(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0060954
(43) 공개일자 2025년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) *A61K 9/51* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *C12N 15/113* (2010.01)
C12N 9/10 (2006.01) *C12N 9/22* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/4703 (2013.01)
A61K 9/5123 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7039938
(22) 출원일자(국제) 2023년05월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/066436
(87) 국제공개번호 WO 2023/215711
국제공개일자 2023년11월09일
(30) 우선권주장
63/337,164 2022년05월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
엔크로마 바이오, 인크.
미국 매사추세츠 02215 보스턴 브룩라인 애비뉴 201 스위트 1101
(72) 발명자
아부부커 누루사하르
미국 매사추세츠주 02215 보스턴 스위트 1101 201 브루클린 애비뉴 크로마 메디슨, 인크. 내
프리드랜드 아리
미국 매사추세츠주 02215 보스턴 스위트 1101 201 브루클린 애비뉴 크로마 메디슨, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주김장리

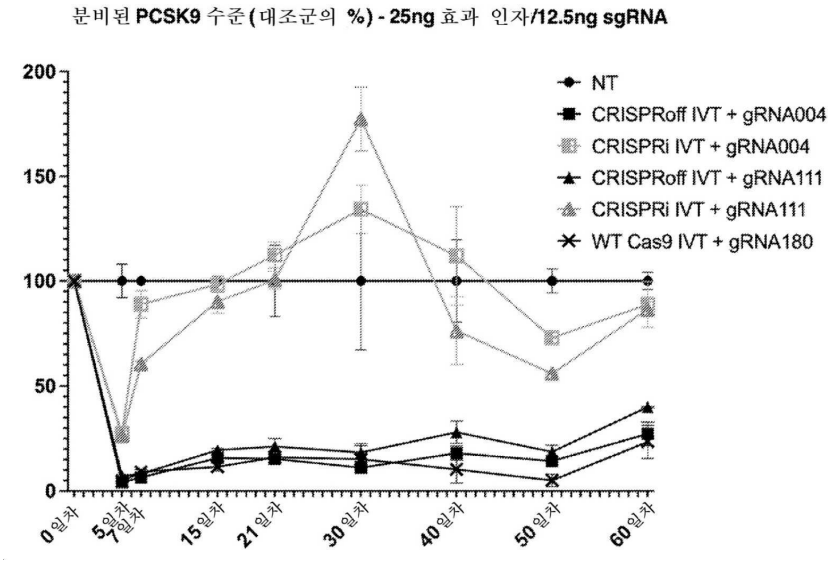
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **PCSK9 발현의 후성적 조절을 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 출원은 *PCSK9*의 후성적 변형을 위한 후성적 편집 인자를 포함하는 조성물 및 방법뿐만 아니라, 이를 암호화하는 핵산 및 벡터에 관한 것이다. 또한 후성적 편집 인자에 의해 후성적으로 변형되는 세포가 개시된다.

대 표 도 - 도5



(52) CPC특허분류
A61P 3/06 (2018.01)
C12N 15/1137 (2013.01)
C12N 9/1007 (2013.01)
C12N 9/22 (2013.01)
C12Y 201/01037 (2013.01)
C07K 2319/09 (2013.01)
C07K 2319/80 (2013.01)
C07K 2319/81 (2013.01)
C12N 2310/20 (2017.05)

(72) 발명자
메이더 모건
미국 매사추세츠주 02215 보스턴 스위트 1101 201 브루클린 애비뉴 크로마 메디슨, 인크. 내
마이어 빅
미국 매사추세츠주 02215 보스턴 스위트 1101 201 브루클린 애비뉴 크로마 메디슨, 인크. 내
트렘블레이 프레데릭
미국 매사추세츠주 02215 보스턴 스위트 1101 201 브루클린 애비뉴 크로마 메디슨, 인크. 내
모리슨 메리 셜리
미국 매사추세츠주 02215 보스턴 스위트 1101 201 브루클린 애비뉴 크로마 메디슨, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/337,167 2022년05월01일 미국(US)
63/355,083 2022년06월23일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 세포, 선택적으로 인간 간세포에서 인간 *PCSK9* 유전자의 전사를 억제하기 위한 시스템으로서,

a) 하나 이상의 융합 단백질로서,

DNA 메틸전이효소(DNMT) 도메인 및/또는 DNMT를 모집하는 모집 인자 도메인으로서, 선택적으로 상기 DNMT 도메인 및/또는 모집 인자 도메인은 DNMT3A 도메인 및/또는 DNMT3L 도메인을 포함하며, 선택적으로 모집된 DNMT는 DNMT3A인, 상기 DNMT 도메인 및/또는 모집 인자 도메인 및

전사 억제 인자 도메인

을 집합적으로 포함하며,

각각의 도메인은 상기 인간 *PCSK9* 유전자의 표적 영역에 결합하는 DNA-결합 도메인에 연결되는, 상기 융합 단백질; 또는

b) 상기 하나 이상의 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자

를 포함하는, 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 DNA-결합 도메인은 서열번호 1488 또는 1489의 표적 서열에 결합하는, 시스템.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 DNA-결합 도메인은 상기 융합 단백질을 서열번호 700 내지 747 및 서열번호 1036 내지 1261로부터 선택된 *PCSK9* 유전자의 하나 이상의 서열에 표적화하는, 시스템.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNA-결합 도메인은 데드(dead) CRISPR Cas(dCas) 도메인, ZFP 도메인 또는 TALE 도메인을 포함하는, 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 DNA-결합 도메인은 dCas9 도메인을 포함하며, 상기 시스템은 (i) 서열번호 1262 내지 1487 중 어느 하나를 포함하는 하나 이상의 가이드 RNA 또는 (ii) 상기 하나 이상의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산 분자를 더 포함하는, 시스템.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 dCas 도메인은 dCas9 서열, 선택적으로 서열번호 12 또는 13과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 ZFP 도메인은 서열번호 700 내지 747로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 표적화하는, 시스템.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 ZFP 도메인은 표 1에 나타낸 바와 같은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나의 F1 내지 F6 아미노산 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNMT3A 도메인은 서열번호 574 또는 575와 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNMT3L 도메인은 서열번호 578 내지 581로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNMT3L 도메인은 서열번호 582 내지 603으로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DNMT 도메인은 서열번호 601 내지 603으로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전사 억제 인자 도메인은 서열번호 33 내지 570으로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전사 억제 인자 도메인은 KOX1, ZIM3, ZFP28 또는 ZN627로부터 유래된 KRAB 도메인을 포함하는, 시스템.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 KRAB 도메인은 서열번호 89, 116, 245 및 255로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전사 억제 인자 도메인은 ZIM3 및 KOX1 KRAB의 N- 및 C-말단 영역의 융합을 포함하며, 선택적으로 서열번호 571 또는 572의 아미노산 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전사 억제 인자 도메인은 KAP1, MECP2, HP1a/CBX5, HP1b, CBX8, CDYL2, TOX, TOX3, TOX4, EED, EZH2, RBBP4, RCOR1 또는 SCML2로부터 유래된, 시스템.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스템은

a) 상기 DNMT3A 도메인, 상기 DNMT3L 도메인, 상기 전사 억제 인자 도메인 및 상기 DNA-결합 도메인을 포함하는 융합 단백질로서,

선택적으로 상기 DNMT3A 도메인 및 상기 DNMT3L 도메인 중 하나 이상은 인간의 것이며,

선택적으로 상기 DNA-결합 도메인은 데드 CRISPR Cas 도메인 또는 ZFP 도메인인, 상기 융합 단백질; 또는

b) 상기 융합 단백질을 암호화하는 핵산 분자

를 포함하는, 시스템.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 상기 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 상기 DNMT3L 도메인, 제2 펩타이드 링커, 상기 DNA-결합 도메인, 제3 펩타이드 링커 및 상기 전사 억제 인자 도메인을 포함하는, 시스템.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 상기 DNMT3A 도메인, 상기 제1 펩타이드 링커, 상기 DNMT3L 도메인, 상기 제2 펩타이드 링커, 제1 핵 위치 신호(nuclear localization signal: NLS), 상기 DNA-결합 도메인, 제2 NLS, 상기 제3 펩타이드 링커 및 상기 전사 억제 인자 도메인을 포함하는, 시스템.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 핵 위치 신호(NLS), 상기 DNMT3A 도메인, 상기 제1 펩타이드 링커, 상기 DNMT3L 도메인, 상기 제2 펩타이드 링커, 상기 DNA-결합 도메인, 상기 제3 펩타이드 링커, 상기 전사 억제 인자 도메인 및 제2 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 핵 위치 신호(NLS), 상기 DNMT3A 도메인, 상기 제1 펩타이드 링커, 상기 DNMT3L 도메인, 상기 제2 펩타이드 링커, 상기 DNA-결합 도메인, 상기 제3 펩타이드 링커, 상기 전사 억제 인자 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 23

제18 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전사 억제 인자 도메인은 KRAB 도메인, 선택적으로 인간 KOX1, ZFP28, ZN627 또는 ZIM3 KRAB 도메인인, 시스템.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 및 제3 펩타이드 링커 중 하나 또는 둘 다는, 선택적으로 XTEN80 및 XTEN16으로부터 선택된 XTEN 링커이며, 추가 선택적으로 상기 제2 펩타이드 링커는 XTEN80이고, 상기 제3 펩타이드 링커는 XTEN16인, 시스템.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, 제1 NLS, dSpCas9 도메인, 제2 NLS, XTEN16 펩타이드 링커 및 인간 KOX1 KRAB 도메인을 포함하는, 시스템.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 658 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열, 또는 서열번호 1495 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 27

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, 제1 NLS, ZFP 도메인, 제2 NLS, XTEN16 링커 및 인간 KOX1 KRAB 도메인을 포함하는, 시스템.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 659 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열, 또는 서열번호 1496 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하며, 선택적으로 상기 ZFP는 표 1에 나타낸 바와 같은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나의 F1 내지 F6 아미노산 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 29

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타

이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 KOX1 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 660 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 31

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 KOX1 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하며, 선택적으로 상기 융합 단백질은 서열번호 1514 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열, 또는 서열번호 1523 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 32

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZFP28 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 661 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열, 또는 서열번호 1516 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 34

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZFP28 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 35

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZN627 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 662 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열, 또는 서열번호 1520 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 37

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZN627 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 38

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZIM3 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 융합 단백질은 서열번호 663 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열, 또는 서열번호 1518 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는, 시스템.

청구항 40

제18항에 있어서, 상기 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZIM3 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함하는, 시스템.

청구항 41

제20항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NLS 중 적어도 하나는 SV40 NLS인, 시스템.

청구항 42

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스템은

a) 제1 DNA-결합 도메인을 포함하고 상기 DNMT3A 도메인을 포함하거나 모집하는 제1 융합 단백질,

제2 DNA-결합 도메인을 포함하고 상기 DNMT3L 도메인을 포함하거나 모집하는 제2 융합 단백질 및

제3 DNA-결합 도메인을 포함하고 상기 전사 억제 인자 도메인을 포함하거나 모집하는 제3 융합 단백질; 또는

b) 상기 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자

를 포함하는, 시스템.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 시스템을 포함하는 인간 세포 또는 상기 세포의 자손으로서, 선택적으로 상기 세포는 간세포인, 세포.

청구항 44

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 시스템 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물로서, 선택적으로

상기 조성물은 상기 시스템을 포함하는 지질 나노입자(LNP)를 포함하고/하거나

상기 DNA-결합 도메인은 dCas 도메인이고 상기 LNP는 하나 이상의 gRNA를 더 포함하는, 조성물.

청구항 45

치료가 필요한 환자를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 시스템 또는 제44항의 약학적 조성물을 상기 환자에게 선택적으로 정맥 내로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 환자는

심장병을 앓고 있고/있거나,

저-밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)이 높거나 고콜레스테롤혈증을 앓고 있고/있거나,

심근경색, 뇌졸중 또는 불안정성 협심증 발생 위험이 있고/있거나,

원발성 고지혈증, 선택적으로 이형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HeFH) 또는 동형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)을 앓고 있는, 방법.

청구항 47

치료가 필요한 환자의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 시스템 또는 제44항의 약학적 조성물로서, 선택적으로 제45항 또는 제46항의 방법을 사용하는, 시스템 또는 약학적 조성물.

청구항 48

치료가 필요한 환자의 치료를 위한 약물의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 시스템의 용도로서, 선택적으로 제45항 또는 제46항의 방법을 사용하는, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)에 따라 2022년 5월 1일자로 "COMPOSITIONS AND METHODS FOR EPIGENETIC REGULATION OF PCSK9 EXPRESSION"의 명칭으로 출원된 미국 가출원 제63/337,164호, 2022년 5월 1일자로 "COMPOSITIONS AND METHODS FOR EPIGENETIC REGULATION OF PCSK9 EXPRESSION"의 명칭으로 출원된 미국 가출원 제63/337,167호 및 2022년 6월 23일자로 "COMPOSITIONS AND METHODS FOR EPIGENETIC REGULATION OF PCSK9 EXPRESSION"의 명칭으로 출원된 미국 가출원 제63/355,083호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체 개시 내용은 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] 전자 서열 목록에 대한 참조

[0004] 전사 서열 목록(C169870034WO00-SEQ-AXW.xml; 크기: 1,831,551바이트; 및 생성일: 2023년 5월 1일)의 내용은 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

배 경 기 술

[0005] 게놈 편집(genome editing)은 10년 이상의 기간 동안 유전적 질환의 치료를 위한 유망한 치료적 접근 방식으로 고려되었다. 그러나, 전통적인 유전자 편집 인자를 사용한 DNA 수준의 조작은 원치않는 이중-가닥 DNA 파괴, 이질적인 복구(의도된 부위에서의 크고 작은 삽입 및 결실을 포함) 및 독성 가능성을 감안할 때 여전히 위험하다. 반면, 표적화된 후성적(epigenetic) 변형은 이중-가닥 파괴-유도 유전독성을 유도하지 않으면서 유전자 발현을 변경하는 가능성을 제공한다.

[0006] 후성적 침묵을 위한 유망한 후보 중 하나는 프로단백질 전환효소 서브틸리신/케신 타입 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: *PCSK9*) 유전자다. *PCSK9*는 전세계적인 주요 사망 원인인 심장 질환 치료의 핵심 표적이다(Berberich et al., *Nature Rev Cardiol.* (2019) 16(1):9-20). 인간 *PCSK9* 유전자는 1번 염색체에 위치하며, 시노몰구스(cynomolgus) 및 마우스의 상응하는 유전자와 각각 약 94% 및 80%의 상동성을 갖는다. 이 유전자는 프로모터 영역에 CpG 섬(CpG island)을 갖고 있으며 다른 유전자 및 시스(cis)-조절 특성과는 거리가 멀다. PCSK9 단백질은 주로 간에 의해 생성된다.

[0007] 인간에서, PCSK9는 저-밀도 지질단백질(low-density lipoprotein: LDL) 수용체(LDLR)에 결합함으로써 LDL 입자의 순환 수준을 조절하는데 핵심적인 역할을 한다. LDLR은 세포에서 LDL 입자의 내포 작용(endocytosis) 및 분해(degradation)를 매개하여 이들의 순환 농도를 감소시킨다. PCSK9가 없는 경우 또는 PCSK9과 LDLR의 상호 작용이 차단되는 경우, 세포 표면에 LDLR이 재이용되는 비율이 증가하며 재이용된 LDLR 단백질은 세포외 유체로부터 LDL 입자를 계속해서 제거한다(Tombling et al., *Atherosclerosis* (2021) 330:52-60). 반면, 내포 작용이 이루어진 LDLR이 PCSK9에 결합하는 경우, LDLR은 이의 승객인 LDL 입자와 함께 분해된다. 임상적 유전적 연구를 통해 순환 LDL이 죽상경화성 심혈관 질환(atherosclerotic cardiovascular disease)을 유발한다는 것이 확립되었다(Ference et al., *Eur Heart J* (2017) 38:2459-72). 또한, *PCSK9*의 기능 상실 돌연변이는 저 LDL 수준과 관련이 있다(Zhao et al., *Am J Hum Genet.* (2006) 79(3):514-23). PCSK9의 유전적 또는 약리적 감소는 심혈관 사건을 감소시킨다(Ference et al., *N Engl J Med.* (2016) 375(22):2144-53; Sabatine et al., *N Engl J Med.* (2017) 376(18):1713-22). PCSK9의 발현을 낮추면 LDLR의 재이용 증가에 도움이 되어 더 낮은 혈액 LDL 입자 농도로 이어질 수 있다.

[0008] 고콜레스테롤혈증 및 심혈관 질환의 발병에서 PCSK9의 결정적인 역할의 관점에서, *PCSK9*의 발현을 표적으로 하는 새롭고 개선된 치료법에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 후성적 변형을 위한 시스템 및 조성물(본 명세서에서 "후성적 편집 인자" 또는 "후성적 편집 시스템")과 숙주 세포 및 유기체를 포함한 *PCSK9*에서의 후성적 변형을 생성하기 위해 이를 이용하는 방법을 제공한다.

[0010] 일부 양상에서, 본 개시내용은 인간 세포, 선택적으로 인간 간세포(hepatocyte)에서 인간 *PCSK9* 유전자의 전사

를 억제하기 위한 시스템으로서,

[0011] a) 하나 이상의 융합 단백질로서,

[0012] DNA 메틸전이효소(DNMT) 도메인 및/또는 DNMT를 모집하는 도메인으로서, 선택적으로 DNMT 도메인 및/또는 모집 인자 도메인은 DNMT3A 도메인 및/또는 DNMT3L 도메인을 포함하며, 선택적으로 모집된 DNMT는 DNMT3A인, 도메인 및

[0013] 전사 억제 인자 도메인

[0014] 을 집합적으로 포함하며,

[0015] 각각의 도메인은 인간 *PCSK9* 유전자의 표적 영역에 결합하는 DNA-결합 도메인에 연결되는, 융합 단백질; 또는

[0016] b) 하나 이상의 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자

[0017] 를 포함하는, 시스템을 제공한다.

[0018] 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 서열번호 1488 또는 1489의 표적 서열에 결합한다. 특정 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 융합 단백질(들)을 서열번호 700 내지 747 및 서열번호 1036 내지 1261로부터 선택된 *PCSK9* 유전자의 하나 이상의 서열에 표적화한다.

[0019] 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 데드(dead) CRISPR Cas(dCas) 도메인, ZFP 도메인 또는 TALE 도메인을 포함한다. 예를 들어, DNA-결합 도메인은 dCas9 도메인을 포함할 수 있으며, 시스템은 (i) 하나 이상의 가이드 RNA(예를 들어, 서열번호 1262 내지 1487 중 어느 하나를 포함함) 또는 (ii) 하나 이상의 가이드 RNA를 암호화하는 핵산 분자를 더 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, dCas 도메인은 dCas9 서열, 예를 들어 서열번호 12 또는 13과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 데드 CRISPR Cas(dCas) 도메인을 포함하며 시스템은 본 명세서에서 제공되는 하나 이상의 PCSK9-결합 가이드 RNA(gRNA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 단일 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 2가지의 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 3가지의 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 4가지의 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 5가지 이상의 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 2에서 제공되는 gRNA로부터 선택된 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 7에서 제공되는 gRNA로부터 선택된 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 8에서 제공되는 gRNA로부터 선택되는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10에서 제공되는 gRNA로부터 선택되는 sgRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 12에서 제공되는 gRNA로부터 선택되는 gRNA를 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA009의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA009와 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA003의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA003과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA093의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA093과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA011의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA011과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA007의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA007과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA077의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA077과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA113의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA113과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA004의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA004와 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA008의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA008과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA012의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA012와 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA111의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA111과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA005의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA005와 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 표 10의 gRNA013의 gRNA 표적화 서열을 포함하는 gRNA 또는 gRNA013과 같은 표적 도메인 서열에 결합하는 gRNA를 포함한다.

[0022] 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 9, 변이체 1(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 9, 변이체 2(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 10(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 11(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 12(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 13(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 14(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 15(실시예 12) 및 gRNA g041을 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 9 변이체 1(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 9 변이체 2(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 10(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 11(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 12(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 13(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 14(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 15(실시예 12) 및 gRNA g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 9 변이체 1(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 9 변이체 2(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 10(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 11(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 12(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 13(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 14(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다. 일부 실시형태에서, 시스템은 융합 단백질 15(실시예 12) 및 gRNA g041 및 g049를 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 서열번호 700 내지 747로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 표적으로 하는 ZFP 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, ZFP 도메인은 **표 1**에 나타낸 바와 같은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나의 F1 내지 F6 아미노산 서열을, 순서대로, 포함한다.

[0024] 일부 실시형태에서, DNMT3A 도메인은 서열번호 574 또는 575와 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0025] DNMT3L 도메인은 예를 들어 서열번호 578 내지 581로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, DNMT3L 도메인은 서열번호 582 내지 603으로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, DNMT3L 도메인은 서열번호 601 내지 603으로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 전사 억제 인자 도메인은 서열번호 33 내지 570으로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 전사 억제 인자 도메인은 KOX1, ZIM3, ZFP28 또는 ZN627로부터 유래된 KRAB 도메인이다. KRAB 도메인은 예를 들어 서열번호 89, 116, 245 및 255로부터 선택된 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 전사 억제 인자 도메인은 ZIM3 및 KOX1 KRAB의 N- 및 C-말단 영역의 융합을 포함하며, 선택적으로 서열번호 571 또는 572의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 전사 억제 인자 도메인은 KAP1, MECP2, HP1a/CBX5, HP1b, CBX8, CDYL2, TOX, TOX3, TOX4, EED, EZH2, RBBP4, RCOR1 또는 SCML2로부터 유래된다.

