

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025 年 3 月 13 日 (13.03.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/051140 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 19/00 (2006.01) **C12N 15/113** (2010.01)
C12N 9/16 (2006.01) **C12N 15/90** (2006.01)
C12N 15/55 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/116773

(22) 国际申请日: 2024 年 9 月 4 日 (04.09.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202311132967.0 2023年9月4日 (04.09.2023) CN

(71) 申请人: 中国农业大学 (**CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY**) [CN/CN]; 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。

(72) 发明人: 赖锦盛 (**LAI, Jinsheng**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。杨志佳 (**YANG, Zhijia**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。余镁霞 (**YU, Meixia**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。陈建 (**CHEN, Jian**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。辛蓓蓓 (**XIN, Beibei**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。滕云鹏 (**TENG, Yunpeng**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。周跃恒 (**ZHOU, Yueheng**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。赵海铭 (**ZHAO, Haiming**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。宋伟彬 (**SONG, Weibin**); 中国北京市海淀区圆明园西路2号, Beijing 100193 (CN)。

(74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务所有限公司 (**CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE**); 中国北京市西城区复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): 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, JM, 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, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) Title: NEW CRISPR-CAS σ ENZYME AND SYSTEM

(54) 发明名称: 新型CRISPR-Cas σ 酶和系统

(57) Abstract: The present invention relates to a Cas effector protein, a fusion protein containing the protein, and a nucleic acid molecule encoding same. The present invention also relates to a complex and a composition for nucleic acid editing (e.g., gene or genome editing), which complex and composition contain the protein or fusion protein, or the nucleic acid molecule encoding same. The present invention further relates to a method for nucleic acid editing (e.g., gene or genome editing).

(57) 摘要: 涉及 Cas 效应蛋白, 包含此类蛋白的融合蛋白, 以及编码它们的核酸分子。还涉及用于核酸编辑(例如, 基因或基因组编辑)的复合物和组合物, 其包含所述的蛋白或融合蛋白, 或编码它们的核酸分子。还涉及用于核酸编辑(例如, 基因或基因组编辑)的方法。



WO 2025/051140 A1

新型 CRISPR-Cas σ 酶和系统

相关申请的交叉引用

本申请要求 2023 年 9 月 4 日提交的中国专利申请 202311132967.0 的优先权，这些专
5 利申请的全部内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

本发明涉及核酸编辑领域，特别是规律成簇的间隔短回文重复(CRISPR)技术领域。具体而言，本发明涉及 Cas 效应蛋白，包含此类蛋白的融合蛋白，以及编码它
10 们的核酸分子。本发明还涉及用于核酸编辑（例如，基因或基因组编辑）的复合物和组合物，其包含本发明的蛋白或融合蛋白，或编码它们的核酸分子。本发明还涉及用于核酸编辑（例如，基因或基因组编辑）的方法，其使用包含本发明的蛋白或融合蛋白。

背景技术

CRISPR/Cas 技术是一种被广泛使用的基因编辑技术，它通过 RNA 引导对基因组上的靶序列进行特异性结合并切割 DNA 产生双链断裂，利用生物非同源末端连接或同源重组进行定点基因编辑。

CRISPR/Cas9 系统是最常用的 II 型 CRISPR 系统，它识别 3'-NGG 的 PAM 基序，
20 对靶标序列进行平末端切割。CRISPR/Cas Type V 系统是一类近两年新发现的 CRISPR 系统，它具有 5'-TTN 的基序，对靶标序列进行粘性末端切割，例如 Cpf1，C2c1，CasX，CasY。然而目前存在的不同的 CRISPR/Cas 各有不同的优点和缺陷。例如 Cas9，C2c1 和 CasX 均需要两条 RNA 进行导向 RNA，而 Cpf1 只需要一条导向 RNA 而且可以用来进行多重基因编辑。CasX 具有 980 个氨基酸的大小，而常见的 Cas9，
25 C2c1，CasY 和 Cpf1 通常大小在 1300 个氨基酸左右。此外，Cas9，Cpf1，CasX，CasY 的 PAM 序列都比较复杂多样，而 C2c1 识别严谨的 5'-TTN，因此它的靶标位点比其他系统容易被预测从而降低了潜在的脱靶效应。

总之，鉴于目前可获得的 CRISPR/Cas 系统都受限于一些缺陷，开发一种更稳健的、具有多方面良好性能的新型 CRISPR/Cas 系统对生物技术的发展具有重要意义。

30

发明内容

本申请的发明人经过大量实验和反复摸索，出人意料地发现了一种新型 RNA 指导的核酸内切酶。基于这一发现，本发明人开发了新的 CRISPR/Cas 系统以及基于该系统的基因编辑方法。

Cas 效应蛋白

因此，在第一方面，本发明提供了一种蛋白，其具有 SEQ ID NO: 1、2、3、4、

5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的氨基酸序列或其直系同源物、同源物、变体或功能性片段；其中，所述直系同源物、同源物、变体或功能性片段基本保留了其所源自的序列的生物学功能。

在本发明中，上述序列的生物学功能包括但不限于，与导向 RNA 结合的活性、核酸内切酶活性、在导向 RNA 引导下与靶序列特定位点结合并切割的活性。

在某些实施方案中，所述直系同源物、同源物、变体与其所源自的序列相比具有至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99% 的序列同一性。

在某些实施方案中，所述直系同源物、同源物、变体与 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的序列相比具有至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99% 的序列同一性，并且基本保留了其所源自的序列的生物学功能（例如，与导向 RNA 结合的活性、核酸内切酶活性、在导向 RNA 引导下与靶序列特定位点结合并切割的活性）。

在某些实施方案中，所述蛋白是 CRISPR/Cas 系统中的效应蛋白。

在某些实施方案中，本发明的蛋白包含选自下列的序列，或由选自下列的序列组成：

(i) SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的序列；

(ii) 与 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的序列相比具有一个或多个氨基酸的置换、缺失或添加（例如 1 个，2 个，3 个，4 个，5 个，6 个，7 个，8 个，9 个，10 个，11 个，12 个，13 个，14 个，15 个，16 个，17 个，18 个，19 个，20 个，21 个，22 个，23 个，24 个，25 个，26 个，27 个，28 个，29 个，30 个，31 个，32 个，33 个，34 个，35 个，36 个，37 个，38 个，39 个以及 40 个氨基酸的置换、缺失或添加）的序列；或

(iii) 与 SEQ ID NO: 1-13 任一项所示的序列具有至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99% 的序列同一性的序列。

衍生的蛋白

本发明的蛋白可进行衍生化，例如被连接至另一个分子（例如另一个多肽或蛋白）。通常，蛋白的衍生化（例如，标记）不会不利影响该蛋白的期望活性（例如，与导向 RNA 结合的活性、核酸内切酶活性、在导向 RNA 引导下与靶序列特定位点结合并切割的活性）。因此，本发明的蛋白还意欲包括此类衍生化的形式。例如，可以将本发明的蛋

白功能性连接（通过化学偶合、基因融合、非共价连接或其它方式）于一个或多个其它分子基团，例如另一个蛋白或多肽，检测试剂，药用试剂等。

特别地，可以将本发明的蛋白连接其他功能性单元。例如，可以将其与核定位信号（NLS）序列连接，以提高本发明的蛋白进入细胞核的能力。例如，可以将其与靶向部分连接，以使得本发明的蛋白具有靶向性。例如，可以将其与可检测的标记连接，以便于对本发明的蛋白进行检测。例如，可以将其与表位标签连接，以便于本发明的蛋白的表达、检测、示踪和/或纯化。

缀合物

因此，在第二方面，本发明提供了一种缀合物，其包含如上所述的蛋白和修饰部分。

在某些实施方案中，所述修饰部分选自另外的蛋白或多肽、可检测的标记或其任意组合。

在某些实施方案中，所述另外的蛋白或多肽选自表位标签、报告基因序列、核定位信号（NLS）序列、靶向部分、转录激活结构域（例如，VP64）、转录抑制结构域（例如，KRAB 结构域或 SID 结构域）、核酸酶结构域（例如，FokI），具有选自下列的活性的结构域：核苷酸脱氨酶、甲基化酶活性，去甲基化酶，转录激活活性，转录抑制活性，转录释放因子活性，组蛋白修饰活性，核酸酶活性，单链 RNA 切割活性，双链 RNA 切割活性，单链 DNA 切割活性，双链 DNA 切割活性和核酸结合活性；以及其任意组合。

在某些实施方案中，本发明的缀合物包含一个或多个 NLS 序列，例如 SV40 病毒大 T 抗原的 NLS。在某些示例性实施方案中，所述 NLS 序列如 SEQ ID NO: 53 所示。在某些实施方案中，所述 NLS 序列位于、靠近或接近本发明的蛋白的末端（例如，N 端或 C 端）。在某些示例性实施方案中，所述 NLS 序列位于、靠近或接近本发明的蛋白的 C 端。

在某些实施方案中，本发明的缀合物包含表位标签(epitope tag)。这类表位标签是本领域技术人员熟知的，其实例包括但不限于 His、V5、FLAG、HA、Myc、VSV-G、Trx 等，并且本领域技术人员已知如何根据期望目的（例如，纯化、检测或示踪）选择合适的表位标签。

在某些实施方案中，本发明的缀合物包含报告基因序列。这类报告基因是本领域技术人员熟知的，其实例包括但不限于 GST、HRP、CAT、GFP、HcRed、DsRed、CFP、YFP、BFP 等。

在某些实施方案中，本发明的缀合物包含能够与 DNA 分子或细胞内分子结合的结构域，例如麦芽糖结合蛋白(MBP)、Lex A 的 DNA 结合结构域(DBD)、GAL4 的 DBD 等。

在某些实施方案中，本发明的缀合物包含可检测的标记，例如荧光染料，例如 FITC 或 DAPI。

在某些实施方案中，本发明的蛋白任选地通过接头与所述修饰部分偶联、缀合或融

合。

在某些实施方案中，所述修饰部分直接连接至本发明的蛋白的 N 端或 C 端。

在某些实施方案中，所述修饰部分通过接头连接至本发明的蛋白的 N 端或 C 端。这类接头是本领域熟知的，其实例包括但不限于包含一个或多个（例如，1 个，2 个，3 个，4 个或 5 个）氨基酸（如，Glu 或 Ser）或氨基酸衍生物（如，Ahx、 β -Ala、GABA 或 Ava）的接头，或 PEG 等。

融合蛋白

在第三方面，本发明提供了一种融合蛋白，其包含本发明的蛋白以及另外的蛋白或多肽。

在某些实施方案中，所述另外的蛋白或多肽选自表位标签、报告基因序列、核定位信号（NLS）序列、靶向部分、转录激活结构域（例如，VP64）、转录抑制结构域（例如，KRAB 结构域或 SID 结构域）、核酸酶结构域（例如，FokI），具有选自下列的活性的结构域：核苷酸脱氨酶、甲基化酶活性，去甲基化酶，转录激活活性，转录抑制活性，转录释放因子活性，组蛋白修饰活性，核酸酶活性，单链 RNA 切割活性，双链 RNA 切割活性，单链 DNA 切割活性，双链 DNA 切割活性和核酸结合活性；以及其任意组合。

在某些实施方案中，本发明的融合蛋白包含一个或多个 NLS 序列，例如 SV40 病毒大 T 抗原的 NLS。在某些实施方案中，所述 NLS 序列位于、靠近或接近本发明的蛋白的末端（例如，N 端或 C 端）。例如，所述 NLS 序列如 SEQ ID NO: 53 所示。在某些示例性实施方案中，所述 NLS 序列位于、靠近或接近本发明的蛋白的 C 端。

在某些实施方案中，本发明的融合蛋白包含表位标签。

在某些实施方案中，本发明的融合蛋白包含报告基因序列。

在某些实施方案中，本发明的融合蛋白包含能够与 DNA 分子或细胞内分子结合的结构域。

在某些实施方案中，本发明的蛋白任选地通过接头与所述另外的蛋白或多肽融合。

在某些实施方案中，所述另外的蛋白或多肽直接连接至本发明的蛋白的 N 端或 C 端。

在某些实施方案中，所述另外的蛋白或多肽通过接头连接至本发明的蛋白的 N 端或 C 端。

在某些示例性实施方案中，本发明的融合蛋白具有如 SEQ ID NO: 54-66 任一项所示的氨基酸序列。

本发明的蛋白、本发明的缀合物或本发明的融合蛋白不受其产生方式的限定，例如，其可以通过基因工程方法（重组技术）产生，也可以通过化学合成方法产生。

同向重复序列

在第四方面，本发明提供了一种分离的核酸分子，其包含选自下列的序列，或由选

自下列的序列组成：

(i) SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的序列；

(ii) 与 SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的序列相比具有一个或多个碱基的置换、缺失或添加（例如 1 个，2 个，3 个，4 个，5 个，6 个，7 个，8 个，9 个或 10 个碱基的置换、缺失或添加）的序列；

(iii) 与 SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的序列具有至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95% 的序列同一性的序列；

(iv) 在严格条件下与(i)-(iii)任一项中所述的序列杂交的序列；或

(v) (i)-(iii)任一项中所述的序列的互补序列；

并且，(ii)-(v)中任一项所述的序列基本保留了其所源自的序列的生物学功能，所述序列的生物学功能是指，作为 CRISPR-Cas 系统中的同向重复序列的活性。

在某些实施方案中，所述分离的核酸分子是 CRISPR-Cas 系统中的同向重复序列。

在某些实施方案中，所述核酸分子包含选自下列的序列，或由选自下列的序列组成：

(a) SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的核苷酸序列；

(b) 在严格条件下与(a)中所述的序列杂交的序列；或

(c) (a)中所述的序列的互补序列。

在某些实施方案中，所述分离的核酸分子是 RNA。

CRISPR/Cas 复合物

在第五方面，本发明提供了一种复合物，其包含：

(i) 蛋白组分，其选自：本发明的蛋白、缀合物或融合蛋白，及其任意组合；和

(ii) 核酸组分，其从 5'至 3'方向包含如上文所述的分离的核酸分子和能够与靶序列杂交的导向序列，

其中，所述蛋白组分与核酸组分相互结合形成复合物。

在某些实施方案中，所述导向序列连接于所述核酸分子的 3'端。

在某些实施方案中，所述导向序列包含所述靶序列的互补序列。

在某些实施方案中，所述核酸组分是 CRISPR-Cas 系统中的导向 RNA。

在某些实施方案中，所述核酸分子是 RNA。

在某些实施方案中，所述复合物不包含反式作用 crRNA (tracrRNA)。

在某些实施方案中，所述导向序列在长度上为至少 5 个、至少 10 个、至少 15 个、至少 20 个、至少 25 个、至少 30 个核苷酸。在某些实施方案中，所述导向序列在长度上为 10-30 个、或 15-25 个、或 15-22 个、或 19-25 个或 19-22 个核苷酸。

在某些实施方案中，所述分离的核酸分子在长度上为 55-70 个核苷酸，例如 55-65 个核苷酸，例如 60-65 个核苷酸，例如 62-65 个核苷酸，例如 63-64 个核苷酸。在某些实施

方案中，所述分离的核酸分子在长度上为 15-30 个核苷酸，例如 15-25 个核苷酸，例如 20-25 个核苷酸，例如 22-24 个核苷酸，例如 23 个核苷酸。

编码核酸、载体及宿主细胞

5 在第六方面，本发明提供了一种分离的核酸分子，其包含：

- (i) 编码本发明的蛋白或融合蛋白的核苷酸序列；
- (ii) 编码如第四方面所述的分离的核酸分子的核苷酸序列；或
- (iii) 包含(i)和(ii)的核苷酸序列。

10 在某些实施方案中，(i)-(iii)任一项中所述的核苷酸序列经密码子优化用于在原核细胞中进行表达。在某些实施方案中，(i)-(iii)任一项中所述的核苷酸序列经密码子优化用于在真核细胞中进行表达。

15 在第七方面，本发明还提供了一种载体，其包含如第六方面所述的分离的核酸分子。本发明的载体可以是克隆载体，也可以是表达载体。在某些实施方案中，本发明的载体是例如质粒，粘粒，噬菌体，柯斯质粒等等。在某些实施方案中，所述载体能够在受试者（例如哺乳动物，例如人）体内表达本发明的蛋白、融合蛋白、如第四方面所述

20 的分离的核酸分子或如第五方面所述的复合物。

在第八方面，本发明还提供了包含如上所述的分离的核酸分子或载体的宿主细胞。此类宿主细胞包括但不限于，原核细胞例如大肠杆菌细胞，以及真核细胞例如酵母细胞，昆虫细胞，植物细胞和动物细胞（如哺乳动物细胞，例如小鼠细胞、人细胞等）。本发明的细胞还可以是细胞系，例如 293T 细胞。

组合物及载体组合物

在第九方面，本发明还提供了一种组合物，其包含：

25 (i) 第一组分，其选自：本发明的蛋白、缀合物、融合蛋白、编码所述蛋白或融合蛋白的核苷酸序列，以及其任意组合；和

(ii) 第二组分，其为包含导向 RNA 的核苷酸序列，或者编码所述包含导向 RNA 的核苷酸序列的核苷酸序列；

其中，所述导向 RNA 从 5'至 3'方向包含同向重复序列和导向序列，所述导向序列能够与靶序列杂交；

30 所述导向 RNA 能够与(i)中所述的蛋白、缀合物或融合蛋白形成复合物。

在某些实施方案中，所述同向重复序列是如第四方面所定义的分离的核酸分子。

在某些实施方案中，所述导向序列连接至所述同向重复序列的 3'端。在某些实施方案中，所述导向序列包含所述靶序列的互补序列。

在某些实施方案中，所述组合物不包含 crRNA (tracrRNA)。

35 在某些实施方案中，所述组合物是非天然存在的或经修饰的。在某些实施方案中，所述组合物中的至少一个组分是非天然存在的或经修饰的。在某些实施方案中，所述第

一组分是非天然存在的或经修饰的；和/或，所述第二组分是非天然存在的或经修饰的。

在某些实施方案中，当所述靶序列为 DNA 时，所述靶序列位于原间隔序列临近基序 (PAM) 的 3' 端，并且所述 PAM 具有 5'-NTN 所示的序列，其中，N 各自独立地选自 A、G、T 或 C；例如，所述 PAM 的序列为 ATG，ATG，GTG，ATA，ATA，GTA，GTA 和/或 GTG。

在某些实施方案中，当所述靶序列为 RNA 时，所述靶序列不具有 PAM 结构域限制。

在某些实施方案中，所述靶序列是来自原核细胞或真核细胞的 DNA 或 RNA 序列。在某些实施方案中，所述靶序列是非天然存在的 DNA 或 RNA 序列。

在某些实施方案中，所述靶序列存在于细胞内。在某些实施方案中，所述靶序列存在于细胞核内或细胞质（例如，细胞器）内。在某些实施方案中，所述细胞是真核细胞。在某些实施方案中，所述细胞是原核细胞。

在某些实施方案中，所述蛋白连接有一个或多个 NLS 序列。在某些实施方案中，所述缀合物或融合蛋白包含一个或多个 NLS 序列。在某些实施方案中，所述 NLS 序列连接至所述蛋白的 N 端或 C 端。在某些实施方案中，所述 NLS 序列融合至所述蛋白的 N 端或 C 端。

在第十方面，本发明还提供了一种组合物，其包含一种或多种载体，所述一种或多种载体包含：

(i) 第一核酸，其包含编码本发明的蛋白或融合蛋白的核苷酸序列；任选地所述第一核酸可操作地连接至第一调节元件；以及

(ii) 第二核酸，其包含编码导向 RNA 的核苷酸序列；任选地所述第二核酸可操作地连接至第二调节元件；

其中：

所述第一核酸与第二核酸存在于相同或不同的载体上；

所述导向 RNA 从 5' 至 3' 方向包含同向重复序列和导向序列，所述导向序列能够与靶序列杂交；

所述导向 RNA 能够与(i)中所述的效应蛋白或融合蛋白形成复合物。

在某些实施方案中，所述同向重复序列是如第四方面所定义的分离的核酸分子。

在某些实施方案中，所述导向序列连接至所述同向重复序列的 3' 端。在某些实施方案中，所述导向序列包含所述靶序列的互补序列。

在某些实施方案中，所述组合物不包含反式作用 crRNA (tracrRNA)。

在某些实施方案中，所述组合物是非天然存在的或经修饰的。在某些实施方案中，所述组合物中的至少一个组分是非天然存在的或经修饰的。

在某些实施方案中，所述第一调节元件是启动子，例如诱导型启动子。

在某些实施方案中，所述第二调节元件是启动子，例如诱导型启动子。

在某些实施方案中，当所述靶序列为 DNA 时，所述靶序列位于原间隔序列临近基序 (PAM) 的 3' 端，并且所述 PAM 具有 5'-NTN 所示的序列，其中，N 各自独立地选自 A、G、T 或 C；例如，所述 PAM 的序列为 ATG，ATG，GTG，ATA，ATA，GTA，GTA 和/或 GTG。

5 在某些实施方案中，当所述靶序列为 RNA 时，所述靶序列不具有 PAM 结构域限制。

在某些实施方案中，所述靶序列是来自原核细胞或真核细胞的 DNA 或 RNA 序列。在某些实施方案中，所述靶序列是非天然存在的 DNA 或 RNA 序列。

在某些实施方案中，所述靶序列存在于细胞内。在某些实施方案中，所述靶序列存在于细胞核内或细胞质（例如，细胞器）内。在某些实施方案中，所述细胞是真核细胞。在某些实施方案中，所述细胞是原核细胞。

在某些实施方案中，所述蛋白连接有一个或多个 NLS 序列。在某些实施方案中，所述缀合物或融合蛋白包含一个或多个 NLS 序列。在某些实施方案中，所述 NLS 序列连接至所述蛋白的 N 端或 C 端。在某些实施方案中，所述 NLS 序列融合至所述蛋白的 N 端或 C 端。

在某些实施方案中，一种类型的载体是质粒，其是指其中可以例如通过标准分子克隆技术插入另外的 DNA 片段的环状双链 DNA 环。另一种类型的载体是病毒载体，其中病毒衍生的 DNA 或 RNA 序列存在于用于包装病毒(例如，逆转录病毒、复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒、复制缺陷型腺病毒、以及腺相关病毒)的载体中。病毒载体还包含由用于转染到一种宿主细胞中的病毒携带的多核苷酸。某些载体(例如，具有细菌复制起点的细菌载体和附加型哺乳动物载体)能够在它们被导入的宿主细胞中自主复制。其他载体(例如，非附加型哺乳动物载体)在引入宿主细胞后整合到该宿主细胞的基因组中，并且由此与该宿主基因组一起复制。而且，某些载体能够指导它们可操作连接的基因的表达。这样的载体在此被称为“表达载体”。在重组 DNA 技术中使用的普通表达载体通常是质粒形式。

重组表达载体可包含处于适合于在宿主细胞中的核酸表达的形式本发明的核酸分子，这意味着这些重组表达载体包含基于待用于表达的宿主细胞而选择的一种或多种调节元件，所述调节元件可操作地连接至待表达的核酸序列。

30 递送及递送组合物

本发明的蛋白、缀合物、融合蛋白、如第四方面所述的分离的核酸分子、本发明的复合物、如第六方面所述的分离的核酸分子、如第七方面所述的载体、如第九方面及第十方面所述的组合物，可以通过本领域已知的任何方法进行递送。此类方法包括但不限于，电穿孔、脂转染、核转染、显微注射、声孔效应、基因枪、磷酸钙介导的转染、阳离子转染、脂质体转染、树枝状转染、热激转染、核转染、磁转染、脂转染、穿刺转染、光学转染、试剂增强性核酸摄取、以及经由脂质体、免疫脂质体、病毒颗粒、人工

病毒体等的递送。

因此，在另一个方面，本发明提供了一种递送组合物，其包含递送载体，以及选自下列的一种或多种：本发明的蛋白、缀合物、融合蛋白、如第四方面所述的分离的核酸分子、本发明的复合物、如第六方面所述的分离的核酸分子、如第七方面所述的载体、如第九方面及第十方面所述的组合物。

在某些实施方案中，所述递送载体是粒子。

在某些实施方案中，所述递送载体选自脂质颗粒、糖颗粒、金属颗粒、蛋白颗粒、脂质体、外泌体、微泡、基因枪或病毒载体（例如，复制缺陷型逆转录病毒、慢病毒、腺病毒或腺相关病毒）。

试剂盒

在另一个方面，本发明提供了一种试剂盒，其包含如上所述的组分中的一种或多种。在某些实施方案中，所述试剂盒包含一种或多种选自下列的组分：本发明的蛋白、缀合物、融合蛋白、如第四方面所述的分离的核酸分子、本发明的复合物、如第六方面所述的分离的核酸分子、如第七方面所述的载体、如第九方面及第十方面所述的组合物。

在某些实施方案中，本发明的试剂盒包含如第九方面所述的组合物。在某些实施方案中，所述试剂盒还包含使用所述组合物的说明书。

在某些实施方案中，本发明的试剂盒包含如第十方面所述的组合物。在某些实施方案中，所述试剂盒还包含使用所述组合物的说明书。

在某些实施方案中，本发明的试剂盒中包含的组分可以被提供于任何适合的容器中。

在某些实施方案中，所述试剂盒还包含一种或多种缓冲液。缓冲液可以是任何缓冲液，包括但不限于碳酸钠缓冲液、碳酸氢钠缓冲液、硼酸盐缓冲液、Tris 缓冲液、MOPS 缓冲液、HEPES 缓冲液及其组合。在某些实施方案中，该缓冲液是碱性的。在某些实施方案中，该缓冲液具有从约 7 至约 10 的 pH。

在某些实施方案中，该试剂盒还包括一个或多个寡核苷酸，该一个或多个寡核苷酸对应于一个用于插入进载体中的导向序列，以便可操作地连接该导向序列和调节元件。在某些实施方案中，该试剂盒包括同源重组模板多核苷酸。

方法及用途

在另一个方面，本发明提供了一种修饰靶基因的方法，其包括：将如第五方面所述的复合物、如第九方面所述的组合物或如第十方面所述的组合物与所述靶基因接触，或者递送至包含所述靶基因的细胞中；所述靶序列存在于所述靶基因中。

在某些实施方案中，所述方法用于体外（*in vitro*）或离体（*ex vivo*）修饰靶基因。在某些实施方案中，所述方法不是通过疗法来治疗人或动物的方法。在某些实施方案

中，所述方法不包括修饰人类种系遗传特性的步骤。

在某些实施方案中，所述靶基因存在于细胞内。在某些实施方案中，所述细胞是原核细胞。在某些实施方案中，所述细胞是真核细胞。在某些实施方案中，所述细胞是哺乳动物细胞。在某些实施方案中，所述细胞是人类细胞。在某些实施方案中，所述细胞选自非人灵长类动物、牛、猪或啮齿类动物细胞。在某些实施方案中，所述细胞是非哺乳动物真核细胞，例如家禽或鱼等。在某些实施方案中，所述细胞是植物细胞，例如栽培植物（如木薯、玉米、高粱、小麦或水稻）、藻类、树或蔬菜具有的细胞。

在某些实施方案中，所述靶基因存在于体外的核酸分子（例如，质粒）中。在某些实施方案中，所述靶基因存在于质粒中。

在某些实施方案中，所述方法导致靶序列断裂（例如，使 DNA 双链断裂或 RNA 单链断裂）。在某些实施方案中，所述断裂导致靶基因的转录降低。

在某些实施方案中，所述方法还包括：将编辑模板（例如外源核酸）与所述靶基因接触，或者递送至包含所述靶基因的细胞中。在此类实施方案中，所述方法通过与编辑模板（例如外源核酸）同源重组修复所述断裂的靶基因，其中所述修复导致一种突变，包括所述靶基因的一个或多个核苷酸的插入、缺失、或取代。在某些实施方案中，所述突变导致在从包含该靶序列的基因表达的蛋白质中的一个或多个氨基酸改变。

因此，在某些实施方案中，所述修饰还包括将编辑模板（例如外源核酸）插入所述断裂中。

在某些实施方案中，所述的蛋白、蛋白截短体、缀合物、融合蛋白、分离的核酸分子、复合物、载体或组合物包含于递送载体中。

在某些实施方案中，所述递送载体选自脂质颗粒、糖颗粒、金属颗粒、蛋白颗粒、脂质体、外泌体、病毒载体（如复制缺陷型逆转录病毒、慢病毒、腺病毒或腺相关病毒）。

在某些实施方案中，所述方法其用于改变靶基因或编码靶基因产物的核酸分子中的一个或多个靶序列来修饰细胞、细胞系或生物体。

在另一个方面，本发明提供了一种改变基因产物的表达的方法，其包括：将如第五方面所述的复合物、如第九方面所述的组合物或如第十方面所述的组合物与编码所述基因产物的核酸分子接触，或者递送至包含所述核酸分子的细胞中，所述靶序列存在于所述核酸分子中。

在某些实施方案中，所述方法用于体外或离体改变基因产物的表达。在某些实施方案中，所述方法不是通过疗法来治疗人或动物的方法。在某些实施方案中，所述方法不包括修饰人类种系遗传特性的步骤。

在某些实施方案中，所述核酸分子存在于细胞内。在某些实施方案中，所述细胞是原核细胞。在某些实施方案中，所述细胞是真核细胞。在某些实施方案中，所述细胞是哺乳动物细胞。在某些实施方案中，所述细胞是人类细胞。在某些实施方案中，所述细胞选自非人灵长类动物、牛、猪或啮齿类动物细胞。在某些实施方案中，所述细胞是非

哺乳动物真核细胞，例如家禽或鱼等。在某些实施方案中，所述细胞是植物细胞，例如栽培植物（如木薯、玉米、高粱、小麦或水稻）、藻类、树或蔬菜具有的细胞。

在某些实施方案中，所述核酸分子存在于体外的核酸分子（例如，质粒）中。在某些实施方案中，所述核酸分子存在于质粒中。

5 在某些实施方案中，所述基因产物的表达被改变（例如，增强或降低）。在某些实施方案中，所述基因产物的表达被增强。在某些实施方案中，所述基因产物的表达被降低。

在某些实施方案中，所述基因产物是蛋白。

10 在某些实施方案中，所述的蛋白、蛋白截短体、缀合物、融合蛋白、分离的核酸分子、复合物、载体或组合物包含于递送载体中。

在某些实施方案中，所述递送载体选自脂质颗粒、糖颗粒、金属颗粒、蛋白颗粒、脂质体、外泌体、病毒载体（如复制缺陷型逆转录病毒、慢病毒、腺病毒或腺相关病毒）。

15 在某些实施方案中，所述方法其用于改变靶基因或编码靶基因产物的核酸分子中的一个或多个靶序列来修饰细胞、细胞系或生物体。

20 在另一个方面，本发明涉及如第一方面所述的蛋白、如第二方面所述的缀合物、如第三方面所述的融合蛋白、如第四方面所述的分离的核酸分子、如第五方面所述的复合物、如第六方面所述的分离的核酸分子、如第七方面所述的载体、如第九方面所述的组合物、如第十方面所述的组合物、本发明的试剂盒，在制备制剂中的用途，所述制剂用于核酸编辑（例如，体外或离体核酸编辑）。

在某些实施方案中，待被编辑的核酸存在于细胞内。在某些实施方案中，所述细胞是原核细胞或真核细胞。在某些实施方案中，待被编辑的核酸存在于体外的核酸分子（例如，质粒）中。

25 在某些实施方案中，所述核酸编辑包括基因或基因组编辑，例如修饰基因、敲除基因、改变基因产物的表达、修复突变、和/或插入多核苷酸。在某些实施方案中，所述基因或基因组编辑不包括修饰人类种系遗传特性的步骤。在某些实施方案中，所述用途不是通过疗法来治疗人或动物的方法。

30 在某些实施方案中，所述用途还包括通过与外源模板多核苷酸的同源重组来修复被编辑的靶序列，其中所述修复可以产生该靶序列的突变，包括一个或多个核苷酸的插入、缺失或取代。

35 在另一个方面，本发明涉及如第一方面所述的蛋白、如第二方面所述的缀合物、如第三方面所述的融合蛋白、如第四方面所述的分离的核酸分子、如第五方面所述的复合物、如第六方面所述的分离的核酸分子、如第七方面所述的载体、如第九方面所述的组合物、如第十方面所述的组合物、本发明的试剂盒，在制备制剂中的用途，所述制剂用

于：(i) 体外或离体 DNA 检测；(ii) 编辑靶基因座中的靶序列来修饰生物或非人类生物（例如，原核生物）。

在某些实施方案中，所述制剂用于单链 DNA 或双链 DNA 的检测（例如原核细胞中的单链或双链 DNA 的检测）。

在某些实施方案中，所述 DNA 检测用于检测肿瘤、病毒或细菌。不限制于理论，认为由于 Cas σ 在靶 DNA 识别后对单链 DNA 的非特异性切割特性，当靶 DNA（例如，肿瘤特异性标记、病毒或细菌特异性标记）存在时，通过加入可被检测的单链 DNA 并检测该单链 DNA 被非特异性切割的情况，可以实现对肿瘤、埃博拉、禽流感、非洲猪瘟等病毒或细菌的检测。

在另一方面，本发明还提供一种检测样品中是否存在靶核酸的方法，其包括以下步骤：

(1) 将所述样品与带有标记的 DNA 探针、以及以下任一组分接触：本发明的复合物、如第九方面及第十方面所述的组合物或本发明所述的试剂盒；

其中，所述复合物、组合物或试剂盒包含的导向序列能够与靶核酸杂交，并且，所述 DNA 探针不与所述导向序列杂交；

在某些实施方案中，所述 DNA 探针被切割后发出可检测信号；

(2) 检测由所述复合物、组合物或试剂盒所包含的蛋白或蛋白截短体切割所述 DNA 探针产生的可检测信号，从而确定所述样品中是否存在靶核酸。

在某些实施方案中，所述 DNA 探针的一端（例如，5'端）经荧光基团标记，另一端（例如，3'端）经淬灭基团标记。

在某些实施方案中，所述靶核酸的序列为获自病原物的序列。在某些实施方案中，所述病原物选自病毒、细菌、真菌、原生动物、寄生虫或其任意组合。

在某些实施方案中，所述靶核酸的序列获自肿瘤细胞的基因组。

本申请所检测的靶核酸可以是 DNA 也可以是 RNA。因此，在某些实施方案中，所述方法还包括将所述样品与用于逆转录的试剂接触的步骤。在某些实施方案中，所述用于逆转录的试剂选自逆转录酶、寡核苷酸引物、dNTP 或其任意组合。

在某些实施方案中，所述靶核酸是单链或双链的。在某些实施方案中，所述靶核酸的序列是来自原核细胞或真核细胞的 DNA 或 RNA 序列；或者，所述靶核酸的序列是非天然存在的 DNA 或 RNA 序列。

在某些实施方案中，所述可检测信号通过选自下列的一种或多种方法测定：基于成像的检测，基于传感器的检测，颜色检测，基于金纳米颗粒的检测，荧光偏振，胶体相变/分散，电化学检测和基于半导体的传感。

在某些实施方案中，所述方法还包括扩增样品中所述靶核酸的步骤。

细胞及细胞子代

在某些情况下，由本发明的方法引入到细胞的修饰可以使得细胞和其子代被改变以改进其生物产物（如抗体、淀粉、乙醇或其他期望的细胞输出物）的产生。在某些情况下，由本发明的方法引入到细胞的修饰可以使得细胞和其子代包括使所生产生物产物发生变化的改变。

因此，在另一方面，本发明还涉及如上所述的方法获得的细胞或其子代，其中所述细胞含有在其野生型中不存在的修饰。

本发明还涉及如上所述的细胞或其子代的细胞产物。

本发明还涉及一种体外的、离体的或体内的细胞或细胞系或它们的子代，所述细胞或细胞系或它们的子代包含：如第一方面所述的蛋白、如第二方面所述的缀合物、如第三方面所述的融合蛋白、如第四方面所述的分离的核酸分子、如第五方面所述的复合物、如第六方面所述的分离的核酸分子、如第七方面所述的载体、如第九方面所述的组合物、如第十方面所述的组合物、本发明的试剂盒或递送组合物。

在某些实施方案中，所述细胞是原核细胞。

在某些实施方案中，所述细胞是真核细胞。在某些实施方案中，所述细胞是哺乳动物细胞。在某些实施方案中，所述细胞是人类细胞。某些实施方案中，所述细胞是非人哺乳动物细胞，例如非人灵长类动物、牛、羊、猪、犬、猴、兔、啮齿类（如大鼠或小鼠）的细胞。在某些实施方案中，所述细胞是非哺乳动物真核细胞，例如家禽鸟类（如鸡）、鱼类或甲壳动物（如蛤蜊、虾）的细胞。在某些实施方案中，所述细胞是植物细胞，例如单子叶植物或双子叶植物具有的细胞或栽培植物或粮食作物如木薯、玉米、高粱、大豆、小麦、燕麦或水稻具有的细胞，例如藻类、树或生产植物、果实或蔬菜（例如，树类如柑橘树、坚果树；茄属植物、棉花、烟草、番茄、葡萄、咖啡、可可等）。

在某些实施方案中，所述细胞是干细胞或干细胞系。

术语定义

在本发明中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。并且，本文中所用的分子遗传学、核酸化学、化学、分子生物学、生物化学、细胞培养、微生物学、细胞生物学、基因组学和重组DNA等操作步骤均为相应领域内广泛使用的常规步骤。同时，为了更好地理解本发明，下面提供相关术语的定义和解释。

在本发明中，表述“Cas σ ”是指，本发明人首次发现并鉴定的一种Cas效应蛋白，其具有选自下列的氨基酸序列：

(i) SEQ ID NO: 1-13任一项所示的序列；

(ii) 与SEQ ID NO: 1-13任一项所示的序列相比具有一个或多个氨基酸的置换、缺失或添加（例如1个，2个，3个，4个，5个，6个，7个，8个，9个，10个，11个，12个，13个，14个，15个，16个，17个，18个，19个，20个，21个，22个，23个，24个，

25个, 26个, 27个, 28个, 29个, 30个, 31个, 32个, 33个, 34个, 35个, 36个, 37个, 38个, 39个以及40个氨基酸的置换、缺失或添加)的序列; 或

(iii) 与SEQ ID NO: 1-13任一项所示的序列具有至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%的序列同一性的序列。

