13A, BAALC, CYP3A4, GREB1, MCPH1, PIWIL4, SLC2A5, UNC13B, BAAT, CYP3A43, GREM1, MCRS1, PJA1, SLC2A6, UNC13C, BABAM1, CYP3A5, GREM2, MCTP1, PJA2, SLC2A7, UNC13D, BACE1, CYP3A7, GRHL1, MCTP2, PKD1, SLC2A8, UNC45A, BACE2, CYP3A7- CYP3AP1, GRHL2, MCTS1, PKD1L1, SLC2A9, UNC45B, BACH1, CYP46A1, GRHL3, MCU, PKD1L2, SLC30A1, UNC50, BACH2, CYP4A11, GRHPR, MCUR1, PKD1L3, SLC30A10, UNC5A, BAD, CYP4A22, GRIA1, MDC1, PKD2, SLC30A2, UNC5B, BAG1, CYP4B1, GRIA2, MDFI, PKD2L1, SLC30A3, UNC5C, BAG2, CYP4F11, GRIA3, MDFIC, PKD2L2, SLC30A4, UNC5CL, BAG3, CYP4F12, GRIA4, MDGA1, PKDCC, SLC30A5, UNC5D, BAG4, CYP4F2, GRID1, MDGA2, PKDREJ, SLC30A6, UNC79, BAG5, CYP4F22, GRID2, MDH1, PKHD1, SLC30A7, UNC80, BAG6, CYP4F3, GRID2IP, MDH1B, PKHD1L1, SLC30A8, UNC93A, BAGE, CYP4F8, GRIFIN, MDH2, PKIA, SLC30A9, UNC93B1, BAGE2, CYP4V2, GRIK1, MDK, PKIB, SLC31A1, UNCX, BAGE3, CYP4X1, GRIK2, MDM1, PKIG, SLC31A2, UNG, BAHCC1, CYP4Z1, GRIK3, MDM2, PKLR, SLC32A1, UNK, BAHD1, CYP51A1, GRIK4, MDM4, PKM, SLC33A1, UNKL, BAI1, CYP7A1, GRIK5, MDN1, PKMYT1, SLC34A1, UPB1, BAI2, CYP7B1, GRIN1, MDP1, PKN1, SLC34A2, UPF1, BAI3, CYP8B1, GRIN2A, ME1, PKN2, SLC34A3, UPF2, BAIAP2, CYR61, GRIN2B, ME2, PKN3, SLC35A1, UPF3A, BAIAP2L1, CYS1, GRIN2C, ME3, PKNOX1, SLC35A2, UPF3B, BAIAP2L2, CYSLTR1, GRIN2D, MEA1, PKNOX2, SLC35A3, UPK1A, BAIAP3, CYSLTR2, GRIN3A, MEAF6, PKP1, SLC35A4, UPK1B, BAK1, CYSTM1, GRIN3B, MECOM, PKP2, SLC35A5, UPK2, BAMBI, CYTH1, GRINA, MECP2, PKP3, SLC35B1, UPK3A, BANF1, CYTH2, GRIP1, MEKR, PKP4, SLC35B2, UPK3B, BANF2, CYTH3, GRIP2, MED1, PLA1A, SLC35B3, UPK3BL, BANK1, CYTH4, GRIPAP1, MED10, PLA2G10, SLC35B4, UPP1, BANP, CYTIP, GRK1, MED11, PLA2G12A, SLC35C1, UPP2, BAP1, CYTL1, GRK4, MED12, PLA2G12B, SLC35C2, UPRT, BARD1, CYR1, GRK5, MED12L, PLA2G15, SLC35D1, UQCC1, BARHL1, D2HGDH, GRK6, MED13, PLA2G1

10

20

30

40

50

6, SLC35D2, UQCC2, BARHL2, DAAM1, GRK7, MED13L, PLA2G1B, SLC35D3, UQCR10, BARX1, DAAM2, GRM1, MED14, PLA2G2A, SLC35E1, UQCR11, BARX2, DAB1, GRM2, MED15, PLA2G2C, SLC35E2, UQCRB, BASP1, DAB2, GRM3, MED16, PLA2G2D, SLC35E2B, UQCRC1, BATF, DAB2IP, GRM4, MED17, PLA2G2E, SLC35E3, UQCRC2, BATF2, DACH1, GRM5, MED18, PLA2G2F, SLC35E4, UQCRFS1, BATF3, DACH2, GRM6, MED19, PLA2G3, SLC35F1, UQCRH, BAX, DACT1, GRM7, MED20, PLA2G4A, SLC35F2, UQCRHL, BAZ1A, DACT2, GRM8, MED21, PLA2G4B, SLC35F3, UQCRQ, BAZ1B, DACT3, GRN, MED22, PLA2G4C, SLC35F4, URAD, BAZ2A, DAD1, GRP, MED23, PLA2G4D, SLC35F5, URB1, BAZ2B, DAG1, GRPEL1, MED24, PLA2G4E, SLC35F6, URB2, BBC3, DAGLA, GRPEL2, MED25, PLA2G4F, SLC35G1, URGCP, BBIP1, DAGLB, GRPR, MED26, PLA2G5, SLC35G2, URGCP-MRPS24, BBOX1, DAK, GRSF1, MED27, PLA2G6, SLC35G3, URI1, BBS1, DALRD3, GRTP1, MED28, PLA2G7, SLC35G4, URM1, BBS10, DAND5, GRWD1, MED29, PLA2R1, SLC35G5, UROC1, BBS12, DAO, GRXCR1, MED30, PLAA, SLC35G6, UROD, BBS2, DAOA, GRXCR2, MED31, PLAC1, SLC36A1, UROS, BBS4, DAP, GSAP, MED4, PLAC4, SLC36A2, USB1, BBS5, DAP3, GSC, MED6, PLAC8, SLC36A3, USE1, BBS7, DAPK1, GSC2, MED7, PLAC8L1, SLC36A4, USF1, BBS9, DAPK2, GSDMA, MED8, PLAC9, SLC37A1, USF2, BBX, DAPK3, GSDMB, MED9, PLAG1, SLC37A2, USH1C, BCAM, DAPL1, GSDMC, MEDAG, PLAGL1, SLC37A3, USH1G, BCAN, DAPP1, GSDMD, MEF2A, PLAGL2, SLC37A4, USH2A, BCAP29, DARS, GSE1, MEF2B, PLAT, SLC38A1, USHBP1, BCAP31, DARS2, GSG1, MEF2BNB, PLAU, SLC38A10, USMG5, BCAR1, DAW1, GSG1L, MEF2BNB-MEF2B, PLAU, SLC38A11, USO1, BCAR3, DAXX, GSG2, MEF2C, PLB1, SLC38A2, USP1, BCAS1, DAZ1, GSK3A, MEF2D, PLBD1, SLC38A3, USP10, BCAS2, DAZ2, GSK3B, MEFV, PLBD2, SLC38A4, USP11, BCAS3, DAZ3, GSKIP, MEGF10, PLCB1, SLC38A5, USP12, BCAS4, DAZ4, GSN, MEGF11, PLCB2, SLC38A6, USP13, BCAT1, DAZAP1, GSPT1, MEGF6, PLCB3, SLC38A7, USP14, BCAT2, DAZAP2, GSPT2, MEGF8, PLCB4, SLC38A8, USP15, BCCIP, DAZL, GSR, MEGF9, PLCD1, SLC38A9, USP16, BCDIN3D, DBF4, GSS, MEI1, PLCD3, SLC39A1, USP17L24, BCHE, DBF4B, GSTA1, MEI4, PLCD4, SLC39A10, USP17L25, BCKDHA, DBH, GSTA2, MEIG1, PLCE1, SLC39A11, USP17L26, BCKDHB, DBI, GSTA3, MEIOB, PLCG1, SLC39A12, USP17L28, BCKDK, DBN1, GSTA4, MEIS1, PLCG2, SLC39A13, USP17L29, BCL10, DBNDD1, GSTA5, MEIS2, PLCH1, SLC39A14, USP18, BCL11A, DBNDD2, GSTCD, MEIS3, PLCH2, SLC39A2, USP19, BCL11B, DBNL, GSTK1, MELK, PLCL1, SLC39A3, USP2, BCL2, DBP, GSTM1, MEMO1, PLCL2, SLC39A4, USP20, BCL2A1, DBR1, GSTM2, MEN1, PLCXD1, SLC39A5, USP21, BCL2L1, DBT, GSTM3, MEOX1, PLCXD2, SLC39A6, USP22, BCL2L10, DBX1, GSTM4, MEOX2, PLCXD3, SLC39A7, USP24, BCL2L11, DBX2, GSTM5, MEP1A, PLCZ1, SLC39A8, USP25, BCL2L12, DCAF10, GSTO1, MEP1B, PLD1, SLC39A9, USP26, BCL2L13, DCAF11, GSTO2, MEPCE, PLD2, SLC3A1, USP27X, BCL2L14, DCAF12, GSTP1, MEPE, PLD3, SLC3A2, USP28, BCL2L15, DCAF12L1, GSTT1, MERTK, PLD4, SLC40A1, USP29, BCL2L2, DCAF12L2, GSTT2, MESDC1, PLD5, SLC41A1, USP3, BCL2L2-PABPN1, DCAF13, GSTT2B, MESDC2, PLD6, SLC41A2, USP30, BCL3, DCAF15, GSTZ1, MESP1, PLEC, SLC41A3, USP31, BCL6, DCAF16, GSX1, MESP2, PLEK, SLC43A1, USP32, BCL6B, DCAF17, GSX2, MEST, PLEK2, SLC43A2, USP33, BCL7A, DCAF4, GTDC1, MET, PLEKHA1, SLC43A3, USP34, BCL7B, DCAF4L1, GTF2A1, METAP1, PLEKHA2, SLC44A1, USP35, BCL7C, DCAF4L2, GTF2A1L, METAP1D, PLEKHA3, SLC44A2, USP36,

10

20

30

40

50

BCL9, DCAF5, GTF2A2, METAP2, PLEKHA4, SLC44A3, USP37, BCL9L, DCAF6, GTF2B, METRN, PLEKHA5, SLC44A4, USP38, BCLAF1, DCAF7, GTF2E1, METRNL, PLEKHA6, SLC44A5, USP39, BCMO1, DCAF8, GTF2E2, METTL1, PLEKHA7, SLC45A1, USP4, BCO2, DCAF8L1, GTF2F1, METTL10, PLEKHA8, SLC45A2, USP40, BCOR, DCAKD, GTF2F2, METTL11B, PLEKHB1, SLC45A3, USP41, BCORL1, DCBLD1, GTF2H1, METTL12, PLEKHB2, SLC45A4, USP42, BCR, DCBLD2, GTF2H2, METTL13, PLEKHD1, SLC46A1, USP43, BCS1L, DCC, GTF2H2C, METTL14, PLEKHF1, SLC46A2, USP44, BDH1, DCD, GTF2H3, METTL15, PLEKHF2, SLC46A3, USP45, BDH2, DCDC1, GTF2H4, METTL16, PLEKHG1, SLC47A1, USP46, BDKRB1, DCDC2, GTF2H5, METTL17, PLEKHG2, SLC47A2, USP47, BDKRB2, DCDC2B, GTF2I, METTL18, PLEKHG3, SLC48A1, USP48, BDNF, DCDC2C, GTF2IRD1, METTL20, PLEKHG4, SLC4A1, USP49, BDP1, DCDC5, GTF2IRD2, METTL21A, PLEKHG4B, SLC4A10, USP5, BEAN1, DCHS1, GTF2IRD2B, METTL21B, PLEKHG5, SLC4A11, USP50, BECN1, DCHS2, GTF3A, METTL21C, PLEKHG6, SLC4A1AP, USP51, BECN1P1, DCK, GTF3C1, METTL22, PLEKHG7, SLC4A2, USP53, BEGAIN, DCLK1, GTF3C2, METTL23, PLEKHH1, SLC4A3, USP54, BEND2, DCLK2, GTF3C3, METTL24, PLEKHH2, SLC4A4, USP6, BEND3, DCLK3, GTF3C4, METTL25, PLEKHH3, SLC4A5, USP6NL, BEND4, DCLRE1A, GTF3C5, METTL2A, PLEKHJ1, SLC4A7, USP7, BEND5, DCLRE1B, GTF3C6, METTL2B, PLEKHM1, SLC4A8, USP8, BEND6, DCLRE1C, GTPBP1, METTL3, PLEKHM2, SLC4A9, USP9X, BEND7, DCN, GTPBP10, METTL4, PLEKHM3, SLC50A1, USP9Y, BEST1, DCP1A, GTPBP2, METTL5, PLEKHN1, SLC51A, USPL1, BEST2, DCP1B, GTPBP3, METTL6, PLEKHO1, SLC51B, UST, BEST3, DCP2, GTPBP4, METTL7A, PLEKHO2, SLC52A1, UTF1, BEST4, DCPS, GTPBP6, METTL7B, PLEKHS1, SLC52A2, UTP11L, BET1, DCST1, GTPBP8, METTL8, PLET1, SLC52A3, UTP14A, BET1L, DCST2, GTSCR1, METTL9, PLG, SLC5A1, UTP14C, BEX1, DCSTAMP, GTS1, MEX3A, PLGLB1, SLC5A10, UTP15, BEX2, DCT, GTSF1, MEX3B, PLGLB2, SLC5A11, UTP18, BEX4, DCTD, GTSF1L, MEX3C, PLGRKT, SLC5A12, UTP20, BEX5, DCTN1, GUCA1A, MEX3D, PLIN1, SLC5A2, UTP23, BFAR, DCTN2, GUCA1B, MFAP1, PLIN2, SLC5A3, UTP3, BFSP1, DCTN3, GUCA1C, MFAP2, PLIN3, SLC5A4, UTP6, BFSP2, DCTN4, GUCA2A, MFAP3, PLIN4, SLC5A5, UTRN, BGLAP, DCTN5, GUCA2B, MFAP3L, PLIN5, SLC5A6, UTS2, BGN, DCTN6, GUCD1, MFAP4, PLK1, SLC5A7, UTS2B, BHLHA15, DCTPP1, GUCY1A2, MFAP5, PLK1S1, SLC5A8, UTY, BHLHA9, DCUN1D1, GUCY1A3, MFF, PLK2, SLC5A9, UVRAG, BHLHB9, DCUN1D2, GUCY1B3, MFGE8, PLK3, SLC6A1, UVSSA, BHLHE22, DCUN1D3, GUCY2C, MFHAS1, PLK4, SLC6A11, UXS1, BHLHE23, DCUN1D4, GUCY2D, MFI2, PLK5, SLC6A12, UXT, BHLHE40, DCUN1D5, GUCY2F, MFN1, PLLP, SLC6A13, VAC14, BHLHE41, DCX, GUF1, MFN2, PLN, SLC6A14, VAMP1, BHMT, DCXR, GUK1, MFNG, PLOD1, SLC6A15, VAMP2, BHMT2, DDA1, GULP1, MFRP, PLOD2, SLC6A16, VAMP3, BICC1, DDAH1, GUSB, MFSD1, PLOD3, SLC6A17, VAMP4, BICD1, DDAH2, GXYLT1, MFSD10, PLP1, SLC6A18, VAMP5, BICD2, DDB1, GXYLT2, MFSD11, PLP2, SLC6A19, VAMP7, BID, DDB2, GYG1, MFSD12, PLRG1, SLC6A2, VAMP8, BIK, DDC, GYG2, MFSD2A, PLS1, SLC6A20, VANGL1, BIN1, DDHD1, GYLTL1B, MFSD2B, PLS3, SLC6A3, VANGL2, BIN2, DDHD2, GYPA, MFSD3, PLSCR1, SLC6A4, VAPA, BIN3, DDI1, GYPB, MFSD4, PLSCR2, SLC6A5, VAPB, BIRC2, DDI2, GYPC, MFSD5, PLSCR3, SLC6A6, VARS, BIRC3, DDIT3, GYPE, MFSD6, PLSCR4, SLC6A7, VARS2, BIRC5, DDIT4, GYS1, MF

10

20

30

40

50

SD6L, PLSCR5, SLC6A8, VASH1, BIRC6, DDIT4L, GYS2, MFSD7, PLTP, SLC6A9, VASH2, BIRC7, DDN, GZF1, MFSD8, PLVAP, SLC7A1, VASN, BIRC8, DDO, GZMA, MFSD9, PLXDC1, SLC7A10, VASP, BIVM, DDOST, GZMB, MGA, PLXDC2, SLC7A11, VAT1, BIVM-ERCC5, DDR1, GZMH, MGAM, PLXNA1, SLC7A13, VAT1L, BLCAP, DDR2, GZMK, MGARP, PLXNA2, SLC7A14, VAV1, BLID, DDRGK1, GZMM, MGAT1, PLXNA3, SLC7A2, VAV2, BLK, DDT, H1FO, MGAT2, PLXNA4, SLC7A3, VAV3, BLM, DDTL, H1FNT, MGAT3, PLXNB1, SLC7A4, VAX1, BLMH, DDX1, H1FOO, MGAT4A, PLXNB2, SLC7A5, VAX2, BLNK, DDX10, H1FX, MGAT4B, PLXNB3, SLC7A6, VBP1, BLOC1S1, DDX11, H2AFB1, MGAT4C, PLXNC1, SLC7A6OS, VCAM1, BLOC1S2, DDX17, H2AFB2, MGAT5, PLXND1, SLC7A7, VCAN, BLOC1S3, DDX18, H2AFB3, MGAT5B, PM20D1, SLC7A8, VCL, BLOC1S4, DDX19A, H2AFJ, MGEA5, PM20D2, SLC7A9, VCP, BLOC1S5, DDX19B, H2AFV, MGLL, PMAIP1, SLC8A1, VCPIP1, BLOC1S6, DDX20, H2AFX, MGME1, PMCH, SLC8A2, VCPKMT, BLVRA, DDX21, H2AFY, MGMT, PMEL, SLC8A3, VCX, BLVRB, DDX23, H2AFY2, MGP, P MEPA1, SLC8B1, VCX2, BLZF1, DDX24, H2AFZ, MGRN1, PMF1, SLC9A1, VCX3A, BMF, DDX25, H2BFM, MGST1, PMF1-BGLAP, SLC9A2, VCX3B, BMI1, DDX26B, H2BFWT, MGST2, PMFBP1, SLC9A3, VCY, BMP1, DDX27, H3F3A, MGST3, PML, SLC9A3R1, VCY1B, BMP10, DDX28, H3F3B, MIA, PMM1, SLC9A3R2, VDAC1, BMP15, DDX31, H3F3C, MIA2, PMM2, SLC9A4, VDAC2, BMP2, DDX39A, H6PD, MIA3, PMP2, SLC9A5, VDAC3, BMP2K, DDX39B, HAAO, MIB1, PMP22, SLC9A6, VDR, BMP3, DDX3X, HABP2, MIB2, PMPCA, SLC9A7, VEGFA, BMP4, DDX3Y, HABP4, MICA, PMPCB, SLC9A8, VEGFB, BMP5, DDX4, HACE1, MICAL1, PMS1, SLC9A9, VEGFC, BMP6, DDX41, HACL1, MICAL2, PMS2, SLC9B1, VENTX, BMP7, DDX42, HADH, MICAL3, PMVK, SLC9B2, VEPH1, BMP8A, DDX43, HADHA, MICALCL, PNCK, SLC9C1, VEZF1, BMP8B, DDX46, HADHB, MICALL1, PNISR, SLC9C2, VEZT, BMPEP, DDX47, HAGH, MICALL2, PNKD, SLCO1A2, VGF, BMPR1A, DDX49, HAGHL, MICB, PNKP, SLCO1B1, VGLL1, BMPR1B, DDX5, HAL, MICU1, PNLDC1, SLCO1B3, VGLL2, BMPR2, DDX50, HAMP, MICU2, PNLIP, SLCO1B7, VGLL3, BMS1, DDX51, HAND1, MICU3, PNLIPRP1, SLCO1C1, VGLL4, BMX, DDX52, HAND2, MID1, PNLIPRP2, SLCO2A1, VHL, BNC1, DDX53, HAO1, MID1IP1, PNLIPRP3, SLCO2B1, VHLL, BNC2, DDX54, HAO2, MID2, PNMA2, SLCO3A1, VIL1, BNIP1, DDX55, HAP1, MIDN, PNMA3, SLCO4A1, VILL, BNIP2, DDX56, HAPLN1, MIEF1, PNMA5, SLCO4C1, VIM, BNIP3, DDX58, HAPLN2, MIEF2, PNMA6A, SLCO5A1, VIMP, BNIP3L, DDX59, HAPLN3, MIEN1, PNMA6C, SLCO6A1, VIP, BNIPL, DDX6, HAPLN4, MIER1, PNMA11, SLFN11, VIPAS39, BOC, DDX60, HARBI1, MIER2, PNMA12, SLFN12, VIPR1, BOD1, DDX60L, HARS, MIER3, PNMT, SLFN12L, VIPR2, BOD1L1, DEAF1, HARS2, MIF, PNN, SLFN13, VIT, BOD1L2, 1-Dec, HAS1, MIF4GD, PNO1, SLFN14, VKORC1, BOK, DECR1, HAS2, MIIP, PNOC, SLFN5, VKORC1L1, BOLA1, DECR2, HAS3, MILR1, PNP, SLFNL1, VLDLR, BOLA2, DEDD, HAT1, MINA, PNPLA1, SLIRP, VMA21, BOLA2B, DEDD2, HAUS1, MINK1, PNPLA2, SLIT1, VMAC, BOLA3, DEF6, HAUS2, MINOS1, PNPLA3, SLIT2, VMO1, BOLL, DEF8, HAUS3, MINOS1-NBL1, PNPLA4, SLIT3, VMP1, BOP1, DEFA1, HAUS4, MINPP1, PNPLA5, SLITRK1, VN1R1, BORA, DEFA1B, HAUS5, MIOS, PNPLA6, SLITRK2, VN1R2, BPGM, DEFA3, HAUS6, MIOX, PNPLA7, SLITRK3, VN1R4, BPHL, DEFA4, HAUS7, MIP, PNPLA8, SLITRK4, VN1R5, BPI, DEFA5, HAUS8, MIPEP, PNPO, SLITRK5, VNN1, BPIFA1, DEFA6, HAVCR1, MIPOL1, PNP T1, SLITRK6, VNN2, BPIFA2, DEFB1, HAVCR2, MIR205HG, PNRC1, SLK, V

OPP1, BPIFA3, DEFB103A, HAX1, MIS12, PNRC2, SLMAP, VPRBP, BPIFB1, DEFB103B, HBA1, MIS18A, POC1A, SLMO1, VPRED1, BPIFB2, DEFB104A, HBA2, MIS18BP1, POC1B, SLMO2, VPRED3, BPIFB3, DEFB104B, HBB, MIS P, POC1B-GALNT4, SLN, VPS11, BPIFB4, DEFB105A, HBD, MITD1, POC5, SLPI, VPS13A, BPIFB6, DEFB105B, HBE1, MITF, PODN, SLTM, VPS13B, B PIFC, DEFB106A, HBEGF, MIXL1, PODNL1, SLU7, VPS13C, BPNT1, DEFB1 06B, HBG1, MKI67, PODXL, SLURP1, VPS13D, BPTF, DEFB107A, HBG2, M KKS, PODXL2, SLX1A, VPS16, BPY2, DEFB107B, HBM, MKL1, POF1B, SLX 1B, VPS18, BPY2B, DEFB108B, HBP1, MKL2, POFUT1, SLX4, VPS25, BPY 2C, DEFB110, HBQ1, MKLN1, POFUT2, SLX4IP, VPS26A, BRAF, DEFB112, HBS1L, MKNK1, POGK, SMAD1, VPS26B, BRAP, DEFB113, HBZ, MKNK2, P OGLUT1, SMAD2, VPS28, BRAT1, DEFB114, HCAR1, MKRN1, POGZ, SMAD 3, VPS29, BRCA1, DEFB115, HCAR2, MKRN2, POLA1, SMAD4, VPS33A, BR CA2, DEFB116, HCAR3, MKRN3, POLA2, SMAD5, VPS33B, BRCC3, DEFB11 8, HCCS, MKS1, POLB, SMAD6, VPS35, BRD1, DEFB119, HCFC1, MKX, PO LD1, SMAD7, VPS36, BRD2, DEFB121, HCFC1R1, MLANA, POLD2, SMAD9, VPS37A, BRD3, DEFB123, HCFC2, MLC1, POLD3, SMAGP, VPS37B, BRD4, DEFB124, HCK, MLEC, POLD4, SMAP1, VPS37C, BRD7, DEFB125, HCLS1, MLF1, POLDIP2, SMAP2, VPS37D, BRD8, DEFB126, HCN1, MLF2, POLDIP 3, SMARCA1, VPS39, BRD9, DEFB127, HCN2, MLH1, POLE, SMARCA2, VP S41, BRDT, DEFB128, HCN3, MLH3, POLE2, SMARCA4, VPS45, BRE, DEFB 129, HCN4, MLIP, POLE3, SMARCA5, VPS4A, BRF1, DEFB130, HCRT, MLK L, POLE4, SMARCA1, VPS4B, BRF2, DEFB131, HCRTR1, MLLT1, POLG, S MARCA1, VPS51, BRI3, DEFB132, HCRTR2, MLLT10, POLG2, SMARCB1, VPS52, BRI3BP, DEFB133, HCST, MLLT11, POLH, SMARCC1, VPS53, BRIC D5, DEFB134, HDAC1, MLLT3, POLI, SMARCC2, VPS54, BRINP1, DEFB135, HDAC10, MLLT4, POLK, SMARCD1, VPS72, BRINP2, DEFB136, HDAC11, M LLT6, POLL, SMARCD2, VPS8, BRINP3, DEFB4A, HDAC2, MLN, POLM, SM ARCD3, VPS9D1, BRIP1, DEFB4B, HDAC3, MLNR, POLN, SMARCE1, VRK1, BRIX1, DEGS1, HDAC4, MLPH, POLQ, SMC1A, VRK2, BRK1, DEGS2, HDAC5 , MLST8, POLR1A, SMC1B, VRK3, BRMS1, DEK, HDAC6, MLX, POLR1B, SM C2, VRTN, BRMS1L, DENND1A, HDAC7, MLXIP, POLR1C, SMC3, VSIG1, BR OX, DENND1B, HDAC8, MLXIPL, POLR1D, SMC4, VSIG10, BRPF1, DENND1 C, HDAC9, MLYCD, POLR1E, SMC5, VSIG10L, BRPF3, DENND2A, HDC, MM AA, POLR2A, SMC6, VSIG2, BRS3, DENND2C, HDDC2, MMAB, POLR2B, SM CHD1, VSIG4, BRSK1, DENND2D, HDDC3, MMACHC, POLR2C, SMCO2, VSI G8, BRSK2, DENND3, HDGF, MMADHC, POLR2D, SMCO3, VSNL1, BRWD1, DENND4A, HDGFL1, MMD, POLR2E, SMCO4, VSTM1, BRWD3, DENND4B, H DGFRP2, MMD2, POLR2F, SMCP, VSTM2A, BSCL2, DENND4C, HDGFRP3, M ME, POLR2G, SMCR8, VSTM2B, BSDC1, DENND5A, HDHD1, MMEL1, POLR2 H, SMCR9, VSTM2L, BSG, DENND5B, HDHD2, MMGT1, POLR2I, SMDT1, VS TM4, BSN, DENND6A, HDHD3, MMP1, POLR2J, SMEK1, VSTM5, BSND, DE NND6B, HDLBP, MMP10, POLR2J2, SMEK2, VSX1, BSPH1, DENR, HDX, M MP11, POLR2J3, SMG1, VSX2, BSPRY, DEPDC1, HEATR1, MMP12, POLR2K , SMG5, VTA1, BST1, DEPDC1B, HEATR2, MMP13, POLR2L, SMG6, VTCN1, BST2, DEPDC4, HEATR3, MMP14, POLR2M, SMG7, VTI1A, BSX, DEPDC5, HEATR4, MMP15, POLR3A, SMG8, VTI1B, BTAF1, DEPDC7, HEATR5A, MM P16, POLR3B, SMG9, VTN, BTBD1, DEPTOR, HEATR5B, MMP17, POLR3C, SMIM1, VWA1, BTBD10, DERA, HEATR6, MMP19, POLR3D, SMIM10, VWA 2, BTBD11, DERL1, HEBP1, MMP2, POLR3E, SMIM11, VWA3A, BTBD16, D

10

20

30

40

50

ERL2, HEBP2, MMP20, POLR3F, SMIM12, VWA3B, BTBD17, DERL3, HECA, MMP21, POLR3G, SMIM13, VWA5A, BTBD18, DES, HECTD1, MMP23B, POLR3GL, SMIM14, VWA5B1, BTBD19, DESI1, HECTD2, MMP24, POLR3H, SMIM15, VWA5B2, BTBD2, DESI2, HECTD3, MMP25, POLR3K, SMIM17, VWA7, BTBD3, DET1, HECTD4, MMP26, POLRMT, SMIM18, VWA8, BTBD6, DE XI, HECW1, MMP27, POM121, SMIM19, VWA9, BTBD7, DFFA, HECW2, MMP28, POM121C, SMIM2, VWC2, BTBD8, DFFB, HEG1, MMP3, POM121L1 2, SMIM20, VWC2L, BTBD9, DFNA5, HELB, MMP7, POM121L2, SMIM21, VWCE, BTC, DFNB31, HELLS, MMP8, POMC, SMIM22, VWDE, BTBD, DFNB5 9, HELQ, MMP9, POMGNT1, SMIM3, VWF, BTF3, DGAT1, HELT, MMRN1, P OMGNT2, SMIM4, WAC, BTF3L4, DGAT2, HELZ, MMRN2, POMK, SMIM5, W APAL, BTG1, DGAT2L6, HELZ2, MMS19, POMP, SMIM6, WARS, BTG2, DGC R14, HEMGN, MMS22L, POMT1, SMIM7, WARS2, BTG3, DGCR2, HEMK1, M N1, POMT2, SMIM8, WAS, BTG4, DGCR6, HENMT1, MNAT1, POMZP3, SMI M9, WASF1, BTK, DGCR6L, HEPACAM, MND1, PON1, SMKR1, WASF2, BTL A, DGCR8, HEPACAM2, MNDA, PON2, SMLR1, WASF3, BTN1A1, DGKA, HE PH, MNS1, PON3, SMN1, WASH1, BTN2A1, DGKB, HEPHL1, MNT, POP1, S MN2, WASL, BTN2A2, DGKD, HEPN1, MNX1, POP4, SMNDC1, WBP1, BTN3 A1, DGKE, HERC1, MOAP1, POP5, SMO, WBP11, BTN3A2, DGKG, HERC2, MOB1A, POP7, SMOC1, WBP1L, BTN3A3, DGKH, HERC3, MOB1B, POPDC2, SMOC2, WBP2, BTNL10, DGKI, HERC4, MOB2, POPDC3, SMOX, WBP2NL, BTNL2, DGKK, HERC5, MOB3A, POR, SMPD1, WBP4, BTNL3, DGKQ, HERC6 , MOB3B, PORCN, SMPD2, WBP5, BTNL8, DGKZ, HERPUD1, MOB3C, POST N, SMPD3, WBSCR16, BTNL9, DGUOK, HERPUD2, MOB4, POT1, SMPD4, W BSCR17, BTRC, DHCR24, HES1, MOBP, POTE, SMPD5, WBSCR22, BUB1, DHCR7, HES2, MOCOS, POTE, SMPDL3A, WBSCR27, BUB1B, DHDDS, HES 3, MOCS1, POTE2, SMPDL3B, WBSCR28, BUB3, DHDH, HES4, MOCS2, PO TEC, SMPX, WDFY1, BUD13, DHFR, HES5, MOCS3, POTE, SMR3A, WDFY2 , BUD31, DHFRL1, HES6, MOG, POTE, SMR3B, WDFY3, BVES, DHH, HES7, MOGAT1, POTE, SMS, WDFY4, BYSL, DHODH, HESX1, MOGAT2, POTE, S MTN, WDHD1, BZRAP1, DHPS, HEXA, MOGAT3, POTE, SMTNL1, WDPCP, BZW1, DHRS1, HEXB, MOGS, POTE, SMTNL2, WDR1, BZW2, DHRS11, HE XDC, MOK, POTE, SMU1, WDR11, C10orf10, DHRS12, HEXIM1, MON1A, POTE, SMUG1, WDR12, C10orf105, DHRS13, HEXIM2, MON1B, POU1F1, SMURF1, WDR13, C10orf107, DHRS2, HEY1, MON2, POU2AF1, SMURF2, WDR16, C10orf11, DHRS3, HEY2, MORC1, PO U2F1, SMYD1, WDR17, C10orf111, DHRS4, HEYL, MORC2, POU2F2, SMYD 2, WDR18, C10orf112, DHRS4L1, HFE, MORC3, POU2F3, SMYD3, WDR19, C10orf113, DHRS4L2, HFE2, MORC4, POU3F1, SMYD4, WDR20, C10orf11 8, DHRS7, HFM1, MORF4L1, POU3F2, SMYD5, WDR24, C10orf12, DHRS7B , HGC6.3, MORF4L2, POU3F3, SNAI1, WDR25, C10orf120, DHRS7C, HGD, MORN1, POU3F4, SNAI2, WDR26, C10orf126, DHRS9, HGF, MORN2, POU 4F1, SNAI3, WDR27, C10orf128, DHRSX, HGFAC, MORN3, POU4F2, SNAP2 3, WDR3, C10orf129, DHTKD1, HGS, MORN4, POU4F3, SNAP25, WDR31, C10orf131, DHX15, HGSNAT, MORN5, POU5F1, SNAP29, WDR33, C10orf1 37, DHX16, HHAT, MOS, POU5F1B, SNAP47, WDR34, C10orf2, DHX29, H HATL, MOSPD1, POU5F2, SNAP91, WDR35, C10orf25, DHX30, HHEX, MO SPD2, POU6F1, SNAPC1, WDR36, C10orf32, DHX32, HHIP, MOSPD3, POU 6F2, SNAPC2, WDR37, C10orf35, DHX33, HHIPL1, MOV10, PP2D1, SNAP C3, WDR38, C10orf53, DHX34, HHIPL2, MOV10L1, PPA1, SNAPC4, WDR4

10

20

30

40

50

, C10orf54, DHX35, HHLA1, MOXD1, PPA2, SNAPC5, WDR41, C10orf55, DHX36, HHLA2, MPC1, PPAN, SNAPIN, WDR43, C10orf62, DHX37, HHLA3, MPC1L, PPAN-P2RY11, SNCA, WDR44, C10orf67, DHX38, HIAT1, MPC2, PPAP2A, SNCAIP, WDR45, C10orf68, DHX40, HIATL1, MPDU1, PPAP2B, S NCB, WDR45B, C10orf71, DHX57, HIBADH, MPDZ, PPAP2C, SNCG, WDR46, C10orf76, DHX58, HIBCH, MPEG1, PPAPDC1A, SND1, WDR47, C10orf82, DHX8, HIC1, MPG, PPAPDC1B, SNED1, WDR48, C10orf88, DHX9, HIC2, M PHOSPH10, PPAPDC2, SNF8, WDR49, C10orf90, DIABLO, HID1, MPHOSPH 6, PPAPDC3, SNIP1, WDR5, C10orf91, DIAPH1, HIF1A, MPHOSPH8, PPAR A, SNN, WDR52, C10orf95, DIAPH2, HIF1AN, MPHOSPH9, PPARD, SNPH, WDR53, C10orf99, DIAPH3, HIF3A, MPI, PPARG, SNRK, WDR54, C11orf1, DICER1, HIGD1A, MPL, PPARGC1A, SNRNP200, WDR55, C11orf16, DIDO1, HIGD1B, MPLKIP, PPARGC1B, SNRNP25, WDR59, C11orf21, DIEXF, HIGD 1C, MPND, PPAT, SNRNP27, WDR5B, C11orf24, DIMT1, HIGD2A, MPO, PP BP, SNRNP35, WDR6, C11orf30, DIO1, HILPDA, MPP1, PPCDC, SNRNP40, WDR60, C11orf31, DIO2, HINFP, MPP2, PPCS, SNRNP48, WDR61, C11orf 35, DIO3, HINT1, MPP3, PPDPF, SNRNP70, WDR62, C11orf40, DIP2A, HI NT2, MPP4, PPEF1, SNRPA, WDR63, C11orf42, DIP2B, HINT3, MPP5, PPE F2, SNRPA1, WDR64, C11orf44, DIP2C, HIP1, MPP6, PPFIA1, SNRPB, WD R65, C11orf45, DIRAS1, HIP1R, MPP7, PPFIA2, SNRPB2, WDR66, C11orf 48, DIRAS2, HIPK1, MPPE1, PPFIA3, SNRPC, WDR7, C11orf49, DIRAS3, H IPK2, MPPED1, PPFIA4, SNRPD1, WDR70, C11orf52, DIRC1, HIPK3, MPP ED2, PPFIBP1, SNRPD2, WDR72, C11orf53, DIRC2, HIPK4, MPRIP, PPFIB P2, SNRPD3, WDR73, C11orf54, DIS3, HIRA, MPST, PPHLN1, SNRPE, WD R74, C11orf57, DIS3L, HIRIP3, MPV17, PPIA, SNRPF, WDR75, C11orf58, DIS3L2, HIST1H1A, MPV17L, PPIAL4A, SNRPG, WDR76, C11orf63, DISC1, HIST1H1B, MPV17L2, PPIAL4B, SNRPN, WDR77, C11orf65, DISP1, HIST1 H1C, MPZ, PPIAL4C, SNTA1, WDR78, C11orf68, DISP2, HIST1H1D, MPZL 1, PPIAL4D, SNTB1, WDR81, C11orf70, DIXDC1, HIST1H1E, MPZL2, PPIA L4E, SNTB2, WDR82, C11orf71, DKC1, HIST1H1T, MPZL3, PPIAL4F, SNT G1, WDR83, C11orf73, DKK1, HIST1H2AA, MR1, PPIAL4G, SNTG2, WDR8 3OS, C11orf74, DKK2, HIST1H2AB, MRAP, PPIB, SNTN, WDR86, C11orf8 0, DKK3, HIST1H2AC, MRAP2, PPIC, SNUPN, WDR87, C11orf82, DKK4, HI ST1H2AD, MRAS, PPID, SNURF, WDR88, C11orf83, DKKL1, HIST1H2AE, M RC2, PPIE, SNW1, WDR89, C11orf84, DLAT, HIST1H2AG, MRE11A, PPIF, SNX1, WDR90, C11orf85, DLC1, HIST1H2AH, MREG, PPIG, SNX10, WDR9 1, C11orf86, DLD, HIST1H2AI, MRFAP1, PPIH, SNX11, WDR92, C11orf87, DLEC1, HIST1H2AJ, MRFAP1L1, PPIL1, SNX12, WDR93, C11orf88, DLEU7, HIST1H2AK, MRGBP, PPIL2, SNX13, WDR96, C11orf91, DLG1, HIST1H2 AL, MRGPRD, PPIL3, SNX14, WDSUB1, C11orf94, DLG2, HIST1H2AM, MR GPRE, PPIL4, SNX15, WDTC1, C11orf95, DLG3, HIST1H2BA, MRGPRF, PP IL6, SNX16, WDYHV1, C11orf96, DLG4, HIST1H2BB, MRGPRG, PPIP5K1, SNX17, WEE1, C12orf10, DLG5, HIST1H2BC, MRGPRX1, PPIP5K2, SNX18, WEE2, C12orf23, DLGAP1, HIST1H2BD, MRGPRX2, PPL, SNX19, WFDC1, C12orf29, DLGAP2, HIST1H2BE, MRGPRX3, PPM1A, SNX2, WFDC10A, C1 2orf39, DLGAP4, HIST1H2BF, MRGPRX4, PPM1B, SNX20, WFDC10B, C12o rf4, DLGAP5, HIST1H2BG, MRI1, PPM1D, SNX21, WFDC11, C12orf40, DL K1, HIST1H2BH, MRM1, PPM1E, SNX22, WFDC12, C12orf42, DLK2, HIST 1H2BI, MRO, PPM1F, SNX24, WFDC13, C12orf43, DLL1, HIST1H2BJ, MR OH1, PPM1G, SNX25, WFDC2, C12orf44, DLL3, HIST1H2BK, MROH2A, PP