[0027] 일부 실시형태에서, 시스템은

[0028] a) DNMT3A 도메인, DNMT3L 도메인, 전사 억제 인자 도메인 및 DNA-결합 도메인을 포함하는 융합 단백질로서,

[0029] 선택적으로 DNMT3A 도메인 및 DNMT3L 도메인 중 하나 이상은 인간의 것이며,

[0030] 선택적으로 DNA-결합 도메인은 데드 CRISPR Cas 도메인 또는 ZFP 도메인인,

[0031] 융합 단백질; 또는

[0032] b) 융합 단백질을 암호화하는 핵산 분자

[0033] 를 포함한다.

[0034] 특정 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, DNMT3L 도메인, 제2 펩타이드 링커, DNA-결합 도메인, 제3 펩타이드 링커 및 전사 억제 인자 도메인을 포함한다. 예를 들어, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, DNMT3L 도메인, 제2 펩타이드 링커, 제1 핵 위치 신호(nuclear localization signal: NLS), DNA-결합 도메인, 제2 NLS, 제3 펩타이드 링

커 및 전사 억제 인자 도메인을 포함할 수 있다. 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 NLS, DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, DNMT3L 도메인, 제2 펩타이드 링커, DNA-결합 도메인, 제3 펩타이드 링커, 전사 억제 인자 도메인 및 제2 NLS를 포함할 수 있다. 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, DNMT3L 도메인, 제2 펩타이드 링커, DNA-결합 도메인, 제3 펩타이드 링커, 전사 억제 인자 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 전사 억제 인자 도메인은 KRAB 도메인, 예를 들어 인간 KOX1, ZFP28, ZN627 또는 ZIM3 KRAB 도메인이다. 특정 실시형태에서, 제2 및 제3 펩타이드 링커 중 하나 또는 둘 다는, XTEN80(예를 들어, 서열번호 643) 및 XTEN16(예를 들어, 서열번호 638)으로부터 선택될 수 있는 XTEN 링커이며, 예를 들어 제2 펩타이드 링커는 XTEN80이고, 제3 펩타이드 링커는 XTEN16이다.

[0035] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, 제1 NLS, dSpCas9 도메인, 제2 NLS, XTEN16 펩타이드 링커 및 인간 KOX1 KRAB 도메인을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 658 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 1495 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, 제1 NLS, ZFP 도메인, 제2 NLS, XTEN16 링커 및 인간 KOX1 KRAB 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 659 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하며, 선택적으로 ZFP는 **표 1**에 나타낸 바와 같은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나의 F1 내지 F6 아미노산 서열을, 순서대로, 포함한다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 1496 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하며, 선택적으로 ZFP는 **표 1**에 나타낸 바와 같은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나의 F1 내지 F6 아미노산 서열을, 순서대로, 포함한다.

[0037] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 KOX1 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 660 또는 이와 적어도 90% 동일한 서열의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0038] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 KOX1 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다.

[0039] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZFP28 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 661 또는 이와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0040] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZFP28 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다.

[0041] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZN627 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 662 또는 이와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0042] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZN627 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다.

[0043] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, dSpCas9 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZIM3 KRAB 도메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 서열번호 663 또는 이와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0044] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은, N-말단에서 C-말단으로, 제1 및 제2 NLS, 인간 DNMT3A 도메인, 제1 펩타이드 링커, 인간 DNMT3L 도메인, XTEN80 펩타이드 링커, ZFP 도메인, XTEN16 펩타이드 링커, 인간 ZIM3 KRAB 도

메인 및 제3 및 제4 NLS를 포함한다.

[0045] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 단백질의 NLS 중 적어도 하나는 SV40 NLS(예를 들어, 서열번호 644)다.

[0046] 일부 실시형태에서, 시스템은

[0047] a) 제1 DNA-결합 도메인을 포함하고 DNMT3A 도메인을 포함하거나 모집하는 제1 융합 단백질,

[0048] 제2 DNA-결합 도메인을 포함하고 DNMT3L 도메인을 포함하거나 모집하는 제2 융합 단백질 및

[0049] 제3 DNA-결합 도메인을 포함하고 전사 억제 인자 도메인을 포함하거나 모집하는 제3 융합 단백질; 또는

[0050] b) 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자

[0051] 를 포함한다.

[0052] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 시스템을 포함하는 인간 세포 또는 세포의 자손을 제공한다. 일부 실시형태에서, 세포는 간세포이다.

[0053] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 시스템 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 시스템을 포함하는 지질 나노입자(LNP)를 포함하고/하거나 DNA-결합 도메인은 dCas 도메인이고 LNP는 하나 이상의 gRNA를 더 포함한다.

[0054] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 시스템 또는 약학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게(예를 들어, 정맥내로) 투여하는 단계를 포함하는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 심장병을 앓고 있고/있거나; 저-밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C)이 높거나 고콜레스테롤혈증을 앓고 있고/있거나; 심근경색, 뇌졸중 또는 불안정성 협심증 발생 위험이 있고/있거나; 원발성 고지혈증(예를 들어, 이형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HeFH) 또는 동형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH))을 앓고 있다.

[0055] 본 개시내용은 또한, 예를 들어 본 명세서에 기술된 방법으로, 치료가 필요한 환자의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 기술된 시스템 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0056] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 시스템의 용도로서, 예를 들어 본 명세서에 기술된 방법으로, 치료가 필요한 환자의 치료를 위한 약물의 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

[0057] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기술된 시스템을 포함하는 물품 및 키트를 제공한다.

[0058] 개시된 방법 및 조성물의 다른 특징, 목적 및 이점은 다음의 상세한 설명에서 명백하다. 그러나, 상세한 설명은, 실시형태 및 개시된 방법 및 조성물의 실시형태를 나타내지만, 단지 예시로만 제공되는 것으로서, 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 개시내용의 범위 내의 다양한 변화 및 변형이 상세한 설명으로부터 이 분야의 기술자들에게 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0059] **도 1**은 *PCSK9* 유전자 상에서 ZF 단백질 및 컴퓨터를 사용하여 설계한 gRNA의 예측된 결합 위치를 나타내는 도식이다.

도 2는 CRISPR-오프(CRISPR-off)(DNMT3A-3L-dCas9-KRAB)로 처리된 세포에서 7일차의 상대적 PCSK9 발현(y-축)을 나타내는 점도표이다. gRNA 표적 부위에서 *PCSK9* TSS까지의 게놈 거리는 x-축에 나타나 있다.

도 3은 *PCSK9* 유전자와 상위 40가지의 gRNA의 중첩 부분을 나타내는 도식이다.

도 4a는 표시된 gRNA로 처리한 후 7일차 및 28일차의 분비된 PCSK9의 수준을 나타내는 막대 그래프이다. 점선은 야생형(WT) Cas9에 의해 달성된 침묵을 나타낸다.

도 4b는 gRNA로 처리한 후 세포에서의 *PCSK9* mRNA 발현 및 PCSK9 단백질 분비의 상관 관계를 나타내는 점도표이다. CRISPRi(dCas9-KRAB)는 dCas9-KRAB 융합 단백질을 나타낸다.

도 5는 CRISPRi(dCas9-KRAB), CRISPR-오프(DNMT3A-3L-dCas9-KRAB) 및 표시된 gRNA로 처리한 후 *PCSK9*의 침묵을 나타내는 선 그래프이다.

도 6은 CRISPR오프 및 심바스타틴(simvastatin)을 처리한 세포에서 PCSK9의 분비를 CRISPR오프 시스템 만으로

처리한 세포와 비교하여 나타낸 막대 그래프이다.

도 7은 CRISPR오프 및 주어진 gRNA로 처리한 Huh7 간암 세포에서의 PCSK9의 분비 감소를 나타낸 막대 그래프이다.

도 8은 247종의 *PCSK9*-표적화 ZF 단백질의 활성 및 독성을 나타낸 점도표이다. 상대적 PCSK9 발현은 x-축에 나타나 있고 pUC 및 오프-타겟 대조군 대비 해당 세포수는 y-축에 나타나 있다. 대각선은 상대적 PCSK9 발현 및 세포수 사이의 1:1 상관 관계를 나타낸다.

도 9는 ZF-오프(DNMT3A-3L-ZF-KRAB) 작제물로 처리한 세포에 의한 상대적 PCSK9 발현(y-축) 및 *PCSK9* 전사 개시 부위(TSS) 대비 해당 표적 게놈 거리를 나타내는 점도표이다.

도 10은, 형질전환 마우스에 도입되어 발현된, 각각 35.5kb 및 7kb의 상류 및 하류 게놈 영역(67.5kb)이 측면에 위치한 전체 인간 *PCSK9* 유전자 자리를 나타내는 도식이다. 본 형질전환 마우스 라인은 자체(인간) 내인성 프로모터의 제어 하에서 인간 PCSK9를 발현한다.

도 11a는 다양한 NLS 구성을 갖는 융합 단백질 작제물의 개략도를 나타낸다. **도 11b**는 다양한 KRAB 도메인을 갖는 추가 융합 단백질 작제물의 개략도를 나타낸다.

도 12a 내지 도 12b는 6.25ng RNA(**도 12a**) 또는 2.5ng RNA(**도 12b**)를 사용하여 HeLa 세포에서 다양한 NLS 배치를 갖는 융합 단백질 작제물로 처리한 후에 측정한 PCSK9 단백질 수준의 백분율을 나타낸 그래프다. 인간 및 쥣과의 DNMT3L 서열은 각각 h3L 및 m3L로 표시되어 있다.

도 13은 2X NLS를 갖는 작제물이 CRISPR-오프보다 Hepa1-6 세포에서 *mPcsk9*를 침묵시키는데 3X 더 효율적임을 나타내는 그래프다.

도 14a는 2X NLS를 갖는 작제물이 CRISPR-오프보다 Huh7 세포에서 *mPcsk9*를 침묵시키는데 더 효율적임을 나타내는 그래프다. **도 14b 내지 도 14c**는 2X NLS를 갖는 작제물이 CRISPR-오프보다 5일차(**도 14b**) 및 15일차(**도 14c**) 모두 서로 다른 투여량에서도 Huh7 세포에서 *mPcsk9*를 침묵시키는데 더 효율적임을 나타내는 그래프다.

도 15는, dCas9가 징크 핑거(zinc finger)로 대체된 CRISPR-오프-유사 형식에서, Huh7 세포에서, 2X NLS가 여러 ZF에 걸쳐 개선 효과를 제공함을 나타내는 그래프다.

도 16은 세균성 DNMT 단백질을 사용한 CTLA4 프로모터의 메틸화가 유전자 자리의 후성적 침묵을 유도할 수 있음을 나타내는 그래프 세트이다.

도 17은 dCas9에 융합된 세균성 DNA 메틸전이효소(methyltransferase)를 갖고 있는 서로 다른 작제물로 처리한 세포의 VIM3 자리에서의 30일차 메틸화 프로파일을 나타내는 그래프 세트이다. *M. SssI*로 처리한 시료는 20%로 메틸화된다.

도 18은 dCas9 융합에서 *M. SssI*을 쥣과 DNMT3A/3L와 비교하여 세포의 CLTA 자리에서의 혼성화 포획(hybridization capture)에 의한 29일차 메틸화 프로파일을 나타내는 그래프 세트이다.

도 19a 내지 도 19d는 마커로서 CLTA-GFP를 사용한 0.5ng 효과 인자(effector) DNA를 사용한 경우(**도 19a**), 마커로서 GFP를 사용한 3ng 효과 인자 DNA를 사용한 경우(**도 19b**) 및 마커로서 GFP를 사용한 0.5ng 효과 인자 DNA를 사용한 경우(**도 19c**)의 CRISPR-오프 대비 후성-침묵 활성을 시험한 대안적인 KRAB 도메인을 나타내는 그래프 세트이다. **도 19d**는 다양한 나노그램 양의 효과 인자 DNA를 사용한 30일 후의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 본 개시내용은 *PCSK9* 유전자의 발현을 조절하기 위한 후성적 편집 인자를 제공한다. *PCSK9*의 발현 변경에 의해, 본 명세서에 기술된 시스템, 조성물 및 방법은 고콜레스테롤혈증(예를 들어, 이형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HeFH), 동형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH), 가족형 고콜레스테롤혈증(HF), 또는 확립된 죽상경화성 심혈관 질환(ASCVD)) 또는 신기능부전(renal insufficiency: RI)과 같은 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, "*PCSK9*"는 본 명세서에서 인간 *PCSK9*를 의미한다. 인간 *PCSK9* 유전자 서열은 Ensembl Accession No. ENSG00000169174에서 찾을 수 있다. 본 후성적 편집 인자는, 가역성, 전좌(translocation) 위험 감소 및 내구성 있는 유전 가능한 침묵을 포함하여, 다른 게놈 조작 방법에 비해 몇 가지 장점이 있다.

[0061] 일부 실시형태에서, 후성적 조절을 위해 표적화되는 인간 *PCSK9* 유전자의 영역은 약 2kb 길이이며, 대략적으로 *PCSK9* TSS의 +/- 1kb다. 특정 실시형태에서, 이 영역은 서열번호 1488의 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부

실시형태에서, 표적화되는 *PCSK9* 영역은 약 1069bp 길이이며, 대략적으로 *PCSK9* TSS의 +/- 500bp다. 특정 실시형태에서, 표적화되는 영역은 서열번호 1489의 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. *PCSK9*의 TSS는 Genome GRCh38의 #chr1:55039548에 있다.

[0062] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 하나 이상의 융합 단백질로서, 각각의 융합 단백질이 후성적 변형을 위한 하나 이상의 효과 인자 도메인에 연결된 DNA 결합 도메인을 포함하는, 융합 단백질을 포함할 수 있다. DNA-결합 도메인이 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인인 특정 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 하나 이상의 가이드 폴리뉴클레오타이드를 더 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 DNA-결합 도메인, 효과 인자 도메인 및 가이드 폴리뉴클레오타이드는 임의의 기능적 조합으로, 예를 들어 아래에 기술된 것들로부터, 선택될 수 있다.

[0063] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 일시적으로 숙주 세포에서 발현될 수 있거나, 숙주 세포의 게놈에 통합될 수 있으며; 이러한 세포 및 이들의 자손 또한 본 개시내용에 의해 고려된다. 일시적으로 발현되는 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소 및 통합되는 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소 모두 안정적인 후성적 변형을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자를 숙주 세포에 도입한 후, 숙주 세포의 표적 유전자는 안정적으로 또는 영구적으로 억제되거나 침묵화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 유전자의 발현은, 후성적 편집 인자가 없는 상태의 발현 수준에 비해, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 적어도 2년 동안 또는 세포 또는 세포를 갖고 있는 대상의 전체 수명 동안 감소되거나 침묵화된다. 후성적 변형은 후성적 편집 인자가 도입된 숙주 세포의 자손에 의해 유전될 수 있다.

[0064] 본 후성적 편집 인자는 이를 필요로 하는 환자(예를 들어, 인간 환자)에, 예를 들어 환자의 간세포, 담관 상피 세포(담관 세포: cholangiocyte), 별 세포(stellate cell), 쿠퍼 세포(Kupffer cell) 및 간 동모양 내피 세포(liver sinusoidal endothelial cell)에 도입될 수 있다.

[0065] **I. DNA-결합 도메인**

[0066] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인(들)을 *PCSK9* 유전자좌 내의 또는 이에 가까운 곳의 표적 서열로 향하게 하는 하나 이상의 DNA-결합 도메인을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 DNA-결합 도메인은 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인, 징크 핑거 단백질(ZFP) 도메인, 전사 활성 인자 유사 효과 인자(transcription activator like effector: TALE) 도메인, 메가뉴클레아제(meganuclease) DNA-결합 도메인 등일 수 있다. DNA-결합 도메인의 예시는, 그 전체가 본 명세서에 참조에 의해 원용되는, 미국 특허 제11,162,114호에서 찾을 수 있다.

[0067] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 DNA-결합 도메인은 본래의 암호화 서열에 의해 암호화된다. 다른 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 인간 세포에서의 최적 발현을 위해 코돈-최적화된 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다.

[0068] **A. 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인**

[0069] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 DNA-결합 도메인은 가이드 핵산 서열(예를 들어, 가이드 RNA 서열)에 의해 *PCSK9* 유전자좌의 표적 부위로 지시되는 단백질 도메인일 수 있다. 특정 실시형태에서, 단백질 도메인은 CRISPR-관련 뉴클레아제, 예를 들어 분류 I 또는 II의 CRISPR-관련 뉴클레아제로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단백질 도메인은 Cas 뉴클레아제, 예를 들어 II형, IIA형, IIB형, IIC형, V형 또는 VI형 Cas 뉴클레아제로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태에서, 단백질 도메인은 Cas1, Cas1B, Cas2, Cas3, Cas4, Cas5, Cas6, Cas7, Cas8, Cas9, Cas10, Cas14a, Cas14b, Cas14c, CasX, CasY, CasPhi, C2c4, C2c8, C2c9, C2c10, Csy1, Csy2, Csy3, Cse1, Cse2, Csc1, Csc2, Csa5, Csn2, Csm2, Csm3, Csm4, Csm5, Csm6, Cmr1, Cmr3, Cmr4, Cmr5, Cmr6, Csb1, Csb2, Csb3, Csx17, Csx14, Csx10, Csx16, CsaX, Csx3, Csx1, Csx1S, Csf1, Csf2, CsO, Csf4 및 이들의 동족체 및 변형된 형태로부터 선택된 분류 II의 Cas 뉴클레아제로부터 유래될 수 있다. "로부터 유래"는 단백질 도메인이 모단백질의 전체 폴리펩타이드 서열을 포함하거나 이의 변이체(예를 들어, 아미노산 잔기 결실, 삽입 및/또는 치환이 있는)를 포함하는 의미로 사용된다. 변이체는 모단백질의 원하는 기능(예를 들어, 가이드 핵산 서열 및 표적 DNA와 복합체를 형성하는 능력)을 유지한다.

[0070] 일부 실시형태에서, CRISPR-관련 단백질 도메인은 본 명세서에 기술된 Cas9 도메인일 수 있다. Cas9는 예를 들어 본 명세서에 기술된 야생형 Cas9 폴리펩타이드와 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성 및/또는 서열 유사성을 갖는 폴리펩타이드를 의미할 수 있다. 일부 실시형태

에서, 상기 야생형 폴리펩타이드는 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*)의 Cas9(NCBI 참조 번호 NC_002737.2(서열번호 1)) 및/또는 UniProt 참조 번호 Q99ZW2(서열번호 2)이다. 일부 실시형태에서, 상기 야생형 폴리펩타이드는 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)의 Cas9(서열번호 3)이다. 일부 실시형태에서, CRISPR-관련 단백질 도메인은 Cpf1 도메인 또는 단백질, 또는 본 명세서에 기술된 야생형 Cpf1 폴리펩타이드(예를 들어, 프란시셀라 노비시다(*Franscisella novicida*)의 Cpf1(UniProt 참조 번호 U2UMQ6 또는 서열번호 4))와 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성 및/또는 서열 유사성을 갖는 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, CRISPR-관련 단백질 도메인은 하나 이상의 아미노산 잔기 변화, 예를 들어 결실, 삽입 또는 치환; 융합 또는 키메라; 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 야생형 단백질의 변형된 형태일 수 있다.