本发明的Cas σ 是一种在导向RNA引导下与靶序列特定位点结合并切割的核酸内切酶。

如本文中所使用的, 术语“规律成簇的间隔短回文重复(CRISPR)-CRISPR-相关(Cas) (CRISPR-Cas)系统”或“CRISPR 系统”可互换地使用并且具有本领域技术人员通常理解的含义, 其通常包含与 CRISPR 相关(“Cas”)基因的表达有关的转录产物或其他元件, 或者能够指导所述 Cas 基因活性的转录产物或其他元件。此类转录产物或其他元件可以包含编码 Cas 效应蛋白的序列和包含 CRISPR RNA(crRNA)的导向 RNA, 以及在 CRISPR-Cas9 系统中所含有的反式作用 crRNA (tracrRNA)序列, 或来自 CRISPR 基因座的其他序列或转录产物。在本发明所述的基于 Cas σ 的 CRISPR 系统中, 不需要 tracrRNA 序列。

如本文中所使用的, 术语“Cas 效应蛋白”、“Cas 效应酶”可互换地使用并且是指, CRISPR-Cas 系统中呈现的任一种大于长度 800 个氨基酸的蛋白质。在某些情况下, 这类蛋白是指从 Cas 基因座中鉴定的蛋白。

如本文中所使用的, 术语“导向 RNA(guide RNA)”、“成熟 crRNA”可互换地使用并且具有本领域技术人员通常理解的含义。一般而言, 导向 RNA 可以包含同向(direct)重复序列和导向序列(guide sequence), 或者基本上由或由同向重复序列和导向序列(在内源性 CRISPR 系统背景下也称为间隔序列(spacer))组成。在某些情况下, 导向序列是与靶序列具有足够互补性从而与所述靶序列杂交并引导 CRISPR/Cas 复合物与所述靶序列的特异性结合的任何多核苷酸序列。在某些实施方案中, 当最佳比对时, 导向序列与其相应靶序列之间的互补程度为至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、或至少 99%。确定最佳比对在本领域的普通技术人员的能力范围内。例如, 存在公开和可商购的比对算法和程序, 诸如但不限于 ClustalW、matlab 中的史密斯-沃特曼算法(Smith-Waterman)、Bowtie、Geneious、Biopython 以及 SeqMan。

在某些情况下, 所述导向序列在长度上为至少 5 个、至少 10 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个、至少 20 个、至少 21 个、至少 22 个、至少 23 个、至少 24 个、至少 25 个、至少 26 个、至少 27 个、至少 28 个、至少 29 个、至少 30 个、至少 35 个、至少 40 个、至少 45 个或至少 50 个核苷酸。在某些情况下, 所述导向序列在长度上为不超过 50 个、45 个、40 个、35 个、30 个、25 个、24 个、23 个、22 个、21 个、20 个、15 个、10 个或更少个核苷酸。在某些实施方案中, 所述导向序列在长度上为 10-30 个、或 15-25 个、或 15-22 个、或 19-25 个或 19-22 个核苷酸。

在某些情况下，所述同向重复序列在长度上为至少 10 个、至少 15 个、至少 16 个、至少 17 个、至少 18 个、至少 19 个、至少 20 个、至少 21 个、至少 22 个、至少 23 个、至少 24 个、至少 25 个、至少 26 个、至少 27 个、至少 28 个、至少 29 个、至少 30 个、至少 35 个、至少 40 个、至少 45 个、至少 50 个、至少 55 个、至少 56 个、至少 57 个、至少 58 个、至少 59 个、至少 60 个、至少 61 个、至少 62 个、至少 63 个、至少 64 个、至少 65 个或至少 70 个核苷酸。在某些情况下，所述同向重复序列在长度上为不超过 70 个、65 个、64 个、63 个、62 个、61 个、60 个、59 个、58 个、57 个、56 个、55 个、50 个、45 个、40 个、35 个、30 个、29 个、28 个、27 个、26 个、25 个、24 个、23 个、22 个、21 个、20 个、15 个、10 个或更少个核苷酸。在某些实施方案中，所述同向重复序列在长度上为 55-70 个核苷酸，例如 55-65 个核苷酸，例如 60-65 个核苷酸，例如 62-65 个核苷酸，例如 63-64 个核苷酸。在某些实施方案中，所述同向重复序列在长度上为 15-30 个核苷酸，例如 15-25 个核苷酸，例如 20-25 个核苷酸，例如 22-24 个核苷酸，例如 23 个核苷酸。

如本文中所使用的，术语“CRISPR/Cas 复合物”是指，导向 RNA(guide RNA)或成熟 crRNA 与 Cas 蛋白结合所形成的核糖核蛋白复合体，其包含杂交到靶序列上并且与 Cas 蛋白结合的导向序列。该核糖核蛋白复合体能够识别并切割能与该导向 RNA 或成熟 crRNA 杂交的多核苷酸。

因此，在形成 CRISPR/Cas 复合物的情况下，“靶序列”是指被设计为具有靶向性的导向序列所靶向的多核苷酸，例如与该导向序列具有互补性的序列，其中靶序列与导向序列之间的杂交将促进 CRISPR/Cas 复合物的形成。完全互补性不是必需的，只要存在足够互补性以引起杂交并且促进一种 CRISPR/Cas 复合物的形成即可。靶序列可以包含任何多核苷酸，如 DNA 或 RNA。在某些情况下，所述靶序列位于细胞的细胞核或细胞质中。在某些情况下，该靶序列可位于真核细胞的一个细胞器例如线粒体或叶绿体内。可被用于重组到包含该靶序列的靶基因座中的序列或模板被称为“编辑模板”或“编辑多核苷酸”或“编辑序列”。在某些实施方案中，所述编辑模板为外源核酸。在某些实施方案中，该重组是同源重组。

在本发明中，表述“靶序列”或“靶多核苷酸”可以是对细胞（例如，真核细胞）而言任何内源或外源的多核苷酸。例如，该靶多核苷酸可以是一种存在于真核细胞的细胞核中的多核苷酸。该靶多核苷酸可以是一个编码基因产物(例如，蛋白质)的序列或一个非编码序列(例如，调节多核苷酸或无用 DNA)。在某些情况下，据信该靶序列应该与原间隔序列临近基序(PAM)相关。对 PAM 的精确序列和长度要求取决于使用的 Cas 效应酶而不同，但是 PAM 典型地是临近原间隔序列(也即，靶序列)的 2-5 个碱基对序列。本领域技术人员能够鉴定与给定的 Cas 效应蛋白一起使用的 PAM 序列。在本文中，“Cas 蛋白所识别的特定的基序序列”或“基序序列”即指代 PAM 序列。

在某些情况下，靶序列或靶多核苷酸可以包括多个疾病相关基因和多核苷酸以及信号传导生化途径相关基因和多核苷酸。此类靶序列或靶多核苷酸的非限制性实例，包括

分别提交于 2012 年 12 月 12 日和 2013 年 1 月 2 日的美国临时专利申请 61/736,527 和 61/748,427、提交于 2013 年 12 月 12 日的国际申请 PCT/US2013/074667 中所列举的那些，其全部通过引用并入本文。

在某些情况下，靶序列或靶多核苷酸的实例包括与信号传导生化途径相关的序列，
5 例如信号传导生化途径相关基因或多核苷酸。靶多核苷酸的实例包括疾病相关基因或多核苷酸。“疾病相关”基因或多核苷酸是指与非疾病对照的组织或细胞相比，在来源于疾病影响的组织的细胞中以异常水平或以异常形式产生转录或翻译产物的任何基因或多核苷酸。在改变的表达与疾病的出现和/或进展相关的情况下，它可以是一个以异常高的水平被表达的基因；或者，它可以是一个以异常低的水平被表达的基因。疾病相关基因还
10 指具有一个或多个突变或直接负责或与一个或多个负责疾病的病因学的基因连锁不平衡的遗传变异的基因。转录的或翻译的产物可以是已知的或未知的，并且可以处于正常或异常水平。

如本文中所使用的，术语“野生型”具有本领域技术人员通常理解的含义，其表示生物、菌株、基因的典型形式或者当它在自然界存在时区别于突变体或变体形式的特征，
15 其可从自然中的来源分离并且没有被人有意识地修饰。

如本文中所使用的，术语“非天然存在的”或“工程化的”可互换地使用并且表示人工的参与。当这些术语用于描述核酸分子或多肽时，其表示该核酸分子或多肽至少基本上从它们在自然界中或如发现于自然界中的与其结合的至少另一种组分游离出来。

如本文中所使用的，术语“直系同源物 (orthologue, ortholog)”具有本领域技术人员
20 通常理解的含义。作为进一步指导，如本文中所述的蛋白质的“直系同源物”是指属于不同物种的蛋白质，该蛋白质执行与作为其直系同源物的蛋白相同或相似的功能。

如本文中所使用的，术语“同一性”用于指两个多肽之间或两个核酸之间序列的匹配情况。当两个进行比较的序列中的某个位置都被相同的碱基或氨基酸单体单元占据时(例如，两个 DNA 分子的每一个中的某个位置都被腺嘌呤占据，或两个多肽
25 的每一个中的某个位置都被赖氨酸占据)，那么各分子在该位置上是一一的。两个序列之间的“百分数同一性”是由这两个序列共有的匹配位置数目除以进行比较的位置数目×100 的函数。例如，如果两个序列的 10 个位置中有 6 个匹配，那么这两个序列具有 60% 的同一性。例如，DNA 序列 CTGACT 和 CAGGTT 共有 50% 的同一性(总共 6 个位置中有 3 个位置匹配)。通常，在将两个序列比对以产生最大同一性时进行
30 比较。这样的比对可通过使用，例如，可通过计算机程序例如 Align 程序(DNAstar, Inc.)方便地进行的 Needleman 等人(1970)*J. Mol. Biol.* 48: 443-453 的方法来实现。还可使用已整合入 ALIGN 程序(版本 2.0)的 E. Meyers 和 W. Miller (*Comput. Appl Biosci.*, 4:11-17 (1988))的算法，使用 PAM120 权重残基表(weight residue table)、12 的缺口长度罚分和 4 的缺口罚分来测定两个氨基酸序列之间的百分数同一性。此
35 外，可使用已整合入 GCG 软件包(可在 www.gcg.com 上获得)的 GAP 程序中的 Needleman 和 Wunsch (*J Mol Biol.* 48:444-453 (1970))算法，使用 Blossum 62 矩阵或

PAM250 矩阵以及 16、14、12、10、8、6 或 4 的缺口权重(gap weight)和 1、2、3、4、5 或 6 的长度权重来测定两个氨基酸序列之间的百分数同一性。

如本文中所使用的，术语“载体”是指，可将多聚核苷酸插入其中的一种核酸运载工具。当载体能使插入的多核苷酸编码的蛋白获得表达时，载体称为表达载体。载体可以通过转化，转导或者转染导入宿主细胞，使其携带的遗传物质元件在宿主细胞中获得表达。载体是本领域技术人员公知的，包括但不限于：质粒；噬菌粒；柯斯质粒；人工染色体，例如酵母人工染色体(YAC)、细菌人工染色体(BAC)或 P1 来源的人工染色体(PAC)；噬菌体如 λ 噬菌体或 M13 噬菌体及动物病毒等。可用作载体的动物病毒包括但不限于，逆转录酶病毒(包括慢病毒)、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒(如单纯疱疹病毒)、痘病毒、杆状病毒、乳头瘤病毒、乳头多瘤空泡病毒(如 SV40)。一种载体可以含有多种控制表达的元件，包括但不限于，启动子序列、转录起始序列、增强子序列、选择元件及报告基因。另外，载体还可含有复制起始位点。

如本文中所使用的，术语“宿主细胞”是指，可用于导入载体的细胞，其包括但不限于，如大肠杆菌或枯草菌等的原核细胞，如酵母细胞或曲霉菌等的真菌细胞，如 S2 果蝇细胞或 Sf9 等的昆虫细胞，或者如纤维原细胞，CHO 细胞，COS 细胞，NSO 细胞，HeLa 细胞，BHK 细胞，HEK 293 细胞或人细胞等的动物细胞。

本领域技术人员将理解，表达载体的设计可取决于诸如待转化的宿主细胞的选择、所希望的表达水平等因素。一种载体可以被引入到宿主细胞中而由此产生转录物、蛋白质、或肽，包括由如本文所述的蛋白、融合蛋白、分离的核酸分子等(例如，CRISPR 转录物，如核酸转录物、蛋白质、或酶)。

如本文中所使用的，术语“调节元件”旨在包括启动子、增强子、内部核糖体进入位点(IRES)、和其他表达控制元件(例如转录终止信号，如多聚腺苷酸化信号和多聚 U 序列)，其详细描述可参考戈德尔(Goeddel)，《基因表达技术：酶学方法》(GENE EXPRESSION TECHNOLOGY:METHODS IN ENZYMOLOGY)185，学术出版社(Academic Press)，圣地亚哥(San Diego)，加利福尼亚州(1990)。在某些情况下，调节元件包括指导一个核苷酸序列在许多类型的宿主细胞中的组成型表达的那些序列以及指导该核苷酸序列只在某些宿主细胞中表达的那些序列(例如，组织特异型调节序列)。组织特异型启动子可主要指导在感兴趣的期望组织中的表达，所述组织例如肌肉、神经元、骨、皮肤、血液、特定的器官(例如肝脏、胰腺)、或特殊的细胞类型(例如淋巴细胞)。在某些情况下，调节元件还可以时序依赖性方式(如以细胞周期依赖性 or 发育阶段依赖性方式)指导表达，该方式可以是或者可以不是组织或细胞类型特异性的。在某些情况下，术语“调节元件”涵盖的是增强子元件，如 WPRE；CMV 增强子；在 HTLV-I 的 LTR 中的 R-U5'片段((Mol.Cell.Biol.，第 8(1)卷，第 466-472 页，1988)；SV40 增强子；以及在兔 β -珠蛋白的外显子 2 与 3 之间的内含子序列(Proc.Natl.Acad.Sci.USA.，第 78(3)卷，第 1527-31 页，1981)。

如本文中所使用的，术语“启动子”具有本领域技术人员公知的含义，其是指一段位于基因的上游能启动下游基因表达的非编码核苷酸序列。组成型(constitutive)启动子是这样的核苷酸序列：当其与编码或者限定基因产物的多核苷酸可操作地相连时，在细胞的大多数或者所有生理条件下，其导致细胞中基因产物的产生。诱导型启动子是这样的核苷酸序列，当可操作地与编码或者限定基因产物的多核苷酸相连时，基本上只有当对应于所述启动子的诱导物在细胞中存在时，其导致所述基因产物在细胞内产生。组织特异性启动子是这样的核苷酸序列：当可操作地与编码或者限定基因产物的多核苷酸相连时，基本上只有当细胞是该启动子对应的组织类型的细胞时，其才导致在细胞中产生基因产物。

如本文中所使用的，术语“可操作地连接”旨在表示感兴趣的核苷酸序列以一种允许该核苷酸序列的表达的方式被连接至该一种或多种调节元件(例如，处于一种体外转录/翻译系统中或当该载体被引入到宿主细胞中时，处于该宿主细胞中)。

如本文中所使用的，术语“互补性”是指核酸与另一个核酸序列借助于传统的沃森-克里克或其他非传统类型形成一个或多个氢键的能力。互补百分比表示一个核酸分子中可与一个第二核酸序列形成氢键(例如，沃森-克里克碱基配对)的残基的百分比(例如，10个之中有5、6、7、8、9、10个即为50%、60%、70%、80%、90%、和100%互补)。“完全互补”表示一个核酸序列的所有连续残基与一个第二核酸序列中的相同数目的连续残基形成氢键。如本文使用的“基本上互补”是指在一个具有8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50个或更多个核苷酸的区域上至少为60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%的互补程度，或者是指在严格条件下杂交的两个核酸。

如本文中所使用的，对于杂交的“严格条件”是指与靶序列具有互补性的一个核酸主要地与该靶序列杂交并且基本上不杂交到非靶序列上的条件。严格条件通常是序列依赖性的，并且取决于许多因素而变化。一般而言，该序列越长，则该序列特异性地杂交到其靶序列上的温度就越高。严格条件的非限制性实例描述于蒂森(Tijssen)(1993)的《生物化学和分子生物学中的实验室技术-核酸探针杂交》(Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology-Hybridization With Nucleic Acid Probes)，第I部分，第二章，“杂交原理概述和核酸探针分析策略”(“Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assay”)，爱思唯尔(Elsevier)，纽约。

如本文中所使用的，术语“杂交”是指其中一个或多个多核苷酸反应形成一种复合物的反应，该复合物经由这些核苷酸残基之间的碱基的氢键键合而稳定化。氢键键合可以借助于沃森-克里克碱基配对、Hoogsteen 结合或以任何其他序列特异性方式而发生。该复合物可包含形成一个双链体的两条链、形成多链复合物的三条或多条链、单个自我杂交链、或这些的任何组合。杂交反应可以构成一个更广泛的过程(如 PCR 的开始、或经由一种酶的多核苷酸的切割)中的一个步骤。能够与一个给定序列杂交的序列被称为该给定序列的“互补物”。

如本文中所使用的，术语“表达”是指，藉此从 DNA 模板转录成多核苷酸(如转录成 mRNA 或其他 RNA 转录物)的过程和/或转录的 mRNA 随后藉此翻译成肽、多肽或蛋白质的过程。转录物和编码的多肽可以总称为“基因产物”。如果多核苷酸来源于基因组 DNA，表达可以包括真核细胞中 mRNA 的剪接。

如本文中所使用的，术语“接头”是指，由多个氨基酸残基通过肽键连接形成的线性多肽。本发明的接头可以为人工合成的氨基酸序列，或天然存在的多肽序列，例如具有铰链区功能的多肽。此类接头多肽是本领域众所周知的(参见例如，Holliger, P.等人 (1993)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 :6444-6448 ; Poljak, R. J.等人 (1994) Structure 2:1121-1123)。

如本文中所使用的，术语“治疗”是指，治疗或治愈病症，延缓病症的症状的发作，和/或延缓病症的发展。

如本文中所使用的，术语“受试者”包括但不限于各种动物，例如哺乳动物，例如牛科动物、马科动物、羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、兔科动物、啮齿类动物(例如，小鼠或大鼠)、非人灵长类动物(例如，猕猴或食蟹猴)或人。在某些实施方式中，所述受试者(例如人)患有病症(例如，疾病相关基因缺陷所导致的病症)。

发明的有益效果

与现有技术相比，本发明的 Cas 蛋白及系统具有显著的有利方面。例如，本发明的 Cas 效应蛋白分子大小上小于 Cas9、C2c1、CasY 和 Cpf1 蛋白，因此转染效率上优于 Cas9、C2c1、CasY 和 Cpf1 蛋白，能够提高真核细胞中的递送效率。例如，在使用病毒载体(如 AAV 载体等)的情况下，可用于递送至真核细胞(如哺乳动物细胞、人类细胞、小鼠细胞等)，并可应用于研究和/或临床应用。并且，本发明的 Cas 效应蛋白能在真核生物体内进行 DNA 切割，相比于已经报导的 PAM 结构域为 5'-TTN 的 FnCpf1，本发明的 Cas 蛋白还具有更宽广的 PAM 识别位点，与 Cas9 或 Cas12a 相比 PAM 识别位点扩大了 4 倍。

下面将结合附图和实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将理解，下列附图和实施例仅用于说明本发明，而不是对本发明的范围的限定。根据附图和优选实施方案的下列详细描述，本发明的各种目的和有利方面对于本领域技术人员来说将变得显然。

附图说明

图 1 为实施例 3 中的 PAM 结构与分析结果。

图 2 为实施例 3 中 PAM 体外切割活性验证结果。

图 3 为实施例 3 中 PAM 结构域大肠杆菌体内验证结果。

图 4 为实施例 4 中人类细胞中的编辑活性检测结果。

序列信息

本发明涉及的部分序列的信息提供于下面的表 1 中。

表 1：序列的描述

SEQ ID NO:	描述
1	Casσ-1 蛋白的氨基酸序列 MSNYKNIKFKLVFQSQKDLINMQLNVNLHQQCYREFVEQFCVLCNIPFPGLSKDQIEQKR KQLNLSEDDEKDINYIKDLVKNKNNIGNSIYAFFTGTKKEMPSRKTDLTPLYRLLKANILP FSLLKGRENYKKSIFQTVINQTLEKFKSYPKCNESVENNFKLSLNKDSNEEQVLNESEMK DLQNLFENLSKNQSFSFFNFKNWFSKDKIKTKLLNNETNKKISLSSEEIDLILSYKDKLYS NEFDLISMFVEFNLQKQKAESLKSQADLNLFKNNYSFRIGSNYENFNLTQNNKDILLEIN SSMGEKITFKIIPHKKTQIWNLEKNNVKITSGENLGNYKSVDVIKMKRPADIKAKLLKTSE LNIEIKNNQIYCNFIYEYKCDHGVYFFHCSGNKKPDEKNENILKERERTFSFIDLGLFPM YSISTFKYNNKSNNDGEILVKSGSGNEKLDFGSAFKIHISIQIGKNSTNLNKKIKLLEKLDLK TYLKFSKSSISFDENSYQRQLKTGVEISELNSLSFQKISEIKSINLGFNESFNKEYFLKIEN QTFTQKELLLLNCIKDLFKILYKEYSNIKNSRIFKFNKEDDLICDGYWLVQVIDEINIKNK SLTYFNSKPSEKGNKSKFIFLKDFNYKNNFANNYAKIAASRLKKYCLEHKVDVCFVEKNL NNFLQSKDNDKKTNKT LINWANRNLF EKIKLAL EHDICVSEVDGKHSSQLDPQTMNWG ARDNLNGNGNKEKIFFERNGQIIQQNADLSASEVLAKRFFTRYEDIVHIYIDQKIKDDKTIL KLVKGKVRVESYLKKTINSCYAIVDENGFLKPISKKDYNKFQELPSKPRTDIKSNEMYRH GSKWYHFQQHREFQQDLLARGRELKKIA
2	Casσ-2 蛋白的氨基酸序列 MNKTDTONNEQINKPTQLLNNDIELTVKTVKSATVKVDNNSKKELFGLFNYFTSVASGI KDKVYNLQSDEKTAPIFENDYVKQPQRGRSAATTLFTKLDAEKTYTSQHSFPGKWRDSGIF PLYNKESEKYDLSTHGYHYSANAEIHTQLDSHDECNKECEKEYAALRDEVNNYKYEFTL QFKAENAEKFYNFVEKLTLMGWRYDATFRSFFELHMHKPKLKTGETTYRATYKLPSPGKS KRYSFRRDDIADEIAKNPEFWPMLESSNAISWINSNNLLSRKKDKANYSSTSLIKSQIRLYL GNNGVPFTAREHDGRIYFSFRLPAINGEKGRMVEIPCSYKKVFNGKARKSCYLGGTLIEK TDAGKHIFKYSVNNKKPQVAELNECFRLRLVVRNREYFNNVVAGKITDINTDHFDFYVDLP LNVKEDPIHDLSSTEVFGKNGLRSYSSAYPEIKNLGSQIETGKNLTCPITKTHNIMGIDLG QRNPFAYCIKDN TGKLIAQGHMDGSKNETYKKYINFGKESTSVSHLIKETR SYLHGDPEA ISKELYNEVAGFCNNPVSYEEYLKYLD SKKFLINKEDLSKNAMHLLRQKDHNWIGRDWL WYISKQYKKHNENRMQDADWRQTLYWIDSLYRYIDVMKSFHNGSFYDKNLKKKVNGT VVGFCCTVHDQINNNDDMFKKFTNELMSVIREHKVSVVALEKMDSMLGDKSRHTFEN RNYNLWPVGQLKTFMEGKLESFNVALIEIDERNTSQVCKENWSYREADDLYYVTDGESH KVHADENAANNIVDR CISRHTNMFSLH MVNPKDDYVPTCIWDTTEESGKRVRGFLT KL YKNSDVVFTKKGDKLVKSKTSVKELKKLVGKTKEKRGQYWYRFEGKSWINEADRDTIIL NAKKISRERDNGEQSTDTRSQNVTVSVLDVCETA EKKKLVLV
3	Casσ-3 蛋白的氨基酸序列 MKSIKSIKSIKTKVVKNNELKLIELSTWCSSICEQLERYIFILGGKQIHDRDGVVVL DGAVE RKIYCKKDKSLIAACEVVYKHFTDKSSKSRTFGSWFLGGKSEGDNTNKRKSTKEKTEK QIAKQIADKKELTDSLQLLWDKLLPFPIDNKG YDFINTPRAKSYKWAITKTIHAKISYN EQCVETKKEYDALNAEINTYKTILFSGYSEKDIDDLQKFVDICEANNHRINYKFISFLKRK DLNFDEQTGKYRKEGKWIQHKNGKEVKSKYSMKDEIVEALYKYKSLTKNDVSVLCNEH QKEDEM GKVVHYNMKRYSDDLFRKKNKKEIPSYTKISLATS KIELGLNNVKYNVEQVED KLIWTICDQTGKDIQFVTVYTRKKEDNRTNGKKGAGFYKGKHHQLEDLKIVPVGDIGTY

	DISFKVNGKRPFTGTLKEPNIIICRGGKVFFVQMPININIDKTLNDARKKVLAYAYRETYSGSV NGKKQKMIKIENSKIAESLSLGRDAIVLGVLDGLRGLATAVVSHNGKNETVKSSQYIKG DIVEWEKYRVFNDNIREVKKYIFLTKKSYATTEEYTEFYKECSKPEQDYLDLSLKYKDK NVKLNELKYTKNAWSVSKMFEDVSKMFETLKQDRLKYDIFNMPYWAASLKNYMSLM KSYNYVGVDIKVSKEYMSKYQSLYNNIKEDYAKKIGSYIVQLAVAKNCDIIVLEELKSNLG SVDRKSKRDNEMSLMWNCGRKTHVENMAKDYGMFIDEVPEYGT SQVYHKTGNYGYR DEDNREIFWYEDNKDVAYIHADENAAINIAKRFLSQHTDNSSFSVILKGDAYYLNIA NSK RMRAAALKTFGDLNKPFKINANDKNGNLYKKTRIFKSDSRWIGVNDKDLYIEHIKSLRNL RVRQ
4	Cas σ -4 蛋白的氨基酸序列 MPSFTKVDEDKIVLKLGNYPYGLSRISEDKMLWSFSSPQKKKLSIITNHRRVKGKGFH YLEGLEIADITKGDGDKTSPSGKYTISFSINGKQDVKGELKEPSFGLRNGNVYMFLPISIKQ TDVFESRVEMRRLLSMAYQPTTVEDLILDDVETKQKTVKQGKKEVNTTNIAIQEAIKKH GRLLKVMGVLDGLRNF AFAIKNYDGHDTLLRQLYSESDLNEKQRYTTLANDLSKVG HIKFAAVFYGANDTEENTKMFDAECTDAESRTHLEWLRKAKKSGVLLKDLRKDKTWIV SIKYTELNRNLHALKFGRMKSYDYRNNLYWAATIKKFISLSASFYGVGRPSRGKKDVREL KKKHTFFSTYQDLYNNVKEDYAKKVANLVVMTAKENNVDIIVENLTGHCGSKDYKTR AENEMSIMWNHGRKTFIDCIANANGMLLAEVSEFETSQVYHETRNYGYRDKMKKEILW YMDSEGNVQYAHAEVNAAINIADRFLSQHTNLFSPVCKSKKDENVYEIDIAEGKELEGQ DEVKAKKPKGGKRLNGAVVKTFGSTKIMFNIGVDKNKKGQIKTKTRYNNIDGEWGGK TQKDEYVDKIRKVVDAMSPEEKAKVKAALKKCFSS
5	Cas σ -5 蛋白的氨基酸序列 MTKELSGVRVIELKTDLRKDQFWDYERCFKTYHALYNEVPCWGLDWVEQKTQNQTS RELGCERVDLTAQRKALYERTDRTISYEQFSNCLKALWLGLLNCQQGNHMYTKLFEGAI QTDQMTAEDWAVLTEYVADPKSHNSQFLFRVSNLTKHIGFFSRPPFTATLFAPERKAITK DVMSDLKGWIEMKRMTEESYAAEEVQIQQMKAIEVPVRIRQSLLRFFDTCIGLNLIGHFD ERVHHYLRDCIIPALQQRTIPEHFYLSNRKDVGGQKHIDFSLDIKFYELLAEMPELWNT LETSEDDLIPKPLILKHLHLLEAIMSHRAHRKTAAYAFVGEADYHRFYLLGGNYTKHLI SATGSELPRVIWDNDKDVLMRNGRKRVERLYVKVGDRKENFNFEVYTIAMNTKGLRGH RSTLKPTSYLQDLQIWSNPEGESTYLN FVRKGTERSAICKEPVLVYRNGAFFLRLSMSVE GMRASEEHIALQYYLSAAATGSDLSKDTEKTVERFNLIQGKTYKVM SVDLGIRSPFAWAV TESTITGVANPSQILNSGEMEIADDPDYTEL FYAYKNLGH LIGQVKSSSKGKGLKADSHLV DMIHTVQRFFADYKVAGQRRSQIFEQFSKDPDPLYQMDQMMKRYENNLESVKKDFSFLI NILFKYVTLQFGALNRNRRRSYLSQNQMADQKFDQDFKWL NILEQRKRVRTRLSYLGTDN SRIPICLEQQKLDYNGCKDNFLKQLASKIVRIAHQNDCC LIVLEDLEGYGKTLNQRDENF LTAFWSPKRVKDAIINAAQWYGIGVVTVSEAQTSQVHHESGRIGYRKGRDLFFLTPDGQI ESVPSDINA AKNIGHRRFFSRHTDLHQVYLKGSDEGA KRMKGCLLYQFGSLEAARTH LTG TGPTWYLDGVEWIDKTERNLRRDLLKQRVEIEKMPF
6	Cas σ -6 蛋白的氨基酸序列 MKSISIKSIKTKVVKNELKLIELSTWCSSICEQLERYIFILGGKQIHDRDGVVLDGAVE RKIYCKKDKSLIAACEVVYKHFTDKSSKSRTFGSWFLGGKSEGDNTNKGRKSTKEKTEK QIAKQIADKKELTDSLQLLWDKKLLPFPIDNKG YDFINTPRAKSYKWAITKTIHAKIKSYN EQCVETKKEYDALNAEINTYKTILFSGYSEKDIDDLQKFVDICEANNHRINYKFISFLKRK DLNFDEQTGKYRKEGKWIQHKNNGKEVKSKYSMKDEIVEALYKYKSLTKNDVSVLCNEH

	QKEDEM GKVVHYNM KRYSDLLFRKKNKKEIPSYTKISLATS KIELGLNNV KYNVEQVED KLIW TICDQTGKDIQFVT VYTRKKEDNRTNGKKGAGFYKGKHHQLEDLKIVPVGDIGTY DISFKVNGKRPFTGTLKEPNICRGGKV FVQMPININIDKTLNDARKKVLYAYRETYSGSV NGKKQKMIKIENSKIAESLSLGRDAIVLGVDLGLRGLATAVVSHNGKNETVKSSQYIKG DIVEWEKYRVFNDNIREVKKYIFLT KKSYSYATTEEYTEFYKECSKPEQDYLD SLKTYKDK NVKLNELKYTKNAWSVSKMFEDVSKMFETLKQDRLKYDIFNMPYWAASLKNYMSLM KSYNYVGVDIKVSKEYMSKYQSLYNNIKEDYAKKIGSYIVQLAVAKNCDIIVLEELKSNLG SVDRKSKRDNEMSLMWNCGRIKTHVENMAKDYGMFIDEVPEYGT SQVYHKTGNYGYR DEDNREIFWYEDNKDVAYIHADENAAINIAKRFLSQHTDNSSFSVILKGDAYYLN IASNSK RMRAAALKTFGDLNKP FKINANDKGNLYKKTRIFKSDSRWIGVNDKDLYIEHIKSLRNL RVRQ
7	Casσ-7 蛋白的氨基酸序列 MNKTD TQNEQINKPTQLLNNDIELTVKTVKSATVKVDNNSKKELFGLFNYFTSVASGI KDKVYNLQSDEKTAPIFNDYVKQPQRGRSAATTLFTKLDAEKTYTSQHSFPGKWRDSGIF PLYNKESEKYDLSTHG YHYSANAEIHTQLDSHDECNKECEKEYAALRDEVN NNYKYEFTL QFKAENAEKFYNFVEKL TLMGWRYDATFRSFFELHMH PKLKTGETTYRATYKLP SGKS KRYSFRRDDIADEIAKNPEFWP MLESSNAISWINSNNLLSRKKDKANYSSTSLIKSQIRLYL GNNGVPFTAREHDGRIYFSFRLPAINGEKGRMVEIPCSYKKVFNGKARKSCYLGGLTIEK TDAGKHIFKYSVNNKKPQVAELNECFLRLVVRNREYFNNVVAGKITDINTDHFDFYVDLP LNVKEDPIHDLSSTE VFGKNGLSYSSAYPEIKNLG SQIETGKNLTC PITKTHNIMGIDLG QRNPFAYCIKNTGKLIAQGHMDGSKNETYKKYINFGKESTSVSHLIKETR SYLHGDPEA ISKELYNEVAGFCNNPVS YEEYLKYLD SKKFLINKEDLSKNAMHLLRQKDHNWIGRDWL WYISKQYKKHNENRMQDADWRQTLYWIDSLYRYIDVMKSFHNFSGFYDKNLKKKVNGT VVGFKCTVHDQINNNDDMF KFTNELMSVIREHKVSVVALEKMD SMLGDKSRHTFEN RNYNLWPVGQLKTFMEGKLESFNVALIEIDERNTSQVCKENWSYREADDLYYVTDGESH KVHADENAAANNIVDR CISRHTNMFSLH MVNPKDDYVPTCIWDTTEESGKRVRGFLT KL YKNSDVVFTKKGDKLVKSKTSVKELKKLVGKTKEKRGQYWYRFEGKSWINEADRDTIIL NAKKISRERDNGEQSTDTRS QNVTVSVDVCETA EKKKLVLV
8	Casσ-8 蛋白的氨基酸序列 MKKPKQNIETDLKITTPKTATIKATNLDDKMRLFTFFNGFTTVCSKV KDDIYNFGQNE D TLPVYTDYIKASQRARMCATTLATKSECDFAKKYGEHFPLPHYNQEGMNYTTHQHTYSV NSAVHTQLDSLNECDKL TNGEYVKL KKTVDELEEKLTEEHGKEPLDFLVKFVDEQILLG WRFDGKFRLLFEVAMLPELKN GNIIYKKAYKTSGGKGRRYSFYNP SVADNISKNP TVWN LLSDVKAVDYISLSNSLLRKKPHAQYTN TTLNRAQVRPTFGNNGVPFSISVSDDDYVYIRF RLPKKDGEKGQEISVKCSYKTSYKGKRSKTLRKSCYLG NLKIEENGKGKYICKYNINGR ETTTAELNECFLRV RINNRRWFNKYLN GTLTKE DGVLKSEYDFDYFDLCLNVHQSIHGL TNSEIFGGKGKSIRSYYSTSYPEVKNLDGQKNIKTDFGCYVDKPHNIMGIDLGQRNPF AW AVLDQNGNVKDVGHLDGAENDTYKDYLTFSNRCKDVKNLILQSRDYLYGDDEAIDETLF DSVVQFVNSNITLNKYKSYLDEKKSLINKESLEKNRLYELKKKDHGW FVRDCLWFLTKE YHRINSERKTHSDWRYTLYWVD AIHRFIDVNKSFNSLGSYYDKKQSKSINGIQKDFCRSY WNQIDNLNEDTLKKFVFELL PVIKKNVCLIAIEELK SMLGDDDKRAEDNRLYNLWPVG QLKTFLEGKLLPYNVAVMEVSEQNTS QIVNGQWSYREGDDL YVKNNDNNTMCKTHAD ENAAINIALRAYSHHTNLYSIYMINPIDDYVPSCIWNNKDEGSKRIRGFLT KTYGTSDVVF IKKNEKLVKSDVSIKDVKRIVKNIGNEKNKKSEIWYRMNDIEWIDEGSRDIINTIKSKVR