10

20

30

40

50

M1H, SNX27, WFDC3, C12orf45, DLL4, HIST1H2BL, MROH2B, PPM1J, SNX29, WFDC5, C12orf49, DLST, HIST1H2BM, MROH5, PPM1K, SNX3, WFC6, C12orf5, DLX1, HIST1H2BN, MROH6, PPM1L, SNX30, WFDC8, C12orf50, DLX2, HIST1H2BO, MROH7, PPM1M, SNX31, WFDC9, C12orf52, DLX3, HIST1H3A, MROH8, PPM1N, SNX32, WFIKKN1, C12orf54, DLX4, HIST1H3B, MROH9, PPME1, SNX33, WFIKKN2, C12orf55, DLX5, HIST1H3C, MRP63, PPOX, SNX4, WFS1, C12orf56, DLX6, HIST1H3D, MRPL1, PPP1CA, SNX5, WHAMM, C12orf57, DMAP1, HIST1H3E, MRPL10, PPP1CB, SNX6, WHSC1, C12orf60, DMBT1, HIST1H3F, MRPL11, PPP1CC, SNX7, WHSC1L1, C12orf61, DMBX1, HIST1H3G, MRPL12, PPP1R10, SNX8, WIBG, C12orf65, DMC1, HIST1H3H, MRPL13, PPP1R11, SNX9, WIF1, C12orf66, DMD, HIST1H3I, MRPL14, PPP1R12A, SOAT1, WIPF1, C12orf68, DMGDH, HIST1H3J, MRPL15, PPP1R12B, SOAT2, WIPF2, C12orf71, DMKN, HIST1H4A, MRPL16, PPP1R12C, SOBP, WIPF3, C12orf73, DMP1, HIST1H4B, MRPL17, PPP1R13B, SOCS1, WIPI1, C12orf74, DMPK, HIST1H4C, MRPL18, PPP1R13L, SOCS2, WIPI2, C12orf75, DMRT1, HIST1H4D, MRPL19, PPP1R14A, SOCS3, WISP1, C12orf76, DMRT2, HIST1H4E, MRPL2, PPP1R14B, SOCS4, WISP2, C12orf77, DMRT3, HIST1H4F, MRPL20, PPP1R14C, SOCS5, WISP3, C12orf79, DMRTA1, HIST1H4G, MRPL21, PPP1R14D, SOCS6, WIZ, C12orf80, DMRTA2, HIST1H4H, MRPL22, PPP1R15A, SOCS7, WLS, C13orf35, DMRTB1, HIST1H4I, MRPL23, PPP1R15B, SOD1, WNK1, C13orf45, DMRTC1, HIST1H4J, MRPL24, PPP1R16A, SOD2, WNK2, C14orf1, DMRTC1B, HIST1H4K, MRPL27, PPP1R16B, SOD3, WNK3, C14orf105, DMRTC2, HIST1H4L, MRPL28, PPP1R17, SOGA1, WNK4, C14orf119, DMTF1, HIST2H2AA3, MRPL3, PPP1R18, SOGA2, WNT1, C14orf132, DMTN, HIST2H2AA4, MRPL30, PPP1R1A, SOGA3, WNT10A, C14orf142, DMWD, HIST2H2AB, MRPL32, PPP1R1B, SOHLH1, WNT10B, C14orf159, DMXL1, HIST2H2AC, MRPL33, PPP1R1C, SOHLH2, WNT11, C14orf164, DMXL2, HIST2H2BE, MRPL34, PPP1R2, SON, WNT16, C14orf166, DNA2, HIST2H2BF, MRPL35, PPP1R21, SORBS1, WNT2, C14orf166B, DNAAF1, HIST2H3A, MRPL36, PPP1R26, SORBS2, WNT2B, C14orf169, DNAAF2, HIST2H3C, MRPL37, PPP1R27, SORBS3, WNT3, C14orf177, DNAAF3, HIST2H3D, MRPL38, PPP1R32, SORCS1, WNT3A, C14orf178, DNAH1, HIST2H4A, MRPL39, PPP1R35, SORCS2, WNT4, C14orf180, DNAH10, HIST2H4B, MRPL4, PPP1R36, SORCS3, WNT5A, C14orf182, DNAH11, HIST3H2A, MRPL40, PPP1R37, SORD, WNT5B, C14orf183, DNAH12, HIST3H2BB, MRPL41, PPP1R3A, SORL1, WNT6, C14orf2, DNAH14, HIST3H3, MRPL42, PPP1R3B, SORT1, WNT7A, C14orf28, DNAH17, HIST4H4, MRPL43, PPP1R3C, SOS1, WNT7B, C14orf37, DNAH2, HIVEP1, MRPL44, PPP1R3D, SOS2, WNT8A, C14orf39, DNAH3, HIVEP2, MRPL45, PPP1R3E, SOST, WNT8B, C14orf79, DNAH5, HIVEP3, MRPL46, PPP1R3F, SOSTDC1, WNT9A, C14orf80, DNAH6, HJURP, MRPL47, PPP1R3G, SOWAHA, WNT9B, C14orf93, DNAH7, HK1, MRPL48, PPP1R42, SOWAHB, WRAP53, C15orf26, DNAH8, HK2, MRPL49, PPP1R7, SOWAHC, WRAP73, C15orf27, DNAH9, HK3, MRPL50, PPP1R8, SOWAHD, WRB, C15orf32, DNAI1, HKDC1, MRPL51, PPP1R9A, SOX1, WRN, C15orf38, DNAI2, HKR1, MRPL52, PPP1R9B, SOX10, WRNIP1, C15orf38-AP3S2, DNAJA1, HLA-A, MRPL53, PPP2CA, SOX11, WSB1, C15orf39, DNAJA2, HLA-B, MRPL54, PPP2CB, SOX12, WSB2, C15orf40, DNAJA3, HLA-C, MRPL55, PPP2R1A, SOX13, WSCD1, C15orf41, DNAJA4, HLA-DMA, MRPL9, PPP2R1B, SOX14, WSCD2, C15orf43, DNAJB1, HLA-DMB, MRPS10, PPP2R2A, SOX15, WT1, C1

10

20

30

40

50

5orf48, DNAJB11, HLA-DOA, MRPS11, PPP2R2B, SOX17, WTAP, C15orf52, DNAJB12, HLA-DOB, MRPS12, PPP2R2C, SOX18, WTH3DI, C15orf53, DNAJB13, HLA-DPA1, MRPS14, PPP2R2D, SOX2, WTIP, C15orf54, DNAJB14, HLA-DPB1, MRPS15, PPP2R3A, SOX21, WWC1, C15orf56, DNAJB2, HLA-DQA1, MRPS16, PPP2R3B, SOX3, WWC2, C15orf57, DNAJB3, HLA-DQA2, MRPS17, PPP2R3C, SOX30, WWC3, C15orf59, DNAJB4, HLA-DQB1, MRPS18A, PPP2R4, SOX4, WWOX, C15orf60, DNAJB5, HLA-DQB2, MRPS18B, PPP2R5A, SOX5, WWP1, C15orf61, DNAJB6, HLA-DRA, MRPS18C, PPP2R5B, SOX6, WWP2, C15orf62, DNAJB7, HLA-DRB1, MRPS2, PPP2R5C, SOX7, WWTR1, C15orf65, DNAJB8, HLA-DRB5, MRPS21, PPP2R5D, SOX8, XAB2, C16orf11, DNAJB9, HLA-E, MRPS22, PPP2R5E, SOX9, XAF1, C16orf13, DNAJC1, HLA-F, MRPS23, PPP3CA, SP1, XAGE1D, C16orf3, DNAJC10, HLA-G, MRPS24, PPP3CB, SP100, XAGE2, C16orf45, DNAJC11, HLCS, MRPS25, PPP3CC, SP110, XAGE3, C16orf46, DNAJC12, HLF, MRPS26, PPP3R1, SP140, XAGE5, C16orf47, DNAJC13, HLTF, MRPS27, PPP3R2, SP140L, XBP1, C16orf52, DNAJC14, HLX, MRPS28, PPP4C, SP2, XCL1, C16orf54, DNAJC15, HM13, MRPS30, PPP4R1, SP3, XCL2, C16orf58, DNAJC16, HMBOX1, MRPS31, PPP4R2, SP4, XCR1, C16orf59, DNAJC17, HMBS, MRPS33, PPP4R4, SP5, XDH, C16orf62, DNAJC18, HMCES, MRPS34, PPP5C, SP6, XG, C16orf70, DNAJC19, HMCN1, MRPS35, PPP5D1, SP7, XIAP, C16orf71, DNAJC2, HMCN2, MRPS36, PPP6C, SP8, XIRP1, C16orf72, DNAJC21, HMG20A, MRPS5, PPP6R1, SP9, XIRP2, C16orf74, DNAJC22, HMG20B, MRPS6, PPP6R2, SPA17, XK, C16orf78, DNAJC24, HMGA1, MRPS7, PPP6R3, SPACA1, XKR3, C16orf80, DNAJC25, HMGA2, MRPS9, PPRC1, SPACA3, XKR4, C16orf82, DNAJC25-GNG10, HMGB1, MRRF, PPT1, SPACA4, XKR5, C16orf86, DNAJC27, HMGB2, MRS2, PPT2, SPACA5, XKR6, C16orf87, DNAJC28, HMGB3, MRT04, PPTC7, SPACA5B, XKR7, C16orf89, DNAJC3, HMGB4, MRV1, PPWD1, SPACA7, XKR8, C16orf90, DNAJC30, HMGCL, MS4A1, PPY, SPAG1, XKR9, C16orf91, DNAJC4, HMGCLL1, MS4A10, PQBP1, SPAG11A, XKRX, C16orf92, DNAJC5, HMGCR, MS4A12, PQLC1, SPAG11B, XKRY, C16orf93, DNAJC5B, HMGCS1, MS4A13, PQLC2, SPAG16, XKRY2, C16orf95, DNAJC5G, HMGCS2, MS4A14, PQLC3, SPAG17, XPA, C16orf96, DNAJC6, HMGN1, MS4A15, PRAC1, SPAG4, XPC, C16orf97, DNAJC7, HMGN2, MS4A2, PRAC2, SPAG5, XPNPEP1, C17orf100, DNAJC8, HMGN3, MS4A3, PRADC1, SPAG6, XPNPEP2, C17orf102, DNAJC9, HMGN4, MS4A4A, PRAF2, SPAG7, XPNPEP3, C17orf103, DNAL1, HMGN5, MS4A4E, PRAM1, SPAG8, XPO1, C17orf104, DNAL4, HMGXB3, MS4A5, PRAME, SPAG9, XPO4, C17orf105, DNALI1, HMGXB4, MS4A6A, PRAMEF1, SPAM1, XPO5, C17orf107, DNASE1, HMHA1, MS4A6E, PRAMEF10, SPANXA1, XPO6, C17orf112, DNASE1L1, HMHB1, MS4A7, PRAMEF11, SPANXA2, XPO7, C17orf47, DNASE1L2, HMMR, MS4A8, PRAMEF12, SPANXB1, XPOT, C17orf49, DNASE1L3, HMOX1, MSANTD1, PRAMEF13, SPANXB2, XPR1, C17orf50, DNASE2, HMOX2, MSANTD2, PRAMEF14, SPANXC, XRCC1, C17orf51, DNASE2B, HMP19, MSANTD3, PRAMEF15, SPANXD, XRCC2, C17orf53, DND1, HMSD, MSANTD3-TMEFF1, PRAMEF16, SPANXN1, XRCC3, C17orf58, DNER, HMX1, MSANTD4, PRAMEF17, SPANXN2, XRCC4, C17orf59, DNHD1, HMX2, MSC, PRAMEF18, SPANXN3, XRCC5, C17orf62, DNLZ, HMX3, MSGN1, PRAMEF19, SPANXN4, XRCC6, C17orf64, DNM1, HN1, MSH2, PRAMEF2, SPANXN5, XRCC6BP1, C17orf66, DNM1L, HN1L, MSH3, PRAMEF20,

SPARC, XRN1, C17orf67, DNM2, HNF1A, MSH4, PRAMEF21, SPARCL1, XRN2, C17orf70, DNM3, HNF1B, MSH5, PRAMEF22, SPAST, XRR1, C17orf72, DNMBP, HNF4A, MSH6, PRAMEF23, SPATA1, XYLT1, C17orf74, DNMT1, HNF4G, MSI1, PRAMEF25, SPATA12, XYLB, C17orf75, DNMT3A, HNMT, MSI2, PRAMEF3, SPATA13, XYLT1, C17orf77, DNMT3B, HNRNPA0, MSL1, PRAMEF4, SPATA16, XYLT2, C17orf78, DNMT3L, HNRNPA1, MSL2, PRAMEF5, SPATA17, YAE1D1, C17orf80, DNPEP, HNRNPA1L2, MSL3, PRAMEF6, SPATA18, YAF2, C17orf82, DNPH1,

HNRNPA2B1, MSLN, PRAMEF7, SPATA19, YAP1, C17orf85, DNTT, HNRNPA3, MSMB, PRAMEF8, SPATA2, YARS, C17orf89, DNTTIP1, HNRNPAB, MS10
MO1, PRAMEF9, SPATA20, YARS2, C17orf96, DNTTIP2, HNRNPC, MSMP, PRAP1, SPATA21, YBEY, C17orf97, DOC2A, HNRNPCL1, MSN, PRB1, SPATA22, YBX1, C17orf98, DOC2B, HNRNPCP5, MSR1, PRB2, SPATA24, YBX2, C17orf99, DOCK1, HNRNPD, MSRA, PRB3, SPATA25, YBX3, C18orf21, DOCK10, HNRNPDL, MSRB1, PRB4, SPATA2L, YDJC, C18orf25, DOCK11, HNRNPF, MSRB2, PRC1, SPATA3, YEATS2, C18orf32, DOCK2, HNRNPH1, MSRB3, PRCC, SPATA31A1, YEATS4, C18orf42, DOCK3, HNRNPH2, MSS51, PRCD, SPATA31A2, YES1, C18orf54, DOCK4, HNRNPH3, MST1, PRCP, SPATA31A3, YIF1A, C18orf56, DOCK5, HNRNPK, MST1L, PRDM1, SPATA31A4, YIF1B, C18orf63, DOCK6, HNRNPL, MST1R, PRDM10, SPATA31A5, YIPF1, 20
C18orf8, DOCK7, HNRNPLL, MST4, PRDM11, SPATA31A6, YIPF2, C19orf10, DOCK8, HNRNPM, MSTN, PRDM12, SPATA31A7, YIPF3, C19orf12, DOCK9, HNRNPR, MSTO1, PRDM13, SPATA31C1, YIPF4, C19orf18, DOHH, HNRNPU, MSX1, PRDM14, SPATA31C2, YIPF5, C19orf24, DOK1, HNRNPUL1, MSX2, PRDM15, SPATA31D1, YIPF6, C19orf25, DOK2, HNRNPUL2, MT1A, PRDM16, SPATA31D3, YIPF7, C19orf26, DOK3, HOGA1, MT1B, PRDM2, SPATA31D4, YJEFN3, C19orf33, DOK4, HOMER1, MT1E, PRDM4, SPATA31E1, YKT6, C19orf35, DOK5, HOMER2, MT1F, PRDM5, SPATA32, YLPM1, C19orf38, DOK6, HOMER3, MT1G, PRDM6, SPATA33, YME1L1, C19orf40, DOK7, HOMEZ, MT1H, PRDM7, SPATA4, YOD1, C19orf43, DOLK, HOOK1, 30
MT1HL1, PRDM8, SPATA5, YPEL1, C19orf44, DOLPP1, HOOK2, MT1M, PRDM9, SPATA5L1, YPEL2, C19orf45, DONSON, HOOK3, MT1X, PRDX1, SPATA6, YPEL3, C19orf47, DOPEY1, HOPX, MT2A, PRDX2, SPATA6L, YPEL4, C19orf48, DOPEY2, HORMAD1, MT3, PRDX3, SPATA7, YPEL5, C19orf52, DOT1L, HORMAD2, MT4, PRDX4, SPATA8, YRDC, C19orf53, DPAGT1, HOXA1, MTA1, PRDX5, SPATA9, YTHDC1, C19orf54, DPCD, HOXA10, MTA2, PRDX6, SPATC1, YTHDC2, C19orf55, DPCR1, HOXA11, MTA3, PREB, SPATC1L, YTHDF1, C19orf57, DPEP1, HOXA13, MTAP, PRELID1, SPATS1, YTHDF2, C19orf59, DPEP2, HOXA2, MTBP, PRELID2, SPATS2, YTHDF3, C19orf60, DPEP3, HOXA3, MTCH1, PRELP, SPATS2L, YWHAB, C19orf66, DPF1, 40
HOXA4, MTCH2, PREP, SPC24, YWHAE, C19orf67, DPF2, HOXA5, MTC1, PREPL, SPC25, YWHAG, C19orf68, DPF3, HOXA6, MTDH, PREX1, SPCS1, YWHAH, C19orf69, DPH1, HOXA7, MTERF, PREX2, SPCS2, YWHAQ, C19orf70, DPH2, HOXA9, MTERFD1, PRF1, SPCS3, YWHAZ, C19orf71, DPH3, HOXB1, MTERFD2, PRG2, SPDEF, YY1, C19orf73, DPH3P1, HOXB13, MTERFD3, PRG3, SPDL1, YY1AP1, C19orf77, DPH5, HOXB2, MTF1, PRG4, SPDYA, YY2, C19orf80, DPH6, HOXB3, MTF2, PRH1, SPDYC, ZACN, C19orf81, DPH7, HOXB4, MTFMT, PRH2, SPDYE1, ZADH2, C19orf82, DPM1, HOXB5, MTFP1, PRICKLE1, SPDYE2, ZAK, C1D, DPM2, HOXB6, MTFR1, PRICKLE2, SPDYE2B, ZAN, C1GALT1, DPM3, HOXB7, MTFR1L, PRICKLE3, SPDYE3, Z 50

AP70, C1GALT1C1, DPP10, HOXB8, MTFR2, PRICKLE4, SPDYE4, ZAR1, C1
 orf100, DPP3, HOXB9, MTG1, PRIM1, SPDYE5, ZAR1L, C1orf101, DPP4,
 HOXC10, MTG2, PRIM2, SPDYE6, ZBBX, C1orf105, DPP6, HOXC11, MTHF
 D1, PRIMA1, SPECC1, ZBED1, C1orf106, DPP7, HOXC12, MTHFD1L, PRIM
 POL, SPECC1L, ZBED2, C1orf109, DPP8, HOXC13, MTHFD2, PRKAA1, SPE
 F1, ZBED3, C1orf110, DPP9, HOXC4, MTHFD2L, PRKAA2, SPEF2, ZBED4,
 C1orf111, DPPA2, HOXC5, MTHFR, PRKAB1, SPEG, ZBED5, C1orf112, DP
 PA3, HOXC6, MTHFS, PRKAB2, SPEM1, ZBED6, C1orf115, DPPA4, HOXC8,
 MTHFSD, PRKACA, SPEN, ZBED6CL, C1orf116, DPPA5, HOXC9, MTIF2, PR
 KACB, SPERT, ZBP1, C1orf122, DPRX, HOXD1, MTIF3, PRKACG, SPESP1,
 ZBTB1, C1orf123, DPT, HOXD10, MTL5, PRKAG1, SPG11, ZBTB10, C1orf
 127, DPY19L1, HOXD11, MTM1, PRKAG2, SPG20, ZBTB11, C1orf131, DP
 Y19L2, HOXD12, MTMR1, PRKAG3, SPG21, ZBTB12, C1orf137, DPY19L3,
 HOXD13, MTMR10, PRKAR1A, SPG7, ZBTB14, C1orf141, DPY19L4, HOXD
 3, MTMR11, PRKAR1B, SPHAR, ZBTB16, C1orf146, DPY30, HOXD4, MTMR
 12, PRKAR2A, SPHK1, ZBTB17, C1orf158, DPYD, HOXD8, MTMR14, PRKA
 R2B, SPHK2, ZBTB18, C1orf159, DPYS, HOXD9, MTMR2, PRKCA, SPHKAP,
 ZBTB2, C1orf162, DPYSL2, HP, MTMR3, PRKCB, SPI1, ZBTB20, C1orf167,
 DPYSL3, HP1BP3, MTMR4, PRKCD, SPIB, ZBTB21, C1orf168, DPYSL4, HP
 CA, MTMR6, PRKCDBP, SPIC, ZBTB22, C1orf172, DPYSL5, HPCAL1, MTM
 R7, PRKCE, SPICE1, ZBTB24, C1orf173, DQX1, HPCAL4, MTMR8, PRKCG,
 SPIDR, ZBTB25, C1orf174, DR1, HPD, MTMR9, PRKCH, SPIN1, ZBTB26, C
 1orf177, DRAM1, HPDL, MTNR1A, PRKCI, SPIN2A, ZBTB3, C1orf185, DRA
 M2, HPGD, MTNR1B, PRKCQ, SPIN2B, ZBTB32, C1orf186, DRAP1, HPGDS,
 MTO1, PRKCSH, SPIN3, ZBTB33, C1orf189, DRAXIN, HPN, MTOR, PRKCZ,
 SPIN4, ZBTB34, C1orf192, DRC1, HPR, MTPAP, PRKD1, SPINK1, ZBTB37,
 C1orf194, DRD1, HPRT1, MTPN, PRKD2, SPINK13, ZBTB38, C1orf195, DR
 D2, HPS1, MTR, PRKD3, SPINK14, ZBTB39, C1orf198, DRD3, HPS3, MTRF
 1, PRKDC, SPINK2, ZBTB4, C1orf204, DRD4, HPS4, MTRF1L, PRKG1, SPI
 NK4, ZBTB40, C1orf21, DRD5, HPS5, MTRNR2L10, PRKG2, SPINK5, ZBTB
 41, C1orf210, DRG1, HPS6, MTRNR2L2, PRKRA, SPINK6, ZBTB42, C1orf2
 16, DRG2, HPSE, MTRNR2L3, PRKRIP1, SPINK7, ZBTB43, C1orf226, DRG
 X, HPSE2, MTRNR2L4, PRKRIR, SPINK8, ZBTB44, C1orf227, DROSHA, HP
 X, MTRNR2L5, PRKX, SPINK9, ZBTB45, C1orf228, DRP2, HR, MTRNR2L6,
 PRL, SPINT1, ZBTB46, C1orf229, DSC1, HRAS, MTRNR2L7, PRLH, SPINT2,
 ZBTB47, C1orf233, DSC2, HRASLS, MTRNR2L9, PRLHR, SPINT3, ZBTB48,
 C1orf234, DSC3, HRASLS2, MTRR, PRLR, SPINT4, ZBTB49, C1orf27, DSC
 AM, HRASLS5, MTSS1, PRM1, SPIRE1, ZBTB5, C1orf35, DSCAML1, HRC,
 MTSS1L, PRM2, SPIRE2, ZBTB6, C1orf43, DSCC1, HRCT1, MTTP, PRM3, S
 PN, ZBTB7A, C1orf50, DSCR3, HRG, MTURN, PRMT1, SPNS1, ZBTB7B, C1
 orf51, DSCR4, HRH1, MTUS1, PRMT10, SPNS2, ZBTB7C, C1orf52, DSE, H
 RH2, MTUS2, PRMT2, SPNS3, ZBTB8A, C1orf53, DSEL, HRH3, MTX1, PRM
 T3, SPO11, ZBTB8B, C1orf54, DSG1, HRH4, MTX2, PRMT5, SPOCD1, ZBT
 B8OS, C1orf56, DSG2, HRK, MTX3, PRMT6, SPOCK1, ZBTB9, C1orf61, DS
 G3, HRNR, MUC1, PRMT7, SPOCK2, ZC2HC1A, C1orf63, DSG4, HRSP12, M
 UC12, PRMT8, SPOCK3, ZC2HC1B, C1orf64, DSN1, HS1BP3, MUC13, PRN
 D, SPON1, ZC2HC1C, C1orf65, DSP, HS2ST1, MUC15, PRNP, SPON2, ZC3
 H10, C1orf68, DSPP, HS3ST1, MUC16, PROB1, SPOP, ZC3H11A, C1orf74,
 DST, HS3ST2, MUC17, PROC, SPOPL, ZC3H12A, C1orf85, DSTN, HS3ST3A
 1, MUC19, PROCA1, SPP1, ZC3H12B, C1orf86, DSTNP4, HS3ST3B1, MUC2

10

20

30

40

50

, PROCR, SPP2, ZC3H12C, C1orf87, DSTYK, HS3ST4, MUC20, PRODH, SPP
L2A, ZC3H12D, C1orf94, DTD1, HS3ST5, MUC21, PRODH2, SPPL2B, ZC3H
13, C1orf95, DTD2, HS3ST6, MUC22, PROK1, SPPL2C, ZC3H14, C1QA, DT
HD1, HS6ST1, MUC3A, PROK2, SPPL3, ZC3H15, C1QB, DTL, HS6ST2, MUC
4, PROKR1, SPR, ZC3H18, C1QBP, DTNA, HS6ST3, MUC5AC, PROKR2, SPR
ED1, ZC3H3, C1QC, DTNB, HSBP1, MUC5B, PROL1, SPRED2, ZC3H4, C1QL
1, DTNBP1, HSBP1L1, MUC6, PROM1, SPRED3, ZC3H6, C1QL2, DTWD1, H
SCB, MUC7, PROM2, SPRN, ZC3H7A, C1QL3, DTWD2, HSD11B1, MUC8, PR
OP1, SPRR1A, ZC3H7B, C1QL4, DTX1, HSD11B1L, MUCL1, PROS1, SPRR1
B, ZC3H8, C1QTNF1, DTX2, HSD11B2, MUL1, PROSC, SPRR2A, ZC3HAV1, 10
C1QTNF2, DTX3, HSD17B1, MUM1, PROSER1, SPRR2B, ZC3HAV1L, C1QTN
F3, DTX3L, HSD17B10, MUM1L1, PROSER2, SPRR2D, ZC3HC1, C1QTNF4,
DTX4, HSD17B11, MURC, PROX1, SPRR2E, ZC4H2, C1QTNF5, DTYMK, HS
D17B12, MUS81, PROX2, SPRR2F, ZCCHC10, C1QTNF6, DUOX1, HSD17B1
3, MUSK, PROZ, SPRR2G, ZCCHC11, C1QTNF7, DUOX2, HSD17B14, MUST
N1, PRPF18, SPRR3, ZCCHC12, C1QTNF8, DUOXA1, HSD17B2, MUT, PRPF
19, SPRR4, ZCCHC13, C1QTNF9, DUOXA2, HSD17B3, MUTYH, PRPF3, SPR
TN, ZCCHC14, C1QTNF9B, DUPD1, HSD17B4, MVB12A, PRPF31, SPRY1, Z
CCHC16, C1QTNF9B-AS1, DUS1L, HSD17B6, MVB12B, PRPF38A, SPRY2, Z
CCHC17, C1R, DUS2, HSD17B7, MVD, PRPF38B, SPRY3, ZCCHC18, C1RL, 20
DUS3L, HSD17B8, MVK, PRPF39, SPRY4, ZCCHC2, C1S, DUS4L, HSD3B1,
MVP, PRPF4, SPRYD3, ZCCHC24, C2, DUSP1, HSD3B2, MX1, PRPF40A, SP
RYD4, ZCCHC3, C20orf112, DUSP10, HSD3B7, MX2, PRPF40B, SPRYD7, Z
CCHC4, C20orf141, DUSP11, HSDL1, MXD1, PRPF4B, SPSB1, ZCCHC5, C2
0orf144, DUSP12, HSDL2, MXD3, PRPF6, SPSB2, ZCCHC6, C20orf166, DU
SP13, HSF1, MXD4, PRPF8, SPSB3, ZCCHC7, C20orf173, DUSP14, HSF2,
MXI1, PRPH, SPSB4, ZCCHC8, C20orf194, DUSP15, HSF2BP, MXRA5, PRP
H2, SPTA1, ZCCHC9, C20orf195, DUSP16, HSF4, MXRA7, PRPS1, SPTAN1,
ZCRB1, C20orf196, DUSP18, HSF5, MXRA8, PRPS1L1, SPTB, ZCWPW1, C2
0orf197, DUSP19, HSFX1, MYADM, PRPS2, SPTBN1, ZCWPW2, C20orf201 30
, DUSP2, HSFX2, MYADML2, PRPSAP1, SPTBN2, ZDBF2, C20orf202, DUSP
21, HSFY1, MYB, PRPSAP2, SPTBN4, ZDHHC1, C20orf203, DUSP22, HSFY
2, MYBBP1A, PRR11, SPTBN5, ZDHHC11, C20orf24, DUSP23, HSH2D, MY
BL1, PRR12, SPTLC1, ZDHHC11B, C20orf26, DUSP26, HSP90AA1, MYBL2,
PRR13, SPTLC2, ZDHHC12, C20orf27, DUSP27, HSP90AB1, MYBPC1, PRR
14, SPTLC3, ZDHHC13, C20orf62, DUSP28, HSP90B1, MYBPC2, PRR14L,
SPTSSA, ZDHHC14, C20orf78, DUSP3, HSPA12A, MYBPC3, PRR15, SPTSS
B, ZDHHC15, C20orf85, DUSP4, HSPA12B, MYBPH, PRR15L, SPTY2D1, ZD
HHC16, C20orf96, DUSP5, HSPA13, MYBPHL, PRR16, SPZ1, ZDHHC17, C
21orf140, DUSP6, HSPA14, MYC, PRR18, SQLE, ZDHHC18, C21orf2, DUS 40
P7, HSPA1A, MYCBP, PRR19, SQRDL, ZDHHC19, C21orf33, DUSP8, HSPA1
B, MYCBP2, PRR20A, SQSTM1, ZDHHC2, C21orf58, DUSP9, HSPA1L, MYC
BPAP, PRR20B, SRA1, ZDHHC20, C21orf59, DUT, HSPA2, MYCL, PRR20C,
SRBD1, ZDHHC21, C21orf62, DUXA, HSPA4, MYCN, PRR20D, SRC, ZDHHC
22, C21orf91, DVL1, HSPA4L, MYCT1, PRR20E, SRCAP, ZDHHC23, C22or
f15, DVL2, HSPA5, MYD88, PRR21, SRCIN1, ZDHHC24, C22orf23, DVL3,
HSPA6, MYEF2, PRR22, SRCRB4D, ZDHHC3, C22orf24, DXO, HSPA8, MYE
OV, PRR23A, SRD5A1, ZDHHC4, C22orf26, DYDC1, HSPA9, MYEOV2, PRR23B,
SRD5A2, ZDHHC5, C22orf29, DYDC2, HSPB1, MYF5, PRR23C, SRD5A3, Z
DHHC6, C22orf31, DYM, HSPB11, MYF6, PRR24, SREBF1, ZDHHC7, C22or 50

f39, DYNAP, HSPB2, MYH1, PRR25,
 SREBF2, ZDHC8, C22orf42, DYNC1H1, HSPB3, MYH10, PRR3, SREK1, Z
 DHHC9, C22orf43, DYNC1I1, HSPB6, MYH11, PRR30, SREK1IP1, ZEB1, C
 22orf46, DYNC1I2, HSPB7, MYH13, PRR4, SRF, ZEB2, C2CD2, DYNC1LI1,
 HSPB8, MYH14, PRR5, SRFBP1, ZER1, C2CD2L, DYNC1LI2, HSPB9, MYH1
 5, PRR5-ARHGAP8, SRGAP1, ZFAND1, C2CD3, DYNC2H1, HSPBAP1, MYH2,
 PRR5L, SRGAP2, ZFAND2A, C2CD4A, DYNC2LI1, HSPBP1, MYH3, PRR7, S
 RGAP2B, ZFAND2B,
 C2CD4B, DYNLL1, HSPD1, MYH4, PRR9, SRGAP2C, ZFAND3, C2CD4C, DY
 NLL2, HSPE1, MYH6, PRRC1, SRGAP3, ZFAND4, C2CD4D, DYNLRB1, HSPE
 1-MOB4, MYH7, PRRC2A, SRGN, ZFAND5, C2CD5, DYNLRB2, HSPG2, MYH
 7B, PRRC2B, SRI, ZFAND6, C2orf15, DYNLT1, HSPH1, MYH8, PRRC2C, SR
 L, ZFAT, C2orf16, DYNLT3, HTATIP2, MYH9, PRRG1, SRM, ZFC3H1, C2or
 f27A, DYRK1A, HTATSF1, MYL1, PRRG2, SRMS, ZFHX2, C2orf27B, DYRK1
 B, HTN1, MYL10, PRRG3, SRP14, ZFHX3, C2orf40, DYRK2, HTN3, MYL12
 A, PRRG4, SRP19, ZFHX4, C2orf42, DYRK3, HTR1A, MYL12B, PRRT1, SRP
 54, ZFP1, C2orf43, DYRK4, HTR1B, MYL2, PRRT2, SRP68, ZFP14, C2orf4
 4, DYSF, HTR1D, MYL3, PRRT3, SRP72, ZFP2, C2orf47, DYTIN, HTR1E, M
 YL4, PRRT4, SRP9, ZFP28, C2orf48, DYX1C1, HTR1F, MYL5, PRRX1, SRP
 K1, ZFP3, C2orf49, DZANK1, HTR2A, MYL6, PRRX2, SRPK2, ZFP30, C2or
 f50, DZIP1, HTR2B, MYL6B, PRSS1, SRPK3, ZFP36, C2orf53, DZIP1L, HT
 R2C, MYL7, PRSS12, SRPR, ZFP36L1, C2orf54, DZIP3, HTR3A, MYL9, PR
 SS16, SRPRB, ZFP36L2, C2orf57, E2F1, HTR3B, MYLIP, PRSS2, SRPX, ZF
 P37, C2orf61, E2F2, HTR3C, MYLK, PRSS21, SRPX2, ZFP41, C2orf62, E2
 F3, HTR3D, MYLK2, PRSS22, SRR, ZFP42, C2orf66, E2F4, HTR3E, MYLK3,
 PRSS23, SRRD, ZFP57, C2orf68, E2F5, HTR4, MYLK4, PRSS27, SRRM1, Z
 FP62, C2orf69, E2F6, HTR5A, MYLPF, PRSS3, SRRM2, ZFP64, C2orf70, E
 2F7, HTR6, MYNN, PRSS33, SRRM3, ZFP69, C2orf71, E2F8, HTR7, MYO1
 0, PRSS35, SRRM4, ZFP69B, C2orf72, E4F1, HTRA1, MYO15A, PRSS36, S
 RRM5, ZFP82, C2orf73, EAF1, HTRA2, MYO16, PRSS37, SRRT, ZFP90, C2
 orf74, EAF2, HTRA3, MYO18A, PRSS38, SRSF1, ZFP91, C2orf76, EAPP, H
 TRA4, MYO18B, PRSS41, SRSF10, ZFP92, C2orf78, EARS2, HTT, MYO19,
 PRSS42, SRSF11, ZFPL1, C2orf80, EBAG9, HUNK, MYO1A, PRSS44, SRSF1
 2, ZFPM1, C2orf81, EBF1, HUS1, MYO1B, PRSS45, SRSF2, ZFPM2, C2orf8
 2, EBF2, HUS1B, MYO1C, PRSS46, SRSF3, ZFR, C2orf83, EBF3, HUWE1, M
 YO1D, PRSS48, SRSF4, ZFR2, C2orf88, EBF4, HVCN1, MYO1E, PRSS50, S
 RSF5, ZFX, C2orf91, EBI3, HYAL1, MYO1F, PRSS53, SRSF6, ZFY, C3, EBL
 N1, HYAL2, MYO1G, PRSS54, SRSF7, ZFYVE1, C3AR1, EBLN2, HYAL3, MY
 O1H, PRSS55, SRSF8, ZFYVE16, C3orf14, EBNA1BP2, HYAL4, MYO3A, PR
 SS56, SRSF9, ZFYVE19, C3orf17, EBP, HYDIN, MYO3B, PRSS57, SRXN1, Z
 FYVE20, C3orf18, EBPL, HYI, MYO5A, PRSS58, SRY, ZFYVE21, C3orf20,
 ECD, HYKK, MYO5B, PRSS8, SS18, ZFYVE26, C3orf22, ECE1, HYLS1, MYO
 5C, PRTFDC1, SS18L1, ZFYVE27, C3orf27, ECE2, HYOU1, MYO6, PRTG, S
 S18L2, ZFYVE28, C3orf30, ECEL1, HYPK, MYO7A, PRTN3, SSB, ZFYVE9,
 C3orf33, ECH1, IAH1, MYO7B, PRUNE, SSBP1, ZG16, C3orf35, ECHDC1, I
 APP, MYO9A, PRUNE2, SSBP2, ZG16B, C3orf36, ECHDC2, IARS, MYO9B, P
 RX, SSBP3, ZGLP1, C3orf38, ECHDC3, IARS2, MYOC, PRY, SSBP4, ZGPAT,
 C3orf43, ECHS1, IBA57, MYOCD, PRY2, SSC5D, ZHX1, C3orf52, ECI1, IB
 SP, MYOD1, PSAP, SSFA2, ZHX1-C8ORF76, C3orf55, ECI2, IBTK, MYOF, P
 SAPL1, SSH1, ZHX2, C3orf56, ECM1, ICA1, MYOG, PSAT1, SSH2, ZHX3, C