[0071] Cas9 서열 및 다양한 Cas9 병렬상동체(ortholog)의 구조가 다양한 유기체에 대해 기술되어 있다. 본 명세서의 Cas9이 유래될 수 있는 예시적인 유기체에는 스트렙토코커스 피오게네스, 스트렙토코커스 써모필러스(*Streptococcus thermophilus*), 스트렙토코커스 종(*Streptococcus sp.*), 스타필로코커스 아우레우스, 리스테리아 이노쿠아(*Listeria innocua*), 락토바실러스 가세리(*Lactobacillus gasseri*), 프란시엘라 노비시다, 월리넬라 숙시노게네스(*Wolinella succinogenes*), 슈터렐라 와드스워텐시스(*Sutterella wadsworthensis*), 감마 프로테오박테리움(*Gamma proteobacterium*), 네이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 파스튜렐라 멀토시다(*Pasteurella multocida*), 피브로박터 숙시노겐(*Fibrobacter succinogene*), 로도스피릴럼 루브룸(*Rhodospirillum rubrum*), 노카르디옵시스 다손빌레이(*Nocardiopsis dassonvillei*), 스트렙토마이세스 프리스티네스피랄리스(*Streptomyces pristinaespiralis*), 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스(*Streptomyces viridochromogenes*), 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스, 스트렙토스포란지움 로세움(*Streptosporangium roseum*), 알리사이클로바실러스 아시도칼다리우스(*Alicyclobacillus acidocaldarius*), 바실러스 슈도마이코이데스(*Bacillus pseudomycoides*), 바실러스 셀레니티레두센스(*Bacillus selenitireducens*), 엑시구오박테리움 시비리쿰(*Exiguobacterium sibiricum*), 락토바실러스 델브루키(*Lactobacillus delbrueckii*), 락토바실러스 살리바리우스(*Lactobacillus salivarius*), 락토바실러스 부크네리(*Lactobacillus buchneri*), 트레포네마 덴티콜라(*Treponema denticola*), 마이크로실라 마리나(*Microscilla marina*), 버크홀데리알레스 박테리움(*Burkholderiales bacterium*), 폴라로모나스 나프탈레니보란스(*Polaromonas naphthalenivorans*), 폴라로모나스 종(*Polaromonas sp.*), 크로코스페라 왓슨니(*Crocosphaera watsonii*), 사이아노테세 종(*Cyanothece sp.*), 마이크로시스티스 에루기노사(*Microcystis aeruginosa*), 시네코코커스 종(*Synechococcus sp.*), 아세토할로비움 아라바티쿰(*Acetohalobium arabaticum*), 암모니펙스 데겐시(*Ammonifex degensii*), 칼디셀루로시럽터 벡시(*Caldicelulosiruptor becscii*), 칸디다투스 데설포루디스(*Candidatus Desulforudis*), 클로스트리듐 보툴리늄(*Clostridium botulinum*), 클로스트리듐 디피실(*Clostridium difficile*), 피네골디아 마그나(*Finegoldia magna*), 나트라네로비우스 써모필러스(*Natranaerobius thermophilus*), 펠로토마쿨럼 써모프로피오늄(*Pelotomaculum thermopropionium*), 아시디티오바실러스 칼두스(*Acidithiobacillus caldus*), 아시디티오바실러스 페로옥시단스(*Acidithiobacillus ferrooxidans*), 알로크로마튬 비노숨(*Allochromatium vinosum*), 마리노박터 종(*Marinobacter sp.*), 니트로소코커스 할로필러스(*Nitrosococcus halophilus*), 니트로소코커스 왓슨니(*Nitrosococcus watsoni*), 슈도알테로모나스 할로플랑크티스(*Pseudoalteromonas haloplanktis*), 크테도노박터 라세미퍼(*Ktedonobacter racemifer*), 메타노할로븀 에베스티가튬(*Methanohalobium evestigatum*), 아나베나 바리어빌리스(*Anabaena variabilis*), 노둘라리아 스푸미게나(*Nodularia spumigena*), 노스톡 종(*Nostoc sp.*), 아르트로스피라 막시마(*Arthrospira maxima*), 아르트로스피라 플라텐시스(*Arthrospira platensis*), 아르트로스피라 종(*Arthrospira sp.*), 링비아 종(*Lyngbya sp.*), 마이크로콜레우스 크토노플라스테스(*Microcoleus chthonoplastes*), 오실라토리아 종(*Oscillatoria sp.*), 페트로토가 모빌리스(*Petrotoga mobilis*), 써모시포 아프리카누스(*Thermosipho africanus*), 스트렙토코커스 파스퇴리아누스(*Streptococcus pasteurianus*), 네이세리아 시네레아(*Neisseria cinerea*), 캄필로박터 라리(*Campylobacter lari*), 파비바쿨럼 라바멘티보란스(*Parvibaculum lavamentivorans*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheria*) 및 아카리오클로리스 마리나(*Acaryochloris marina*)가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. Cas9 서열에는 문헌[Chylinski et al., *RNA Biol.* (2013) 10(5):726-37]에 개시된 유기체 및 자리로부터의 것들도 포함된다.

[0072] 일부 실시형태에서, Cas9 도메인은 스트렙토코커스 피오게네스로부터의 것이다(*SpCas9*). 일부 실시형태에서, Cas9 도메인은 스타필로코커스 아루레우스로부터의 것이다(*SaCas9*).

[0073] 다른 Cas 도메인 또한 본 명세서의 후성적 편집 인자에 사용하기 위해 고려된다. 여기에는 예를 들어 CasX(Cas12E)(예를 들어, 서열번호 5), CasY(Cas12d)(예를 들어, 서열번호 6), CasΦ(CasPhi)(예를 들어, 서열

번호 7), Cas12f1(Cas14a)(예를 들어, 서열번호 8), Cas12f2(Cas14b)(예를 들어, 서열번호 9), Cas12f3(Cas14c)(예를 들어, 서열번호 10) 및 C2c8(예를 들어, 서열번호 11)이 포함된다.

[0074] 후성적 편집의 경우, 뉴클레아제-유래 단백질 도메인(예를 들어, Cas9 또는 Cpf1 도메인)은 가이드 핵산 서열(예를 들어, 가이드 RNA) 및 표적 DNA와 복합체화하는 능력을 유지하면서 DNA를 절단하지 않거나 DNA-절단 활성이 감소되도록 하는 돌연변이를 통해 뉴클레아제 활성이 감소되거나 없을 수 있다. 예를 들어, 뉴클레아제 활성은 야생형 도메인에 비해 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 CRISPR-관련 단백질 도메인은 촉매적으로 불활성("데드"(dead))이다. 이러한 도메인의 예시에는 예를 들어 dCas9("dead" Cas9), dCpf1, ddCpf1, dCasPhi, ddCas12a, dLbCpf1 및 dFnCpf1이 포함된다. dCas9 단백질 도메인은 예를 들어 야생형 Cas9에 비해 이의 뉴클레아제 활성을 폐기하는 하나, 둘 또는 이를 초과하는 돌연변이를 포함할 수 있다. Cas9의 DNA 절단 도메인은 HNH 뉴클레아제 서브도메인 및 RuvC1 서브도메인의 두 개의 서브도메인을 포함하는 것으로 알려져 있다. HNH 서브도메인은 gRNA에 상보적인 가닥을 절단하지만, RuvC1 서브도메인은 비-상보적 가닥을 절단한다. 이러한 서브도메인 내의 돌연변이는 Cas9의 뉴클레아제 활성을 침묵시킬 수 있다. 예를 들어, D10A(RuvC1에서) 및 H840A(HNH에서) 돌연변이는 SpCas9의 뉴클레아제 활성을 완전히 불활성화한다. 유사하게, SaCas9는 D10A 및 N580A 돌연변이에 의해 불활성화될 수 있다. 일부 실시형태에서, dCas9는 뉴클레아제 활성을 감소시키거나 폐지하는 HNH 서브도메인 및/또는 RuvC1 서브도메인의 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, dCas9는 RuvC1 서브도메인 만을 포함하거나, HNH 서브도메인 만을 포함한다. RuvC1 및/또는 HNH 도메인을 불활성화하는 임의의 돌연변이, 예를 들어 RuvC1 도메인 및/또는 HNH 도메인에서의 삽입, 결실 또는 단일 또는 다중 아미노산 치환이 본 명세서의 dCas9에 포함될 수 있음을 이해해야 한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 dCas9 단백질은 UniProt 등록 번호 Q99ZW2에 제공된 서열(서열번호 2)의 넘버링으로서 야생형 SpCas9 서열의 D10(예를 들어, D10A), H840(예를 들어, H840A) 또는 두 위치 모두에 해당하는 위치(들)의 돌연변이를 포함한다. 특정 실시형태에서, dCas9는 dSpCas9의 아미노산 서열(D10A 및 H840A)(서열번호 12)을 포함한다.

[0076] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 dCas9 단백질은 야생형 SaCas9 서열(예를 들어, 서열번호 3)의 D10(예를 들어, D10A), N580(예를 들어, N580A) 또는 두 위치 모두에 해당하는 위치(들)에서의 돌연변이를 포함한다. 특정 실시형태에서, dCas9는 dSaCas9의 아미노산 서열(D10A 및 N580A)(서열번호 13)을 포함한다.

[0077] Cas9를 불활성화하는 추가적으로 적합한 돌연변이는 본 개시내용 및 이 분야의 지식을 기반으로 이 분야의 기술자들에게 명확해질 것이며, 본 개시내용의 범위 내에 있다. 이러한 돌연변이에는 SpCas9에서 D839A, N863A 및/또는 K603R이 포함될 수 있으나 이로 제한되지 않는다. 본 개시내용은 본 명세서에 기술된 임의의 Cas9의 뉴클레아제 활성을 감소시키거나 폐지하는 임의의 돌연변이(예를 들어, 본 명세서에 기술된 Cas9 돌연변이 중 임의의 것에 해당하는 돌연변이)를 고려한다.

[0078] dCpf1 단백질 도메인은 야생형 Cpf1에 비해 뉴클레아제 활성을 감소시키거나 폐지하는 하나, 둘 또는 이를 초과하는 돌연변이를 포함할 수 있다. Cpf1 단백질은 Cas9의 RuvC 도메인과 유사한 RuvC-유사 엔도뉴클레아제(endonuclease) 도메인을 갖지만, HNH 엔도뉴클레아제 도메인은 갖지 않으며, Cpf1의 N-말단은 Cas9의 알파-나선 인식엽(alpha-helical recognition lobe)을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, dCpf1은 프란시셀라 노비시다 Cpf1 단백질의 서열(FnCpf1; 서열번호 4)의 넘버링으로서 D917A, E1006A 또는 D1255A 위치에 해당하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 실시형태에서, dCpf1 단백질은 D917A, E1006A, D1255A, D917A/E1006A, D917A/D1255A, E1006A/D1255A 또는 D917A/E1006A/D1255A에 해당하는 돌연변이 또는 본 명세서에 기술된 Cpf1 아미노산 서열 중 임의의 것에 해당하는 돌연변이(들)을 포함한다. 일부 실시형태에서, dCpf1은 D917A 돌연변이를 포함한다. 특정 실시형태에서, dCpf1은 dFnCpf1의 아미노산 서열(서열번호 14)을 포함한다.

[0079] 본 명세서에서 고려되는 추가적인 뉴클레아제 불활성화 CRISPR-관련 단백질 도메인에는 예를 들어 dNmeCas9(예를 들어, 서열번호 15), dCjCas9(예를 들어, 서열번호 16), dSt1Cas9(예를 들어, 서열번호 17), dSt3Cas9(예를 들어, 서열번호 18), dLbCpf1(예를 들어, 서열번호 19), dAsCpf1(예를 들어, 서열번호 20), denAsCpf1(예를 들어, 서열번호 21), dHFAsCpf1(예를 들어, 서열번호 22), dRVRAsCpf1(예를 들어, 서열번호 23), dRRAsCpf1(예를 들어, 서열번호 24), dCasX(예를 들어, 서열번호 25) 및 dCasPhi(예를 들어, 서열번호 26)로부터의 것이 포함된다.

[0080] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 Cas9 도메인은, 예를 들어 Cas9 도메인과 DNA의 당-인산 백본 사이의 정전기적 상호 작용을 감소시켜 증가된 표적 결합 특이성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 고충실

도(high fidelity) Cas9 도메인일 수 있다. 특정 실시형태에서, 고충실도 Cas9 도메인은 본 명세서에 기술된 바와 같은 뉴클레아제 불활성일 수 있다.

[0081] 본 명세서에 기술된 CRISPR-관련 단백질 도메인은 표적 유전자의 프로토스페이서 인접 모티프(protospacer adjacent motif: PAM) 서열을 인식할 수 있다. "PAM" 서열은 전형적으로 CRISPR-관련 단백질 도메인에 의해 표적화된 서열 바로 다음의 2 내지 6bp DNA 서열이다. PAM 서열은 CRISPR 단백질 결합 및 절단을 위해 필요하지만 표적 서열의 일부는 아니다. CRISPR-관련 단백질 도메인은 자연 발생 또는 표준이 되는 PAM 서열을 인식할 수 있거나 변형된 PAM 특이성을 가질 수 있다. 비-표준 PAM 서열에 결합하는 CRISPR-관련 단백질 도메인은 이 분야에 기술되어 있다. 예를 들어, 비-표준 PAM 서열에 결합하는 Cas9 도메인은 문헌[Kleinstiver et al., *Nature* (2015) 523(7561):481-5] 및 [Kleinstiver et al., *Nat Biotechnol.* (2015) 33:1293-8]에 기술되어 있다. 이러한 Cas9 도메인에는 예를 들어 "VRER" SpCas9, "EQR" SpCas9, "VQR" SpCas9, "SpG Cas9," "SpRYCas9" 및 "KKH" SaCas9로부터의 것이 포함될 수 있다. 이들 Cas9 도메인의 뉴클레아제 불활성화 형태, 예를 들어 뉴클레아제 불활성화 VRER SpCas9(예를 들어, 서열번호 27), 뉴클레아제 불활성화 EQR SpCas9(예를 들어, 서열번호 28), 뉴클레아제 불활성화 VQR SpCas9(예를 들어, 서열번호 29), 뉴클레아제 불활성화 SpG Cas9(예를 들어, 서열번호 30), 뉴클레아제 불활성화 SpRY Cas9(예를 들어, 서열번호 31) 및 뉴클레아제 불활성화 KKH SaCas9(예를 들어, 서열번호 32) 또한 고려된다. 또 다른 예시는 5'-YG-3'(여기서 "Y"는 피리미딘임)를 인식하도록 조작된 프란시셀라 노비시다의 Cas9이다.

[0082] 뉴클레아제 불활성화 변이체 및 서열을 포함하는 추가적으로 적합한 CRISPR-관련 단백질, 병렬상동체 및 변이체는 본 개시내용을 기반으로 이 분야의 기술자에게 명확해질 것이다.

[0083] 본 명세서의 CRISPR-관련 단백질 도메인과 결합하여 사용할 수 있는 가이드 RNA는 아래 섹션 II에서 추가로 기술된다.

[0084] **B. 징크 핑거 단백질 도메인**

[0085] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 DNA-결합 도메인은 징크 핑거 단백질(ZFP) 도메인(본 명세서에서 "ZF 도메인"이라고도 함)을 포함한다. ZFP는 적어도 하나의 징크 핑거를 갖는 단백질이며, 서열-특이적 방식으로 DNA에 결합한다. "징크 핑거"(ZF) 또는 "징크 핑거 모티프"(ZF 모티프)는 아연 이온에 의해 안정화되는 베타-베타-알파(ββα)-단백질 폴드를 포함하는 폴리펩타이드 도메인을 의미한다. ZF는 2 내지 4개 염기쌍, 전형적으로 3 또는 4개 염기쌍(연속 또는 비연속)의 뉴클레오타이드에 결합한다. 각각의 ZF는 전형적으로 대략적으로 30개의 아미노산을 포함한다. ZFP 도메인은 여러 ZF를 함유하여 이들의 표적 핵산 서열과의 일렬(tandem) 접촉을 만들 수 있다. ZF의 일렬 배열은 원하는 핵산 표적에 결합하는 인공 ZFP를 생성하기 위해 조작될 수 있다. ZFP는 3중(또는 4중) 뉴클레오타이드 서열 및 개별 ZF 아미노산 서열을 포함하는 데이터베이스를 사용하여 합리적으로 설계할 수 있으며, 여기서 각각의 3중 또는 4중 뉴클레오타이드 서열은 특정 3중 또는 4중 서열에 결합하는 ZF의 하나 이상의 아미노산 서열과 연관된다. 예를 들어, 미국 특허 제6,453,242호, 제6,534,261호 및 제8,772,453호를 참고할 수 있다.

[0086] ZFP는 진핵 세포에 널리 존재하며, 예를 들어 C2H2류, CCHC류, PHD류 또는 RING류에 속할 수 있다. 이들 단백질의 한 류(C2H2류)를 특징짓는 예시적인 모티프는 $-Cys-(X)_{2-4}-Cys-(X)_{12}-His-(X)_{3-5}-His-$(서열번호 657)이며, 여기서 X는 임의의 독립적으로 선택된 아미노산이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 ZFP 도메인은 각각 3개 이상의 연속 뉴클레오타이드와 접촉하는 연속적인 C2H2-ZF를 포함하는 ZF 배열을 포함할 수 있다.

[0087] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 ZFP 도메인은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 이를 초과하는 ZF를 포함할 수 있다. ZFP 도메인은 2개의 핑거 또는 3개의 핑거 단위체, 예를 들어 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 또는 이를 초과하는 단위체의 배열을 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 단위체는 표적 서열의 하위 부위(subsite)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 적어도 3개의 ZF를 포함하는 ZFP 도메인은 9개 또는 10개 뉴클레오타이드의 표적 DNA 서열을 인식한다. 일부 실시형태에서, 적어도 4개의 ZF를 포함하는 ZFP 도메인은 12개 내지 14개 뉴클레오타이드의 표적 DNA 서열을 인식한다. 일부 실시형태에서, 적어도 6개의 ZF를 포함하는 ZFP 도메인은 18 내지 21개 뉴클레오타이드의 표적 DNA 서열을 인식한다.

[0088] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 ZFP 도메인의 ZF는 펩타이드 링커를 통해 연결된다. 펩타이드 링커는 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 이를 초과하는 아미노산의 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 5개 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 7 내지 17개의 아미노산을 포함한다. 링커는 유연성 또는 강직성일 수 있다.

[0089] 일부 실시형태에서 징크 핑거 배열은 다음의 서열을 가질 수 있다:

SRPGERPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXT
H[링커]FQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXXXHX
XTH[링커]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXX
XHXXTHLRGS (서열번호 650),

[0090]

[0091] 또는 이 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열로서, 여기서 "XXXXXXX"는 징크 핑거에 DNA-결합 특이성을 부여하는 ZF 인식 나선의 아미노산 서열을 나타내며; 각각의 X는 독립적으로 선택될 수 있다. 상기 서열에서, 이탤릭체로 표시된 "*XX*"는 TR, LR 또는 LK일 수 있으며, "[링커]"는 링커 서열을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 링커 서열은 TGSQKP(서열번호 651)이며; 이 링커는 ZF에 의해 표적화되는 하위-부위가 인접한 경우에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커 서열은 TGGGGSQKP(서열번호 652)이며; 이 링커는 징크 핑거에 의해 표적화된 하위-부위 사이에 염기가 존재하는 경우에 사용될 수 있다. 표시된 2개의 링커는 같거나 다를 수 있다.

[0092] 본 명세서의 ZFP 도메인은 서로 직접 인접해 있거나(예를 들어, 짧은(표준) 링커 서열에 의해 분리된), 더 길고 유연하거나 구조화된 폴리펩타이드 서열에 의해 분리된 둘 이상의 인접한 ZF의 배열을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 직접 인접한 핑거는 인접해 있는 핵산 서열에, 즉 인접한 트라이뉴클레오타이드/삼중체에 결합한다. 일부 실시형태에서, 인접한 핑거는 서로의 각 표적 삼중체 사이에 교차-결합하며, 이는 표적 서열의 인식을 강화하거나 향상시키는데 도움이 될 수 있고, 중첩하는 서열의 결합으로 이어질 수 있다. 일부 실시형태에서, ZFP 도메인 내에서 멀리 떨어져 있는 ZF는 비-인접 뉴클레오타이드 서열을 인식(또는 이 서열에 결합)할 수 있다.