9	Casσ-9 蛋白的氨基酸序列 MTDKSISFKQFSQILNVLYKCVISGKGRGLTSHILGQPQCKDSLTSADWGNLETLSAKDE LTPAEVKDITKDLMYRASNTLVSIGFRNRSFPLTLTSGERYAVVENVHRSLSKSWVEVDK ITRENYLNEEIALSDAFNNIDETLLPTLKEFFDACMNNENIIHHFDARVYAYTRDCVIPALVA GLEIKDHFYIDGRDKAKRDYSLQGYAELLKGFPKLWQGVDP EILAKLYILEAQMDHKKH RPCAAYAFIGEDSYSRVQYLLGNNYTSFSPYALGVLDLDDVT CGDDAEADTQFPKNKVIQF SQGKKVTKLSLTVSRGKEDTNKYSFDVFLADKYSNGSYKPSPYFSDLSVWVSEIGMLMEF TRKGERVQAIVKEPSLIYRKGA FYVRLNMGVIQDTSPEINDLYWYLSSGAPMSMTDRSKA SETPKNTERLESIKGKSYRFLGIDLGLRSPFAWAVGEASISGVINKPTIIATGDYTTARDTR YDTLFFALKNAGKVIGVTKSLANGKDA SFNGLMGTTAAREYLAHYSGVATHKVA AIQA FCQDDNPLETLKGLLKSYNNDLVTLKKDPRFIGGILLRYARLLKGELVTSRKMHLREHSV ESKFGQEYMWLNILEREKRVCRSLSYLGLGNDRDSVIMGNLTTPYNHCKENLLKQLAAR IVSLAVENKCHVIVMESLGGSNKSMNTRGQNFLEAFWSPQKIKDTIINAAAWHGIMVAEV SESQTSQVCFETGTFGHRDRASLYFLDKNGDLQETHADMNAAKNLVERFTTRHTNLRQV NMDSLPEKGPDKTPKKSPSKKKMEKAKMDNPEDQSKRLKGFLT VKFGNVKAAQEYFAS RKPEQSYSGKKDEAIYWYLDGDEWITKKEKESRVSVIEGLVGLKEVAV
10	Casσ-10 蛋白的氨基酸序列 MAFQSKRRIVGNLVKEQCLKA VDGVILT DQEKRELKRYELHLEPYKWLLRFLSLGYE GRDDGFYEELGNTNLDKEKFFEVTAGLRDALLRQSGSSRALKSSMLGKCPPSAAVGKAA KHIQALRDAGILPFKTGLTSGEDYNVLQQAVQQLRSWVACDHRTREAYAEQQEKT SQAE EAAKKAVNEVKPEDAKSLERHERALTKLRKQERRLERMRSHAQFSLDEM DCTGYS LCM GANYLKDYCLEKEGRGLRLTLKNSTMAGSYVSVGDGQHAGMKNP GTPAGGSPEKGRR RNILFDFAVEKCGDNYLFRYDENGKRPRAGVVKEPRFCWRRKGNSVELYLAMPINIENS MRNIFVGKQKSGKHS AFTRQWPKEVEGLDEL RDAVVLGVDIGINRAAFCAALKTS RFEN GLPADVQVMDTTCDALTEKGQEYRQLRKDATCLAWLIRTTRRFKADPGNKHNQIKEKD VERFDSADGAYRRYMDAIAEMPSDPLQVWEAARITGYGEWAKEIFARFNHYKHEHACC TVSLSLSDRLVWCRLIDRILSLKKCLHFGGYESKHRKGFC KSLYRLRH NARNDRVKKLA RFVVDAAVDAGASVIAMEKLPSSGGKQSRDDNRIWDLMAPNTLATTVCLMAKVEGIGFV QVDPEFTSQWVFEQRVIGDREGRIVSCLDAEGVRRDYDADENAAKNIAWLALTREAE PF CMAFEKRNGVVPEPKGFRFDIPEEPTREQDESNDQDFKKRLEERDKLIERLQAKSDRMRAIV RRLFGDRRPWDAFADRIPEGKSKRLFRHRDGLVLNKPFGKGLCGSENSEQKASARNR
11	Casσ-11 蛋白的氨基酸序列 MDTDTELSDEVELSDEVELSDEVELSDEVELTVKKVKTTTVKVDNNFKKELFELFNHFTS VASGIKDRLYDLQFDENTASIFKGYIKEAKRGHGAATT VFTKLNPKKIYSGKKSFPDRDYR DRGIFPFYNKESGKYDLSTCGYHYSANAEIHTQLNSHDECNKQCEKEYAALEKERNKYK HEFTRQFKAENVEKFSNFVEKLTLMGWRYDATFRNFFELHMH PKLKTSETTYRATYKLP SGKSKRYSFSRDDIADEIAKNPEFWPMLLESSNAVSWINSNNLSRKKEKANYSS TSLIKSQI RLYLGDNGVPFTAREHDGRIYFSRLPSINGEKGRNVEIPCSYKKVFNGKARKSCYL GGL TIENTGGSKHIFKYSVNNKKPQVAELNECFLRLVVRNHGYFNKMVNGKLT DKDGKLHA DYDFDCIDLPLNVKEDIHDLTYQEINGVKANPEKNIEKKVGLLGFYQSAYPEIKNLGSQI ETGKNLTCPIKTHNIMGIDLQQRNPFAYCIKDNGKFI AKDHMDGSKNETYKKYINFGK ESTSVSHLIKETR SYLHGDPEAISKELYNEVSGLCNSPLSYEEYLYKLD SKKFLINKEDLNK NAMHLLRQKDHNWIGRDWLWYISKQYKKHNENRMQDADWRQTLYWIDSLYRYIDVM KSFHNFGSFYDKNLKKKVNGTAVGFCKTIYDQINNNNKDMFKKFTNELIPIIRKHKVSVV

	ALEKMESMLGDKSRNTFENRNHNLWPVGQLKTFIENKLDGFNVIVVEVDERNTSQMCD GNWSYREADDLYYVKDGELREYHADENAANNIVDRCISRHTNIFSLYMTNPMDDYYVPA CIWDRSENGKRGRGFLTMYKNSDVVFTKKDDKLVSMSVKELKKLVDKTKEKRGQ YWYLFEGKSWINAAADRDTHISNAKKLFRERDGGEQSTDTRSQNVTVSVLDCETVEKKKL VLV
12	Casσ-12 蛋白的氨基酸序列 MSTEVDVKTINLKIAKKGGVYPPILEQSIKENCKSNDLLEFFMVLNRLQTYYYIESNEEILVD FPKKYDELFDIVKNNDSVTREYFDSLCDKYITEVCANGFVNNVYIAHNKNQELNWAETS NDRKIKSNKTFMFGKIKGLIRDKFGREELSDKDATKQLCEDIFNLFILNNANIELDEKYNII KDELIQIWNERNKEFIHIKIDITLLFRQWGILPTYDNITHNCELKAIHAEPVRRFKSWLECNS EANKNYDTEREKCTKYMDVMDSDLTVEFSKMVTELGNPFGANDKNYKYFNQKFLFF KQVVQPKFVNGEPLDESNGSYSGEIKINSAGKVENYSIAVSVIDTIKKYPTIWSDRSWGES VISTVAKIDPQYGIDDITDDMQVSPFYLFYGYFTAANYIQHKRNAKYTPISKDSLPSLYLG NNYIPFKIDCENVDDDRFYITIKNMNNLKLNLVLYRKPKLKFAKTKEKTKRNKCYFDNLKI TNTNNNFKEFYNINGDPNRSVVAYLKEPVIRYNNRKDYFYLSATISKDVETDSELTSAWS KISNDTARRVNAEQYFNDNGVNIVGIDLGMNPPIAYSVLHYKNNEFIDLNITGKIADKDKH PNLNYKRMYEKRSEIKKLKTLIKMIPDYVNSDSNIFEGDNNVFKQLDKKSKGRFRSSEYM GYDYKLNVDGKFISELEIVKKVVNTKHYKNDTEKNNDIMRVYKGNKKNIKEIDTHRH QIHSIKDMNRRSDESNLCYVYDMVSYIDDFKKLVTSYNKIGEDYNNPIKPLSDPMLFSKSK LYEYRQNIRDNFLKIDICYQMVKIAKQYNAVLVHEHFEQRKGGIDRVNNILMALFTPNDII KKLKCVAKREGVLVFNTNKNHTSQYVYNKNTVGYRDSNNKHNLYYIEDETTRKLGVD SDINASKNIAARPFNKPLYAIKVKNYDDGLFLSDYNNKYVLYKKDGDKYVAIGDTYRIDK KKIKQGSVTLYLHNGYYVDGEYKNNYIENIKKLV
13	Casσ-13 蛋白的氨基酸序列 MAFQSKRRIVGNFVKEQCLKAVDGKVILTDQEKRELIKRYELHLEPHKWLLRFLSGYE GRDDGFYEELGNTNLDKEKFFEVTAGLRDALLRQSGSSRALKSSMLGKCPPSAAVGKAA KHIQTLRDAGILPFKTGLTSGEDYNVLQQAVQQLRSWVACDHRTREAYAEQQEKSQAE EAKKAANEVKEPEDAKSLERHERVLTCLRQKERRLERMKSHAQFSLDEMDCGTGYSLCM GANYLKDYCLEKEGRGLRLTLKNSTMAGSYVSVGDGQHAGMKNPPTAGGSPEKGRR RNILFDFTVEKCGDNYLFRYDENGKRPRAGVVKEPRFCWRRKGNSVELYLAMPINIENS MRNIFVGKQKSGKHSFAFTRQWPKEVEGLDELRDVVLGVDIGINRAAFCAALKTSRFEN GLPADVQVMDTTCDALTEKGQEYRQLRKDATCLAWLIRTRRFKADPGNKHNQIKEKD VERFDSADGAYRRYMDAIAEMPSDPLQVWEAARITGYGEWAKEIFARFNHYKHEHACC AVSLSLDRLVWCRLIDRILSLKKCLHFGGYESKHKRGFCKSLYRLRHARNDVRKKLA RFIVDAAVDAGASVIAMEKLPSSGGKQSKDDNRIWDLMAPNTLATTVCMAKVEGIGFV QVDPEFTSQWVFEQRVIGDREGRIVSCLDAEGVRRDYDADENAAKNIAWLALTREAEPF CMAFEKRNQVVEPKGLRFDIPEEPTREQDESQDFKKRLEERDKLIERLQAKADRMQAI VQRLFGDRRPWDAFADRIPEGKSKRLFRHRDGLVLNKPFGKGLCGSENSGQKASARNSR
14	Casσ-1 的编码核苷酸序列 ATGAGCAACTACAAAAACATTAAGTTCAAGTTGGTTCCGTTTCAGTCAAAAGGATCTTA TAAACATGCAGCTAAACGTGAATCTCCACCAGCAGTGTTATAGAGAGTTCTGTGGAGC AGTTCTGCGTCTCTGTGAATATCCCCTTTTCTGCGGCTTAGTAAAGATCAAATTGAGCA GAAGCGGAAACAATTAAATCTGTCTGAAGACGACGAGAAGGACATCAACTACATCAA GGACCTTGTAATAAATAAGAATAACATCGGCAATTCAATCTATGCTTTTTTCACTGGT ACAAAGAAGGAAATGCCAAGCAGAAAGACTGATTAAACACCTCTTTACCGCCTCCTTA AGGCTAACATACTGCCCTTTAGCCTCCTCAAAGGGCGAGAGAACTATAAGAAAAGCA

	TATTCCAAACCTGTTATTAACCAGACACTGGAAAAAGTTTAAGTCATATTTCAAGTGCAA TGAATCAGTTGAAAACAACTTCAAACCTGTCTCTGAACAAGGACTCAAATGAGGAGCA AGTCCTGAATGAAAGCGAAATGAAAGACCTCCAAAACCTATTCGAGAATTTGTCTAAA AATCAGTCTTTTTCTTCTCAACTTCAATAAGAACTGGTTCTCCAAGGACAAGATCA AGACGAAACTCCTCAATAACGAGACCAACAAAATTAAGTCGTTGTCATCTGAAGAGA TCGACCTGATCCTTAGTTATAAGGATAAGTTGTACTCCAACGAATTTGATCTGATTTTC CATGTTTCGTGGAGTTCAACTTACAGAAAACAGAAGGCGGAGTCCTTGAAATCACAGGC GGACTTGAACCTCTTCAAGAACAACAACTATTCTTTTTCGGATTGGAAGCAACTATGAA AACTTTAATCTAACTCAAAATAACAAGGACATCCTGCTGGAAATCAATTCTTCAATGG GTGAGAAGATTACCTTTAAGATCATTCCGCATAAGAAAACCCAGATCTGGAATTTAGA GAAGAATAATGTTAAGATAACTTCGGGCGAGAACCTGGGGAATTACAAATCGGTGGA CGTCATCAAGATGAAGCGGCCAGCAGACATTAAGGCAAAGCTGCTGAAGACGTCAGA GCTGAATATCGAGATCAAGAACAACCAAATCTATTGCAACTTCATTTATGAGTACAAG TGCTCCGATCATGGCGTGTACTTCTTTCACTGCAAGTGGCAACAAGAAGCCAGATGAG AAGAATGAGAATATTCTAAAGGAGAGGGAGAGGACCTTTAGTTTCATTGATCTCGGT CTTTTTCCGATGTATTCCATCTCCACATTTAAGTACAATAATAAGAGCAATGATGGTG AGATCCTAGTCAAGTCGGGATCTGGGAACGAGAAAACCTCGACTTCGGCTCTGCCTTCA AAATTCATTCAATCCAGATTGGAAAGAACAGCACAAATCTCAACAAAATTAAGCAACT TCTTGAGAAGCTGAAAGACCTGAAGACCTACCTCAAATTCTCTAAGAGCATAAGCAG CTTCGACGAGAACAGCTACCAGCGCCAGCTTAAAACGGGAGTGGAGATCAGCGAGCT GAACAGCCTGTCGTTCCAAAAAATATCAGAAATTAAGTCCATTAATCTCGGCTTCAAT GAATCCTTCAATAAAGAGTATTTTCTAAAGCTGATCGAAAACCAACATTACGCAGA AGGAGTTACTACTGTTAAACTGCAAGATCAAAGACCTCTTCAAAATTCTCTACAAAGA ATATTCTAACATCAAAAACAGTCGCATATTTAAATTCAATAAAGAAGATGATCTCATC TGTGACGGGTACTACTGGCTGCAGGTCATTGATGAAATAATCAATATTAAGTTCG CTTACTTACTTCAACAGCAAGCCGTCGGAGAAGGGGAACAAAAGTAAGTTTATTTTCT TGAAGGATTTTAACTACAAAAATAATTTTGCAAACAACTACGCGAAAATCGCTGCGTC ACGTCTCAAAAAATATTGTTTGGAGCACAAAGTTGACGTGTGTGTTTTTGAGAAGAAC CTCAACAACCTTTCTGCAAAGCAAGGACAACGATAAAAAGACAAATAAGACCTTGATTA ATTGGGCGAACCGCAATCTTTTTGAGAAAATTAATTGGCGCTGGAAGAGCATGACA TCTGCGTGAGTGAGGTTGATGGTAAGCATTTCGTCCAGCTGGACCCGCAAACCATGA ACTGGGGCGCTAGAGATAATCTTAATGGAAATGGTAACAAAGAAAAGATCTTTTTTG AAAGGAACGGGCAGATAATACAACAGAACGCCGACCTCAGTGCTTCTGAAGTCCTCG CAAAACGATTCTTCACCAGGTACGAGGACATCGTGACATCTACATTGACCAGAAAA TAAAGGATGACAAAACGATCCTTAAGTTGGTGAAGGGTAAGGTGCGCGTAGAATCTT ATCTGAAGAAGACTATAAATTCCTGCTACGCCATAGTAGATGAAAATGGCTTCCTTAA ACCTATATCTAAGAAAGACTACAACAAGTCCAGGAGCTGCCGTCCAAGCCTCGCAC AGATATTAAGTGAATGAGATGTACAGACATGGCAGCAAGTGGTATCACTTCCAGCA ACATAGGGAGTTTCAGCAGGACCTGTTGGCACGGGGCAGAGAGCTGAAGAAGATAG CCTGA
15	Casσ-2 的编码核苷酸序列 ATGAACAAGACGGACACCCAGAACAACGAGCAGATCAACAAGCCGACGCAGCTGCTC AACAACAAGGACATTGAGCTGACGGTGAAGACCGTGAAGTCCGCGACCGTGAAGGTG GACAACAACAGCAAGAAGGAGCTGTTCCGCCCTGTTCAACTACTTCACCAGCGTCGCC TCCGGCATCAAGGACAAGGTGTACAACCTGCAGTCCGATGAGAAGACCGCCCCGATC TTCAACGACTACGTGAAGCAGCCGACGCGCGCAGGTCTGCTGCTACTACTCTGTTC ACCAAGCTGGACGCGGAGAAGACCTACACCTCTCAGCACTCCTTCCCCGGCAAGTGG AGGGATTCCGGCATCTTCCCGCTGTACAACAAGGAGTCCGAGAAGTACGACCTGTCC ACCCACGGCTACCACTACTCCGCTAACGCCGAGATCCACACCCAGCTGGACAGCCAT GACGAGTGCAACAAGGAGTGCGAGAAGGAGTACGCCGCCCTTAGGGACGAGGTGAA CAACTACAAGTACGAGTTCACGCTTCAAGTTCAGTTCAAGGCCGAGAACGCCGAGAAGTTCTA CAACTTCGTGGAGAAGCTGACGCTGATGGGCTGGAGGTACGACGCTACGTTTCAGGTG TTTCTTCGAGCTGCACATGCACCCAAAGCTCAAGACCGGCGAGACAACGTACAGGGC CACCTACAAGCTGCCGTCCGGCAAGTCTAAGAGGTACAGCTTCTTCAGGGACGACAT CGCCGACGAGATTGCCAAGAACCCAGAGTTCTGGCCAATGCTGGAGTCTTCCAACGC CATCTCCTGGATCAACTCCAACAACCTGCTCAGCAGGAAGAAGGACAAGGCCAACTA

	CTCCTCAACCTCCCTCATCAAGTCCCAGATTTCGCCTGTACCTGGGCAACAACGGCGT GCCATTACCCGCTAGGGAGCACGATGGCAGGATTTACTTCAGCTTCAGGCTCCCGGC CATCAACGGCGAGAAGGGCAGGATGGTCGAGATCCCATGCAGCTACAAGAAGGTGTT CAACGGCAAGGCCAGGAAGAGCTGCTACCTTGGCGGCCTTACCATCGAGAAGACCGA CGCTGGCAAGCATATCTTCAAGTACTCCGTGAACAACAAGAAGCCGCAGGTGGCCGA GCTGAACGAGTGCTTCCTGAGGCTGGTTGTGAGGAATAGGGAGTACTTCAACAACGT GGTGGCCGGAAGATCACCGACATCAACACCGATCACTTCGACTTCTACGTCGATCT GCCGCTGAACGTGAAGGAGGACCCGATCCATGATCTGAGCAGCACGGAGGTGTTTCG GCAAGAATGGCCTGAGGTCCTACTACTCCTCCGCCTACCCAGAGATTAAGAACCTGG GCTCCCAGATCGAGACGGGCAAGAACCTGACCTGCCCGATCACCAAGACACACAACA TCATGGGCATCGACCTTGGCCAGCGCAACCCATTTCGCCTACTGCATTAAGGACAACA CCGGCAAGCTCATCGCCAGGGCCATATGGACGGCTCTAAGAACGAGACGTACAAGA AGTACATCAATTTTCGGCAAGGAGTCCACCTCCGTCTCCACCTTATTAAGGAGACGA GGTCTACCTGCACGGCGATCCAGAGGCTATCTCCAAGGAGCTGTACAATGAGGTCTG CCGGCTTCTGCAACAACCCGGTTTCTACGAGGAGTACCTTAAGTACCTGGACTCCA AGAAGTTCCTGATCAACAAGGAGGACCTGTCCAAGAATGCCATGCACCTGCTGAGGC AGAAGGACCACAACCTGGATCGGCAGGGACTGGCTGTGGTACATCAGCAAGCAGTACA AGAAGCACAACGAGAACAGGATGCAGGACGCCGACTGGAGGCAGACTCTGTACTGG ATCGACAGCCTGTACAGGTACATCGATGTGATGAAGTCCTTCCACAACCTTCGGCAGC TTCTACGACAAGAACCTGAAGAAGAAGGTGAACGGCACCGTGGTGGGCTTCTGCAAG ACGGTTCACGACCAGATCAACAACAACAACGATGACATGTTCAAGAAGTTCACCAAC GAGCTGATGAGCGTGATCAGGGAGCACAAGGTGAGCGTGGTGGCGCTTGAGAAGAT GGACAGCATGCTGGGCGACAAGTCAAGGCACACGTTTCGAGAACAGGAACTACAACCT GTGGCCGGTGGGCCAGCTGAAGACATTCATGGAGGGCAAGCTGGAGTCCTTCAACGT GGCCCTGATCGAGATCGATGAGAGGAACACCAGCCAGGTGTGCAAGGAGAACTGGT CCTACAGGGAGGCGGATGACCTGTACTACGTGACGGACGGCGAGTCCCACAAGGTG CATGCTGACGAGAACGCGGCCAACAACATCGTGGACAGGTGCATTTCCAGGCACACC AACATGTTTCAGCCTGCACATGGTGAACCCAAAGGACGACTACTACGTGCCGACCTGC ATTTGGGACACCACGGAGGAGTCCGGCAAGAGGGTTAGGGGCTTCTTGACCAAGCTC TACAAGAACCTCCGACGTGGTCTTCACCAAGAAGGGCGACAAGCTGGTGAAGAGCAAG ACCTCCGTGAAGGAGCTGAAGAAGCTGGTGGGCAAGACCAAGGAGAAGAGGGGCCA GTACTGGTACAGGTTCGAGGGCAAGAGCTGGATCAACGAGGCCGACAGGGACACCA TCATCCTGAACGCCAAGAAGATCTCCAGGGAAAAGGACAACGGCGAGCAGTCCACGG ATACCAGGAGCCAGAACGTGACCGTGTCCGTGCTGGACGTGTGCGAGACAGCTGAGA AGAAGAAGCTGGTCCTTGTGTGA
16	Casσ-3 的编码核苷酸序列 ATGAAGAGCATAAAGAGCATAAAAAGCATCAAGACGAAGGTGGTGAAGAACAACGAG CTGAAGCTGATAGAGCTGAGTACGTGGTGCAGCAGCATATGCGAGCAGCTGGAGAG GTACATATTTCATCCTGGGGGGGAAACAAATACACGACAGGGACGGCGTGGTGGTGCT GGACGGCGCAGTGGAGAGGAAGATCTACTGTAAGAAAGACAAGAGCTTGATCGCGG CCTGCGAGGTGGTGTACAAACACTTCACGGACAAGAGTTCCAAGTCCAGGACGTTTG GGTCTCTGGTTCCTGGGTGGGAAGTCCGAGGGCGACAACACCAATAAGGGAAGGAAG AGTACCAAGGAGAAGACCGAGAAACAAATCGCAAAGCAGATCGCCGACAAGAAGGA GCTGACGGACTCCCTGCAACTGCTGTGGGACAAGAAGCTGCTGCCATTCCCGATAGA CAACAAGGGCTACGACTTCATAAATACCCCAAGGGCCAAATCCTACAAGTGGGCGAT CACGAAAACCATCCACGCTAAAATCAAATCCTACAACGAGCAATGCGTGGAGACCAA AAAAGAGTACGACGCCCTGAACGCCGAGATCAACACCTACAAGACCATCCTGTTCTC CGGCTACTCCGAAAAGGACATCGACGACCTGCAGAAGTTCGTGGACATCTGCGAGGC AAACAACCACAGGATAAACTACAAATTCATATCCTTTCTCAAGAGGAAAGACCTCAAT TTCGACGAACAAACAGGGAAATACAGGAAGGAAGGCAAGTGGATTCAACACAAGAAC GGAAAGGAAGTCAAGAGCAAGTACAGCATGAAGGACGAGATAGTGGAGGCCCTGTA CAAGTACAAGTCCCTGACAAAGAACGACGTGAGCGTGCTGTGCAACGAGCACCAAAA AGAGGACGAAATGGGCAAGGTGGTGCATTACAACATGAAGAGGTACTCTGATCTGCT GTTCAAGAAAGAACAACAAAAGGAAATCCCGAGTTACACGAAAATCAGCCTGGCCAC CAGCAAGATTGAGTTGGGGTTGAACAATGTGAAGTACAACGTGGAGCAGGTGGAGGA CAAACCTGATATGGACCATATGCGACCAGACCGGCAAGGACATCCAGTTCGTGACCGT

	GTACACCAGGAAGAAGGAGGATAACAGGACCAATGGCAAGAAAGGGGCGGGTTCT ACAAGGGCAAACACCACCAGCTGGAGGACCTGAAAATAGTGCCGGTGGGCGACATA GGGACCTACGACATCAGCTTCAAGGTGAACGGGAAGAGGGCGTTACAGGGACCCTG AAGGAACCGAACATCATATGCAGGGGGCGGGAAGGTGTTTCGTCCAGATGCCGATCAAC ATCAACATCGACAAAACCTGAACGACGCGAGGAAGAAGGTGCTGTACGCATACCGG GAGACGTACTCCGGCTCCGTGAACGGCAAGAAGCAGAAGATGATAAAGATCGAAAAC TCCAAAATCGCCGAGTCCCTGAAATCCCTGGGGCGGGACGCGATAGTCCTGGGCGTG GATCTGGGGCTGAGGGGGCTGGCTACAGCGGTGGTGAGCCACAACGGGAAAAACGA GACAGTGAAGAGCAGCCAATACATTAAGGGCGACATTGTGGAGTGGGAGAAGTACAG GGTGTTTAACGACAACATCAGGGAGGTGAAGAAGTACATATTCCTGACCAAGAAGTC CTATACCGCCACGACGGAGGAATACACCGAGTTTACAAGGAGTGCTCGAAGCCGGA GCAGGACTATCTGGACTCCCTCAAGACCTATAAAGACAAGAACGTGAAACTCAACGA GCTGAAATACACGAAGAACGCGTGGTCCGTGAGCAAGATGTTTGAAGACGTCTCCAA AATGTTTCGAAACCTCAAGCAGGACAGGCTGAAGTACTACGACATCTTCAACATGCC ATACTGGGCCGCCTCCCTGAAGAACTACATGAGCCTGATGAAGTCTTCAACTACGT CGGCGTGGACATAAAGGTGTCCAAAGAATACATGAGCAAGTACCAGTCCCTGTACAA CAACATCAAGGAAGATTACGCCAAAAAATCGGCTCCTACATCGTGCAGCTCGCCGT GGCCAAGAATTGCGACATCATTGTCTGGAGGAGCTGAAATCCAACCTCGGCTCCGT GGACAGGAAGAGCAAGAGAGACAACGAGATGTCCCTGATGTGGAAGTGCAGGCCGCA TCAAGACCCACGTCGAGAACATGGCAAAGGACTATGGGATGTTTATTGACGAAGTCC CGGAGTATGGCACGTCCAGGTGTATCACAAGACCGGCAACTACGGCTACAGGGATG AAGACAACAGGGAGATATTTTGGTACGAGGACAACAAGGACGTGGCCTACATACAG CCGACGAGAACGCGGCAATCAACATAGCCAAAAGATTCTGTCCCAACATACCGACA ACTCCAGCTTCAGCGTTATCCTGAAGGGCGACGCCTACTACCTGAACATCGCCTCCA ACTCCAAACGCATGAGGGCCGCCGCACTGAAAACCTTCGGCGACCTCAACAAACCGT TCAAAATCAACGCCAACGACAAAAACGGAAACCTGTACAAGAAGACCAGGATCTTCA AGTCCGACTCCAGATGGATAGGCGTCAACGACAAAGACCTCTACATAGAACACATCA AATCCCTCCGCAACCTCCGCGTGCGCCAGTGA
17	Cas6-4 的编码核苷酸序列 ATGCCGAGCTTCACGAAGGTGGACGAGGACAAAATAGTGCTGAAGCTGGGGAACAAC TACATCCCGTATGGGCTGAGCAGGATTTCCGAGGACAAGATGCTGTGGAGCTTTTCC TCCCCGCAAAAAAGAAGCTGTCTATAATAACGAACCACAGGCGCGTCGGCAAGGGC AAACACTTTTACCTGGAAGGCTTGGAGATCGCCGACATTACCAAGGGCGACGGCGAC AAGACGTCCCCAAGCGGCAATATACCATCTCCTTCAGCATCAACGGCAAGCAGGAC GTGAAGGGCGAGCTGAAGGAGCCGAGCTTCGGCCTGAGGAACGGCAACGTGTACAT GTTTCTGCCAATCTCCATAAAGCAGACCGACGTGTTCGAGTCCAGGGTGGAGATGAG GAGGTTGCTGTCTATGGCCTACCAGCCAACCACCGTGGAGGATCTGATCCTGGATGA CGTGGAGACCAAGCAGAAGACCGTGAAGCAGGGGAAGAAGGAGGTGAACACCACGA ACATAGCGATTCAAGAGGCGATCAAGAAGCACGGCCGCCTGCTGAAGGTGATGGGC GTGGACCTGGGGCTGAGGAACCTTCGCGTTTGCCATCAAGAAGTACGACGGCCACCAC GACACCCTGTTGCGGCAGTTGTACTCCGAGTCCGACCTGAACGAGAAACAGAGGTAC ACTACCCTGGCCAATGACTTGTCCAAGGTGGGCAACCACATCAAGTTCGCCGCGGTC TTCTACGGCGCCAACGACACCGAGGAGAACACCAAGATGTTTCGACGCCGAGTGCACG GACGCCGAGTCCAGGACCCACCTGGAGTGGCTGAGGAAAGCCAAGAAGTCCGGTGT GCTGCTCAAGGACCTGAGGAAGGACAAGACGTGGATCGTGTGATCAAGTATACCGA GTTGAGGAATAGGCTGCACGCACTGAAATTTCGGCAGGATGAAGAGCTACGACTACAG GAATAACCTCTACTGGGCCGCGACCATTAAGAAGTTCATCTCGCTCTCCGCCAGCTTC TACGGCGTGGGGAGGCCTAGCCGCGGCAAGAAGGACGTGAGGGAGTTGAAGAAAA GCACACCTTCTTCTCCACGTATCAGGACCTGTACAACAACGTGAAGGAAGATTACGC GAAGAAGGTGGCGAATCTGGTGGTGATGACGGCCAAAGAGAATAACGTGGACATCAT CGTGGTGGAGAACCTGACCGGGCACTGCGGGTCCAAGGACTACAAGACCAGGGCCG AGAACGAGATGAGTATAATGTGGAATCATGGCAGGATCAAGACGTTTCATCGATTGCA TCGCCAATGCCAACGGCATGTTGTTGGCCGAGGTGTCCGAGTTCGAGACGTCCCAGG TGTACCACGAGACGAGGAACCTACGGGTACAGGGACAAGAAGATGAAAGAGATCCTGT GGTACATGGACTCCGAGGGGAACGTGCAGTATGCCACGCCGAGGTGAACGCCGCC ATCAATATCGCCGACAGGTTCTGTCCAGCACACCAACCTGTTCTCCTTCCAGTGT

	GCAAGTCCAAGAAAGACGAGAATGTGTACGAGATCGACATCGCCGAGGGGAAAGAACTTGAGGGGCCAGGATGAAGTGAAGAAGGCCAAGAAACCGAAAGGCCGGGAAGAGGCTGAACGGGGCGGTGGTGAAGACGTTTGGGAGTACCAAGATCATGTTCAACGGGATAGTGGACAAAAACAAGAAGGGGGCAGATAAAGACGAAGACGAGGGTGTACAACATAGACGGGGAGTGGGGGGGAAGACCCAGAAAGACGAGTACGTGGACAAAATCAGGAAGGTGTGGACGCGATGAGCCCGGAGGAGAAAGCGAAGGTGAAGGCCGGCGCTGAAGAAGTGCTTCAGCAGCTGA
18	Cas5 的编码核苷酸序列 ATGACGAAGGAGCTGAGCGGGGTGAGGGTGATAGAGCTGAAGACCGACCTGAGGAA GGACCAGTTCTGGGACAGGTACGAGAGGTGCTTCAAAACGTACCACGCCCTGTACAA CGAGGTGCCATGCTGGGGCCTGGACTGGGTGGAGCAGAAAAACAAAAACCAACCTC CAGGGAACTCGGCTGCGAGAGAGTGGATCTGACCGCCCAACGCAAGGCACCTGTATGA GAGGACGGACCGCACCATCTCTTACGAGCAGTTTAGCAACTGCCTCAAAGCCCTCTG GCTGGGGCTGCTGAACTGTCAGCAGGGGAACACATGTACACCAAACCTGTTTGAAGG CGCGATACAAACCGACAGATGACCGCGGAGGACTGGGCCGTGCTGACCGAATACGT CGCGGACCCGAAGAGCCACAACCTCCAGTTCCTGTTTCAGGGTGTCCAACACCCTGAA GCACATCGGCTTCTTCTCCAGGCCGCCATTTACCGCCACCCTGTTTGCCCCAGAGAG GAAGGCTATTACCAAGGACGTCATGTCCGACCTGAAAGGATGGATTGAGATGAAGAG GATGACCGAGGAGTCTTACGCCCGGAGGAGGTGCAAATTCAACAAATGAAGGCCGA GGTGCCGGTGCGCATCAGGCAGAGCCTGCTGAGGTTTTTCGACACCTGCATAGGCCT GAACCTCATCGGACACTTCGACGAAAGGGTGCAACCTACCTGAGGGACTGCATAAT ACCGGCGCTGCAGCAAAGGACGATACCGACCGAACACTTCTACCTGAAATCCAACCG CAAAGACGTGGGCCAGAAACACATAGACTTCAGCCTCGACATCAAATTCACGAGCT GCTGGCTGAAATGCCAGAGCTGTGGAACACCCTGGAGACCTCCGAGGACGACCTCAT CCCCAAACCGCTGATCCTCAAACACCTGCACCTGCTGGAAGCCATCATGTCCACAG GGCCACAGGAAGACCGCCGCCTACGCCTTCGTGGGCGAAGCCGACTACCACAGGTT CTACTACCTGCTCGGCGGCAACTACACAAAACACCTCATCAGCGCCACCGGCTCCGA ACTGCCGGACAGGGTGATCTGGGACAACGACAAGGACGTTCTGATGAGGAACGGCA GGAAGGTGGAGAGGCTGTACGTGAAAGTGGGCGACAGGAAAGAGAACTTCAACTTC GAGGTGTACACGATAGCGATGAACACGAAGGGCCTGAGGGGGCACAGGAGCACGCT GAAGCCGACGAGTTACTTGCAAGACCTGCAGATTTGGAGCAACCCGAGGGGCGAGA GCACCTATCTGAACTTCGTGAGGAAGGGCACAGAGAGGAGCGCGATTTGCAAAGAGC CAGTGCTGGTGTACAGGAACGGCGCCTTTTTTCTTAGGCTGAGCATGAGCGTGGAAG GGATGCGGGCCTCCGAGGAGCATATCGCGCTGCAGTACTACCTTCTGCCGCGGCCA CGGGCTCTGACTTGTCTAAGGACACGGAGAAGACCGTGAGAGGTTCAACTTGATCC AGGGGAAGACATACAAGGTGATGTCCGTGGATCTCGGCATCCGCTCCCCCTTCGCCT GGGCTGTGACCGAGTCGACCATCACGGGCGTGGCCAACCCGAGCCAGATCCTGAACA GCGGCGAGATGGAAATCGCGGACGACCCGGACTATACCGAGCTGTTCTACGCTTACA AAAACCTGGGGCACCTGATCGGCCAGGTCAAGAGCAGCAGCAAGGGGAAAGGCCTC AAAGCGGACAGCCACCTGGTGGATATGATTACATACGGTGCAAAGGTTCTTCGCCGAC TACAAAGTGGCCGGGCAGAGGAGGAGTCAAATATTGAGCAGTTCAGCAAGGACCCG GACCCGTTGTACCAGATGGACCAGATGATGAAGAGGTACGAGAACAACCTGGAGAGT GTGAAGAAGGATTTTAGTTTCTGATAAACATCCTGTTCAAGTACGTGACCCTGCAGT TCGGAGCCCTGAGGAACCGGAGAAGGAGCTACCTGTCACAAAACAGATGGCCGACC AGAAGTTCGACCAAGACTTCAAGTGGCTGAACATCCTCGAGCAGAGGAAGCGCGTGA CCAGGAGCCTGAGCTACCTGGGCACAGACAACAGCAGGATTCTATCTGCCTGGAAC AGCAGAAGCTGGACTACAACGGCTGCAAGGACAACCTCCTGAAGCAGCTGGCCTCCA AGATCGTGAGGATCGCCACCAAAACGACTGCTGCCTGATTGTGCTGGAGGACCTTG AGGGGTACGGGAAAACGCTCAACCAGAGGGACGAGAACTTCCTCACGGCCTTCTGGT CTCCGAAGAGGGTGAAGGATGCCATCATCAACGCCGCCCAATGGTACGGCATTGGGG TGGTGACGGTGAGCGAGGCCAGACGTCCAGGTGCACCACGAGTCCGGCAGGATC GGCTATAGAAAGGGGAGGGACCTGTTTTTCTGACCCCAGACGGCCAGATCGAGTCC GTGCCGAGCGACATTAACGCCGCCAAGAACATTGGCCATAGGTTCTTTTCCAGGCAC ACCGACCTGCACCAGGTGTACCTGAAGGGTTCGACGAGGGCGCCAAGAGGATGAA AGGCTGCCTTCTGTATCAGTTCGGGAGTCTGGAGGCGGGCCGACGCACCTTACCGG AACAGGACCGACCTGGTACTTGACGGCGTGGAGTGGATAGACAAGACGGAGAGGA

	ACCTGAGGAGGGACCTGCTGAAGCAGAGGGTGGAAATCGAGAAAATGCCATTCTGA
19	Casσ-6 的编码核苷酸序列 ATGAAGAGCATCAAGTCGATCAAGAGCATTAAAGACTAAAGTTGTCAAGAACAACGAGCTGAAGCTCATCGAGCTGTCTACCTGGTGTAGCTCGATCTGCGAGCAGCTCGAGAGGTACATCTTCATACTGGGCGGCAAGCAGATTACGATCGCGATGGCGTCGTTGTTCTCGATGGCGCCGTTGAGCGGAAGATCTACTGCAAGAAAGACAAGAGCCTGATCGCCGCCGCGAGGTTGTCTATAAGCACTTTACCGACAAATCGTCCAAGTCTCGCACCTTTGGCAGCTGGTTCTTGGGCGGCAAGAGCGAGGGCGATAACACAAAACAAGGGCAGAAAAGTCCACCAAAGAGAAGACTGAGAAGCAGATCGCTAAGCAGATCGCCGACAAGAAGGAGCTGACCGATTCTCTGCAGCTCTTGTGGGATAAGAACTGCTGCCATTTCCGATTGATAACAAGGGTTACGACTTCATCAACACACCACGCGCCAAGAGCTACAAGTGGGCTATCACC AAGACCATTCACGCGAAGATCAAGAGCTACAACGAGCAGTGTGTGCGAGACGAAGAAA GAGTACGACGCGCTGAACGCCGAGATTAATACATACAAGACTATTCTGTTCAGCGGT TACTCCGAGAAAGACATTGACGACCTCCAGAAGTTCGTGATATATGTGAGGGCCAAC AACCACAGGATCAACTACAAGTTTATCAGCTTCTTGAAGCGCAAAGATTTGAATTTG ACGAGCAGACAGGCAAGTACCGCAAGGAGGGCAAGTGGATTCAGCACAAGAACGGC AAAGAAGTTAAGTCCAAGTACAGCATGAAAGATGAGATCGTCGAGGCGCTGTACAAG TACAAGAGCCTGACTAAGAACGACGTGAGCGTGCTCTGCAACGAGCATCAGAAGGAG GACGAGATGGGTAAGGTGGTCCACTACAACATGAAGCGCTATTCCGACCTGCTGTTCCGCAAGAAGAACAAGAAGGAAATACCAAGCTACACAAAAGATCTCACTTGCCACGTCCAAGATCGAGCTGGGCCTCAACAACGTCAAGTACAACGTTGAGCAGGTTGAGGACAAGCTCATCTGGACAATCTGCGATCAAACAGGCAAAGACATCCAGTTTCGTGACTGTCTATACAAGAAAGAAAGATAACAGGACCAATGGCAAGAAGGGAGCGGGCTTCTATAAGGGCAAGCATCACCAGCTCGAAGACCTGAAGATCGTGCCTGTGGGAGACATTGGCACTTACGACATCAGCTTCAAGGTCAACGGCAAGCGTCCGTTTACTGGCACTCTGAAAAGCCGAACATCATTTGCCGCGGAGGCAAAGTGTTTCGTGCGAGATGCCAATTAATATCAATATCGATAAGACTCTCAACGACGCTCGGAAGAAGGTTCTGTACGCCTACAGGGAGACGTACAGCGGCTCCGTCAACGGTAAGAAACAGAAGATGATCAAGATCGAGAACAGCAAGATCGCCGAGTCACTCAAGTCTTTGGGCAGAGACGCCATTGTGCTTGGCGTGGATTTGGGCTTGCGCGGACTTGCTACCGCCGTTGTGAGCCACAACGGAAAGAACGAGACTGTTAAGAGCAGCCAGTACATCAAGGGCGATATTGTGGAGTGGGAGAAGTACAGGGTGTTCAATGATAATATCAGGGAGGTCAAGAAGTACATCTTCTTGACCAAGAAAAGCTACACCGCCACAACGGAGAATACACAGAATTTTACAAGGAGTGCAGCAAGCCTGAGCAAGACTATCTTGATAGCCTCAAGACGTACAAGGACAAGAACGTTAACTGAACGAACTGAAGTACACCAAGAACGCCTGGAGCGTCTCGAAGATGTTTGAAGACGTTTCCAAGATGTTGAGACACTCAAGCAAGACAGGCTCAAGTACTACGACATCTTCAATATGCCGTATTGGCGGCCTCACTGAAGAACTATATGTGCTTGATGAAGTCGTACAATTATGTTGGCGTGACATCAAGGTCAGCAAAAGAGTACATGTCCAAGTACCAATCCCTGTATAACAACATCAAGGAGGACTACGCCAAGAAGATCGGCAGCTACATTGTCCAGCTGGCTGTGGCAAAGAACTGCGACATCATCGTGCTTGAAGAGCTGAAGTCGAACCTGGGCAGCGTTGATCGCAAGTCCAAGCGCGATAACGAAATGAGCCTCATGTGGAACCTGCGGCAGAATCAAGACTCATGTGAGAACATGGCCAAAGATTACGGCATGTTTATCGATGAGGTGCCTGAGTATGGTACTTCGCAAGGTGTACCATAAGACCGGTAACCTACGGCTATAGAGATGAAGACAACAGGGAAATCTTCTGGTACGAGGATAACAAAGACGTGCGCTACATCCATGCAGACGAGAATGCTGCCATCAACATCGCGAAGCGCTTTCTGTACAGCATAACGACAACAGCTCA TTCTCCGTGATTCTCAAGGGCGACGCTTACTACCTGAACATCGCTTCCAACCTCCAAGAGAATGCGCGCCGCGCTCTCAAGACCTTTGGAGATCTCAACAAGCCTTTCAAGATTAATGCCAACGATAAGAACGGCAACCTCTACAAGAAGACAAGAATCTTCAAGTCAGACTCTCGCTGGATCGGCGTGAACGACAAGGACCTCTACATCGAGCACATCAAGAGCCTGA GAAATCTCAGGGTGAGGCAGTGA
20	Casσ-7 的编码核苷酸序列 ATGAACAAGACGGACACCCAGAACAACGAGCAGATCAACAAGCCGACGCAGCTGCTCAACAACAAGGACATTGAGCTGACGGTGAAGACCGTGAAGTCCGCGACCGTGAAGGTGACAACAACAGCAAGAAGGAGCTGTTGCGCCTGTTCAACTACTTCACCAGCGTCGCC TCCGGCATCAAGGACAAGGTGTACAACCTGCAGTCCGATGAGAAGACCGCCCCGATC