3orf58, ECM2, ICA1L, MYOM1, PSCA, SSH3, ZIC1, C3orf62, ECSCR, ICAM1, MYOM2, PSD, SSMEM1, ZIC2, C3orf67, ECSIT, ICAM2, MYOM3, PSD2, SSNA1, ZIC3, C3orf70, ECT2, ICAM3, MYOT, PSD3, SSPN, ZIC4, C3orf72, ECT2L, ICAM4, MYOZ1, PSD4, SSPO, ZIC5, C3orf79, EDA, ICAM5, MYOZ2, PSEN1, SSR1, ZIK1, C3orf80, EDA2R, ICK, MYOZ3, PSEN2, SSR2, ZIM2, C3orf83, EDAR, ICMT, MYPN, PSENEN, SSR3, ZIM3, C3orf84, EDARADD, ICOS, MYPOP, PSG1, SSR4, ZKSCAN1, C4A, EDC3, ICOSLG, MYRF, PSG11, SRP1, ZKSCAN2, C4B, EDC4, ICT1, MYRFL, PSG2, SSSCA1, ZKSCAN3, C4B_2, EDDM3A, ID1, MYRIP, PSG3, SST, ZKSCAN4, C4BPA, EDDM3B, ID2, MYSM1, PSG4, SSTR1, ZKSCAN5, C4BPB, EDEM1, ID3, MYT1, PSG5, SSTR2, ZKSCAN7, C4orf17, EDEM2, ID4, MYT1L, PSG6, SSTR3, ZKSCAN8, C4orf19, EDEM3, IDE, MYZAP, PSG7, SSTR4, ZMAT1, C4orf21, EDF1, IDH1, MZB1, PSG8, SSTR5, ZMAT2, C4orf22, EDIL3, IDH2, MZF1, PSG9, SSU72, ZMAT3, C4orf26, EDN1, IDH3A, MZT1, PSIP1, SSUH2, ZMAT4, C4orf27, EDN2, IDH3B, MZT2A, PSKH1, SSX1, ZMAT5, C4orf29, EDN3, IDH3G, MZT2B, PSKH2, SSX2, ZMIZ1, C4orf3, EDNRA, IDI1, N4BP1, PSMA1, SSX2B, ZMIZ2, C4orf32, EDNRB, IDI2, N4BP2, PSMA2, SSX2IP, ZMPSTE24, C4orf33, EEA1, IDNK, N4BP2L1, PSMA3, SSX3, ZMYM1, C4orf36, EED, IDO1, N4BP2L2, PSMA4, SSX4, ZMYM2, C4orf40, EE1A1, IDO2, N4BP3, PSMA5, SSX4B, ZMYM3, C4orf45, EE1A2, IDS, N6AMT1, PSMA6, SSX5, ZMYM4, C4orf46, EE1B2, IDUA, N6AMT2, PSMA7, SSX7, ZMYM5, C4orf47, EE1D, IER2, NAA10, PSMA8, ST13, ZMYM6, C4orf48, EE1E1, IER3, NAA11, PSMB1, ST14, ZMYM6NB, C4orf50, EE1G, IER3IP1, NAA15, PSMB10, ST18, ZMYND10, C4orf51, EE2, IER5, NAA16, PSMB11, ST20, ZMYND11, C4orf6, EE2K, IER5L, NAA20, PSMB2, ST20-MTHFS, ZMYND12, C5, EE2SEC, IFFO1, NAA25, PSMB3, ST3GAL1, ZMYND15, C5AR1, EEPD1, IFFO2, NAA30, PSMB4, ST3GAL2, ZMYND19, C5AR2, EFCAB1, IFI16, NAA35, PSMB5, ST3GAL3, ZMYND8, C5orf15, EFCAB11, IFI27, NAA38, PSMB6, ST3GAL4, ZNF10, C5orf20, EFCAB12, IFI27L1, NAA40, PSMB7, ST3GAL5, ZNF100, C5orf22, EFCAB13, IFI27L2, NAA50, PSMB8, ST3GAL6, ZNF101, C5orf24, EFCAB14, IFI30, NAA60, PSMB9, ST5, ZNF106, C5orf28, EFCAB2, IFI35, NAAA, PSMC1, ST6GAL1, ZNF107, C5orf30, EFCAB3, IFI44, NAALAD2, PSMC2, ST6GAL2, ZNF112, C5orf34, EFCAB4A, IFI44L, NAALADL1, PSMC3, ST6GALNAC1, ZNF114, C5orf38, EFCAB4B, IFI6, NAALADL2, PSMC3IP, ST6GALNAC2, ZNF117, C5orf42, EFCAB5, IFIH1, NAB1, PSMC4, ST6GALNAC3, ZNF12, C5orf45, EFCAB6, IFIT1, NAB2, PSMC5, ST6GALNAC4, ZNF121, C5orf46, EFCAB7, IFIT1B, NABP1, PSMC6, ST6GALNAC5, ZNF124, C5orf47, EFCAB8, IFIT2, NABP2, PSMD1, ST6GALNAC6, ZNF131, C5orf48, EFCAB9, IFIT3, NACA, PSMD10, ST7, ZNF132, C5orf49, EFCC1, IFIT5, NACA2, PSMD11, ST7L, ZNF133, C5orf50, EFEMP1, IFITM1, NACAD, PSMD12, ST8SIA1, ZNF134, C5orf51, EFEMP2, IFITM10, NACC1, PSMD13, ST8SIA2, ZNF135, C5orf52, EFHB, IFITM2, NACC2, PSMD14, ST8SIA3, ZNF136, C5orf55, EFHC1, IFITM3, NADK, PSMD2, ST8SIA4, ZNF138, C5orf58, EFHC2, IFITM5, NADK2, PSMD3, ST8SIA5, ZNF14, C5orf60, EFHD1, IFLTD1, NADSYN1, PSMD4, ST8SIA6, ZNF140, C5orf63, EFHD2, IFNA1, NAE1, PSMD5, STAB1, ZNF141, C5orf64, EFNA1, IFNA10, NAF1, PSMD6, STAB2, ZNF142, C6, EFNA2, IFNA13, NAGA, PSMD7, STAC, ZNF143, C6orf1, EFNA3, IFNA14, NAGK, PSMD8, STAC2, ZNF146, C6orf10, EFNA4, IFNA16, NAGLU, PSMD9, STAC3, ZNF148, C6orf106, EFNA5, IFNA17, NAGPA, PSME1, STAG1, ZNF154, C6orf118, EFNB1, IFNA2, NAGS, PSME2, STAG2, ZNF155, C6orf

10

20

30

40

50

132, EFNB2, IFNA21, NAIF1, PSME3, STAG3, ZNF157, C6orf136, EFNB3, IFNA4, NAIP, PSME4, STAM, ZNF16, C6orf141, EFR3A, IFNA5, NALCN, PS MF1, STAM2, ZNF160, C6orf15, EFR3B, IFNA6, NAMPT, PSMG1, STAMBP, ZNF165, C6orf163, EFS, IFNA7, NANOG, PSMG2, STAMBPL1, ZNF169, C6orf165, EFTUD1, IFNA8, NANOGNB, PSMG3, STAP1, ZNF17, C6orf183, EFTUD2, IFNAR1, NANOS1, PSMG4, STAP2, ZNF174, C6orf195, EGF, IFNAR2, NANOS2, PSORS1C1, STAR, ZNF175, C6orf201, EGFL6, IFNB1, NANOS3, PSORS1C2, STARD10, ZNF177, C6orf203, EGFL7, IFNE, NANP, PSPC1, STARD13, ZNF18, C6orf211, EGFL8, IFNG, NANS, PSPH, STARD3, ZNF180, C6orf222, EGFLAM, IFNGR1, NAP1L1, PSPN, STARD3NL, ZNF181, C6orf223, EGFR, IFNGR2, NAP1L2, PSRC1, STARD4, ZNF182, C6orf226, EGLN1, IFNK, NAP1L3, PSTK, STARD5, ZNF184, C6orf25, EGLN2, IFNL1, NAP1L4, PSTPIP1, STARD6, ZNF185, C6orf47, EGLN3, IFNL2, NAP1L5, PSTPIP2, STARD7, ZNF189, C6orf48, EGR1, IFNL3, NAPA, PTAFR, STARD8, ZNF19, C6orf52, EGR2, IFNL4, NAPB, PTAR1, STARD9, ZNF195, C6orf57, EGR3, IFNLR1, NAPEPLD, PTBP1, STAT1, ZNF197, C6orf58, EGR4, IFNW1, NAPG, PTBP2, STAT2, ZNF2, C6orf62, EHBP1, IFRD1, NAPRT1, PTBP3, STAT3, ZNF20, C6orf7, EHBP1L1, IFRD2, NAPSA, PTCD1, STAT4, ZNF200, C6orf89, EHD1, IFT122, NARF, PTCD2, STAT5A, ZNF202, C6orf99, EHD2, IFT140, NARFL, PTCD3, STAT5B, ZNF205, C7, EHD3, IFT172, NARG2, PTCH1, STAT6, ZNF207, C7orf10, EHD4, IFT20, NARR, PTCH2, STATH, ZNF208, C7orf25, EHF, IFT27, NARS, PTCHD1, STAU1, ZNF211, C7orf26, EHHADH, IFT43, NARS2, PTCHD2, STAU2, ZNF212, C7orf31, EHMT1, IFT46, NASP, PTCHD3, STBD1, ZNF213, C7orf33, EHMT2, IFT52, NAT1, PTCHD4, STC1, ZNF214, C7orf34, EI24, IFT57, NAT10, PTCRA, STC2, ZNF215, C7orf43, EID1, IFT74, NAT14, PTDSS1, STEAP1, ZNF217, C7orf49, EID2, IFT80, NAT16, PTDSS2, STEAP1B, ZNF219, C7orf50, EID2B, IFT81, NAT2, PTEN, STEAP2, ZNF22, C7orf55, EID3, IFT88, NAT6, PTER, STEAP3, ZNF221, C7orf55- LUC7L2, EIF1, IGBP1, NAT8, PTF1A, STEAP4, ZNF222, C7orf57, EIF1AD, IGDCC3, NAT8B, PTGDR, STH, ZNF223, C7orf60, EIF1AX, IGDCC4, NAT8L, PTGDR2, STIL, ZNF224, C7orf61, EIF1AY, IGF1, NAT9, PTGDS, STIM1, ZNF225, C7orf62, EIF1B, IGF1R, NAV1, PTGER1, STIM2, ZNF226, C7orf63, EIF2A, IGF2, NAV2, PTGER2, STIP1, ZNF227, C7orf65, EIF2AK1, IGF2BP1, NAV3, PTGER3, STK10, ZNF229, C7orf66, EIF2AK2, IGF2BP2, NBAS, PTGER4, STK11, ZNF23, C7orf69, EIF2AK3, IGF2BP3, NBEA, PTGES, STK11IP, ZNF230, C7orf71, EIF2AK4, IGF2R, NBEAL1, PTGES2, STK16, ZNF232, C7orf72, EIF2B1, IGFALS, NBEAL2, PTGES3, STK17A, ZNF233, C7orf73, EIF2B2, IGFBP1, NBL1, PTGES3L, STK17B, ZNF234, C7orf76, EIF2B3, IGFBP2, NBN, PTGES3L-AARSD1, STK19, ZNF235, C8A, EIF2B4, IGFBP3, NBPF14, PTGFR, STK24, ZNF236, C8B, EIF2B5, IGFBP4, NBPF3, PTGFRN, STK25, ZNF239, C8G, EIF2D, IGFBP5, NBPF4, PTGIR, STK3, ZNF24, C8orf22, EIF2S1, IGFBP6, NBPF6, PTGIS, STK31, ZNF248, C8orf31, EIF2S2, IGFBP7, NBPF7, PTGR1, STK32A, ZNF25, C8orf33, EIF2S3, IGFBPL1, NBR1, PTGR2, STK32B, ZNF250, C8orf34, EIF3A, IGFL1, NCALD, PTGS1, STK32C, ZNF251, C8orf37, EIF3B, IGFL2, NCAM1, PTGS2, STK33, ZNF253, C8orf4, EIF3C, IGFL3, NCAM2, PTH, STK35, ZNF254, C8orf44, EIF3CL, IGFL4, NCAN, PTH1R, STK36, ZNF256, C8orf44-SGK3, EIF3D, IGFLR1, NCAPD2, PTH2, STK38, ZNF257, C8orf46, EIF3E, IGFN1, NCAPD3, PTH2R, STK38L, ZNF259, C8orf47, EIF3F, IGHMBP2, NCAPG, PTHLH, STK39, ZNF26, C8orf48, EIF3G, IGIP, NCAPG2, PTK2, STK4, ZNF260, C8orf58, EIF3H,

10

20

30

40

50

IGJ, NCAPH, PTK2B, STK40, ZNF263, C8orf59, EIF3I, IGLL1, NCAPH2, PTK6, STMN1, ZNF264, C8orf74, EIF3J, IGLL5, NCBP1, PTK7, STMN2, ZNF266, C8orf76, EIF3K, IGLON5, NCBP2, PTMA, STMN3, ZNF267, C8orf82, EIF3L, IGSF1, NCCRP1, PTMS, STMN4, ZNF268, C8orf86, EIF3M, IGSF10, NCDN, PTN, STMND1, ZNF273, C8orf87, EIF4A1, IGSF11, NCEH1, PTOV1, STOM, ZNF274, C9, EIF4A2, IGSF21, NCF1, PTP4A1, STOML1, ZNF275, C9orf106, EIF4A3, IGSF22, NCF2, PTP4A2, STOML2, ZNF276, C9orf114, EIF4B, IGSF23, NCF4, PTP4A3, STOML3, ZNF277, C9orf116, EIF4E, IGSF3, NCK1, PTPDC1, STON1, ZNF28, C9orf117, EIF4E1B, IGSF5, NCK2, PTPLA, STON1-GTF2A1L, ZNF280A, C9orf129, EIF4E2, IGSF6, NCKAP1, PTPLAD1, STON2, ZNF280B, C9orf131, EIF4E3, IGSF8, NCKAP1L, PTPLAD2, STOX1, ZNF280C, C9orf135, EIF4EBP1, IGSF9, NCKAP5, PTPLB, STOX2, ZNF280D, C9orf139, EIF4EBP2, IGSF9B, NCKAP5L, PTPMT1, STPG1, ZNF281, C9orf142, EIF4EBP3, IHH, NCKIPSD, PTPN1, STPG2, ZNF282, C9orf152, EIF4ENIF1, IK, NCL, PTPN11, STRA13, ZNF283, C9orf153, EIF4G1, IKBIP, NCLN, PTPN12, STRA6, ZNF284, C9orf156, EIF4G2, IKBKAP, NCMAP, PTPN13, STRA8, ZNF285, C9orf16, EIF4G3, IKBKB, NCOA1, PTPN14, STRADA, ZNF286A, C9orf163, EIF4H, IKBKE, NCOA2, PTPN18, STRADB, ZNF286B, C9orf169, EIF5, IKBKG, NCOA3, PTPN2, STRAP, ZNF287, C9orf170, EIF5A, IKZF1, NCOA4, PTPN20A, STRBP, ZNF292, C9orf171, EIF5A2, IKZF2, NCOA5, PTPN20B, STRC, ZNF296, C9orf173, EIF5A1L, IKZF3, NCOA6, PTPN21, STRIP1, ZNF3, C9orf24, EIF5B, IKZF4, NCOA7, PTPN22, STRIP2, ZNF30, C9orf3, EIF6, IKZF5, NCOR1, PTPN23, STRN, ZNF300, C9orf37, ELAC1, INTERLEUKIN, IL10, NCOR2, PTPN3, STRN3, ZNF302, C9orf40, ELAC2, IL10RA, NCR1, PTPN4, STRN4, ZNF304, C9orf41, ELANE, IL10RB, NCR2, PTPN5, STS, ZNF311, C9orf43, ELAVL1, IL11, NCR3, PTPN6, STT3A, ZNF316, C9orf47, ELAVL2, IL11RA, NCR3LG1, PTPN7, STT3B, ZNF317, C9orf50, ELAVL3, IL12A, NCS1, PTPN9, STUB1, ZNF318, C9orf57, ELAVL4, IL12B, NCSTN, PTPRA, STX10, ZNF319, C9orf62, ELF1, IL12RB1, NDC1, PTPRB, STX11, ZNF32, C9orf64, ELF2, IL12RB2, NDC80, PTPRC, STX12, ZNF320, C9orf66, ELF3, IL13, NDE1, PTPRCAP, STX16, ZNF322, C9orf69, ELF4, IL13RA1, NDEL1, PTPRD, STX17, ZNF324, C9orf72, ELF5, IL13RA2, NDFIP1, PTPRE, STX18, ZNF324B, C9orf78, ELFN1, IL15, NDFIP2, PTPRF, STX19, ZNF326, C9orf84, ELFN2, IL15RA, NDN, PTPRG, STX1A, ZNF329, C9orf85, ELK1, IL16, NDNF, PTPRH, STX1B, ZNF330, C9orf89, ELK3, IL17A, NDNL2, PTPRJ, STX2, ZNF331, C9orf9, ELK4, IL17B, NDOR1, PTPRK, STX3, ZNF333, C9orf91, ELL, IL17C, NDP, PTPRM, STX4, ZNF334, C9orf92, ELL2, IL17D, NDRG1, PTPRN, STX5, ZNF335, C9orf96, ELL3, IL17F, NDRG2, PTPRN2, STX6, ZNF337, CA1, ELMO1, IL17RA, NDRG3, PTPRO, STX7, ZNF33A, CA10, ELMO2, IL17RB, NDRG4, PTPRQ, STX8, ZNF33B, CA11, ELMO3, IL17RC, NDST1, PTPRR, STXBP1, ZNF34, CA12, ELMOD1, IL17RD, NDST2, PTPRS, STXBP2, ZNF341, CA13, ELMOD2, IL17RE, NDST3, PTPRT, STXBP3, ZNF343, CA14, ELMOD3, IL17REL, NDST4, PTPRU, STXBP4, ZNF345, CA2, ELMSAN1, IL18, NDUFA1, PTPRZ1, STXBP5, ZNF346, CA3, ELN, IL18BP, NDUFA10, PTRF, STXBP5L, ZNF347, CA4, ELOF1, IL18R1, NDUFA11, PTRH1, STXBP6, ZNF35, CA5A, ELOVL1, IL18RAP, NDUFA12, PTRH2, STYK1, ZNF350, CA5B, ELOVL2, IL19, NDUFA13, PTRHD1, STYX, ZNF354A, CA6, ELOVL3, IL1A, NDUFA2, PTS, STYXL1, ZNF354B, CA7, ELOVL4, IL1B, NDUFA3, PTTG1, SUB1, ZNF354C, CA8, ELOVL5, IL1F10, NDUFA4, PTTG1IP, SUCLA2, ZNF358, CA9, E

10

20

30

40

50

LOVL6, IL1R1, NDUFA4L2, PTTG2, SUCLG1, ZNF362, CAAP1, ELOVL7, IL1R2, NDUFA5, PTX3, SUCLG2, ZNF365, CAB39, ELP2, IL1RAP, NDUFA6, PTX4, SUCNR1, ZNF366, CAB39L, ELP3, IL1RAPL1, NDUFA7, PUF60, SUCO, ZNF367, CABIN1, ELP4, IL1RAPL2, NDUFA8, PUM1, SUDS3, ZNF37A, CABLES1, ELP5, IL1RL1, NDUFA9, PUM2, SUFU, ZNF382, CABLES2, ELP6, IL1RL2, NDUFAB1, PURA, SUGP1, ZNF383, CABP1, ELSPBP1, IL1RN, NDUFAF1, PURB, SUGP2, ZNF384, CABP2, ELTD1, IL2, NDUFAF2, PURG, SUGT1, ZNF385A, CABP4, EMB, IL20, NDUFAF3, PUS1, SULF1, ZNF385B, CABP5, EMC1, IL20RA, NDUFAF4, PUS10, SULF2, ZNF385C, CABP7, EMC10, IL20RB, NDUFAF5, PUS3, SULT1A1, ZNF385D, CABS1, EMC2, IL21, NDUFAF6, PUS7, SULT1A2, ZNF391, CABYR, EMC3, IL21R, NDUFAF7, PUS7L, SULT1A3, ZNF394, CACFD1, EMC4, IL22, NDUFB1, PUSL1, SULT1A4, ZNF395, CACHD1, EMC6, IL22RA1, NDUFB10, PVALB, SULT1B1, ZNF396, CACNA1A, EMC7, IL22RA2, NDUFB11, PVR, SULT1C2, ZNF397, CACNA1B, EMC8, IL23A, NDUFB2, PVRIG, SULT1C3, ZNF398, CACNA1C, EMC9, IL23R, NDUFB3, PVRL1, SULT1C4, ZNF404, CACNA1D, EMCN, IL24, NDUFB4, PVRL2, SULT1E1, ZNF407, CACNA1E, EMD, IL25, NDUFB5, PVRL3, SULT2A1, ZNF408, CACNA1F, EME1, IL26, NDUFB6, PVRL4, SULT2B1, ZNF41, CACNA1G, EME2, IL27, NDUFB7, PWP1, SULT4A1, ZNF410, CACNA1H, EMG1, IL27RA, NDUFB8, PWP2, SULT6B1, ZNF414, CACNA1I, EMID1, IL2RA, NDUFB9, PWWP2A, SUMF1, ZNF415, CACNA1S, EMILIN1, IL2RB, NDUFC1, PWWP2B, SUMF2, ZNF416, CACNA2D1, EMILIN2, IL2RG, NDUFC2, PXDC1, SUMO1, ZNF417, CACNA2D2, EMILIN3, IL3, NDUFC2-KCTD14, PXDN, SUMO2, ZNF418, CACNA2D3, EML1, IL31, NDUFS1, PXDNL, SUMO3, ZNF419, CACNA2D4, EML2, IL31RA, NDUFS2, P XK, SUMO4, ZNF420, CACNB1, EML3, IL32, NDUFS3, PXMP2, SUN1, ZNF423, CACNB2, EML4, IL33, NDUFS4, PXMP4, SUN2, ZNF425, CACNB3, EML5, IL34, NDUFS5, PXN, SUN3, ZNF426, CACNB4, EML6, IL36A, NDUFS6, PXT1, SUN5, ZNF428, CACNG1, EMP1, IL36B, NDUFS7, PYCARD, SUOX, ZNF429, CACNG2, EMP2, IL36G, NDUFS8, PYCR1, SUPT16H, ZNF43, CACNG3, EMP3, IL36RN, NDUFV1, PYCR2, SUPT20H, ZNF430, CACNG4, EMR1, IL37, NDUFV2, PYCRL, SUPT3H, ZNF431, CACNG5, EMR2, IL3RA, NDUFV3, PYDC1, SUPT4H1, ZNF432, CACNG6, EMR3, IL4, NEB, PYDC2, SUPT5H, ZNF433, CACNG7, EMX1, IL4I1, NEBL, PYGB, SUPT6H, ZNF436, CACNG8, EMX2, IL4R, NECAB1, PYGL, SUPT7L, ZNF438, CACTIN, EN1, IL5, NECAB2, PYGM, SUPV3L1, ZNF439, CACUL1, EN2, IL5RA, NECAB3, PYGO1, SURF1, ZNF44, CACYBP, ENAH, IL6, NECAP1, PYGO2, SURF2, ZNF440, CAD, ENAM, IL6R, NECAP2, PYHIN1, SURF4, ZNF441, CADM1, ENC1, IL6ST, NEDD1, PYROXD1, SURF6, ZNF442, CADM2, ENODD1, IL7, NEDD4, PYROXD2, SUSD1, ZNF443, CADM3, ENDOG, IL7R, NEDD4L, PYURF, SUSD2, ZNF444, CADM4, ENDOU, IL8, NEDD8, PYY, SUSD3, ZNF445, CADPS, ENDOV, IL9, NEDD8-MDP1, PZP, SUSD4, ZNF446, CADPS2, ENG, IL9R, NEDD9, QARS, SUSD5, ZNF449, CAGE1, ENGASE, ILDR1, NEFH, QDPR, SUV39H1, ZNF45, CALB1, ENHO, ILDR2, NEFL, QKI, SUV39H2, ZNF451, CALB2, ENKD1, ILF2, NEFM, QPCT, SUV420H1, ZNF454, CALCA, ENKUR, ILF3, NEGR1, QPCTL, SUV420H2, ZNF460, CALCB, ENO1, ILK, NEIL1, QPRT, SUZ12, ZNF461, CALCOCO1, ENO2, ILKAP, NEIL2, QRFP, SV2A, ZNF462, CALCOCO2, ENO3, ILVBL, NEIL3, QRFP, SV2B, ZNF467, CALCR, ENO4, IMMP1L, NEK1, QRICH1, SV2C, ZNF468, CALCRL, ENOPH1, IMMP2L, NEK10, QRICH2, SVEP1, ZNF469, CALD1, ENOSF1, IMMT, NEK11, QRSL1, SVIL, ZNF470, CALHM1, ENOX1, IMP3, NEK2, QSER1, SVIP, ZNF4

71, CALHM2, ENOX2, IMP4, NEK3, QSOX1, SVOP, ZNF473, CALHM3, ENP
EP, IMPA1, NEK4, QSOX2, SVOPL, ZNF474, CALM1, ENPP1, IMPA2, NEK5,
QTRT1, SWAP70, ZNF479, CALM2, ENPP2, IMPACT, NEK6, QTRTD1, SWI5,
ZNF48, CALM3, ENPP3, IMPAD1, NEK7, R3HCC1, SWSAP1, ZNF480, CALM
L3, ENPP4, IMPDH1, NEK8, R3HCC1L, SWT1, ZNF483, CALML4, ENPP5, I
MPDH2, NEK9, R3HDM1, SYAP1, ZNF484, CALML5, ENPP6, IMPG1, NELF
A, R3HDM2, SYBU, ZNF485, CALML6, ENPP7, IMPG2, NELFB, R3HDM4, S
YCE1, ZNF486, CALN1, ENSA, INA, NELFCD, R3HDML, SYCE1L, ZNF488, C
ALR, ENTHD1, INADL, NELFE, RAB10, SYCE2, ZNF490, CALR3, ENTHD2, I
NCA1, NELL1, RAB11A, SYCE3, ZNF491, CALU, ENTPD1, INCENP, NELL2,
RAB11B, SYCN, ZNF492, CALY, ENTPD2, INF2, NEMF, RAB11FIP1, SYCP1,
ZNF493, CAMK1, ENTPD3, ING1, NENF, RAB11FIP2, SYCP2, ZNF496, CAM
K1D, ENTPD4, ING2, NEO1, RAB11FIP3, SYCP2L, ZNF497, CAMK1G, ENTP
D5, ING3, NES, RAB11FIP4, SYCP3, ZNF500, CAMK2A, ENTPD6, ING4, NE
T1, RAB11FIP5, SYDE1, ZNF501, CAMK2B, ENTPD7, ING5, NETO1, RAB12,
SYDE2, ZNF502, CAMK2D, ENTPD8, INHA, NETO2, RAB13, SYF2, ZNF503,
CAMK2G, ENY2, INHBA, NEU1, RAB14, SYK, ZNF506, CAMK2N1, EOGT, IN
HBB, NEU2, RAB15, SYMPK, ZNF507, CAMK2N2, EOMES, INHBC, NEU3, R
AB17, SYN1, ZNF510, CAMK4, EP300, INHBE, NEU4, RAB18, SYN2, ZNF5
11, CAMKK1, EP400, INIP, NEURL1, RAB19, SYN3, ZNF512, CAMKK2, EP
AS1, INMT, NEURL1B, RAB1A, SYNC, ZNF512B, CAMKMT, EPB41, INO80,
NEURL2, RAB1B, SYNCRIP, ZNF513, CAMKV, EPB41L1, INO80B, NEURL3,
RAB20, SYNDIG1, ZNF514, CAMLG, EPB41L2, INO80C, NEURL4, RAB21, S
YNDIG1L, ZNF516, CAMP, EPB41L3, INO80D, NEUROD1, RAB22A, SYNE1,
ZNF517, CAMSAP1, EPB41L4A, INO80E, NEUROD2, RAB23, SYNE2, ZNF51
8A, CAMSAP2, EPB41L4B, INPP1, NEUROD4, RAB24, SYNE3, ZNF518B, CA
MSAP3, EPB41L5, INPP4A, NEUROD6, RAB25, SYNE4, ZNF519, CAMTA1,
EPB42, INPP4B, NEUROG1, RAB26, SYNGAP1, ZNF521, CAMTA2, EPC1, IN
PP5A, NEUROG2, RAB27A, SYNGR1, ZNF524, CAND1, EPC2, INPP5B, NEU
ROG3, RAB27B, SYNGR2, ZNF526, CAND2, EPCAM, INPP5D, NEXN, RAB28,
SYNGR3, ZNF527, CANT1, EPDR1, INPP5E, NF1, RAB2A, SYNGR4, ZNF528,
CANX, EPG5, INPP5F, NF2, RAB2B, SYNJ1, ZNF529, CAP1, EPGN, INPP5J,
NFAM1, RAB30, SYNJ2, ZNF530, CAP2, EPHA1, INPP5K, NFASC, RAB31, S
YNJ2BP, ZNF532, CAPG, EPHA10, INPPL1, NFAT5, RAB32, SYNJ2BP-COX1
6, ZNF534, CAPN1, EPHA2, INS, NFATC1, RAB33A, SYNM, ZNF536, CAPN
10, EPHA3, INSC, NFATC2, RAB33B, SYNPO, ZNF540, CAPN11, EPHA4, IN
SIG1, NFATC2IP, RAB34, SYNPO2, ZNF541, CAPN12, EPHA5, INSIG2, NFA
TC3, RAB35, SYNPO2L, ZNF543, CAPN13, EPHA6, INS-IGF2, NFATC4, RA
B36, SYNPR, ZNF544, CAPN14, EPHA7, INSL3, NFE2, RAB37, SYNRG, ZNF
546, CAPN15, EPHA8, INSL4, NFE2L1, RAB38, SYP, ZNF547, CAPN2, EPH
B1, INSL5, NFE2L2, RAB39A, SYPL1, ZNF548, CAPN3, EPHB2, INSL6, NF
E2L3, RAB39B, SYPL2, ZNF549, CAPN5, EPHB3, INSM1, NFIA, RAB3A, SY
S1, ZNF550, CAPN6, EPHB4, INSM2, NFIB, RAB3B, SYT1, ZNF551, CAPN7,
EPHB6, INSR, NFIC, RAB3C, SYT10, ZNF552, CAPN8, EPHX1, INSR, NFIL
3, RAB3D, SYT11, ZNF554, CAPN9, EPHX2, INTS1, NFIX, RAB3GAP1, SYT
12, ZNF555, CAPNS1, EPHX3, INTS10, NFKB1, RAB3GAP2, SYT13, ZNF55
6, CAPNS2, EPHX4, INTS12, NFKB2, RAB3IL1, SYT14, ZNF557, CAPRIN1,
EPM2A, INTS2, NFKBIA, RAB3IP, SYT15, ZNF558, CAPRIN2, EPM2AIP1, I
NTS3, NFKBIB, RAB40A, SYT16, ZNF559, CAPS, EPN1, INTS4, NFKBID, RA
B40AL, SYT17, ZNF559-ZNF177, CAPS2, EPN2, INTS5, NFKBIE, RAB40B,

10

20

30

40

50

SYT2, ZNF560, CAPSL, EPN3, INTS6, NFKBIL1, RAB40C, SYT3, ZNF561, CAPZA1, EPO, INTS7, NFKBIZ, RAB41, SYT4, ZNF562, CAPZA2, EPOR, INTS8, NFRKB, RAB42, SYT5, ZNF563, CAPZA3, EPPIN, INTS9, NFS1, RAB43, SYT6, ZNF564, CAPZB, EPPIN-WFDC6, INTU, NFU1, RAB44, SYT7, ZNF565, CARD10, EPPK1, INVS, NFX1, RAB4A, SYT8, ZNF566, CARD11, EPRS, IP6K1, NFXL1, RAB4B, SYT9, ZNF567, CARD14, EPS15, IP6K2, NFYA, RAB5A, SYTL1, ZNF568, CARD16, EPS15L1, IP6K3, NFYB, RAB5B, SYTL2, ZNF569, CARD17, EPS8, IPCEF1, NFYC, RAB5C, SYTL3, ZNF57, CARD18, EPS8L1, IPMK, NGB, RAB6A, SYTL4, ZNF570, CARD6, EPS8L2, IPO11, NGDN, RAB6B, SYTL5, ZNF571, CARD8, EPS8L3, IPO13, NGEF, RAB6C, SYVN1, ZNF572, CARD9, EPSTI1, IPO4, NGF, RAB7A, SZT2, ZNF573, CARF, EPT1, IPO5, NGFR, RAB7L1, T, ZNF574, CARHSP1, EPX, IPO7, NGFRAP1, RAB8A, TAAR1, ZNF575, CARKD, EPHYC, IPO8, NGLY1, RAB8B, TAAR2, ZNF576, CARM1, EQTN, IPO9, NGRN, RAB9A, TAAR5, ZNF577, CARNS1, ERA1, IPP, NHEJ1, RAB9B, TAAR6, ZNF578, CARS, ERAP1, IPPK, NHLH1, RABAC1, TAAR8, ZNF579, CARS2, ERAP2, IQCA1, NHLH2, RABEP1, TAAR9, ZNF580, CARTPT, ERAS, IQCB1, NHLRC1, RABEP2, TAB1, ZNF581, CASC1, ERBB2, IQCC, NHLRC2, RABEPK, TAB2, ZNF582, CASC10, ERBB2IP, IQCD, NHLRC3, RABGAP1, TAB3, ZNF583, CASC3, ERBB3, IQCE, NHLRC4, RABGAP1L, TAC1, ZNF584, CASC4, ERBB4, IQCF1, NHP2, RABGEF1, TAC3, ZNF585A, CASC5, ERC1, IQCF2, NHP2L1, RABGGTA, TAC4, ZNF585B, CASD1, ERC2, IQCF3, NHS, RABGGTB, TACC1, ZNF586, CASK, ERCC1, IQCF5, NHSL1, RABIF, TACC2, ZNF587, CASKIN1, ERCC2, IQCF6, NHSL2, RABL2A, TACC3, ZNF587B, CASKIN2, ERCC3, IQCG, NICN1, RABL2B, TACO1, ZNF589, CASP1, ERCC4, IQCH, NID1, RABL3, TACR1, ZNF592, CASP10, ERCC5, IQCJ, NID2, RABL5, TACR2, ZNF593, CASP12, ERCC6, IQCJ-SCHIP1, NIF3L1, RABL6, TACR3, ZNF594, CASP14, ERCC6L, IQCK, NIFK, RAC1, TACSTD2, ZNF595, CASP16, ERCC6L2, IQGAP1, NIM1, RAC2, TADA1, ZNF596, CASP2, ERCC6-PGBD3, IQGAP2, NIN, RAC3, TADA2A, ZNF597, CASP3, ERCC8, IQGAP3, NINJ1, RACGAP1, TADA2B, ZNF598, CASP4, EREG, IQSEC1, NINJ2, RAD1, TADA3, ZNF599, CASP5, ERF, IQSEC2, NINL, RAD17, TAF1, ZNF600, CASP6, ERG, IQSEC3, NIP7, RAD18, TAF10, ZNF605, CASP7, ERGIC1, IQUB, NIPA1, RAD21, TAF11, ZNF606, CASP8, ERGIC2, IRAK1, NIPA2, RAD21L1, TAF12, ZNF607, CASP8AP2, ERGIC3, IRAK1BP1, NIPAL1, RAD23A, TAF13, ZNF608, CASP9, ERH, IRAK2, NIPAL2, RAD23B, TAF15, ZNF609, CASQ1, ERI1, IRAK3, NIPAL3, RAD50, TAF1A, ZNF610, CASQ2, ERI2, IRAK4, NIPAL4, RAD51, TAF1B, ZNF611, CASR, ERI3, IREB2, NIPBL, RAD51AP1, TAF1C, ZNF613, CASS4, ERICH1, IRF1, NIPSNAP1, RAD51AP2, TAF1D, ZNF614, CAST, ERICH2, IRF2, NIPSNAP3A, RAD51B, TAF1L, ZNF615, CASZ1, ERLEC1, IRF2BP1, NIPSNAP3B, RAD51C, TAF2, ZNF616, CAT, ERLIN1, IRF2BP2, NISCH, RAD51D, TAF3, ZNF618, CATSPER1, ERLIN2, IRF2BPL, NIT1, RAD52, TAF4, ZNF619, CATSPER2, ERMAP, IRF3, NIT2, RAD54B, TAF4B, ZNF620, CATSPER3, ERMARD, IRF4, NKAIN1, RAD54L, TAF5, ZNF621, CATSPER4, ERMN, IRF5, NKAIN2, RAD54L2, TAF5L, ZNF622, CATSPERB, ERMP1, IRF6, NKAIN3, RAD9A, TAF6, ZNF623, CATSPERD, ERN1, IRF7, NKAIN4, RAD9B, TAF6L, ZNF624, CATSPERG, ERN2, IRF8, NKAP, RADIL, TAF7, ZNF625, CAV1, ERO1L, IRF9, NKAPL, RAE1, TAF7L, ZNF626, CAV2, ERO1LB, IRG1, NKD1, RAET1E, TAF8, ZNF627, CAV3, ERP27, IRGC, NKD2, RAET1G, TAF9, ZNF628, CBFA2T2, ERP29, IRGM, NKG7, RAET1L, TAF9B, ZNF629, CBFA2T3, ERP44, IRGQ, NKIRAS1,