[0093] 본 명세서의 예시적인 ZFP 도메인의 ZF DNA-인식 나선의 아미노산 서열 및 이들의 *PCSK9* 표적 서열은 아래 표 1에 나타나 있으며, 여기서 괄호 안의 숫자는 서열번호를 나타낸다:

표 1

PCSK9 를 표적으로 하는 예시적인 ZFP 도메인의 ZF 서열

ZF 번호	DNA 표적	F1	F2	F3	F4	F5	F6
ZF001	CCGGCAGAACT TGGAGTC (700)	DHSSLKR (748)	QSPHLQR (749)	YKHVLVN (750)	QMSNLDR (751)	QAETLKR (752)	RNYDLGI (753)
ZF002	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (701)	QSTTLKR (754)	QAHGLTA (755)	DAANLRR (756)	RRDNLLR (757)	RNTHLAR (758)	EAHHLSR (759)
ZF003	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (702)	QSTTLKR (760)	GAHGLAG (761)	DQTNLRR (762)	RQDNLQR (763)	KGDHLRR (764)	EAHHLSR (765)
ZF004	GATGGGGCTCT GGTGGCG (703)	RTDTLAR (766)	RKTALNR (767)	RNESLKV (768)	VKNTLTR (769)	RREHLVR (770)	ISHNLAR (771)
ZF005	GATGGGGCTCT GGTGGCG (704)	RRLTLDR (772)	RRDLLHN (773)	RNESLKV (774)	VGASLKR (775)	RREHLVR (776)	LEHNLGR (777)
ZF006	GATGGGGCTCT GGTGGCG (705)	RNHTLQR (778)	RREVLEN (779)	RHESLIV (780)	VGASLKR (781)	KKDHLHR (782)	LMHNLTR (783)
ZF007	GCAGGAGGATG AAAAGGG (706)	KRERLER (784)	QKGNLVV (785)	QKTHLAV (786)	QGGHLKR (787)	QRPHLTN (788)	QAATLQR (789)
ZF008	GGAGCCGCTGC TGCAACG (707)	RSQTLAQ (790)	QSTTLKR (791)	LRDSLKR (792)	LGHTLNR (793)	DPSVLTR (794)	QNSHLRR (795)
ZF009	GACTGTGCAGG AGCTGAA (708)	QRGNLAR (796)	VSNTLTR (797)	QRPHLTN (798)	QAATLQR (799)	RRQHLEL (800)	DRGNLTR (801)
ZF010	GGGGAGGACTG TGCAGGA (709)	QSAHLKR (802)	QDVSLVR (803)	RKQHLQL (804)	DRGNLTR (805)	RDDNLQR (806)	RMEHLPR (807)
ZF011	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (710)	QSTTLKR (808)	QPHGLGA (809)	LVENLRR (810)	RVENLHR (811)	RREHLVR (812)	LSQGLAR (813)
ZF012	GGTGGGGAGGA CTGTGCA (711)	QSTTLKR (814)	QAHGLTA (815)	DGSNLAR (816)	RRDNLLR (817)	RREHLVR (818)	VDHHLRR (819)
ZF013	TGCGGTGGGGA GGACTGT (712)	RKQHLQL (820)	DRGNLTR (821)	RPDNLVR (822)	RIDKLGG (823)	EAHHLSR (824)	QGRSLRA (825)
ZF014	GTGGAAGGTGG CTGTGGT (713)	EAHHLSR (826)	QPHGLRA (827)	LKEHLTR (828)	MGHHLKR (829)	QRGNLLR (830)	RPDALPR (831)
ZF015	GCGGTGGAAGG TGGCTGT (714)	RRQHLQY (832)	LKEHLTR (833)	SKQKLQV (834)	QQTNLTR (835)	RREVLEN (836)	RPDGLAR (837)
ZF016	GCGGTGGAAGG TGGCTGT (715)	RRQHLTL (838)	DNSHLQR (839)	LPHHLQR (840)	QSNNLTR (841)	RNFILQR (842)	RKDDLKR (843)
ZF017	GCGGCGGGGGA GGACGGG (716)	RQEHLVR (844)	EGGNLMR (845)	RPDNLVR (846)	RIDKLGG (847)	RRDDLTR (848)	RKDLLHR (849)
ZF018	GCGGCGGGGGA GGACGGG (717)	RREHLVR (850)	DMGNLGR (851)	RDDNLQR (852)	RMEHLPR (853)	RKEDLAR (854)	RLDMLAR (855)

[0094]

[0095]

ZF 번호	DNA 표적	F1	F2	F3	F4	F5	F6
ZF019	TAGGGATGGGA GGCCGGG (718)	RREHLVR (856)	EHRGLKR (857)	RGDNLGR (858)	RSDHLSL (859)	QQAHLVR (860)	RDDNLRT (861)
ZF020	GGCGCCGCCGG CGTGGAC (719)	DDANLRR (862)	RREVLEN (863)	LKEHLTR (864)	DPSNLRR (865)	DSSVLRR (866)	ENSKLNR (867)
ZF021	GGCGCCGCCGG CGTGGAC (720)	DRANLRR (868)	RPDALSR (869)	LKEHLTR (870)	DPSNLRR (871)	DSSVLRR (872)	ENSKLNR (873)
ZF022	GTCGTTGCAGC AGCGGCT (721)	LSQTLKR (874)	RTDTLAR (875)	QMETLKR (876)	QGGTLRR (877)	HKSSLTR (878)	DRTPLQR (879)
ZF023	GATGGGGCTCT GGTGGCG (722)	RTDTLAR (880)	RKTALNR (881)	RNESLKV (882)	VKNTLTR (883)	RREHLVR (884)	LTHNLRR (885)
ZF024	TCGGTGGGCAG CGAGGAG (723)	RLDNLDR (886)	RADNLRR (887)	SHWKLHT (888)	EKGHLNR (889)	RREVLEN (890)	RADGLQL (891)
ZF025	GGGGAGGACTG TGCAGGA (724)	QSPHLKR (892)	QSTSLQR (893)	RKQHLTL (894)	DRGNLTR (895)	RPHNLLR (896)	RREHLVR (897)
ZF026	GGGGAGGACTG TGCAGGA (725)	QQAHLVR (898)	QAETLKR (899)	RKQHLTL (900)	DRGNLTR (901)	RNTNLTR (902)	RREHLVR (903)
ZF027	GCGGCGGGGGA GGACGGG (726)	RREHLVR (904)	DPSNLQR (905)	RNTNLTR (906)	RREHLVR (907)	RTDTLAR (908)	RVDDLGR (909)
ZF028	GAGGAGTGAGC CAGGCAGT (727)	QSHSLKS (910)	ESGHLKR (911)	DLSTLRR (912)	QNEHLKV (913)	RPENLNR (914)	RRDNLNR (915)
ZF029	GGTGTGGGTGC TTGACGCC (728)	ERRGLDR (916)	DRGNLTR (917)	LSQTLNR (918)	IKHHLGR (919)	RNFILQR (920)	ERHQLVR (921)
ZF030	TCTGAGCCTGG AGGAGTGA (729)	QREHLVT (922)	RIDNLGR (923)	RMSNLVR (924)	RNESLKV (925)	RADNLGR (926)	ARNTLKG (927)
ZF031	GAGGAGTGAGC CAGGCAGT (730)	QSHSLKS (928)	EKSHLTR (929)	DSPTLRR (930)	QKVHLQV (931)	RAENLAR (932)	RRDNLLR (933)
ZF032	GAGGGCCAGGG GAGAGGTT (731)	HKSSLTR (934)	RPDNLPR (935)	QGTHLRN (936)	RTHHLIT (937)	TPSKLDR (938)	RQDNLGR (939)
ZF033	GCAGGAGGACG AGGACGGC (732)	ERAKLIR (940)	DPSNLRR (941)	RQDNLGR (942)	DQGNLGR (943)	QSAHLKR (944)	QDVSLVR (945)
ZF034	GCAGGAGGACG AGGACGGC (733)	TPSKLDR (946)	LAENLRR (947)	RQDNLGR (948)	DGGNLGR (949)	QSPHLKR (950)	QSTSLQR (951)
ZF035	GCAGGAGGACG AGGACGGC (734)	TPSKLDR (952)	DSSNLRR (953)	RQDNLGR (954)	EGGNLMR (955)	QQAHLVR (956)	QAETLKR (957)
ZF036	TGGGGAGGACT GTGCAGGA (735)	QRPHLTN (958)	QAATLQR (959)	RKECLVV (960)	QNPHLLR (961)	QSAHLKR (962)	RSDHLSL (963)
ZF037	GTTGCAGGCGG GCGCCGCC (736)	DPSVLTR (964)	EHRGLKR (965)	VPSKLKR (966)	RDDTLVR (967)	QKETLNR (968)	VRSSLRR (969)

ZF 번호	DNA 표적	F1	F2	F3	F4	F5	F6
ZF038	GTTGCAGGCGG GCGCCGCC (737)	DPSVLTR (970)	EHRGLKR (971)	KTDHLAR (972)	DKAHLVR (973)	QKETLNR (974)	VRSSLRR (975)
ZF039	GCTGTTTGGGG AGGGCGAG (738)	RADNLGR (976)	KQVTLRN (977)	KHSNLTR (978)	RREHLVR (979)	VKSSLTR (980)	VSNSLNR (981)
ZF040	GCTGTTTGGGG AGGGCGAG (739)	RDDNLQR (982)	KNVTLTN (983)	QSAHLKR (984)	RSDHLSL (985)	VKSSLTR (986)	VSNSLNR (987)
ZF041	GCAGAGGCCGG AGGGGGTC (740)	DPSVLKR (988)	RTEHLAR (989)	QSPHLKR (990)	DQTTLRR (991)	KHSNLTR (992)	QMETLKR (993)
ZF042	TGGGGAGGGCG AGGCCGAA (741)	QNQNLAR (994)	DKSVLAR (995)	RDDNLQR (996)	KNVTLTN (997)	QSAHLKR (998)	RSDHLSL (999)
ZF043	GCGGGTGTAGG GATGGGAG (742)	KHSNLTR (1000)	RREHLTI (1001)	KKDHLHR (1002)	QTTTLKR (1003)	EEHHLTR (1004)	REDVLGR (1005)
ZF044	GCGGGTGTAGG GATGGGAG (743)	KHSNLTR (1006)	RREHLTI (1007)	KKDHLHR (1008)	QTTTLKR (1009)	EAHHLSR (1010)	RTDDLGR (1011)
ZF045	GGAGCTGGGAG CCGCTGCT (744)	LRQTLAR (1012)	VAHSLKR (1013)	DRSVLVR (1014)	QNSHLRR (1015)	VKHSLQR (1016)	QTTHLSR (1017)
ZF046	GCAAGGCGGCG GGGGAGGA (745)	QSAHLKR (1018)	QMSHLKR (1019)	RGNHLRR (1020)	LKEHLTR (1021)	RNEHLKV (1022)	QSTTLKR (1023)
ZF047	GCTGTTTGGGG AGGGCGAGG (746)	RKPHLDN (1024)	RPDVLMR (1025)	RDDNLQR (1026)	RMEHLPR (1027)	HQSSLTR (1028)	VSNSLAR (1029)
ZF048	GCTGTTTGGGG AGGGCGAGG (747)	RNIHLQT (1030)	RKDTLAR (1031)	RADNLGR (1032)	RMEHLPR (1033)	HQSSLTR (1034)	VSNSLAR (1035)

[0096]

[0097] 일부 실시형태에서, 본 후성적 편집 인자의 ZFP 도메인은 서열번호 700 내지 747 중 어느 하나로부터 선택된 표적 서열에 결합한다. 추가 실시형태에서, ZFP 도메인은 표 1에 나타낸 바와 같은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나의 F1 내지 F6 아미노산 서열을, 순서대로, 포함한다. F1 내지 F6 아미노산 서열은 서열번호 650의 ZF 프레임워크 서열 내에 또는 이 분야에 알려진 임의의 다른 ZF 프레임워크 내에 배치될 수 있다.

[0098] C. TALE

[0099] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 DNA-결합 도메인은 전사 활성 인자 유사 효과 인자(TALE) 도메인을 포함한다. TALE의 DNA-결합 도메인은, 특정 뉴클레오타이드의 인식에 중심적인 12번 및 13번 위치에 반복 가변 이중-잔기(repeat variable di-residue: RVD)가 있는, 약 33 내지 34개 아미노산의 고도로 보존된 서열을 포함한다. TALE은 실제로 임의의 원하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다. TALE을 프로그래밍하는 방법이 이 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 이러한 방법이 문헌[Carroll et al., *Genet Soc Amer.* (2011) 188(4):773-82]; [Miller et al., *Nat Biotechnol.* (2007) 25(7):778-85]; [Christian et al., *Genetics* (2008) 186(2):757-61]; [Li et al., *Nucl Acids Res.* (2010) 39(1):359-72]; 및 [Moscou et al., *Science* (2009) 326(5959):1501]에 기술되어 있다.

[0100] D. 기타 DNA-결합 도메인

[0101] 다른 DNA-결합 도메인이 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자를 위해 고려된다. 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 아르고노트(argonaute) 단백질 도메인, 예를 들어 나트로노박테리움 그레고리이(*Natronobacterium gregoryi*)로부터의 도메인(NgAgo)을 포함한다. NgAgo는 5' 인산화 ssDNA(gDNA)에 의해 표적 부위로 가이드되는 ssDNA-가이드 엔도뉴클레아제로서, 여기서 이중-가닥 절단을 생성한다. Cas9와 대조적으로, NgAgo-gDNA 시스템은 프로토스페이서-인접 모티프(PAM)를 필요로 하지 않는다. 따라서, 뉴클레아제 불활성화 NgAgo(dNgAgo)를 사용하는 것은 표적이 될 수 있는 염기를 크게 확장할 수 있다. NgAgo의 특성화 및 사용은 예를 들어 문헌[Gao et al., *Nat Biotechnol.* (2016) 34(7):768-73]; [Swarts et al., *Nature* (2014) 507(7491):258-61]; 및 [Swarts et al., *Nucl Acids Res.* (2015) 43(10):5120-9]에 기술되어 있다.

[0102] 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 불활성화된 뉴클레아제, 예를 들어 불활성화된 메가뉴클레아제를 포함한다. DNA-결합 도메인의 추가적인 비-제한적 예시에는 테트라사이클린-제어 억제 인자(tetR) DNA-결합 도메인, 류신 지퍼(leucine zipper), 헬릭스-루프-헬릭스(helix-loop-helix: HLH) 도메인, 헬릭스-턴-헬릭스(helix-turn-helix) 도메인, 베타-시트(β-sheet) 모티프, 스테로이드 수용체 모티프, bZIP 도메인 호메오도메인

(homeodomain) 및 AT-후크(AT-hook)가 포함된다.

[0103] **II. 가이드 폴리뉴클레오타이드**

[0104] 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인을 포함하는 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 또한 DNA-결합 도메인과 복합체를 형성할 수 있는 가이드 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 가이드 폴리뉴클레오타이드는 RNA, DNA 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인이 CRISPR-관련 단백질 도메인인 경우, 가이드 폴리뉴클레오타이드는 가이드 RNA(gRNA)일 수 있다. "가이드 RNA" 또는 "gRNA"는 표적 서열에 혼성화하고 표적 서열에 대한 CRISPR-Cas 복합체의 결합을 지시할 수 있는 핵산을 의미한다. 부위-특이적 DNA 표적화(예를 들어, 게놈을 변경하기 위함)를 위해 프로그래밍 가능한 DNA-결합 단백질(예를 들어, CRISPR-관련 단백질 도메인)과 함께 가이드 폴리뉴클레오타이드 서열을 사용하는 방법이 이 분야에 알려져 있다.

[0105] 가이드 폴리뉴클레오타이드 서열(예를 들어, gRNA 서열)은 다음의 2개의 부분을 포함할 수 있다: 1) 표적 핵산 서열("표적 서열"(target sequence))에, 예를 들어 게놈의 표적 부위에 포함된 핵산 서열에 상보적인 "표적화 서열"(targeting sequence)을 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 및 2) 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인(예를 들어, CRISPR-Cas 단백질 도메인)에 결합하는 뉴클레오타이드 서열. 1)의 뉴클레오타이드 서열은 게놈의 핵산 서열, 예를 들어 게놈의 표적 부위에 포함된 핵산 서열에 100% 상보적인 표적화 서열을 포함할 수 있으며, 이에 따라 표적 핵산 서열에 혼성화할 수 있다. 1)의 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어, crispr RNA 또는 crRNA를 의미할 수 있다. 2)의 뉴클레오타이드 서열은 가이드 핵산, 예를 들어 tracrRNA의 스캐폴드 서열 또는 가이드 핵산의 활성화 영역을 의미할 수 있으며, 스템-루프(stem-loop) 구조를 포함할 수 있다. 위에 기술된 바와 같은 1) 및 2) 부분은 융합되어 하나의 단일 가이드(예를 들어, 단일 가이드 RNA 또는 sgRNA)를 형성할 수 있거나, 2개의 분리된 핵산 분자일 수 있다. 일부 실시형태에서, 가이드 폴리뉴클레오타이드는 링커에 의해 연결된 1) 및 2) 부분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 가이드 폴리뉴클레오타이드는 비-핵산 링커, 예를 들어 펩타이드 링커 또는 화학적 링커에 의해 연결된 1) 및 2) 부분을 포함한다.

[0106] 본 명세서에 기술된 바와 같은 가이드 폴리뉴클레오타이드의 2번 부분(스캐폴드 서열)은 예를 들어 문헌[Jinek et al., *Science* (2012) 337:816-21]; 미국 특허 공개 제2016/0208288호; 또는 미국 특허 공개 제2016/0200779호에 기술된 바와 같은 것일 수 있다. 2) 부분의 변이체 또한 본 개시내용에 의해 고려된다. 예를 들어, gRNA 스캐폴드(tracrRNA) 서열의 테트라루프 및 스템 루프는 특정 단백질 도메인에 의해 결합될 수 있는 RNA 압타머(aptamer)가 포함되도록 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 gRNA는 단백질-상호 작용 RNA 압타머에 융합된 억제성 또는 활성화 도메인의 모집을 촉진하는데 사용될 수 있다.

[0107] 본 명세서에 제공된 바와 같은 gRNA는 전형적으로 표적화 도메인 및 결합 도메인을 포함한다. 표적화 도메인("표적화 서열"(targeting sequence)이라고도 함)은 표적 부위에, 예를 들어 세포 내 게놈의 핵산 분자에 결합하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 표적 부위는 PAM 서열뿐만 아니라, PAM 서열과 같은 가닥에 위치하고 PAM 서열에 직접 인접한, 표적 서열을 포함하는 이중-가닥 DNA 서열일 수 있다. gRNA의 표적화 도메인은 표적 서열에 상응하는 RNA 서열을 포함할 수 있으며, 즉 표적 도메인의 서열을 닮고, 때로는 하나 이상의 불일치가 있지만, 전형적으로 DNA 서열 대신 RNA 서열을 포함한다. 따라서 gRNA의 표적화 도메인은 표적 서열에 상보적인 이중-가닥 표적 부위의 서열과(완전 또는 부분 상보성으로) 염기쌍을 이룰 수 있으며, 따라서 PAM 서열을 포함하는 가닥에 상보적인 가닥과 염기쌍을 이룰 수 있다. gRNA의 표적화 도메인은 전형적으로 PAM 서열을 닮은 서열을 포함하지 않음을 이해할 것이다. 또한 PAM의 위치는, 적용된 뉴클레아제에 따라, 표적 서열의 5' 또는 3'일 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, PAM은 Cas9 뉴클레아제의 경우 전형적으로 표적 서열의 3'이며, Cas12a 뉴클레아제의 경우 표적 서열의 5'이다. PAM의 위치 및 표적 부위에 결합하는 gRNA의 메커니즘의 예시는 예를 들어, 본 명세서에 참조에 의해 원용되는, 문헌[Vanegas et al., *Fungal Biol Biotechnol.* (2019) 6:6]의 도 1을 참고할 수 있다. RNA-가이드 뉴클레아제를 표적 부위로 표적화하는 gRNA의 메커니즘의 추가적인 예시 및 설명은, 각각 참조에 의해 본 명세서에 원용되는, 문헌[Fu et al., *Nat Biotechnol* (2014) 32(3):279-84] 및 [Sternberg et al., *Nature* (2014) 507(7490):62-7]을 참고할 수 있다.

[0108] 일부 실시형태에서, 표적화 도메인 서열은 17 내지 30개의 뉴클레오타이드를 포함하며 표적 서열과 완전하게(즉, 어떠한 불일치 뉴클레오타이드도 없이) 일치한다. 그러나, 일부 실시형태에서, 표적화 도메인 서열은 하나 이상의, 그러나 전형적으로 4개를 초과하지 않는, 불일치, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 불일치를 포함할 수 있다. 표적화 도메인은 RNA 분자인 gRNA의 일부이므로, 전형적으로 리보뉴클레오타이드를 포함할 것이며, DNA 표적화 도메인은 데옥시리보뉴클레오타이드를 포함할 것이다.

[0109] 22개의 뉴클레오타이드 표적 도메인 및 NGG PAM 서열을 포함하는 Cas9 표적 부위, 뿐만 아니라 표적 서열과 완전하게 일치하는(그리고 이에 따라 표적 서열 및 PAM을 포함하는 가닥에 상보적인 DNA 가닥과 완전하게 상보적으로 염기쌍을 이루는) 표적화 도메인을 포함하는 gRNA의 모범적인 예시가 아래에 제공된다:

```
[             표적 도메인            (DNA)          ][ PAM  ]
5'-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-G-G-3' (DNA)
3'-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-C-C-5' (DNA)
   | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
5'-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-[ gRNA 스캐폴드 ]-3' (RNA)
[          표적화 도메인           ( RNA)          ][     결합 도메인     ]
```

[0110]

[0111] 22개의 뉴클레오타이드 표적 도메인 및 TTN PAM 서열을 포함하는 Cas12a 표적 부위, 뿐만 아니라 표적 서열과 완전하게 일치하는(그리고 이에 따라 표적 서열 및 PAM을 포함하는 가닥에 상보적인 DNA 가닥과 완전하게 상보적으로 염기쌍을 이루는) 표적화 도메인을 포함하는 gRNA의 모범적인 예시가 아래에 제공된다:

```
          [  PAM  ][          표적 도메인          ( DNA)            ]
          5'-T-T-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-3' (DNA)
          3'-A-A-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-5' (DNA)
                   | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
5'-[gRNA 스캐폴드 ]-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-3' (RNA)
[    결합 도메인    ][          표적화 도메인           ( RNA)          ]
```

[0112]

[0113] 이론에 얽매이기를 원하지 않지만, 적어도 일부 실시형태에서, 표적화 도메인과 표적 서열의 길이 및 상보성이 gRNA/Cas9 분자 복합체와 표적 핵산의 상호 작용의 특이성에 기여하는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 gRNA의 표적화 도메인은 5 내지 50개 뉴클레오타이드의 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 15 내지 25개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 18 내지 22개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 19 내지 21개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 15개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 16개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 17개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 18개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 19개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 20개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 21개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 22개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 24개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 25개 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, 표적화 도메인은 본 명세서에 제공된 gRNA의 표적화 도메인 또는 이의 일부와, 불일치 없이, 완전하게 일치한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 gRNA의 표적화 도메인은 본 명세서에 제공된 표적 서열에 비해 1개의 불일치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 표적 서열에 비해 2개의 불일치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 도메인은 표적 서열에 비해 3개의 불일치를 포함한다.

[0114] gRNA를 설계, 선택 및 확인하는 방법은 본 명세서에 기술되어 있으며 이 분야에 알려져 있다. 표적 DNA 서열에 상응하는 gRNA를 최적화하기 위해, 예를 들어 게놈에 걸쳐 총 오프-타겟 활성을 최소화하기 위해, 소프트웨어 도구를 사용할 수 있다. 예를 들어, DNA 서열 검색 알고리즘을 사용하여 Cas9와 함께 사용하기 위한 gRNA의 crRNA에서 표적 서열을 식별할 수 있다. 예시적인 gRNA 설계 도구에는 문헌[Bae et al., *Bioinformatics* (2014) 30:1473-5]에 기술된 것이 포함된다.