	TTCAACGACTACGTGAAGCAGCCGCAGCGCGGCAGGTCTGCTGCTACTACTCTGTTC ACCAAGCTGGACGCGGAGAAGACCTACACCTCTCAGCACTCCTTCCCCGGCAAGTGG AGGGATTCCGGCATCTTCCCGCTGTACAACAAGGAGTCCGAGAAGTACGACCTGTCC ACCCACGGCTACCACTACTCCGCTAACGCCGAGATCCACACCCAGCTGGACAGCCAT GACGAGTGCAACAAGGAGTGCAGAGAAGGAGTACGCCGCCCTTAGGGACGAGGTGAA CAACTACAAGTACGAGTTACGCTTCAGTTCAAGGCCGAGAACGCCGAGAAGTTCTA CAACTTCGTGGAGAAGCTGACGCTGATGGGCTGGAGGTACGACGCTACGTTTCAGGTG TTTCTTCGAGCTGCACATGCACCCAAAGCTCAAGACCGGCGAGACAACGTACAGGGC CACCTACAAGCTGCCGTCCGGCAAGTCTAAGAGGTACAGCTTCTTCAGGGACGACAT CGCCGACGAGATTGCCAAGAACCCAGAGTTCTGGCCAATGCTGGAGTCCTCCAACGC CATCTCCTGGATCAACTCCAACAACCTGCTCAGCAGGAAGAAGGACAAGGCCAACTA CTCCTCAACCTCCCTCATCAAGTCCCAGATTGCGCTGTACCTGGGCAACAACGGCGT GCCATTACCGCTAGGGAGCACGATGGCAGGATTTACTTCAGCTTCAGGCTCCCGGC CATCAACGGCGAGAAGGGCAGGATGGTCGAGATCCCATGCAGCTACAAGAAGGTGTT CAACGGCAAGGCCAGGAAGAGCTGCTACCTTGGCGGCCTTACCATCGAGAAGACCGA CGCTGGCAAGCATATCTTCAAGTACTCCGTGAACAACAAGAAGCCGCAGGTGGCCGA GCTGAACGAGTGCTTCTGAGGCTGGTTGTGAGGAATAGGGAGTACTTCAACAACGT GGTGGCCGGCAAGATCACCGACATCAACACCGATCACTTCGACTTCTACGTCGATCT GCCGCTGAACGTGAAGGAGGACCCGATCCATGATCTGAGCAGCACGGAGGTGTTG GCAAGAATGGCCTGAGGTCCTACTACTCCTCCGCCTACCCAGAGATTAAGAACCTGG GCTCCAGATCGAGACCGGCAAGAACCTCACCTGCCCGATACCAAGACACACAACA TCATGGGCATCGACCTTGGCCAGCGCAACCCATTGCGCTACTGCATTAAGGACAACA CCGGCAAGCTCATCGCCAGGGCCATATGGACGGCTCTAAGAACGAGACCTACAAGA AGTACATCAATTTCCGGCAAGGAGAGCACCTCAGTCTCCACCTCATCAAGGAGACCA GGAGCTACCTGCACGGCGATCCAGAGGCTATCAGCAAGGAGCTGTACAACGAGGTG GCCGGCTTCTGCAACAACCCGGTTTCTACGAGGAGTACCTCAAGTACCTGGACAGC AAGAAGTTCTGATCAACAAGGAGGACCTGTCCAAGAACGCGATGCATCTCCTGAGG CAGAAGGATCACAACTGGATCGGCAGGGACTGGCTGTGGTACATCAGCAAGCAGTAC AAGAAGCACAACGAGAACAGGATGCAGGACGCCGACTGGAGGCAGACTCTTTACTGG ATCGACAGCCTGTACCGCTACATCGACGTGATGAAGTCCTTCCACAACCTTCGGCTCCT TCTACGACAAGAACCTGAAGAAGAAGGTGAACGGCACGGTGGTGGGCTTCTGCAAGA CGGTTACGACCAGATCAATAACAACAACGACGACATGTTCAAGAAGTTCACGAATG AGCTGATGAGCGTGATCAGGGAGCACAAGGTGAGCGTGGTCGCCCTTGAGAAGATG GACTCCATGCTCGGCGACAAGTCCAGGCACACCTTCGAGAACAGGAACTACAACCTG TGGCCGGTTGGCCAGCTGAAGACGTTTCATGGAGGGCAAGCTGGAGTCCTTCAACGTG GCGCTTATCGAGATCGACGAGAGGAACACCTCCCAGGTTTGCAAGGAGAAGTGGAGC TACAGGGAGGCGGACGACCTGTACTACGTGACGGACGGCGAGTCCCACAAGGTGCA TGCTGACGAGAACGCCGCGAACAACATCGTCGACAGGTGCATCAGCAGGCACACCAA CATGTTTCAGCCTGCACATGGTGAACCCGAAGGACGACTACTACGTGCCGACCTGCAT CTGGGACACCACCGAGGAGAGCGGCAAGAGGGTTAGGGGCTTCTCAGCAAGCTCT ACAAGAACTCCGACGTTGTCTTACCAAGAAGGGCGACAAGCTGGTGAAGTCCAAGA CCAGCGTGAAGGAGCTGAAGAAGCTGGTTGGCAAGACCAAGGAGAAGAGGGGGCCAG TACTGGTACAGGTTTCGAGGGCAAGAGCTGGATCAACGAGGCCGACAGGGACACGAT CATCCTGAACGCGAAGAAGATCAGCAGGGAGAGGGACAACGGCGAGCAGTCAACGG ATACCCGGAGCCAGAACGTGACGGTGAGCGTTCTGGACGTGTGCGAGACCGCTGAG AAGAAGAAGCTGGTGCTGGTGTGA
21	Casσ-8 的编码核苷酸序列 ATGAAGAAGCCGAAGCAGAACATCGAGGAGACGGACCTGAAGATCACCACCCCAAAG ACCGCGACCATCAAGGCCACCAACCTGGACGACAAGATGAGGCTCTTACCTTCTTC AACGGCTTCAACCACCGTGTGCTCCAAGGTGAAGGACGACATCTACAACCTTCGGCCAG AACGAGGACACACTGCCGGTGTACACCGACTACATTAAGGCCTCCAGAGGGCCAGG ATGTGCGCTACTACCCTCGCTACCAAGAGCGAGTGCGACTTCGCCAAGAAGTACGGC GAGCACTTCCCGCTCCCCATTACAACCAGGAGGGCATGAACTACACCACCCACCAG CACACCTACTCAGTGAACCTCCGCCGTGCACACACAGCTCGACTCCCTTAACGAGTGC GACAAGCTCACCAACGGCGAGTACGTCAAGCTCAAGAAGACCGTCGACGAGCTGGAG GAGAAGCTGACCGAGGAGCACGGCAAGGAGCCACTTGATTTCTGGTGAAGTTCGTG

	GACGAGCAGATCCTCCTGGGCTGGAGGTTGACGGCAAGTTCAGGCTGTTCTTCGAG GTGGCGATGCTGCCAGAGCTTAAGAACGGCAACATCATCTACAAGAAGGCGTACAAG ACCTCCGGCGGCAAGGGCAGGAGGTACTCTTTCTACAACCCGTCCTGCGGCGATAAC ATTTCTAAGAACCCACCGTGTGGAACCTGCTGAGCGACGTTAAGGCGGTGGACTAC ATCTCCCTGTCTAATTCCCTGCTGAGGAAGAAGCCGCACGCCAGTACACCAACACA ACCCTGAACAGGGCCCAGGTGAGGCCTACATTCGGCAACAACGGCGTGCCATTCTCC ATCTCCGTCTCCGACGACGACTACGTGTACATCCGCTTCAGGCTGCCCCAAGAAGGAC GGCGAGGAGAAGGGCCAGGAGATCTCAGTCAAGTGCAGCTACAAGACTTCATACAAG GGCAAGCGCAGCAAGACGCTGAGGAAGAGCTGCTACCTGGGCAACCTGAAGATCGA GGAGAATGGCAAGGGCAAGTACATTTGCAAGTACAACATCAACGGCAGGGAGACGAC CACC GCGGAGCTTAATGAGTGCTTCCTGAGGGTGAGGATCAACAACAACCGCTGGTT CAACAAGTACCTGAACGGCAGCTGACCAAGGAGGACGGCGTTCTTAAGAGCGAGTA CTTCGACTTCTACTTCGACCTGTGCCTGAATGTGCATCAGAAGTCCATCCACGGCCTG ACCAACTCCGAGATTTTCGGCGGCAAGGGCAAGAGCATCAGGAGCTACTACTCCACC TCCTACCCGGAGGTGAAGAACCTGGACGGCCAGAAGAACATCAAGACCGACTTCGGC TGCTACGTGGACAAGCCGCACAACATCATGGGCATCGACCTGGGCCAGAGGAACCCA TTCGCCTGGGCTGTTCTGGACCAGAACGGCAATGTGAAGGACGTGGGCCACCTGGAC GGCGCTGAGAACGATACATACAAGGACTACCTGACGTTCTCCAACAGGTGCAAGGAC GTTAAGAATCTGATCCTGCAGTCCAGGGACTACCTGTACGGCGACGATGAGGCCATT GACGAGACCCTGTTGACTCCGTGGTGCAGTTCGTGAACAGCAACATCACGCTGAAC AAGTACAAGTCTACCTGGACGAGAAGAAGAGCCTGATCAACAAGGAGTCCCTGGAG AAGAACC GCCTGTACGAGCTGAAGAAGAAGGACCACGGCTGGTTCGTGAGGGACTG CCTTTGGTTCCTGACCAAGGAGTACCACAGGATCAACTCCGAGCGCAAGACGCACTC CGACTGGAGGTACACCCTGTACTGGGTGGACGCCATTACCGGTTCAATTGACGTGAA CAAGTCCTTCAACTCCCTCGGCAGCTACTACGACAAGAAGCAGTCCAAGTCCATCAA CGGCATCCAGAAGGACTTCTGCAGGAGCTACTGGAACCAGATCGACAACCTGAACGA GGACACCCTCAAGAAGTTCGTGTTTCGAGCTGCTGCCAGTGATCAAGAAGAACAACGT GTGCCTGATCGCCATCGAGGAGCTGAAGTCCATGCTGGGCGACGACGACAAGAGGG CTGAGGATAACAGGCTGTACAACCTGTGGCCGGTGGGCCAGCTTAAGACGTTCTCTGG AGGGCAAGCTGCTGCCGTACAACGTGGCTGTGATGGAGGTGAGCGAGCAGAACACG AGCCAGATCGTGAACGGCCAGTGGTCCTACAGGGAGGGCGATGATCTCTACTACGTG AAGAACAACGACAACAACACCATGTGCAAGACCCACGCGGACGAGAACGCGGCTATC AACATCGCCCTGAGGGCCTACTCCACCACACTAACCTGTACTCCATCTACATGATCA ATCCGATCGACGACTACTACGTCCCGAGCTGCATCTGGAACAACAAGGACGAGGGCT CCAAGAGGATTAGGGGCTTCCTGACCAAGACCTACGGCACCTCCGACGTGGTGTTC TCAAGAAGAATGAGAAGCTGGTGAAGTCCGACGTGAGCATCAAGGACGTGAAGAGG ATCGTGAAGAACATCGGCAATGAGAAGAACAAGAAGAGCGAGATCTGGTACAGGATG AACGACATCGAGTGGATCGACGAGGGCAGCAGGGACATCATCAACACAATCAAG AGCAAGGTGAGGTGA
22	Cas9 的编码核苷酸序列 ATGACGGACAAGAGCATCAGCTTCAAGCAGTTCAGCCAGATCCTCAATGTGCTGTAC AAGTGCATCGTGATTTCCGGCAAGGGCCGCGGCCTTACTTCCATTATCCTGGGCCAG CCGAGTGCAAGGACTCACTTACCTCCGCCGACTGGGGCAACCTGGAGACTCTTTCC GCCAAGGACGAGCTGACCCCTGCTGAGGTAAAGGATATTACCAAGGACCTGATGTAC AGGGCCAGCAACACCCTGGTCTCCATCGGCTTCAGGAACAGGTCCCTTTCAAGCTG ACCCTGACCTCCGGCGAGAGGTACGCTGTTGTGGAGAACGTGCACCGCTCCCTCAAG TCCTGGGTGGAGGTTGACAAGATTACCAGGGAGAACTACCTCAACGAGGAGATCGCC CTGAGCGATGCCTTCAATAACATCGACGAGACGCTGCTGCCAACCCTTAAGGAGTTC TTCGACGCGTGCATGAATGAGAACATCATCCACCACTTCGACGCCAGGGTGTACGCC TACACGAGGGATTGCGTCATCCCAGCCCTGGTGGCTGGCCTTGAGATCAAGGACCAC TTCTACATCGACGGCCGCGACAAGGCCAAGAGGGATTACAGCCTGCAAGGTTACGCC GAGCTTCTGAAGGGCTTCCCGAAGCTCTGGCAGGGCGTTGATCCGGAGATCCTGGCT AAGCTGTACATCCTGGAGGGCCAGATGGACCACAAGAAGCACAGGGCCATGCGCCGCT TACGCGTTCATCGGCGAGGATTCCTACAGCAGGGTGCAGTACCTTCTGGGCAACAAC TACACCTCCTTCAGCCCCTACGCCCTCGGCGTTGATCTGGATGACGTGACCTGCGGC GATGACGCTGAGGCTGATACACAGTTCCCCAAGAACAAGGTGATCCAGTTCAGCCAG

	GGCAAGAAGGTGACCAAGCTGTCCCTGACCGTGAGCAGGGGCAAGGAGGATACCAA CAAGTACTCCTTCGATGTGTTCTGGCCGACAAGTACAGCAACGGCTCCTACAAGCC AAGCCCGTACTTCTCTGACCTGTCCGTTGGGTGAGCGAGATCGGCATGCTGATGGA GTTCAACCCGCAAGGGCGAGAGGGTGACAGGCTATTGTGAAGGAGCCATCCCTGATTTA CCGCAAGGGCGCCTTCTACGTGAGGCTTAATATGGGCGTGATTGAGGACACCTCCCC GGAGATCAACGACCTGTACTGGTACTTGTCTCCGGCGCCCCAATGTCCATGACCGA TAGGTCCAAGGCTTCCGAGACCCCGAAGAACACCGAGAGGCTGGAGTCAATTAAGGG CAAGAGCTACCGCTTCTGGGCATCGACCTGGGCCTTAGGTCCCCATTGCGCTGGGC TGTTGGCGAGGCTTCTATCTCCGGCGTCATCAACAAGCCGACGATCATTGCCACCGG CGACTACACCACCGCCAGGGATACTAGGTACGACACGCTCTTCTTCGCCCTCAAGAA TGCGGGCAAGGTGATTGGCGTGACCAAGTCCCTCGCCAACGGCAAGGACGCTTCTTT CAATGGCCTGATGGGCACCATCACCGCCGCTAGGGAGTACCTTGCGCACTACTCCGG CGTCGCTACCCATAAGGTGGCCGCTATCCAGGCCTTCTGCCAGGATGACAACCCGCT GGAGACCCTTAAGGGCCTGCTCAAGTCCTACAACAACGACCTCGTCACCCTCAAGAA GGACCCTAGGTTTCATCGGCGGCATCCTGCTCAGGTACGCCAGGCTTCTGAAGGGCGA GCTTGTGACCTCCAGGAAGATGCACCTGCGGGAGCACTCCGTGGAGTCTAAGTTCGG CCAGGAGTACATGTGGCTGAATATTCTGGAGAGGGAGAAGAGGGGTGTGCAGGAGCC TGTCCTACCTGGGCCTTGGCAACGACAGGGACAGCGTTATCATGGGCAACCTGACCA CGCCGTACAACCACTGCAAGGAGAACCTGCTTAAGCAGCTGGCCGCGAGGATTGTGT CACTGGCTGTGGAGAATAAGTGCCACGTTATCGTGATGGAGTCCCTGGGCGGCTCCA ACAAGTCCATGAATACCAGGGGCCAGAACTTCTCGAGGCCTTCTGGTCCCCACAGA AGATCAAGGACACCATCATCAACGCCGCCGCTGGCATGGCATCATGGTTGCTGAGG TGAGCGAGAGCCAGACCTCCCAGGTTTGCTTCGAGACCGGCACCTTCGGCCACAGGG ATAGGGCTTCTCTGTACTTCTTGACAAGAACGGCGACCTCCAGGAGACGCATGCCG ATATGAACGCCGCCAAGAACCTCGTGAGAGGTTTACCACCAGGCACACCAACCTGA GGCAGGTGAATATGGACTCCCTCCCCAAGGAGGGCCCGGATAAGACACCAAGAAGT CCCCGTCCAAGAAGAAGATGGAGAAGGCGAAGATGGACAACCCAGAGGACCAGTCC AAGAGGCTCAAGGGCTTCTGACCGTGAAAGTTCGGCAATGTGAAGGCCGCCAGGAG TACTTCGCCTCTAGGAAGCCGGAGCAGAGCTACAGCGGCAAGAAGGACGAGGCCATC TACTGGTACTTGGACGGCGACGAGTGGATCACCAAGAAGGAGAAGGAGTCCAGGGT CAGCGTGATTGAGGGCCTGGTGGGCCTTAAGGAGGTGGCTGTTTGA
23	Casσ-10 的编码核苷酸序列 ATGGCGTTCCAGAGCAAGAGGAGGATTGTGGGCAACCTGGTGAAGGAGCAGTGCCT CAAGGCCGTGGATGGCAAGGTGATCCTGACCGACCAGGAGAAGAGGGAGCTGATCA AGAGGTACGAGCTGCACCTGGAGCCGTACAAGTGGCTGCTGAGGCTGTTCTGTCCG GCTACGAGGGCAGGGATGACGGCTTCTACGAGGAGCTGGGCAACACGAACCTGGAC AAGGAGAAGTTCTTCGAGGTACCGCGGGCCTCAGGGATGCTCTTCTTAGGCAGTCT GGCTCCTCCAGGGCGCTTAAGTCCTCCATGCTGGGCAAGTGCCCGCCATCAGCTGCT GTTGGCAAGGCTGCTAAGCACATCCAGGCTCTGCGCGACGCTGGCATTCTTCCATTC AAGACGGGCCTCACCTCCGGCGAGGATTACAACGTGCTTCAGCAGGCCGTCCAGCAG CTGAGGTCATGGGTGCTTGCGATCACAGGACCAGGGAGGCGTACGCTGAGCAGCA GGAGAAGACATCCAGGCCGAGGAGGCTGCTAAGAAGGCTGTGAACGAGGTGAAGC CAGAGGACGCCAAGAGCCTGGAGAGGCATGAGAGGGCTCTGACGAAGCTGAGGAAG CAGGAGAGGAGGCTGGAGAGGATGAGGAGCCACGCTCAGTTCAGCCTGGACGAGAT GGACTGCACGGGCTACAGCCTGTGCATGGGCGCTAACTACCTGAAGGACTACTGCCT GGAGAAGGAGGGCAGGGGCCCTTAGGCTTACCCTGAAGAATAGCACTATGGCCGGCA GCTACTACGTTTCCGTGGGCGATGGCCAGCACGCTGGCATGAAGAACCCAGGTACTC CGGCGGGCGGCTCTCCAGAGAAGGGCAGGAGGAGGAACATCCTGTTGACTTCGCG GTTGAGAAGTGCGGCGACAACCTTTTCAGGTACGACGAGAACGGCAAGCGCCCG AGGGCTGGCGTTGTTAAGGAGCCAAGGTTCTGCTGGAGGCGGAAGGGCAACTCCGT GGAGCTTTACCTGGCCATGCCGATCAACATCGAGAACAGCATGAGGAACATCTTCGT CGGCAAGCAGAAGAGCGGCAAGCACTCCGCTTTCACCCGGCAGTGGCCAAAGGAGG TGGAGGGCCTTGACGAGCTGAGGGATGCTGTGGTGTGGGCGTTGACATCGGCATCA ACAGGGCGGCTTCTGCGCGGCTCTGAAGACTTCCCGCTTCGAGAACGGCCTGCCGG CTGATGTTTCAAGTTATGGATAACACCTGCGATGCTCTGACCGAGAAGGGCCAGGAGT ACAGGCAGCTGAGGAAGGACGCCACCTGCCTTGGCTGATCAGGACAACCAGGA

	GGTTCAAGGCCGACCCAGGTAACAAGCACAAACCAGATCAAGGAGAAGGACGTGGAG AGGTTTCGACAGCGCCGACGGCGCTTACAGGAGGTACATGGACGCCATCGCGGAGAT GCCGTCCGATCCACTTCAGGTGTGGGAGGCTGCCAGGATCACCGGCTACGGCGAGTG GGCTAAGGAGATTTTCGCCAGGTTCAATCACTACAAGCACGAGCATGCCTGCTGCAC CGTCTCCCTTTCCCTGTCTGACCGCCTGGTGTGGTGCAGGCTTATCGATAGGATCTTG TCTCTCAAGAAGTGCCTTCACTTCGGCGGCTACGAGTCCAAGCACAGGAAGGGCTTC TGCAAGTCCCTCTACAGGCTTAGGCACAATGCCAGGAACGACGTCAGGAAGAAGCTG GCCAGGTTCTGTGGTGGACGCCGCTGTTGATGCGGGCGCTTCTGTTATCGCGATGGAA AAGCTCCCGTCTCCGGCGGCAAGCAGTCTAGGGATGACAACCGGATCTGGGACCTG ATGGCCCCAAACACCCTGGCTACCACCGTGTGCCTCATGGCTAAGGTTGAGGGCATC GGCTTCGTGCAGGTGGACCCAGAGTTCACCTCCAGTGGGTGTTTCGAGCAGAGGGTG ATTGGCGATAGGGAGGGCAGGATTGTGTCTGCCTGGACGCTGAGGGCGTGAGGAG GGATTACGACGCTGACGAGAACGCCGCGAAGAACATCGCCTGGCTGGCTCTTACTAG GGAGGCGGAGCCATTCTGCATGGCCTTCGAGAAGCGGAATGGCGTGGTGGAGCCGA AGGGCTTCAGGTTTCGACATTCCGGAGGAGCCGACCAGGGAGCAGGATGAGTCAAAC CAGGACTTCAAGAAGAGGCTGGAGGAGAGGGACAAGCTGATCGAGAGGCTGCAGGC GAAGAGCGATAGGATGAGGGCGATCGTGAGGAGGCTCTTCGGCGATAGGAGGCCGT GGGATGCTTTTCGCTGACAGGATTCTGAGGGCAAGTCCAAGAGGCTGTTCCGGCACA GGGATGGCCTGGTTCTGAACAAGCCGTTCAAGGGCCTGTGCGGCTCCGAGAATAGCG AGCAGAAGGCCTCCGCCAGGAACCTCTAGGTGA
24	Casσ-11 的编码核苷酸序列 ATGGACACGGACACGGAGCTGAGCGACGAGGTTGAGCTGAGCGATGAGGTGGAGCT GAGCGACGAGGTGGAGCTTTCCGACGAGGTGGAGCTGACGGTGAAGAAGGTGAAGA CGACGACGGTGAAGGTGGACAACAATTTCAAGAAGGAGCTGTTTCGAGCTGTTCAATC ACTTCACCAGCGTGGCGAGCGGCATCAAGGACAGGCTTACGACCTGCAGTTCGATG AGAACACTGCCTCCATCTTCAAGGGCTACATCAAGGAGGCCAAGAGGGGGCCACGGCG CTGCTACTACTGTGTTCACTAAGCTGAACCCGAAGAAGATCTACTCCGGCAAGAAGT CCTTCCCAAGGGATTACAGGGACCGGGGCATCTTCCCGTTCTACAACAAGGAGTCTG GCAAGTACGACCTGTCCACCTGCGGCTACCACTACAGCGCTAACGCCGAGATTACACA CCCAGCTCAACAGCCACGACGAGTGCAACAAGCAGTGCGAGAAGGAGTACGCGGCG CTGGAGAAGGAGAGGAACAAGTACAAGCATGAGTTACGAGGCAGTTCAAGGCCGA GAACGTGGAGAAGTTCAAGCACTTCGTGGAGAAGCTGACACTGATGGGCTGGAGGTA CGATGCGACCTTCAGGAACCTTCTTCGAGCTGCACATGCACCCAAAGCTCAAGACGTC CGAGACCACCTACAGGGCCACCTACAAGCTGCCGTCCGGCAAGTCTAAGCGGTACTC CTTCTCCAGGGACGATATTGCCGACGAGATCGCCAAGAACCCCGAGTTCTGGCCAAT GCTGGAGTCTCCAACGCCGTTTCTTGATCAACTCCAACAATCTGCTCTCCAGGAA GAAGGAGAAGGCCAATTACTCCAGCACCAGCCTGATCAAGTCCAGATTAGGCTGTA CCTGGGCGACAACGGCGTGCCATTCACCGCTAGGGAGCACGATGGCAGGATCTACTT CAGCTTCAGGCTCCCGTCCATCAACGGCGAGAAGGGCAGGAACGTTCGAGATCCCATG CTCCTACAAGAAGGTCTTCAATGGCAAGGCCAGGAAGTCTGCTACCTGGGCGGCCT TACCATCGAGAACACCGGCGGCTCAAAGCACATTTTCAAGTACTCCGTGAACAACAA GAAGCCGACAGGTGGCGGAGCTGAACGAGTGCTTCTGAGGCTGGTCTGTGAGGAATC ATGGCTACTTCAACAAGATGGTGAACGGCAAGCTCACGGATAAGGACGGCAAGCTGC ACGCCGACTACTTCGATTTCTGCATCGACCTGCCGCTTAACGTGAAGGAGGACCCGA TCCACGACCTGACCTACCAGGAGATTAACGGCGTGAAGGCCAACCCGGAGAAGAACA TCGAGAAGAAGGTGGGCCTGCTGGGCTTCTACCAGTCCGCTTACCCAGAGATCAAGA ACCTCGGCTCCAGATCGAGACCGGCAAGAACCTGACCTGCCCGATCACCAAGACCC ACAACATCATGGGCATCGACCTCGGCCAGCGCAACCCATTCGCTTACTGCATCAAGG ACAACAACGGCAAGTTCATCGCGAAGGACCACATGGACGGCTCCAAGAACGAGACAT ACAAGAAGTACATCAATTTCCGCAAGGAGAGCACCTCAGTCTCCCACCTGATCAAGG AGACCAGGTCTACCTGCATGGCGATCCGGAGGCTATCTCCAAGGAGCTGTACAACG AGGTACAGCGGCCTGTGCAACTCTCCGCTTAGCTACGAGGAGTACCTTAAGTACCTGG ACAGCAAGAAGTTCCTGATCAACAAGGAGGACCTGAACAAGAACGCCATGCACCTGC TGAGGCAGAAGGACCACAACCTGGATCGGCAGGGACTGGCTGTGGTACATCAGCAAG CAGTACAAGAAGCACAAACGAGAACAGGATGCAGGACGCCGACTGGAGGCAGACTCT GTACTGGATCGACAGCCTGTACAGGTACATCGATGTGATGAAGTCTTCCACAACCT

	CGGCAGCTTCTACGACAAGAACCTGAAGAAGAAGGTGAACGGCACCCGCGTGGGCTTCTGCAAGACTATCTACGACCAGATCAACAACAACAAGGACATGTTCAAGAAGTTCACCAATGAGCTGATCCCGATCATCCGCAAGCACAAGGTGTCCGTGGTGGCCCTTGA GAAGATGGAGTCCATGCTGGGCGACAAGTCCAGGAACACATTTCGAGAACAGGAACCA CAACCTGTGGCCAGTCGGCCAGCTGAAGACCTTCATCGAGAACAAGCTGGATGGCTT CAACGTGATCGTGGTGGAGGTGGACGAGAGGAACACGAGCCAGATGTGCGACGGCA ACTGGTCCTACAGGGAGGCTGACGACCTCTACTACGTCAAGGACGGCGAGCTGAGGG AGGTTACGCTGATGAGAATGCGGCCAACAACATCGTCGACAGGTGCATCTCCAGGC ATACCAACATCTTCAGCCTGTACATGACCAACCCGATGGACGACTACTACGTGCCGG CGTGCATCTGGGACAGGTCAGAGAATGGCAAGAGGGGCAGGGGCTTCCTGACCAAG ATGTACAAGAACAGCGACGTGGTGTTCACCAAGAAGGACGACAAGCTGGTGAAGTCC AAGATGTCCGTGAAGGAGCTGAAGAAGCTGGTGGACAAGACCAAGGAGAAGAGGGG CCAGTACTGGTACTTGTTCGAGGGCAAGAGCTGGATCAACGCCGCCGATAGGGATAC CATTATCTCCAACGCGAAGAAGCTCTTCAGGGAGAGGGATGGCGGCGAGCAGTCAAC TGATACCCGCTCTCAGAACGTGACGGTGTCCGTGCTGGACGTGTGCGAGACTGTGGA GAAGAAGAAGCTGGTCTCGGTGTGA
25	Cas9-12 的编码核苷酸序列 ATGAGCACGGAGGTGGACGTGAAGACGATCAACCTGAAGATCGCGAAGAAGGGCGG CGTGTACCCGATTCTGGAGCAGTCAATTAAGGAGAACTGCAAGAGCAACGACCTGCT GGAGTTCTTCATGGTGTGTAACAGGCTGCAGACCTACTACATCGAGAGCAACGAGGA GATTCTGGTGGACTTCCCCAAGAAGTACGACGAGCTGTTTCGACATCGTGAAGAACA CGACTCCTCCGTGACCAGGGAATACTTCGACTCCCTCTGCGACAAGTACATCACAGA GGTGTGCGCCAATGGCTTCGTCAACAACGTGTACATTGCCACAACAAGAACCAGGA GCTGAACTGGGCTGAGACGAGCAACGACCGCAAGATCAAGAGCAACAAGACCTTCAT GTTCGGCAAGATCAAGGGCCTGATCCGCGACAAGTTCGGCAGGGAGGAGCTGTGAG ACAAGGACGCTACGAAGCAGCTGTGCGAGGACATCTTCAACCTCTTCATCCTGAACA ACGCCAACATCGAGCTGGACGAGAAGTACAACATCATCAAGGACGAGCTGATCCAGA TCTGGAACGAGAGGAACAAGGAGTTCATCCACATCAAGGACATCACCTGCTGTTCA GGCAGTGGGGCATCCTGCCTACCTACGACAACATCACCCACAACCTGCGAGCTGAAGG CCATCATCGCCGAGCCAGTGAGGAGGTTCAAGTCCTGGCTGGAGTGCAACTCTGAGG CGAACAAGAATACTACGACACCGAGAGGGAGAAGTGCACCAAGTACATGGACGTGATG GACTCCGACCTGACCGTGGAGTTCAGCAAGATGGTGACGGAGCTGGGCAACCCATTC GGCGCTAACGACAAGAACATCTACAAGTACTTCAACCAGAAGTTCCTCCTGTTCTTCA AGCAGGTTGTGACGCCCAAGTTCGTTAACGGCGAGCCGCTGGACGAGTCTAATGGCT CTTACTCCGGCGAGATCAAGATCAACTCCGCGGGCAAGGTGGAGAACTACTCCATCG CCGTGTCCGTGATTGACACCATCAAGAAGTACCCGACGATCTGGTCCGACCGCTCCT GGGGCGAGTCTGTTATCTCCACCGTGGCCAAGATTGATCCGCAGTACGGCATCGACG ACATCACCGACGATATGCAGGTGTCCCCGTTCTACCTCTTCTACGGCTACTTCACCGC CTACAACTACATCCAGCAGCACAAGAGGAACGCCAAGTACACCCCGATCTCCAAGGA CTCCCTGCCATCCCTGTACCTCGGCAACAACCTACATCCCATTCAAGATCGACTGCGAG AACGTCGACGACGACCGGTTCTACATCACCATCAAGAACATGAACAACCTGAAGCTG AACGTCCTCTACCGCAAGCCCAAGCTGAAGTTCGCCAAGACCAAGGAGAAGACCAAG AGGAACAAGTGCTACTTCGACAACCTCAAGATCACCAACACCAACAACAACCTTCAAG TTCGAGTACAACATCAACGGCGACCCAAACAGGTCCGTGGTGGCTTACCTGAAGGAG CCAGTGATCCGCTACAACAACAGGAAGGACTACTTCTACCTGAGCGCCACAATCAGC AAGGACGTGGAGACCGACTCCGAGCTGACCTCTGCTTGCTGGTGAAGATCTCCAAC GACACCGCCCGCAGGGTCAACGCTGAGCAGTACTTCAACGACAACGGCGTGAACATC GTGGGCATTGACCTGGGCATGAACCCGATCATCGCCTACTCTGTTCTGCACTACAAG AACACGAGTTCATTGACCTGAACATTACCGGCAAGATCGCCGACAAGGATAAGCAC CCCAATCTGAACTACAAGAGGATGTACGAGAAGAGGTCCGAGATCAAGAAGCTCAAG ACCCTGATCAAGATGATCCCGGACTACGTGAACAGCGACAGCAACATCTTCGAGGGC GACAATAACGTGTTCAAGCAGCTGGACAAGAAGAGCAAGGGGCAGGTTACAGGTCCTCC GAGTACATGGGCTACTACGACAAGCTGAACGTGGACGGCAAGTTCATCTCCGAGCTG GAGATCGTGAAGAAGGTGGTGAACACAAAGCACTACAAGAATGACACCGAGAAGAAC AACGATATTATGAGGGTGTACAAGGGCAATAAGAAGAACATCATCAAGAAGGAGATC GACACCCACAGGCACCAGATCCACTCCATCAAGGACATGAACAGGAGGTCCGACGAG