10

20

30

40

50

RAF1, TAGAP, ZNF630, CBFB, ERFFI1, IRS1, NKIRAS2, RAG1, TAGLN, ZNF638, CBL, ERVFRD-1, IRS2, NKPD1, RAG2, TAGLN2, ZNF639, CBLB, ERVMER34-1, IRS4, NKRF, RAI1, TAGLN3, ZNF641, CBLC, ERVV-1, IRX1, NKTR, RAI14, TAL1, ZNF644, CBLL1, ERVV-2, IRX2, NKX1-2, RAI2, TAL2, ZNF645, CBLN1, ESAM, IRX3, NKX2-1, RALA, TALDO1, ZNF646, CBLN2, ESCO1, IRX4, NKX2-2, RALB, TMM41, ZNF648, CBLN3, ESCO2, IRX5, NKX2-3, RALBP1, TANC1, ZNF649, CBLN4, ESD, IRX6, NKX2-4, RALGAPA1, TANC2, ZNF652, CBR1, ESF1, ISCA1, NKX2-5, RALGAPA2, TANGO2, ZNF653, CBR3, ESM1, ISCA2, NKX2-6, RALGAPB, TANGO6, ZNF654, CBR4, ESPL1, ISCU, NKX2-8, RALGDS, TANK, ZNF655, CBS, ESPN, ISG15, NKX3-1, RALGPS1, TAOK1, ZNF658, CBWD1, ESPNL, ISG20, NKX3-2, RALGPS2, TAOK2, ZNF660, CBWD2, ESR1, ISG20L2, NKX6-1, RALY, TAOK3, ZNF662, CBWD3, ESR2, ISL1, NKX6-2, RALYL, TAP1, ZNF664, CBWD5, ESRP1, ISL2, NKX6-3, RAMP1, TAP2, ZNF664-FAM101A, CBWD6, ESRP2, ISLR, NLE1, RAMP2, TAPBP, ZNF665, CBWD7, ESRRA, ISLR2, NLGN1, RAMP3, TAPBPL, ZNF667, CBX1, ESRRB, ISM1, NLGN2, RAN, TAPT1, ZNF668, CBX2, ESRRG, ISM2, NLGN3, RANBP1, TARBP1, ZNF669, CBX3, ESX1, ISOC1, NLGN4X, RANBP10, TARBP2, ZNF670, CBX4, ESYT1, ISOC2, NLGN4Y, RANBP17, TARDBP, ZNF671, CBX5, ESYT2, ISPD, NLK, RANBP2, TARM1, ZNF672, CBX6, ESYT3, IST1, NLN, RANBP3, TARP, ZNF674, CBX7, ETAA1, ISX, NLRC3, RANBP3L, TARS, ZNF675, CBX8, ETF1, ISY1, NLRC4, RANBP6, TARS2, ZNF676, CBY1, ETFA, ISY1-RAB43, NLRC5, RANBP9, TARSL2, ZNF677, CBY3, ETFB, ISYNA1, NLRP1, RANGAP1, TAS1R1, ZNF678, CC2D1A, ETFDH, ITCH, NLRP10, RANGRF, TAS1R2, ZNF679, CC2D1B, ETHE1, ITFG1, NLRP11, RAP1A, TAS1R3, ZNF680, CC2D2A, ETNK1, ITFG2, NLRP12, RAP1B, TAS2R1, ZNF681, CC2D2B, ETNK2, ITFG3, NLRP13, RAP1GAP, TAS2R10, ZNF682, CCAR1, ETNPPL, ITGA1, NLRP14, RAP1GAP2, TAS2R13, ZNF683, CCAR2, ETS1, ITGA10, NLRP2, RAP1GDS1, TAS2R14, ZNF684, CCBE1, ETS2, ITGA11, NLRP3, RAP2A, TAS2R16, ZNF687, CCBL1, ETV1, ITGA2, NLRP4, RAP2B, TAS2R19, ZNF688, CCBL2, ETV2, ITGA2B, NLRP5, RAP2C, TAS2R20, ZNF689, CCDC101, ETV3, ITGA3, NLRP6, RAPGEF1, TAS2R3, ZNF69, CCDC102A, ETV3L, ITGA4, NLRP7, RAPGEF2, TAS2R30, ZNF691, CCDC102B, ETV4, ITGA5, NLRP8, RAPGEF3, TAS2R31, ZNF692, CCDC103, ETV5, ITGA6, NLRP9, RAPGEF4, TAS2R38, ZNF695, CCDC104, ETV6, ITGA7, NLRX1, RAPGEF5, TAS2R39, ZNF696, CCDC105, ETV7, ITGA8, NMB, RAPGEF6, TAS2R4, ZNF697, CCDC106, EVA1A, ITGA9, NMBR, RAPGEFL1, TAS2R40, ZNF699, CCDC107, EVA1B, ITGAD, NMD3, RAPH1, TAS2R41, ZNF7, CCDC108, EVA1C, ITGAE, NME1, RASN, TAS2R42, ZNF70, CCDC109B, EVC, ITGAL, NME1-NME2, RARA, TAS2R43, ZNF700, CCDC11, EVC2, ITGAM, NME2, RARB, TAS2R46, ZNF701, CCDC110, EVI2A, ITGAV, NME3, RARG, TAS2R5, ZNF703, CCDC112, EVI2B, ITGAX, NME4, RARRES1, TAS2R50, ZNF704, CCDC113, EVI5, ITGB1, NME5, RARRES2, TAS2R60, ZNF705A, CCDC114, EVI5L, ITGB1BP1, NME6, RARRES3, TAS2R7, ZNF705B, CCDC115, EVL, ITGB1BP2, NME7, RARS, TAS2R8, ZNF705D, CCDC116, EVPL, ITGB2, NME8, RARS2, TAS2R9, ZNF705E, CCDC117, EVPLL, ITGB3, NME9, RASA1, TASP1, ZNF705G, CCDC12, EVX1, ITGB3BP, NMI, RASA2, TAT, ZNF706, CCDC120, EVX2, ITGB4, NMNAT1, RASA3, TATDN1, ZNF707, CCDC121, EWSR1, ITGB5, NMNAT2, RASA4, TATDN2, ZNF708, CCDC122, EXD1, ITGB6, NMNAT3, RASA4B, TATDN3, ZNF709, CCDC124, EXD2, ITGB7, NMRAL1, RASAL1, TAX1BP1, ZNF71, CCDC125, EXD3, ITGB8, NMRK1, RASAL2, TAX1BP3, Z

10

20

30

40

50

NF710, CCDC126, EXO1, ITGBL1, NMRK2, RASAL3, TAZ, ZNF711, CCDC127, EXO5, ITIH1, NMS, RASD1, TBATA, ZNF713, CCDC129, EXOC1, ITIH2, NMT1, RASD2, TBC1D1, ZNF714, CCDC13, EXOC2, ITIH3, NMT2, RASEF, TBC1D10A, ZNF716, CCDC130, EXOC3, ITIH4, NMU, RASGEF1A, TBC1D10B, ZNF717, CCDC132, EXOC3L1, ITIH5, NMUR1, RASGEF1B, TBC1D10C, ZNF718, CCDC134, EXOC3L2, ITIH6, NMUR2, RASGEF1C, TBC1D12, ZNF720, CCDC135, EXOC3L4, ITK, NNAT, RASGRF1, TBC1D13, ZNF721, CCDC136, EXOC4, ITLN1, NNMT, RASGRF2, TBC1D14, ZNF726, CCDC137, EXOC5, ITLN2, NNT, RASGRP1, TBC1D15, ZNF727, CCDC138, EXOC6, ITM2A, NOA1, RASGRP2, TBC1D16, ZNF728, CCDC14, EXOC6B, ITM2B, NOB1, RASGRP3, TBC1D17, ZNF729, CCDC140, EXOC7, ITM2C, NOBOX, RASGRP4, TBC1D19, ZNF730, CCDC141, EXOC8, ITPA, NOC2L, RASIP1, TBC1D2, ZNF732, CCDC142, EXOG, ITPK1, NOC3L, RASL10A, TBC1D20, ZNF735, CCDC144A, EXOSC1, ITPKA, NOC4L, RASL10B, TBC1D21, ZNF736, CCDC144NL, EXOSC10, ITPKB, NOD1, RASL11A, TBC1D22A, ZNF737, CCDC146, EXOSC2, ITPKC, NOD2, RASL11B, TBC1D22B, ZNF74, CCDC147, EXOSC3, ITPR1, NODAL, RASL12, TBC1D23, ZNF740, CCDC148, EXOSC4, ITPR2, NOG, RASSF1, TBC1D24, ZNF746, CCDC149, EXOSC5, ITPR3, NOL10, RASSF10, TBC1D25, ZNF747, CCDC15, EXOSC6, ITPRIP, NOL11, RASSF2, TBC1D26, ZNF749, CCDC150, EXOSC7, ITPRIPL1, NOL12, RASSF3, TBC1D27, ZNF750, CCDC151, EXOSC8, ITPRIPL2, NOL3, RASSF4, TBC1D28, ZNF75A, CCDC152, EXOSC9, ITSNI, NOL4, RASSF5, TBC1D29, ZNF75D, CCDC153, EXPH5, ITSNI2, NOL6, RASSF6, TBC1D2B, ZNF76, CCDC154, EXT1, IVD, NOL7, RASSF7, TBC1D3, ZNF761, CCDC155, EXT2, IVL, NOL8, RASSF8, TBC1D30, ZNF763, CCDC157, EXTL1, IVNS1ABP, NOL9, RASSF9, TBC1D31, ZNF764, CCDC158, EXTL2, IWS1, NOLC1, RAVR1, TBC1D32, ZNF765, CCDC159, EXTL3, IYD, NOM1, RAVR2, TBC1D3B, ZNF766, CCDC160, EYA1, IZUMO1, NOMO1, RAX, TBC1D3C, ZNF768, CCDC166, EYA2, IZUMO2, NOMO2, RAX2, TBC1D3F, ZNF77, CCDC167, EYA3, IZUMO3, NOMO3, RB1, TBC1D3G, ZNF770, CCDC168, EYA4, IZUMO4, NONO, RB1CC1, TBC1D3H, ZNF771, CCDC169, EYS, JADE1, NOP10, RBAK, TBC1D4, ZNF772, CCDC169-SOHLH2, EZH1, JADE2, NOP14, RBAK-RBAKDN, TBC1D5, ZNF773, CCDC17, EZH2, JADE3, NOP16, RBBP4, TBC1D7, ZNF774, CCDC170, EZR, JAG1, NOP2, RBBP5, TBC1D8, ZNF775, CCDC171, F10, JAG2, NOP56, RBBP6, TBC1D8B, ZNF776, CCDC172, F11, JAGN1, NOP58, RBBP7, TBC1D9, ZNF777, CCDC173, F11R, JAK1, NOP9, RBBP8, TBC1D9B, ZNF778, CCDC174, F12, JAK2, NOS1, RBBP8NL, TBCA, ZNF780A, CCDC175, F13A1, JAK3, NOS1AP, RBBP9, TBCB, ZNF780B, CCDC176, F13B, JAKMIP1, NOS2, RBCK1, TBCC, ZNF781, CCDC177, F2, JAKMIP2, NOS3, RBFA, TBCCD1, ZNF782, CCDC178, F2R, JAKMIP3, NOSIP, RBFOX1, TBCD, ZNF783, CCDC179, F2RL1, JAM2, NOSTRIN, RBFOX2, TBCE, ZNF784, CCDC18, F2RL2, JAM3, NOTCH1, RBFOX3, TBCEL, ZNF785, CCDC180, F2RL3, JARID2, NOTCH2, RBKS, TBCK, ZNF786, CCDC181, F3, JAZF1, NOTCH2NL, RBL1, TBK1, ZNF787, CCDC19, F5, JDP2, NOTCH3, RBL2, TBKBP1, ZNF789, CCDC22, F7, JHDM1D, NOTCH4, RBM10, TBL1X, ZNF79, CCDC23, F8, JKAMP, NOTO, RBM11, TBL1XR1, ZNF790, CCDC24, F8A1, JMJD1C, NOTUM, RBM12, TBL1Y, ZNF791, CCDC25, F8A2, JMJD4, NOV, RBM12B, TBL2, ZNF792, CCDC27, F8A3, JMJD6, NOVA1, RBM14, TBL3, ZNF793, CCDC28A, F9, JMJD7, NOVA2, RBM14-RBM4, TBP, ZNF799, CCDC28B, FA2H, JMJD7-PLA2G4B, NOX1, RBM15, TBPL1, ZNF8, CCDC3, FAAH, JMJD8, NOX3, RBM15B, TBPL2, ZNF80, CCD

10

20

30

40

50

C30, FAAH2, JMY, NOX4, RBM17, TBR1, ZNF800, CCDC33, FABP1, JOSD1, NOX5, RBM18, TBRG1, ZNF804A, CCDC34, FABP12, JOSD2, NOXA1, RBM19, TBRG4, ZNF804B, CCDC36, FABP2, JPH1, NOXO1, RBM20, TBX1, ZNF805, CCDC37, FABP3, JPH2, NOXRED1, RBM22, TBX10, ZNF806, CCDC38, FABP4, JPH3, NPAP1, RBM23, TBX15, ZNF808, CCDC39, FABP5, JPH4, NPAS1, RBM24, TBX18, ZNF81, CCDC40, FABP6, JRK, NPAS2, RBM25, TBX19, ZNF812, CCDC41, FABP7, JRKL, NPAS3, RBM26, TBX2, ZNF813, CCDC42, FABP9, JSRP1, NPAS4, RBM27, TBX20, ZNF814, CCDC42B, FADD, JTB, NPAT, RBM28, TBX21, ZNF816, CCDC43, FADS1, JUN, NPB, RBM3, TBX22, ZNF816-ZNF321P, CCDC47, FADS2, JUNB, NPBWR1, RBM33, TBX3, ZNF821, CCDC50, FADS3, JUND, NPBWR2, RBM34, TBX4, ZNF823, CCDC51, FADS6, JUP, NPC1, RBM38, TBX5, ZNF827, CCDC53, FAF1, KAAG1, NPC1L1, RBM39, TBX6, ZNF829, CCDC54, FAF2, KAL1, NPC2, RBM4, TBXA2R, ZNF83, CCDC57, FAH, KALRN, NPDC1, RBM41, TBXAS1, ZNF830, CCDC58, FAHD1, KANK1, NPEPL1, RBM42, TC2N, ZNF831, CCDC59, FAHD2A, KANK2, NPEPPS, RBM43, TCAIM, ZNF835, CCDC6, FAHD2B, KANK3, NPFF, RBM46, TCAP, ZNF836, CCDC60, FAIM, KANK4, NPFFR1, RBM47, TCEA1, ZNF837, CCDC61, FAIM2, KANSL1, NPFFR2, RBM48, TCEA2, ZNF839, CCDC62, FAIM3, KANSL1L, NPHP1, RBM4B, TCEA3, ZNF84, CCDC63, FAM101A, KANSL2, NPHP3, RBM5, TCEAL1, ZNF841, CCDC64, FAM101B, KANSL3, NPHP4, RBM6, TCEAL2, ZNF843, CCDC64B, FAM102A, KARS, NPHS1, RBM7, TCEAL3, ZNF844, CCDC65, FAM102B, KAT2A, NPHS2, RBM8A, TCEAL4, ZNF845, CCDC66, FAM103A1, KAT2B, NPIPA1, RBMS1, TCEAL5, ZNF846, CCDC67, FAM104A, KAT5, NPIPA2, RBMS2, TCEAL6, ZNF85, CCDC68, FAM104B, KAT6A, NPIPA3, RBMS3, TCEAL7, ZNF850, CCDC69, FAM105A, KAT6B, NPIPA5, RBMX, TCEAL8, ZNF852, CCDC7, FAM105B, KAT7, NPIPA7, RBMX2, TCEANC, ZNF853, CCDC70, FAM107A, KAT8, NPIPA8, RBMXL1, TCEANC2, ZNF860, CCDC71, FAM107B, KATNA1, NPIPB11, RBMXL2, TCEB1, ZNF862, CCDC71L, FAM109A, KATNAL1, NPIPB15, RBMXL3, TCEB2, ZNF865, CCDC73, FAM109B, KATNAL2, NPIPB3, RBMY1A1, TCEB3, ZNF878, CCDC74A, FAM110A, KATNB1, NPIPB4, RBMY1B, TCEB3B, ZNF879, CCDC74B, FAM110B, KATNBL1, NPIPB5, RBMY1D, TCEB3C, ZNF880, CCDC77, FAM110C, KAZALD1, NPIPB6, RBMY1E, TCEB3CL, ZNF883, CCDC78, FAM110D, KAZN, NPIPB8, RBMY1F, TCEB3CL2, ZNF888, CCDC79, FAM111A, KBTBD11, NPIPB9, RBMY1J, TCERG1, ZNF891, CCDC8, FAM111B, KBTBD12, NPL, RBP1, TCERG1L, ZNF90, CCDC80, FAM114A1, KBTBD13, NPLOC4, RBP2, TCF12, ZNF91, CCDC81, FAM114A2, KBTBD2, NPM1, RBP3, TCF15, ZNF92, CCDC82, FAM115A, KBTBD3, NPM2, RBP4, TCF19, ZNF93, CCDC83, FAM115C, KBTBD4, NPM3, RBP5, TCF20, ZNF98, CCDC84, FAM117A, KBTBD6, NPNT, RBP7, TCF21, ZNF99, CCDC85A, FAM117B, KBTBD7, NPPA, RBPJ, TCF23, ZNFX1, CCDC85B, FAM118A, KBTBD8, NPPB, RBPJL, TCF24, ZNHIT1, CCDC85C, FAM118B, KCMF1, NPPC, RBPMS, TCF25, ZNHIT2, CCDC86, FAM120A, KCNA1, NPR1, RBPM S2, TCF3, ZNHIT3, CCDC87, FAM120AOS, KCNA10, NPR2, RBX1, TCF4, ZNHIT6, CCDC88A, FAM120B, KCNA2, NPR3, RC3H1, TCF7, ZNRD1, CCDC88B, FAM120C, KCNA3, NPRL2, RC3H2, TCF7L1, ZNRF1, CCDC88C, FAM122A, KCNA4, NPRL3, RCAN1, TCF7L2, ZNRF2, CCDC89, FAM122B, KCNA5, NPS, RCAN2, TCFL5, ZNRF3, CCDC9, FAM122C, KCNA6, NPSR1, RCAN3, TCHH, ZNRF4, CCDC90B, FAM124A, KCNA7, NPTN, RCBTB1, TCHHL1, ZP1, CCDC91, FAM124B, KCNAB1, NPTX1, RCBTB2, TCHP, ZP2, CCDC92, FAM1

10

20

30

40

50

26A, KCNAB2, NPTX2, RCC1, TCIRG1, ZP3, CCDC93, FAM126B, KCNAB3, NPTXR, RCC2, TCL1A, ZP4, CCDC94, FAM127A, KCNB1, NPVF, RCCD1, TCL1B, ZPBP, CCDC96, FAM127B, KCNB2, NPW, RCE1, TCN1, ZPBP2, CCDC97, FAM127C, KCNC1, NPY, RCHY1, TCN2, ZPLD1, CCER1, FAM129A, KCNC2, NPY1R, RCL1, TCOF1, ZRANB1, CCHCR1, FAM129B, KCNC3, NPY2R, RCN1, TCP1, ZRANB2, CCIN, FAM129C, KCNC4, NPY4R, RCN2, TCP10, ZRANB3, CCK, FAM131A, KCND1, NPY5R, RCN3, TCP10L, ZRSR2, CCKAR, FAM131B, KCND2, NQO1, RCOR1, TCP10L2, ZSCAN1, CCKBR, FAM131C, KCND3, NQO2, RCOR2, TCP11, ZSCAN10, CCL1, FAM132A, KCNE1, NROB1, RCOR3, TCP11L1, ZSCAN12, CCL11, FAM132B, KCNE1L, NROB2, RCSD1, TCP11L2, ZSCAN16, CCL13, FAM133A, KCNE2, NR1D1, RCVRN, TCP11X1, ZSCAN18, CCL14, FAM133B, KCNE3, NR1D2, RD3, TCP11X2, ZSCAN2, CCL15, FAM134A, KCNE4, NR1H2, RD3L, TCTA, ZSCAN20, CCL16, FAM134B, KCNF1, NR1H3, RDH10, TCTE1, ZSCAN21, CCL17, FAM134C, KCNG1, NR1H4, RDH11, TCTE3, ZSCAN22, CCL18, FAM135A, KCNG2, NR1I2, RDH12, TCTEX1D1, ZSCAN23, CCL19, FAM135B, KCNG3, NR1I3, RDH13, TCTEX1D2, ZSCAN25, CCL2, FAM136A, KCNG4, NR2C1, RDH14, TCTEX1D4, ZSCAN26, CCL20, FAM13A, KCNH1, NR2C2, RDH16, TCTN1, ZSCAN29, CCL21, FAM13B, KCNH2, NR2C2AP, RDH5, TCTN2, ZSCAN30, CCL22, FAM13C, KCNH3, NR2E1, RDH8, TCTN3, ZSCAN31, CCL23, FAM149A, KCNH4, NR2E3, RDM1, TDG, ZSCAN32, CCL24, FAM149B1, KCNH5, NR2F1, RDX, TDGF1, ZSCAN4, CCL25, FAM150A, KCNH6, NR2F2, REC8, TDO2, ZSCAN5A, CCL26, FAM150B, KCNH7, NR2F6, RECK, TDP1, ZSCAN5B, CCL27, FAM151A, KCNH8, NR3C1, RECQL, TDP2, ZSCAN9, CCL28, FAM151B, KCNIP1, NR3C2, RECQL4, TDRD1, ZSWIM1, CCL3, FAM153A, KCNIP2, NR4A1, RECQL5, TDRD10, ZSWIM2, CCL3L1, FAM153B, KCNIP3, NR4A2, REEP1, TDRD12, ZSWIM3, CCL3L3, FAM154A, KCNIP4, NR4A3, REEP2, TDRD3, ZSWIM4, CCL4, FAM154B, KCNJ1, NR5A1, REEP3, TDRD5, ZSWIM5, CCL4L1, FAM155A, KCNJ10, NR5A2, REEP4, TDRD6, ZSWIM6, CCL4L2, FAM155B, KCNJ11, NR6A1, REEP5, TDRD7, ZSWIM7, CCL5, FAM156A, KCNJ12, NRAP, REEP6, TDRD9, ZSWIM8, CCL7, FAM156B, KCNJ13, NRARP, REG1A, TDRKH, ZUFSP, CCL8, FAM157A, KCNJ14, NRAS, REG1B, TDRP, ZW10, CCM2, FAM157B, KCNJ15, NRBF2, REG3A, TEAD1, ZWILCH, CCM2L, FAM159A, KCNJ16, NRBP1, REG3G, TEAD2, ZWINT, CCNA1, FAM159B, KCNJ18, NRBP2, REG4, TEAD3, ZXDA, CCNA2, FAM160A1, KCNJ2, NRCAM, REL, TEAD4, ZXDB, CCNB1, FAM160A2, KCNJ3, NRD1, RELA, TEC, ZXDC, CCNB1IP1, FAM160B1, KCNJ4, NRDE2, RELB, TECPR1, ZYG11A, CCNB2, FAM160B2, KCNJ5, NREP, RELL1, TECPR2, ZYG11B, CCNB3, FAM161A, KCNJ6, NRF1, RELL2, TECR, ZYX, CCNC, FAM161B, KCNJ8, NRG1, RELN, TECRL, ZZEF1, CCND1, FAM162A, KCNJ9, NRG2, RELT, TECTA, ZZZ3, CCND2, FAM162B, KCNK1, NRG, RHODOPSIN, RdCVF, RdCVFL, GIRK, DUX4, およびDBET（またはDBET lncRNA）。

10

20

30

40

50

【0337】

異種ポリヌクレオチド

【0338】

いくつかの実施形態において、本開示のシステムおよび組成物は、本開示の異種エンドヌクレアーゼの作用によって、細胞のゲノムに挿入されることなく細胞内に導入される異種ポリヌクレオチド（例えば、表1から選択される1つ以上の遺伝子などの目的の遺伝子をコードする異種ポリヌクレオチド）をさらに含む。場合によっては、目的の遺伝子をコードするそのような異種ポリヌクレオチドは、その他の手段によって、例えば、アデノ随

伴ウイルスベクター（例えば、AAV2またはAAV8）によって、細胞のゲノムに挿入することができる。あるいは、目的の遺伝子をコードするような異種ポリヌクレオチドは、（例えば、染色体非組み込み型プラスミドとして）染色体に組み込まれることなく、細胞の細胞内部分に導入されてもよい。

【0339】

したがって、本開示のシステムおよび組成物は、前述したような、疾患を引き起こさない野生型の標的遺伝子またはそのバリエーションを含んでいてもよい。これに加えて、または別の態様として、本開示のシステムおよび組成物は、本明細書に開示されたような、疾患を引き起こさない野生型の標的遺伝子（例えば、内因性標的遺伝子）またはそのバリエーションを少なくともコードする（または含む）異種ポリヌクレオチド配列を含んでいてもよい。

10

【0340】

システムおよび組成物

【0341】

いくつかの態様において、本開示は、本明細書に開示された方法に使用するための、システムまたは組成物であって、

(i) 本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子アクチベーターや組換え遺伝子リプレッサー）を含み、

(ii) 本明細書に開示された異種エンドヌクレアーゼ、

(iii) 本明細書に開示されたガイド核酸、および／または

(iv) 異種ポリヌクレオチド（例えば、表1から選択される1つ以上の遺伝子をコードする異種ポリヌクレオチド）

20

のうちの1つ以上を含んでいてもよい、システムまたは組成物を提供する。

本開示のシステムまたは組成物は、上記の(i)～(iv)に記載のメンバーのうちのいずれかをコードする1つ以上のポリヌクレオチドを含んでいてもよい。本開示の組成物は、インビトロ、エクスピボまたはインビボにおける細胞の改変に使用することができる。本開示の組成物は、本明細書に開示するように、対象の状態の治療または改善に使用することができる。

【0342】

30

本明細書に開示された組成物は、有効成分（例えば、組換え遺伝子エフェクター、異種エンドヌクレアーゼ、ガイド核酸など）と、任意の成分としての追加の成分（例えば、添加剤）を含んでいてもよい。必要に応じて、かつ／または望ましくは、本開示の組成物は、所望の単回用量単位もしくは複数回用量単位、または所望の単一の移植単位もしくは複数の移植単位に、分割、形成および／または包装することができる。

【0343】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、本明細書に開示された有効成分をコードする1つ以上の異種ポリヌクレオチドを含んでいてもよい。有効成分に異なるメンバーが含まれている場合、各メンバーは、異なる異種ポリヌクレオチドによってコードされてもよい。あるいは、2種以上（例えば、すべての）有効成分が、単一の異種ポリヌクレオチドによってコードされてもよい。場合によっては、異種ポリヌクレオチドによって、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターがコードされてもよい。場合によっては、単一の異種ポリヌクレオチドによって、(i) 組換え遺伝子エフェクター、(ii) 異種エンドヌクレアーゼ、および(iii) 標的遺伝子の特定の領域または配列を標的とするための1つ以上のガイド核酸（例えば、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、またはそれ以上の数のガイド核酸）がコードされてもよい。

40

【0344】

前記1つ以上の異種ポリヌクレオチドは、1つ以上のプロモーターをさらに含んでいてもよい（または1つ以上の転写制御因子をさらに含んでいてもよい；本明細書において、

50

「プロモーター」と「転写制御因子」は、同じ意味で使用される）。前記1つ以上の異種ポリヌクレオチドによってコードされる異なる複数の有効成分は、同じプロモーターまたは異なるプロモーターの制御下にあってもよい。本明細書に開示されるプロモーターは、真核生物細胞、哺乳動物細胞、非ヒト哺乳動物細胞またはヒト細胞において活性を有していてもよい。プロモーターは、誘導型プロモーターまたは構成的に活性なプロモーターであってもよい。これに加えて、または別の態様として、プロモーターは、組織特異的プロモーターまたは細胞特異的プロモーターであってもよい。適切な真核生物プロモーター（すなわち、真核細胞において機能性を持つプロモーター）の例として、サイトメガロウイルス（CMV）の最初期プロモーター、単純ヘルペスウイルス（HSV）チミジンキナーゼプロモーター、SV40の初期プロモーターおよび後期プロモーター、レトロウイルスの長鎖末端反復配列（LTR）由来のプロモーター、ヒト伸長因子1プロモーター（EF1）、ニワトリβ-アクチンプロモーター（CAG）に融合されたサイトメガロウイルス（CMV）エンハンサーを含むハイブリッドコンストラクト、マウス幹細胞ウイルスプロモーター（MSCV）、ホスホグリセリン酸キナーゼ1プロモーター（PGK）、ならびにマウスメタロチオネイン-Ⅰプロモーターが挙げられるが、これらに限定されない。プロモーターは、真菌プロモーターであってもよい。プロモーターは、植物プロモーターであってもよい。植物プロモーターのデータベースは公知である（例えば、PlantProm）。発現ベクターは、翻訳開始用のリボソーム結合部位および転写ターミネーターをさらに含んでもよい。発現ベクターは、発現の増幅用の適切な配列をさらに含んでもよい。場合によっては、本明細書に開示されたプロモーターは、本明細書において提供された組織のいずれかに特異的なプロモーター、または本明細書において提供された細胞種のいずれかに特異的なプロモーターであってもよい。

10

20

30

40

50

【0345】

前記1つ以上の異種ポリヌクレオチドのうち、1つの異種ポリヌクレオチド（例えば、前記単一の異種ポリヌクレオチド）のサイズは、少なくとも約2.5kbもしくは約2.5kb以下、少なくとも約2.6kbもしくは約2.6kb以下、少なくとも約2.7kbもしくは約2.7kb以下、少なくとも約2.8kbもしくは約2.8kb以下、少なくとも約2.9kbもしくは約2.9kb以下、少なくとも約3.0kbもしくは約3.0kb以下、少なくとも約3.1kbもしくは約3.1kb以下、少なくとも約3.2kbもしくは約3.2kb以下、少なくとも約3.3kbもしくは約3.3kb以下、少なくとも約3.4kbもしくは約3.4kb以下、少なくとも約3.5kbもしくは約3.5kb以下、少なくとも約3.6kbもしくは約3.6kb以下、少なくとも約3.7kbもしくは約3.7kb以下、少なくとも約3.8kbもしくは約3.8kb以下、少なくとも約3.9kbもしくは約3.9kb以下、少なくとも約4.0kbもしくは約4.0kb以下、少なくとも約4.1kbもしくは約4.1kb以下、少なくとも約4.2kbもしくは約4.2kb以下、少なくとも約4.3kbもしくは約4.3kb以下、少なくとも約4.4kbもしくは約4.4kb以下、少なくとも約4.5kbもしくは約4.5kb以下、少なくとも約4.6kbもしくは約4.6kb以下、少なくとも約4.7kbもしくは約4.7kb以下、少なくとも約4.8kbもしくは約4.8kb以下、少なくとも約4.9kbもしくは約4.9kb以下、少なくとも約5.0kbもしくは約5.0kb以下、少なくとも約5.5kbもしくは約5.5kb以下、少なくとも約6.0kbもしくは約6.0kb以下、少なくとも約6.5kbもしくは約6.5kb以下、少なくとも約7.0kbもしくは約7.0kb以下、少なくとも約7.5kbもしくは約7.5kb以下、少なくとも約8.0kbもしくは約8.0kb以下、少なくとも約9.0kbもしくは約9.0kb以下、または少なくとも約10kbもしくは約10kb以下であってもよい。場合によっては、前記1つ以上の異種ポリヌクレオチドのうち、1つの異種ポリヌクレオチド（例えば、前記単一の異種ポリヌクレオチド）のサイズは、約3kb～約5kb、約3kb～約4.8kb、約3kb～約4.6kb、約3kb～約4.4kb、約3kb～約4.2kb、約3kb～約4.0kb、約3kb～約3.5kb、約3.5kb～約5kb、約3.5kb～約4.8kb、約3.5kb～約4.6kb、約3.5kb～約4.4kb、約3.5kb～約4.2kb、約3.5kb～約4kb、約4kb～約5kb、約4kb～約4.9kb、約4kb～約4.8kb、約4kb～約4.7kb、約4kb～約4.6kb、約4kb～約4.5kb、約4kb～約4.4kb、約4kb～約4.3kb、約4kb～約4.2kb、または約4kb～約4.1kbであってもよい。

【0346】

本明細書において提供される1つ以上の異種ポリヌクレオチドを細胞に送達する方法は、ウイルスによる送達方法またはウイルス以外のものによる送達方法を含んでもよい。したがって、本明細書において提供される1つ以上の異種ポリヌクレオチドは、1つ以上のウイルスベクター（例えば、1つ以上のAAVベクター）であってもよい。あるいは、本明細書において提供される1つ以上の異種ポリヌクレオチドは、カチオン性脂質および／または脂質粒子（例えば、脂質ナノ粒子（LNP））などのウイルスを用いない送達部分と複合体化された非ウイルスベクター、またはウイルスを用いない送達部分に封入された非ウイルスベクターであってもよい。

【0347】

ウイルス以外のものによる核酸の送達方法として、リポフェクション、ヌクレオフェクション、マイクロインジェクション、微粒子銃、ピロソーム、リポソーム、免疫リポソーム、ポリカチオン：核酸複合体、脂質：核酸複合体、裸のDNA、人工ビリオン、および薬剤により増強されるDNAの取り込みが挙げられる。受容体を認識するリポフェクションによりポリヌクレオチドを効率的に導入するのに適したカチオン性脂質および中性脂質を使用することもできる。送達は、細胞に対して行ってもよく（例えば、インビトロ投与またはエクスピボ投与）、標的組織に対して行ってもよい（例えば、インビボ投与）。

【0348】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される組成物およびシステムは、ウイルスベクターを使用して対象に送達される。場合によっては、ウイルスベクターはアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターである。「AAV」という用語は、アデノ随伴ウイルスを示す略語であり、アデノ随伴ウイルス自体またはアデノ随伴ウイルスに由来するものを指すために使用してもよい。別段の定めがない限り、この用語は、あらゆる血清型、サブタイプ、天然および組換え型を包含する。また、「rAAV」という略語は、組換えアデノ随伴ウイルスを意味し、組換えAAVベクター（すなわち「rAAVベクター」）とも呼ばれる。また、「AAV」という用語には、AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、rh10、およびこれらのハイブリッド型、鳥類AAV、ウシAAV、イヌAAV、ウマAAV、霊長類AAV、非霊長類AAV、ならびにヒツジAAVが含まれる。様々な血清型のAAVのゲノム配列、ならびに天然の末端反復（TR）配列、Repタンパク質、およびカプシドサブユニットは、当技術分野において知られている。そのような配列は、学術文献や、GenBankなどの公共データベースから見出すこともできる。本明細書において、「rAAVベクター」は、AAV以外のものに由来するポリヌクレオチド配列（すなわち、AAVに対して異種のポリヌクレオチド）を含むAAVベクターを意味し、このようなポリヌクレオチド配列は、通常、細胞の形質転換用の目的配列である。一般に、この異種ポリヌクレオチドは、少なくとも1つのAAV末端逆位反復配列（ITR）に隣接して配置され、通常は、2つのAAV末端逆位反復配列（ITR）に挟まれるように配置される。「rAAVベクター」という用語は、rAAVベクター粒子とrAAVベクタープラスミドの両方を包含する。rAAVベクターは、一本鎖（ssAAV）であってもよく、自己相補型（scAAV）であってもよい。「AAVウイルス」、「AAVウイルス粒子」または「rAAVベクター粒子」という用語は、少なくとも1つのAAVカプシドタンパク質と、カプシドに包まれたポリヌクレオチドrAAVベクターとで構成されたウイルス粒子を意味する。AAV粒子が異種ポリヌクレオチドを含む場合（すなわち、野生型のAAVゲノム以外のポリヌクレオチド、例えば、哺乳動物細胞に送達される導入遺伝子を含む場合）、このAAV粒子は、一般に「rAAVベクター粒子」または単に「rAAVベクター」と呼ばれる。したがって、rAAV粒子内にベクターが含まれていることから、rAAV粒子の作製は、必ずrAAVベクターの作製が伴う。場合によっては、ウイルスベクターの指向性に基づいてAAVベクターが選択される。いくつかの実施形態において、標的組織に指向性のAAVベクターを用いて、本明細書において提供される組成物およびシステムをコードするポリヌクレオチドを標的組織に送達してもよい。