[0115] 본 명세서에 기술된 가이드 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, gRNA)는 다양한 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서 또는 표적화 서열의 길이는 사용되는 후성적 편집 인자 시스템의 CRISPR-관련 단백질 구성 요소에 따라 다르다. 예를 들어, 서로 다른 세균 종 유래의 Cas 단백질은 다양한 최적 표적화 서열 길이를 갖는다. 따라서, 스페이서 서열은 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 50개를 초과하는 뉴클레오타이드 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 10 내지 24, 11 내지 20, 11 내지 16, 18 내지 24, 19 내지 21 또는 20개 뉴클레오타이드 길이를 포함

한다. 일부 실시형태에서, 가이드 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, gRNA)는 15 내지 100개(예를 들어, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50개) 뉴클레오타이드 길이이며 표적 서열에 상보적인 적어도 10개(예를 들어, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50개) 연속 뉴클레오타이드의 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 가이드 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 또는 이를 초과하는 뉴클레오타이드로 잘릴 수 있다.

[0116] 특정 실시형태에서, *PCSK9* 표적 서열의 3' 말단은 PAM 서열(예를 들어, SpCas9인 경우의 NGG와 같은 표준 PAM 서열)에 바로 인접해 있다. 가이드 폴리뉴클레오타이드의 표적화 서열(예를 들어, gRNA의 스페이서 서열)과 표적 서열 사이의 상보성 정도는 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%일 수 있다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열과 표적 서열은 100% 상보적일 수 있다. 다른 실시형태에서, 표적화 서열과 표적 서열은 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 불일치를 함유할 수 있다.

[0117] 가이드 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, gRNA)는 예를 들어 화학적 변경 및 합성적 변형으로 변형될 수 있다. 변형된 gRNA는 예를 들어 인산다이에스터 백본 연결에서 비-연결 인산 산소 중 하나 이상 및/또는 연결 인산 산소 중 하나 이상의 변경 또는 대체, 리보스 당의(예를 들어, 리보스 당의 2' 하이드록실의) 변경, 인산 모이어티의 변경, 자연 발생 핵염기의 변형 또는 대체, 리보스-인산 백본의 변형 또는 대체, 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 및/또는 5' 말단의 변형, 말단 인산기의 대체 또는 모이어티, 캡(cap) 또는 링커의 접합, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0118] 일부 실시형태에서, gRNA의 하나 이상의 리보스기는 변형될 수 있다. 리보스 기에 대한 화학적 변형의 예시에는 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-플로오로(2'-F), 2'-데옥시, 2'-O-(2-메톡시에틸)(2'-MOE), 2'-NH2, 2'-O-알릴, 2'-O-에틸아민, 2'-O-시아노에틸, 2'-O-아세탈에스터 또는 이환식 뉴클레오타이드, 예를 들어 잠금 핵산(locked nucleic acid: LNA), 2'-(5-제약된 에틸(constrained ethyl)(S-cEt)), 제약된 MOE 또는 2'-O,4'-C-아미노메틸렌 브릿지 핵산(aminomethylene bridged nucleic acid)(2',4'-BNANC)이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 2'-O-메틸 변형 및/또는 2'-플루오로 변형은 gRNA 올리고뉴클레오타이드의 결합 친화성 및/또는 뉴클레아제 안정성을 증가시킬 수 있다.

[0119] 일부 실시형태에서, gRNA의 하나 이상의 인산기는 화학적으로 변형될 수 있다. 인산기에 대한 화학적 변형의 예시에는 포스포로티오에이트(PS), 포스포노아세테이트(PACE), 티오포스포노아세테이트(thioPACE), 아미드, 트라이아졸, 포스포네이트 및 포스포트라이에스터 변형이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 가이드 폴리뉴클레오타이드는 5' 말단 및/또는 3' 말단의 또는 이의 가까이에 하나, 둘, 셋 또는 이를 초과하는 PS 연결을 포함할 수 있으며; PS 연결은 연속적이거나 비연속적일 수 있다.

[0120] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 gRNA는 리보뉴클레오타이드 및 데옥시리보뉴클레오타이드의 혼합물 및/또는 하나 이상의 PS 연결을 포함한다.

[0121] 일부 실시형태에서, gRNA의 하나 이상의 핵염기는 화학적으로 변형될 수 있다. 화학적으로 변형된 핵염기의 예시에는 2-티오우리딘(thiouridine), 4-티오우리딘, N6-메틸아데노신, 슈도우리딘(pseudouridine), 2,6-다이아미노퓨린, 이노신, 티미딘, 5-메틸시토신, 5-치환된 피리미딘, 아이소구아닌, 아이소시토신 및 할로겐화 방향족기를 갖는 핵염기가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 화학적 변형은 스페이서 영역, tracrRNA 영역, 스템 루프 또는 이의 임의의 조합에서 만들어질 수 있다.

[0122] 아래 표 2는 인간 *PCSK9*의 후성적 변형을 위한 예시적인 gRNA 표적 서열, 뿐만 아니라 인간 1번 염색체 상의 표적화된 부위의 시작 및 종료 위치의 좌표를 나타낸다(SEQ: 서열번호). 이 표는 또한 *PCSK9* 유전자의 시작 좌표에서 TSS 좌표까지의 거리를 보여준다.

표 2

*PCSK9*를 표적으로 하는 gRNA의 예시적인 표적 서열

gRNA 번호	Chr. 1 가닥	시작	종료	gRNA 표적 서열(DNA, 5'에서 3')	SEQ	TSS 거리
gRNA001	+	55039960	55039979	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	1036	431
gRNA002	+	55039991	55040010	CTGGCCGAAGCACCCGAGCA	1037	462
gRNA003	-	55039529	55039548	TGCGGAAACCTTCTAGGGTG	1038	0
gRNA004	-	55039528	55039547	GCGGAAACCTTCTAGGGTGT	1039	-1
gRNA005	+	55039518	55039537	TCAAGCACCCACACCCTAGA	1040	-11
gRNA006	-	55039514	55039533	GGGTGTGGGTGCTTGACGCC	1041	-15
gRNA007	-	55039513	55039532	GGTGTGGGTGCTTGACGCCT	1042	-16
gRNA008	-	55039512	55039531	GTGTGGGTGCTTGACGCCTG	1043	-17
gRNA009	-	55039610	55039629	ACTGCCTGGCTCACTCCTCC	1044	81
gRNA010	-	55039481	55039500	TCACGCCACCAGAGCCCCAT	1045	-48
gRNA011	+	55039473	55039492	ATCGTCCGATGGGGCTCTGG	1046	-56
gRNA012	+	55039470	55039489	AGGATCGTCCGATGGGGCTC	1047	-59
gRNA013	+	55039464	55039483	TCAGATAGGATCGTCCGATG	1048	-65
gRNA014	+	55039669	55039688	GCGGCTCCCAGCTCCCAGCC	1049	140
gRNA015	-	55039678	55039697	CGGAATCCTGGCTGGGAGCT	1050	149
gRNA016	-	55039679	55039698	GCGGAATCCTGGCTGGGAGC	1051	150
gRNA017	-	55039685	55039704	GGGCGCGCGGAATCCTGGCT	1052	156
gRNA018	-	55039686	55039705	GGGGCGCGCGGAATCCTGGC	1053	157
gRNA019	+	55038610	55038629	TGAGGTCTTTGCAAACAAAG	1054	-919
gRNA020	+	55038654	55038673	CCAGCACCTAGATTCAGAGC	1055	-875
gRNA021	-	55038657	55038676	CCTGCTCTGAATCTAGGTGC	1056	-872
gRNA022	-	55038731	55038750	TCGATACTGGGAAGAAACAA	1057	-798
gRNA023	-	55038743	55038762	CTGGAAGGGCTGTCGATACT	1058	-786
gRNA024	-	55038744	55038763	TCTGGAAGGGCTGTCGATAC	1059	-785
gRNA025	-	55038757	55038776	GAGGCTTGCTCTTTCTGGAA	1060	-772
gRNA026	-	55038758	55038777	TGAGGCTTGCTCTTTCTGGA	1061	-771
gRNA027	-	55038762	55038781	GACATGAGGCTTGCTCTTTC	1062	-767
gRNA028	-	55038776	55038795	TGTACATGTGGCATGACATG	1063	-753
gRNA029	+	55038781	55038800	CATGCCACATGTACAATCTG	1064	-748
gRNA030	+	55038786	55038805	CACATGTACAATCTGAGGCC	1065	-743
gRNA031	-	55038788	55038807	CTGGCCTCAGATTGTACATG	1066	-741
gRNA032	-	55038807	55038826	AAAAGGGGAAAGAGAGCTCC	1067	-722
gRNA033	-	55038822	55038841	CCAGGCAGGAGGATGAAAAG	1068	-707
gRNA034	-	55038823	55038842	ACCAGGCAGGAGGATGAAAA	1069	-706
gRNA035	-	55038824	55038843	TACCAGGCAGGAGGATGAAA	1070	-705
gRNA036	+	55038830	55038849	CCTCCTGCCTGGTACACAAT	1071	-699
gRNA037	-	55038833	55038852	CCTATTGTGTACCAGGCAGG	1072	-696
gRNA038	-	55038836	55038855	ACACCTATTGTGTACCAGGC	1073	-693
gRNA039	+	55038840	55038859	GGTACACAATAGGTGTTTAC	1074	-689
gRNA040	-	55038840	55038859	GTAAACACCTATTGTGTACC	1075	-689
gRNA041	+	55038870	55038889	TCCAGTTGATTTCTTGAACA	1076	-659
gRNA042	-	55038874	55038893	ACCATGTTCAAGAAATCAAC	1077	-655
gRNA043	+	55038881	55038900	TCTTGAACATGGTGTGTAAA	1078	-648
gRNA044	+	55038906	55038925	TCTTTGCAAATTGAATCTTC	1079	-623
gRNA045	-	55038970	55038989	AGTTTGCAAAGACGTCATAT	1080	-559
gRNA046	-	55038998	55039017	GATTTATACTACAAAGATTC	1081	-531
gRNA047	+	55039075	55039094	AGTTGGTAAGGTCAGTGTGC	1082	-454
gRNA048	+	55039076	55039095	GTTGGTAAGGTCAGTGTGCA	1083	-453

[0123]

gRNA 번호	Chr. 1 가닥	시작	종료	gRNA 표적 서열(DNA, 5'에서 3')	SEQ	TSS 거리
gRNA049	+	55039093	55039112	GCAGGGTGCATAAAGGGCAG	1084	-436
gRNA050	+	55039097	55039116	GGTGCATAAAGGGCAGAGGC	1085	-432
gRNA051	+	55039100	55039119	GCATAAAGGGCAGAGGCCGG	1086	-429
gRNA052	+	55039137	55039156	TTTAGAAGGCTGCCAGGTTA	1087	-392
gRNA053	-	55039163	55039182	GCCCACCGAATTCTTTCCAC	1088	-366
gRNA054	+	55039167	55039186	AAAGAATTCGGTGGGCAGCG	1089	-362
gRNA055	-	55039196	55039215	CTTCTGAATCAATCCTACTG	1090	-333
gRNA056	+	55039221	55039240	CTGGTCAGCAGGAGACAAGG	1091	-308
gRNA057	+	55039202	55039221	GATTGATTCAGAAGTCTCAC	1092	-327
gRNA058	+	55039210	55039229	CAGAAGTCTCACTGGTCAGC	1093	-319
gRNA059	+	55039218	55039237	TCACTGGTCAGCAGGAGACA	1094	-311
gRNA060	+	55039228	55039247	GCAGGAGACAAGGTGGACCC	1095	-301
gRNA061	+	55039242	55039261	GGACCCAGGAAACACTGAAA	1096	-287
gRNA062	+	55039245	55039264	CCCAGGAAACACTGAAAAGG	1097	-284
gRNA063	+	55039246	55039265	CCAGGAAACACTGAAAAGGT	1098	-283
gRNA064	+	55039251	55039270	AAACACTGAAAAGGTGGGCC	1099	-278
gRNA065	+	55039281	55039300	TGGAGTCTGGCATCCCACGC	1100	-248
gRNA066	+	55039282	55039301	GGAGTCTGGCATCCCACGCA	1101	-247
gRNA067	+	55039312	55039331	CGGGAGAGGAGGAGCCCCTA	1102	-217
gRNA068	+	55039318	55039337	AGGAGGAGCCCCTAGGGCGC	1103	-211
gRNA069	-	55039329	55039348	AAGGCAGGCCGGCGCCCTAG	1104	-200
gRNA070	-	55039330	55039349	GAAGGCAGGCCGGCGCCCTA	1105	-199
gRNA071	-	55039331	55039350	GGAAGGCAGGCCGGCGCCCT	1106	-198
gRNA072	-	55039340	55039359	AACTGGGCTGGAAGGCAGGC	1107	-189
gRNA073	+	55039340	55039359	GCCTGCCTTCCAGCCCAGTT	1108	-189
gRNA074	-	55039344	55039363	TCCTAACTGGGCTGGAAGGC	1109	-185
gRNA075	+	55039346	55039365	CTTCCAGCCCAGTTAGGATT	1110	-183
gRNA076	+	55039347	55039366	TTCCAGCCCAGTTAGGATTT	1111	-182
gRNA077	-	55039348	55039367	CAAATCCTAACTGGGCTGGA	1112	-181
gRNA078	-	55039352	55039371	CTCCCAAATCCTAACTGGGC	1113	-177
gRNA079	-	55039356	55039375	AAAACTCCCAAATCCTAACT	1114	-173
gRNA080	-	55039357	55039376	AAAAACTCCCAAATCCTAAC	1115	-172
gRNA081	-	55039384	55039403	AGCGTCAGATTACGCGCAGA	1116	-145
gRNA082	-	55039385	55039404	CAGCGTCAGATTACGCGCAG	1117	-144
gRNA083	+	55039387	55039406	GCGCGTAATCTGACGCTGTT	1118	-142
gRNA084	+	55039388	55039407	CGCGTAATCTGACGCTGTTT	1119	-141
gRNA085	+	55039389	55039408	GCGTAATCTGACGCTGTTTG	1120	-140
gRNA086	+	55039392	55039411	TAATCTGACGCTGTTTGGGG	1121	-137
gRNA087	+	55039393	55039412	AATCTGACGCTGTTTGGGGA	1122	-136
gRNA088	+	55039398	55039417	GACGCTGTTTGGGGAGGGCG	1123	-131
gRNA089	+	55039422	55039441	CGAAACCTGATCCTCCAGTC	1124	-107
gRNA090	+	55039423	55039442	GAAACCTGATCCTCCAGTCC	1125	-106
gRNA091	+	55039424	55039443	AAACCTGATCCTCCAGTCCG	1126	-105
gRNA092	-	55039424	55039443	CGGACTGGAGGATCAGGTTT	1127	-105
gRNA093	+	55039425	55039444	AACCTGATCCTCCAGTCCGG	1128	-104
gRNA094	-	55039430	55039449	AACCCCCGGACTGGAGGATC	1129	-99
gRNA095	-	55039436	55039455	TAACGGAACCCCCGGACTGG	1130	-93
gRNA096	-	55039439	55039458	CATTAACGGAACCCCCGGAC	1131	-90
gRNA097	-	55039444	55039463	TTAAACATTAACGGAACCCC	1132	-85
gRNA098	+	55039450	55039469	CCGTTAATGTTTAATCAGAT	1133	-79
gRNA099	-	55039453	55039472	CCTATCTGATTAAACATTAA	1134	-76

[0124]

[0125]

gRNA 번호	Chr. 1 가닥	시작	종료	gRNA 표적 서열(DNA, 5'에서 3')	SEQ	TSS 거리
gRNA100	+	55039462	55039481	AATCAGATAGGATCGTCCGA	1135	-67
gRNA101	+	55039463	55039482	ATCAGATAGGATCGTCCGAT	1136	-66
gRNA102	+	55039493	55039512	TGGCGTGATCTGCGCGCCCC	1137	-36
gRNA103	-	55039534	55039553	GTCGCTGCGGAAACCTTCTA	1138	5
gRNA104	-	55039535	55039554	CGTCGCTGCGGAAACCTTCT	1139	6
gRNA105	+	55039538	55039557	AGGTTTCCGCAGCGACGTCG	1140	9
gRNA106	+	55039547	55039566	CAGCGACGTCGAGGCGCTCA	1141	18
gRNA107	-	55039547	55039566	TGAGCGCCTCGACGTCGCTG	1142	18
gRNA108	+	55039554	55039573	GTCGAGGCGCTCATGGTTGC	1143	25
gRNA109	+	55039557	55039576	GAGGCGCTCATGGTTGCAGG	1144	28
gRNA110	+	55039558	55039577	AGGCGCTCATGGTTGCAGGC	1145	29
gRNA111	+	55039592	55039611	AGTTCAGGGTCTGAGCCTGG	1146	63
gRNA112	+	55039577	55039596	CGGGCGCCGCCGTTCAGTTC	1147	48
gRNA113	+	55039578	55039597	GGGCGCCGCCGTTCAGTTCA	1148	49
gRNA114	-	55039586	55039605	TCAGACCCTGAACTGAACGG	1149	57
gRNA115	-	55039589	55039608	GGCTCAGACCCTGAACTGAA	1150	60
gRNA116	+	55039589	55039608	TTCAGTTCAGGGTCTGAGCC	1151	60
gRNA117	+	55039603	55039622	TGAGCCTGGAGGAGTGAGCC	1152	74
gRNA118	+	55039615	55039634	AGTGAGCCAGGCAGTGAGAC	1153	86
gRNA119	+	55039620	55039639	GCCAGGCAGTGAGACTGGCT	1154	91
gRNA120	+	55039621	55039640	CCAGGCAGTGAGACTGGCTC	1155	92
gRNA121	-	55039624	55039643	CCCGAGCCAGTCTCACTGCC	1156	95
gRNA122	+	55039624	55039643	GGCAGTGAGACTGGCTCGGG	1157	95
gRNA123	+	55039625	55039644	GCAGTGAGACTGGCTCGGGC	1158	96
gRNA124	+	55039629	55039648	TGAGACTGGCTCGGGCGGGC	1159	100
gRNA125	+	55039630	55039649	GAGACTGGCTCGGGCGGGCC	1160	101
gRNA126	+	55039650	55039669	GGGACGCGTCGTTGCAGCAG	1161	121
gRNA127	-	55039651	55039670	GCTGCTGCAACGACGCGTCC	1162	122
gRNA128	-	55039690	55039709	TGAAGGGGCGCGCGGAATCC	1163	161
gRNA129	-	55039698	55039717	AGGGCGCGTGAAGGGGCGCG	1164	169
gRNA130	-	55039705	55039724	CAGGAGCAGGGCGCGTGAAG	1165	176
gRNA131	-	55039706	55039725	TCAGGAGCAGGGCGCGTGAA	1166	177
gRNA132	-	55039707	55039726	TTCAGGAGCAGGGCGCGTGA	1167	178
gRNA133	-	55039717	55039736	GGAGCTGAAGTTCAGGAGCA	1168	188
gRNA134	-	55039718	55039737	AGGAGCTGAAGTTCAGGAGC	1169	189
gRNA135	-	55039724	55039743	CTGTGCAGGAGCTGAAGTTC	1170	195
gRNA136	+	55039738	55039757	GCACAGTCCTCCCCACCGCA	1171	209
gRNA137	-	55039738	55039757	TGCGGTGGGGAGGACTGTGC	1172	209
gRNA138	+	55039745	55039764	CCTCCCCACCGCAAGGCTCA	1173	216
gRNA139	-	55039748	55039767	CCTTGAGCCTTGCGGTGGGG	1174	219
gRNA140	-	55039751	55039770	GCGCCTTGAGCCTTGCGGTG	1175	222
gRNA141	-	55039752	55039771	GGCGCCTTGAGCCTTGCGGT	1176	223
gRNA142	-	55039753	55039772	CGGCGCCTTGAGCCTTGCGG	1177	224
gRNA143	+	55039754	55039773	CGCAAGGCTCAAGGCGCCGC	1178	225
gRNA144	+	55039759	55039778	GGCTCAAGGCGCCGCCGGCG	1179	230
gRNA145	-	55039776	55039795	AGGCCGTGCGCGGTCCACGC	1180	247
gRNA146	+	55039778	55039797	GTGGACCGCGCACGGCCTCT	1181	249
gRNA147	-	55039786	55039805	GGAGACCTAGAGGCCGTGCG	1182	257
gRNA148	+	55039810	55039829	CAGGACAGCAACCTCTCCCC	1183	281
gRNA149	+	55039839	55039858	TGGGCACCGTCAGCTCCAGG	1184	310
gRNA150	+	55039845	55039864	CCGTCAGCTCCAGGCGGTCC	1185	316