	AGCAACCTGTGCTACGTGTACGACATGGTGAGCTACATCGACGACTTCAAGAAGCTG GTGACCTCCTACAACAAGATCGGCGAGGACTACAACAACCCGATCAAGCCGCTGAGC GACCCGATGCTTTTCTCCAAGTCCAAGCTGTACGAGTACAGGCAGAACATCAGGGAC AATTTCTGAAGGACATCTGCTACCAGATGGTGAAGATCGCCAAGCAGTACAATGCC GTGCTGGTGCACGAGCACTTCGAGCAGAGGAAGGGCGGCATTGACAGGGTGAACAA CATCCTGATGGCCCTGTTACGCGCAACGACATCATCAAGAAGCTGAAGTGCGTGGC CAAGAGGGAGGGCGTTCTGGTTTTCAACACCAACAAGAACCATACCTCCCAGTACGT GTACAACAAGAACACCGTCGGCTACCGCGACAGCAACAACAAGCACAACCTGTACTA CATCGAGGACGAGACCACAGGAAGCTCGGCGTTGTGGACTCCGACATCAACGCCTC CAAGAACATCGCCGCCCGCCATTCAACAAGCCACTCTACGCCATCAAGGTGAAGAA CTACGATGACGGCCTGTTCTGTGTCAGACTACAACAATAAGTACGTTCTGTACAAGAA GGACGGCGACAAGTACGTGGCCATCGGCGATACATACAGGATCGACAAGAAGAAGAT CAAGCAGGGCTCCGTGACCCTGTACCTGCATAACGGCTACTACGTGGATGGCGAGTA CAAGAACAATTACATCGAGAATATCAAGAAGCTGGTCCTGTGA
26	Cas σ -13 的编码核苷酸序列 ATGGCGTTCCAGAGCAAGAGGAGGATTGTGGGCAACTTCGTGAAGGAGCAGTGCCTG AAGGCCGTGGATGGCAAGGTGATCCTGACGGACCAGGAGAAGAGGGAGCTGATTAA GAGGTACGAGCTGCACCTGGAGCCGCATAAGTGGCTGCTGAGGCTGTTCTGTCCGG CTACGAGGGCAGGGATGACGGCTTCTACGAGGAGCTGGGCAACACGAACCTGGACA AGGAGAAGTTCTTCGAGGTCACCGCGGGCCTGAGGGATGCTCTTCTTAGGCAGTCTG GCAGCAGCAGGGCGCTTAAGTCTCCATGCTGGGCAAGTGCCCGCCATCAGCTGCTG TTGGCAAGGCTGCTAAGCACATCCAGACCCTGAGGGACGCCGGCATTCTCCATTCA AGACGGGCCTGACCTCCGGCGAGGATTACAACGTGCTGCAGCAGGGCCGTGCAGCAG CTTAGGTCATGGGTGGCTTGCGACCACAGGACGAGGGAGGCTTACGCTGAGCAGCA GGAGAAGACAAGCCAGGCCGAGGAGGCTGCTAAGAAGGCTGCTAACGAGGTGAAGC CGGAGGATGCGAAGTCTCTGGAGAGGCACGAGAGGGTGTGACGAAGCTGAGGAAG CAGGAGAGGAGGCTGGAGAGGATGAAGAGCCACGCGCAGTTCAGCCTGGACGAGAT GGACTGCACGGGCTACTCCCTGTGCATGGGCGCTAATTACCTGAAGGACTACTGCCT GGAGAAGGAGGGCAGGGGCCTTAGGCTTACCCTGAAGAATAGCACGATGGCTGGCA GCTACTACGTTTCCGTGGGCGACGGCCAGCACGCTGGCATGAAGAATCCGGGCACCC CAGCTGGCGGCTCTCCAGAGAAGGGCAGGAGGAGGAATATCCTGTTCTGACTTCACCG TGGAGAAGTGCGGCGACAATTACCTGTTACGGTACGACGAGAACGGCAAGAGGCCG AGGGCTGGCGTTGTAAAGGAGCCAAGGTTCTGCTGGAGGCGGAAGGGCAACAGCGT GGAGCTTTACCTGGCGATGCCGATCAACATCGAGAACAGCATGAGGAACATCTTCGT GGGCAAGCAGAAGTCCGGCAAGCACTCCGCTTTCACCCGGCAGTGGCCAAAGGAGG TCGAGGGCCTTGACGAGCTTAGGGACGCTGTGGTGCTGGGCGTTGACATCGGCATCA ACAGGGCGGCTTCTGCGCCGCTCTGAAGACTTCAGGTTTCGAGAATGGCCTGCCGG CCGATGTGCAGGTTATGGATACCACCTGCGATGCGCTGACCGAGAAGGGCCAGGAGT ACAGGCAGCTGAGGAAGGACGCCACCTGCCTTGCTTGGCTGATCAGGACGACCAGGA GGTTCAAGGCTGACCCAGGTAACAAGCACAACCAGATCAAGGAGAAGGACGTGGAG AGGTTTCGACAGCGCCGACGGCGCTTACAGGAGGTACATGGACGCCATCGCGGAGAT GCCGAGCGATCCACTTCAGGTCTGGGAGGCTGCCAGGATCACCGGCTACGGCGAGT GGGCTAAGGAGATTTTCGCCAGGTTCAACCACTACAAGCATGAGCACGCCTGCTGCG CCGTGTCTCTTTCTCTTCCGACAGGCTGGTGTGGTGCAGGCTCATCGACAGGATCTT GTCTCTGAAGAAGTGCCCTCACTTCGGCGGCTACGAGTCCAAGCACAGGAAGGGCTT CTGCAAGTCCCTGTACAGGCTGAGGCACAACGCCAGGAACGACGTGAGGAAGAAGCT GGCCAGGTTTCATCGTGGATGCCGCCGTTGACGCGGGCGCTTCTGTTATTGCGATGGA GAAGCTGCCGTCCTCTGGCGGCAAGCAGTCAAAGGACGACAACAGGATCTGGGACCT GATGGCCCCGAACACCCTGGCTACTACTGTGTGCCTGATGGCCAAGGTGGAGGGCAT CGGCTTCGTCCAGGTCGATCCAGAGTTCACCTCCCAGTGGGTGTTTCGAGCAGAGGGT GATTGGCGATAGGGAGGGCAGGATCGTGAGCTGCCTGGATGCTGAGGGCGTGAGGA GGGATTACGACGCTGACGAGAACGCCGCGAAGAACATCGCCTGGCTGGCTCTTACCA GGGAGGCTGAGCCATTCTGCATGGCGTTTCGAGAAGAGGAACGGCGTGTTGGAGCCG AAGGGCCTTAGGTTTCGACATCCCGGAGGAGCCTACCAGGGAGCAGGATGAGTCGGA CCAGGACTTCAAGAAGAGGCTGGAGGAGAGGGACAAGCTGATCGAGAGGCTGCAGG CGAAGGCGGATAGGATGCAGGCTATCGTTACAGAGGCTTTTCGGCGACAGGAGGCCGT

	GGGATGCTTTTCGCTGACAGGATTCCTGAGGGCAAGAGCAAGAGGCTGTTTCAGGCACA GGGACGGCCTGGTTCTGAACAAGCCGTTCAAGGGCCTGTGCGGCTCCGAGAATAGCG GCCAGAAGGCTTCTGCTAGGAACAGCCGCTGA
27	Cas σ -1 的原型同向重复序列 AGUGCAAUAGUUACAGAAUAGUAAUUAUUAUUCGCAC
28	Cas σ -2 的原型同向重复序列 UGUUGGUAUCUAGUAAAAUCUAGAGCCGUUGACA
29	Cas σ -3 的原型同向重复序列 GUGUCAACGCAUCCUCUAUAGUUGAGGAAG
30	Cas σ -4 的原型同向重复序列 GUGUUGUCCUCAUUAUAAUAUGAUGGACAGAGACAC
31	Cas σ -5 的原型同向重复序列 CUAACUGUGUGAGCUUCUAACCGAAGCUAAUGACAC
32	Cas σ -6 的原型同向重复序列 GUGUCAACGCAUCCUCUAUAGUUGAGGAAGCAACAC
33	Cas σ -7 的原型同向重复序列 GUGUCAACGGCUCUAGAUUUUACUAGAUACCAACACA
34	Cas σ -8 的原型同向重复序列 GUGUUAGUAUCUUGUAGAAUCAGGAGCUAUUGACAC
35	Cas σ -9 的原型同向重复序列 GUGUCAAUGAUCCAUUUUAUGGAUCCACACUGAGAU
36	Cas σ -10 的原型同向重复序列 GUGUCAUUAGCCACCCCAUUCAGAGGAGGCCUACAC
37	Cas σ -11 的原型同向重复序列 GUGUUGGUAUCUAGUAAAAUCUAGAGCCGUUGACAC
38	Cas σ -12 的原型同向重复序列 AUAGUCGAGGGUGUAAUAAUAUGCACCUAUUGCGAC
39	Cas σ -13 的原型同向重复序列 GUGUAGGCCUCCUCUGAAUGGGGUGGCUAAUGACAC
40	Cas σ -1 的原型同向重复序列的编码核酸序列 AGTGCAATAGTTACAGAATAGTAATTATATTTCGCAC
41	Cas σ -2 的原型同向重复序列的编码核酸序列 TGTTGGTATCTAGTAAATCTAGAGCCGTTGACA
42	Cas σ -3 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTCAACGCATCCTCTATAGTTGAGGAAG
43	Cas σ -4 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTTGTCCTCATTATAATATGATGGACAGAGACAC
44	Cas σ -5 的原型同向重复序列的编码核酸序列 CTAACTGTGTGAGCTTCTAACCGAAGCTAATGACAC
45	Cas σ -6 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTCAACGCATCCTCTATAGTTGAGGAAGCAACAC
46	Cas σ -7 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTCAACGGCTCTAGATTTTACTAGATACCAACACA
47	Cas σ -8 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTTAGTATCTTGTAGAATCAGGAGCTATTGACAC
48	Cas σ -9 的原型同向重复序列的编码核酸序列

	GTGTCAATGATCCATTTTATGGATCCACACTGAGAT
49	Cas σ -10 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTCATTAGCCACCCCATTTCAGAGGAGGCCTACAC
50	Cas σ -11 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTTGGTATCTAGTAAAATCTAGAGCCGTTGACAC
51	Cas σ -12 的原型同向重复序列的编码核酸序列 ATAGTCGAGGGTGTAAATAATATGCACCTAATGCGAC
52	Cas σ -13 的原型同向重复序列的编码核酸序列 GTGTAGGCCTCCTCTGAATGGGGTGGCTAATGACAC
53	NLS 序列 SRADPKKKRKV
54	Cas σ -1-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVMDYKDHGDYKDHIDYKDDDDKMSNYKNIFKLVPFSQKDLINMQLN VNLHQQCYLEFVEQFCVLCNIPFPGLSKDQIEQKRKQLNLSDEDEKDINYIKDLVKNN IGNSIYAFFTGTKKEMPSRKTDLTPLYRLLKANILPFSLLKGRENYKKSIFQTVINQTLK KSYFKCNESVENNFKLSLNKDSNEEQVLNESEMMDLQNLFENLSKNQSFNFNKNWFS KDKIKTKLLNNETNLIKSLSSEEIDILSYKDKLYSNEFDLISMFVEFNLQKQKAESLKSQA DLNLFKNNYSFRIGSNYENFNLQNNKDILLEINSSMGEKITFKIIPHKKTQIWNLEKNN VKITSGENLGNYKSVDVIKMKRPADIKAKLLKTSELNIEIKNNQIYCNFIYEYKCSDHGVY FFHCSGNKKPDEKNENILKERERTFSFIDLGLFPMYSISTFKYNNKSNDEILVKS GSGNE KLDFGSAFKIHSIQIGKNSTNLNLIKQLLEKLKDLKTYLKFSKSISSFDENSYQRQLKTGVE ISELNSLSFQKISEIKSINLGFNESFNKEYFLKLIENQTFTQKELLLLCKIKDLFKILYKEY SNIKNSRIFKFNKEDDLICDGYWLVQVIDEINIKKSLTYFNSKPSEKGNKSKFIFLKDFNY KNNFANNYAKIAASRLKKYCLEHKVDVCFEKNLNNFLQSKDNDKKTNTLINWANRNL FEKIKLALAEHDICVSEVDGKHSSQLDPQTMNWGARDNLNGNGNKEKIFFERNQGIIQQN ADLSASEVLAKRFFTRYEDIVHIYIDQKIKDDKTILKLVKGKVRVESYLKKTINSCYAIVDE NGFLKPISKKDYNKFQELPSKPRTDIKSNEMYRHGSKWYHFQQHREFQQDLLARGRELK KIASRADPKKKRKV
55	Cas σ -2-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVMDYKDHGDYKDHIDYKDDDDKMNKTDQTQNEQINKPTQLLNNKDIE LTVKTVKSATVKVDNNSKKELFGLFNYFTSVASGIKDKVYNLQSDEKTAPIFNDYVKQPQ RGRSAATTLFTKLDAEKTYTSQHSFPGKWRDSGIFLYNKESEKYDLSTHGYHYSANAEI HTQLDSHDECNKECEKEYAALRDEVNNYKYFTLQFKAENAEKFYNFVEKLTLMGWRY DATFRSFFELHMHKPKLKTGETTYRATYKLPSGKSKRYSFFRDDIADIAKNPEFWPMLES SNAISWINSNNLLSRKKDKANYSSTSLIKSQIRLYLGNGVPFTAREHDGRIYFSFRLPAIN GEKGRMVEIPCSYKKVFNGKARKSCYLGGTLIEKTDAGKHIFKYSVNNKKPQVAELNEC FLRLVVRNREYFNNVVAGKITDINTDHFDFYVDLPLNVKEDPIHDLSSTEVFGKNGLRSYY SSAYPEIKNLGSQIETGKNLTCPIKTHNIMGIDLGQRNPFAYCIKDN TGKLIAQGMDGS KNETYKKYINFGKESTSVSHLIKETRSLHGDPEAISKELYNEVAGFCNNPVSYEYLKYL DSKKFLINKEDLSKNAMHLLRQKDNWIGRDWLWYISKQYKKHNENRMQDADWRQTL YWIDSLYRYIDVMKSFHNFGSFYDKNLKKKVN GTVVGFKTVHDQINNND DMFKKFTN ELMSVIREHKVSVALEKMDSMLGDKSRHTFENRNYNLWPVGQLKTFMEGKLESFNVA LIEIDERNTSQVCKENWSYREADDLYYVTDGESHKVHADENAANNIVDRCSRHTNMFSL H MVNPKDDYYVPTCIWDTTEESGKRVRGFLTKLYKNSDVVFTKKGDKLVKSKTSVKEL KKLVGKTKEKRGQYWYRFEGKSWINEADRDITILNAKKISRERDNGEQSTDTRSQNVTV

	SVLDVCETAEEKKLVLVSRADPKKKRKV
56	Casσ-3-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMKSISIKSIKTKVVKNNELKLIELST WCSSICEQLERYIFILGGKQIHDRDGVVVLDDGAVERKIYCKKDKSLIAACEVVYKHFTDK SSKSRTFGSWFLGGKSEGDNTNKGRKSTKEKTEKQIAKQIADKKELTDSLQLLWDKKLL PFPIDNKG YDFINTPRAKSYKWAITKTIHAKIKSYNEQCVETKKEYDALNAEINTYKTILFS GYSEKDIDDLQKFVDICEANNHRINYKFISFLKRKDLNFDEQTKGYRKEGKWIQHKNKG EVKSKYSMKDEIVEALYKYKSLTKNDVSVLCNEHQKEDEM GKVVHYNMKRYSDLLFRK KNKKEIPSYTKISLATSKIELGLNNVKNVEQVEDKLIWTICDQTGKDIQFVTYVTRKKED NRTNGKKGAGFYKGKHHQLEDLKIVPVGDIGTYDISFKVNGKRPFTGTLKEPNIICRGGK VFVQMPININIDKTLNDARKKVLYAYRETYSGSVNGKKQKMIKIENSKIAESLKS LGRDAI VLGVDLGLRGLATAVVSHNGKNETVKSSQYIKGDIVEWEKYRVFNDNIREVKKYIFLTK KSYTATTEEYTEFYKECSKPEQDYLDLSLKYDKDNVKNELKYTKNAWSVSKMFEDVSK MFETLKQDRLKYYDIFNMPYWAASLKNYMSLMKSYNYVGVDIKVSKEYMSKYQSLYNN IKEDYAKKIGSYIVQLAVAKNCDIIVLEELKSNLGSVDRKSKRDNEMSLMWNCGRIKTHV ENMAKDYGMFIDEVPEYGT SQVYHKTGNVGYRDEDNREIFWYEDNKDVAYIHADENAAI NIAKRFLSQHTDNSSFSVILKGDAYYLNIA SN SKRMRAAALKTFGDLNKPFIKINANDKNG NLYKKTRIFKSDSRWIGVNDKDLYIEHIKSLRNLVRVQSRADPKKKRKV
57	Casσ-4-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMPSFTKVDEDKIVLKLGN NYIPYGLS RISEDKMLWSFSSPQKKKLSITNHR RVGKGKHFYLEGLEIADITKGDGDKTSPSGKYTIS FSINGKQDVKGELKEPSFGLRNGNVYMF LPI SIKQTDVFESRVEMRRLLSMAYQPTTVED LILDDVETKQKTVKQGKKEVNTTNIAIQEA IKKHGRLLKVMGV DLGLRNFAFAIKNYDG HHD TLLRQLYSESDLNEKQRYTTLANDLSKVG NHIKFAAVFYGANDTEENTKMFDAECT DAESRTHLEWLRKAKKSGVLLKDLRKDKTWIVSIKYTELNRNLHALKFGRMKSYDYRN NLYWAATIKKFISLSASFYGVGRPSRGKKDVRELKKKHTFFSTYQDLYNNVKEDYAKKV ANLVVMTAKENNVDIIVVENLTGHC GSKDYKTRAENEMSIMWNHGRIKTFIDCIANANG MLLAEVSEFETSQVYHETRN VGYRDKMKMKEILWYMDSEGNVQYAHAEVNAAINIADRFL SQHTNLFSPVCKSKKDENVYEIDIAEGKELEGQDEVKKAKKPKGGKRLNGAVVKTFGS TKIMFNGIVDKNKKGQIKTKTRVYNIDGEWGGKTQKDEYVDKIRKVVDAMSPEEKAKV KAALKKCFSSSRADPKKKRKV
58	Casσ-5-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMTKELSGVRVIELKTDLRKDQFWDRY ERCFKTYHALYNEVPCWGLDWVEQKTQNQTSRELGCERVDLTAQRKALYERTDRTISYEQFS NCLKALWLGLLNCQQGNHMYTKLFEGAIQTDQMTAEDWAVLTEYVADPKSHNSQFLFRVSN T LKHIGFFSRPPFTATLFAPERKAITKDVMSDLKGWIEMKRMTEESYAAEEVQIQQMKA EVPVR IRQSLLRFFDTCIGLNLIGHFDERVHHYLRDCIIPALQQR TIPTHEFYLSNRKDVGGKHIDFSL DIKFYELLAEMP ELWNTLETSEDDLIPKPLILKHLHLLEAIMSHRAHRKTAAYAFVGEADYHR FYLLGGNYTKHLISATGSEL PDRVIWDNDKDVL MRNGRKVERLYVKVGDRKENFNFEVYTI AMNTKGLRGHRSTLKPTS YLQDLQIWSNPEGESTYLN FVRKGTERS AICKEPVLVYRNGAFFL RLSMSVEGMRASEEHIALQYYLSAAATGSDLSKDTEKTVERFNLIQGKTYKVM SVDLGIRSPF AWAVTESTITGVANPSQILNSGEME IADDPDYTEL FYAYKNLGH LIGQV KSSSKGKGLKADSHL VDMIHTVQRFFADYKVAGQRRSQIFEQFSKDPDPLYQMDQMMKRYENNLESVKKDFSFLINIL FKYVTLQFGALRNRRRSYLSQNQMADQKFDQDFKWL NILEQRKRVTRSLSYLGT DNSRIPICL

	EQQKLDYNGCKDNFLKQLASKIVRIAHQNDCCCLIVLEDLEGYGKTLNQRDENFLTAFWSPKR VKDAIINAAQWYGIGVVTVSEAQTSQVHHESGRIGYRKGRDLFFLTPDGQIESVPSDINAANKI GHRFFSRHTDLHQVYLKGSDEGAARMKGCLLYQFGSLEAARTHLTGTGPTWYLDGVEWIDK TERNLRRDLLKQRVEIEKMPFSRADPKKKRKV
59	Casσ-6-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHGDYKDHDIDYKDDDDKMKSISIKSIKTKVVKNNELKLIELSTW CSSICEQLERYIFILGGKQIHDRDGVVVLDAVERKIYCKKDKSLIAACEVVYKHFTDKSSSKR TFGSWFLGGKSEGDNTNKGKSTKEKTEKQIAKQIADKKELTDSLQLLWDKLLPFPIDNKG YDFINTPRAKSYKWAITKTIHAKIKSYNEQCVETKKEYDALNAEINTYKTILFSGYSEKDIDDL QKFVDICEANNHRINYKFISFLKRKDLNFDEQTGKYRKEGKWIQHKNKEVSKYSMKDEIV EALYKYKSLTKNDVSVLCNEHQKEDEM GKVVHYNMKRYSDLLFRKKNKKEIPSYTKISLATS KIELGLNNVKNVEQVEDKLIWTICDQTGKDIQFVTVYTRKKEDNRTNGKKGAGFYKGKHH QLEDLKIVPGDIGTYDISFKVNGKRPFTGTLKEPNICRGGKVVFVQMPININIDKTLNDARKK VLYAYRETYSGSVNGKKQKMIKIENSKIAESLKS LGRDAIVLGVDLGLRGLATAVVSHNGKNET VKSSQYIKGDIVWEKYRVFNDNIREVKKYIFLTKKSYTATTEEYTEFYKECSKPEQDYLDLSLK TYKDKNVKLNELKYTKNAWSVSKMFEDVSKMFETLKQDRLKYYDIFNMPYWAASLKNYMSL MKSYNYVGVDIKVSKEYMSKYQSLYNNIKEDYAKKIGSYIVQLAVAKNCDIIVLEELKSNLGSV DRKSKRDNEMSLMWNCGRIKTHVENMAKDYG MFIDEVPEYGT SQVYHKTGN YGYRDEDNR EIFWYEDNKDVAYIHADENAAINIAKRFLSQHTDNSSFSVILKGDAYYLNIA NSKRMRAAALK TFGDLNKPFKINANDKNGNLYKKTRIFKSDSRWIGVNDKDLYIEHIKSLRNLRVRQSRADPKK KRKV
60	Casσ-7-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHGDYKDHDIDYKDDDDKMNKTD TQNEQINKPTQLLNNKDIELT VKT VKSATVKVDNNSKKELFGLFNYFTSVASGIKDKVYNLQSDEKTAFIFNDYVKQPQRGRSA ATTLFTKLDAEKTYTSQHSFPGKWRDSGIFPLYNKESEKYDLSTHGYHYSANAEIHTQLDSHD ECNKECEKEYAALRDEVNNYKYEFTLQFKAENAEKFYNFVEKLTLMGWRYDATFRSFFELH MHPKLKTGETTYRATYKLPSGKSKRYSFFRDDIADEIAKNPEFWPML ESSNAISWINSNLLSR KKDKANYSSSTLIKSQIRLYLGNGVPFTAREHDGRIYFSFRLPAINGEKGRMVEIPCSYKKVF NGKARKSCYLGGLTIEKTDAGKHIFKYSVNKKPQVAELNECFLRLVVRNREYFN NVVAGKIT DINTDHFDFYVDLPLNVKEDPIHDLSSTEVF GKNGLRSYSSAYPEIKNLGSQIETGKNLTC PIT KTHNIMGIDLQQRNPFAYCIKDNTGKLIAQGHMDGSKNETYKKYINFGKESTSVSHLIKETR S YLHGDPEAISKELYNEVAGFCNNPVSYEEYLKYLD SKKFLINKEDLSKNAMHLLRQKDHNWIG RDWLWYISKQYKKHNENRMQDADWRQTLYWIDSLYRIDVMKSFHNFSGSYDKNLKKKVN GTVVGFC KTVHDQINNNDDMFKKFTNELMSVIREHKVSVVALEKMD SMLGDKSRHTFENR NYNLWPVGQLKTFMEGKLESFNVALIEIDERNTSQVCKENWSYREADDLYYVTDGESHKVHA DENAANNIVDR CISRHTNMFS LHMVNPKDDYYVPTCIWDTTEESGKRVRGFLT KLYKNSDVVF TKKGDKLVKSKTSVKELKKLVGKTKEKRGQYWYRFEGKSWINEADRDTHILNAKKISRERDN GEQSTDTRS QNVTVSVLDVCETA EKKKLVLVSRADPKKKRKV
61	Casσ-8-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHGDYKDHDIDYKDDDDKMKKPKQNIETDLKITTPKTATIKATNL DDKMRLFTFFNGFTTVCSKV KDDIYNFGQNE DTLPVYTDYIKASQRARMCATTLATKSEC DFA KKYGEHFPLPHYNQEGMNYTTHQHTYSVNSAVHTQLDSLNECDKL TNGEYVKLKKTVDELE EKLTEEHGKEPLDFLVKFVDEQILLGWRFDGKFR LFFEVA MLPELKNGNIYK KAYKTSGGKG RRYSFYNP SVADNISKNP TVWNLLSDVKAVDYISLSNSLLRKKPHAQYTN TTNRAQVRPTFGN

	NGVPFSISVSDDDYVYIRFRLPKKDGEKQGEISVKCSYKTSYKGKRSKTLRKSCYLGNLKIEE NGKGKYICKYNINGRETTTAEELNECFRLVRINNRRWFNKYLNGTLTKEDGVLKSEYDFYFDL CLNVHQSIHGLTNSEIFGGKGKSIRSYYSTSYPEVKNLDGQKNIKTDFGCVYDKPHNIMGIDL GQRNPFPAWAVLDQNGNVKDVGHLDGAENDTYKDYLTFNRCCKDVKNLILQSRDYLYGDDEAI DETLFDSVVQFVNSNITLNKYKSYLDEKKSLINKESLEKNRLYELKKKDHGWFVRDCLWFLTK EYHRINSERKTHSDWRYTLYWVDIAHRFIDVNKSFNLSGSYYDKKQSKSINGIQKDFCRSYWN QIDNLNEDTLKKFVFELLPVIKKNNVCLIAIEELKSMLGDDDKRAEDNRLYNLWPVGQLKTFL EGKLLPYNVAVMEVSEQNTSQIVNGQWSYREGDDLYYVKNNNDNTMCKTHADENAAINIALR AYSHHTNLYSIYMINPIDDYVPSCIWNNKDEGSKRIRGFLTPTYGTSDVVFIIKKNEKLVKSDVS IKDVKRIVKNIGNEKNKKSEIWMNDIEWIDEGSRDIIINTIKSKVRSRADPKKKRKV
62	Casσ-9-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMTDKSISFKQFSQILNVLYKCIVISGKG RGLTSIHLGQPQCKDSLTSADWGNLETLSAKDELTPAEVKDITKDLMYRASNTLVSIGFRNRSFP KLTLTSGERYAVVENVHRSLKSWVEVDKITRENYLNEEIALSDAFNNIDETLLPTLKEFFDACM NENIIHHFDARVYAYTRDCVIPALVAGLEIKDHFYIDGRDKAKRDYSLQGYAELLKGFPKLWQ GVDPEILAKLYILEAQMDHKKHRPCAAYAFIGEDSYSRVQYLLGNNYTSFSPYALGVDLDDVT CGDDAEADTQFPKNKVIQFSQGGKVTKLSLTVSRGKEDTNKYSFDVFLADKYSNGSYKPSPYF SDLSVWVSEIGMLMEFTRKGERVQAIKESPLIYRKGAFFYVRLNMGVIQDTSPEINDLYWYLS SGAPMSMTDRSKASETPKNTERLESIKGKSYRFLGIDLGLRSPFAWAVGEASISGVINKPTIATG DYTTARDTRYDTLFFALKNAGKVIGVTKSLANGKDAFNGLMGTITAAREYLAHYSGVATHKV AAIQAFQCDDNPLETLKGLLKSYNNDLVTLKKDPRFIGGILLRYARLLKGELVTSRKMHLREH SVESKFGQEYMWLNILEREKRVCRSLSYLGLGNDRDSVIMGNLTTPYNHCKENLLKQLAARI VSLAVENKCHVIVMESLGGSNKSMNTRGQNFLEAFWSPQKIKDTIINAAAWHGIMVAEVSESQ TSQVCFETGTFGHRDRASLYFLDKNGDLQETHADMNAAKNLVERFTTRHTNLRQVNMDSLP KEGPDKTPKKSPSKKKMEKAKMDNPEDQSKRLKGFLTVKFGNVKAAQEYFASRKPEQSYSG KKDEAIYWYLDGDEWITKKEKESRVSVIEGLVGLKEVAVSRADPKKKRKV
63	Casσ-10-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAFQSKRRIVGNLVKEQCLKAVDGVKVI LTDQEKRELKRYELHLEPYKWLLRFLSGYEGRDDGFYEELGNTNLDKEKFFFEVTAGLRDA LLRQSGSSRALKSSMLGKCPSAAVGKAAKHIALRDAGILPFKTGLTSGEDYNVLQQAQQQL RSWVACDHRTREAYAEQQEKTSAEEAAKAVNEVKPEDAKSLERHERALTCLRKQERRLER MRSHAQFSLDEMDCTGYSLCMGANYLKDYCLEKEGRGLRLTLKNSTMAGSYVSVGDGQH AGMKNPGTGAGGSPEKGRRRNILFDFAVEKCGDNYLFRYDENGKRPRAGVVKEPRFCWRRK GNSVELYLAMPINIENSMRNIFVGKQKSGKHSFAFTRQWPKEVEGLDELDAVVLGVDIGINRA AFCAALKTSRFENGLPADVQVMDTTCDALTEKGQEYRQLRKDATCLAWLIRTTTRRFKADPGN KHNQIKEKDVERFDSADGAYRRYMDAIAEMPSDPLQVWEAARITGYGEWAKEIFARFNHYKH EHACCTVSLSLSDRLVWCRLIDRILSLKKCLHFGGYESKHRKGFCKSLYRLRHARNDVRKK LARFVVDAAVDAGASVIAMEKLPSSGGKQSRDDNRIWDLMAPNTLATTVCLMAKVEGIGFVQ VDPEFTSQWVFEQRVIGDREGRIVSCLDAEGVRRDYDADENAAKNIAWLALTREAEPFCMAFE KRNGVVEPKGFRFDIPEEPTREQDESNDQDFKKRLEERDKLIERLQAKSDRMRAIVRRLFGDRR PWDAFADRIPEGKSKRLFRHRDGLVLNKPFGKGLCGSENSEQKASARNSRSRADPKKKRKV
64	Casσ-11-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMDTDTELSDEVELSDEVELSDEVELSD EVELTVKKVKTTTVKVDNNFKKELFELFNHFTSVASGIKDRLYDLQFDENTASIFKGYIKEAKR

	GHGAATTVFTKLNPKKIYSGKKSFPDRDYDRGIFPFYNKESGKYDLSTCGYHYSANAEIHTQL NSHDECNKQCEKEYAALEKERNKYKHEFTRQFKAENVEKFSNFVEKLTLMGWRYDATFRNF FELHMHPKLTSETTYRATYKLPSPGKSKRYSFSRDDIADEIAKNPEFWPMLESSNAVSWINSNN LLSRKKEKANYSSSTLIKSQIRLYLGDNGVPFTAREHDGRIYFSFRLPSINGEKGRNVEIPCSYK KVFNKGARKSCYLGGTLIENTGGSKHIFKYSVNNKKPQVAELNECFRLRVVRNHGYFNKMVN GKLTDKDGKLGHADYDFDCIDLPLNVKEDPIHDLTYQEINGVKANPEKNIKVKVGLLGFYQSAY PEIKNLGSIETGKNLTCPIKTHNIMGIDLGQRNPFAYCIKDNNGKFIKDHMDGSKNETYKK YINFGKESTSVSHLIKETRSLHGDPEAISKELYNEVSGLCNSPLSYEEYLKYLDSSKKFLINKED LNKNAMHLLRQKDHNVIGRDWLWYISKQYKKHNENRMQDADWRQTLYWIDSLYRIDVM KSFHNFGSFYDKNLKKKVNGTAVGFCKTIYDQINNNKDMFKKFTNELIPIIRKHKVSVVALE KMESMLGDKSRNTFENRNHNLWPVGQLKTFIENKLDGFNVIVVEVDERNTSQMCDGNWSYR EADDLYYVKDGELREVDHADENAANNIVDRCSRHTNIFSLYMTNPMDDYYVPACIWDRENGK RGRGFLTMYKNSDVVFTKKDDKLVKSKMSVKELKKLVDKTKEKRGQYWYLFEGKSWINA ADRDTHISNAKKLFRERDGGEQSTDTRSQNVTVSVLDVCETVEKKKLVLSRADPKKKRKV
65	Casσ-12-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMSTEVDVKTINLKI AKKGGVYPILEQSI KENCKSNLLEFFMVLNRLQTYYESNEEILVDFPKKYDELFDIVKNNDSSVTREYFDSLCDKY ITEVCANGFVN NVYIAHNKNQELNWAETSNDRKIKSNKTFMFGKIKGLIRDKFGREELSDKDA TKQLCEDIFNLFILNNANIELDEKYNIKDELIQIWNERNKEFIHKDITLLFRQWGILPTYDNIT HNCELKAI AEPVRRFKSWLECNSEANKNYDTERE KCTKYMDVMSDLTVEFSKMVTELGNP FGANDKNIYKYFNQKFLFFKQVVPKFVNGEPLDESNGSYSGEIKINSAGKVENYSIAVSVIDT IKKYPTIWSDRSWGESVISTVAKIDPQYGIDDITDDMQVSPFYLFYGYFTAYNYIQHKRNAKY TPISKDSLPSLYLGNNYIPFKIDCENVDDDRFYITIKNMNNLKLNVLYRKPKLKAFTKEKTKR NKCYFDNLKITNTNNNFKEFYNINGDPNRSVAYLKEPVIRYNRKYFYLSATISKDVETDSEL TSACWSKISNDTARRVNAEQYFNDNGVNIVGIDLGMNPIIAYSVLHYKNNEFIDLNITGKIADK DKHPNLNYKRMYEKRSEIKKLKTLIKMIPDYVNSDSNIFEGDNNVFKQLDKKSKGRFRSSEYM GYDYKLVNDGKFISELEIVKKVNTKHYKNDTEKNNDIMRVYKGNKNKNIKKKEIDTHRHQIHS IKDMNRRSDESNLCYVYDMVSYIDDFKKLVTSYNKIGEDYNNPIKPLSDPMLFSKSKLYEYRQN IRDNFLKDICYQMVKIAKQYNAVLVHEHFEQRKGIDRVNNILMALFTPNDIHKKLKCAVAKRE GVLVFNTKNHTSQYVYNKNTVGYRDSNNKHNLYYIEDETTRKLGVDSDINASKNIAARPN KPLYAIKVKNYDDGLFLSDYNNKYVLYKKDGDKYVAIGDTYRIDKKKIKQGSVTLYLHNGYV DGEYKNNYIENIKKLVL SRADPKKKRKV
66	Casσ-13-NLS 融合蛋白的氨基酸序列 MGPKKKRKVM DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKMAFQSKRRIVGNFVKEQCLKAVDGV ILTDQEKRELKRYELHLEPHKWLLRFLSGYEGRDDGFYEELGNTNLDKEKFFEVTAGLRDA LLRQSGSSRALKSSMLGKCPSAAVGKAAKHQTLRDAGILPFTGLTSGEDYNVLQQAVQQL RSWVACDHRTREAYAEQQEKTSAEEAAKKAANEV KPEDAKSLERHERVLTCLRKQERRLE RMKSHAQFSLDEMDCTGYSLCMGANYLKDYCLEKEGRGLRLTLKNSTMAGSYVSVGDGQ HAGMKNPGTPAGGSPEKGRRRNILFDFTVEKCGDNYLFRYDENGKRPRAGVVKEPRFCWRR KGNSELYLAMPINIENSMRNIFVGKQKSGKHSATFRQWPKEVEGLDEL RDAVVLGV DIGINR AAFCAALKTSRFENGLPADVQVMDTTCDALTEKGQEYRQLRKDATCLAWLIRTTTRRFKADPG NKHNIKEKDVERFDSADGAYRRYMDAIAEMPSDPLQVWEAARITGYGEWAKEIFARFNHYK HEHACCAVSLSLDRLVWCRLIDRILSLKKCLHFGGYESKHKRGFKSLYRLRHARNRNDVRK KLARFIVDAVDAGASVIAMEKLPSSGGKQSKDDNRIWDLMAPNTLATTVCLMAKVEGIGFV QVDPEFTSQWVFEQRVIGDREGRIVSCLDAEGVRRDYDADENAAKNIAWLALTREAEPCMA FEKRNQVVEPKGLRFDIPEEPTREQDESQDFKKRLEERDKLIERLQAKADRMQAIVQRLFG DRRPWDAFADRIPEGKSKRLFRHRDGLVLNKPFGKLGSENSGQKASARNSRSRADPKKKRK