【0349】

RNAウイルスまたはDNAウイルスを用いた系を使用することにより、生体内の特定の細胞をターゲティングして、この細胞の核にウイルスペイロードを輸送することができる。ウイルスベクターは、直接投与することができ（インビボ）、あるいは、インビトロにおいて細胞をウイルスベクターで処理することができ、これによって得られた改変細胞を投与することもできる（エクスビボ）。ウイルスを用いた系として、遺伝子移入用のレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクターおよび単純ヘルペスウイルスベクターが挙げられる。レトロウイルス、レンチウイルスまたはアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子移入方法により、宿主ゲノムに組み込みを起こすことができ、その結果、挿入された導入遺伝子を長期的に発現させることができる。様々な種類の多くの細胞および標的組織において、高い形質導入効率を得ることができる。

10

【0350】

レトロウイルスの指向性は、外来のエンベロープタンパク質を組み込むことによって改変することができ、これによって、標的とすることが可能な標的細胞集団を拡大することができる。レンチウイルスベクターは、非分裂細胞に形質導入または感染させることができるレトロウイルスベクターであり、高いウイルス力価を得ることができる。レトロウイルスの遺伝子導入系の選択は、標的組織の種類に左右されうる。レトロウイルスベクターは、シス作用性の長鎖末端反復配列を含んでいてもよく、最長で6~10 kbの外来配列をパッケージングすることができる。このシス作用性最小LTRは、ベクターの複製およびパッケージングに十分であってもよく、標的細胞への治療用遺伝子の組み込みに使用して、導入遺伝子を恒久的に発現させることができる。レトロウイルスベクターは、マウス白血病ウイルス（MuLV）、テナガザル白血病ウイルス（GaLV）、サル免疫不全ウイルス（SIV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、およびこれらの組み合わせに基づくものが挙げられる。

20

【0351】

アデノウイルスを用いた系を使用することもできる。アデノウイルスを用いた系は、導入遺伝子の一過性発現を誘導することができる。アデノウイルスに基づくベクターは、細胞において高い形質導入効率を得ることができ、細胞分裂は必要とされない場合がある。また、アデノウイルスに基づくベクターを使用することによって、高力価および高発現量を得ることができる。アデノ随伴ウイルス（「AAV」）ベクターを使用して、標的核酸を細胞に形質導入することによって、例えば、インビトロでの核酸およびペプチドの生成や、インビボまたはエクスビボでの遺伝子治療処置を行うことができる。

30

【0352】

パッケージング細胞を利用することによって、宿主細胞に感染可能なウイルス粒子を形成させることができる。そのような細胞として、（例えば、アデノウイルスのパッケージング用の）293細胞、および（例えば、レトロウイルスのパッケージング用の）Psi2細胞またはPA317細胞が挙げられる。ウイルス粒子に核酸ベクターをパッケージングできる細胞株を作製することによって、ウイルスベクターを作製することができる。ベクターは、パッケージングと、その後の宿主への組み込みに必要とされる最小限のウイルス配列を含んでいてもよい。このベクターは、発現されるポリヌクレオチドをコードする発現カセットで置換されたその他のウイルス配列を含んでいてもよい。失われたウイルスの機能は、パッケージング細胞株からトランスに供給することができる。例えば、AAVベクターは、AAVゲノム由来のITR配列を含んでいてもよく、このITR配列は、パッケージングと宿主ゲノムへの組み込みに必要とされる。ITR配列を欠失しているが、その他のAAV遺伝子（すなわち、repおよびcap）をコードするヘルパープラスミドを含んでいてもよい細胞株に、ウイルスDNAをパッケージングすることができる。ヘルパーとしてのアデノウイルスに細胞株を感染させることもできる。ヘルパーウイルスは、AAVベクターの複製と、ヘルパープラスミドからのAAV遺伝子の発現を促進することができる。アデノウイルスによる汚染は、例えば、AAVよりもアデノウイルスが感受性を示す熱処理によって抑制することができる。

40

50

【0353】

本明細書に記載の1つ以上のベクターを、一過性または非一過性に宿主細胞にトランスフェクトすることができる。細胞へのトランスフェクションは、対象において自然発生的に行うことができる。対象から細胞を採取するか、対象に由来する細胞を使用して、細胞へのトランスフェクションを行うことができる。対象から採取した細胞から細胞（例えば、細胞株）を得ることもできる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の1つ以上のベクターをトランスフェクトした細胞を使用して、ベクター由来の1つ以上の配列を含む新規な細胞株を樹立する。いくつかの実施形態において、本開示の組成物を細胞に一過性にトランスフェクトすることにより（例えば、1つ以上のベクターの一過性トランスフェクション、またはRNAの一過性トランスフェクションなどにより）、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターと異種エンドヌクレアーゼを含む異種ポリペプチドの活性を介して細胞を改変し、この改変細胞を使用して、改変を含むが、その他の外因性配列を含んでいない細胞を含む新規な細胞株を樹立する。

10

【0354】

宿主細胞と適合する適切なベクターであれば、どのようなものであっても、本開示の方法に使用することができる。真核生物の宿主細胞用のベクターの例として、pXT1、pSG5（ストラタジーンTM）、pSVK3、pBPV、pMSGおよびpSVLSV40（PharmaciaTM）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0355】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組成物の追加の成分は添加剤を含んでいてもよい。添加剤の例として、溶媒、分散媒、希釈剤またはその他の液状媒体；分散剤または懸濁化剤；界面活性剤；等張化剤；増粘剤または乳化剤；保存剤、リポドイド、リポソーム、脂質ナノ粒子、ポリマー、リポフレックス、コアシェルナノ粒子、ペプチド、タンパク質、ヒアルロニダーゼ、ナノ粒子模倣体、不活性希釈剤、緩衝剤、滑沢剤、油およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例において、本明細書に開示された組成物は、(i) 異種ポリペプチドもしくはこれをコードする異種遺伝子、および／または(ii) 細胞もしくは改変細胞の安定性を向上させることができる量の1種以上の添加剤を含んでいてもよい。

20

【0356】

いくつかの態様において、本開示は、そのような組成物と説明書を含むキットを提供し、この説明書には、(i)（例えば、インビトロ、エキスピボまたはインビボにおいて）前記組成物に細胞を接触させること、または(ii) 本明細書に開示された組成物のいずれか1つを含む細胞を対象に投与することが指示されている。前記対象は、遺伝性疾患などの病態を有する対象であってもよく、遺伝性疾患などの病態を有する疑いのある対象であってもよい。

30

【0357】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された組成物は、経口投与、腹腔内投与、静脈内投与、動脈内投与、経皮投与、筋肉内投与、リポソームを介した投与、カテーテルもしくはステントによる局所送達、皮下投与、脂肪内投与または鞘内投与によって対象に投与することができる。具体的な態様において、本明細書において提供される組成物およびシステム（例えば、AAVベクターなどに含まれ、前記組成物およびシステムをコードするポリヌクレオチドを含む）は、静脈内投与を介して対象に投与することができる。

40

【0358】

本明細書に開示された組成物（例えば、医薬組成物）は、ヒトへの投与に適していてもよい。さらに、そのような組成物は、例えば、非ヒト動物、例えば、非ヒト哺乳動物などのその他の動物への投与に適していてもよい。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、様々な動物への投与に適するように改変することは、よく知られており、獣医薬理学に熟達した当業者であれば、必要に応じて一般的な実験を行うだけで、そのような改変を設計し、かつ／または実施することができる。本開示の医薬組成物の投与が想定される対象としては、ヒトおよび／もしくはその他の霊長類；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マ

50

ウスおよび／もしくはラットなどの市販されている哺乳動物を含む哺乳動物；ならびに／または家禽、ニワトリ、アヒル、ガチョウおよび／もしくは七面鳥などの市販されている鳥類を含む鳥類が挙げられるが、これらに限定されない。

【0359】

細胞

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される細胞は、「標的細胞」と呼んでもよい。いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるシステム、組成物および方法は、標的細胞の改変に使用することができる（例えば、標的細胞の標的遺伝子の発現プロファイルの改変、例えば、表1に記載の1つ以上の遺伝子の発現プロファイルの改変に使用することができる）。標的細胞として、様々な種類の細胞を挙げることができる。標的細胞は、インビトロの細胞であってもよい。標的細胞は、インビボの細胞であってもよい。標的細胞は、エクスビボの細胞であってもよい。標的細胞は、単離された細胞であってもよい。標的細胞は、生物の体内の細胞であってもよい。標的細胞は、生物であってもよい。標的細胞は、細胞培養の細胞であってもよい。標的細胞は、1つの細胞集団であってもよい。標的細胞は、哺乳動物細胞であってもよく、哺乳動物細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、げっ歯類細胞であってもよく、げっ歯類細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、ヒト細胞であってもよく、ヒト細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、原核細胞であってもよく、原核細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、細菌細胞であってもよく、細菌細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、古細菌細胞であってもよく、古細菌細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、真核細胞であってもよく、真核細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、多能性幹細胞であってもよい。標的細胞は、植物細胞であってもよく、植物細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、動物細胞であってもよく、動物細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、無脊椎動物細胞であってもよく、無脊椎動物細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、脊椎動物細胞であってもよく、脊椎動物細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、微生物細胞であってもよく、微生物細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、真菌細胞であってもよく、真菌細胞に由来するものであってもよい。標的細胞は、特定の臓器または組織から得られたものであってもよい。

10

20

30

【0360】

標的細胞は、幹細胞または前駆細胞であってもよい。標的細胞は、幹細胞（例えば、成体幹細胞、胚性幹細胞、人工多能性幹（iPS）細胞）であってもよく、前駆細胞（例えば、心臓前駆細胞、神経前駆細胞など）であってもよい。標的細胞は、哺乳動物の幹細胞または前駆細胞であってもよく、げっ歯類幹細胞、げっ歯類前駆細胞、ヒト幹細胞、ヒト前駆細胞などであってもよい。クローン細胞は、細胞の子孫細胞であってもよい。標的細胞は、標的核酸を含んでいてもよい。標的細胞は、生きた生物であってもよい。標的細胞は、遺伝子改変細胞であってもよい。標的細胞は、宿主細胞であってもよい。

【0361】

標的細胞は、初代細胞であってもよい。例えば、初代細胞培養は、0回、1回、2回、4回、5回、10回、15回またはそれ以上の回数継代することができる。細胞は、単細胞生物であってもよい。細胞は、培養において増殖させることができる。

40

【0362】

標的細胞は、病変細胞であってもよい。病変細胞は、代謝、遺伝子発現および／または形態学的特徴が変化していてもよい。病変細胞は、がん細胞、糖尿病細胞、アポトーシス細胞のいずれであってもよい。病変細胞は、疾患に罹患した対象から得られた細胞であってもよい。例示的な疾患として、血液障害、がん、代謝障害、眼障害、臓器障害、筋骨格障害、心臓疾患などが挙げられる。

【0363】

標的細胞が初代細胞である場合、この初代細胞は、どのような方法で個体から採取されたものであってもよい。例えば、白血球は、アフエレーシス、白血球除去法、密度勾配分

50

離などによって採取してもよい。皮膚、筋肉、骨髄、脾臓、肝臓、膵臓、肺、腸管、胃などの組織から得られる細胞は、生検により採取することができる。

【0364】

標的細胞になりうる細胞の非限定的な例として、B細胞、T細胞（細胞傷害性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、制御性T細胞、ヘルパーT細胞）、ナチュラルキラー細胞、サイトカイン誘導キラー（CIK）細胞などのリンパ系細胞；顆粒球（好塩基球性顆粒球、好酸球性顆粒球、好中球性顆粒球／過分葉好中球）、単球／マクロファージ、赤血球（網状赤血球）、肥満細胞、血小板／巨核球、樹状細胞などの骨髄系細胞；甲状腺細胞（甲状腺上皮細胞、濾胞傍細胞）、副甲状腺細胞（上皮小体主細胞、好酸性細胞）、副腎細胞（クロム親和性細胞）、松果体細胞などの内分泌系細胞；グリア細胞（アストロサイト、ミクログリア）、大細胞性神経分泌細胞、星状細胞、ベッチャー細胞、脳下垂体細胞（性腺刺激ホルモン分泌細胞、副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞、甲状腺刺激ホルモン分泌細胞、成長ホルモン分泌細胞、プロラクチン分泌細胞）などの神経系細胞；肺胞上皮細胞（Ⅰ型肺胞上皮細胞、Ⅱ型肺胞上皮細胞）、クララ細胞、杯細胞、塵埃細胞などの呼吸器系細胞；心筋細胞や周皮細胞などの循環器系細胞；胃（胃主細胞、壁細胞）、杯細胞、パネート細胞、G細胞、D細胞、ECL細胞、I細胞、K細胞、S細胞などの消化器系細胞；腸クロム親和細胞、APUD細胞、肝臓細胞（肝細胞、クッパー細胞）などの腸内分泌細胞；軟骨／骨／筋肉；骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞、歯（セメント芽細胞、エナメル芽細胞）などの骨細胞；軟骨芽細胞や軟骨細胞などの軟骨細胞；毛胞、ケラチノサイト、メラノサイト（母斑細胞）などの皮膚細胞；筋細胞などの筋肉細胞；有足細胞、糸球体傍細胞、糸球体内メサンギウム細胞／糸球体外メサンギウム細胞、腎近位尿細管刷子縁細胞、緻密斑細胞などの泌尿器系細胞；精子、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、卵子などの生殖器系細胞；およびその他の細胞、例えば、脂肪細胞、線維芽細胞、腱細胞、表皮角化細胞（分化表皮細胞）、表皮基底細胞（幹細胞）、手指爪および足指爪のケラチノサイト、爪床基底細胞（幹細胞）、髄様毛幹細胞、皮質毛幹細胞、表皮毛幹細胞、表皮毛根鞘細胞、ハックスレー層の毛根鞘細胞、ヘンレ層の毛根鞘細胞、外毛根鞘細胞、毛母細胞（幹細胞）、湿潤階層上皮バリア細胞（Wet stratified barrier epithelial cells）；角膜、舌、口腔、食道、肛門管、遠位尿道および膈の重層扁平上皮の表面上皮細胞；角膜、舌、口腔、食道、肛門管、遠位尿道および膈の上皮の基底細胞（幹細胞）；尿管上皮細胞（膀胱および尿管の内面を覆っている）、外分泌上皮細胞、唾液腺粘液細胞（多糖類に富む分泌）、唾液腺漿液細胞（糖タンパク質酵素に富む分泌）、舌のフォン・エブネル腺細胞（味蕾の洗浄）、乳腺細胞（乳汁の分泌）、涙腺細胞（涙液の分泌）、耳の耳垢線細胞（耳垢の分泌）、エクリン汗腺暗細胞（糖タンパク質の分泌）、エクリン汗腺明細胞（低分子の分泌）、アポクリン汗腺細胞（芳香を放つ分泌、性ホルモン感受性）、眼瞼の（汗腺に特化した）Moll腺細胞、皮脂腺細胞（脂質に富む皮脂分泌）、鼻腔のボーマン腺細胞（嗅上皮の洗浄）、十二指腸のブルンナー腺細胞（酵素およびアルカリ粘液）、精囊細胞（精子が泳ぐためのフルクトースを含む精漿成分を分泌する）、前立腺細胞（精漿成分を分泌する）、尿道球腺細胞（粘液の分泌）、バルトリン腺細胞（膈液の分泌）、リトレ腺細胞（粘液の分泌）、子宮内膜細胞（糖類の分泌）、気道および消化管の単離された杯細胞（粘液の分泌）、胃内壁粘液細胞（粘液の分泌）、胃腺酵素原細胞（ペプシノゲンの分泌）、胃腺酸分泌細胞（塩酸の分泌）、膵腺房細胞（重炭酸および消化酵素の分泌）、小腸のパネート細胞（リゾチームの分泌）、肺のⅡ型肺胞上皮細胞（界面活性物質の分泌）、肺のクララ細胞、ホルモン分泌細胞、下垂体前葉細胞、成長ホルモン分泌細胞、乳腺刺激ホルモン分泌細胞、甲状腺刺激ホルモン分泌細胞、性腺刺激ホルモン分泌細胞、副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞、脳下垂体中葉細胞、大細胞性神経分泌細胞、腸管および気道の細胞、甲状腺細胞、甲状腺上皮細胞、濾胞傍細胞、上皮小体細胞、上皮小体主細胞、好酸性細胞、副腎細胞、クロム親和細胞、精巣のライディッヒ細胞、卵胞の内卵胞膜細胞、破裂した卵胞の黄体細胞、顆粒膜黄体細胞、卵胞膜黄体細胞、糸球体傍細胞（レニンの分泌）、腎臓の緻密斑細胞、代謝・貯蔵細胞、バリア機能細胞（肺、腸、外分泌腺および尿生殖路）、腎細胞、Ⅰ型肺胞上皮細胞（肺胞腔を覆っている）、膵管細胞（房心細胞）、（汗腺、唾

10

20

30

40

50

液腺、乳腺などの)無紋導管細胞、(精嚢や前立腺などの)導管細胞、閉鎖体腔を覆う上皮細胞、異物を押し出す機能を有する線毛細胞、細胞外マトリックス分泌細胞、収縮細胞、骨格筋細胞、幹細胞、心筋細胞、血液・免疫系細胞、赤血球、巨核球(血小板前駆細胞)、単球、結合組織マクロファージ(様々な種類)、表皮ランゲルハンス細胞、(骨の)破骨細胞、(リンパ組織の)樹状細胞、(中枢神経系の)小膠細胞、好中球性顆粒球、好酸球性顆粒球、好塩基球性顆粒球、肥満細胞、ヘルパーT細胞、サプレッサーT細胞、細胞傷害性T細胞、ナチュラルキラーT細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞、網状赤血球、血液・免疫系の幹細胞および分化決定された前駆細胞(様々な種類)、多能性幹細胞、全能性幹細胞、人工多能性幹細胞、成体幹細胞、感覚変換器細胞、自律神経系ニューロン細胞、感覚器および末梢ニューロンの支持細胞、中枢神経系ニューロンおよびグリア細胞、水晶体細胞、色素細胞、メラノサイト、網膜色素上皮細胞、生殖細胞、卵原細胞/卵母細胞、精子細胞、精母細胞、精原細胞(精母細胞の幹細胞)、精子、栄養細胞、卵胞細胞、(精巣の)セルトリ細胞、胸腺上皮細胞、間質細胞、ならびに間質腎細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0365】

細胞(または標的細胞)は、本明細書に開示されたシステムまたは組成物のいずれか1つを含むように(もしくは発現するように)組換えた後、またはインビトロもしくはエクスピボにおいて本明細書に開示された方法のいずれか1つで処理した後に、例えば、対象の状態の治療などを目的として対象に投与することができる。例えば、本開示の組換え細胞産物は、対象の体組織の状態を治療する目的で対象に投与することができる。場合によっては、細胞は、対象の体内に存在していてもよく、本開示のシステムまたはその組成物を対象に投与することによって、本開示のシステム/組成物に細胞を接触させることができる(これによって、例えば、本開示のシステム/組成物により細胞を組換えることができる)。

【0366】

実施形態

以下の非限定的な実施形態は、本発明の具体例を示すものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0367】

実施形態1. ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、
前記ポリペプチドが、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択されるメンバーのいずれかに対して異種であり；
前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、最長で約500アミノ酸残基長であり；
前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができ、該組換え遺伝子エフェクターを介して活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVP64-p65-Rta融合ポリペプチド(VPR)によって活性化された前記標的遺伝子の発現量の少なくとも約80%であり、

(1) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約90%であってもよく；

(2) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約95%であってもよく；

(3) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約100%であってもよく；

(4) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量よりも少なくとも約5%高くてもよく；

(5) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が

、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量よりも少なくとも約10%高くてもよく；

(6) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、少なくとも約9日間持続してもよく；

(7) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、少なくとも約12日間持続してもよく；

(8) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、少なくとも約18日間持続してもよく；

(9) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約80%であってもよく、少なくとも約9日間持続してもよく；

10

(10) 前記組換え遺伝子エフェクターによって活性化された前記標的遺伝子の発現量が、対照細胞においてVPRによって活性化された発現量の少なくとも約90%であってもよく、少なくとも約12日間持続してもよく；

(11) 前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含んでいてもよく；

(12) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約80%の配列同一性を示してもよく；

(13) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約90%の配列同一性を示してもよく；

20

(14) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(15) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号23、24、31、79~84、86~92、94~103、116、119~120、122、123および125からなる群から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列をさらに含んでいてもよく；

(16) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、約10アミノ酸残基長~約50アミノ酸残基長であってもよく；

(17) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、約20アミノ酸残基長~約40アミノ酸残基長であってもよく；

30

(18) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約400アミノ酸残基長以下であってもよく；

(19) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約300アミノ酸残基長以下であってもよく；

(20) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約250アミノ酸残基長以下であってもよく；

(21) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約150アミノ酸残基長以下であってもよく；

(22) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約100アミノ酸残基長以下であってもよく；かつ／または

40

(23) 前記標的遺伝子が、前記細胞に対して内因性であってもよい、組換え遺伝子エフェクター。

【0368】

実施形態2. 追加のポリペプチドに連結されたポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記追加のポリペプチドが、VP16、VP64、p65およびRtaからなる群から選択される1つ以上のメンバーの少なくとも一部を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、約250アミノ酸残基長以下のサイズを有し、

50

- (1) 前記追加のポリペプチドが、VP16を含んでいてもよく；
- (2) 前記追加のポリペプチドが、VP64を含んでいてもよく；
- (3) 前記追加のポリペプチドが、P65を含んでいてもよく；
- (4) 前記追加のポリペプチドが、Rtaを含んでいてもよく；
- (5) 前記組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、C4、L5、M7およびL19からなる群から選択される1つ以上のメンバーを含んでいてもよく；
- (6) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約80%の配列同一性を示してもよく；
- (7) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約90%の配列同一性を示してもよく；
- (8) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；
- (9) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号23、24、31、79～84、86～92、94～103、116、119～120、122、123および125からなる群から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列をさらに含んでいてもよく；
- (10) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができてもよく；
- (11) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約150アミノ酸残基長以下であってもよく；
- (12) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約100アミノ酸残基長以下であってもよく；
- (13) 前記ポリペプチドが、前記追加のポリペプチドに融合されていてもよく；
- (14) 前記ポリペプチドが、配列番号2および配列番号3と同一ではなくてもよく；
- (15) 前記1つ以上のメンバーの少なくとも一部が、配列番号5のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含んでいてもよく；
- (16) 前記1つ以上のメンバーの少なくとも一部が、配列番号6のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含んでいてもよく；
- (17) 前記1つ以上のメンバーの少なくとも一部が、配列番号7のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含んでいてもよく；かつ／または
- (18) 前記1つ以上のメンバーの少なくとも一部が、配列番号8のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含んでいてもよい、
組換え遺伝子エフェクター。

【0369】

- 実施形態3. ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、
前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；
前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号2、配列番号3および配列番号4と同一ではなく、
- (1) 前記組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、C4、L5、M7およびL19からなる群から選択される1つ以上のメンバーを含んでいてもよく；
 - (2) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができてもよく；
 - (3) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を少なくとも約9日間活性化することができてもよく；
 - (4) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記ポリペプチドに対して異種の追加のポリペプチドをさらに含んでいてもよく；
 - (i) 前記ポリペプチドが、前記追加のポリペプチドに連結されていてもよく；

(ii) 前記ポリペプチドが、前記追加のポリペプチドに融合されていてもよく；

(iii) 前記追加のポリペプチドが、単独で少なくとも1つの遺伝子エフェクターをコードしてもよく、該追加のポリペプチドによってコードされる該少なくとも1つの遺伝子エフェクターが、少なくとも1つの転写アクチベーターを含んでいてもよく；

(a) 前記追加のポリペプチドの前記少なくとも1つの転写アクチベーターが、VP16、VP64、VP48、VP160、p65、EDLL、TAL、SET1A、SET1B、MLL、ASH1、SYMD2、NSD1、JHDM2a/b、UTX、JMJD3、GCN5、PCAF、CBP、p300、TAF1、TIP60/PLIP、MOZMYST3、MORFMYST4、SRC1、ACTR、PI60、CLOCK、TETDME、DML1、DML2、ROS1およびこれらの断片からなる群から選択される1つ以上のメンバーを含んでいてもよく；かつ／もしくは

10

(b) 前記追加のポリペプチドの前記少なくとも1つの転写アクチベーターが、VP64、p65およびRtaからなる群から選択される2つ以上のメンバーを含んでいなくてもよく；

(iv) 前記追加のポリペプチドが、単独では遺伝子エフェクターをコードしなくてもよく；

(v) 前記追加のポリペプチドが、フィラーポリペプチド配列を含んでいてもよく；かつ／もしくは

(vi) 前記追加のポリペプチドが、リンカー配列を含んでいてもよく；

(5) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約80%の配列同一性を示してもよく；

20

(6) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約90%の配列同一性を示してもよく；

(7) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；かつ／または

(8) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号23、24、31、79～84、86～92、94～103、116、119～120、122、123および125からなる群から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列をさらに含んでいてもよい、
組換え遺伝子エフェクター。

30

【0370】

実施形態4. 複数のポリペプチドドメインを含む組換え遺伝子エフェクターであって、前記複数のポリペプチドドメインの各ポリペプチドドメインが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み、

(1) 前記組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列とアライメントした場合に、C4、L5、M7およびL19からなる群から選択される1つ以上のメンバーを含んでいてもよく；

(2) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約80%の配列同一性を示してもよく；

(3) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約90%の配列同一性を示してもよく；

40

(4) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(5) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を活性化することができてもよく；

(6) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を少なくとも約9日間活性化することができてもよく；

(7) 前記複数のポリペプチドドメインが、3つ以上のポリペプチドを含んでいてもよく；

(8) 前記複数のポリペプチドドメインが、互いに連結された第1のポリペプチドドメ

50

インと第2のポリペプチドドメインを含んでいてもよく、第1のポリペプチドドメインが、第2のポリペプチドドメインに融合されていてもよく；

(9) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号23、24、31、79～84、86～92、94～103、116、119～120、122、123および125からなる群から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列をさらに含んでいてもよく；かつ／または

(10) 前記組換え遺伝子エフェクターが、各ポリペプチドドメインに対して異種の追加のポリペプチドをさらに含んでいてもよく；

(i) 前記追加のポリペプチドが、前記複数のポリペプチドドメインの少なくとも1つのC末端に隣接して配置されていてもよく；

(ii) 前記追加のポリペプチドが、前記複数のポリペプチドドメインの少なくとも1つのN末端に隣接して配置されていてもよく；

(iii) 前記追加のポリペプチドが、前記複数のポリペプチドドメインのうち、2つのポリペプチドドメインに挟まれていてもよく；

(iv) 前記追加のポリペプチドが、少なくとも1つのアミノ酸残基を含んでいてもよく；

(v) 前記追加のポリペプチドが、最大で8つのアミノ酸残基を含んでいてもよく；

(vi) 前記追加のポリペプチドの長さが、約1アミノ酸残基長～約8アミノ酸残基長であってもよく；

(vii) 前記追加のポリペプチドが、単独では遺伝子エフェクターをコードしなくてもよく；

(viii) 前記追加のポリペプチドが、フィラーポリペプチド配列を含んでいてもよく；かつ／もしくは

(ix) 前記追加のポリペプチドが、リンカー配列を含んでいてもよい、組換え遺伝子エフェクター。

【0371】

実施形態5. 組換え遺伝子エフェクターであって、

配列番号23、24、31、79～84、86～92、94～103、116、119～120、122、123および125からなる群から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、

(1) 前記アミノ酸配列が、配列番号79～84、88、90、91および95からなる群から選択されるメンバーのポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有していてもよく；

(2) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含むポリペプチドを含んでいてもよく；

(3) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、もしくは少なくとも約99%の配列同一性を示してもよく；

(4) 前記ポリペプチドが、配列番号2のアミノ酸配列と最大で約80%、最大で約60%、もしくは最大で約40%の配列同一性を示してもよく；

(5) 前記ポリペプチドが、配列番号3のアミノ酸配列と最大で約80%、最大で約60%、もしくは最大で約40%の配列同一性を示してもよく；

(6) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、最長で約50アミノ酸残基長、最長で約40アミノ酸残基長、もしくは最長で約35アミノ酸残基長であってもよく；

(7) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、少なくとも約20アミノ酸残基長、少なくとも約25アミノ酸残基長、もしくは少なくとも約30アミノ酸残基長であってもよく；

(8) 追加のポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、少なくとも約5アミノ酸残基長、少なくとも約10アミノ酸残基長、少なくとも約20アミノ酸残基長、少なくとも約30アミノ酸残基長、少なくとも約40アミノ酸残基長、もしくは少なくとも約50アミノ酸残

10

20

30

40

50

基長であってもよく；

(9) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約680アミノ酸残基長未満、約500アミノ酸残基長未満、約400アミノ酸残基長未満、約300アミノ酸残基長未満、もしくは約200アミノ酸残基長未満であってもよく；

(10) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約150アミノ酸残基長未満であってもよく；

(11) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を少なくとも約9日間活性化することができてもよく；

(12) 前記組換え遺伝子エフェクターが、VPRを含んでいなくてもよく；

(13) 前記標的遺伝子が、前記細胞に対して異種であってもよく；

(14) 前記標的遺伝子が、前記細胞に対して内因性であってもよく；

(15) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号12～31からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性、少なくとも約80%の配列同一性、少なくとも約90%の配列同一性、もしくは少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(16) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号19、20、23、24、30、31、79、80、81、82、83、84、88、90、91および95からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性、少なくとも約80%の配列同一性、少なくとも約90%の配列同一性、もしくは少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(17) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号23、24、31、79、80、81、82、83、84、88、90、91および95からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性、少なくとも約80%の配列同一性、少なくとも約90%の配列同一性、もしくは少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(18) 前記組換え遺伝子エフェクターが、異種エンドヌクレアーゼに連結されていてもよく；

かつ／または

(19) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記異種エンドヌクレアーゼに融合されていてもよく；

(i) 前記異種エンドヌクレアーゼが、Casタンパク質を含んでいてもよく；かつ／もしくは

(ii) 前記Casタンパク質が、配列番号10のポリペプチド配列もしくはその改変体を含んでいてもよく、前記Casタンパク質が、不活性化型Cas (dCas) タンパク質であってもよく、前記dCasタンパク質が、配列番号11のポリペプチド配列もしくはその改変体を含んでいてもよい、
組換え遺伝子エフェクター。

【0372】

実施形態6. ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を示すアミノ酸配列を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、(i) 約72アミノ酸残基長以下のサイズを有すること、(ii) 約40アミノ酸残基長以下のサイズを有する追加のポリペプチドをさらに含むこと、(iii) 最大で約5個のグリシンセリン (GS) リンカーを含む追加のポリペプチドをさらに含むこと、(iv) 最大で約10個のグリシン (G) 残基を含む追加のポリペプチドをさらに含むこと、および(v) 細胞において標的遺伝子の発現量を減少できることからなる群から選択される1つ以上のメンバーを特徴とし、

(1) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記(i)を特徴としてもよく；

(2) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約70アミノ酸残基長以下であってもよく；

(3) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約65アミノ酸残基長以下であってもよく；

(4) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記(ii)を特徴としてもよく；

- (5) 前記追加のポリペプチドのサイズが、約35アミノ酸残基長以下であってもよく；
- (6) 前記追加のポリペプチドのサイズが、前記組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのサイズよりも最大で約30%長くてもよく；
- (7) 前記追加のポリペプチドが、前記組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドのN末端に隣接して配置されていてもよく；
- (8) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記 (iii) を特徴としてもよく；
- (9) 前記追加のポリペプチドが、最大で約4個のGSリンカーを含んでいてもよく；
- (10) 前記追加のポリペプチドが、配列番号3に対して異種であってもよく；
- (11) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記 (iv) を特徴としてもよく；
- (12) 前記追加のポリペプチドが、最大で約9個のG残基を含んでいてもよく；
- (13) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記 (v) を特徴としてもよく；
- (14) 前記組換え遺伝子エフェクターによって減少する前記標的遺伝子の発現量が、KRABによって減少する該標的遺伝子の発現量と同程度であってもよく；
- (15) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記 (i) ~ (v) からなる群から選択される2つ以上のメンバーを特徴としてもよく；
- (16) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記 (i) ~ (v) からなる群から選択される3つ以上のメンバーを特徴としてもよく；
- (17) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記 (i) ~ (v) からなる群から選択される4つ以上のメンバーを特徴としてもよく；
- (18) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記 (i) ~ (v) のすべてを特徴としてもよく；
- (19) 前記組換え遺伝子エフェクターに含まれる前記ポリペプチドの中心アミノ酸配列が、該組換え遺伝子エフェクターのN末端よりもC末端側に近接していてもよく；
- (20) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1のポリペプチド配列と少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、もしくは少なくとも約99%の配列同一性を示してもよく；
- (21) 前記ポリペプチドが、配列番号2のアミノ酸配列と最大で約80%、最大で約60%、もしくは最大で約40%の配列同一性を示してもよく；かつ／または
- (22) 前記ポリペプチドが、配列番号3のアミノ酸配列と最大で約80%、最大で約60%、もしくは最大で約40%の配列同一性を示してもよい、
- 組換え遺伝子エフェクター。

【0373】

- 実施形態7. ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、
- 前記ポリペプチドが、配列番号52のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；
- 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号53および配列番号54と同一ではなく、
- (1) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を減少させることができてもよく；
- (2) 前記組換え遺伝子エフェクターによって減少する前記標的遺伝子の発現量が、KRABによって減少する該標的遺伝子の発現量と同程度であってもよく；
- (3) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号52のポリペプチド配列と少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、もしくは少なくとも約99%の配列同一性を有していてもよく；
- (4) 前記組換え遺伝子エフェクターが、追加のポリペプチドをさらに含んでいてもよく、該追加のポリペプチドが、配列番号52のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよく；
- (5) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号53もしくは配列番号54に対して異種の別のポリペプチドをさらに含んでいてもよく、該別のポリペプチドが、配列番号55、配列番号58および配列番号61からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよく；かつ／または

(6) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号1のアミノ酸配列を含んでいなくてもよい、
組換え遺伝子エフェクター。

【0374】

実施形態8. ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号55のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号56および配列番号57と同一ではなく、

(1) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を減少させることができてもよく；

(2) 前記組換え遺伝子エフェクターによって減少する前記標的遺伝子の発現量が、KRABによって減少する該標的遺伝子の発現量と同程度であってもよく；

(3) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号55のポリペプチド配列と少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、もしくは少なくとも約99%の配列同一性を有していてもよく；

(4) 前記組換え遺伝子エフェクターが、追加のポリペプチドをさらに含んでいてもよく、該追加のポリペプチドが、配列番号55のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよく；

(5) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号56もしくは配列番号57に対して異種の別のポリペプチドをさらに含んでいてもよく；

(6) 前記別のポリペプチドが、配列番号52、配列番号58および配列番号61からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性を有していてもよく；かつ／または

(7) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号1のアミノ酸配列を含んでいなくてもよい、
組換え遺伝子エフェクター。

【0375】

実施形態9. ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号58のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号59および配列番号60と同一ではなく、

(1) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を減少させることができてもよく；

(2) 前記組換え遺伝子エフェクターによって減少する前記標的遺伝子の発現量が、KRABによって減少する該標的遺伝子の発現量と同程度であってもよく；

(3) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号58のポリペプチド配列と少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、もしくは少なくとも約99%の配列同一性を有していてもよく；

(4) 前記組換え遺伝子エフェクターが、追加のポリペプチドをさらに含んでいてもよく、該追加のポリペプチドが、配列番号58のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよく；

(5) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号59もしくは配列番号60に対して異種の別のポリペプチドをさらに含んでいてもよく；

(6) 前記別のポリペプチドが、配列番号52、配列番号55および配列番号61からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性を有していてもよく；かつ／または

(7) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号1のアミノ酸配列を含んでいなくてもよい、
組換え遺伝子エフェクター。

【0376】

10

20

30

40

50

実施形態10. ポリペプチドを含む組換え遺伝子エフェクターであって、

前記ポリペプチドが、配列番号61のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み；

前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号62および配列番号63と同一ではなく、

(1) 前記組換え遺伝子エフェクターが、細胞において標的遺伝子の発現量を減少させることができてもよく；

(2) 前記組換え遺伝子エフェクターによって減少する前記標的遺伝子の発現量が、KRABによって減少する該標的遺伝子の発現量と同程度であってもよく；

(3) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号61のポリペプチド配列と少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、もしくは少なくとも約99%の配列同一性を有していてもよく；

(4) 前記組換え遺伝子エフェクターが、追加のポリペプチドをさらに含んでいてもよく、該追加のポリペプチドが、配列番号61のポリペプチド配列と少なくとも約70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでいてもよく；

(5) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号62もしくは配列番号63に対して異種の別のポリペプチドをさらに含んでいてもよく；

(6) 前記別のポリペプチドが、配列番号52、配列番号55および配列番号58からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性を有していてもよく；

(7) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号1のアミノ酸配列を含んでいなくてもよく；

(8) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、最長で約50アミノ酸残基長、最長で約40アミノ酸残基長、もしくは最長で約35アミノ酸残基長であってもよく；

(9) 前記ポリペプチドのアミノ酸配列のサイズが、少なくとも約20アミノ酸残基長、少なくとも約25アミノ酸残基長、もしくは少なくとも約30アミノ酸残基長であってもよく；

(10) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約680アミノ酸残基長未満、約500アミノ酸残基長未満、約400アミノ酸残基長未満、約300アミノ酸残基長未満、もしくは約200アミノ酸残基長未満であってもよく；