[0126]

gRNA 번호	Chr. 1 가닥	시작	종료	gRNA 표적 서열(DNA, 5'에서 3')	SEQ	TSS 거리
gRNA151	-	55039848	55039867	CCAGGACCGCCTGGAGCTGA	1186	319
gRNA152	+	55039848	55039867	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	1187	319
gRNA153	-	55039857	55039876	CAGCGGCCACCAGGACCGCC	1188	328
gRNA154	+	55039895	55039914	CTGCTGCTCCTGGGTCCCGC	1189	366
gRNA155	-	55039906	55039925	CACGGGCGCCCGCGGGACCC	1190	377
gRNA156	+	55039909	55039928	TCCCGCGGGCGCCCGTGCGC	1191	380
gRNA157	+	55039912	55039931	CGCGGGCGCCCGTGCGCAGG	1192	383
gRNA158	-	55039913	55039932	TCCTGCGCACGGGCGCCCGC	1193	384
gRNA159	-	55039914	55039933	CTCCTGCGCACGGGCGCCCG	1194	385
gRNA160	+	55039918	55039937	CGCCCGTGCGCAGGAGGACG	1195	389
gRNA161	+	55039922	55039941	CGTGCGCAGGAGGACGAGGA	1196	393
gRNA162	-	55039923	55039942	GTCCTCGTCCTCCTGCGCAC	1197	394
gRNA163	-	55039924	55039943	CGTCCTCGTCCTCCTGCGCA	1198	395
gRNA164	+	55039933	55039952	GGACGAGGACGGCGACTACG	1199	404
gRNA165	+	55039939	55039958	GGACGGCGACTACGAGGAGC	1200	410
gRNA166	+	55039963	55039982	GCTAGCCTTGCGTTCCGAGG	1201	434
gRNA167	+	55039967	55039986	GCCTTGCGTTCCGAGGAGGA	1202	438
gRNA168	-	55039971	55039990	GCCGTCCTCCTCGGAACGCA	1203	442
gRNA169	+	55039972	55039991	GCGTTCCGAGGAGGACGGCC	1204	443
gRNA170	-	55039980	55039999	TTCGGCCAGGCCGTCCTCCT	1205	451
gRNA171	-	55039993	55040012	CGTGCTCGGGTGCTTCGGCC	1206	464
gRNA172	-	55040006	55040025	GTGGCTGTGGTTCCGTGCTC	1207	477
gRNA173	-	55040007	55040026	GGTGGCTGTGGTTCCGTGCT	1208	478
gRNA174	-	55040019	55040038	GCAGCGGTGGAAGGTGGCTG	1209	490
gRNA175	+	55040023	55040042	CACCTTCCACCGCTGCGCCA	1210	494
gRNA176	-	55040025	55040044	CTTGGCGCAGCGGTGGAAGG	1211	496
gRNA177	-	55040028	55040047	CACCTTGGCGCAGCGGTGGA	1212	499
gRNA178	+	55040028	55040047	TCCACCGCTGCGCCAAGGTG	1213	499
gRNA179	+	55040029	55040048	CCACCGCTGCGCCAAGGTGC	1214	500
gRNA180	-	55040032	55040051	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	1215	503
gRNA181	+	55040070	55040089	GGGCGAACCCGCAGCCGGGA	1216	541
gRNA182	-	55040070	55040089	TCCCGGCTGCGGGTTCGCCC	1217	541
gRNA183	-	55040080	55040099	CACCGCACCGTCCCGGCTGC	1218	551
gRNA184	-	55040081	55040100	GCACCGCACCGTCCCGGCTG	1219	552
gRNA185	-	55040087	55040106	GAAACAGCACCGCACCGTCC	1220	558
gRNA186	+	55040091	55040110	GGTGCGGTGCTGTTTCCTCT	1221	562
gRNA187	+	55040092	55040111	GTGCGGTGCTGTTTCCTCTC	1222	563
gRNA188	-	55040109	55040128	GGGGGAAACTGAGGCCCGAG	1223	580
gRNA189	+	55040119	55040138	AGTTTCCCCCCATGTAAGAG	1224	590
gRNA190	+	55040125	55040144	CCCCCATGTAAGAGAGGAAG	1225	596
gRNA191	-	55040127	55040146	CACTTCCTCTCTTACATGGG	1226	598
gRNA192	-	55040128	55040147	CCACTTCCTCTCTTACATGG	1227	599
gRNA193	+	55040133	55040152	TAAGAGAGGAAGTGGAGTGC	1228	604
gRNA194	+	55040155	55040174	GTCGCCGAGGGCTCTTCGCT	1229	626
gRNA195	-	55040162	55040181	CGTGCCAAGCGAAGAGCCCT	1230	633
gRNA196	+	55040166	55040185	CTCTTCGCTTGGCACGATCT	1231	637
gRNA197	+	55040167	55040186	TCTTCGCTTGGCACGATCTT	1232	638
gRNA198	+	55040168	55040187	CTTCGCTTGGCACGATCTTG	1233	639
gRNA199	+	55040176	55040195	GGCACGATCTTGGGGACTGC	1234	647
gRNA200	+	55040181	55040200	GATCTTGGGGACTGCAGGCA	1235	652
gRNA201	+	55040184	55040203	CTTGGGGACTGCAGGCAAGG	1236	655

gRNA 번호	Chr. 1 가닥	시작	종료	gRNA 표적 서열(DNA, 5'에서 3')	SEQ	TSS 거리
gRNA202	+	55040189	55040208	GGACTGCAGGCAAGGCGGCG	1237	660
gRNA203	+	55040190	55040209	GACTGCAGGCAAGGCGGCGG	1238	661
gRNA204	+	55040193	55040212	TGCAGGCAAGGCGGCGGGGG	1239	664
gRNA205	+	55040197	55040216	GGCAAGGCGGCGGGGGAGGA	1240	668
gRNA206	+	55040198	55040217	GCAAGGCGGCGGGGGAGGAC	1241	669
gRNA207	+	55040223	55040242	GTGGGGAGCACGGTGGAGAG	1242	694
gRNA208	+	55040224	55040243	TGGGGAGCACGGTGGAGAGC	1243	695
gRNA209	+	55040225	55040244	GGGGAGCACGGTGGAGAGCG	1244	696
gRNA210	+	55040229	55040248	AGCACGGTGGAGAGCGGGGA	1245	700
gRNA211	+	55040233	55040252	CGGTGGAGAGCGGGGACGGC	1246	704
gRNA212	+	55040277	55040296	CGTGCGGCTGCGCTATTCAG	1247	748
gRNA213	+	55040278	55040297	GTGCGGCTGCGCTATTCAGT	1248	749
gRNA214	+	55040282	55040301	GGCTGCGCTATTCAGTGGGA	1249	753
gRNA215	+	55040289	55040308	CTATTCAGTGGGAAGGTTCG	1250	760
gRNA216	+	55040290	55040309	TATTCAGTGGGAAGGTTCGC	1251	761
gRNA217	+	55040291	55040310	ATTCAGTGGGAAGGTTCGCG	1252	762
gRNA218	+	55040295	55040314	AGTGGGAAGGTTCGCGGGGT	1253	766
gRNA219	+	55040296	55040315	GTGGGAAGGTTCGCGGGGTT	1254	767
gRNA220	+	55040337	55040356	AGGGCGAGCAGAGCACTGCC	1255	808
gRNA221	+	55040382	55040401	TTTCTGCCTCGCCGCGGCAC	1256	853
gRNA222	+	55040385	55040404	CTGCCTCGCCGCGGCACAGG	1257	856
gRNA223	+	55040386	55040405	TGCCTCGCCGCGGCACAGGT	1258	857
gRNA224	-	55040391	55040410	CACCCACCTGTGCCGCGGCG	1259	862
gRNA225	-	55040396	55040415	TCCTTCACCCACCTGTGCCG	1260	867
gRNA226	+	55040405	55040424	TGGGTGAAGGAGTGAATGCC	1261	876

[0127]

[0128] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 gRNA는 서열 CCCGCACCUUGGCGCAGCGG(서열번호 1490)를 포함하지 않는다.

[0129] 본 명세서에 기술된 gRNA를 위해 이 분야에 알려진 임의의 tracr 서열이 고려된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 gRNA는 아래 표 3에 나타난 tracr 서열 또는 아래 나타난 tracr 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 tracr 서열을 갖는다(SEQ: 서열번호).

표 3

예시적인 TRACR 서열

SEQ	서열(5'에서 3')
653	GUUUAAGAGCUAUGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU
654	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUG GCACCGAGUCGGUGCUUUU
655	GUUUAAGAGCUAAGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUU
656	GUUUAAGAGCUAAGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU

[0130]

[0131] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 gRNA는 직접적으로(예를 들어, CRISPR-관련 단백질 도메인과 함께 RNP 복합체를 통해) 세포에 제공된다. 일부 실시형태에서, gRNA는 세포에 도입된 발현 벡터(예를 들어, 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터)를 통해 세포에 제공되며, 여기서 세포는 이후 발현 벡터로부터 gRNA를 발현한다. gRNA 및 발현 벡터를 세포에 도입하는 방법은 이 분야에 잘 알려져 있다.

[0132] **III. 효과 인자 도메인**

[0133] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 표적 유전자의 후성적 변형을 일으키는 하나 이상의 효과 인자 단백질 도메인(본 명세서에서 "후성적 효과 인자 도메인" 또는 "효과 인자 도메인"으로도 사용됨)을 포함한다. 하나 이상의 효과 인자 도메인이 있는 후성적 편집 인자는 핵염기 서열을 변경하지 않으면서 표적 유전자의 발현을 조절할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인은, 예를 들어 전사를 억제하거나 크로마틴(chromatin)을 변형 또는 리모델링하여, *PCSK9*와 같은 표적 유전자의 발현 억제 또는 침묵을 제공할 수 있다. 이러한 효과 인자 도메인은 본 명세서에서 "억제 도메인", "억제 인자 도메인" 또는 "후성적 억제 인자 도메인"으로도 지칭된다. 효과 인자 도메인에 의해 매개될 수 있는 화학적 변형의 비-제한적 예시에는 DNA 또는 히스톤 잔기의 메틸화, 탈메틸화, 아세틸화, 탈아세틸화, 인산화, SUMO화(SUMOylation) 및/또는 유비퀴틴화가

포함된다.

[0134] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은, 예를 들어 히스톤 꼬리 상의 활성 마커 추가 또는 제거를 통해, 히스톤 꼬리 변형을 만들 수 있다.

[0135] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 전사-관련 단백질, 예를 들어 전사 억제 인자를 포함하거나 모집할 수 있다. 전사-관련 단백질은 내인성 또는 외인성일 수 있다.

[0136] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 예를 들어 표적 서열을 갖는 관심 유전자에 대한 전사 인자의 접근을 직접적으로 또는 간접적으로 차단하는 단백질을 포함할 수 있다.

[0137] 효과 인자 도메인은 후성적 효과 인자 기능("기능적 도메인")을 보유한 전장 단백질 또는 이의 단편일 수 있다. 유전자 발현을 조절(예를 들어, 억제)할 수 있는 기능적 도메인은 더 큰 단백질로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, 표적 유전자 발현을 감소시킬 수 있는 기능적 도메인은 억제 인자 단백질의 서열을 기반으로 식별될 수 있다. 유전자 발현-조절 단백질의 아미노산 서열은, UCSD 게놈 브라우저 또는 Ensembl 게놈 브라우저와 같은, 이용 가능한 게놈 브라우저로부터 얻을 수 있다. 전체 단백질 서열 내 기능적 도메인을 식별하기 위해 UniProt 또는 Pfam과 같은 단백질 주석(annotation) 데이터베이스를 사용할 수 있다. 출발점으로서, 다른 데이터베이스에 의해 식별된 모든 영역을 포함하는, 가장 큰 서열을 유전자 발현 조절 활성을 위해 시험할 수 있다. 그 다음 최소 기능적 단위를 식별하기 위해 다양한 절단을 시험할 수 있다.

[0138] 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인의 변이체 또한 본 개시내용에 의해 고려된다. 변이체는 예를 들어 본 명세서에 기술된 야생형 효과 인자 도메인과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성 및/또는 서열 유사성을 갖는 폴리펩타이드를 의미한다. 특정 실시형태에서, 변이체는 야생형 효과 인자 도메인의 후성적 효과 인자 기능의 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%를 유지한다.

[0139] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인은 둘 이상의 효과 인자 도메인(예를 들어, KOX1 KRAB 및 ZIM3)의 융합을 포함할 수 있다. 효과 인자 도메인은 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의, 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인과 같은, 효과 인자 도메인의 융합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 효과 인자 도메인의 잘린 형태와 제2 효과 인자 도메인의 융합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 잘린 형태의 2개의 효과 인자 도메인의 융합(예를 들어, 2개의 효과 인자 도메인의 N- 및 C-말단 부분의 융합)을 포함한다.

[0140] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 1개의 효과 인자 도메인, 2개의 효과 인자 도메인, 3개의 효과 인자 도메인, 4개의 효과 인자 도메인, 5개의 효과 인자 도메인, 6개의 효과 인자 도메인, 7개의 효과 인자 도메인, 8개의 효과 인자 도메인, 9개의 효과 인자 도메인, 10개의 효과 인자 도메인 또는 이를 초과하는 효과 인자 도메인을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 하나 이상의 융합 단백질(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 융합 단백질)로서, 각각이 DNA-결합 도메인에 연결된 하나 이상의 효과 인자 도메인(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 효과 인자 도메인)을 갖는, 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 후성적 변형의 조합, 예를 들어 전사 억제 및 DNA 메틸화, DNA 메틸화 및 히스톤 탈아세틸화, DNA 메틸화 및 히스톤 탈메틸화, DNA 메틸화 및 히스톤 메틸화, DNA 메틸화 및 히스톤 인산화, DNA 메틸화 및 히스톤 유비퀴틴화, DNA 메틸화 및 히스톤 SUMO화를 유도할 수 있다.

[0141] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인(예를 들어, DNMT3A 및/또는 DNMT3L)은 그 효과 인자 도메인에 대한 본래의 게놈(예를 들어, 인간 또는 쥣과)에서 발견되는 것과 같은 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인은 인간 세포에서의 최적 발현을 위해 코돈-최적화된 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다.

[0142] 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인은 예를 들어, 아래에서 더 상세하게 설명하는 바와 같은, 전사 억제 인자, DNA 메틸전이효소 및/또는 히스톤 변형 인자를 포함할 수 있다.

[0143] **A. 전사 억제 인자**

[0144] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 효과 인자 도메인은 표적 유전자의 발현(예를 들어, 전사)의 억제를 매개한다. 효과 인자 도메인은 예를 들어 크루펠-관련 박스(Kruppel-associated box: KRAB) 억제 인자 도메인, 억제 인자 요소 침묵 전사 인자(Repressor Element Silencing Transcription Factor: REST) 억제 인자 도메인, KRAB-관련 단백질 1(KAP1) 도메인, MAD 도메인, FKHR(forkhead in rhabdosarcoma gene) 억제 인자 도

메인, EGR-1(early growth response gene product-1) 억제 인자 도메인, ets2 억제 인자 억제 인자 도메인(ERD), MAD smSIN3 상호 작용 도메인(SID), 털-관련 기본 헬릭스-루프-헬릭스(bHLH) 억제 인자 단백질의 WRPW 모티프, HP1 알파 크로모-쉐도우 억제 인자 도메인, HP1 베타 억제 인자 도메인 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 효과 인자 도메인은, 예를 들어 스캐폴드 단백질을 통해, 표적 유전자의 발현을 억제하는 하나 이상의 단백질 도메인을 모집할 수 있다. 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 PRMT 단백질, HDAC 단백질, SETDB1 단백질 또는 NuRD 단백질 도메인을 모집하는 스캐폴드 단백질을 모집하거나 이와 상호 작용할 수 있다.

[0145] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 KRAB 도메인과 같은 징크 핑거 억제 인자 단백질로부터 유래된 기능적 도메인을 포함한다. KRAB 도메인은 대략적으로 400개의 인간 ZFP-기반 전사 인자에서 발견된다. KRAB 도메인의 설명은 예를 들어 문헌[Ecco et al., *Development* (2017) 144(15):2719-29] 및 [Lambert et al., *Cell* (2018) 172:650-65]에서 발견할 수 있다.

[0146] 특정 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 KOX1/ZNF10, KOX8/ZNF708, ZNF43, ZNF184, ZNF91, HPF4, HTF10 또는 HTF34로부터 유래된 억제 인자 도메인(예를 들어, KRAB)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 ZIM3, ZNF436, ZNF257, ZNF675, ZNF490, ZNF320, ZNF331, ZNF816, ZNF680, ZNF41, ZNF189, ZNF528, ZNF543, ZNF554, ZNF140, ZNF610, ZNF264, ZNF350, ZNF8, ZNF582, ZNF30, ZNF324, ZNF98, ZNF669, ZNF677, ZNF596, ZNF214, ZNF37, ZNF34, ZNF250, ZNF547, ZNF273, ZNF354, ZFP82, ZNF224, ZNF33, ZNF45, ZNF175, ZNF595, ZNF184, ZNF419, ZFP28-1, ZFP28-2, ZNF18, ZNF213, ZNF394, ZFP1, ZFP14, ZNF416, ZNF557, ZNF566, ZNF729, ZIM2, ZNF254, ZNF764, ZNF785 또는 이의 임의의 조합으로부터 유래된 억제 인자 도메인(예를 들어, KRAB)을 포함한다. 예를 들어, 억제 인자 도메인은 KOX1, ZIM3, ZFP28 또는 ZN627로부터 유래된 KRAB 도메인일 수 있다. 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 ZIM3 KRAB 도메인이다. 추가 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 인간 단백질, 예를 들어 인간 ZIM3, 인간 KOX1, 인간 ZFP28 또는 인간 ZN627로부터 유래된다.

[0147] 표적 유전자의 발현을 감소시키거나 침묵시킬 수 있는 예시적인 효과 인자 도메인의 서열 또는 이를 함유하는 단백질 서열이 아래 **표 4**에서 제공된다(SEQ: 서열번호). 억제 인자 및 전사 억제 인자 도메인의 추가 예시는 예를 들어, 각각 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용되는, PCT 특허 공개 제WO 2021/226077호 및 문헌[Tycko et al., *Cell* (2020) 183(7):2020-35]에서 발견할 수 있다.

표 4

유전자 발현을 감소시키거나 침묵시킬 수 있는 예시적인 효과 인자 도메인

단백질	SEQ
ZIM3	33
ZNF436	34
ZNF257	35
ZNF675	36
ZNF490	37
ZNF320	38
ZNF331	39
ZNF816	40
ZNF680	41
ZNF41	42
ZNF189	43
ZNF528	44
ZNF543	45
ZNF554	46
ZNF140	47
ZNF610	48
ZNF264	49
ZNF350	50
ZNF8	51
ZNF582	52
ZNF30	53
ZNF324	54
ZNF98	55
ZNF669	56
ZNF677	57
ZNF596	58
ZNF214	59
ZNF37A	60
ZNF34	61
ZNF250	62
ZNF547	63
ZNF273	64
ZNF354A	65
ZFP82	66
ZNF224	67

단백질	SEQ
ZN440_인간	299
ZN583_인간	300
ZN441_인간	301
ZNF43_인간	302
CBX5_인간	303
ZN589_인간	304
ZNF10_인간	305
ZN563_인간	306
ZN561_인간	307
ZN136_인간	308
ZN630_인간	309
ZN527_인간	310
ZN333_인간	311
Z324B_인간	312
ZN786_인간	313
ZN709_인간	314
ZN792_인간	315
ZN599_인간	316
ZN613_인간	317
ZF69B_인간	318
ZN799_인간	319
ZN569_인간	320
ZN564_인간	321
ZN546_인간	322
ZFP92_인간	323
YAF2_인간	324
ZN723_인간	325
ZNF34_인간	326
ZN439_인간	327
ZFP57_인간	328
ZNF19_인간	329
ZN404_인간	330
ZN274_인간	331
CBX3_인간	332
ZNF30_인간	333

[0148]

[0149]

단백질	SEQ
ZNF33A	68
ZNF45	69
ZNF175	70
ZNF595	71
ZNF184	72
ZNF419	73
ZFP28-1	74
ZFP28-2	75
ZNF18	76
ZNF213	77
ZNF394	78
ZFP1	79
ZFP14	80
ZNF416	81
ZNF557	82
ZNF566	83
ZNF729	84
ZIM2	85
ZNF254	86
ZNF764	87
ZNF785	88
ZNF10 (KOX1)	89
CBX5 (크로모쉐도우 도메인)	90
RYBP (PRC1 의 YAF2_RYBP 구성요소)	91
YAF2 (PRC1 의 YAF2_RYBP 구성요소)	92
MGA (PRC1.6 의 구성요소	93
CBX1 (크로모쉐도우)	94
SCMH1 (SAM_1/SPM)	95
MPP8 (크로모도메인)	96
SUMO3 (Rad60-SLD)	97
HERC2 (Cyt-b5)	98
BIN1 (SH3_9)	99
PCGF2 (RING 핑거 단백질 도메인)	100
TOX (HMG 박스)	101

단백질	SEQ
ZN250_인간	334
ZN570_인간	335
ZN675_인간	336
ZN695_인간	337
ZN548_인간	338
ZN132_인간	339
ZN738_인간	340
ZN420_인간	341
ZN626_인간	342
ZN559_인간	343
ZN460_인간	344
ZN268_인간	345
ZN304_인간	346
ZIM2_인간	347
ZN605_인간	348
ZN844_인간	349
SUMO5_인간	350
ZN101_인간	351
ZN783_인간	352
ZN417_인간	353
ZN182_인간	354
ZN823_인간	355
ZN177_인간	356
ZN197_인간	357
ZN717_인간	358
ZN669_인간	359
ZN256_인간	360
ZN251_인간	361
CBX4_인간	362
PCGF2_인간	363
CDY2_인간	364
CDYL2_인간	365
HERC2_인간	366
ZN562_인간	367