	V
67	表达 Casσ-1 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGACCCAAGAAGAAGCGTAAGGTCATGGACTATAAAGATCACGACGGCGATTAT AAAGACCACGACATTGATTACAAGGACGATGATGACAAGATGAGCAACTACAAAAAC ATTAAGTTCAAGTTGGTTCCGTTCAAGTCAAAAAGGATCTTATAAACATGCAGCTAAACG TGAATCTCCACCAGCAGTGTTATAGAGAGTTCTGTGGAGCAGTTCTGCGTCCTCTGTA ATATCCCCTTTCTGCGCTTAGTAAAGATCAAATTGAGCAGAAGCGGAAACAATTA TCTGTCTGAAGACGACGAGAAGGACATCAACTACATCAAGGACCTTGTA GAATAACATCGGCAATTCAATCTATGCTTTTTTCACTGGTACAAAGAAGGAAATGCCA AGCAGAAAGACTGATTTAACACCTCTTACC GCCTCCTTAAGGCTAACATACTGCCCT TTAGCCTCCTCAAAGGGCGAGAGAACTATAAGAAAAGCATATTCCAAACTGTTATTAA CCAGACACTGGAAAAGTTTAAAGTCATATTTCAAGTGCAATGAATCAGTTGAAAACAAC TTCAAACGTCTCTGAACAAGGACTCAAATGAGGAGCAAGTCCTGAATGAAAGCGAA ATGAAAGACCTCCAAAACCTATTCGAGAATTTGTCTAAAAATCAGTCTTTTTCTTCT TCAACTTCAATAAGAAGTGGTTCTCCAAGGACAAGATCAAGACGAAACTCCTCAATAA CGAGACCAACAAAATTAAGTCGTTGTCTGATCTGAAGAGATCGACCTGATCCTTAGTTAT AAGGATAAGTTGTACTCCAACGAATTTGATCTGATTTCCATGTTCTGTGGAGTTCAACT TACAGAAACAGAAGGCGGAGTCCTTGAAATCACAGGCGGACTTGAACTCTTCAAGA ACAACAACCTATTCTTTTCGGATTGGAAGCAACTATGAAAACCTTAATCTAACTCAAAA TAACAAGGACATCCTGCTGGAAATCAATTCCTCAATGGGTGAGAAGATTACCTTTAAG ATCATTCCGCATAAGAAAACCCAGATCTGGAATTTAGAGAAGAATAATGTTAAGATAA CTTCGGGCGGAGAACCTGGGGAATTACAAATCGGTGGACGTCATCAAGATGAAGCGGC CAGCAGACATTAAGGCAAAGCTGCTGAAGACGTCAGAGCTGAATATCGAGATCAAGA ACAACCAAATCTATTGCAACTTCATTTATGAGTACAAGTGCTCCGATCATGGCGTGTA CTTCTTTCACTGCAGTGGCAACAAGAAGCCAGATGAGAAGAATGAGAATATTCTAAA GGAGAGGGGAGAGGACCTTTAGTTTCATTGATCTCGGTCTTTTTTCCGATGTATTCCATC TCCACATTTAAGTACAATAATAAGAGCAATGATGGTGAGATCCTAGTCAAGTCGGGA TCTGGGAACGAGAAACTCGACTTCGGCTCTGCCTTCAAAATTCATTCAATCCAGATTG GAAAGAACAGCACAAATCTCAACAAAATTAAGCAACTTCTTGAGAAGCTGAAAGACC TGAAGACCTACCTCAAATTCCTAAGAGCATAAGCAGCTTCGACGAGAACAGCTACC AGCGCCAGCTTAAAACGGGAGTGGAGATCAGCGAGCTGAACAGCCTGTCTGTTCCAAA AAATATCAGAAATTAAGTCCATTAATCTCGGCTTCAATGAATCCTTCAATAAAGAGTA TTTTCTAAAGCTGATCGAAAACCAAACATTCACGCAGAAGGAGTTACTACTGTAAAC TGCAAGATCAAAGACCTCTTCAAAATTCCTACAAAAGATATTCTAACATCAAAAACA GTCGCATATTTAAATTCATAAAGAAGATGATCTCATCTGTGACGGGTACTACTGGCT GCAGGTCATTGATGAAATAATCAATATTA AAAAGTCGCTTACTTACTTCAACAGCAAG CCGTCCGAGAAAGGGGAACAAAAGTAAGTTTATTTCTTGAAGGATTTTAACTACAAAA ATAATTTTGCAAACAACCTACGCGAAAATCGCTGCGTCACGTCTCAAAAAATATTGTTT GGAGCACAAGGTTGACGTGTGTGTTTTTGAGAAGAACCTCAACAACCTTCTGCAAAAG CAAGGACAACGATAAAAAGACAAATAAGACCTTGATTAATTGGGCGAACC GCAATCT TTTTGAGAAAATTAATTTGGCGCTGGAAGAGCATGACATCTGCGTGAGTGAGGTTGA TGGTAAGCATTTCGTCCAGCTGGACCCGCAAACCATGAACTGGGGCGCTAGAGATAA TCTTAATGGAAATGGTAACAAAAGAAAAGATCTTTTTTTGAAAGGAACGGGCAGATAAT ACAACAGAACGCCGACCTCAGTGCTTCTGAAGTCCTCGCAAAACGATTCTTCACCAG GTACGAGGACATCGTGACATCTACATTGACCAGAAAATAAAGGATGACAAAACGAT CCTTAAGTTGGTGAAGGGTAAGGTGCGCGTAGAATCTTATCTGAAGAAGACTATAAA TTCCTGCTACGCCATAGTAGATGAAAATGGCTTCCTTAAACCTATATCTAAGAAAGAC TACAACAAGTTCCAGGAGCTGCCGTCCAAGCCTCGCACAGATATTAAGTCGAATGAG ATGTACAGACATGGCAGCAAGTGGTATCACTTCCAGCAACATAGGGAGTTTCAGCAG GACCTGTTGGCACGGGGCAGAGAGCTGAAGAAGATAGCCGGCAGCGGCAGTAAAG GCCAGCCGCCACCAAGAAAGCCGGCCAGGCTAAAAAGAAGAAGTGA
68	表达 Casσ-2 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGAACAAGACGGACAC CCAGAACAACGAGCAGATCAACAAGCCGACGACGAGCTGCTCAACAACAAGGACATTGA

[illegible]

	GGAAGATCTACTGTAAGAAAGACAAGAGCTTGATCGCGGCCTGCGAGGTGGTGTACA AACACTTCACGGACAAGAGTTCCAAGTCCAGGACGTTTGGGTCTCTGGTTCTCTGGGTG GGAAGTCCGAGGGCGACAACACCAATAAGGGAAGGAAGAGTACCAAGGAGAAGACC GAGAAACAAATCGCAAAGCAGATCGCCGACAAGAAGGAGCTGACGGACTCCCTGCAA CTGCTGTGGGACAAGAAGCTGCTGCCATTCCCGATAGACAACAAGGGCTACGACTTC ATAAATACCCCAAGGGCCAAATCCTACAAGTGGGCGATCACGAAAACCATCCACGCT AAAATCAAATCCTACAACGAGCAATGCGTGGAGACCACAAAAAGAGTACGACGCCCTG AACGCCGAGATCAACACCTACAAGACCATCCTGTTCTCCGGCTACTCCGAAAAAGGAC ATCGACGACCTGCAGAAGTTCGTGGACATCTGCGAGGCCAAACAACCACAGGATAAAC TACAAATTCATATCCTTTCTCAAGAGGAAAGACCTCAATTTTCGACGAACAAACAGGGA AATACAGGAAGGAAGGCAAGTGGATTCAACACAAGAACGGAAAGGAAGTCAAGAGC AAGTACAGCATGAAGGACGAGATAGTGGAGGGCCCTGTACAAGTACAAGTCCCTGACA AAGAACGACGTGAGCGTGCTGTGCAACGAGCACCAAAAAGAGGACGAAATGGGCAA GGTGGTGCATTACAACATGAAGAGGTACTCTGATCTGCTGTTTCAGAAAAGAAGACAA AAAGGAAATCCCGAGTTACACGAAAATCAGCCTGGCCACCAGCAAGATTGAGTTGGG GTTGAACAATGTGAAGTACAACGTGGAGCAGGTGGAGGACAAACTGATATGGACCAT ATGCGACCAGACCGGCAAGGACATCCAGTTTCGTGACCGTGTACACCAGGAAGAAGGA GGATAACAGGACCAATGGCAAGAAAGGGGCGGGGTTCTACAAGGGCAAACACCACC AGCTGGAGGACCTGAAAATAGTGCCGGTGGGCGACATAGGGACCTACGACATCAGCT TCAAGGTGAACGGGAAGAGGCCGTTACAGGGGACCCTGAAGGAACCGAACATCATAT GCAGGGGCGGGAAGGTGTTTCGTCCAGATGCCGATCAACATCAACATCGACAAAACCC TGAACGACGCGAGGAAGAAGGTGCTGTACGCATACCGGGAGACGTACTCCGGCTCC GTGAACGGCAAGAAGCAGAAGATGATAAAGATCGAAAACCTCCAAAATCGCCGAGTCC CTGAAATCCCTGGGGCGGGACGCGATAGTCTGGGCGTGGATCTGGGGCTGAGGGG GCTGGCTACAGCGGTGGTGAGCCACAACGGGAAAAACGAGACAGTGAAGAGCAGCC AATACATTAAGGGCGACATTGTGGAGTGGGAGAAGTACAGGGTGTTTAACGACAACA TCAGGGAGGTGAAGAAGTACATATTCCTGACCAAGAAGTCCTATACCGCCACGACGG AGGAATACACCGAGTTTTACAAGGAGTGCTCGAAGCCGGAGCAGGACTATCTGGACT CCCTCAAGACCTATAAAGACAAGAACGTGAAACTCAACGAGCTGAAATACACGAAGA ACGCGTGGTCCGTGAGCAAGATGTTTCGAAGACGTCTCCAAAATGTTTCGAAACCTCA AGCAGGACAGGCTGAAGTACTACGACATCTTCAACATGCCATACTGGGCCGCCTCCC TGAAGAACTACATGAGCCTGATGAAGTCCTACAACCTACGTCGGCGTGGACATAAAGG TGTCCAAAGAATACATGAGCAAGTACCAGTCCCTGTACAACAACATCAAGGAAGATT ACGCCAAAAAATCGGCTCCTACATCGTGAGCTCGCCGTGGCCAAGAATTGCGACA TCATTGTCTCTGGAGGAGCTGAAATCCAACCTCGGCTCCGTGGACAGGAAGAGCAAGA GAGACAACGAGATGTCCCTGATGTGGAAGTGC GGCCGCATCAAGACCCACGTTCGAGA ACATGGCAAAGGACTATGGGATGTTTCATTGACGAAGTCCCGGAGTATGGCACGTCCC AGGTGTATCACAAGACCGGCAACTACGGCTACAGGGATGAAGACAACAGGGAGATAT TTTGGTACGAGGACAACAAGGACGTGGCCTACATACACGCCGACGAGAACGCGGCAA TCAACATAGCCAAAAGATTCTGTCCCAACATACCGACAACCTCCAGCTTCAGCGTTAT CCTGAAGGGCGACGCCTACTACCTGAACATCGCCTCCAACTCCAAACGCATGAGGGC CGCCGCACTGAAAACCTTCGGCGACCTCAACAAACCGTTCAAAATCAACGCCAACGA CAAAAACGGAAACCTGTACAAGAAGACCAGGATCTTCAAGTCCGACTCCAGATGGAT AGGCGTCAACGACAAGACCTCTACATAGAACACATCAAATCCCTCCGCAACCTCCG CGTGCGCCAGGGTTCCGGTTCCAAGCGCCAGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAAG CCAAGAAGAAAAATGA
70	表达 Casσ-4 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGGGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGCCGAGCTTCACGAA GGTGGACGAGGACAAAAATAGTGCTGAAGCTGGGGAACAACCTACATCCCGTATGGGCT GAGCAGGATTTCCGAGGACAAGATGCTGTGGAGCTTTTCTCCCGCAAAAAAGAA GCTGTCTATAATAACGAACCACAGGCGCGTCCGCAAGGGCAAAACACTTTTACCTGGA AGGCTTGGAGATCGCCGACATTACCAAGGGCGACGGCGACAAGACGTCCCCAAGCG GCAAAATATACCATCTCCTTCAGCATCAACGGCAAGCAGGACGTGAAGGGCGAGCTGA AGGAGCCGAGCTTCGGCCTGAGGAACGGCAACGTGTACATGTTTCTGCCAATCTCCA TAAAGCAGACCGACGTGTTTCGAGTCCAGGGTGGAGATGAGGAGGTGCTGTCTATGG

	CCTACCAGCCAACCACCGTGGAGGATCTGATCCTGGATGACGTGGAGACCAAGCAGA AGACCGTGAAGCAGGGGAAGAAGGAGGTGAACACCACGAACATAGCGATTCAAGAG GCGATCAAGAAGCACGGCCGCTGCTGAAGGTGATGGGCGTGGACCTGGGGCTGAG GAACTTCGCGTTTGCCATCAAGAACTACGACGGCCACCACGACACCCTGTTGCGGCA GTTGTACTCCGAGTCCGACCTGAACGAGAAACAGAGGTACACTACCCTGGCCAATGA CTTGTCCAAGGTGGGCAACCACATCAAGTTCGCCGCGGTCTTCTACGGCGCCAACGA CACCGAGGAGAACACCAAGATGTTTCGACGCCGAGTGCACGGACGCCGAGTCCAGGA CCCACCTGGAGTGGCTGAGGAAAGCCAAGAAGTCCGGTGTGCTGCTCAAGGACCTGA GGAAGGACAAGACGTGGATCGTGTTCGATCAAGTATACCGAGTTGAGGAATAGGCTGC ACGCACTGAAATTCGGCAGGATGAAGAGCTACGACTACAGGAATAACCTCTACTGGG CCGCGACCATTAAGAAGTTCATCTCGCTCTCCGCCAGCTTCTACGGCGTGGGGAGGC CTAGCCGCGGCAAGAAGGACGTGAGGGAGTTGAAGAAAAAGCACACCTTCTTCTCCA CGTATCAGGACCTGTACAACAACGTGAAGGAAGATTACGCGAAGAAGGTGGCGAATC TGGTGGTGATGACGGCCAAAGAGAATAACGTGGACATCATCGTGGTGGAGAACCTGA CCGGGCACTGCGGGTCCAAGGACTACAAGACCAGGGCCGAGAACGAGATGAGTATA ATGTGGAATCATGGCAGGATCAAGACGTTTCATCGATTGCATCGCCAATGCCAACGGC ATGTTGTTGGCCGAGGTGTCCGAGTTCGAGACGTCCAGGTGTACCACGAGACGAGG AACTACGGGTACAGGGACAAGAAGATGAAAGAGATCCTGTGGTACATGGACTCCGAG GGGAACGTGCAGTATGCCCACGCCGAGGTGAACGCCGCCATCAATATCGCCGACAGG TTCCTGTCCCAGCACACCAACCTGTTCTCCTTCCCAGTGTGCAAGTCCAAGAAAGACG AGAATGTGTACGAGATCGACATCGCCGAGGGGAAAGAAGTTCAGGGCCAGGATGAA GTGAAGAAGGCCAAGAAACCGAAAGGCCGGAAGAGGCTGAACGGGGCGGTGGTGAA GACGTTTGGGAGTACCAAGATCATGTTCAACGGGATAGTGGACAAAAACAAGAAGGG GCAGATAAAGACGAAGACGAGGGTGTACAACATAGACGGGGAGTGGGGGGGGAAGA CCCAGAAAGACGAGTACGTGGACAAAATCAGGAAGGTGGTGGACGCGATGAGCCCCG GAGGAGAAAGCGAAGGTGAAGGCGGCGCTGAAGAAGTGCTTCAGCAGCGGCAGCGG GAGCAAGAGGCCAGCCGCAACGAAGAAGGCGGGGCAGGCCAAGAAGAAGAAGTGA
71	表达 Caso-5 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGGGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGACGAAGGAGCTGA GCGGGGTGAGGGTGATAGAGCTGAAGACCGACCTGAGGAAGGACCAGTTCTGGGAC AGGTACGAGAGGTGCTTCAAAACGTACCACGCCCTGTACAACGAGGTGCCATGCTGG GGCCTGGACTGGGTGGAGCAGAAAACACAAAACCAAACCTCCAGGGAACCTCGGCTGC GAGAGAGTGGATCTGACCGCCCAACGCAAGGCACTGTATGAGAGGACGGACCGCAC CATCTCTTACGAGCAGTTTAGCAACTGCCTCAAAGCCCTCTGGCTGGGGCTGCTGAA CTGTACAGCAGGGGAACCACATGTACACCAAACCTGTTTGAAGGCGCGATACAAACCGA CCAGATGACCGCGGAGGACTGGGCCGTGCTGACCGAATACGTCGCGGACCCGAAGA GCCACAACCTCCCAGTTCCTGTTTCAGGGTGTCCAACACCCTGAAGCACATCGGCTTCTT CTCCAGGCCGCCATTTACCGCCACCCTGTTTGGCCCAGAGAGGAAGGCTATTACCAA GGACGTCATGTCCGACCTGAAAGGATGGATTGAGATGAAGAGGATGACCGAGGAGTC TTACGCCGCGGAGGAGGTGCAAATTCAACAAATGAAGGCCGAGGTGCCGGTGCGCAT CAGGCAGAGCCTGCTGAGGTTTTTCGACACCTGCATAGGCCTGAACCTCATCGGACA CTTCGACGAAAGGGTGACCACTACCTGAGGGACTGCATAATACCGGCGCTGCAGCA AAGGACGATACCGACCGAACCTTCTACCTGAAATCCAACCGCAAAGACGTGGGCCA GAAACACATAGACTTCAGCCTCGACATCAAATTCTACGAGCTGCTGGCTGAAATGCC AGAGCTGTGGAACACCCTGGAGACCTCCGAGGACGACCTCATCCCCAAACCGCTGAT CCTCAAACACCTGCACCTGCTGGAAGCCATCATGTCCCACAGGGCCCACAGGAAGAC CGCCGCTACGCCTTCGTGGGCGAAGCCGACTACCACAGGTTCTACTACCTGCTCGG CGGCAACTACACAAAACACCTCATCAGCGCCACCGGCTCCGAACCTGCCGGACAGGGT GATCTGGGACAACGACAAGGACGTTCTGATGAGGAACGGCAGGAAGGTGGAGAGGC TGTACGTGAAAGTGGGCGACAGGAAAGAGAACTTCAACTTCGAGGTGTACACGATAG CGATGAACACGAAGGGCCTGAGGGGGCACAGGAGCACGCTGAAGCCGACGAGTTAC TTGCAAGACCTGCAGATTTGGAGCAACCCGGAGGGCGAGAGCACCTATCTGAACTTC GTGAGGAAGGGCACAGAGAGGAGCGGATTTGCAAAGAGCCAGTGCTGGTGTACAG GAACGGCGCCTTTTTTCTTAGGCTGAGCATGAGCGTGGAAGGGATGCGGGCCTCCGA GGAGCATATCGCGCTGCAGTACTACCTTTCTGCCGCGGCCACGGGCTCTGACTTGTC

	TAAGGACACGGAGAAGACCGTGGAGAGGTTCAACTTGATCCAGGGGAAGACATACAA GGTGTATGTCCGTGGATCTCGGCATCCGCTCCCCCTTCGCCTGGGCTGTGACCGAGTC GACCATCACGGGCGTGGCCAACCCGAGCCAGATCCTGAACAGCGGCGAGATGGAAA TCGCGGACGACCCGGACTATACCGAGCTGTTCTACGCTTACAAAAACCTGGGGCACC TGATCGGCCAGGTCAAGAGCAGCAGCAAGGGGAAAGGCCTCAAAGCGGACAGCCAC CTGGTGGATATGATTTCATACGGTGCAAAGGTTCTTCGCCGACTACAAAGTGGCCGGG CAGAGGAGGAGTCAAATATTCGAGCAGTTCAGCAAGGACCCGACCCGTTGTACCAG ATGGACCAGATGATGAAGAGGTACGAGAACAACCTGGAGAGTGTGAAGAAGGATTTT AGTTTTCTGATAAACATCCTGTTCAAGTACGTGACCTGCAGTTCGGAGCCCTGAGG AACCGGAGAAGGAGCTACCTGTCAAAAACAGATGGCCGACCAGAAGTTCGACCAA GACTTCAAGTGGCTGAACATCCTCGAGCAGAGGAAGCGCGTGACCAGGAGCCTGAGC TACCTGGGCACAGACAACAGCAGGATTCTATCTGCCTGGAACAGCAGAAGCTGGAC TACAACGGCTGCAAGGACAACCTTCTGAAGCAGCTGGCCTCCAAGATCGTGAGGATC GCCCCACAAAACGACTGCTGCCTGATTGTGCTGGAGGACCTTGAGGGGTACGGGAAA ACGCTCAACCAGAGGGACGAGAACTTCCTCACGGCCTTCTGGTCTCCGAAGAGGGTG AAGGATGCCATCATCAACGCCGCCAATGGTACGGCATTGGGGTGGTGACGGTGAGC GAGGCCCAGACGTCCAGGTGCACCACGAGTCCGGCAGGATCGGCTATAGAAAGG GAGGGACCTGTTTTCTGACCCACAGCGCCAGATCGAGTCCGTGCCGAGCGACAT TAACGCCGCCAAGAACATTGGCCATAGGTTCTTTTCCAGGCACACCGACCTGCACCA GGTGTACCTGAAGGGTTCGACGAGGGCGCCAAGAGGATGAAAGGCTGCCTTCTGTA TCAGTTCGGGAGTCTGGAGGCGGCCCGCACGCACCTTACCGGAACAGGACCGACCTG GTACTTGGACGGCGTGAGTGGATAGACAAGACGGAGAGGAACCTGAGGAGGGACC TGCTGAAGCAGAGGGTGGAATCGAGAAAATGCCATTCCGGCAGCGGGAGCAAGAGG CCGGCCGCTACTAAGAAGGCGGGCAGGCCAAGAAGAAGAAGTGA
72	表达 Cas9-6 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGACCAAAGAAGAAACGGAAGGTTATGGATTACAAAGATCACGATGGCGACTAT AAAGACCATGACATCGATTACAAGGACGACGATGACAAGATGAAGAGCATCAAGTCG ATCAAGAGCATTAAAGACTAAAGTTGTCAAGAACAACGAGCTGAAGCTCATCGAGCTG TCTACCTGGTGTAGCTCGATCTGCGAGCAGCTCGAGAGGTACATCTTCATACTGGGC GGCAAGCAGATTCACGATCGCGATGGCGTCGTTGTTCTCGATGGCGCCGTTGAGCGG AAGATCTACTGCAAGAAAGACAAGAGCCTGATCGCCGCCTGCGAGGTTGTCTATAAG CACTTTACCGACAAATCGTCCAAGTCTCGCACCTTTGGCAGCTGGTTCTTGGGCGGC AAGAGCGAGGGCGATAACACAAAACAAGGGCAGAAAGTCCACCAAAGAGAAGACTGA GAAGCAGATCGCTAAGCAGATCGCCGACAAGAAGGAGCTGACCGATTCTCTGCAGCT CTTGTGGGATAAGAACTGCTGCCATTTCCGATTGATAACAAGGGTTACGACTTCATC AACACACCACGCGCCAAGAGCTACAAGTGGGCTATCACCAAGACCATTACGCGAAG ATCAAGAGCTACAACGAGCAGTGTGTGCGAGACGAAGAAAGAGTACGACGCGCTGAAC GCCGAGATTAATACATACAAGACTATTCTGTTACGCGGTTACTCCGAGAAAGACATTG ACGACCTCCAGAAGTTCGTGATATATGTGAGGCCAACAACCACAGGATCAACTACA AGTTTATCAGCTTCTTGAAGCGCAAAGATTTGAATTTGACGAGCAGACAGGCAAGT ACCGCAAGGAGGGCAAGTGGATTACGACACAAGAACGGCAAAGAAGTTAAGTCCAAGT ACAGCATGAAAGATGAGATCGTCGAGGCGCTGTACAAGTACAAGAGCCTGACTAAGA ACGACGTGAGCGTGCTCTGCAACGAGCATCAGAAGGAGGACGAGATGGGTAAGGTG GTCCACTACAACATGAAGCGCTATTCCGACCTGCTGTTCCGCAAGAAGAACAAGAAG GAAATACCAAGCTACACAAAGATCTCACTTGCCACGTCCAAGATCGAGCTGGGCCTC AACAACGTCAAGTACAACGTTGAGCAGGTTGAGGACAAGCTCATCTGGACAATCTGC GATCAAACAGGCAAAGACATCCAGTTCGTGACTGTCTATACAAGAAAGAAAGAAGAT AACAGGACCAATGGCAAGAAGGGAGCGGGCTTCTATAAGGGCAAGCATCACCAGCTC GAAGACCTGAAGATCGTGCCTGTGGGAGACATTGGCACTTACGACATCAGCTTCAAG GTCAACGGCAAGCGTCCGTTTACTGGCACTCTGAAAGAGCCGAACATCATTTGCCGC GGAGGCAAAGTGTTTCGTGACGATGCCAATTAATATCAATATCGATAAGACTCTCAAC GACGCTCGGAAGAAGGTTCTGTACGCCTACAGGGAGACGTACAGCGGCTCCGTCAAC GGTAAGAAACAGAAGATGATCAAGATCGAGAACAGCAAGATCGCCGAGTCACTCAAG TCTTTGGGCAGAGACGCCATTGTGCTTGGCGTGGATTTGGGCTTGC GCGGACTTGCT ACCGCCGTTGTGAGCCACAACGGAAAGAACGAGACTGTTAAGAGCAGCCAGTACATC AAGGGCGATATTGTGGAGTGGGAGAAGTACAGGGTGTTCATGATAATATCAGGGAG

	GTCAAGAAGTACATCTTCTTGACCAAGAAAAGCTACACCGCCACAACGGAAGAATAC ACAGAATTTTACAAGGAGTGCAGCAAGCCTGAGCAAGACTATCTTGATAGCCTCAAG ACGTACAAGGACAAGAACGTTAACTGAACGAAGTGAAGTACACCAAGAACGCCTGG AGCGTCTCGAAGATGTTTGAAGACGTTTCCAAGATGTTGAGACACTCAAGCAAGAC AGGCTCAAGTACTACGACATCTTCAATATGCCGTATTGGGCGGCCTCACTGAAGAAC TATATGTCGTTGATGAAGTCGTACAATTATGTTGGCGTGGACATCAAGGTCAGCAAA GAGTACATGTCCAAGTACCAATCCCTGTATAACAACATCAAGGAGGACTACGCCAAG AAGATCGGCAGCTACATTGTCCAGCTGGCTGTGGCAAAGAAGTGCAGACATCATCGTG CTTGAAGAGCTGAAGTCGAACCTGGGCAGCGTTGATCGCAAGTCCAAGCGCGATAAC GAAATGAGCCTCATGTGGAAGTGCAGGACAGATCAAGACTCATGTGAGAACATGGCC AAAGATTACGGCATGTTTATCGATGAGGTGCCTGAGTATGGTACTTCGCAGGTGTAC CATAAGACCGGTAAGTACGGCTATAGAGATGAAGACAACAGGGAAATCTTCTGGTAC GAGGATAACAAAGACGTCGCCTACATCCATGCAGACGAGAATGCTGCCATCAACATC GCGAAGCGCTTTCTGTACAGCATACCGACAACAGCTCATTCTCCGTGATTCTCAAG GGCGACGCTTACTACCTGAACATCGCTTCCAAGTCCAAGAGAATGCGCGCCGCCGCT CTCAAGACCTTTGGAGATCTCAACAAGCCTTTCAAGATTAATGCCAACGATAAGAAGC GCAACCTCTACAAGAAGACAAGAATCTTCAAGTCAGACTCTCGCTGGATCGGCGTGA ACGACAAGGACCTCTACATCGAGCACATCAAGAGCCTGAGAAATCTCAGGGTGAGGC AGGGCTCGGGCAGCAAGAGGCCGGCTGCCACTAAGAAGGCAGGTCAAGCGAAGAAG AAGAAGTGA
73	表达 Cas9-7 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGAACAAGACGGACAC CCAGAACAACGAGCAGATCAACAAGCCGACGACGAGCTGCTCAACAACAAGGACATTGA GCTGACGGTGAAGACCGTGAAGTCCGCGACCGTGAAGGTGGACAACAACAGCAAGA AGGAGCTGTTCCGGCCTGTTCAACTACTTCACCAGCGTCGCCTCCGGCATCAAGGACA AGGTGTACAACCTGCAGTCCGATGAGAAGACCGCCCCGATCTTCAACGACTACGTGA AGCAGCCGCGACGCGGCGGAGGTCTGCTGCTACTACTCTGTTACCAAGCTGGACGCGG AGAAGACCTACACCTCTCAGCACTCCTTCCCCGGCAAGTGGAGGGATTCCGGCATCT TCCCGCTGTACAACAAGGAGTCCGAGAAGTACGACCTGTCCACCCACGGCTACCACT ACTCCGCTAACGCCGAGATCCACACCCAGCTGGACAGCCATGACGAGTGCAACAAGG AGTGCGAGAAGGAGTACGCCGCCCTTAGGGACGAGGTGAACAAGTACAAGTACGAGT TCACGCTTCAGTTCAAGGCCGAGAACGCCGAGAAGTTCTACAACCTTCGTGGAGAAGC TGACGCTGATGGGCTGGAGGTACGACGCTACGTTCAAGTCTTTCTTCGAGCTGCACA TGCACCCAAAGCTCAAGACCGGCGAGACAACGTACAGGGCCACCTACAAGCTGCCGT CCGGCAAGTCTAAGAGGTACAGCTTCTTCAGGGACGACATCGCCGACGAGATTGCCA AGAACCCAGAGTTCTGGCCAATGCTGGAGTCCTCCAACGCCATCTCCTGGATCAACT CCAACAACCTGCTCAGCAGGAAGAAGGACAAGGCCAACTACTCCTCAACCTCCCTCA TCAAGTCCCAGATTTCGCCTGTACCTGGGCAACAACGGCGTGCCATTACCCGCTAGGG AGCACGATGGCAGGATTTACTTCAGCTTCAGGCTCCCGGCCATCAACGGCGAGAAGG GCAGGATGGTCGAGATCCCATGCAGCTACAAGAAGGTGTTCAACGGCAAGGCCAGGA AGAGCTGCTACCTTGGCGGCCCTTACCATCGAGAAGACCGACGCTGGCAAGCATATCT TCAAGTACTCCGTGAACAACAAGAAGCCGAGGTGGCCGAGCTGAACGAGTGCTTCC TGAGGCTGGTTGTGAGGAATAGGGAGTACTTCAACAACGTGGTGGCCGGCAAGATCA CCGACATCAACACCGATCACTTCGACTTCTACGTCGATCTGCCGCTGAACGTGAAGG AGGACCCGATCCATGATCTGAGCAGCACGGAGGTGTTTCGGCAAGAATGGCCTGAGGT CCTACTACTCCTCCGCCTACCCAGAGATTAAGAACCTGGGCTCCAGATCGAGACCG GCAAGAACCTCACCTGCCCGATCACCAAGACACACAACATCATGGGCATCGACCTTG GCCAGCGCAACCCATTTCGCCTACTGCATTAAGGACAACACCGGCAAGCTCATCGCCC AGGGCCATATGGACGGCTCTAAGAACGAGACCTACAAGAAGTACATCAATTTCCGGCA AGGAGAGCACCTCAGTCTCCACCTCATCAAGGAGACCAGGAGCTACCTGCACGGCG ATCCAGAGGGCTATCAGCAAGGAGCTGTACAACGAGGTGGCCGGCTTCTGCAACAACC CGGTTTCTACGAGGAGTACCTCAAGTACCTGGACAGCAAGAAGTTCTTGATCAACA AGGAGGACCTGTCCAAGAACGCGATGCATCTCCTGAGGCAGAAGGATCACAAGTGA TCGGCAGGGACTGGCTGTGGTACATCAGCAAGCAGTACAAGAAGCACAACGAGAACA GGATGCAGGACGCCGACTGGAGGCAGACTCTTTACTGGATCGACAGCCTGTACCGCT

	ACATCGACGTGATGAAAGTCCTTCCACAACCTTCGGCTCCTTCTACGACAAGAACCTGAA GAAGAAGGTGAACGGCACGGTGGTGGGCTTCTGCAAGACGGTTCACGACCAGATCAA TAACAACAACGACGACATGTTCAAGAAGTTCACGAATGAGCTGATGAGCGTGATCAG GGAGCACAAGGTGAGCGTGGTCGCCCTTGAGAAGATGGACTCCATGCTCGGCGACAA GTCCAGGCACACCTTCGAGAACAGGAACCTACAACCTGTGGCCGGTTGGCCAGCTGAA GACGTTTCATGGAGGGCAAGCTGGAGTCCTTCAACGTGGCGCTTATCGAGATCGACGA GAGGAACACCTCCCAGGTTTGCAAGGAGAACTGGAGCTACAGGGAGGCGGACGACC TGTACTACGTGACGGACGGCGAGTCCCACAAGGTGCATGCTGACGAGAACGCCGCGA ACAACATCGTCGACAGGTGCATCAGCAGGCACACCAACATGTTCAGCCTGCACATGG TGAACCCGAAGGACGACTACTACGTGCCGACCTGCATCTGGGACACCACCGAGGAGA GCGGCAAGAGGGTTAGGGGCTTCCTCACGAAGCTCTACAAGAAGCTCCGACGTTGTCT TCACCAAGAAGGGCGACAAGCTGGTGAAGTCCAAGACCAGCGTGAAGGAGCTGAAG AAGCTGGTTGGCAAGACCAAGGAGAAGAGGGGCCAGTACTGGTACAGGTTTCGAGGG CAAGAGCTGGATCAACGAGGCCGACAGGGACACGATCATCTGAACGCGAAGAAGAT CAGCAGGGAGAGGGACAACGGCGAGCAGTCAACGGATACCCGGAGCCAGAACGTGA CGGTGAGCGTTCTGGACGTGTGCGAGACCGCTGAGAAGAAGAAGCTGGTGCTGGTG GGCAGCGGCTCAAAGAGGCCAGCTGCTACTAAGAAGGCCGGCCAGGCTAAGAAGAA GAAGTGA
74	表达 Cas9-8 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGCCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGAAGAAGCCGAAGCA GAACATCGAGGAGACGGACCTGAAGATCACCACCCCAAAGACCGCGACCATCAAGGC CACCAACCTGGACGACAAGATGAGGCTCTTACCTTCTTCAACGGCTTCACCACCGT GTGCTCCAAGGTGAAGGACGACATCTACAACCTTCGGCCAGAACGAGGACACACTGCC GGTGTACACCGACTACATTAAGGCCTCCCAGAGGGCCAGGATGTGCGCTACTACCCT CGCTACCAAGAGCGAGTGCGACTTCGCCAAGAAGTACGGCGAGCACTTCCCGCTCCC CCATTACAACCAGGAGGGCATGAACTACACCACCCACCAGCACACCTACTCAGTGAA CTCCGCGCTGCACACACAGCTCGACTCCCTTAACGAGTGCGACAAGCTCACCAACGG CGAGTACGTCAAGCTCAAGAAGACCGTCGACGAGCTGGAGGAGAAGCTGACCGAGG AGCACGGCAAGGAGCCACTTGATTTCTTGGTGAAGTTTCGTGGACGAGCAGATCCTCC TGGGCTGGAGGTTTCGACGGCAAGTTTCAGGCTGTTCTTCGAGGTGGCGATGCTGCCAG AGCTTAAGAACGGCAACATCATCTACAAGAAGGCGTACAAGACCTCCGGCGGCAAGG GCAGGAGGTACTCTTTCTACAACCCGTCCTGGCCGATAACATTTCTAAGAACCCCA CCGTGTGGAACCTGCTGAGCGACGTTAAGGCGGTGGACTACATCTCCCTGTCTAATT CCCTGCTGAGGAAGAAGCCGCACGCCAGTACACCAACACAACCTGAACAGGGCCC AGGTGAGGCCTACATTCGGCAACAACGGCGTGCCATTCTCCATCTCCGTCTCCGACG ACGACTACGTGTACATCCGCTTCAGGCTGCCCAAGAAGGACGGCGAGGAGAAGGGC CAGGAGATCTCAGTCAAGTGCAGCTACAAGACTTCATACAAGGGCAAGCGCAGCAAG ACGCTGAGGAAGAGCTGCTACCTGGGCAACCTGAAGATCGAGGAGAATGGCAAGGG CAAGTACATTTGCAAGTACAACATCAACGGCAGGGAGACGACCACCGCGGAGCTTAA TGAGTGCTTCCTGAGGGTGAGGATCAACAACAACCGCTGGTTCAACAAGTACCTGAA CGGCACGCTGACCAAGGAGGACGGCGTTCTTAAGAGCGAGTACTTCGACTTCTACTT CGACCTGTGCCTGAATGTGCATCAGAAGTCCATCCACGGCCTGACCAACTCCGAGAT TTTCGGCGGCAAGGGCAAGAGCATCAGGAGTACTACTCCACCTCCTACCCGGAGGT GAAGAACCTGGACGGCCAGAAGAATCAAGACCGACTTCGGCTGCTACGTGGACAA GCCGCACAACATCATGGGCATCGACCTGGGCCAGAGGAACCCATTTCGCTGGGCTGT TCTGGACCAGAACGGCAATGTGAAGGACGTGGGCCACCTGGACGGCGCTGAGAAGC ATACATACAAGGACTACCTGACGTTCTCCAACAGGTGCAAGGACGTTAAGAATCTGA TCCTGCAGTCCAGGACTACCTGTACGGCGACGATGAGGCCATTGACGAGACCCTGT TCGACTCCGTGGTGCAGTTCGTGAACAGCAACATCACGCTGAACAAGTACAAGTCCT ACCTGGACGAGAAGAAGAGCCTGATCAACAAGGAGTCCCTGGAGAAGAACCGCCTGT ACGAGCTGAAGAAGAAGGACCACGGCTGGTTTCGTGAGGGACTGCCTTTGGTTCTCTGA CCAAGGAGTACCACAGGATCAACTCCGAGCGCAAGACGCACTCCGACTGGAGGTACA CCCTGTACTGGGTGGACGCCATTACCGGTTTCATTGACGTGAACAAGTCCTTCAACT CCCTCGGCAGCTACTACGACAAGAAGCAGTCCAAGTCCATCAACGGCATCCAGAAGG ACTTCTGCAGGAGTACTGGAACCAGATCGACAACCTGAACGAGGACACCCTCAAGA