(11) 前記組換え遺伝子エフェクターのサイズが、約150アミノ酸残基長未満であってもよく；

(12) 前記組換え遺伝子エフェクターが、KRABを含んでいなくてもよく；

(13) 前記標的遺伝子が、前記細胞に対して異種であってもよく；

(14) 前記標的遺伝子が、前記細胞に対して内因性であってもよく；

(15) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号32~51からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性、少なくとも約80%の配列同一性、少なくとも約90%の配列同一性、もしくは少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(16) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号32~35、38および39からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性、少なくとも約80%の配列同一性、少なくとも約90%の配列同一性、もしくは少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(17) 前記組換え遺伝子エフェクターが、配列番号44~51からなる群から選択されるメンバーと少なくとも約70%の配列同一性、少なくとも約80%の配列同一性、少なくとも約90%の配列同一性、もしくは少なくとも約95%の配列同一性を示してもよく；

(18) 前記組換え遺伝子エフェクターが、異種エンドヌクレアーゼに連結されていてもよく；

(19) 前記組換え遺伝子エフェクターが、前記異種エンドヌクレアーゼに融合されていてもよく；かつ／または

(20) 前記異種エンドヌクレアーゼが、Casタンパク質を含んでいてもよく、前記Casタンパク質が、配列番号10のポリペプチド配列もしくはその改変体を含んでいてもよく、

10

20

30

40

50

(i) 前記Casタンパク質が、不活性化型Cas (dCas) タンパク質であってもよく；
かつ／もしくは

(ii) 前記dCasタンパク質が、配列番号11のポリペプチド配列もしくはその改変体
を含んでいてもよい、
組換え遺伝子エフェクター。

【0377】

実施形態11. 前記実施形態のいずれか1つに記載の組換え遺伝子エフェクターを含む
システムであって、

(1) 前記システムが、異種エンドヌクレアーゼに連結された前記組換え遺伝子エフェ
クターを含んでいてもよく；かつ／または

(2) 前記システムが、前記組換え遺伝子エフェクターと前記異種エンドヌクレアーゼ
を含む複合体を形成することができるガイド核酸をさらに含んでいてもよい、
システム。

【0378】

実施形態12. 前記実施形態のいずれか1つに記載のシステムをコードする1つ以上の
ポリヌクレオチド。

【0379】

実施形態13. 前記実施形態のいずれか1つに記載のシステムを含む組成物。

【0380】

実施形態14. 前記実施形態のいずれか1つに記載のシステムを含む細胞。

【0381】

実施形態15. 細胞において標的遺伝子を制御する方法であって、

前記実施形態のいずれか1つに記載のシステムに細胞を接触させる工程を含み、

(1) 前記制御が、前記標的遺伝子の発現量を活性化させることを含んでいてもよく；

(2) 前記制御が、前記標的遺伝子の発現量を低下させることを含んでいてもよく；か
つ／または

(3) 前記標的遺伝子が、前記細胞に対して内因性であってもよい、
方法。

【実施例】

【0382】

実施例1：組換え遺伝子エフェクター

【0383】

本明細書に開示された1つ以上の組換えエフェクターを単独で用いて、または別の作用
物質（例えば、Cas、dCas、sgRNAなど）と組み合わせて、細胞内の標的遺伝子（例え
ば、内因性標的遺伝子や異種遺伝子）の発現量および／または活性レベルを調節するこ
とができる（例えば、活性化または抑制することができる）。

【0384】

図1は、本開示の組換え遺伝子エフェクター100の様々な例（例えば、100A、100B
、100C、100Dおよび100E）を模式的に示す。組換え遺伝子エフェクター100Aは、
（例えば、配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部を含む）本開示のポリペプ
チド120を含んでいてもよい。組換え遺伝子エフェクター100Bは、（例えば、配列番号1
のポリペプチド配列の少なくとも一部をそれぞれ含む）本開示の複数のポリペプチド12
0（120Aおよび120B）を含んでいてもよい。組換え遺伝子エフェクター100Cは、本
開示のポリペプチド120と（例えば、配列番号1のポリペプチド配列を含んでいない）本
開示の追加のポリペプチド140を含んでいてもよく、この追加のポリペプチド140は、
ポリペプチド120のN末端に隣接して配置されている。組換え遺伝子エフェクター100D
は、本開示のポリペプチド120と（例えば、配列番号1のポリペプチド配列を含んでい
ない）本開示の追加のポリペプチド140を含んでいてもよく、この追加のポリペプチド14
0は、ポリペプチド120のC末端に隣接して配置されている。組換え遺伝子エフェクター
100Eは、本開示のポリペプチド120と（例えば、配列番号1のポリペプチド配列をそれ

10

20

30

40

50

それ含んでいない) 本開示の複数の追加のポリペプチド140(140Aおよび140B)を含んでいてもよく、このポリペプチド120は、追加のポリペプチド140Aと追加のポリペプチド140Bによって挟まれている。

【0385】

図2は、(i) 異種エンドヌクレアーゼ210(例えば、dCas、例えば、dCas9またはdCasMini)に連結された本開示の組換え遺伝子エフェクター100と、(ii) ガイドRNA(gRNA)220とを含む複合体を模式的に示し、この複合体が、標的遺伝子に結合することによって、標的遺伝子の発現量および/または活性レベルを調節することができることを示している。

【0386】

実施例2: 活性な遺伝子エフェクタードメインの同定

【0387】

配列番号2のポリペプチド(すなわちEPIC-XV1.8)と、配列番号3のポリペプチド(すなわちEPIC-XV1.5)は、野生型ウイルスIRF2(vIRF2)に由来するポリペプチドドメインである。配列番号2のポリペプチドと配列番号3のポリペプチドは、いずれも不活性化型Casタンパク質(例えば、dCas9やdCasMini)および標的遺伝子に指向性の短鎖ガイド核酸分子(sgRNA)に作動可能に連結することによって、標的遺伝子の発現量および/または活性レベルを調節することができる(例えば、活性化することができる)。配列番号2のポリペプチドと配列番号3のポリペプチドは、多くのアミノ酸残基を共有していることから、配列番号2のポリペプチドと配列番号3のポリペプチドの間で共通の1つ以上のアミノ酸配列が、標的遺伝子の発現および/または活性の調節に重要であると同定することができる。

【0388】

例えば、HEK293T細胞において、配列番号2のポリペプチドおよび配列番号3のポリペプチドを含む様々な遺伝子エフェクター候補のライブラリーを、dCas/抗CD45 sgRNA複合体を併用して試験することによって、HEK293T細胞においてCD45遺伝子の調節(例えば、活性化)を行うことが可能な、1つ以上の遺伝子エフェクター候補をスクリーニングした。配列番号2のポリペプチドと配列番号3のポリペプチドは、いずれもHEK293T細胞においてCD45遺伝子の発現を活性化することができた。図3は、HEK293T細胞において実施した検証実験と、本実施例で述べるハイスループットCD45スクリーニングアッセイの結果の間での相関性を可視化したものを示す。図3に示したプロットは、正味電荷とADPredから得た平均スコアを図示している。ADPredは、タンパク質配列内の酸性転写活性化ドメイン(AD)を予測するための深層学習モデルである。X軸は、個々のモジュレーターのCD45活性化能に関連する統計学的有意差を示し、Y軸は、検証実験におけるHEK293T細胞でのTREG-GFPの活性化の蛍光強度を示す。傾向線($R=0.77$, $p=2.2e-08$)を示すことによって、検証実験(TREG-GFPの活性化)と、最初のハイスループットモジュレータースクリーニング(CD45の活性化)の結果との間に正の相関があることを示している。さらに、各モジュレーターの正味電荷(赤色(R)は塩基性ペプチドを示し、青色(B)または紫色(P)は酸性ペプチドを示している)と、モジュレーターのアミノ酸配列に関連する平均ADPredスコアを図示している(例えば、円の大きさが大きいほど、そのペプチドが、ADPredによって予測される活性化ドメインを含む可能性がより高いことを示している)。図3に示したプロットでは、最初のスクリーニング(CD45の活性化)の結果が、検証実験(TREG-GFPの活性化)と相関していることが示されており、その大部分が、2つの重複したvIRF2タイル(例えば、配列番号2のポリペプチドと配列番号3のポリペプチド)の高い性能によって誘導されていることが示されている。何らかの理論に拘束されることを望むものではないが、本実施例で示した電荷と活性化ドメイン予測の分析から、そのような特性が、強力なアクチベーターの予測因子として有用であること(例えば、配列番号2のポリペプチドと配列番号3のポリペプチドを参照されたい)が示唆され、例えば、正味の負電荷を有していない遺伝子エフェクターや、ADPredスコアが高い遺伝子エフェクター(例えば、NPH1タイルや、チクングンヤ

10

20

30

40

50

ウイルスタイル)などのその他の潜在的な遺伝子エフェクターが存在する可能性があることが示唆された。何らかの理論に拘束されることを望むものではないが、強力な遺伝子アクチベーターなどの強力な遺伝子エフェクターは、塩基性アミノ酸残基または塩基性ペプチドが除去されていてもよい。

【0389】

図4は、vIRF2タイルのADPr ed出力を図示したものを示す。この図では、強力なアクチベーターとして一貫して作用した85個のアミノ酸残基からなるvIRF2タイルが、32アミノ酸残基からなるドメイン(400で示す配列番号1)を含んでおり、極めて高いADPr edスコアを示すことから、この領域が、機能性を持つ活性化ドメインである可能性が示唆されている。さらに、最初のスクリーニングにおいて見出された前述の2つのvIRF2タイルは、予測された32アミノ酸残基の活性化ドメインを含む領域でオーバーラップしていることから、この領域が、活性化を担っている領域であるという仮説が支持された。図4では、このオーバーラップした配列を、グラフの上部に赤色(400)で強調表示している。さらに、図4では、個々のアミノ酸を、基本的な生化学的特性(例えば、疎水性、芳香族、中性、酸性、塩基性)に基づいてプロットしており、これによって、例えば、32アミノ酸残基を含む予測された活性化ドメインが、疎水性残基および酸性残基を多く含んでいる可能性が示されている。

10

【0390】

いくつかの実施形態では、この同定された活性な遺伝子調節ドメイン400(配列番号1)を組換えることによって(例えば、改変することによって)、本開示において提供される1つ以上の組換え遺伝子エフェクターを形成させることができる。

20

【0391】

実施例3：組換え遺伝子エフェクターの設計

【0392】

本明細書に開示された1つ以上の組換えエフェクターは、vIRF2に由来するポリペプチド配列を含んでいてもよい。この組換えエフェクターは、配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部を含んでいてもよい。この組換えエフェクターは、vIRF2に由来する1つ以上のポリペプチド配列を含んでいてもよい。あるいは、この組換えエフェクターは、vIRF2に由来する1つ以上のポリペプチド配列と、vIRF2とは異種の1つ以上の追加のポリペプチド配列とを含んでいてもよい。

30

【0393】

図5に示すように、一例としての組換えエフェクターEPIC-XV 1.3~1.8は、ヒトヘルペスウイルス8型由来の天然vIRF2アミノ酸配列から直接得られるポリペプチド配列(例えば、約85アミノ酸長のポリペプチド配列)を含んでいてもよい。組換えエフェクターEPIC-XV 1.3~1.8は、各組換えエフェクターが、(i)配列番号1のポリペプチド配列(ドメイン400)と、(ii)追加の天然配列(ドメイン410)を含むこと以外はそれぞれが異なるように、天然vIRF2アミノ酸配列の様々な領域(またはスライディングウィンドウ)から得ることができる。

【0394】

図6に示すように、一例としての組換えエフェクターEPIC-XV 1.9~1.14は、ヒトヘルペスウイルス8型由来の天然vIRF2アミノ酸配列の少なくとも一部に由来するポリペプチド配列(例えば、約85アミノ酸長のポリペプチド配列)を含んでいてもよい。組換えエフェクターEPIC-XV 1.9~1.14は、いずれも(i)配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部(ドメイン400)と、(ii)1つ以上の追加の柔軟なスペーサー配列(ドメイン610)を含んでいてもよく、ドメイン400の位置は、N末端に近接した位置(例えば、EPIC-XV 1.9)からC末端に近接した位置(EPIC-XV 1.14)まで様々に異なっている。

40

【0395】

図7に示すように、一例としての組換えエフェクターEPIC-XV 1.27~1.31は、ヒトヘルペスウイルス8型由来の天然vIRF2アミノ酸配列の少なくとも一部に由来するポリペ

50

プチド配列（例えば、約85アミノ酸長のポリペプチド配列）を含んでいてもよい。組換えエフェクターEPIC-XV 1.27～1.31は、いずれも複数のドメイン400（例えば、少なくとも2つのドメイン400）を含んでいてもよく、各ドメイン400は、配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部を含む。これらの複数のドメイン400は、組換えエフェクターの長さに沿ってリンカー（例えば、柔軟なリンカー）によって、それぞれが分離されていてもよい。EPIC-XV 1.47は、柔軟なリンカー配列を介して分離された予測された3つのVIRF2活性化ドメイン400を含むポリペプチド配列（例えば、108アミノ酸長の配列）を含んでいてもよい。

【0396】

図8に示すように、一例としての組換えエフェクターEPIC-XV 1.32～1.48は、ヒトヘルペスウイルス8型由来の天然VIRF2アミノ酸配列の少なくとも一部に由来するポリペプチド配列を含んでいてもよい。組換えエフェクターEPIC-XV 1.32～1.48は、いずれも (i) 配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部（ドメイン400）と、(ii) 配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部とは同一ではない1つ以上の追加のポリペプチド配列を含んでいてもよい。(i)のポリペプチド配列と(ii)のポリペプチド配列は、柔軟なリンカーを介して互いに分離させることができる。いくつかの実施形態において、組換えエフェクターEPIC-XV 1.32～1.48は、(i) ドメイン400と(ii) 1つ以上の追加のエフェクタードメイン（例えば、活性化ドメイン）の併用効果を評価するために設計することができる。1つ以上の追加のエフェクタードメインの例として、VP64（EPIC-XV 1.32、EPIC-XV 1.33）、VP16（EPIC-XV 1.48）、Bel-1の少なくとも一部（レトロウイルス科サルフォーミーウイルスのゲノムのトランス活性化Bel-1タンパク質）（EPIC-XV 1.34）、Chikuの少なくとも一部（チクングニヤウイルスのゲノムの非構造ポリタンパク質）（EPIC-XV 1.35）、Eptv1の少なくとも一部（EptesipoxウイルスのゲノムのA型介在タンパク質（A0A220T6J0_9POXV））（EPIC-XV 1.36）、Eptv2の少なくとも一部（Eptesipoxウイルスのゲノムの未知タンパク質（A0A220T671_9POXV））（EPIC-XV 1.37）、および／またはそれらの組み合わせ（EPIC-XV 1.46）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0397】

図9に示すように、一例としての組換えエフェクターEPIC-XV 1.15～1.20は、ヒトヘルペスウイルス8型由来の天然VIRF2アミノ酸配列の少なくとも一部に由来するポリペプチド配列を含んでいてもよい。組換えエフェクターEPIC-XV 1.15～1.20は、いずれも、様々な長さの天然VIRF2アミノ酸配列の後ろに、配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部（ドメイン400）を含んでいてもよい。

【0398】

図10に示すように、一例としての組換えエフェクターEPIC-XV 1.21～1.26は、ヒトヘルペスウイルス8型由来の天然VIRF2アミノ酸配列の少なくとも一部に由来するポリペプチド配列を含んでいてもよい。組換えエフェクターEPIC-XV 1.21～1.26は、いずれも、様々な長さの柔軟なリンカー（1010）の後ろに、配列番号1のポリペプチド配列の少なくとも一部（ドメイン400）を含んでいてもよい。

【0399】

図11に示すように、一例としての組換えエフェクターEPIC-XV 1.38～1.41は、Bel-1、Chiku、Eptv1およびEptv2からなる群から選択される1つ以上のメンバーに由来する1つ以上のドメインを含むポリペプチド配列を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、組換えエフェクターは、Bel-1、Chiku、Eptv1またはEptv2に由来する天然ポリペプチド配列からなってもよい（例えば、それぞれEPIC-XV 1.38～1.41に対応する）。いくつかの実施形態において、各組換えエフェクター内の様々なドメインは、柔軟なリンカーを介して分離することができる（例えば、EPIC-XV 1.42～1.45）。

【0400】

図34に、組換え遺伝子エフェクターと、VPR、P300、Rta、p65、VP64などのその

他の標準的なアクチベーターのサイズ (bp) を示す。

【0401】

実施例4：遺伝子アクチベーターとしての組換え遺伝子エフェクター

【0402】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクター（例えば、CRISPR/Casタンパク質などの異種エンドヌクレアーゼと複合体を形成した組換え遺伝子エフェクターであり、この複合体にはガイド核酸配列が含まれていてもよい）を利用することによって、細胞内の標的遺伝子（例えば、異種遺伝子や内因性遺伝子）を調節することができる（例えば、編集、活性化または抑制することができる）。例えば、本開示の組換え遺伝子エフェクターによって、標的遺伝子を活性化することができる。

10

【0403】

A. 異種標的遺伝子の活性化

【0404】

TRE3Gプロモーターで誘導されるGFP発現レポーターが安定に組み込まれたHEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgTET) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCas9発現プラスミドまたはdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの約2日後（例えば、48時間後）に、フローサイトメトリー（Cytoflex LX）で細胞を分析することによりGFPの発現を観察し、分析ゲート（FlowJo）を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのGFPの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

20

【0405】

図12を参照すると、プロットしたデータは、標準的なdCas9リプレッサー対照および標準的なdCasMiniリプレッサー対照（それぞれKRABを融合したもの）に相対的なGFPの活性化と、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターとの比較用の標準的なアクチベーター対照（VP64およびVPR）を示している。各VE（非改変スクリーニングでヒットしたモジュレーター、n=95の個々の候補）は、CRISPRシステム（すなわち、dCasMiniまたはdCas9）とは無関係に相関した活性化を示している。ADP（組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター；本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される；n=48の個々の候補）は、元のVEに対して活性化が増強されており、VPR融合体と同程度の性能またはVPR融合体よりも優れた性能を示している。大きなドット（矢印で示す）は、改変していないEPIC-XV 1モジュレーターを示す。

30

40

【0406】

B. 内因性標的遺伝子の活性化

【0407】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgIFNG) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、

50

3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCas9発現プラスミドまたはdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの約3日後（例えば、72時間後）に、蛍光顕微鏡法（EVOS FL）によって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認してから、細胞上清を回収して、ELISAによりIFN- γ タンパク質の発現を観察した。各モジュレーターにより得られたIFN- γ のタンパク質濃度を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

【0408】

図13を参照すると、プロットしたデータは、標準的なdCas9リプレッサー対照および標準的なdCasMiniリプレッサー対照（それぞれKRABを融合したもの）に相対的なIFN- γ の活性化と、組換え遺伝子エフェクターとの比較用の標準的なアクチベーター対照（VP64およびVPR）を示している。各VE（非改変スクリーニングでヒットしたモジュレーター、n=95の個々の候補）は、CRISPRシステム（すなわち、dCasMiniまたはdCas9）とは無関係に相関した活性化を示している。ADP（組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター；本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される；n=48の個々の候補）は、元のVEに対して活性化が増強されており、VPR融合体と同程度の性能またはVPR融合体よりも優れた性能を示している。大きなドットは、改変していないEPIC-XV 1モジュレーターを示す。

【0409】

C. 異種標的遺伝子の活性化

【0410】

TRE3Gプロモーターで誘導されるGFP発現レポーターが安定に組み込まれたHEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA（sgTET）が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCas9発現プラスミドまたはdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの5日後に、フローサイトメトリー（Cytoflex LX）で細胞を分析することによりGFPの発現を観察し、分析ゲート（FlowJo）を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのGFPの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

【0411】

図14を参照すると、プロットしたデータは、標準的なdCas9リプレッサー対照および標準的なdCasMiniリプレッサー対照（それぞれKRABを融合したもの）に相対的なGFPの活性化と、組換え遺伝子エフェクターとの比較用の標準的なアクチベーター対照（VP64およびVPR）を示している。各VE（非改変スクリーニングでヒットしたモジュレーター、n=95の個々の候補）は、CRISPRシステム（すなわち、dCasMiniまたはdCas9）とは無関係に相関した活性化を示している。ADP（組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター；本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される；n=48の個々の候補）は、元のVEに対して活性化が増強されており、VPR融合体と同程度の性能またはVPR融合体よりも優れた性能を示している。大きなドットは、改変していないEPIC-XV 1モジュレーターを示す。

【0412】

D. 内因性標的遺伝子の活性化

【0413】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgCXCR4) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCas9発現プラスミドまたはdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの7日後に、APC標識CXCR4抗体 (BioLegend) で細胞を染色し、フローサイトメトリー (Cytoflex LX) で分析してCXCR4タンパク質の発現を観察し、分析ゲート (FlowJo) を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのAPCの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

10

【0414】

図15Aを参照すると、プロットしたデータは、標準的なdCas9リプレッサー対照および標準的なdCasMiniリプレッサー対照 (それぞれKRABを融合したもの) に相対的なCXCR4の活性化と、組換え遺伝子エフェクターとの比較用の標準的なアクチベーター対照 (VP64およびVPR) を示している。各VE (非改変スクリーニングでヒットしたモジュレーター、n=95の個々の候補) は、CRISPRシステム (すなわち、dCasMiniまたはdCas9) とは無関係に相関した活性化を示している。ADP (組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター; 本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される; n=48の個々の候補) は、元のVEに対して活性化が増強されており、VPR融合体と同程度の性能またはVPR融合体よりも優れた性能を示している。大きなドットは、改変していないEPIC-XV 1モジュレーターを示す。

20

30

【0415】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgCXCR4) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCas9発現プラスミドまたはdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの72時間後に、APC標識CXCR4抗体 (BioLegend) で細胞を染色し、フローサイトメトリー (Cytoflex LX) で分析してCXCR4タンパク質の発現を観察し、分析ゲート (FlowJo) を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのAPCの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

40

【0416】

図15Bを参照すると、プロットしたデータは、標準的なdCas9リプレッサー対照および標準的なdCasMiniリプレッサー対照 (それぞれKRABを融合したもの) に相対的なCXCR4の活性化と、組換えエフェクターとの比較用の標準的なアクチベーター対照 (VP6

50

4およびVPR)を示している。各VE(非改変スクリーニングでヒットしたモジュレーター、n=95の個々の候補)は、CRISPRシステム(すなわち、dCasMiniまたはdCas9)とは無関係に相関した活性化を示している。ADP(組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター;本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される;n=48の個々の候補)は、元のVEに対して活性化が増強されており、VPR融合体と同程度の性能またはVPR融合体よりも優れた性能を示している。大きなドットは、改変していないEPIC-XV 1モジュレーターを示す。

【0417】

E. 内因性標的遺伝子の活性化

【0418】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA(sgCD2)が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの72時間後に、APC標識CD2抗体(BioLegend)で細胞を染色し、フローサイトメトリー(Cytoflex LX)で分析してCD2タンパク質の発現を観察し、分析ゲート(FlowJo)を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのAPCの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

【0419】

図16を参照すると、プロットしたデータは、組換え遺伝子エフェクターとの比較用の標準的なdCasMiniアクチベーター対照(p65、Rta、VP64、VPR)に相対的なCD2の活性化を示している。各VE(非改変スクリーニングでヒットしたモジュレーター、n=95の個々の候補)は、対照と同程度の活性化または対照よりも優れた活性化を示している。ADP(組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター;本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される;n=48の個々の候補)は、元のVEに対して活性化が増強されており、VPR融合体と同程度の性能またはVPR融合体よりも優れた性能を示している。大きなドットは、改変していないEPIC-XV 1モジュレーターを示す。

【0420】

F. 内因性標的遺伝子の活性化

【0421】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA(sgCD45)が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCas9発現プラスミドまたはdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの48時間後に、APC標識CD45抗体(BioLegend)で細胞を染色し、フローサイトメトリー(Cytoflex LX)で分析してCD45タンパク質の発現を観察し、分析ゲート

(FlowJo)を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのAPCの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

【0422】

図17を参照すると、プロットしたデータは、標準的なdCas9リプレッサー対照および標準的なdCasMiniリプレッサー対照（それぞれKRABを融合したもの）に相対的なCD45の活性化と、組換え遺伝子エフェクターとの比較用の標準的なアクチベーター対照（VP64およびVPR）を示している。各VE（非改変スクリーニングでヒットしたモジュレーター、n=95の個々の候補）は、CRISPRシステム（すなわち、dCasMiniまたはdCas9）とは無関係に相関した活性化を示している。ADP（組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター；本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される；n=48の個々の候補）は、元のVEに対して活性化が増強されており、VP64融合体と同程度の性能またはVP64融合体よりも優れた性能を示している。大きなドットは、改変していないEPIC-XV 1モジュレーターを示す。

10

【0423】

G. 異種標的遺伝子の活性化

【0424】

TRE3Gプロモーターで誘導されるGFP発現レポーターが安定に組み込まれたHEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA（sgTET）が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの48時間後に、フローサイトメトリー（Cytoflex LX）で細胞を分析することによりGFPの発現を観察し、分析ゲート（FlowJo）を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのGFPの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

20

30

【0425】

図18Aを参照すると、プロットしたデータは、vIRF2の予測された（ADPred）コアドメインに、その天然のゲノム配列またはGSリンカー配列が隣接したものを含むdCasMini-ADP（組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター；本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される）による相対的なGFPの活性化を示している。グラフに示した各名称は、コアドメインの上流または下流の隣接配列の長さに対応しており、隣接配列は、N末端またはC末端から4~22アミノ酸長の距離にある。グラフには切断型バリエーションも示しており、これらの切断型バリエーションでは、コンストラクトの全長を短縮するため、コアドメインの直後に終止コドン挿入している。活性化性能からは、コアドメインがC末端に近接するほど、すなわち、dCasMiniから遠位になるほど、活性化が強力になるという位置効果が示されている。

40

【0426】

H. 内因性標的遺伝子の活性化

【0427】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種し

50

た。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgIFNG) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの72時間後に、蛍光顕微鏡法 (EVOS FL) によって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認してから、細胞上清を回収して、ELISAによりIFN- γ タンパク質の発現を観察した。各モジュレーターのIFN- γ のタンパク質濃度を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

10

【0428】

図18Bを参照すると、プロットしたデータは、vIRF2の予測された (ADPred) コアドメインに、その天然のゲノム配列またはGSリンカー配列が隣接したものからなるdCasMini-ADP (組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター; 本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される) による相対的なIFNG (IFN- γ) の活性化を示している。グラフに示した各名称は、コアドメインの上流または下流の隣接配列の長さに対応しており、隣接配列は、N末端またはC末端から4~22アミノ酸長の距離にある。グラフには切断型バリエーションも示しており、これらの切断型バリエーションでは、コンストラクトの全長を短縮するため、コアドメインの直後に終止コドン挿入している。活性化性能からは、コアドメインがC末端に近接するほど、すなわち、dCasMiniから遠位になるほど、活性化が強力になるという位置効果が示されている。

20

【0429】

1. 異種標的遺伝子の活性化

【0430】

TRE3Gプロモーターで誘導されるGFP発現レポーターが安定に組み込まれたHEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgTET) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの48時間後に、フローサイトメトリー (Cytoflex LX) で細胞を分析することによりGFPの発現を観察し、分析ゲート (FlowJo) を用いて、生きたシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのGFPの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

30

40

【0431】

図19を参照すると、プロットしたデータは、水平線で示した対照アクチベーターに相対的な、dCasMini-ADP (組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター; 本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される) によるGFPの活性化を示している。最も強力な活性化は、予測されたコアドメインに天然配列が隣接したADPバリエーション、または予測されたコアドメインがタンデムにリピートしたADPバリエーション、もしくはグラフに示したその他のコアドメインがタンデムにリピートしたADPバリエーションによって達成された。

50

【0432】

J. 内因性標的遺伝子の活性化

【0433】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgIFNG) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの72時間後に、蛍光顕微鏡法 (EVOS FL) によって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認してから、細胞上清を回収して、ELISAによりIFN- γ タンパク質の発現を観察した。各モジュレーターのIFN- γ のタンパク質濃度を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

10

【0434】

図20を参照すると、プロットしたデータは、水平線で示した対照アクチベーターに相対的な、dCasMini-ADP (組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター；本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される) によるIFNGの活性化を示している。最も強力な活性化は、予測されたコアドメインに天然配列が隣接したADPバリエーション、または予測されたコアドメインがタンデムにリピートしたADPバリエーション、もしくはグラフに示したその他のコアドメインがタンデムにリピートしたADPバリエーションによって達成された。

20

【0435】

K. 内因性標的遺伝子の活性化

【0436】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNA (sgCXCR4) が投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。トランスフェクションの7日後に、APC標識CXCR4抗体 (BioLegend) で細胞を染色し、フローサイトメトリー (Cytoflex LX) で分析してCXCR4タンパク質の発現を観察し、分析ゲート (FlowJo) を用いて、生き残ったシングレットの二重トランスフェクト細胞を測定することによって、mCherryの蛍光とBFPの蛍光からモジュレータープラスミドとsgRNAプラスミドの発現をそれぞれ確認した。各モジュレーターのAPCの蛍光の幾何平均値を陰性対照に対して正規化して、陰性対照に対する倍率変化として報告した。

30

40

【0437】

図21を参照すると、プロットしたデータは、水平線で示した対照アクチベーターに相対的な、dCasMini-ADP (組換えモジュレーターバリエーションすなわち組換えエフェクター；本明細書において「組換えモジュレーターバリエーション」および「組換えエフェクター」は、同じ意味で使用される) によるCXCR4の活性化を示している。最も強力な活性化は、予測されたコアドメインに天然配列が隣接したADPバリエーション、または予測されたコアドメインがタンデムにリピートしたADPバリエーション、もしくはグラフに示したその他のコアドメインがタンデムにリピートしたADPバリエーションによって達成された。

50

【0438】

実施例5：異種遺伝子および内因性遺伝子を調節するための組換え遺伝子エフェクターの性能の平均値

【0439】

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの効果（例えば、遺伝子アクチベーターとしての効果）は、複数の遺伝子（例えば、本明細書に開示されたTRE3G-GFPなどの1つ以上の異種遺伝子、および本明細書に開示されたIFN- γ 、CXCR4、CD2、CD45などの1つ以上の内因性遺伝子を含む）の調節（例えば、活性化）における各組換え遺伝子エフェクターの性能の平均値を求め、対照遺伝子アクチベーター（例えば、VPR）と比較することによって示すことができる。

【0440】

野生型HEK293T細胞またはGFPレポーターHEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNAが投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。

【0441】

図22を参照すると、プロットしたデータは、グラフに示したADPモジュレーターバリエーションを用いて試験したすべての標的の活性化の平均値を示しており、標準的な対照による標的の活性化の平均値を、相対的性能の指標用の垂直線としてそれぞれ示している。グラフに示した各バリエーションの性能は、標準的な最小アクチベーターであるdCas9-p65を超えている。興味深いことに、対照アクチベータードメインであるp65およびRtaは、dCasMiniに融合した場合に、活性強度が増加するという性能の変化が見られたが、dCas9に融合した場合には、このような性能の変化は認められなかった。グラフにプロットした対照遺伝子エフェクター（例えば、VPR、Rta、VP64またはp65に連結したdCasMini）の数値を、以下の表5に示す。

【表4】

表 5	
dCas9-VPR	147.564
dCasMini-Rta	110.729
dCasMini-VPR	109.346
dCasMini-p65	70.404
dCasMini-VP64	55.323
dCas9-VP64	10.360
dCas9-Rta	4.637
dCas9-p65	1.360

【0442】

実施例6：内因性遺伝子を調節するための組換え遺伝子エフェクターの性能の平均値**【0443】**

本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターの効果（例えば、遺伝子アクチベーターとしての効果）は、複数の内因性遺伝子（例えば、本明細書に開示されたIFN- γ 、CXCR4、CD2、CD45などの1つ以上の内因性遺伝子）の調節（例えば、活性化）における各組換え遺伝子エフェクターの性能の平均値を求め、対照遺伝子アクチベーター（例えば、VPR）と比較することによって示すことができる。

【0444】

野生型HEK293T細胞を、20,000個/ウェルの細胞密度で96ウェルプレートに播種した。播種の16時間後に、試験対象の単一のモジュレーターコンストラクトが各ウェルに投入され、かつすべてのウェルに同じ標的sgRNAが投入されるようにアレイ化したフォーマットにおいて、各ウェルへのアプライ量をそれぞれ揃えたモジュレーター発現プラスミドとsgRNA発現プラスミドを細胞に同時にトランスフェクトした。各ウェルには、100ngのモジュレータープラスミドと、50ngのsgRNAプラスミドを入れ、3回の技術的反復で実験を行った。陰性対照として、モジュレーターを融合させていないdCasMini発現プラスミドを使用し、標的化sgRNAプラスミドまたは非標的化sgRNAプラスミドを同時にトランスフェクトした。

【0445】

図23を参照すると、プロットしたデータは、グラフに示したADPモジュレーターバリエーションを用いて試験したすべての標的の活性化の平均値を示しており、標準的な対照による標的の活性化の平均値を、相対的性能の指標用の垂直線としてそれぞれ示している。グラフに示した各バリエーションの性能は、標準的な最小アクチベーターであるdCas9-p65を超えている。興味深いことに、対照アクチベータードメインであるp65およびRtaは、dCasMiniに融合した場合に、活性強度が増加するという性能の変化が見られたが、dCas9に融合した場合には、このような性能の変化は認められなかった。上位3つの新規モジュレーターは、最も強力な標準モジュレーター（VPR）よりも優れた性能を示している。グラフにプロットした対照遺伝子エフェクター（例えば、VPR、Rta、VP64またはp65に連結したdCasMini）の数値を、以下の表6に示す。

【表5】

表 6	
dCasMini-VPR	47.854
dCas9-VPR	22.286
dCasMini-Rta	6.207
dCasMini-VP64	4.735
dCas9-VP64	2.913
dCas9-Rta	2.684
dCas9-p65	1.494
dCasMini-p65	1.293

【0446】

実施例7：組換え遺伝子エフェクターによる永続的かつ持続的な遺伝子活性化および遺伝子抑制の誘導

【0447】

例えば、所望の細胞効果を誘導するために、遺伝子発現プロファイルを長期的に制御する必要がある場合、永続的かつ持続的な遺伝子調節（例えば、耐久性のある遺伝子調節）は、一過性調節よりも有利な場合がある。

【0448】

図24～30に示すように、本明細書に記載の組換えモジュレーターは、様々な標的遺伝子の永続的かつ持続的な調節（例えば、遺伝子の活性化または遺伝子の抑制）を示した。

【0449】

図24および図25を参照すると、プロットしたデータは、組換え遺伝子アクチベーター（XV1.32、XV1.48、XV1.1）、スクリーニングされたアクチベーター（XV.8、XV.3）、スクリーニングされた遺伝子リプレッサー（XV.55、XV.40、XV.71、XV.22、XV.91）、標準的な対照リプレッサー（KRAB）、または標準的な対照アクチベーター（VP64、VPR）をトランスフェクトした3日後または7日後におけるCXCR4の発現の倍率変化を示している。図26は、本明細書に開示された組換え遺伝子エフェクターが、対照遺伝子アクチベーター（例えば、VPRやVP64）と比較して、複数の遺伝子（例えば、本明細書に開示されたTRE3G-GFPやESR-GFPなどの1つ以上の異種遺伝子、および本明細書に開示されたIFN- γ 、CD2、CD45などの1つ以上の内因性遺伝子）の調節に効果を発揮することを示している。

【0450】

図27および図28を参照すると、プロットしたデータは、トランスフェクションの28日後または40日後に、組換え遺伝子エフェクター（例えば、XV1.1、XV1.4、XV1.6、XV1.2、XV1.47などの組換え遺伝子アクチベーター）によって、永続的かつ持続可能な遺伝子の活性化（例えば、本明細書に開示されたCXCR4の活性化）が示されたことを示している。図29を参照すると、標的遺伝子の発現（CXCR4）に対する組換え遺伝子アクチベーター（XV1.1、XV1.48）の効果は、低分子阻害薬であるJQ1またはGNE049で処理することによって、少なくとも部分的に抑制された。JQ1またはGNE049で処理することによって、組換え遺伝子エフェクター（例えば、XV1.1）において観察された活性化が抑制されたが、その他の組換え遺伝子エフェクターの一部（例えば、XV1.48）や、対照遺伝子アクチベーター（p65、Rta、VP64およびVPR）では、活性化の抑制は認められなかった。

【0451】

図30を参照すると、プロットしたデータは、トランスフェクションの3日後、8日後、15日後、22日後、29日後および44日後に、組換え遺伝子エフェクター（例えば、組換え遺伝子リプレッサー、例えば、組換えエフェクター-v1や組換えエフェクター-v2）または対照リプレッサー（KRABおよびKAL）による永続的かつ持続可能な遺伝子抑制が示されたことを示している。

【0452】

図31～33に示すように、本明細書に記載の組換えエフェクターは、様々な程度の遺伝子活性化と耐久性プロファイルを示している。図31を参照すると、プロットしたデータは、（例えば、トランスフェクションの3日後における）組換え遺伝子エフェクター（例えば、遺伝子アクチベーター）または対照アクチベーター（例えば、P300、p65、Rta、VP64およびVPR）によるCD45、IFNGおよびCXCR4の活性化の平均値を示している。図32を参照すると、プロットしたデータは、トランスフェクションの9～18日後における組換え遺伝子エフェクター（例えば、遺伝子アクチベーター）または対照アクチベーターによるCD45、IFNG、CXCR4およびCD81の持続的な遺伝子活性化（例えば、耐久性のある活性化）を示している。図33を参照すると、プロットしたデータは、初期の時点（3日目）または後期の時点（9～18日目）における組換え遺伝子エフェクターまたは対照アクチベーターによるCD45、IFNG、CXCR4およびCD81の活性化の中央値を示している。