단백질	SEQ
FOXA1 (HNF3A C-말단 도메인	102
FOXA2 (HNF3B C-말단 도메인	103
IRF2BP1 (IRF-2BP1_2 N-말단 도메인	104
IRF2BP2 (IRF-2BP1_2 N-말단 도메인	105
IRF2BPL IRF-2BP1_2 N-말단 도메인	106
HOXA13 (호메오도메인)	107
HOXB13 (호메오도메인)	108
HOXC13 (호메오도메인)	109
HOXA11 (호메오도메인)	110
HOXC11 (호메오도메인)	111
HOXC10 (호메오도메인)	112
HOXA10 (호메오도메인)	113
HOXB9 (호메오도메인)	114
HOXA9 (호메오도메인)	115
ZFP28_인간	116
ZN334_인간	117
ZN568_인간	118
ZN37A_인간	119
ZN181_인간	120
ZN510_인간	121
ZN862_인간	122
ZN140_인간	123
ZN208_인간	124
ZN248_인간	125
ZN571_인간	126
ZN699_인간	127
ZN726_인간	128
ZIK1_인간	129
ZNF2_인간	130
Z705F_인간	131
ZNF14_인간	132
ZN471_인간	133
ZN624_인간	134

단백질	SEQ
ZN461_인간	368
Z324A_인간	369
ZN766_인간	370
ID2_인간	371
TOX_인간	372
ZN274_인간	373
SCMH1_인간	374
ZN214_인간	375
CBX7_인간	376
ID1_인간	377
CREM_인간	378
SCX_인간	379
ASCL1_인간	380
ZN764_인간	381
SCML2_인간	382
TWST1_인간	383
CREB1_인간	384
TERF1_인간	385
ID3_인간	386
CBX8_인간	387
CBX4_인간	388
GSX1_인간	389
NKX22_인간	390
ATF1_인간	391
TWST2_인간	392
ZNF17_인간	393
TOX3_인간	394
TOX4_인간	395
ZMYM3_인간	396
I2BP1_인간	397
RHXF1_인간	398
SSX2_인간	399
I2BPL_인간	400

[0150]

[0151]

단백질	SEQ
ZNF84_인간	135
ZNF7_인간	136
ZN891_인간	137
ZN337_인간	138
Z705G_인간	139
ZN529_인간	140
ZN729_인간	141
ZN419_인간	142
Z705A_인간	143
ZNF45_인간	144
ZN302_인간	145
ZN486_인간	146
ZN621_인간	147
ZN688_인간	148
ZN33A_인간	149
ZN554_인간	150
ZN878_인간	151
ZN772_인간	152
ZN224_인간	153
ZN184_인간	154
ZN544_인간	155
ZNF57_인간	156
ZN283_인간	157
ZN549_인간	158
ZN211_인간	159
ZN615_인간	160
ZN253_인간	161
ZN226_인간	162
ZN730_인간	163
Z585A_인간	164
ZN732_인간	165
ZN681_인간	166
ZN667_인간	167
ZN649_인간	168
ZN470_인간	169
ZN484_인간	170
ZN431_인간	171

단백질	SEQ
ZN680_인간	401
CBX1_인간	402
TRI68_인간	403
HXA13_인간	404
PHC3_인간	405
TCF24_인간	406
CBX3_인간	407
HXB13_인간	408
HEY1_인간	409
PHC2_인간	410
ZNF81_인간	411
FIGLA_인간	412
SAM11_인간	413
KMT2B_인간	414
HEY2_인간	415
JDP2_인간	416
HXC13_인간	417
ASCL4_인간	418
HHEX_인간	419
HERC2_인간	420
GSX2_인간	421
BIN1_인간	422
ETV7_인간	423
ASCL3_인간	424
PHC1_인간	425
OTP_인간	426
I2BP2_인간	427
VGLL2_인간	428
HXA11_인간	429
PDLI4_인간	430
ASCL2_인간	431
CDX4_인간	432
ZN860_인간	433
LMBL4_인간	434
PDIP3_인간	435
NKX25_인간	436
CEBPB_인간	437

단백질	SEQ
ZN382_인간	172
ZN254_인간	173
ZN124_인간	174
ZN607_인간	175
ZN317_인간	176
ZN620_인간	177
ZN141_인간	178
ZN584_인간	179
ZN540_인간	180
ZN75D_인간	181
ZN555_인간	182
ZN658_인간	183
ZN684_인간	184
RBAK_인간	185
ZN829_인간	186
ZN582_인간	187
ZN112_인간	188
ZN716_인간	189
HKR1_인간	190
ZN350_인간	191
ZN480_인간	192
ZN416_인간	193
ZNF92_인간	194
ZN100_인간	195
ZN736_인간	196
ZNF74_인간	197
CBX1_인간	198
ZN443_인간	199
ZN195_인간	200
ZN530_인간	201
ZN782_인간	202
ZN791_인간	203
ZN331_인간	204
Z354C_인간	205
ZN157_인간	206
ZN727_인간	207
ZN550_인간	208

단백질	SEQ
ISL1_인간	438
CDX2_인간	439
PROP1_인간	440
SIN3B_인간	441
SMBT1_인간	442
HXC11_인간	443
HXC10_인간	444
PRS6A_인간	445
VSX1_인간	446
NKX23_인간	447
MTG16_인간	448
HMX3_인간	449
HMX1_인간	450
KIF22_인간	451
CSTF2_인간	452
CEBPE_인간	453
DLX2_인간	454
ZMYM3_인간	455
PPARG_인간	456
PRIC1_인간	457
UNC4_인간	458
BARX2_인간	459
ALX3_인간	460
TCF15_인간	461
TERA_인간	462
VSX2_인간	463
HXD12_인간	464
CDX1_인간	465
TCF23_인간	466
ALX1_인간	467
HXA10_인간	468
RX_인간	469
CXXC5_인간	470
SCML1_인간	471
NFIL3_인간	472
DLX6_인간	473
MTG8_인간	474

[0152]

단백질	SEQ
ZN793_인간	209
ZN235_인간	210
ZNF8_인간	211
ZN724_인간	212
ZN573_인간	213
ZN577_인간	214
ZN789_인간	215
ZN718_인간	216
ZN300_인간	217
ZN383_인간	218
ZN429_인간	219
ZN677_인간	220
ZN850_인간	221
ZN454_인간	222
ZN257_인간	223
ZN264_인간	224
ZFP82_인간	225
ZFP14_인간	226
ZN485_인간	227
ZN737_인간	228
ZNF44_인간	229
ZN596_인간	230
ZN565_인간	231
ZN543_인간	232
ZFP69_인간	233
SUMO1_인간	234
ZNF12_인간	235
ZN169_인간	236
ZN433_인간	237
SUMO3_인간	238
ZNF98_인간	239
ZN175_인간	240
ZN347_인간	241
ZNF25_인간	242
ZN519_인간	243
Z585B_인간	244
ZIM3_인간	245

단백질	SEQ
CBX8_인간	475
CEBPD_인간	476
SEC13_인간	477
FIP1_인간	478
ALX4_인간	479
LHX3_인간	480
PRIC2_인간	481
MAGI3_인간	482
NELL1_인간	483
PRRX1_인간	484
MTG8R_인간	485
RAX2_인간	486
DLX3_인간	487
DLX1_인간	488
NKX26_인간	489
NAB1_인간	490
SAMD7_인간	491
PITX3_인간	492
WDR5_인간	493
MEOX2_인간	494
NAB2_인간	495
DHX8_인간	496
FOXA2_인간	497
CBX6_인간	498
EMX2_인간	499
CPSF6_인간	500
HXC12_인간	501
KDM4B_인간	502
LMBL3_인간	503
PHX2A_인간	504
EMX1_인간	505
NC2B_인간	506
DLX4_인간	507
SRY_인간	508
ZN777_인간	509
NELL1_인간	510
ZN398_인간	511

[0153]

단백질	SEQ
ZN517_인간	246
ZN846_인간	247
ZN230_인간	248
ZNF66_인간	249
ZFP1_인간	250
ZN713_인간	251
ZN816_인간	252
ZN426_인간	253
ZN674_인간	254
ZN627_인간	255
ZNF20_인간	256
Z587B_인간	257
ZN316_인간	258
ZN233_인간	259
ZN611_인간	260
ZN556_인간	261
ZN234_인간	262
ZN560_인간	263
ZNF77_인간	264
ZN682_인간	265
ZN614_인간	266
ZN785_인간	267
ZN445_인간	268
ZFP30_인간	269
ZN225_인간	270
ZN551_인간	271
ZN610_인간	272
ZN528_인간	273
ZN284_인간	274
ZN418_인간	275
MPP8_인간	276
ZN490_인간	277
ZN805_인간	278
Z780B_인간	279
ZN763_인간	280
ZN285_인간	281
ZNF85_인간	282

단백질	SEQ
GATA3_인간	512
BSH_인간	513
SF3B4_인간	514
TEAD1_인간	515
TEAD3_인간	516
RGAP1_인간	517
PHF1_인간	518
FOXA1_인간	519
GATA2_인간	520
FOXO3_인간	521
ZN212_인간	522
IRX4_인간	523
ZBED6_인간	524
LHX4_인간	525
SIN3A_인간	526
RBBP7_인간	527
NKX61_인간	528
TRI68_인간	529
R51A1_인간	530
MB3L1_인간	531
DLX5_인간	532
NOTC1_인간	533
TERF2_인간	534
ZN282_인간	535
RGS12_인간	536
ZN840_인간	537
SPI2B_인간_1	538
PAX7_인간	539
NKX62_인간	540
ASXL2_인간	541
FOXO1_인간	542
GATA3_인간	543
GATA1_인간	544
ZMYM5_인간	545
ZN783_인간	546
SPI2B_인간_2	547
LRP1_인간	548

[0154]

단백질	SEQ
ZN223_인간	283
ZNF90_인간	284
ZN557_인간	285
ZN425_인간	286
ZN229_인간	287
ZN606_인간	288
ZN155_인간	289
ZN222_인간	290
ZN442_인간	291
ZNF91_인간	292
ZN135_인간	293
ZN778_인간	294
RYBP_인간	295
ZN534_인간	296
ZN586_인간	297
ZN567_인간	298

단백질	SEQ
MIXL1_인간	549
SGT1_인간	550
LMCD1_인간	551
CEBPA_인간	552
GATA2_인간	553
SOX14_인간	554
WTIP_인간	555
PRP19_인간	556
CBX6_인간	557
NKX11_인간	558
RBBP4_인간	559
DMRT2_인간	560
SMCA2_인간	561
ZNF10_인간	562
EED_인간	563
RCOR1_인간	564

[0155]

[0156] 상기 나열된 단백질 중 어느 하나의 기능적 유사체, 즉 같거나 실질적으로 동일한(예를 들어, 단백질의 전사 인자 기능의 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상을 유지한) 생물학적 기능을 갖는 분자가 본 개시내용에 의해 포함된다. 예를 들어, 기능적 유사체는, 예를 들어 추가 아미노산 잔기가 있거나 없는 상기 단백질의 일부를 함유하는 및/또는 상기 단백질에 비해 돌연변이를 함유하는, 상기 나열된 단백질의 동형(isoform) 또는 변이체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 기능적 유사체는 **표 4**에 나열된 서열 중 하나에 대해 적어도 75, 80, 85, 90, 95, 98 또는 99%의 서열 동일성을 갖는다. 상기 나열된 단백질의 동족체, 병렬상동체 및 돌연변이체 또한 고려된다.

[0157] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 KOX1, ZIM3, ZFP28 또는 ZN627로부터 유래된 KRAB 도메인 및/또는 KAP1, MECP2, HP1a, HP1b, CBX8, CDYL2, TOX, TOX3, TOX4, EED, EZH2, RBBP4, RCOR1 또는 SCML2로부터 유래된 효과 인자 도메인을 포함하며, 선택적으로 여기서 모단백질(parental protein)은 인간 단백질이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 KOX1, ZIM3, ZFP28 및/또는 ZN627로부터 유래된 도메인을 포함하며, 선택적으로 여기서 모단백질은 인간 단백질이다. 특정 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 KOX1(ZNF10), 예를 들어 인간 KOX1로부터 유래된 KRAB 도메인을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 ZIM3(ZNF657 또는 ZNF264), 예를 들어 인간 ZIM3으로부터 유래된 KRAB 도메인을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 ZFP28, 예를 들어 인간 ZFP28로부터 유래된 KRAB 도메인을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 ZN627, 예를 들어 인간 ZN627로부터 유래된 KRAB 도메인을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 CDYL2, 예를 들어 인간 CDYL2 및/또는 TOX 도메인(예를 들어 인간 TOX 도메인)을 KOX1 KRAB 도메인(예를 들어, 인간 KOX1 KRAB 도메인)과 조합으로 포함할 수 있다.

[0158] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 KOX1/ZNF10(서열번호 89)으로부터 유래된 억제 인자 도메인을 포함한다. 예를 들어, 억제 인자 도메인은 서열번호 89의 서열 또는 서열번호 89와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0159] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는, 아래 **표 5**에 나타낸 바와 같이, KOX1/ZNF10으로부터 유래된 억제 인자 도메인을 포함한다:

표 5

KOX1/ZNF10 으로부터 유래된 예시적인 효과 인자 도메인

[0160]

단백질	단백질 서열
KOX1/ZNF10 KRAB 1	서열번호 565
KOX1/ZNF10 KRAB 2	서열번호 566
KOX1/ZNF10 KRAB 3	서열번호 567
KOX1/ZNF10 (aa 11-72)	서열번호 568
KOX1/ZNF10 (aa 11-108)	서열번호 569
KOX1/ZNF10 변이체	서열번호 570
KOX1 KRAB-ZIM3 키메라	서열번호 571
ZIM3-KOX1 KRAB 키메라	서열번호 572

[0161] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 565의 아미노산 서열 또는 서열번호 565와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0162] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 566의 아미노산 서열 또는 서열번호 566과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0163] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 567의 아미노산 서열 또는 서열번호 567과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0164] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 568의 아미노산 서열 또는 서열번호 568과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0165] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 569의 아미노산 서열 또는 서열번호 569와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0166] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 570의 아미노산 서열 또는 서열번호 570과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0167] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 571의 아미노산 서열 또는 서열번호 571과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0168] 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 서열번호 572의 아미노산 서열 또는 서열번호 572와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0169] **B. DNA 메틸전이효소**

[0170] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 메틸화와 같은 DNA 변형을 통해 표적 유전자의 발현을 변경한다. DNA의 고도로 메틸화된 영역은 덜 메틸화된 영역보다 전사적 활성이 낮은 경향이 있다. DNA 메틸화는 주로 CpG 부위("C-인산-G-" 또는 "시토신-인산-구아닌" 부위의 약어)에서 발생한다. 많은 포유 동물 유전자는 CpG 섬(CpG 다이뉴클레오타이드의 빈도가 높은 핵산 영역) 인근 또는 이를 포함하는 프로모터 영역을 갖는다.

[0171] 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인은 예를 들어 DNA 메틸전이효소(DNMT) 또는 이의 촉매 도메인일 수 있거나, DNA 메틸전이효소를 모집할 수 있다. DNMT는, 게놈 DNA에 메틸기를 추가하는 것을 촉매하는 표준 시토신-5 DNMT(예를 들어, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B 및 DNMT3C)와 같은, DNA 뉴클레오타이드로의 메틸기의 전이를 촉매하는 효소를 포함한다. 이 용어는 또한 그들 자신은 메틸화를 촉매하지 않지만 촉매적으로 활성인 DNMT를 모집(활성화 포함)하는 비-표준 패밀리 구성원을 포함하며; 이러한 DNMT의 비-제한적 예시는 DNMT3L이다. 예를 들어, 문헌[Lyko, *Nat Review* (2018) 19:81-92]를 참고할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, DNMT 도메인은 촉매적으로 활성인 DNMT(예를 들어, DNMT1, DNMT3A 및 DNMT3B)로부터 또는 촉매적으로 비활성인 DNMT(예를 들어, DNMT3L)로부터 유래된 폴리펩타이드 도메인을 의미할 수 있다. DNMT는 억제성 조절 단백질의 모집을 통해 표적 유전자의 발현을 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 메틸화는 CG(또는 CpG) 다이뉴클레오타이드 서열에서 발

생한다. 일부 실시형태에서, 메틸화는 CHG 또는 CHH 서열에서 발생하며, 여기서 H는 A, T 또는 C 중 어느 하나이다.

[0172] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 DNMT는 동물 DNMT(예를 들어, 포유 동물 DNMT), 식물 DNMT, 진균 DNMT 또는 세균 DNMT일 수 있다. 세균성 DNMT는 세균 종(예를 들어, 구균, 간균, 나선균 또는 세포 내, 그람-양성 또는 그람 음성 세균)으로부터 얻을 수 있다. 특정 실시형태에서, 세균 종은 마이코플라스마목(*Mycoplasmatales*) 세균, 마이코플라스마 마리넘(*Mycoplasma marinum*) 또는 스피로플라스마 치넨스(*Spiroplasma chinense*)이다. 특정 실시형태에서, 세균 종은 마이코플라스마 페네트란스(*M. penetrans*), 스피로플라스마 몬비에(*S. monbiae*), 헤모필러스 파라인플루엔자(*H. parainfluenzae*), 아르트로박터 루테우스(*A. luteus*), 헤모필러스 아에집티우스(*H. aegyptius*), 헤모필러스 헤모라이티쿠스(*H. haemolyticus*), 모락셀라(*Moraxella*), 대장균(*E. coli*), 테르무스 아쿠아티쿠스(*T. aquaticus*), 카울로박터 크레센투스(*C. crescentus*) 또는 클로스트리듐 디피실(*C. difficile*)이 아니다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 601 또는 서열번호 601과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 602 또는 서열번호 602와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 603 또는 서열번호 603과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT 도메인을 포함한다.

[0173] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 DNMT는 예를 들어 DNMT1, DNMT3A, DNMT3B 및/또는 DNMT3C를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, DNMT는 포유 동물(예를 들어, 인간 또는 쥣과) DNMT다. 특정 실시형태에서, DNMT는 DNMT3A(예를 들어, 인간 DNMT3A)다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 574 또는 서열번호 574와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT3A 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 575 또는 서열번호 575와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT3A 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, DNMT3A 도메인은 예를 들어 H739(예를 들어, H739A 또는 H739E), R771(예를 들어, R771L) 및/또는 R836(예를 들어, R836A 또는 R836Q) 위치(서열번호 574에 따른 넘버링)의 돌연변이, 또는 이의 임의의 조합을 가질 수 있다.

[0174] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 효과 인자 도메인은 DNMT-유사 도메인일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "DNMT-유사 도메인"은 다른 DNMT 도메인을 활성화하거나 모집할 수 있지만, 그 자신은 메틸화 활성을 갖지 않는 DNMT의 조절 인자이다. 일부 실시형태에서, DNMT-유사 도메인은 포유 동물(예를 들어, 인간 또는 마우스) DNMT-유사 도메인이다. 특정 실시형태에서, DNMT-유사 도메인은, 예를 들어 인간 DNMT3L 또는 마우스 DNMT3L일 수 있는, DNMT3L이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 578 또는 서열번호 578과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT3L 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서의 후성적 편집 인자는 서열번호 579 또는 서열번호 579와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT3L 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 580 또는 서열번호 580과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT3L 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 서열번호 581 또는 서열번호 581과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 DNMT3L 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, DNMT3L 도메인은 예를 들어 D226(예를 들어, D226V), Q268(예를 들어, Q268K) 또는 이 둘 모두의 위치(서열번호 578에 따른 넘버링)에 해당하는 돌연변이를 가질 수 있다.

[0175] 특정 실시형태에서, 본 명세서의 후성적 편집 인자는 DNMT 및 DNMT-유사 효과 인자 도메인 모두를 포함할 수 있다. 예를 들어, 후성적 편집 인자는 DNMT3A-3L 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 DNMT3A 및 DNMT3L은 공유 결합할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 DNMT3A 도메인(예를 들어, 인간 DNMT3A) 만을 포함하거나 DNMT-유사 도메인(예를 들어, 인간 또는 마우스 DNMT3L일 수 있는 DNMT3L) 만을 포함하는 효과 인자 도메인을 포함할 수 있다.

[0176] 아래 **표 6**은 본 명세서에 기술된 후성적 효과 인자 도메인의 일부분일 수 있거나 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인이 유래할 수 있는 예시적인 DNMT를 제공한다.