	AGTTTCGTGTTTCGAGCTGCTGCCAGTGATCAAGAAGAACAACGTGTGCCTGATCGCCA TCGAGGAGCTGAAGTCCATGCTGGGCGACGACGACAAGAGGGGCTGAGGATAACAGG CTGTACAACCTGTGGCCGGTGGGCCAGCTTAAGACGTTCTTGGAGGGCAAGCTGCTG CCGTACAACGTGGCTGTGATGGAGGTGAGCGAGCAGAACACGAGCCAGATCGTGAA CGGCCAGTGGTCCTACAGGGAGGGCGATGATCTCTACTACGTGAAGAACAACGACAA CAACACCATGTGCAAGACCCACGCGGACGAGAACGCGGCTATCAACATCGCCCTGAG GGCCTACTCCCAACCACTAACCTGTACTCCATCTACATGATCAATCCGATCGACGAC TACTACGTCCCGAGCTGCATCTGGAACAACAAGGACGAGGGGCTCCAAGAGGATTAGG GGCTTCTTGACCAAGACCTACGGCACCTCCGACGTGGTGTTCATCAAGAAGAATGAG AAGCTGGTGAAGTCCGACGTGAGCATCAAGGACGTGAAGAGGATCGTGAAGAACATC GGCAATGAGAAGAACAAGAAGAGCGAGATCTGGTACAGGATGAACGACATCGAGTG GATCGACGAGGGCAGCAGGGACATCATCAACACAATCAAGAGCAAGGTGAGGG GCTCCGGCAGCAAGAGGCCAGCTGCTACTAAGAAGGCGGGCCAGGCTAAGAAGAAG AAGTGA
75	表达 Cas9-9 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGACGGACAAGAGCAT CAGCTTCAAGCAGTTCAGCCAGATCCTCAATGTGCTGTACAAGTGCATCGTGATTTCC GGCAAGGGCCGCGGCCTTACTTCCATTATCCTGGGCCAGCCGACGTGCAAGGACTCA CTTACCTCCGCCGACTGGGGCAACCTGGGAGACTCTTTCCGCCAAGGACGAGCTGACC CCTGCTGAGGTTAAGGATATTACCAAGGACCTGATGTACAGGGCCAGCAACACCCTG GTCTCCATCGGCTTCAGGAACAGGTCCCCTTTCAAGCTGACCCTGACCTCCGGCGAG AGGTACGCTGTTGTGGAGAACGTGCACCGCTCCCTCAAGTCCTGGGTGGAGGTTGAC AAGATTACCAGGGAGAACTACCTCAACGAGGAGATCGCCCTGAGCGATGCCTTCAAT AACATCGACGAGACGCTGCTGCCAACCCTTAAGGAGTTCTTCGACGCGTGCATGAAT GAGAACATCATCCACCACTTCGACGCCAGGGTGTACGCCTACACGAGGGATTGCGTC ATCCCAGCCCTGGTGGCTGGCCTTGAGATCAAGGACCACTTCTACATCGACGGCCGC GACAAGGCCAAGAGGGATTACAGCCTGCAAGGTTACGCCGAGCTTCTGAAGGGCTTC CCGAAGCTCTGGCAGGGCGTTGATCCGGAGATCCTGGCTAAGCTGTACATCCTGGAG GCCCAGATGGACCACAAGAAGCACAGGCCATGCGCCGCTTACGCGTTTCATCGGCGAG GATTCCTACAGCAGGGTGCAGTACCTTCTGGGCAACAATACTACACCTCCTTCAGCCCC TACGCCCTCGGCGTTGATCTGGATGACGTGACCTGCGGCGATGACGCTGAGGCTGAT ACACAGTTCCCCAAGAACAAGGTGATCCAGTTTACGCCAGGGCAAGAAGGTGACCAAG CTGTCCCTGACCGTGAGCAGGGGCAAGGAGGATACCAACAAGTACTCCTTCGATGTG TTCCTGGCCGACAAGTACAGCAACGGCTCCTACAAGCCAAGCCCGTACTTCTCTGAC CTGTCCGTTTGGGTGAGCGAGATCGGCATGCTGATGGAGTTACCCGCAAGGGCGGAG AGGGTGCAGGCTATTGTGAAGGAGCCATCCCTGATTTACCGCAAGGGCGCCTTCTAC GTGAGGCTTAATATGGGCGTGATTCAGGACACCTCCCCGGAGATCAACGACCTGTAC TGGTACTTGTCTCCGGCGCCCCAATGTCCATGACCGATAGGTCCAAGGCTTCCGAG ACCCCGAAGAACACCGAGAGGCTGGAGTCAATTAAGGGCAAGAGCTACCGCTTCTTG GGCATCGACCTGGGCCTTAGGTCCCCATTGCGCTGGGCTGTTGGCGAGGCTTCTATC TCCGGCGTCATCAACAAGCCGACGATCATTGCCACCGGCGACTACACCACCGCCAGG GATACTAGGTACGACACGCTCTTCTTCGCCCTCAAGAATGCGGGCAAGGTGATTGGC GTGACCAAGTCCCTCGCCAACGGCAAGGACGCTTCTTTCAATGGCCTGATGGGCACC ATCACCGCCGCTAGGGAGTACCTTGCGCACTACTCCGGCGTCGCTACCCATAAGGTG GCCGCTATCCAGGCCTTCTGCCAGGATGACAACCCGCTGGAGACCCTTAAGGGCCTG CTCAAGTCTTACAACAACGACCTCGTCACCCTCAAGAAGGACCCTAGGTTTCATCGGC GGCATCCTGCTCAGGTACGCCAGGCTTCTGAAGGGCGAGCTTGTGACCTCCAGGAAG ATGCACCTGCGGGAGCACTCCGTGGAGTCTAAGTTCCGGCCAGGAGTACATGTGGCTG AATATTCTGGAGAGGGAGAAGAGGGTGTGCAGGAGCCTGTCTACCTGGGCCTTGGC AACGACAGGGACAGCGTTATCATGGGCAACCTGACCACGCCGTACAACCACTGCAAG GAGAACCTGCTTAAGCAGCTGGCCGCGAGGATTGTGTCACTGGCTGTGGAGAATAAG TGCCACGTTATCGTGATGGAGTCCCTGGGCGGCTCCAACAAGTCCATGAATACCAGG GGCCAGAACTTCTCGAGGCCTTCTGGTCCCCACAGAAGATCAAGGACACCATCATC AACGCCGCCGCTGGCATGGCATCATGGTTGCTGAGGTGAGCGAGAGCCAGACCTCC CAGGTTTGCTTCGAGACCGGCACCTTCGGCCACAGGGATAGGGCTTCTCTGTACTTC

	CTGGACAAGAACGGCGACCTCCAGGAGACGCATGCCGATATGAACGCCGCCAAGAAC CTCGTGGAGAGGTTACACCACGAGGCACACCAACCTGAGGCAGGTGAATATGGACTCC CTCCCCAAGGAGGGCCCGGATAAGACACCAAAGAAGTCCCCGTCCAAGAAGAAGATG GAGAAGGCGAAGATGGACAACCCAGAGGACCAGTCCAAGAGGCTCAAGGGCTTCCT GACCGTGAAGTTCGGCAATGTGAAGGCCGCCAGGAGTACTTCGCCTCTAGGAAGCC GGAGCAGAGCTACAGCGGCAAGAAGGACGAGGCCATCTACTGGTACTTGACGGCG ACGAGTGGATCACCAAGAAGGAGAAGGAGTCCAGGGTCAGCGTGATTGAGGGCCTG GTGGGCCTTAAGGAGGTGGCTGTTGGCAGCGGCTCCAAGAGGCCAGCTGCTACTAAG AAGGCCGGCCAGGCTAAGAAGAAGAAGTGA
76	表达 Cas9-10 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGGCGTTCCAGAGCAA GAGGAGGATTGTGGGCAACCTGGTGAAGGAGCAGTGCCTCAAGGCCGTGGATGGCA AGGTGATCCTGACCGACAGGAGAAGAGGGAGCTGATCAAGAGGTACGAGCTGCAC CTGGAGCCGTACAAGTGGCTGCTGAGGCTGTTCTGTCCGGCTACGAGGGCAGGGAT GACGGCTTCTACGAGGAGCTGGGCAACACGAACCTGGACAAGGAGAAGTTCTTCGAG GTCACCGCGGGCCTCAGGGATGCTCTTCTTAGGCAGTCTGGCTCCTCCAGGGCGCTT AAGTCTCCATGCTGGGCAAGTGCCCGCCATCAGCTGCTGTTGGCAAGGCTGCTAAG CACATCCAGGCTCTGCGCGACGCTGGCATTCTTCCATTCAAGACGGGCCTCACCTCC GGCGAGGATTACAACGTGCTTCAGCAGGCCGTCCAGCAGCTGAGGTCATGGGTTGCT TGCGATCACAGGACCAGGGAGGCGTACGCTGAGCAGCAGGAGAAGACATCCCAGGC CGAGGAGGCTGCTAAGAAGGCTGTGAACGAGGTGAAGCCAGAGGACGCCAAGAGCC TGGAGAGGCATGAGAGGGCTCTGACGAAGCTGAGGAAGCAGGAGAGGAGGCTGGAG AGGATGAGGAGCCACGCTCAGTTCAGCCTGGACGAGATGGACTGCACGGGCTACAG CCTGTGCATGGGCGCTAACTACCTGAAGGACTACTGCCTGGAGAAGGAGGGCAGGG GCCTTAGGCTTACCCTGAAGAATAGCACTATGGCCGGCAGCTACTACGTTTCCGTGG GCGATGGCCAGCACGCTGGCATGAAGAACCCAGGTAATCCGGCGGGCGGCTCTCCA GAGAAGGGCAGGAGGAGGAACATCCTGTTTCGACTTCGCGGTTGAGAAGTGCGGCGA CAACTACCTTTTCAGGTACGACGAGAACGGCAAGCGCCGAGGGCTGGCGTTGTAA GGAGCCAAGGTTCTGCTGGAGGCGGAAGGGCAACTCCGTGGAGCTTTACCTGGCCAT GCCGATCAACATCGAGAACAGCATGAGGAACATCTTCGTCGGCAAGCAGAAGAGCGG CAAGCACTCCGCTTTCACCCGGCAGTGGCCAAAGGAGGTGGAGGGCCTTGACGAGCT GAGGGATGCTGTGGTGTGCTGGGCGTTGACATCGGCATCAACAGGGCGGCTTTCTGCGC GGCTCTGAAGACTTCCCGCTTCGAGAACGGCCTGCCGGCTGATGTTCAAGGTTATGGA TACCACCTGCGATGCTCTGACCGAGAAGGGCCAGGAGTACAGGCAGCTGAGGAAGG ACGCCACCTGCCTTGCTTGGCTGATCAGGACAACCAGGAGGTTCAAGGCCGACCCAG GTAACAAGCACAACCAGATCAAGGAGAAGGACGTGGAGAGGTTTCGACAGCGCCGAC GGCGCTTACAGGAGGTACATGGACGCCATCGCGGAGATGCCGTCCGATCCACTTCAG GTGTGGGAGGCTGCCAGGATCACCGGCTACGGCGAGTGGGCTAAGGAGATTTTCGC CAGGTTCAATCACTACAAGCACGAGCATGCCTGCTGCACCGTCTCCCTTTCCTGTCT GACCGCCTGGTGTGGTGCAGGCTTATCGATAGGATCTTGTCTCTCAAGAAGTGCCTT CACTTCGGCGGCTACGAGTCCAAGCACAGGAAGGGCTTCTGCAAGTCCCTCTACAGG CTTAGGCACAATGCCAGGAACGACGTCAGGAAGAAGCTGGCCAGGTTTCGTGGTGGAC GCCGCTGTTGATGCGGGCGCTTCTGTTATCGCGATGGAAAAGCTCCCGTCTCCGGC GGCAAGCAGTCTAGGGATGACAACCGGATCTGGGACCTGATGGCCCCAAACACCCTG GCTACCACCGTGTGCCTCATGGCTAAGGTTGAGGGCATCGGCTTCGTGCAGGTGGAC CCAGAGTTCACCTCCCAGTGGGTGTTTCGAGCAGAGGGTGATTGGCGATAGGGAGGG CAGGATTGTGTCTGCTGACGCTGAGGGCGTGAGGAGGGATTACGACGCTGACG AGAACGCCGCGAAGAACATCGCCTGGCTGGCTCTTACTAGGGAGGCGGAGCCATTCT GCATGGCCTTCGAGAAGCGGAATGGCGTGGTGGAGCCGAAGGGCTTCAGGTTTCGAC ATTCGGAGGAGCCGACCAGGGAGCAGGATGAGTCAAACCAGGACTTCAAGAAGAG GCTGGAGGAGAGGGACAAGCTGATCGAGAGGCTGCAGGCCAAGAGCGATAGGATGA GGGCGATCGTGAGGAGGCTCTTCGGCGATAGGAGGCCGTGGGATGCTTTCGCTGAC AGGATTCCTGAGGGCAAGTCCAAGAGGCTGTTCCGGCACAGGGATGGCCTGGTTCTG AACAAGCCGTTCAAGGGCCTGTGCGGCTCCGAGAATAGCGAGCAGAAGGCCTCCGCC AGGAACTCTAGGGGCTCTGGCTCTAAGAGGCCTGCCGCTACTAAGAAGGCGGGCCAG

	GCTAAGAAGAAGAAGTGA
77	表达 Cas9-11 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGGACACGGACACGG AGCTGAGCGACGAGGTTGAGCTGAGCGATGAGGTGGAGCTGAGCGACGAGGTGGAG CTTTCCGACGAGGTGGAGCTGACGGTGAAGAAGGTGAAGACGACGACGGTGAAGGT GGACAACAATTTCAAGAAGGAGCTGTTTCGAGCTGTTCAATCACTTCACCAGCGTGCG GAGCGGCATCAAGGACAGGCTTTACGACCTGCAGTTCGATGAGAACACTGCCTCCAT CTTCAAGGGCTACATCAAGGAGGCCAAGAGGGGGCCACGGCGCTGCTACTACTGTGTT CACTAAGCTGAACCCGAAGAAGATCTACTCCGGCAAGAAGTCCTTCCCAAGGGATTA CAGGGACCGGGGCATCTTCCCGTTCTACAACAAGGAGTCTGGCAAGTACGACCTGTC CACCTGCGGCTACCACTACAGCGCTAACGCCGAGATTACACCCAGCTCAACAGCCA CGACGAGTGCAACAAGCAGTGCGAGAAGGAGTACGCGGCGCTGGAGAAGGAGAGGA ACAAGTACAAGCATGAGTTCACGAGGCAGTTCAGGGCCGAGAACGTGGAGAAGTTCA GCAACTTCGTGGAGAAGCTGACACTGATGGGCTGGAGGTACGATGCGACCTTCAGGA ACTTCTTCGAGCTGCACATGCACCCAAAGCTCAAGACGTCCGAGACCACCTACAGGG CCACCTACAAGCTGCCGTCCGGCAAGTCTAAGCGGTACTCCTTCTCCAGGGACGATA TTGCCGACGAGATCGCCAAGAACCCCGAGTTCTGGCCAATGCTGGAGTCTCCAACG CCGTTTCTGGATCAACTCCAACAATCTGCTCTCCAGGAAGAAGGAGAAGGCCAATT ACTCCAGCACCAGCCTGATCAAGTCCCAGATTAGGCTGTACCTGGGCGACAACGGCG TGCCATTACCGCTAGGGAGCACGATGGCAGGATCTACTTCAGCTTCAGGCTCCCGT CCATCAACGGCGAGAAGGGCAGGAACGTGAGATCCCATGCTCCTACAAGAAGGTCT TCAATGGCAAGGCCAGGAAGTCTGCTACCTGGGCGGCCTTACCATCGAGAACACCG GCGGCTCAAAGCACATTTTCAAGTACTCCGTGAACAACAAGAAGCCGCAGGTGGCGG AGCTGAACGAGTGCTTCTGAGGCTGGTTCGTGAGGAATCATGGCTACTTCAACAAGA TGGTGAACGGCAAGCTCACGGATAAGGACGGCAAGCTGCACGCCGACTACTTCGATT TCTGCATCGACCTGCCGCTTAACGTGAAGGAGGACCCGATCCACGACCTGACCTACC AGGAGATTAAACGGCGTGAAGGCCAACCCGGAGAAGAACATCGAGAAGAAGGTGGGC CTGCTGGGCTTCTACCAGTCCGCTTACCCAGAGATCAAGAACCTCGGCTCCCAGATC GAGACCGGCAAGAACCTGACCTGCCCCGATACCAAGACCCACAACATCATGGGCATC GACCTCGGCCAGCGCAACCCATTTCGCTTACTGCATCAAGGACAACAACGGCAAGTTC ATCGCGAAGGACCACATGGACGGCTCCAAGAACGAGACATACAAGAAGTACATCAAT TTCGGCAAGGAGAGCACCTCAGTCTCCACCTGATCAAGGAGACCAGGTCTTACCTG CATGGCGATCCGGAGGCTATCTCCAAGGAGCTGTACAACGAGGTCAGCGGCCTGTGC AACTCTCCGCTTAGCTACGAGGAGTACCTTAAGTACCTGGACAGCAAGAAGTTCCTG ATCAACAAGGAGGACCTGAACAAGAACGCCATGCACCTGCTGAGGCAGAAGGACCAC AACTGGATCGGCAGGGACTGGCTGTGGTACATCAGCAAGCAGTACAAGAAGCACAAC GAGAACAGGATGCAGGACGCCGACTGGAGGCAGACTCTGTACTGGATCGACAGCCT GTACAGGTACATCGATGTGATGAAGTCCTTCCACAACCTTCGGCAGCTTCTACGACAA GAACCTGAAGAAGAAGGTGAACGGCACCGCCGTGGGCTTCTGCAAGACTATCTACGA CCAGATCAACAACAACAAGGACATGTTCAAGAAGTTCACCAATGAGCTGATCCC GATCATCCGCAAGCACAAGGTGTCCGTGGTGGCCCTTGAGAAGATGGAGTCCATGCT GGGCGACAAGTCCAGGAACACATTCGAGAACAGGAACCACAACCTGTGGCCAGTCGG CCAGCTGAAGACCTTCATCGAGAACAAGCTGGATGGCTTCAACGTGATCGTGGTGGGA GGTGGACGAGAGGAACACGAGCCAGATGTGCGACGGCAACTGGTCTACAGGGAGG CTGACGACCTCTACTACGTCAAGGACGGCGAGCTGAGGGAGGTTACGCTGATGAGA ATGCGGCCAACAAACATCGTCGACAGGTGCATCTCCAGGCATACCAACATCTTCAGCC TGTACATGACCAACCCGATGGACGACTACTACGTGCCGGCGTGCATCTGGGACAGGT CAGAGAATGGCAAGAGGGGGCAGGGGCTTCTTGACCAAGATGTACAAGAACAGCGAC GTGGTGTTCACCAAGAAGGACGACAAGCTGGTGAAGTCCAAGATGTCCGTGAAGGAG CTGAAGAAGCTGGTGGACAAGACCAAGGAGAAGAGGGGGCCAGTACTGGTACTTGTTC GAGGGCAAGAGCTGGATCAACGCCGCCGATAGGGATACCATTATCTCCAACGCGAAG AAGCTCTTCAGGGAGAGGGATGGCGGCGAGCAGTCAACTGATACCCGCTCTCAGAAC GTGACGGTGTCCGTGCTGGACGTGTGCGAGACTGTGGAGAAGAAGAAGCTGGTCTT GGTGGGCTCCGGCTCAAAGAGGCCAGCTGCTACTAAGAAGGCCGGCCAGGCTAAGA AGAAGAAGTGA

78	表达 Cas6-12 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGCCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGAGCACGGAGGTGG ACGTGAAGACGATCAACCTGAAGATCGCGAAGAAGGGCGGCGTGTACCCGATTCTGG AGCAGTCAATTAAGGAGAACTGCAAGAGCAACGACCTGCTGGAGTTCTTCATGGTGC TGAACAGGCTGCAGACCTACTACATCGAGAGCAACGAGGAGATTCTGGTGGACTTCC CCAAGAAGTACGACGAGCTGTTTCGACATCGTGAAGAACAACGACTCCTCCGTGACCA GGGAATACTTCGACTCCCTCTGCGACAAGTACATCACAGAGGTGTGCGCCAATGGCT TCGTCAACAACGTGTACATTGCCCAACAAGAACCAGGAGCTGAACTGGGCTGAGA CGAGCAACGACCGCAAGATCAAGAGCAACAAGACCTTCATGTTCCGGCAAGATCAAGG GCCTGATCCGCGACAAGTTCGGCAGGGAGGAGCTGTCAGACAAGGACGCTACGAAG CAGCTGTGCGAGGACATCTTCAACCTCTTCATCCTGAACAACGCCAACATCGAGCTG GACGAGAAGTACAACATCATCAAGGACGAGCTGATCCAGATCTGGAACGAGAGGAAC AAGGAGTTCATCCACATCAAGGACATCACCCCTGCTGTTTCAGGCAGTGGGGCATCCTG CCTACCTACGACAACATCACCCACAACCTGCGAGCTGAAGGCCATCATCGCCGAGCCA GTGAGGAGGTTCAAGTCTGCTGGAGTGCAACTCTGAGGCGAACAAGAAGTACGAC ACCGAGAGGGAGAAGTGCACCAAGTACATGGACGTGATGGACTCCGACCTGACCGTG GAGTTCAGCAAGATGGTGACGGAGCTGGGCAACCCATTCCGGCGCTAACGACAAGAAC ATCTACAAGTACTTCAACCAGAAGTTCCTCCTGTTCTTCAAGCAGGTTGTGCAGCCCA AGTTTCGTTAACGGCGAGCCGCTGGACGAGTCTAATGGCTCTTACTCCGGCGAGATCA AGATCAACTCCGCGGGCAAGGTGGAGAAGTACTCCATCGCCGTGTCCGTGATTGACA CCATCAAGAAGTACCCGACGATCTGGTCCGACCGCTCCTGGGGCGAGTCTGTTATCT CCACCGTGGCCAAGATTGATCCGCAGTACGGCATCGACGACATCACCGACGATATGC AGGTGTCCCGTCTACCTCTTCTACGGCTACTTCACCGCCTACAACCTACATCCAGCA GCACAAGAGGAACGCCAAGTACACCCCGATCTCCAAGGACTCCCTGCCATCCCTGTA CCTCGGCAACAACCTACATCCCATTCAAGATCGACTGCGAGAACGTGACGACGACCG GTTCTACATCACCATCAAGAACATGAACAACCTGAAGCTGAACGTCTCTACCGCAA GCCCAAGCTGAAGTTCGCCAAGACCAAGGAGAAGACCAAGAGGAACAAGTGCTACTT CGACAACCTCAAGATCACCAACACCAACAACAACCTTCAAGTTCGAGTACAACATCAAC GGCGACCCAAACAGGTCCGTGGTGGCTTACCTGAAGGAGCCAGTGATCCGCTACAAC AACAGGAAGGACTACTTCTACCTGAGCGCCACAATCAGCAAGGACGTGGAGACCGAC TCCGAGCTGACCTCTGCTTGCTGGTTCGAAGATCTCCAACGACACCGCCCGCAGGGTC AACGCTGAGCAGTACTTCAACGACAACGGCGTGAACATCGTGGGCATTGACCTGGGC ATGAACCCGATCATCGCCTACTCTGTTCTGCACTACAAGAACAACGAGTTCATTGACC TGAACATTACCGGCAAGATCGCCGACAAGGATAAGCACCCCAATCTGAACTACAAGA GGATGTACGAGAAGAGGTCCGAGATCAAGAAGCTCAAGACCCTGATCAAGATGATCC CGGACTACGTGAACAGCGACAGCAACATCTTCGAGGGCGACAATAACGTGTTCAAGC AGCTGGACAAGAAGAGCAAGGGCAGGTTTCAGGTCTCCGAGTACATGGGCTACTACG ACAAGCTGAACGTGGACGGCAAGTTCATCTCCGAGCTGGAGATCGTGAAGAAGGTGG TGAACACAAAGCACTACAAGAATGACACCGAGAAGAACAACGATATTATGAGGGTGT ACAAGGGCAATAAGAAGAATCATCAAGAAGGAGATCGACACCCACAGGCACCAGA TCCACTCCATCAAGGACATGAACAGGAGGTCCGACGAGAGCAACCTGTGCTACGTGT ACGACATGGTGAGCTACATCGACGACTTCAAGAAGCTGGTGACCTCCTACAACAAGA TCGGCGAGGACTACAACAACCCGATCAAGCCGCTGAGCGACCCGATGCTTTTCTCCA AGTCCAAGCTGTACGAGTACAGGCAGAACATCAGGGACAATTCCTGAAGGACATCT GCTACCAGATGGTGAAGATCGCCAAGCAGTACAATGCCGTGCTGGTGCACGAGCACT TCGAGCAGAGGAAGGGCGGCATTGACAGGGTGAACAACATCCTGATGGCCCTGTTCA CGCCGAACGACATCATCAAGAAGCTGAAGTGCCTGGCCAAGAGGGAGGGCGTTCTG GTTTTCAACACCAACAAGAACCATACCTCCAGTACGTGTACAACAAGAACACCGTC GGCTACCGCGACAGCAACAACAAGCACAACCTGTACTACATCGAGGACGAGACCACC AGGAAGCTCGGCGTTGTGGACTCCGACATCAACGCCTCCAAGAACATCGCCGCCCCG CCATTCAACAAGCCACTCTACGCCATCAAGGTGAAGAAGTACGATGACGGCCTGTTT CTGTACAGCTACAACAATAAGTACGTTCTGTACAAGAAGGACGGCGACAAGTACGTG GCCATCGGCGATACATACAGGATCGACAAGAAGAAGATCAAGCAGGGCTCCGTGACC CTGTACCTGCATAACGGCTACTACGTGGATGGCGAGTACAAGAACAATTACATCGAG AATATCAAGAAGCTGGTCTCGGGCAGCGGCAGCAAGAGGCCAGCTGCTACTAAGAAG
----	--

	GCCGGCCAGGCTAAGAAGAAGAAGTGA
79	表达 Casσ-13 系统表达盒的核苷酸序列 ATGGGGCCCAAAGAAGAAGAGGAAGGTGATGGACTACAAGGACCACGACGGCGACTA CAAGGATCACGACATCGACTACAAGGACGACGACGACAAGATGGCGTTCCAGAGCAA GAGGAGGATTGTGGGCAACTTCGTGAAGGAGCAGTGCCTGAAGGCCGTGGATGGCA AGGTGATCCTGACGGACCAGGAGAAGAGGGAGCTGATTAAGAGGTACGAGCTGCAC CTGGAGCCGCATAAGTGGCTGCTGAGGCTGTTCTGTCCGGCTACGAGGGCAGGGAT GACGGCTTCTACGAGGAGCTGGGCAACACGAACCTGGACAAGGAGAAGTTCTTCGAG GTCACCGCGGGCCTGAGGGATGCTCTTCTTAGGCAGTCTGGCAGCAGCAGGGCGCTT AAGTCTCCATGCTGGGCAAGTGCCCGCCATCAGCTGCTGTTGGCAAGGCTGCTAAG CACATCCAGACCCTGAGGGACGCCGGCATTCTCCCATTAAGACGGGGCCTGACCTCC GGCGAGGATTACAACGTGCTGCAGCAGGCCGTGCAGCAGCTTAGGTCATGGGTGGCT TGCGACCACAGGACGAGGGAGGCTTACGCTGAGCAGCAGGAGAAGACAAGCCAGGC CGAGGAGGCTGCTAAGAAGGCTGCTAACGAGGTGAAGCCGGAGGATGCGAAGTCTC TGGAGAGGCACGAGAGGGTGCTGACGAAGCTGAGGAAGCAGGAGAGGAGGCTGGAG AGGATGAAGAGCCACGCGCAGTTCAGCCTGGACGAGATGGACTGCACGGGCTACTCC CTGTGCATGGGCGCTAATTACCTGAAGGACTACTGCCTGGAGAAGGAGGGCAGGGG CCTTAGGCTTACCCTGAAGAATAGCACGATGGCTGGCAGCTACTACGTTTCCGTGGG CGACGGCCAGCACGCTGGCATGAAGAATCCGGGCACCCAGCTGGCGGCTCTCCAG AGAAGGGCAGGAGGAGGAATATCCTGTTTCGACTTCACCGTGAGAGAAGTGCGGCGAC AATTACCTGTTCAAGGTACGACGAGAACGGCAAGAGGCCGAGGGCTGGCGTTGTTAAG GAGCCAAGGTTCTGCTGGAGGCGGAAGGGCAACAGCGTGGAGCTTTACCTGGCGAT GCCGATCAACATCGAGAACAGCATGAGGAACATCTTCGTGGGCAAGCAGAAGTCCGG CAAGCACTCCGCTTTCACCCGGCAGTGGCCAAAGGAGGTGAGGGCCTTGACGAGCT TAGGGACGCTGTGGTGCTGGGCGTTGACATCGGCATCAACAGGGCGGCTTCTGCGC CGCTCTGAAGACTTCCAGGTTGAGAATGGCCTGCCGGCCGATGTGCAGGTTATGGA TACCACCTGCGATGCGCTGACCGAGAAGGGCCAGGAGTACAGGCAGCTGAGGAAGG ACGCCACCTGCCTTGCTTGGCTGATCAGGACGACCAGGAGGTTCAAGGCTGACCCAG GTAACAAGCACAACCAGATCAAGGAGAAGGACGTGGAGAGGTTGACACGCGCCGAC GGCGCTTACAGGAGGTACATGGACGCCATCGCGGAGATGCCGAGCGATCCACTTCAG GTCTGGGAGGCTGCCAGGATCACCGGCTACGGCGAGTGGGCTAAGGAGATTTTCGCC AGGTTCAACCACTACAAGCATGAGCACGCCTGCTGCGCCGTGTCTCTTTCTCTTCCG ACAGGCTGGTGTGGTGCAGGCTCATCGACAGGATCTTGTCTCTGAAGAAGTGCCTCC ACTTCGGCGGCTACGAGTCCAAGCACAGGAAGGGCTTCTGCAAGTCCCTGTACAGGC TGAGGCACAACGCCAGGAACGACGTGAGGAAGAAGCTGGCCAGGTTTCATCGTGGAT GCCGCCGTTGACGCGGGCGCTTCTGTTATTGCGATGGAGAAGCTGCCGTCCTCTGGC GGCAAGCAGTCAAAGGACGACAACAGGATCTGGGACCTGATGGCCCCGAACACCCTG GCTACTACTGTGTGCCTGATGGCCAAGGTGGAGGGCATCGGCTTCGTCCAGGTCGAT CCAGAGTTACCTCCCAGTGGGTGTTGAGCAGAGGGTGATTGGCGATAGGGAGGG CAGGATCGTGAGCTGCCTGGATGCTGAGGGCGTGAGGAGGGATTACGACGCTGACG AGAACGCCGCGAAGAACATCGCCTGGCTGGCTCTTACCAGGGAGGCTGAGCCATTCT GCATGGCGTTGAGAAGAGGAACGGCGTGGTGGAGCCGAAGGGCCTTAGGTTTCGAC ATCCCGGAGGAGCCTACCAGGGAGCAGGATGAGTCGGACCAGGACTTCAAGAAGAG GCTGGAGGAGAGGGACAAGCTGATCGAGAGGCTGCAGGCGAAGGCGGATAGGATGC AGGCTATCGTTTCAGAGGCTTTTCGGCGACAGGAGGCGGTGGGATGCTTTCGCTGACA GGATTCTGAGGGCAAGAGCAAGAGGCTGTTTCAGGCACAGGGACGGCCTGGTTCTG AACAAGCCGTTCAAGGGCCTGTGCGGCTCCGAGAATAGCGGCCAGAAGGCTTCTGCT AGGAACAGCCGCGGCTCCGGCTCTAAGAGGCCAGCTGCTACTAAGAAGGCGGGCCA GGCTAAGAAGAAGAAGTGA
80	PAM 文库序列 NNNNNNNGGTATAACAACCTTCGACGAGCTCTACA
81	Casσ 的 PAM 结构域鉴定的导向序列 GGUAUAACAACUUCGACGAGCUCUACA
82	Casσ 真核编辑的导向序列 GAGCCAGAGAGGAUCCUGGGAGGGAG

83	Cas σ 的导向序列 CUUCCAUCAGAGAACCUCACUGCG
----	--

具体实施方式

现参照下列意在举例说明本发明（而非限定本发明）的实施例来描述本发明。

除非特别指明，否则基本上按照本领域内熟知的以及在各种参考文献中描述的
5 常规方法进行实施例中描述的实验和方法。例如，本发明中所使用的免疫学、生物
化学、化学、分子生物学、微生物学、细胞生物学、基因组学和重组 DNA 等常规技
术，可参见萨姆布鲁克(Sambrook)、弗里奇(Fritsch)和马尼亚蒂斯(Maniatis)，《分子
克隆：实验室手册》(MOLECULAR CLONING:A LABORATORY MANUAL)，第 2
次编辑(1989)；《当代分子生物学实验手册》(CURRENT PROTOCOLS IN
10 MOLECULAR BIOLOGY)(F.M.奥苏贝尔(F.M.Ausubel)等人编辑，(1987))；《酶学方
法》(METHODS IN ENZYMOLOGY)系列(学术出版公司)；《PCR 2：实用方法》
(PCR 2:A PRACTICAL APPROACH)(M.J.麦克弗森(M.J.MacPherson)、B.D.黑姆斯
(B.D.Hames)和 G.R.泰勒(G.R.Taylor)编辑(1995))、哈洛(Harlow)和拉内(Lane)编辑
(1988)《抗体：实验室手册》(ANTIBODIES,A LABORATORY MANUAL)，以及
15 《动物细胞培养》(ANIMAL CELL CULTURE)(R.I.弗雷谢尼(R.I.Freshney)编辑
(1987))。

另外，实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所
用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。本领域技术人员
知晓，实施例以举例方式描述本发明，且不意欲限制本发明所要求保护的范围。本文中
20 提及的全部公开案和其他参考资料以其全文通过引用合并入本文。

以下实施例涉及的部分试剂的来源如下：

LB 液体培养基：10 g 胰蛋白胍 (Tryptone)，5 g 酵母提取物 (Yeast Extract)，10 g
NaCl，定容至 1 L，灭菌。若需加抗生素，则待培养基冷却后加，50 μ g/mL 的终浓度。

氯仿/异戊醇：240 ml 的氯仿加 10 mL 的异戊醇，混匀。

25 RNP 缓冲液：100 mM 氯化钠，50 mM Tris-HCl，10 mM MgCl₂，100 μ g/mL
BSA，pH 7.9。

原核表达载体 pET-30a、pUC19 和 pACYCDuet-1 购自北京全式金生物技术有限公
司。

大肠杆菌感受态 TSC-E03 购自北京擎科生物科技有限公司。

30

实施例 1. Cas σ 基因和 Cas σ 导向 RNA 的获得

1、CRISPR 和基因的注释：使用 Prodigal 对将 NCBI 和 JGI 数据库的微生物基因
组和宏基因组数据进行基因注释得到所有蛋白，同时用 Piler-CR 进行 CRISPR 座的注
释，参数均为默认参数。

2、蛋白质的过滤：通过序列一致性对注释蛋白去冗余，去除序列完全一致的蛋白。

3、CRISPR 相关蛋白的获得：将每一个 CRISPR 座上下游延伸 10 Kb，将对 CRISPR 邻近区间内的非冗余蛋白进行鉴定。

4、CRISPR 相关蛋白质的聚类：使用 BLASTP 对非冗余 CRISPR 相关蛋白进行内部的两两比对，输出 $Evalue < 1E-10$ 的比对结果。使用 MCL 对 BLASTP 的输出结果进行聚类分析，CRISPR 相关蛋白质家族。

5、CRISPR 富集蛋白质家族的鉴定：使用 BLASTP 对 CRISPR 相关蛋白质家族的蛋白比对到去除 CRISPR 相关蛋白的非冗余蛋白数据库，输出 $Evalue < 1E-10$ 的比对结果。如果一个非 CRISPR 相关蛋白数据库发现的同源蛋白小于 100%，那么则说明这个家族的蛋白在 CRISPR 区域是富集的，通过这种方法我们对 CRISPR 富集蛋白质家族进行鉴定。

6、蛋白功能和结构域的注释：利用 Pfam 数据库，NR 数据库以及从 NCBI 收集的 Cas 蛋白对 CRISPR 富集蛋白质家族进行注释，得到新的 CRISPR/Cas 蛋白质家族。利用 Mafft 对每个 CRISPR/Cas 家族蛋白进行多重序列比对，然后用 JPred 和 HHpred 进行保守结构域分析，鉴定含有 RuvC 结构域的蛋白质家族。

在此基础上，本发明人获得了一种全新的 Cas 效应蛋白，将它们分别命名为 Cas σ -1 至 Cas σ -13，蛋白质序列如 SEQ ID NO: 1-13 所示，编码蛋白的核苷酸序列如 SEQ ID NO: 14-26 所示。Cas σ -1 至 Cas σ -13 所对应的原型同向重复序列（pre-crRNA 中所含有的 repeat 序列）如 SEQ ID NO: 27-39 所示。

实施例 2. Cas σ 基因的序列结构说明

1. CRISPR/Cas σ 序列片段由北京擎科生物科技有限公司合成并构建至蛋白表达载体 pET-30a (+) 上，并进行一代测序确认。根据测序结果，对重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ 进行描述如下：

(1) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -1 含有表达盒，表达盒序列如 SEQ ID NO: 67 所示。SEQ ID NO: 67 所示的序列中，自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列，第 28 至 96 位为 3×FLAG 的核苷酸序列，第 97 至 2742 位为 Cas σ -1 的核苷酸序列，第 2743 至 2802 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

(2) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -2 含有表达盒，表达盒序列如 SEQ ID NO: 68 所示。SEQ ID NO: 68 所示的序列中，自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列，第 28 至 96 位为 3×FLAG 的核苷酸序列，第 97 至 2901 位为 Cas σ -2 的核苷酸序列，第 2902 至 2961 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

(3) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -3 含有表达盒，表达盒序列如 SEQ ID NO: 69 所示。SEQ ID NO: 69 所示的序列中，自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列，第 28 至 96 位为 3×FLAG 的核苷酸序列，第 97 至 2700 位为 Cas σ -3 的核苷酸序列，第 2701 至 2856 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

(4) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -4 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 70 所示。SEQ ID NO: 70 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 1977 位为 Cas σ -4 的核苷酸序列, 第 1978 至 2037 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

5 (5) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -5 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 71 所示。SEQ ID NO: 71 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 2877 位为 Cas σ -5 的核苷酸序列, 第 2878 至 2937 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

10 (6) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -6 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 72 所示。SEQ ID NO: 72 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 2796 位为 Cas σ -6 的核苷酸序列, 第 2797 至 2856 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

15 (7) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -7 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 73 所示。SEQ ID NO: 73 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 2901 位为 Cas σ -7 的核苷酸序列, 第 2902 至 2961 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

20 (8) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -8 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 74 所示。SEQ ID NO: 74 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 2784 位为 Cas σ -8 的核苷酸序列, 第 2785 至 2844 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

(9) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -9 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 75 所示。SEQ ID NO: 75 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 2757 位为 Cas σ -9 的核苷酸序列, 第 2758 至 2817 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

25 (10) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -10 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 76 所示。SEQ ID NO: 76 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 2559 位为 Cas σ -10 的核苷酸序列, 第 2560 至 2619 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

30 (11) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -11 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 77 所示。SEQ ID NO: 77 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 2958 位为 Cas σ -11 的核苷酸序列, 第 2959 至 3018 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

35 (12) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Cas σ -12 含有表达盒, 表达盒序列如 SEQ ID NO: 78 所示。SEQ ID NO: 78 所示的序列中, 自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列, 第 28 至 96 位为 3 $\times$ FLAG 的核苷酸序列, 第 97 至 3099 位为 Cas σ -12 的核苷酸序列, 第 3100 至 3159 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

(13) 重组质粒 pET-30a+CRISPR/Casσ-13 含有表达盒，表达盒序列如 SEQ ID NO: 79 所示。SEQ ID NO: 79 所示的序列中，自 5'末端起第 1 至 27 位为 SV40-NLS 的核苷酸序列，第 28 至 96 位为 3×FLAG 的核苷酸序列，第 97 至 2559 位为 Casσ-13 的核苷酸序列，第 2560 至 2619 为 nucleoplasmin NLS 信号肽。

5

实施例 3. CRISPR/Casσ 系统的 PAM 及 DNA 切割方式的鉴定

一、Casσ 蛋白的体外表达及纯化

Casσ 蛋白的体外表达及纯化的步骤具体如下：

1、人工合成 SEQ ID NO: 67-79 所示的核苷酸序列。

10 2、将重组质粒 pET-30a-CRISPR/Casσ-1 至 13 导入大肠杆菌 TSC-E03，得到重组菌，将该重组菌命名为 TSC-E03-CRISPR/Casσ-1 至 13。挑取 TSC-E03-CRISPR/Casσ-1 至 13 的单克隆，接种至 100 mL LB 液体培养基（含 50 μg/mL 卡那霉素），37 °C、200 rpm 振荡培养 12 h，得到培养菌液。