【0453】

図35を参照すると、プロットしたデータは、トランスフェクションの9日後、12日後または18日後における組換え遺伝子エフェクター（例えば、CC.5やXV 1.2）または対照アクチベーター（例えば、VPR、VP64、Rta、p65、P300）によるCD45の発現量を示しており、この結果から、組換え遺伝子エフェクターによる永続的かつ持続可能な遺伝子活性化が確認された。

【0454】

図36および図37を参照すると、様々な組換え遺伝子エフェクターのうち、一部は高い効力（例えば、活性化）を示したものの、耐久性が低く（例えば、永続性が低く）、別の一部は、高い効力と高い耐久性の両方を示した。このデータから、常にではないものの、初期効力と耐久性の間に相関性が見られる場合があることが確認できた。図36は、トランスフェクションの12～18日後に、堅牢性（複数の標的遺伝子、すなわち、CD45、IFN- γ 、CXCR4およびCD81に対する性能の平均値）と効力（標的ごとの活性化倍率）を比較することによって求めた組換え遺伝子エフェクターによる活性化の耐久性の平均値を示している。最も性能が高いモジュレーターとして、CC.5、XV1.2およびXV.16が見出された。図37は、トランスフェクションの3日後に、堅牢性（複数の標的遺伝子、すなわち、CD45、IFN- γ 、CXCR4およびCD81に対する性能の平均値）と効力（標的ごとの活性化倍率）を測定することによって求めた組換え遺伝子エフェクターによる活性化の堅牢性と効力を示している。最も性能が高いモジュレーターとして、CC.1、CC.4、CC.5、XV1.32およびXV1.2が見出された。

【0455】

図38～43を参照すると、プロットしたデータは、本明細書に記載のシステムを一過性に送達することによって、最長でトランスフェクションの18日後まで、組換え遺伝子エフェクター（例えば、CC.5、XV1.6、XV1.2、CC.19、CC.2、CC.18など）により、標的遺伝子（例えば、CD45、IFN γ 、CXCR4およびCD81）の永続的かつ持続的な活性化が誘導されたことを示している。この結果は、本明細書に記載のシステムにおいて、組換えモジュレーター（mCherry）およびsgRNAプラスミド（BFP）の発現による蛍光が少なくとも2分の1に低下した後でも、標的遺伝子の活性化が継続したことによって示された（図38～41）。

【0456】

図44A～Cを参照すると、プロットしたデータから、組換え遺伝子エフェクターによるCD45およびIFN γ の永続的かつ持続的な遺伝子活性化がさらに実証された。本明細書において先に示したように、組換え遺伝子エフェクターのうちの一部は、対照アクチベーター（例えば、VPRやVP64）よりも高い効力と高い耐久性を有している。しかし、組換え遺伝子エフェクターのうちの別の一部は、異なる遺伝子を標的とした場合に、その標的遺伝子のベースラインの発現量が同程度であっても、効力と耐久性が様々に変動することが示された。この結果は、複数の標的に対して組換え遺伝子エフェクターをスクリーニングすることが重要であることを示している。

【0457】

実施例8：組換え遺伝子エフェクターの構造解析

【0458】

図45～48は、Evolutionary Scale Modeling (ESMfold) 構造解析を使用して予測した様々な組換え遺伝子エフェクターの構造を示す。

【0459】

図45は、トランスフェクションの3日後にCD45の高活性化を示したCC.2、CC.4およびCC.5の予測された構造を示す。CC.2、CC.4およびCC.5のコア（図45に示す）は、VIRF2コアドメイン（LDDCLPMVDHIEGCLLDLLSDVGQELPDLDL（配列番号1））を共有しており、これらのコアは、Armstrongによる平均二乗偏差（RMSD）が1未満でアライメントした。

【0460】

図46は、CC.2にアライメントしたXV1.48の予測された構造を示す。XV1.48は、C

C.2～CC.5とは異なる構造の三重コア配列であり、安定な三重らせん構造を形成し、トランスフェクションの3日後に高いCD45の活性化を示した。オーバーラップ領域（図46に示す）は、予測されたvIRF2コアドメインを含む領域に相当し、CC.2～CC.5とよくアライメントする。図46において、球体と棒で示した残基は、酸性残基に相当する。

【0461】

図47は、CC.32の予測された構造を示す。CC.32は、安定であり、二重コアを持ち、逆平行の変異構造を有しているが、トランスフェクションの3日後のCD45の活性化は低かった。変異領域を有するにもかかわらず、コアを含む複数の配列とよくアライメントし、Armstrongによる平均二乗偏差（RMSD）は1未満である。コア領域（例えば、vIRF2コアドメイン）にC4残基、L5残基、M7残基およびL19残基を保持することが極めて重要であることが判明した。

【0462】

図48は、ESMfoldにより予測された、XV1.32に連結したdCasタンパク質の構造を示す。

【0463】

実施例9：組換え遺伝子エフェクターのスクリーニング

【0464】

「protr」パッケージに含まれるParSeqSimを使用して、ウイルスのタイル（341）およびヒトのタイル（219）からそれぞれ得られた活性化ヒットのall-by-all配列相同性マップを作成した。配列レベルでの類似性を比較することによって、活性化モチーフを同定した。DECIPHERパッケージ（<http://www2.decipher.codes/>）を使用して、これらの大型の相同マップから、配列アラインメントを可視化した。

【0465】

図49および図50を参照すると、ヒト（H）およびウイルス（V）のスクリーニングにより同定された複数の85aaアクチベータータイルの配列相同性アラインメントによって、同じ遺伝子（または同じ遺伝子ファミリー）に由来する多数のヒットが、それらのペプチド配列において有意にオーバーラップしていることが判明した。オーバーラップ配列を有する複数の独立したタイルは、いずれも活性化スクリーニングのヒットとして見出されたことから、活性化ドメインが、オーバーラップしたペプチド配列内に存在することが示唆された。図49は、（NHSL1、E2F5およびARNTL2からそれぞれ得られた）オーバーラップしたヒトタイルの例を示し、図50は、様々なウイルス血清型（例えば、E1AやVP16）において同じ遺伝子ファミリーに由来するオーバーラップしたウイルスタイルの例を示す。

【0466】

配列のみに基づいて、どの85aaペプチドタイルがアクチベーターであるのかを予測するように正則化ロジスティック回帰モデル（ElasticNet）を訓練した（OneHotエンコーディングを使用してペプチド配列を示した）。次に、20種類のアミノ酸に対して抽出した特徴量重要度から、どの種類の残基からアクチベータータイルを予測可能であるのかを同定することができる。さらに、バイオインフォマティクスパッケージであるDagLogoを使用して、（ヒト由来とウイルス由来を区別した）アクチベーターヒットから、ペプチドレベルでのモチーフエンリッチメントを同定することができ、特性（すなわち電荷）の違いに応じて色分けすることができる。

【0467】

図51～53を参照すると、機械学習に基づく方法によって、酸性残基（D、E）が活性化タイルを最も良好に予測でき、これに対して、塩基性残基（R、H、K）は、活性化能を欠失するタイルを予測できたことが分かった。別のバイオインフォマティクスエンリッチメント法からは、ウイルスの活性化タイルは、酸性残基に特異的に濃縮されており、これに対して、ヒトの活性化タイルは、塩基性残基が少なかったことが分かった。

【0468】

図54および図55を参照すると、ESMFoldを使用して、VPRの予測された三次元折り

10

20

30

40

50

畳み構造（図54）と、超コンパクトなvIRF2タイルのうちの1つであるXV1.1（図55、例えば、組換え遺伝子エフェクター）を可視化した。図55に示すように、コア領域は、活性化を担うと予測された32アミノ酸長のコアドメインを示している。

【0469】

図56を参照すると、ボルケーノプロットは、組換え遺伝子エフェクターのフォローアップスクリーニングの結果を示し、最小コアドメインを含む組換え遺伝子エフェクターによる強力な活性化が確認された。

【0470】

図57および図58に示すように、ESMFoldを使用して、いくつかの代表的な組換えバリエーションの例（例えば、XV1.32およびXV1.33）の予測された三次元折り畳み構造を可視化した。図87に示すように、組換え遺伝子エフェクターは、vIRF2コアドメイン配列を含んでいた。図58は、コイルドコイルバリエーションの「バレル」を図示したものであり、2つの α ヘリックスが互いに近接しており、それらの外側に酸性残基が配置されていることが示されている。

【0471】

実施例10：組換え遺伝子エフェクターの効力および耐久性

【0472】

Mirus社製X2試薬を使用して、グラフに示したヒト遺伝子を標的とするsgRNAを発現するプラスミドと、dCasタンパク質-モジュレーター（例えば、組換え遺伝子エフェクター）を発現するプラスミドを、野生型HEK293T細胞に同時に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの3日後に、細胞を処理して、細胞表面タンパク質（CD45、CXCR4、CD2、CD71、CD81）（Biolegend）を検出し、フローサイトメトリー（CytoFlex LX）で分析した。細胞上清中のIFNGの分泌はELISAアッセイ（BioLegend）で測定した。

【0473】

図59～60を参照すると、超コンパクト型の組換えvIRF2バリエーション（例えば、組換え遺伝子エフェクター）は、複数の標的遺伝子（例えば、IFNG、CD56、CXCR4、CX2、CX71およびCD81）の活性化において、標準的なエフェクター（例えば、VPR、VP64、Rta、p65またはp300）と同程度の効力またはより強力な効力を示し、ハイスループットスクリーニングにおいて見出された元の配列よりも向上した効力を示した。vIRF2バリエーション（例えば、組換え遺伝子エフェクター）のサブセットは、既に非常に高発現されていた遺伝子であるCD71およびCD81の発現をさらに増加させることができたが、標準的なエフェクターでは、このような発現のさらなる増加は認められなかった。

【0474】

例示的な組換え遺伝子エフェクターまたは標準的なエフェクター（例えば、VPR）による活性化を複数の時点で測定した。Mirus社製X2試薬を使用して、グラフに示したヒト遺伝子を標的とするsgRNAを発現するプラスミドと、dCasタンパク質-モジュレーター（例えば、組換え遺伝子エフェクターまたはVPR）を発現するプラスミドを、野生型HEK293T細胞に同時に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの3～18日後に、細胞を処理して、細胞表面タンパク質（CD45、CXCR4、CD81）（Biolegend）を検出し、フローサイトメトリー（CytoFlex LX）で分析した。細胞上清中のIFNGの分泌はELISAアッセイ（BioLegend）で測定した。CXCR4のフローサイトメトリー実験は28日後まで行った。折れ線グラフは、各グラフに示した各遺伝子における単一のvIRF2バリエーション（例えば、組換え遺伝子エフェクター）の経時的な性能を示し、ドットプロット（下図）は、標準的なエフェクターに対して相対的な一連のバリエーションの性能を示す。

【0475】

図61～68を参照すると、超コンパクト型の組換えvIRF2バリエーション（例えば、CC.18、CC.19、XV1.1またはXV1.2）は、複数の標的遺伝子（例えば、CD45、IFN γ 、CXCR4およびCD81）の活性化において、初期の時点で、標準的なエフェクターと同程度

10

20

30

40

50

の効力またはより強力な効力を示し、vIRF2バリエーション（例えば、組換え遺伝子エフェクター）の各サブセットも、標準的なエフェクター（例えば、p300、p65、VPR、VP64、Rta）よりも長期間にわたって活性化を持続的に維持することができた（例えば、永続的に活性化することができた）。

【0476】

mRNAの測定は、より高感度なアッセイであり、後期の時点での活発な転写をより示唆するものであることから、特に後期の時点でのフローサイトメトリー／ELISAに基づくタンパク質測定の検証として重要である場合がある。

【0477】

図69および図70は、CXCR4およびCD45のmRNAレベルの測定を示す。Mirus社製のX2試薬を使用して、CXCR4標的sgRNAまたはCD45標的sgRNAを発現するプラスミドと、dCasタンパク質－モジュレーターを発現するプラスミドを、野生型HEK293T細胞に同時に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの27日後または40日後に、One-Step Cells-to-Ctアッセイ（サーモフィッシャー）を用いて細胞を処理して、RT-qPCRによりmRNAを定量した。

【0478】

図69および図70を参照すると、dCasタンパク質－vIRF2融合タンパク質（例えば、組換え遺伝子エフェクターに連結されたdCasタンパク質）は、VPRやその他の標準的なエフェクター（例えば、VPR、p65、Rta）と比較して、後期の時点で、標的であるCD45およびCXCR4のmRNAの活性化を高いレベルで維持した。

【0479】

実施例11：持続的活性化のエピジェネティック機構

【0480】

これまでに詳しい特性評価がなされている薬理的阻害剤として、エピジェネティック機構を介した様々な細胞内酵素に対する薬理的阻害剤を投与した後、モジュレーター依存性活性化に対するこれらの薬剤の効果を測定することによって、モジュレーターが標的遺伝子の発現に影響を与える際のエピジェネティック機構を分析した。BRD2/4などのCBP/P300関連BETプロモドメインを阻害する市販の3種の薬剤を使用した。BETプロモドメイン含有タンパク質は、H3K27Acなどの、活性化に関連するヒストンマークの読み取りを担っている可能性があることから、図71に示すように、dCas－モジュレーター（A1）を一過性に送達した後の連続的な有糸細胞分裂において、転写活性化の伝播に重要な細胞必須因子（エピジェネティック「メモリー」）だと推定される。図71は、新規なモジュレーター（例えば、組換え遺伝子エフェクター（A1））による活性化が、CBP/P300関連BET/BRDプロモドメインに依存している可能性を示し、有糸細胞分裂を介した活性化メモリーの伝播にH3K27Acが関与していることを示唆している。

【0481】

Mirus社製のX2試薬を使用して、CD45標的sgRNA発現プラスミドと、dCasタンパク質－モジュレーター発現プラスミドを、野生型HEK293T細胞に同時に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの5～9日後に、JQ1、GNE049またはSGC-CBP30（Selleck Chem）で細胞を処理した。トランスフェクションの9日後に、細胞を処理して、CD45-APC抗体（Biolegend）でCD45細胞表面タンパク質を検出し、フローサイトメトリー（CytoFlex LX）で分析した。

【0482】

図72および図73を参照すると、組換え遺伝子エフェクター（例えば、XV_1.2）によるCD45の活性化は、トランスフェクション後の少なくとも9日間にわたって維持されていた。標的遺伝子（例えば、CD45）の永続的かつ持続的な活性化を示した細胞の割合は、対照としてのその他の標準的なモジュレーター（例えば、VPRやp300）をトランスフェクトした場合と比較して、組換え遺伝子エフェクター（例えば、XV1.2）をトランスフェクトした細胞の方が高かった。

【0483】

10

20

30

40

50

図74を参照すると、vIRF2コアドメインを含む組換え遺伝子エフェクター（例えば、XV1.2やXV1.6）で誘導したCD45の活性化は、CBP/P300関連BETプロモドメイン阻害剤（例えば、JQ1、GNE049、SGC-CBP30）に暴露させると大幅に低下した。一方、VPRで誘導した条件に対して同じ阻害剤を使用したところ、観察されたCD45の活性化に対する影響は少なかった。この結果は、vIRF2コアドメインを含む組換え遺伝子エフェクター（例えば、XV1.2やXV1.6）で誘導したCD45の活性化が、CBP/P300関連BETプロモドメインの機能に依存するが、VPRではこのような依存は見られないという仮説との一貫性が認められた。

【0484】

実施例12：組換え遺伝子エフェクターによる有糸分裂耐久性の遺伝子活性化

10

【0485】

Casモジュレーター／sgRNAシステムを用いたCD45の活性化において、S期の細胞（例えば、分裂中の細胞）の標識に使用することができるパルスチェイスアッセイにより、モジュレーターに依存した細胞周期率の違いを分析した。

【0486】

Mirus社製X2試薬を使用して、CD45標的sgRNA発現プラスミドと、dCas-モジュレーター（例えば、遺伝子エフェクター）発現プラスミドを、野生型HEK293T細胞に同時に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションの8日後に、1μMの5-エチニル-2'-デオキシウリジン（EdU）を細胞に1時間パルスしてS期の細胞を標識し、PBSで洗浄し、新鮮なDMEM/FBS培地に交換した。トランスフェクションの9日後に、細胞を処理して、CD45-APC抗体（Biolegend）でCD45細胞表面タンパク質を検出し、クリックケミストリーに基づくAlexaFluor-488アッセイを使用してEdUを検出し、フローサイトメトリーで分析した。

20

【0487】

図75を参照すると、モジュレーター条件間で細胞増殖率に目立った違いは観察されなかった。さらに、細胞分裂率と観察されたCD45の発現を比較した単回帰分析を行ったところ、観察されたCD45活性化に対する細胞増殖率の有意な影響は示されなかった。これらの結果から、観察されたCD45活性化は、細胞分裂を遅延させるアーチファクトではないことが示唆され、後期の時点で観察されたCD45活性化の耐久性が、エピジェネティックメモリーによるものであり、複数回の有糸分裂を介して伝播されたという知見（例えば、有糸分裂耐久性のある遺伝子活性化）を支持するものであった。

30

【0488】

本発明の様々な態様は、個別に、集合的に、または互いに組み合わせて使用してもよいと解釈される。本明細書に記載の本発明の様々な態様は、本明細書に開示された特定の用途であれば、いずれに適用してもよい。本明細書において、本開示の組成物に関する節において開示されたものの組成は、本明細書に開示された使用方法や製造方法などの方法に関する節において利用してもよく、これとは逆に、本開示の方法に関する節において開示されたものの組成を、本開示の組成物に利用してもよい。

【0489】

本明細書において、本発明の好ましい実施形態を示し、それについて説明したが、そのような実施形態は一例として提供されているにすぎないことは当業者には明らかである。本発明は、本明細書に提供された具体例に限定されない。本発明は、前述の詳細な説明を参照して説明したが、本明細書に記載の実施形態の説明および例示は、これらに限定されることを意図するものではない。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、様々なバリエーション、変更および置換を行うことができる。さらに、本発明のあらゆる態様は、本明細書に記載の特定の説明、構成または相対的な割合に限定されず、これらは、様々な条件および変数に左右される。本明細書に記載の本発明の実施形態の様々な別の態様を、本発明の実施に採用してもよい。したがって、本発明は、このような別の態様、改良、バリエーションまたは等価物も包含するものである。以下の請求項は、本発明の範囲を定義するものであり、これらの請求項およびそれらの等価物の範囲内の方法および構造も包

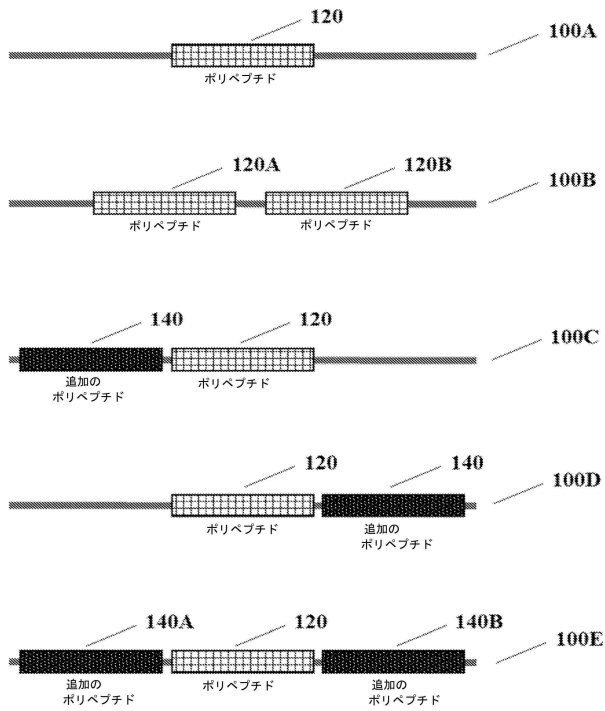
40

50

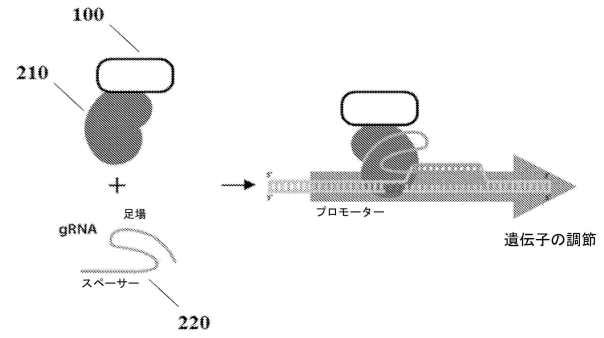
含まれる。

【図面】

【図 1】



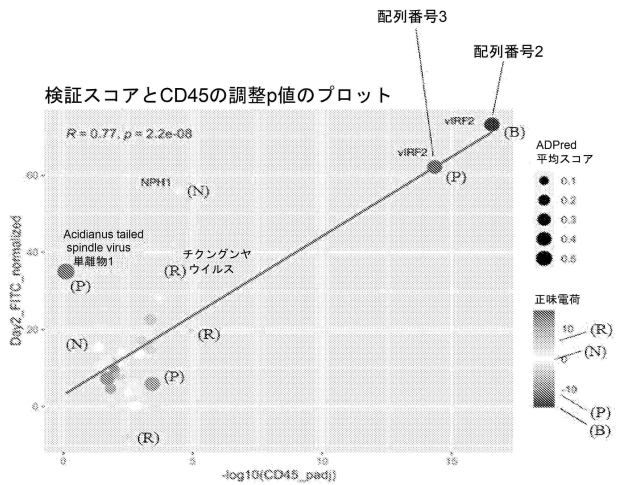
【図 2】



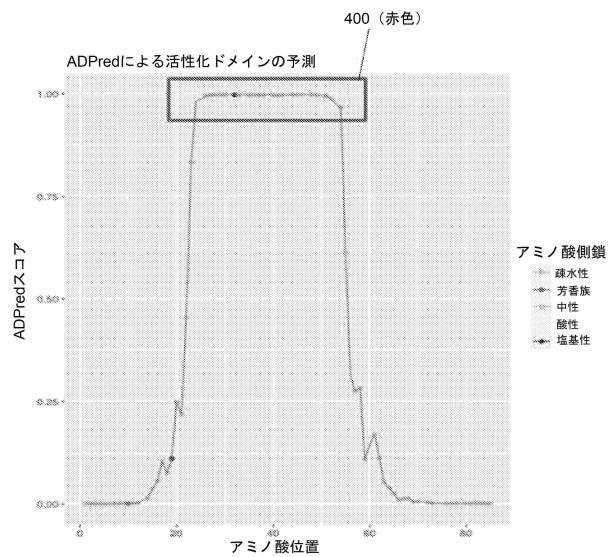
10

20

【図 3】



【図 4】

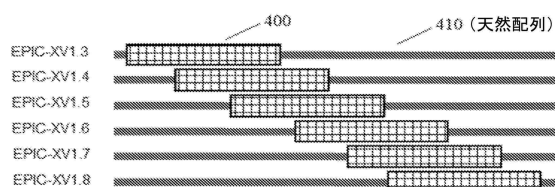


30

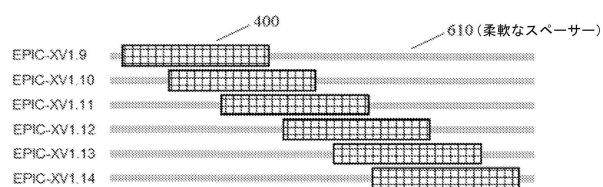
40

50

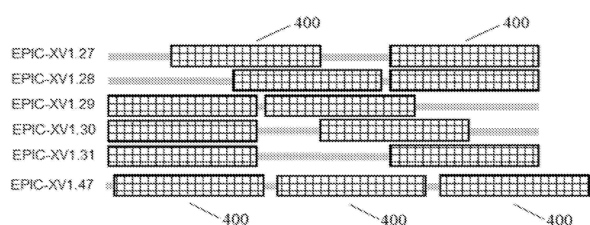
【圖 5】



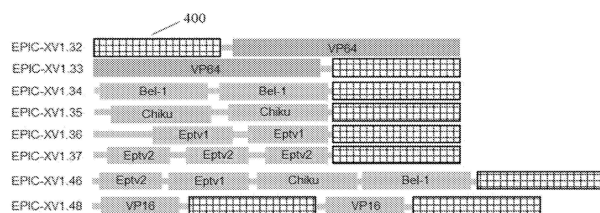
【 図 6 】



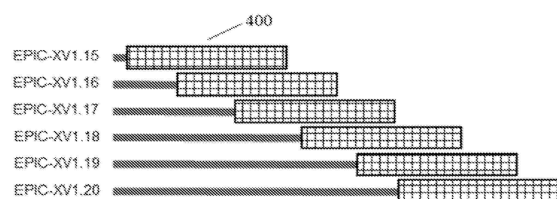
【圖 7】



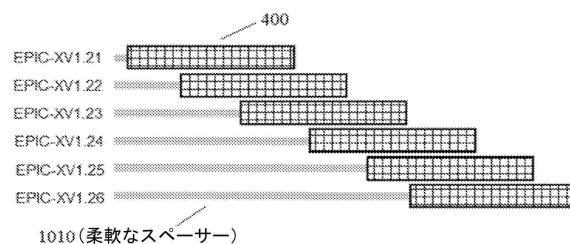
【圖 8】



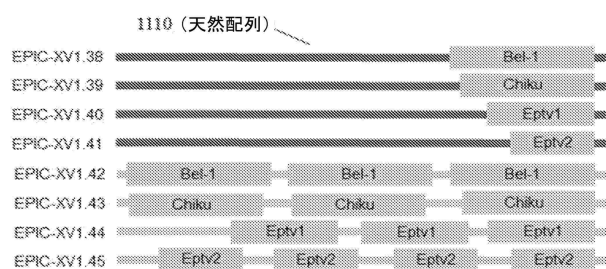
【圖 9】



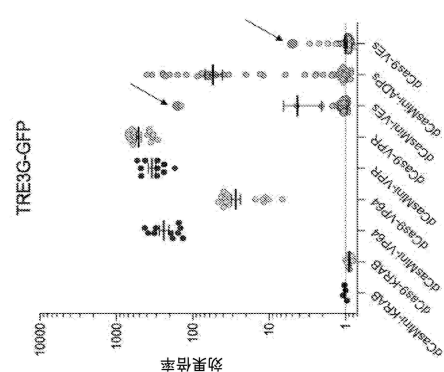
【図 10】



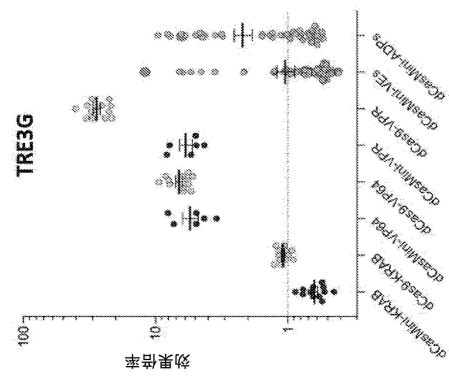
【図 1 1】



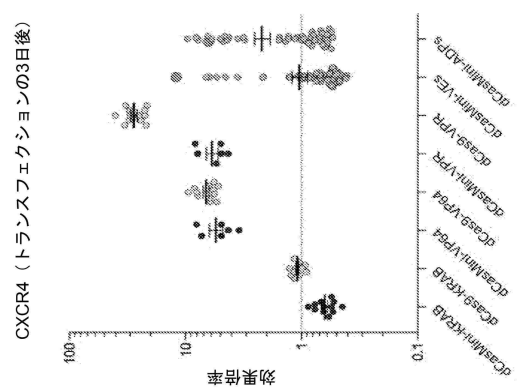
【圖 12】



【圖 14】

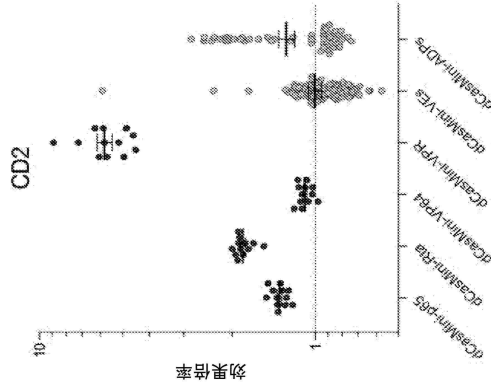


【図 15 B】

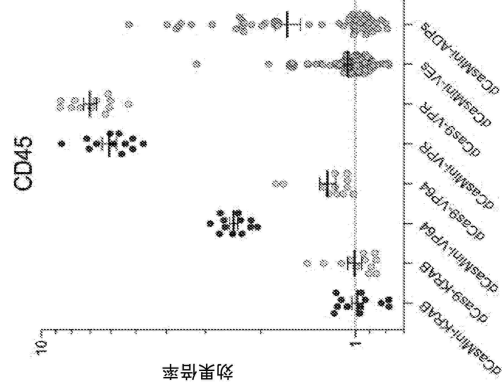


CXCR4 (トランスフェクションの3日後)

【図 16】



【図 17】



【図 18 A - B】

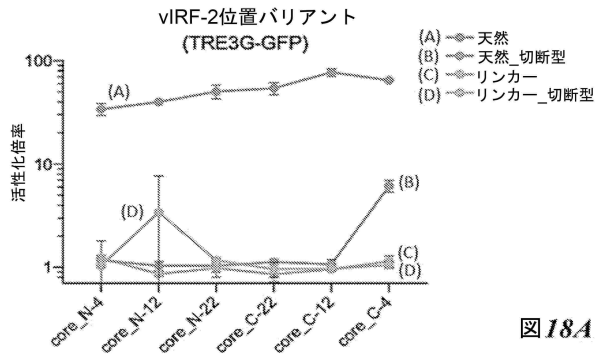


図 18A

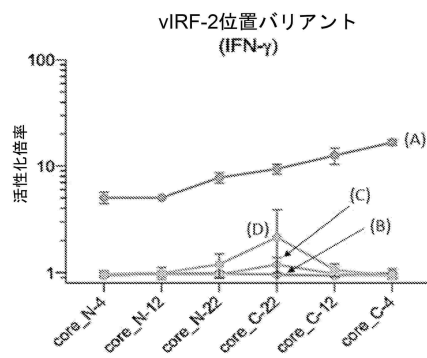
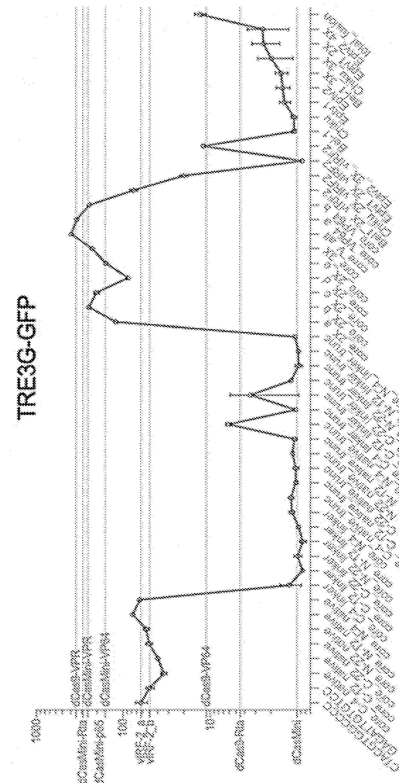


図 18B

【図 19】



10

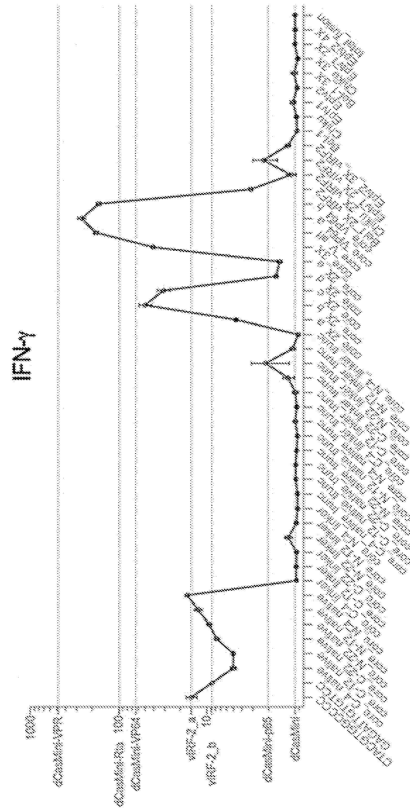
20

30

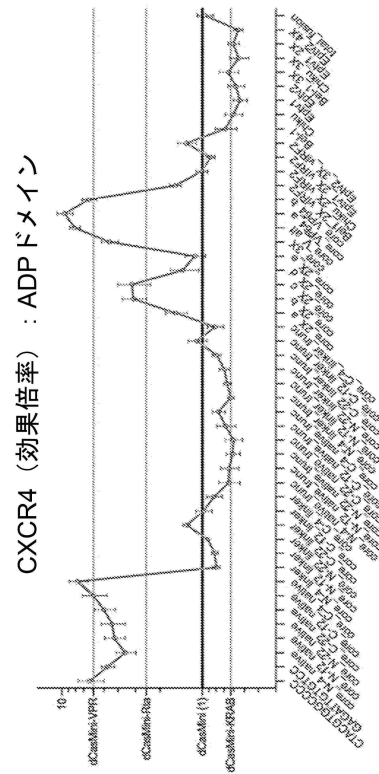
40

50

【図 2 0】



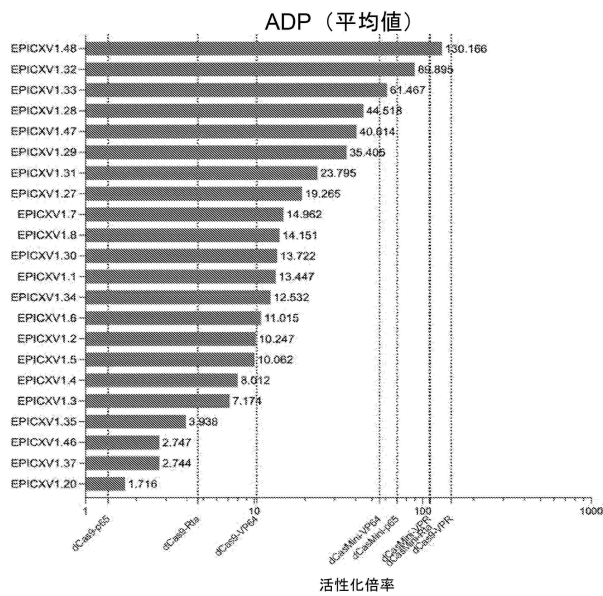
【図 2 1】



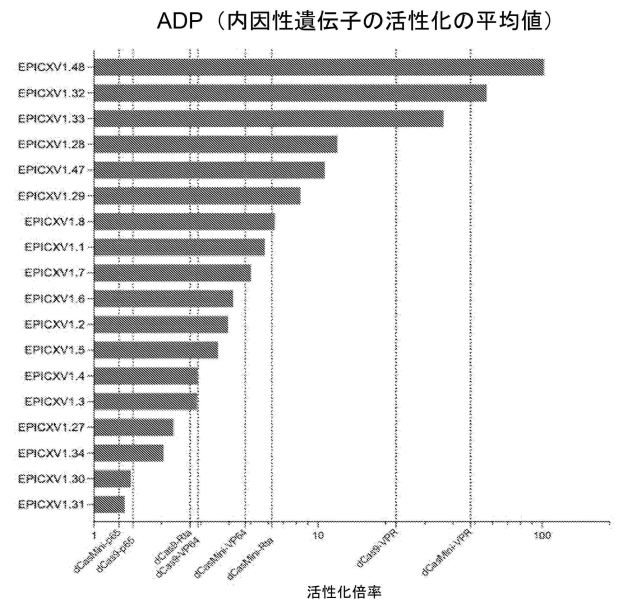
10

20

【図 2 2】



【図 2 3】

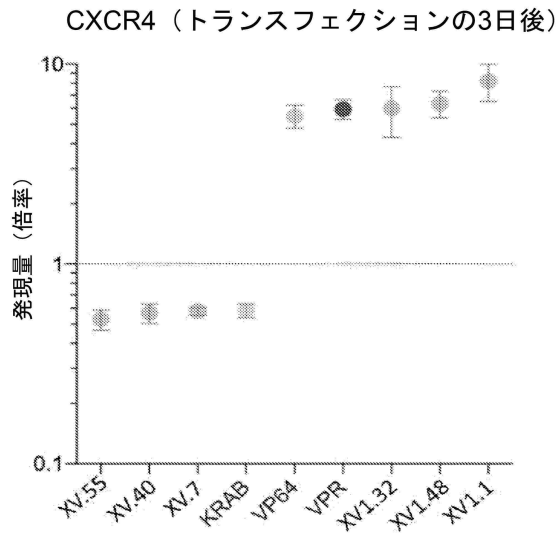


30

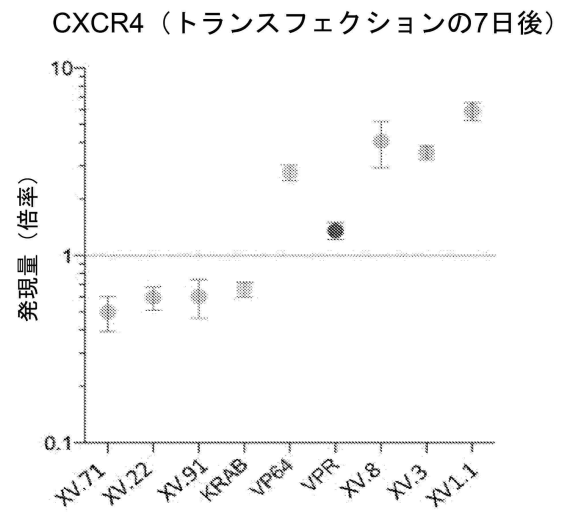
40

50

【図 2 4】



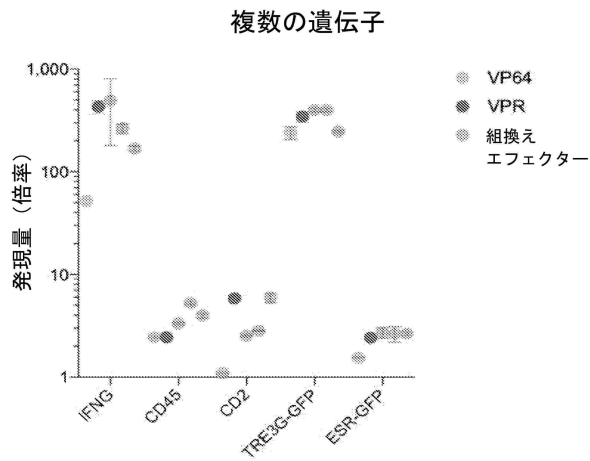
【図 2 5】



10

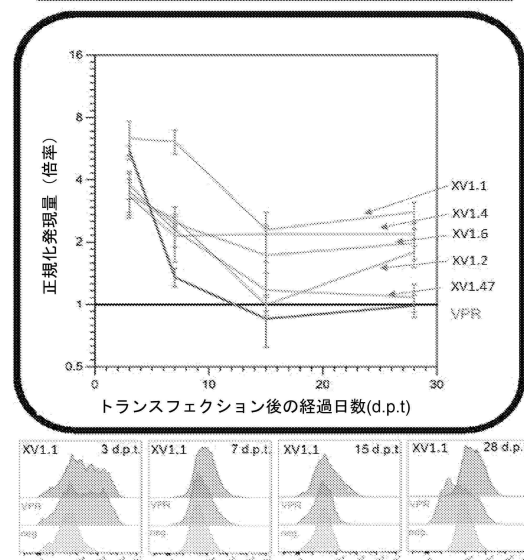
20

【図 2 6】



【図 2 7】

CXCR4(フローサイトメトリー) トランスフェクションの3~28日後



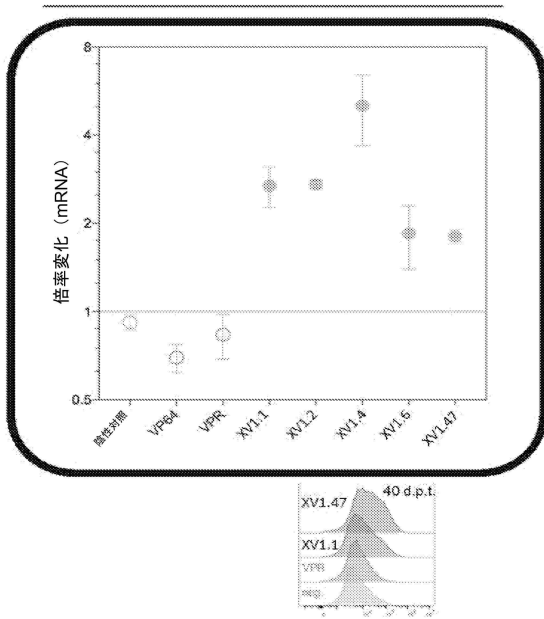
30

40

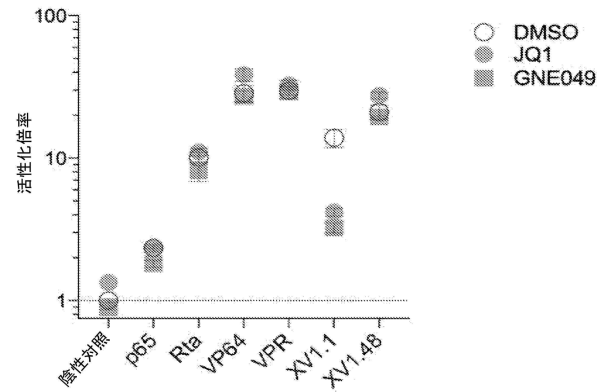
50

【図 28】

CXCR4 (mRNA) トランスフェクションの40日後



【図 29】

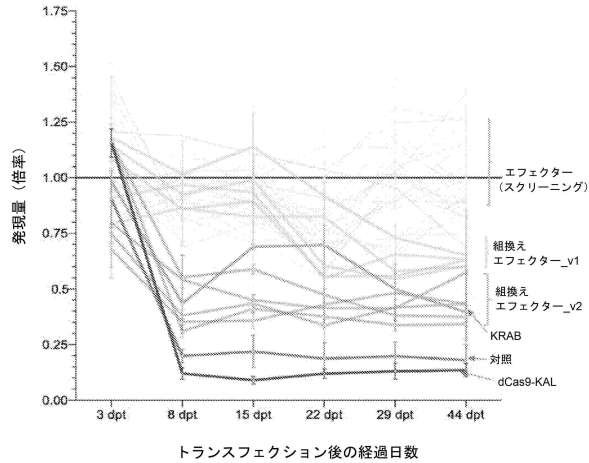
CXCR4の活性化に対する
薬剤の効果 (36時間)

10

20

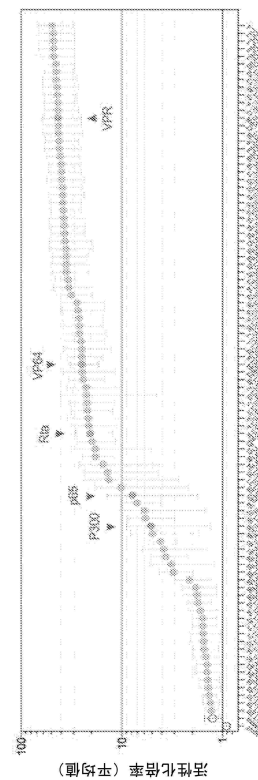
【図 30】

永続的な抑制



【図 31】

最大活性化(トランスフェクションの3日後): CD45、IFNG、CXCR4

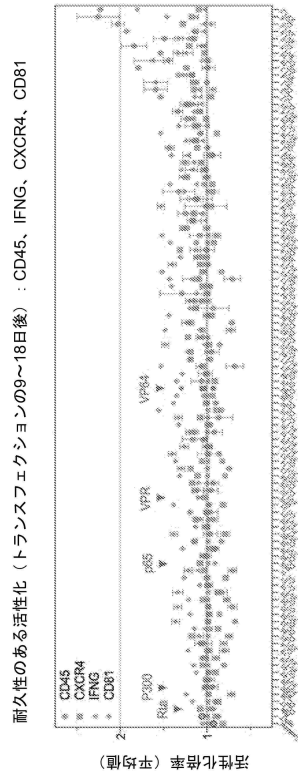


30

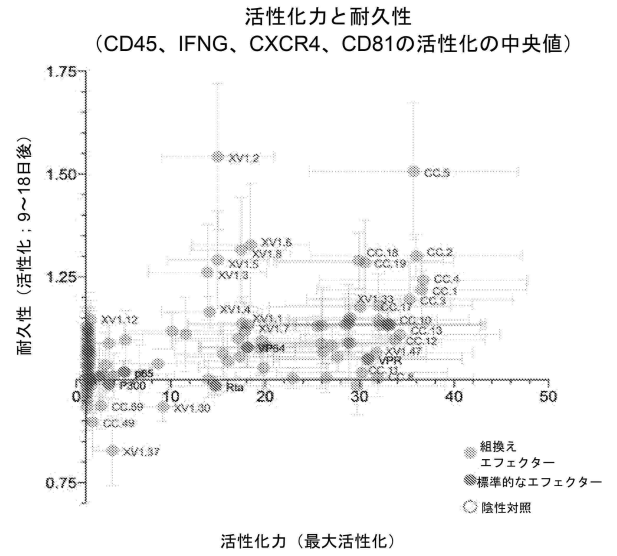
40

50

【図 3 2】



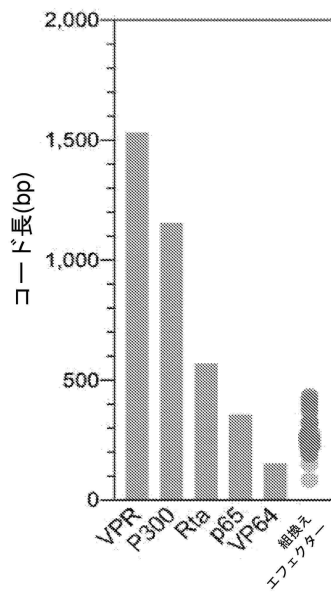
【図 3 3】



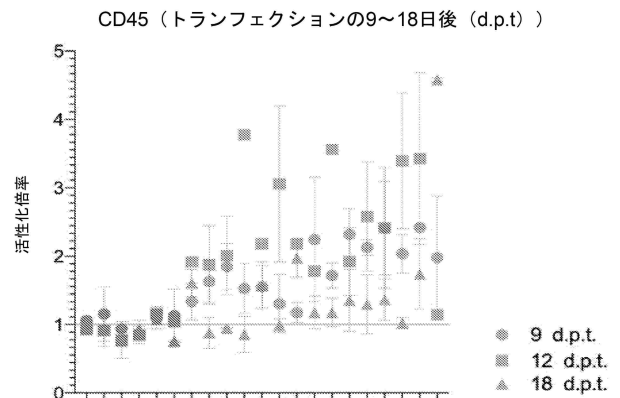
10

20

【図 3 4】



【図 3 5】

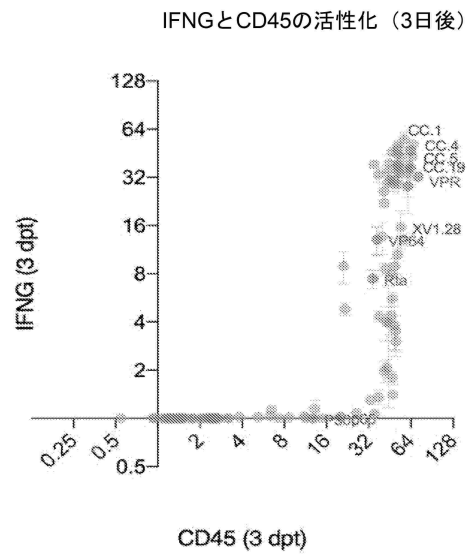


30

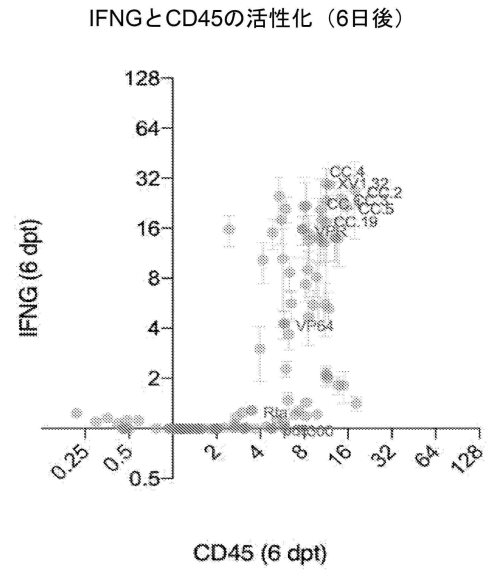
40

50

【図 4 4 A】



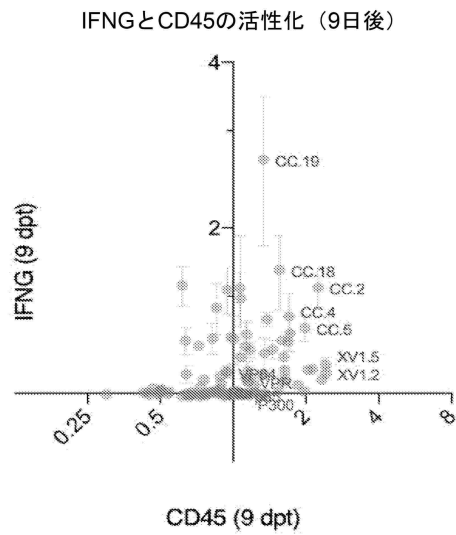
【図 4 4 B】



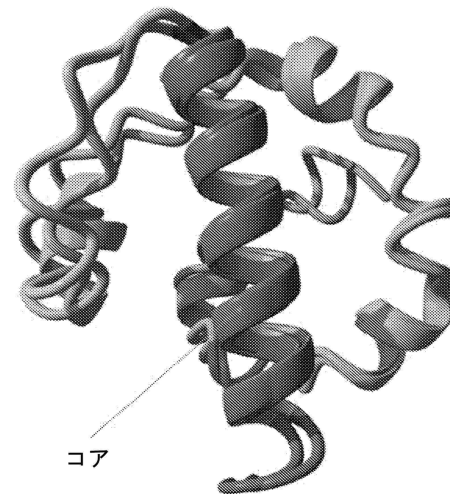
10

20

【図 4 4 C】



【図 4 5】

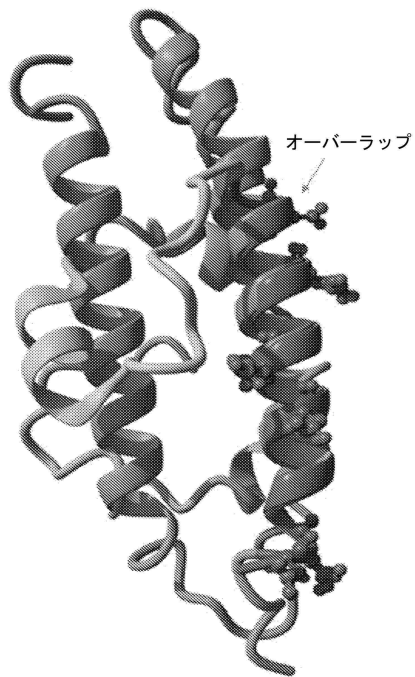


30

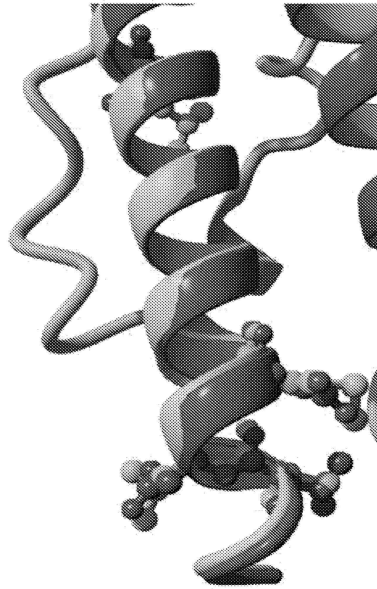
40

50

【図 4 6】



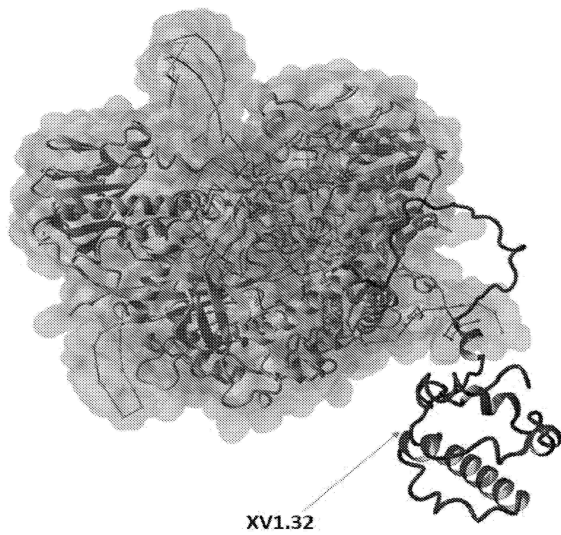
【図 4 7】



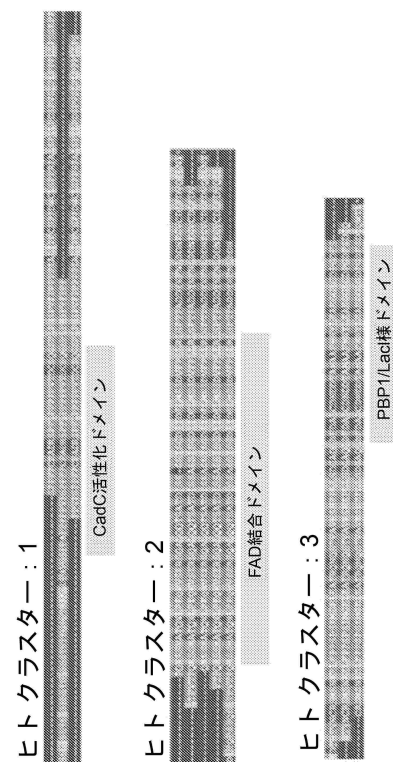
10

20

【図 4 8】



【図 4 9】

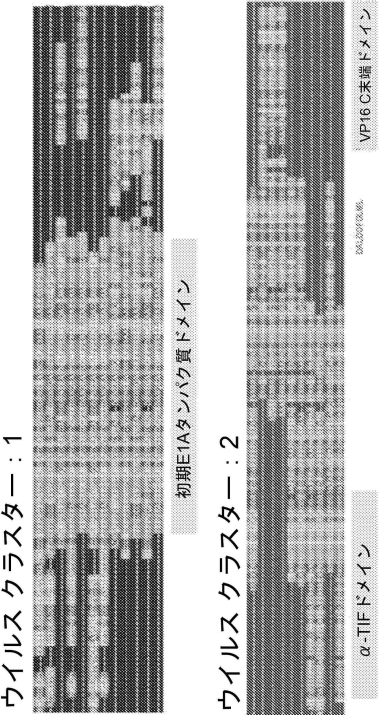


30

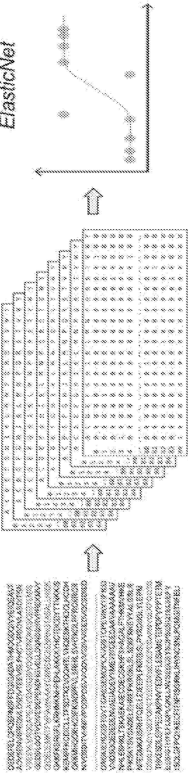
40

50

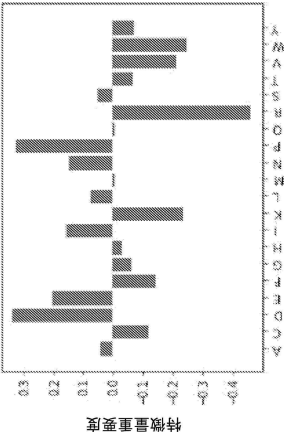
【図 5 0】



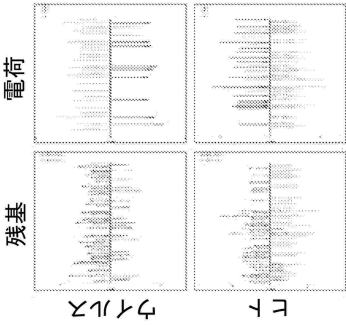
【図 5 1】



【図 5 2】



【図 5 3】



10

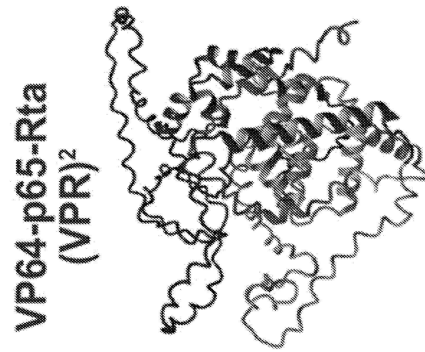
20

30

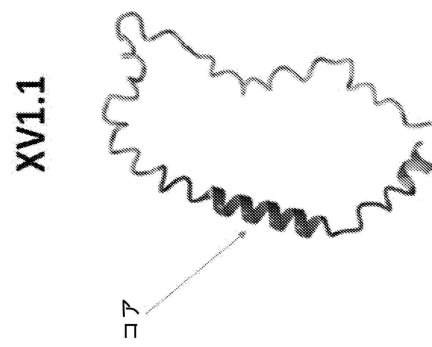
40

50

【図 5 4】

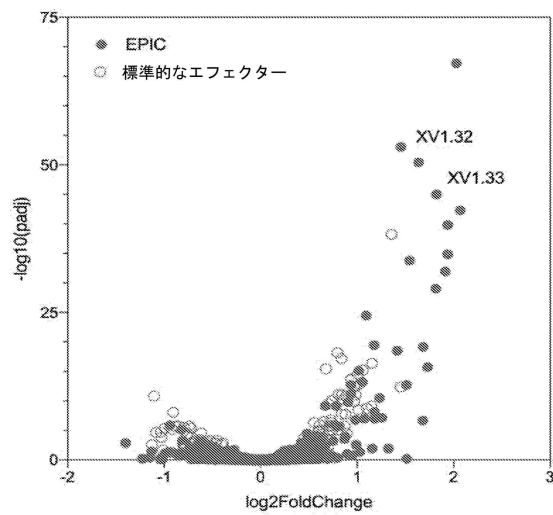


【図 5 5】

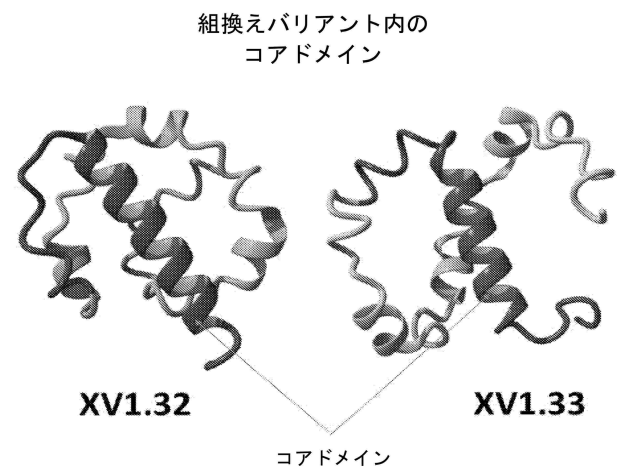


10

【図 5 6】



【図 5 7】



20

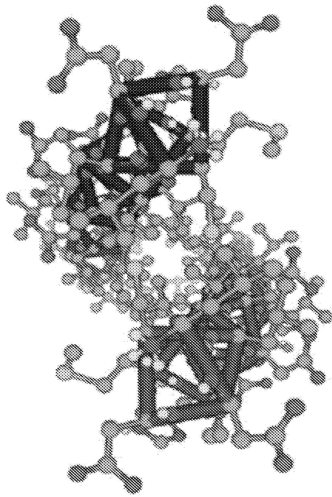
30

40

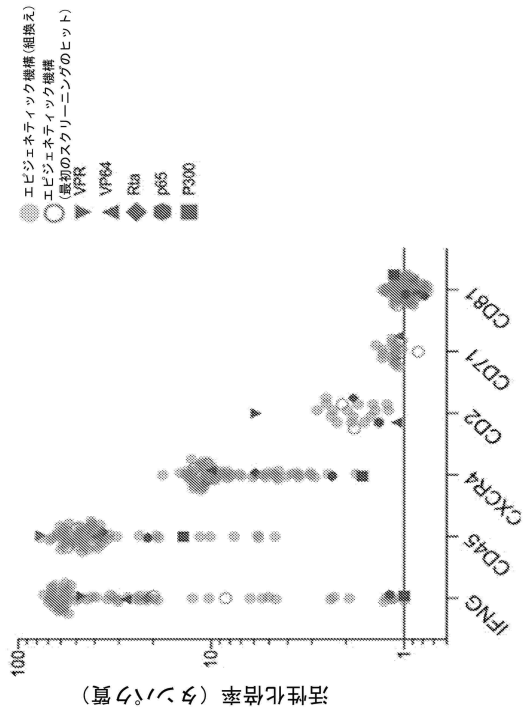
50

【図 58】

組換えバリアントの
構造アライメント



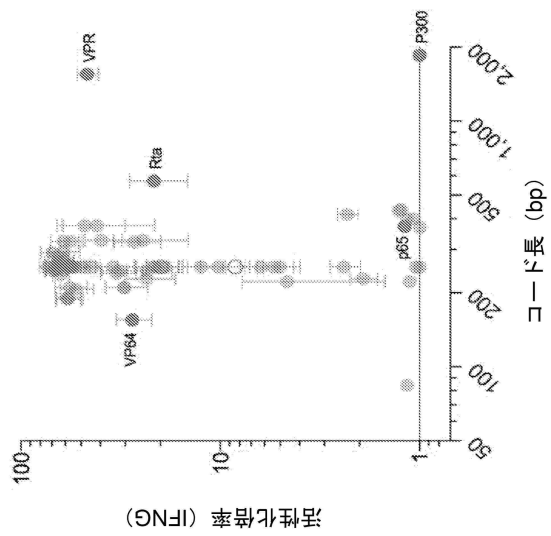
【図 59】



10

20

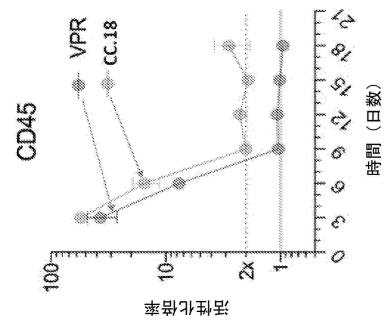
【図 60】



30

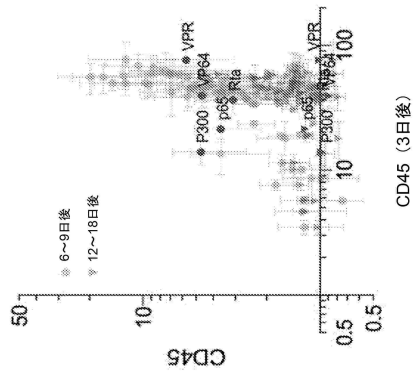
40

【図 61】

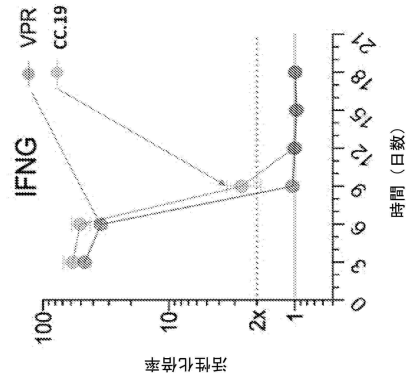


50

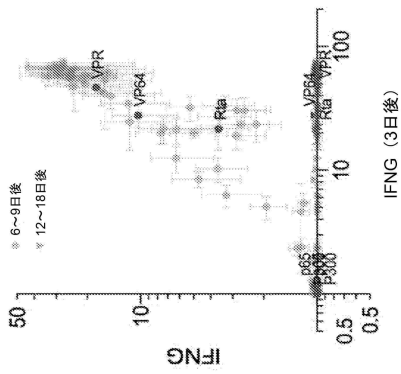
【図 6 2】



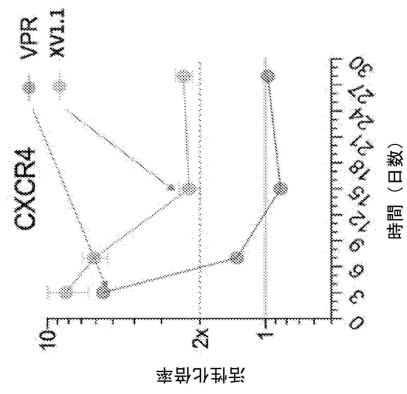
【図 6 3】



【図 6 4】



【図 6 5】



10

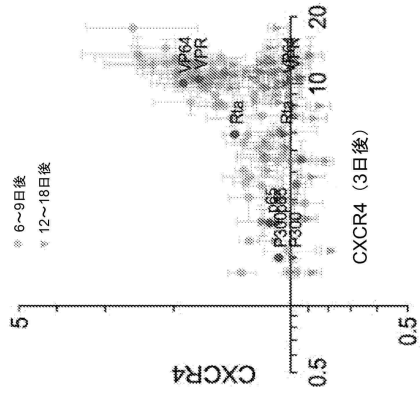
20

30

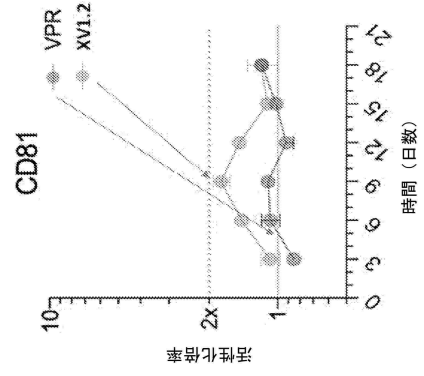
40

50

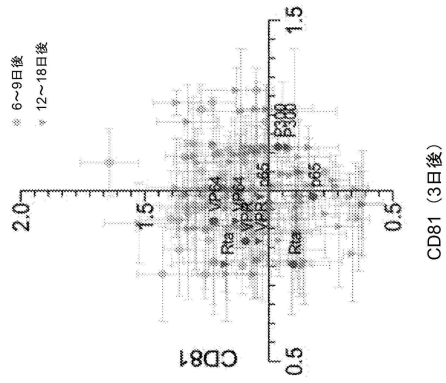
【図 6 6】



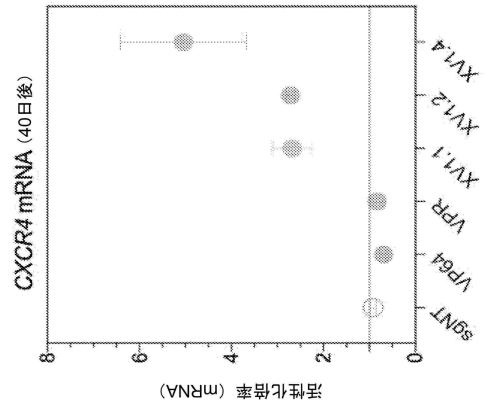
【図 6 7】



【図 6 8】



【図 6 9】



10

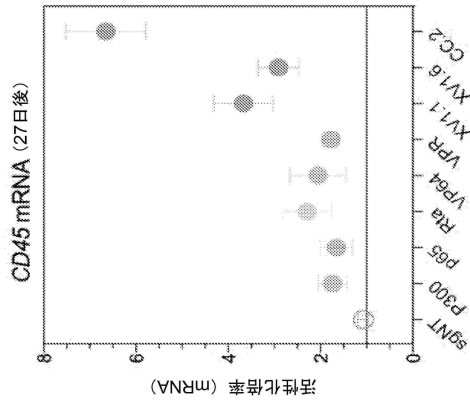
20

30

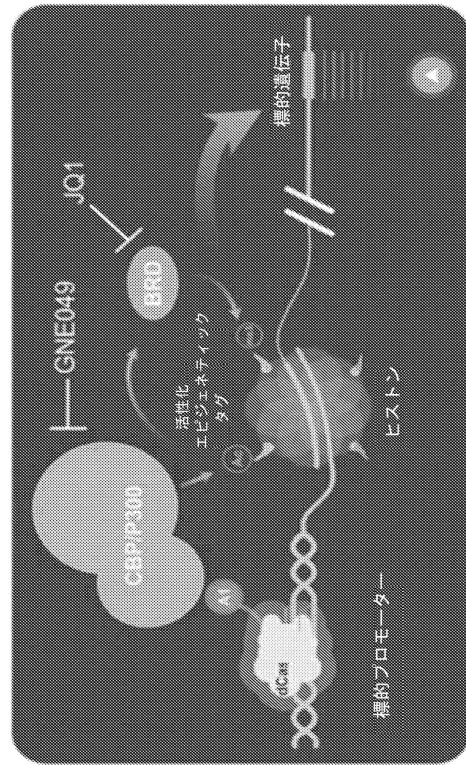
40

50

【図 7 0】



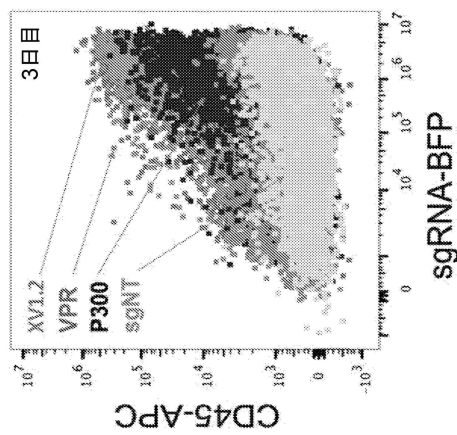
【図 7 1】



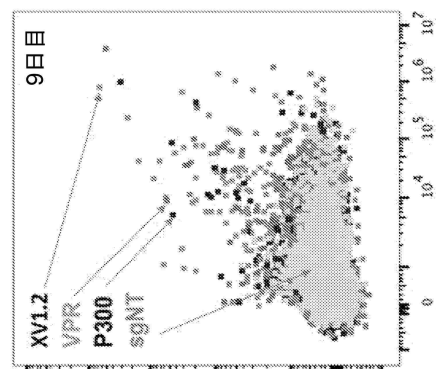
10

20

【図 7 2】



【図 7 3】

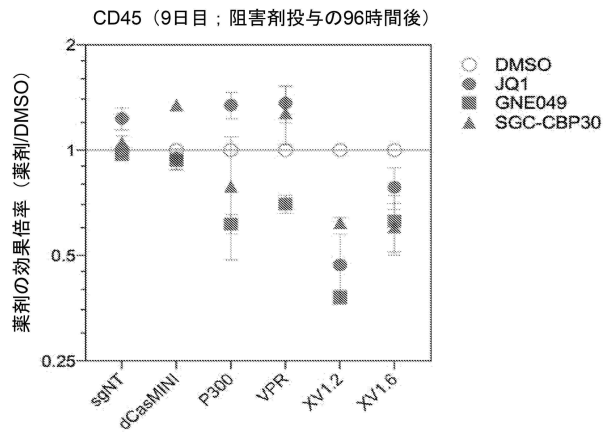


30

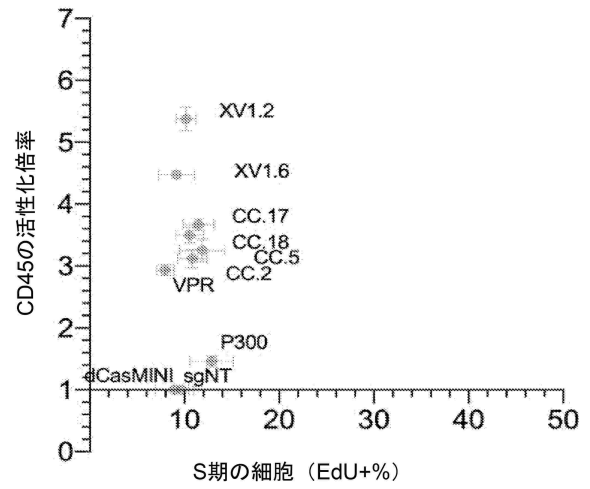
40

50

【図 7 4】



【図 7 5】



10

【配列表】

20

2025510781000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/064887
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12N 15/63 (2006.01) C07K 14/005 (2006.01) C07K 14/47 (2006.01) C12N 9/22 (2006.01) C12N 15/113 (2010.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
GENOMEQUEST, CAPLUS: SEQ ID NO: 1		
PATENW, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE & keywords: vIRF, HHV8 and like terms.		
PUBMED, ESPACENET, Internal Databases: Inventor and Applicant names.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 31 May 2023		Date of mailing of the international search report 31 May 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au		Authorised officer Richard Filmer AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2735

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2023/064887
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOCH, S. et al., "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus vIRF2 protein utilizes an IFN-dependent pathway to regulate viral early gene expression", PLoS Pathogens, 2019, vol. 15, no. 5, e1007743 Abstract; "Domains of vIRF2 required for the restriction of KSHV early lytic protein expression in endothelial cells", last paragraph; Fig 6a	28, 29, 35-37, 42-44, 48-51
X	XIANG, Q. et al., "USP7-Dependent Regulation of TRAF Activation and Signaling by a Viral Interferon Regulatory Factor Homologue", Journal of Virology, 2020, vol. 94, no. 2, e01553-19 Materials and Methods; Fig. 2A	28, 29, 35-37, 42-44, 48, 49
A	HU, H. et al., "Genome-Wide Mapping of the Binding Sites and Structural Analysis of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Viral Interferon Regulatory Factor 2 Reveal that It Is a DNA-Binding Transcription Factor", Journal of Virology, 2016, vol. 90, no. 3, pages 1158-1168 Abstract; Materials and Methods; Table 1	
P,X	WO 2023/004338 A2 (EPICRISPR BIOTECHNOLOGIES, INC.) 26 January 2023 [583-585], [595], Fig. 24A, Fig. 24B, Fig. 28; SEQ ID NOs: 23631, 23639	1-37, 40-52
<p>Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064887

Box No. I 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.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13~~ter~~.1(a)).
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2023/064887	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2023/004338 A2	26 January 2023	WO 2023004338 A2	26 Jan 2023
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/38 (2006.01)	C 1 2 N 15/38	1 1 0
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/09	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
(32)優先日 令和5年3月13日(2023.3.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R U,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,ME, 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,N E,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, CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY ,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,S Y,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(74)代理人 100077012		
弁理士 岩谷 龍		
(72)発明者 カロツソ, ジョヴァンニ アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート 7 0 0 0 スイート 1 0 0		
(72)発明者 チ, レイ エス. アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート 7 0 0 0 スイート 1 0 0		
(72)発明者 ハート, ダニエル オー. アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート 7 0 0 0 スイート 1 0 0		
(72)発明者 イェオ, ロビン ダブリュー. アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート 7 0 0 0 スイート 1 0 0		
(72)発明者 デイリー, ティモシー アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート 7 0 0 0 スイート 1 0 0		
(72)発明者 ジャワイド, ムハンマド ザキ アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート 7 0 0 0 スイート 1 0 0		
F ターム (参考) 4B063 QA20 QQ08 QR48 QS40 QX10 4B065 AA90X AB01 AC14 BA02 CA24 CA60 4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA41 EA60 FA74		