15 3、取培养菌液，按体积比为 1:100 接种至 50 mL LB 液体培养基（含 50 μg/mL 卡那霉素），37 °C、200 rpm 振荡培养至 OD_{600nm} 值为 0.6，然后加入 IPTG 并使其浓度为 1 mM，18 °C、220 rpm 振荡培养 14 h，4 °C、7000 rpm 离心 10 min，收集菌体沉淀。

5 5、取菌体沉淀，加入 100 mL pH 8.0、100 mM 的 Tris-HCl 缓冲液，重悬后超声破碎（超声波功率 600 W，循环程序为：破碎 4 s，停 6 s，共 20 min），然后 4 °C、10000 rpm 离心 10 min，收集上清液甲。

20 6、取上清液甲，4 °C、12000 rpm 离心 10 min，收集上清液乙。

7、采用 GE 公司生产的镍柱对上清液乙进行纯化（纯化的具体步骤参考镍柱的说明书），然后采用赛默飞世尔公司生产的蛋白定量试剂盒对 Casσ-1 至 Casσ-13 蛋白进行定量。

二、Casσ 蛋白导向 RNA 的转录及纯化：

25 1、分别设计导向 RNA 转录的模板，转录模板的结构为：（1）T7 启动子+ Casσ-1 至 Casσ-13 的原型同向重复序列（SEQ ID NO: 27-39）+导向序列（SEQ ID NO: 81）。引物的设计使用 Primer5.0 软件，保证 Forward primer 和 Reward primer 有至少 18 bp 的重叠序列。

30 2、配置如下反应体系，轻轻吹打混匀后短暂离心，置于 PCR 仪中缓慢退火，PCR 体系如下：

组分	体积（μL）
Forward Primer(100 nM)	7.5
Reward Primer(100 nM)	7.5
2*KAPA Mix	25
ddH ₂ O	10
总体积	50

3、使用 MinElute PCR Purification Kit 进行模板的纯化，步骤如下：

- 1) 向 PCR 产物中加入 5 倍体积的 PB, 将一个 MinElute 柱子放至 2 ml 收集管上, 室温静置 2 min, 12000 g 离心 1 min;
- 2) 弃废液, 加入 750 μ L Buffer PE (用之前记得加乙醇), 12000 g/2 min;
- 3) 弃废液, 加入 350 μ L Buffer PE, 12000 g 离心 1 min, 弃废液, 12000 g, 空离 2 min;
- 4) 将 MinElute 柱子换至新的 1.5 ml 离心管上, 开盖, 65 $^{\circ}$ C 静置 2 min;
- 5) 加入 20 μ L 预热的 EB 溶液, 静置 2 min 后, 12000 g 离心 1 min, 为了提高回收率, 可将离心管内容物过 2-3 遍 MinElute 离心柱;
- 6) 用 Nanodrop 测定浓度, 冻存-20 $^{\circ}$ C 备用。

4、导向 RNA 的纯化: 酚: 氯仿: 异戊醇 (25: 24: 1) 抽提去除体系内的 DNaseI;

- 1) 向转录后的反应体系中加入 80 μ L RNA free H₂O, 调整体积至 100 μ L;
- 2) 取出 2 ml 的 Phase Lock Gel (PLG) Heavy, 15000 g, 离心 2 min, 加入 100 μ L 酚: 氯仿: 异戊醇 (25: 24: 1)、100 μ L 经过 DNaseI 消化的 RNA, 用手轻轻弹 Phase-Lock tube 5-10 次, 使其混合均匀, 之后 15 $^{\circ}$ C/16000 g 离心 12 min;

3) 取一个新的 RNA-free 的 1.5 ml 离心管, 将上步离心的上清吸出至离心管中, 注意不要吸到凝胶, 加入与上清等体积的异丙醇以及十分之一体积的醋酸钠溶液, 用枪头吸打混匀后放入-20 $^{\circ}$ C 冰箱 1 h 或过夜静置;

4) 4 $^{\circ}$ C/16000 g, 离心 30 min, 弃上清, 加入 75% 预冷的乙醇, 将沉淀吸打混匀, 4 $^{\circ}$ C/16000 g, 离心 12 min, 弃上清, 在通风橱静置 2-3 min, 晾干 RNA 表面的乙醇, 加入 100 μ L 的 RNA free H₂O, 吸打混匀。

5、用 Nanodrop 测定纯化后的 crRNA 浓度, 并统一稀释至 250 ng/ μ L, 分装至 200 μ L 的 PCR 离心管中, 冻存-80 $^{\circ}$ C 备用。

三、Cas σ 蛋白体外酶切及 PAM 消耗:

1、双链 DNA 酶切体系的建立:

(1) 配置如下反应体系, 轻轻吹打混匀后短暂离心。置于 37 $^{\circ}$ C, 15 min; DNA 切割反应体系如下所示:

组分	加样量
12 σ -crRNA (250 ng/ μ L)	600 ng
12 σ protein (0.5 μ g/ μ L)	0.5 μ g
10*DNA Cleavage buffer	1 μ L
RNA-Free H ₂ O	补至 7 μ L

(2) 加入 300 ng 底物 DNA (100 ng/ μ L), 3 μ L, 轻轻吹打混匀后短暂离心。置于 37 $^{\circ}$ C, 8 hour;

(3) 加入 RNase, 置于 37 $^{\circ}$ C, 15 min, 充分消化体系中的 RNA 杂质;

(4) 加入蛋白酶 K, 置于 55 $^{\circ}$ C, 15 min, 消化 Cas σ -1 至 13 蛋白;

(5) 琼脂糖跑胶检测。

跑胶结果显示, **Cas σ -1** 能够有效的切割双链 DNA。

2、PAM 位点鉴定:

(1) 配置如上步骤 1 反应体系, 底物 DNA 更换为靶点前为 8 个随机碱基的质粒文库, 置于 37 °C, 8 hour, 副对照样品为添加 **Cas σ** 不添加 crRNA 的样品, 每个蛋白三个重复;

(2) 反应结束后将反应样品进行柱纯化, 纯化产物作为模板进行二代文库的构建, 文库构建的体系及方法同大肠杆菌体内 PAM 文库消耗步骤 2 中的文库构建方法, 具体操作流程如下:

10 (每个样品对应一个 R 向引物, 对应多个 F 向引物), 配制以下试剂:

试剂	用量
模板	20 ng
高保真 PCR miX	20 μ L
NGS-Lib-Fwd-1-10	2 μ L
NGS-Lib-Rev	2 μ L
distilled water	补至 40 μ L

将配制好的反应体系置于 PCR 仪器中, 程序如下:

温度	时间
98 °C	3 min
98 °C	15 s
60 °C	30 s
72 °C	20 s
Go to step 2	20 cycles
72 °C	5 min
10 °C	forever

每个样品测序 1 G;

15 (3) 分别统计实验组和对照组中组合的 PAM 序列出现次数, 并用各自组所有的 PAM 序列数目进行标准化。对于任意一条 PAM 序列, 当 $\log_2(\text{对照组标准化值}/\text{实验组标准化值})$ 大于 3.5 时, 我们认为这条 PAM 被显著消耗, 我们从所有 PAM 序列中得到了显著被消耗的 PAM 序列。并且, 用 Weblogo 对显著消耗的 PAM 序列进行预测, 最终得到了 **Cas σ** 的 PAM 结构域 (图 1)。

20 (4) PAM 文库结构域的验证: 通过 PAM 文库消耗实验, 我们获得了 **Cas σ -1** 的 PAM 结构域, 为了验证这一结构域的严谨性, 我们设置了 TTT PAM 进行了体内实验, 测试 **Cas σ -1** 对此 PAM 的编辑活性。首先, 我们将 T7 启动子带有相应 PAM 位点的 26 nt 的靶标以及 T7 终止子的序列整合到 pET30a-Cas σ -1 的载体上, 然后与 pACYCDuet-1 质粒共转, 涂布于卡那霉素和氯霉素的抗性板上进行筛选。挑选双抗的单克隆斑进行摇菌, OD 值为 1.0 进行 IPTG 诱导 12 小时, 随后对诱导前后诱导后的菌进行梯度稀释点斑观察, 如若对氯霉素基因进行编辑, 则在氯霉素抗性板上生长较差。通过实验结果

(图 2 和图 3)，我们可以看到 CRISPR/Cas σ 系统只能对带有特定 PAM 结构域的靶标序列（例如，TTT）进行有效地编辑，而对其余的靶标序列则（例如，CCC）没有编辑活性，从而验证了 Cas σ -1 的 PAM 结构域识别的准确性。通过上述实验结果，证实了 Cas σ -1 具有宽泛的 PAM 识别方式（即，NTN；其中，两个 N 可以各自独立地为 A 或 G 或 T 或 C），因此 Cas σ -1 在靶点的选择上更为容易。

实施例 4. Cas σ 在人类细胞系中的切割活性分析

将含有 Cas σ -1 基因的真核表达载体和含有 U6 启动子与向导 RNA（含 SEQ ID NO: 27 所示的原型同向重复序列和 SEQ ID NO: 82 所示的真核编辑的导向序列）的 PCR 产物通过脂质体转染的方法转入到人类 HELA 细胞中，在 37 摄氏度 5%二氧化碳浓度下培养 72 h。提取全部细胞的 DNA，并对包含靶位点 700 bp 的序列进行扩增，将 PCR 产物连接 B-simple 载体进行一代测序，测序由赛默飞公司完成，将测序结果比对到人类基因组的 AAVS1 基因上，鉴定到了 Cas σ -1 对目标靶位点能进行双链 DNA 编辑，进而造成碱基缺失（图 4）。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，但本领域技术人员将理解：根据已经公布的所有教导，可以对细节进行各种修改和变动，并且这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部分为由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 一种蛋白，其具有 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的氨基酸序列或其直系同源物（ortholog）、同源物、变体或功能性片段；其中，所述直系同源物、同源物、变体或功能性片段基本保留了其所源自的序列的生物学功能；

例如，所述直系同源物、同源物、变体与其所源自的序列相比具有至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99% 的序列同一性；

例如，所述直系同源物、同源物、变体与 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的序列相比具有至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99% 的序列同一性，并且基本保留了其所源自的序列的生物学功能；

例如，所述蛋白是 CRISPR/Cas 系统中的效应蛋白。

2. 权利要求 1 所述的蛋白，其包含选自下列的序列，或由选自下列的序列组成：

(i) SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的序列；

(ii) 与 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的序列相比具有一个或多个氨基酸的置换、缺失或添加（例如 1 个，2 个，3 个，4 个，5 个，6 个，7 个，8 个，9 个，10 个，11 个，12 个，13 个，14 个，15 个，16 个，17 个，18 个，19 个，20 个，21 个，22 个，23 个，24 个，25 个，26 个，27 个，28 个，29 个，30 个，31 个，32 个，33 个，34 个，35 个，36 个，37 个，38 个，39 个以及 40 个氨基酸的置换、缺失或添加）的序列；或

(iii) 与 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的序列具有至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99% 的序列同一性的序列；

例如，所述蛋白具有 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 和 13 任一项所示的氨基酸序列。

3. 一种缀合物，其包含权利要求 1 或 2 所述的蛋白以及修饰部分；

例如，所述修饰部分选自另外的蛋白或多肽、可检测的标记，及其任意组合；

例如，所述修饰部分任选地通过接头连接至所述蛋白的 N 端或 C 端；

例如，所述修饰部分融合至所述蛋白的 N 端或 C 端；

例如，所述另外的蛋白或多肽选自表位标签、报告基因序列、核定位信号（NLS）序列、靶向部分、转录激活结构域（例如，VP64）、转录抑制结构域（例如，KRAB 结构域或 SID 结构域）、核酸酶结构域（例如，Fok1），具有选自下列的活性的结构域：核苷酸脱氨酶、甲基化酶活性，去甲基化酶，转录激活活性，转录抑制活性，转录释放因子活性，组蛋白修饰活性，核酸酶活性，单链 RNA 切割活性，双链 RNA 切割活性，单链 DNA 切割活性，双链 DNA 切割活性和核酸结合活性；以及其任意组合；

例如，所述缀合物包含表位标签；

例如，所述缀合物包含 NLS 序列；

例如，所述 NLS 序列如 SEQ ID NO: 53 所示；

例如，所述 NLS 序列位于、靠近或接近所述蛋白的末端（例如，N 端或 C 端）。

4. 一种融合蛋白，其包含权利要求 1 或 2 所述的蛋白以及另外的蛋白或多肽；

例如，所述另外的蛋白或多肽任选地通过接头连接至所述蛋白的 N 端或 C 端；

例如，所述另外的蛋白或多肽选自表位标签、报告基因序列、核定位信号（NLS）序列、靶向部分、转录激活结构域（例如，VP64）、转录抑制结构域（例如，KRAB 结构域或 SID 结构域）、核酸酶结构域（例如，Fok1），具有选自下列的活性的结构域：核苷酸脱氨酶、甲基化酶活性，去甲基化酶，转录激活活性，转录抑制活性，转录释放因子活性，组蛋白修饰活性，核酸酶活性，单链 RNA 切割活性，双链 RNA 切割活性，单链 DNA 切割活性，双链 DNA 切割活性和核酸结合活性；以及其任意组合；

例如，所述融合蛋白包含表位标签；

例如，所述融合蛋白包含 NLS 序列；

例如，所述 NLS 序列如 SEQ ID NO: 53 所示；

例如，所述 NLS 序列位于、靠近或接近所述蛋白的末端（例如，N 端或 C 端）；

例如，所述融合蛋白具有如 SEQ ID NO: 54-66 任一项所示的氨基酸序列。

5. 一种分离的核酸分子，其包含选自下列的序列，或由选自下列的序列组成：

(i) SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的序列；

(ii) 与 SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的序列相比具有一个或多个碱基的置换、缺失或添加（例如 1 个，2 个，3 个，4 个，5 个，6 个，7 个，8 个，9 个或 10 个碱基的置

换、缺失或添加)的序列;

(iii) 与 SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的序列具有至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、或至少 95%的序列同一性的序列;

(iv) 在严格条件下与(i)-(iii)任一项中所述的序列杂交的序列; 或

(v) (i)-(iii)任一项中所述的序列的互补序列;

并且, (ii)-(v)中任一项所述的序列基本保留了其所源自的序列的生物学功能;

例如, 所述核酸分子包含一个或多个茎环或优化的二级结构;

例如, (ii)-(v)中任一项所述的序列保留了其所源自的序列的二级结构;

例如, 所述核酸分子包含选自下列的序列, 或由选自下列的序列组成:

(a) SEQ ID NO: 27-39 任一项所示的核苷酸序列;

(b) 在严格条件下与(a)中所述的序列杂交的序列; 或

(c) (a)中所述的序列的互补序列;

例如, 所述分离的核酸分子是 RNA;

例如, 所述分离的核酸分子是 CRISPR/Cas 系统中的同向重复序列。

6. 一种复合物, 其包含:

(i) 蛋白组分, 其选自: 权利要求 1 或 2 所述的蛋白、权利要求 3 所述的缀合物、权利要求 4 所述的融合蛋白, 及其任意组合; 和

(ii) 核酸组分, 其从 5'至 3'方向包含权利要求 5 所述的分离的核酸分子和能够与靶序列杂交的导向序列,

其中, 所述蛋白组分与核酸组分相互结合形成复合物。

7. 权利要求 6 所述的复合物, 其中, 所述导向序列连接于所述核酸分子的 3'端;

例如, 所述导向序列包含所述靶序列的互补序列;

例如, 所述核酸组分是 CRISPR/Cas 系统中的导向 RNA;

例如, 所述核酸分子是 RNA;

例如, 所述复合物不包含反式作用 crRNA(tracrRNA);

优选地, 所述复合物靶向第三组分, 所述第三组分为含有靶序列的双链多核苷酸, 所述靶序列临近所述蛋白组分所识别的基序序列;

优选地, 所述靶序列位于所述基序序列的 3'端。

8. 一种分离的核酸分子, 其包含:

(i) 编码权利要求 1 或权利要求 2 所述的蛋白，或权利要求 4 所述的融合蛋白的核苷酸序列；

(ii) 编码权利要求 5 所述的分离的核酸分子的核苷酸序列；和/或，

(iii) 包含(i)和(ii)的核苷酸序列；

例如，(i)-(iii)任一项中所述的核苷酸序列经密码子优化用于在原核细胞或真核细胞中进行表达。

9. 一种载体，其包含权利要求 8 所述的分离的核酸分子。

10. 一种宿主细胞，其包含权利要求 8 所述的分离的核酸分子或权利要求 9 所述的载体。

11. 一种组合物，其包含：

(i) 第一组分，其选自：权利要求 1 或 2 所述的蛋白、权利要求 3 所述的缀合物、权利要求 4 所述的融合蛋白、编码所述蛋白或融合蛋白的核苷酸序列，以及其任意组合；和

(ii) 第二组分，其为包含导向 RNA 的核苷酸序列，或者编码所述包含导向 RNA 的核苷酸序列的核苷酸序列；

其中，所述导向 RNA 从 5'至 3'方向包含同向重复序列和导向序列，所述导向序列能够与靶序列杂交；

所述导向 RNA 能够与(i)中所述的蛋白、缀合物或融合蛋白形成复合物；

例如，所述同向重复序列是权利要求 5 中所定义的分离的核酸分子；

例如，所述导向序列连接至所述同向重复序列的 3'端；

例如，所述导向序列包含所述靶序列的互补序列；

例如，所述组合物不包含反式作用 crRNA (tracrRNA)；

例如，所述组合物是非天然存在的或经修饰的；

例如，所述组合物中的至少一个组分是非天然存在的或经修饰的；

例如，所述第一组分是非天然存在的或经修饰的；和/或，所述第二组分是非天然存在的或经修饰的。

12. 一种组合物，其包含一种或多种载体，所述一种或多种载体包含：

(i) 第一核酸，其包含编码权利要求 1 或 2 所述的蛋白或权利要求 4 所述的融合蛋白的核苷酸序列；任选地所述第一核酸可操作地连接至第一调节元件；以及

(ii) 第二核酸，其包含编码导向 RNA 的核苷酸序列；任选地所述第二核酸可操作地连接至第二调节元件；

其中：

所述第一核酸与第二核酸存在于相同或不同的载体上；

所述导向 RNA 从 5'至 3'方向包含同向重复序列和导向序列，所述导向序列能够与靶序列杂交；

所述导向 RNA 能够与(i)中所述的效应蛋白或融合蛋白形成复合物；

例如，所述同向重复序列是权利要求 5 中所定义的分离的核酸分子；

例如，所述导向序列连接至所述同向重复序列的 3'端；

例如，所述导向序列包含所述靶序列的互补序列；

例如，所述组合物不包含反式作用 crRNA(tracrRNA)；

例如，所述组合物是非天然存在的或经修饰的；

例如，所述组合物中的至少一个组分是非天然存在的或经修饰的；

例如，所述第一调节元件是启动子，例如诱导型启动子；

例如，所述第二调节元件是启动子，例如诱导型启动子。

13. 权利要求 11 或 12 所述的组合物，其中，当所述靶序列为 DNA 时，所述靶序列位于原间隔序列临近基序(PAM)的 3'端，并且所述 PAM 具有 5'-NTN 所示的序列，其中，N 各自独立地选自 A、G、T 或 C；

例如，所述 PAM 的序列为 ATG，ATG，GTG，ATA，ATA，GTA，GTA 和/或 GTG。

14. 权利要求 11-13 任一项所述的组合物，其中，所述靶序列是来自原核细胞或真核细胞的 DNA 或 RNA 序列；或者，所述靶序列是非天然存在的 DNA 或 RNA 序列。

15. 权利要求 11-14 任一项所述的组合物，其中，所述靶序列存在于细胞内；或者，所述靶序列存在于体外的核酸分子（例如，质粒）中；

例如，所述靶序列存在于细胞核内或细胞质（例如，细胞器）内；例如，所述细胞是真核细胞；例如，所述细胞是原核细胞。

16. 权利要求 11-15 任一项所述的组合物，其中，所述蛋白连接有一个或多个 NLS 序列，或者，所述缀合物或融合蛋白包含一个或多个 NLS 序列；

例如，所述 NLS 序列连接至所述蛋白的 N 端或 C 端；

例如，所述 NLS 序列融合至所述蛋白的 N 端或 C 端。

17. 一种试剂盒，其包括一种或多种选自下列的组分：权利要求 1 或 2 所述的蛋白、权利要求 3 所述的缀合物、权利要求 4 所述的融合蛋白、权利要求 5 所述的分离的核酸分子、权利要求 6 或 7 所述的复合物、权利要求 8 所述的分离的核酸分子、权利要求 9 所述的载体、权利要求 10 所述的宿主细胞、权利要求 11-16 任一项所述的组合物；

例如，所述试剂盒包含权利要求 11 或 12 所述的组合物，以及使用所述组合物的说明书。

18. 一种递送组合物，其包含递送载体，以及选自下列的一种或多种：权利要求 1 或 2 所述的蛋白、权利要求 3 所述的缀合物、权利要求 4 所述的融合蛋白、权利要求 5 所述的分离的核酸分子、权利要求 6 或 7 所述的复合物、权利要求 8 所述的分离的核酸分子、权利要求 9 所述的载体、权利要求 10 所述的宿主细胞、权利要求 11-16 任一项所述的组合物；

例如，所述递送载体是粒子；例如，所述递送载体选自脂质颗粒、糖颗粒、金属颗粒、蛋白颗粒、脂质体、外泌体、微泡、基因枪或病毒载体（例如，复制缺陷型逆转录病毒、慢病毒、腺病毒或腺相关病毒）。

19. 一种修饰靶基因的方法，其包括：将权利要求 6 或 7 所述的复合物或权利要求 11-16 任一项所述的组合物与所述靶基因接触，或者递送至包含所述靶基因的细胞中；所述靶序列存在于所述靶基因中；

例如，所述靶基因存在于细胞内，或者，所述靶基因存在于体外的核酸分子（例如，质粒）中；

例如，所述细胞是原核细胞；例如，所述细胞是真核细胞；例如，所述细胞选自动物细胞（例如，哺乳动物细胞，例如人类细胞）、植物细胞；

例如，所述修饰是指所述靶序列的断裂，如 DNA 的双链断裂或 RNA 的单链断裂；

例如，所述修饰还包括将外源核酸插入所述断裂中。

20. 一种改变基因产物的表达的方法，其包括：将权利要求 6 或 7 所述的复合物或权利要求 11-16 任一项所述的组合物与编码所述基因产物的核酸分子接触，或者递送至包含所述核酸分子的细胞中，所述靶序列存在于所述核酸分子中；

例如，所述核酸分子存在于细胞内，或者所述核酸分子存在于体外的核酸分子（例

如，质粒）中；

例如，所述细胞是原核细胞；例如，所述细胞是真核细胞；例如，所述细胞选自动物细胞（例如，哺乳动物细胞，例如人类细胞）、植物细胞；

例如，所述基因产物的表达被改变（例如，增强或降低）；例如，所述基因产物是蛋白。

21. 权利要求 18-20 任一项所述的方法，其中所述的蛋白、缀合物、融合蛋白、分离的核酸分子、复合物、载体或组合物包含于递送载体中；

例如，所述递送载体选自脂质颗粒、糖颗粒、金属颗粒、蛋白颗粒、脂质体、外泌体、病毒载体（如复制缺陷型逆转录病毒、慢病毒、腺病毒或腺相关病毒）。

22. 权利要求 18-21 任一项所述的方法，其用于改变靶基因或编码靶基因产物的核酸分子中的一个或多个靶序列来修饰细胞、细胞系或生物体。

23. 一种由权利要求 18-22 任一项所述的方法获得的细胞或其子代，其中所述细胞包含在其野生型中不存在的修饰。

24. 权利要求 23 所述的细胞或其子代的细胞产物。

25. 一种体外的、离体的或体内的细胞或细胞系或它们的子代，所述细胞或细胞系或它们的子代包含：权利要求 1 或 2 所述的蛋白、权利要求 3 所述的缀合物、权利要求 4 所述的融合蛋白、权利要求 5 所述的分离的核酸分子、权利要求 6 或 7 所述的复合物、权利要求 8 所述的分离的核酸分子、权利要求 9 所述的载体、权利要求 11-16 任一项所述的组合物；

例如，所述细胞是原核细胞或真核细胞。

26. 权利要求 1 或 2 所述的蛋白、权利要求 3 所述的缀合物、权利要求 4 所述的融合蛋白、权利要求 5 所述的分离的核酸分子、权利要求 6 或 7 所述的复合物、权利要求 8 所述的分离的核酸分子、权利要求 9 所述的载体、权利要求 11-16 任一项所述的组合物或权利要求 18 所述的试剂盒，在制备制剂中的用途，所述制剂用于核酸编辑（例如，体外或离体核酸编辑）；

例如，所述核酸编辑包括基因或基因组编辑；

例如，所述基因或基因组编辑包括修饰基因、敲除基因、改变基因产物的表达、修

复突变、和/或插入多核苷酸。

27. 权利要求 1 或 2 所述的蛋白、权利要求 3 所述的缀合物、权利要求 4 所述的融合蛋白、权利要求 5 所述的分离的核酸分子、权利要求 6 或 7 所述的复合物、权利要求 8 所述的分离的核酸分子、权利要求 9 所述的载体、权利要求 11-16 任一项所述的组合物或权利要求 17 所述的试剂盒，在制备制剂中的用途，所述制剂用于：(i) 体外或离体 DNA 检测；和/或，(ii) 编辑靶基因座中的靶序列来修饰生物或非人类生物。

28. 一种检测样品中是否存在靶核酸的方法，其包括以下步骤：

(1) 将所述样品与带有标记的 DNA 探针、以及以下任一组分接触：权利要求 6 或 7 所述的复合物、权利要求 11-16 任一项所述的组合物或权利要求 17 所述的试剂盒；

其中，所述复合物、组合物或试剂盒包含的导向序列能够与靶核酸杂交，并且，所述 DNA 探针不与所述导向序列杂交；优选地，所述 DNA 探针被切割后发出可检测信号；

(2) 检测由所述复合物、组合物或试剂盒所包含的蛋白或蛋白截短体切割所述 DNA 探针产生的可检测信号，从而确定所述样品中是否存在靶核酸；

优选地，所述 DNA 探针的一端（例如，5'端）经荧光基团标记，另一端（例如，3'端）经淬灭基团标记。

29. 权利要求 28 所述的方法，其中，所述靶核酸的序列为获自病原物的序列；优选地，所述病原物选自病毒、细菌、真菌、原生动物、寄生虫或其任意组合；

优选地，所述靶核酸的序列获自肿瘤细胞的基因组；

任选地，所述方法还包括将所述样品与用于逆转录的试剂接触的步骤；优选地，所述用于逆转录的试剂选自逆转录酶、寡核苷酸引物、dNTP 或其任意组合；

优选地，所述靶核酸是单链或双链的；优选地，所述靶核酸的序列是来自原核细胞或真核细胞的 DNA 或 RNA 序列；或者，所述靶核酸的序列是非天然存在的 DNA 或 RNA 序列；

优选地，所述可检测信号通过选自下列的一种或多种方法测定：基于成像的检测，基于传感器的检测，颜色检测，基于金纳米颗粒的检测，荧光偏振，胶体相变/分散，电化学检测和基于半导体的传感；

优选地，所述方法还包括扩增样品中所述靶核酸的步骤。

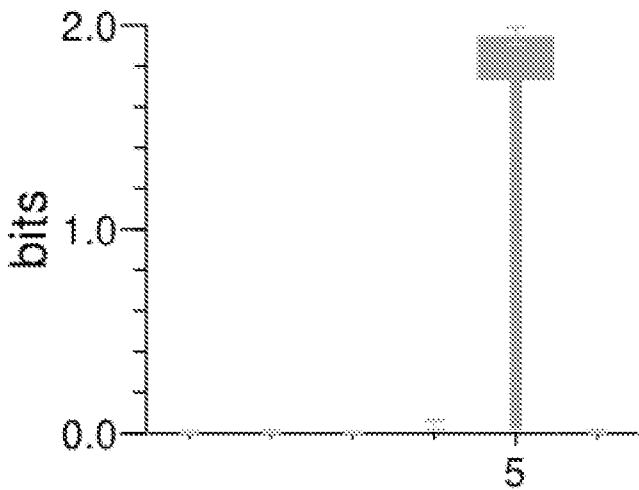


图 1

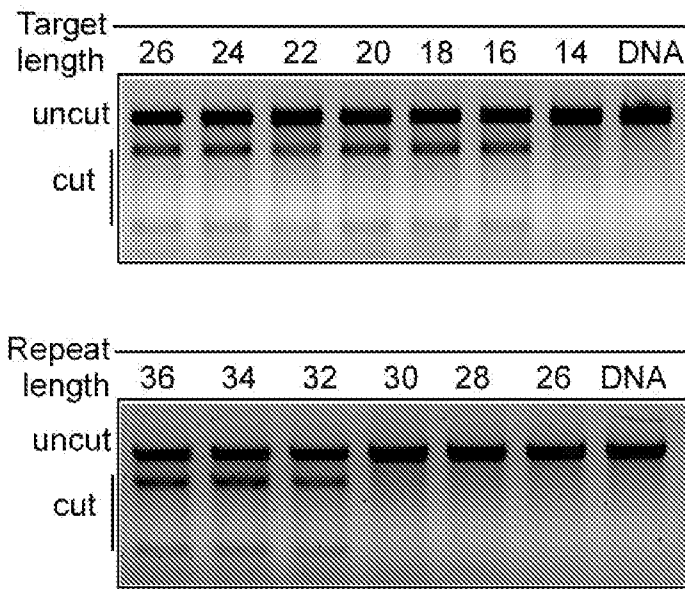


图 2

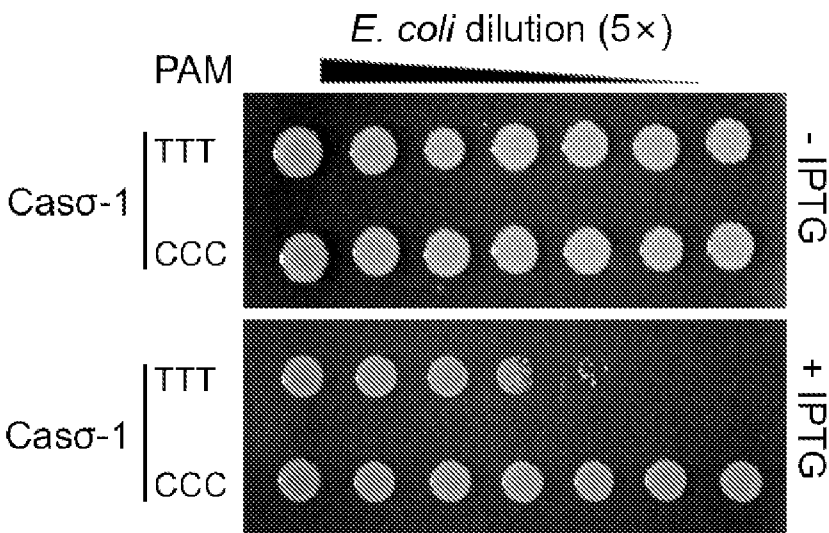


图 3

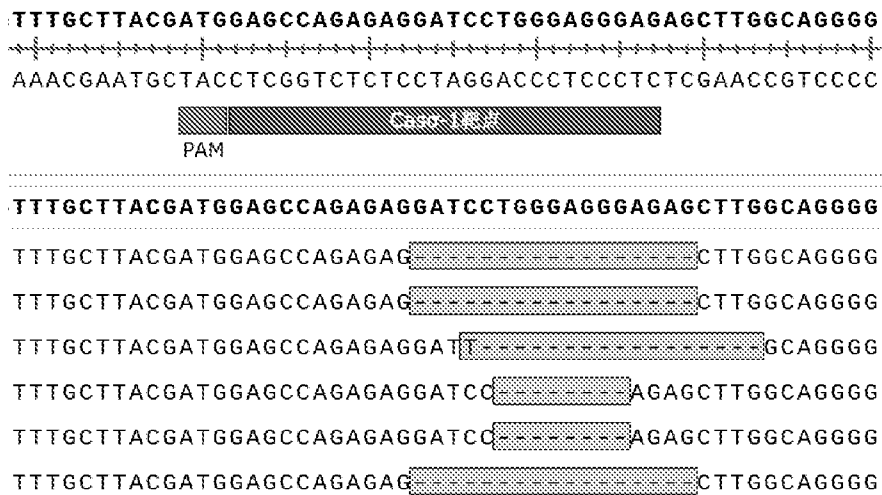


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/116773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 19/00(2006.01)i; C12N 9/16(2006.01)i; C12N 15/55(2006.01)i; C12N 15/113(2010.01)i; C12N 15/90(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07K; C12N

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)

CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, EPTXT, WOTXT, USTXT, ELSEVIER, ISI Web of Knowledge, PubMed, Bing, 万方, WANFANG, 百度, BAIDU, 中国专利生物序列检索系统, China Patents Biological Sequence Search System, NCBI, STN: Cas效应蛋白, Cas效应酶, Cas effector protein, Cas9, CRISPR, 重复序列, SEQ ID NOS: 1-39, 53-66

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019214604 A1 (CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY) 14 November 2019 (2019-11-14) claims 1-35, SEQ ID NOS: 2, 20, 38, 73, 75	1-29
X	CN 113462672 A (CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY) 01 October 2021 (2021-10-01) description, paragraphs 0008-0016, 0117-0152, 0345-0355, and 0377-0481, and SEQ ID NOS: 18, 108, 99, 58, 78	1-29
X	WO 2022159741 A1 (ARBOR BIOTECHNOLOGIES, INC.) 28 July 2022 (2022-07-28) claims 1-44, and description, page 16, line 34 to page 17, line 9 and page 25, lines 25-36, and SEQ ID NOS: 2, 4-6	1-29
X	WO 2023086938 A2 (ARBOR BIOTECHNOLOGIES, INC.) 19 May 2023 (2023-05-19) claims 1-40, and description, table 1, and SEQ ID NOS: 3862-3863 and 3866	1-29
A	CN 114410609 A (SHUNFENG BIOTECHNOLOGY (HAINAN) CO., LTD. et al.) 29 April 2022 (2022-04-29) entire document	1-29



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

04 December 2024

Date of mailing of the international search report

23 December 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/116773

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 116334037 A (SHANDONG SHUNFENG BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 27 June 2023 (2023-06-27) entire document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/116773

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 13ter.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:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/116773

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019214604	A1	14 November 2019	None			
CN	113462672	A	01 October 2021	AU	2019381258	A1	01 July 2021
				AU	2019381258	B2	01 February 2024
				US	2022002691	A1	06 January 2022
				WO	2020098772	A1	22 May 2020
				JP	2022518329	A	15 March 2022
				JP	7460178	B2	02 April 2024
				PH	12021551114	A1	22 November 2021
				KR	20210142586	A	25 November 2021
				MX	2021005723	A	23 September 2021
				IL	283169	A	30 June 2021
				SG	11202105121	WA	29 June 2021
				BR	112021009330	A2	17 August 2021
				CA	3120432	A1	22 May 2020
				EP	3882345	A1	22 September 2021
				EP	3882345	A4	22 February 2023
WO	2022159741	A1	28 July 2022	US	2024093228	A1	21 March 2024
WO	2023086938	A2	19 May 2023	WO	2023086938	A3	15 June 2023
CN	114410609	A	29 April 2022	None			
CN	116334037	A	27 June 2023	None			

A. 主题的分类

C07K 19/00(2006.01)i; C12N 9/16(2006.01)i; C12N 15/55(2006.01)i; C12N 15/113(2010.01)i; C12N 15/90(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07K; C12N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, EPTXT, WOTXT, USTXT, ELSEVIER, ISI Web of Knowledge, PubMed, Bing, 万方, 百度, 中国专利生物序列检索系统, NCBI, STN: Cas效应蛋白, Cas效应酶, Cas effector protein, Casσ, CRISPR, 重复序列, SEQ ID NOs: 1-39, 53-66

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2019214604 A1 (CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY) 2019年11月14日 (2019 - 11 - 14) 权利要求1-35, SEQ ID NO: 2, 20, 38, 73, 75	1-29
X	CN 113462672 A (中国农业大学) 2021年10月1日 (2021 - 10 - 01) 说明书第0008-0016, 0117-0152, 0345-0355, 0377- 0481段, SEQ ID NO: 18, 108, 99, 58, 78	1-29
X	WO 2022159741 A1 (ARBOR BIOTECHNOLOGIES,INC.) 2022年7月28日 (2022 - 07 - 28) 权利要求1-44, 说明书第16页第34行至第17页第9行, 第25页第25-36行, SEQ ID NO: 2, 4-6	1-29
X	WO 2023086938 A2 (ARBOR BIOTECHNOLOGIES,INC.) 2023年5月19日 (2023 - 05 - 19) 权利要求1-40, 表1, SEQ ID NO: 3862-3863,3866	1-29
A	CN 114410609 A (舜丰生物科技(海南)有限公司等) 2022年4月29日 (2022 - 04 - 29) 全文	1-29

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

★ 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“p” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年12月4日

国际检索报告邮寄日期

2024年12月23日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

张蕾

电话号码 (+86) 010-53962037

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 116334037 A (山东舜丰生物科技有限公司) 2023年6月27日 (2023 - 06 - 27) 全文	1-29

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:
- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交 (细则13之三.1(a)) ,
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。
2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。
3. 补充意见:

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/116773

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2019214604	A1	2019年11月14日	无			
CN	113462672	A	2021年10月1日	AU	2019381258	A1	2021年7月1日
				AU	2019381258	B2	2024年2月1日
				US	2022002691	A1	2022年1月6日
				WO	2020098772	A1	2020年5月22日
				JP	2022518329	A	2022年3月15日
				JP	7460178	B2	2024年4月2日
				PH	12021551114	A1	2021年11月22日
				KR	20210142586	A	2021年11月25日
				MX	2021005723	A	2021年9月23日
				IL	283169	A	2021年6月30日
				SG	11202105121	WA	2021年6月29日
				BR	112021009330	A2	2021年8月17日
				CA	3120432	A1	2020年5月22日
				EP	3882345	A1	2021年9月22日
				EP	3882345	A4	2023年2月22日
WO	2022159741	A1	2022年7月28日	US	2024093228	A1	2024年3月21日
WO	2023086938	A2	2023年5月19日	WO	2023086938	A3	2023年6月15日
CN	114410609	A	2022年4月29日	无			
CN	116334037	A	2023年6月27日	无			