표 6

예시적인 DNMT 서열

단백질 명칭	종	표적	단백질 서열
DNMT1	인간	5mC	서열번호 573
DNMT3A (h3A)	인간	5mC	서열번호 574
DNMT3A (촉매 도메인) (h3As)	인간	5mC	서열번호 575
DNMT3B	인간	5mC	서열번호 576
DNMT3C	마우스	5mC	서열번호 577
DNMT3L (h3L)	인간	5mC	서열번호 578
DNMT3L (촉매 도메인) (h3Ls)	인간	5mC	서열번호 579
DNMT3L (m3L)	마우스	5mC	서열번호 580
DNMT3L (촉매 도메인) (m3Ls)	마우스	5mC	서열번호 581
DNMT3L	*Ailuropoda melanoleuca*	5mC	서열번호 582
DNMT3L (촉매 도메인)	*Ailuropoda melanoleuca*	5mC	서열번호 583
DNMT3L	*Carlito syrichta*	5mC	서열번호 584
DNMT3L (촉매 도메인)	*Carlito syrichta*	5mC	서열번호 585
DNMT3L	*Meriones unguiculatus*	5mC	서열번호 586
DNMT3L (촉매 도메인)	*Meriones unguiculatus*	5mC	서열번호 587
DNMT3L	*Ochotona princeps*	5mC	서열번호 588
DNMT3L (촉매 도메인)	*Ochotona princeps*	5mC	서열번호 589
DNMT3L	*Neosciurus carolinensis*	5mC	서열번호 590
DNMT3L (촉매 도메인)	*Neosciurus carolinensis*	5mC	서열번호 591
DNMT3L	*Bison bison*	5mC	서열번호 592
DNMT3L (촉매 도메인)	*Bison bison*	5mC	서열번호 593
DNMT3L	*Equus przewalskii*	5mC	서열번호 594
DNMT3L (촉매 도메인)	*Equus przewalskii*	5mC	서열번호 595
DNMT3L	*Mus caroli*	5mC	서열번호 596
DNMT3L (촉매 도메인)	*Mus caroli*	5mC	서열번호 597
DNMT3L	*Pan troglodytes*	5mC	서열번호 598

[0177]

단백질 명칭	종	표적	단백질 서열
DNMT3L (촉매 도메인)	*Pan troglodytes*	5mC	서열번호 599
TRDMT1 (DNMT2)	인간	tRNA 5mC	서열번호 600
DNA 시토신 메틸전이효소	*Mycoplasmatales bacterium*	5mC	서열번호 601
DNA 시토신 메틸전이효소	*Mycoplasma marinum*	5mC	서열번호 602
DNA (시토신-5-)-메틸전이효소	*Spiroplasma chinense*	5mC	서열번호 603
M.MpeI	*Mycoplasma penetrans*	5mC	서열번호 604
M.SssI	*Spiroplasma monobiae*	5mC	서열번호 605
M.HpaII	*Haemophilus parainfluenzae*	5mC (CCGG)	서열번호 606
M.AluI	*Arthrobacter luteus*	5mC (AGCT)	서열번호 607
M.HaeIII	*Haemophilus aegyptius*	5mC (GGCC)	서열번호 608
M.HhaI	*Haemophilus haemolyticus*	5mC (GCGC)	서열번호 609
M.MspI	*Moraxella*	5mC (CCGG)	서열번호 610
Masc1	*Ascobolus*	5mC	서열번호 611
MET1	*Arabidopsis*	5mC	서열번호 612
Masc2	*Ascobolus*	5mC	서열번호 613
Dim-2	*Neurospora*	5mC	서열번호 614
dDnmt2	*Drosophila*	5mC	서열번호 615
Pmt1	*S. pombe*	5mC	서열번호 616
DRM1	*Arabidopsis*	5mC	서열번호 617
DRM2	*Arabidopsis*	5mC	서열번호 618
CMT1	*Arabidopsis*	5mC	서열번호 619
CMT2	*Arabidopsis*	5mC	서열번호 620
CMT3	*Arabidopsis*	5mC	서열번호 621
Rid	*Neurospora*	5mC	서열번호 622
hsdM 유전자	세균(*E. coli*, strain 12)	m6A	서열번호 623
hsdS 유전자	세균(*E. coli*, strain 12)	m6A	서열번호 624
M.TaqI	세균(*Thermus aquaticus*)	m6A	서열번호 625
M.EcoDam	*E. coli*	m6A	서열번호 626
M.CcrMI	*Caulobacter crescentus*	m6A	서열번호 627
CamA	*Clostridioides difficile*	m6A	서열번호 628

[0178]

[0179] 상기 나열된 단백질 중 어느 하나의 기능적 유사체, 즉 같거나 실질적으로 동일한(예를 들어, 단백질의 DNA 메틸화 기능 또는 모집 기능의 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상을 유지한) 생물학적 기능을 갖는 분자가 본 개시내용에 의해 포함된다. 예를 들어, 기능적 유사체는, 예를 들어 추가 아미노산 잔기가 있거나 없는 상기 단백질의 일부를 함유하는 및/또는 상기 단백질에 비해 돌연변이를 함유하는, 상기 나열된 단백질의 동형 또는 변이체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 기능적 유사체는 **표 6**에 나열된 서열 중 하나에 대해 적어도 75, 80, 85, 90, 95, 98 또는 99%의 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 효과 인자 도메인은 상기 나열된 단백질의 기능적 도메인(또는 이의 기능적 유사체), 예를 들어 촉매 도메인 또는 모집 도메인 만을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 효과 인자 도메인은 **표 6**으로부터 선택된 하나 이상의 후성적 효과 인자 도메인 또는 이의 기능적 동족체, 병렬상동체 또는 변이체를 포함한다.

[0180] 본 명세서에 사용된 DNMT 도메인(예를 들어, DNMT3A 도메인 또는 DNMT3L 도메인)은 모단백질(예를 들어, 인간 또는 쥣과 DNMT3A 또는 DNMT3L)과 동일한 단백질 도메인 또는 이의 기능적 유사체(예를 들어, 모단백질의, 촉매 단편 또는 모집 단편과 같은, 기능적 단편을 갖고/갖거나; DNMT 단백질의 활성을 개선하는 돌연변이를 갖는)를 의미한다.

[0181] 본 명세서의 후성적 편집 인자는 표적 유전자 또는 염색체의 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000개 이상의 CpG 다이뉴클레오타이드 서열에서 메틸화를 일으킬 수 있다. CpG 다이뉴클레오타이드 서열은 CpG 섬의 표적 유전자 내부에 또는 그 근처에 위치할 수 있거나, CpG 섬이 아닌 영역에 위치할 수 있다. CpG 섬은 일반적으로 CpG 다이뉴클레오타이드를 높은 빈도로 포함하는 핵산 서열 또는 염색체 영역을 의미한다. 예를 들어, CpG 섬은 적어도 50%의 GC 함량을 포함할 수 있다. CpG 섬은 높은 관찰-대-기대(observed-to-expected) CpG 비율, 예를 들어 적어도 60%의 관찰-대-기대 CpG 비율을 가질 수 있다. 본 명세서에 사용된 관찰-대-기대 CpG 비율은 CpG의 수*(서열 길이)/(C의 수*G의 수)로 결정된다. 일부 실시형태에서, CpG 섬은 적어도 60%, 70%, 80%, 90% 또는 이를 초과하는 관찰-대-기대 CpG 비율을 갖는다. CpG 섬은 예를 들어 적어도 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750 또는 800개 뉴클레오타이드의 서열 또는 영역일 수 있다. 일부 실시형태에서, 오로지 1 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40 또는 50개 미만의 CpG 다이뉴클레오타이드가 후성적 편집 인자에 의해 메틸화된다.

[0182] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 후성적 편집 인자는 저메틸화(hypomethylated) 핵산 서열, 즉 표준 대조군에 비해 5-메틸 시토신 뉴클레오타이드(예를 들어, CpG의) 상에 메틸기가 없을 수 있는 서열에서 메틸화를 일으킨다. 저메틸화는 예를 들어 각각 더 젊은 세포 또는 비-암 세포에 비해 노화 세포에서 또는 암에서(예를 들어, 신생물의 초기 단계) 발생할 수 있다.

[0183] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 과메틸화(hypermethylated) 핵산 서열에서 메틸화를 유도한다.

[0184] 일부 실시형태에서, 메틸화는 CpG 다이뉴클레오타이드가 아닌 다른 부위에서 후성적 편집 인자에 의해 유도될 수 있다. 예를 들어, 표적 유전자 서열은 CpA, CpT 또는 CpC 서열의 C 뉴클레오타이드에서 메틸화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 DNMT3A 도메인을 포함하며 CpG, CpA, CpT, CpC 서열 또는 이의 임의의 조합에서 메틸화를 일으킨다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 조절 하위도메인이 없고 촉매 도메인 만을 유지하는 DNMT3A 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, DNMT3A 촉매 도메인을 포함하는 후성적 편집 인자는 전적으로 CpG 서열에서만 메틸화를 일으킨다. 일부 실시형태에서, 돌연변이, 예를 들어 R836A 또는 R836Q 돌연변이(서열번호 574에 따른 넘버링)를 포함하는 DNMT3A 도메인을 포함하는 후성적 편집 인자는 야생형 DNMT3A 도메인을 포함하는 후성적 편집 인자에 비해 CpA, CpC 및/또는 CpT 서열에서 더 높은 메틸화 활성을 갖는다.

[0185] **C. 히스톤 변형 인자**

[0186] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 히스톤 변형을 매개한다. 히스톤 변형은, 예를 들어 히스톤에 결합하여 유전자 전사를 막는 뉴클레오솜(nucleosome) 구조의 형성 또는 파괴를 통해, 유전자 전사에서 구조적 및 생화학적 역할을 한다. 히스톤 변형은 예를 들어 이들의 N-말단("히스톤 꼬리")에서의 아세틸화, 탈아세틸화, 메틸화, 인산화, 유비퀴틴화, SUMO화 등을 포함할 수 있다. 이러한 변형은 크로마틴 구조를 유지하거나 특이적으로 전환하여, 염색체 DNA 상에서 발생하는 유전자 발현, DNA 복제, DNA 복구 등과 같은 반응을 조절한다. 히스톤의 번역-후 변형은 후성적 조절 메커니즘이며 진핵 세포의 유전적 조절을 위해 필수적인 것으로 간주된다. 최근 연구에 따르면, 뉴클레오솜 구조를 변형하여 DNA에 대한 전사 인자의 접근을 촉진하는, SWI/SNF, RSC, NURF, NRD 등과 같은 크로마틴 리모델링 인자; 히스톤의 아세틸화 단계를 조절하는 히스톤 아세틸전이효소(HAT); 및 히스톤 탈아세틸효소(HDAC)가 중요한 조절 인자로서 작용하는 것으로 밝혀졌다.

[0187] 특히, 히스톤의 비구조화된 N-말단은 아세틸화, 탈아세틸화, 메틸화, 유비퀴틴화, 인산화, SUMO화, 리보실화(ribosylation), 시트룰린화(citrullination) O-GlcNAc화(O-GlcNAcylation), 크로토닐화(crotonylation) 또는 이의 임의의 조합에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, 히스톤 아세틸전이효소(HAT)는 보조 인자(cofactor)로서 아세틴-CoA를 이용하며 라이신 측쇄의 엡실론 아미노기에 아세틸기의 전이를 촉매한다. 이는 라이신의 양 전하를 중화하며 히스톤과 DNA 사이의 상호 작용을 약화하여, 전사 인자가 결합하여 전사를 개시하도록 염색체를 개방한다. 히스톤 아세틸전이효소에 의해 히스톤 H3의 K14 및 K9 라이신이 아세틸화되는 것은 인간의 전사 능력과 연결될 수 있다. 라이신 아세틸화는 전사 활성화를 조절하는 크로마틴-변형 효소의 결합 부위를 직접적으로 또는 간접적으로 생성할 수 있다. 반면, 히스톤 H3의 9번 라이신의 히스톤 메틸화는 헤테로크로마틴(heterochromatin) 또는 전사적으로 침묵화한 크로마틴과 연관될 수 있다.

[0188] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 히스톤 메틸전이효소 도메인을 포함한다. 효과 인자 도메인은 예를 들어 DOT1L 도메인, SET 도메인, SUV39H1 도메인, G9a/EHMT2 단백질 도메인, EZH1 도메인, EZH2 도메인, SETDB1 도메인 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에

서, 효과 인자 도메인은 히스톤-라이신-N-메틸전이효소 SETDB1 도메인을 포함한다.

[0189] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 히스톤 탈아세틸효소 단백질 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 HDAC 패밀리 단백질 도메인, 예를 들어 HDAC1, HDAC3, HDAC5, HDAC7 또는 HDAC9 단백질 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 히스톤으로부터 아세틸기를 제거하는 뉴클레오솜 리모델링 및 탈아세틸효소 복합체(NURD)를 포함한다.

[0190] **D. 기타 효과 인자 도메인**

[0191] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 삼중(tripartite) 모티프 함유 단백질(TRIM28, TIF1-베타 또는 KAP1)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 하나 이상의 KAP1 단백질을 포함한다. 본 명세서의 후성적 편집 인자의 KAP1 단백질은 후성적 편집 인자의 하나 이상의 다른 효과 인자 도메인 또는 세포 환경에서 유전자 발현의 조절에 관여하는 하나 이상의 단백질과 복합체를 형성할 수 있다. 예를 들어, KAP1은 전사 억제 인자의 KRAB 도메인에 의해 모집될 수 있다. KAP1 단백질 도메인은 유전자 발현을 감소시키거나 침묵시키는 하나 이상의 단백질 복합체와 상호 작용하거나 이를 모집할 수 있다. 일부 실시형태에서, KAP1은 히스톤 탈아세틸효소 단백질, 히스톤-라이신 메틸전이효소 단백질, 크로마틴 리모델링 단백질 및/또는 헤테로크로마틴 단백질과 상호 작용하거나 이를 모집한다. 예를 들어, KAP1 단백질 도메인은 헤테로크로마틴 단백질 1(HP1) 단백질, SETDB1 단백질, HDAC 단백질 및/또는 NuRD 단백질 복합체 구성 요소와 상호 작용하거나 이를 모집할 수 있다. 일부 실시형태에서, KAP1 단백질 도메인은 ZFP90 단백질(예를 들어, ZFP90의 동형 2) 및/또는 FOXP3 단백질과 상호 작용하거나 이를 모집한다. 예시적인 KAP1 아미노산 서열은 서열번호 629에 나타나 있다.

[0192] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 하나 이상의 DNA 후성적 표지와 상호 작용하거나 이에 의해 모집되는 단백질 도메인을 포함한다. 예를 들어, 효과 인자 도메인은 표적 유전자의 메틸화된 DNA 뉴클레오타이드(표적 유전자의 CpG 섬에 있거나 그렇지 않을 수 있음)와 상호 작용하는 메틸 CpG 결합 단백질 2(MECP2) 단백질을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 MECP2 단백질 도메인은 응축된 크로마틴 구조를 유도하여, 표적 유전자의 발현을 감소시키거나 침묵시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 MECP2 단백질 도메인은 히스톤 탈아세틸효소(예를 들어, HDAC)와 상호 작용하여, 표적 유전자의 발현을 억제하거나 침묵시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 MECP2 단백질 도메인은 전사 인자 또는 전사 활성화 인자가 표적 서열에 접근하는 것을 차단하여, 표적 유전자의 발현을 억제하거나 침묵시킬 수 있다. 예시적인 MECP2 아미노산 서열은 서열번호 630에 나타나 있다.

[0193] 또한, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자를 위한 효과 인자 도메인으로서 고려되는 것으로는 예를 들어 크로모쉐도우 도메인, 유비퀴틴-2 유사 Rad60 SUMO-유사(Rad60-SLD/SUMO) 도메인, 크로마틴 조직 수정 인자 도메인(chromatin organization modifier domain: Chromo) 도메인, Yaf2/RYBP C-말단 결합 모티프 도메인(YAF2_RYBP), CBX 패밀리 C-말단 모티프 도메인(CBX7_C), 징크 핑거 C3HC4 유형(RING 핑거) 도메인(ZF-C3HC4_2), 사이토크롬 b5 도메인(Cyt-b5), 헬릭스-루프-헬릭스 도메인(HLH), 헬릭스-헤어핀-헬릭스 모티프 도메인(예를 들어, HHH_3), 고이동성 그룹 박스 도메인(high mobility group box domain: HMG-box), 기본 류신 지퍼 도메인(예를 들어, bZIP_1 또는 bZIP_2), Myb_DNA-결합 도메인, 호메오도메인, FCS 서열이 있는 MYM-형 징크 핑거 도메인(ZF-FCS), 인터페론 조절 인자 2-결합 단백질 징크 핑거 도메인(IRF-2BP1_2), SSX 억제 인자 도메인(SSXRD), B-박스-형 징크 핑거 도메인(ZF-B_box), CXXC 징크 핑거 도메인(ZF-CXXC), 염색체 응축 조절 인자 1 도메인(RCC1), SRC 상동 3 도메인(SH3_9), 멸균 알파 모티프 도메인(sterile alpha motif domain: SAM_1), 멸균 알파 모티프 도메인(SAM_2), 멸균 알파 모티프/포인트 도메인(sterile alpha motif/Pointed domain: SAM_PNT), 흔적/톤두 패밀리 도메인(Vestigial/Tondu family domain: Vg_Tdu), LIM 도메인, RNA 인식 모티프 도메인(RRM_1), 쌍을 이룬 양친매성 헬릭스 도메인(paired amphipathic helix domain: PAH), 프로테아좀성 ATPase OB C-말단 도메인(Prot_ATP_ID_OB), 네르비(nervy) 상동 2 도메인(NHR2), 분열 자극 인자 서브유닛 2의 힌지 도메인(CSTF2_hinge), PPAR 감마 N-말단 영역 도메인(PPARgamma_N), CDC48 N-말단 도메인(CDC48_2), WD40 반복 도메인(WD40), Fip1 모티프 도메인(Fip1), PDZ 도메인(PDZ_6), 폰 빌레브란트(Von Willebrand) 인자 C형 도메인(VWC), NAB 보존 영역 1 도메인(NCD1), S1 RNA-결합 도메인(S1), HNF3 C-말단 도메인(HNF_C), 튜더(Tudor) 도메인(Tudor_2), 히스톤-유사 전사 인자(CBF/NF-Y) 및 고세균 히스톤 도메인(CBFD_NFYB_HMF), 징크 핑거 단백질 도메인(DUF3669), EGF-유사 도메인(cEGF), GATA 징크 핑거 도메인(GATA), TEA/ATTS 도메인(TEA), 포볼 에스터(phorbol ester)/다이아실글리세롤 결합 도메인(C1-1), 폴리콤(polycomb)-유사 MTF2 인자 2 도메인(Mtf2_C), FOXO 단백질 패밀리의 전사활성(transactivation) 도메인(FOXO-TAD), 호메오박스 KN 도메인(Homeobox_KN), BED 징크 핑거 도메인(ZF-BED), C3HC4-형 RING의 징크 핑거 도메인(ZF-C3HC4_4), RAD51 상호 작용 모티프 도메인(RAD51_interact), 네틸(nethyl)-CpG-결합 도메인 단백질 MBD의 p55-

결합 영역(MBDa), 노치(Notch) 도메인, Raf-유사 Ras-결합 도메인(RBD), Spin/Ssty 패밀리 도메인(Spin-Ssty), PHD 핑거 도메인(PHD_3), 저-밀도 지질단백질 수용체 도메인 A류(Ldl_recept_a), CS 도메인, DM DNA-결합 도메인 및 QLQ 도메인이 있다.

[0194] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 YAF2_RYBP 도메인 또는 호메오도메인 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 단백질 도메인이다. 특정 실시형태에서, YAF2_RYBP 도메인의 호메오도메인은 PRD 도메인, NKL 도메인, HOXL 도메인 또는 LIM 도메인이다. 특정 실시형태에서, YAF2_RYBP 도메인은 32개 아미노산 Yaf2/RYBP C-말단 결합 모티프 도메인(32aa RYBP)를 포함할 수 있다.

[0195] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 SUMO3 도메인, M상(phase) 인단백질 8(MPP8)로부터의 크로모 도메인, 크로모박스 1(CBX1)으로부터의 크로모쉐도우 도메인 및 Scm 폴리콤 그룹 단백질 상동체 1(SCMH1)로부터의 SAM_1/SPM 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 도메인을 포함한다.

[0196] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 HNF3 C-말단 도메인(HNF_C)을 포함한다. HNF_C 도메인은 FOXA1 또는 FOXA2로부터의 것일 수 있다. 특정 실시형태에서, HNF_C 도메인은 EH1(톱니형 상동(engrailed homology) 1) 모티프를 포함한다.

[0197] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 인터페론 조절 인자 2-결합 단백질 징크 핑거 도메인(IRF-2BP1_2), DNA 복구 인자 HERC2 E3 리가제로부터의 Cyt-b5 도메인, 브릿징 인테그레이터(Bridging Integrator) 1(BIN1)으로부터의 변형 SH3 도메인(SH3_9), 전사 인자 TOX로부터의 HMG-박스 도메인 또는 폴리콤 구성 요소 PCGF2로부터의 ZF-C3HC4_2 RING 핑거 도메인, 크로모도메인-헬리카제(helicase)-DNA 결합 단백질 3(CHD3) 도메인 또는 ZNF783 도메인을 포함할 수 있다.

[0198] **IV. 후성적 편집 인자**

[0199] 예를 들어, 임의의 조합으로, 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 DNA-결합 도메인 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 효과 인자 도메인(예를 들어, 후성적 억제 인자 도메인)을 사용하여, 관심 유전자의 표적 서열에 대한 후성적 변형(들)을 지시하는 후성적 편집 인자(즉, 후성적 편집 시스템)가 본 명세서에 제공된다. DNA-결합 도메인(본 명세서에 기술된 것과 같은 가이드 폴리뉴클레오타이드와 협력하며, 여기서 DNA-결합 도메인은 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인임)은 효과 인자 도메인이 표적 서열을 후성적으로 변형하도록 지시하여, 세포 세대를 거쳐 지속적이고 유전 가능할 수 있는 유전자 억제 또는 침묵화를 초래한다. 일부 양상에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 세포에서 가역적으로 또는 비가역적으로 유전자를 억제하거나 침묵시킬 수 있다.

[0200] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 하나 이상의 융합 단백질을 포함하며, 각각은 (1) DNA-결합 도메인(들) 및 (2) 효과 인자 도메인(들)을 포함한다. 효과 인자 도메인은 후성적 편집 인자에 의해 포함되는 하나 이상의 융합 단백질 상에 있을 수 있다. 예를 들어, 단일 융합 단백질은 DNA-결합 도메인과 함께 모든 효과 인자 도메인을 포함할 수 있다. 대안적으로, 효과 인자 도메인 또는 이의 하위 집합은 각각 DNA-결합 도메인(같거나 다를 수 있음)이 있는 별도의 융합 단백질 상에 있을 수 있다. 본 명세서에 기술된 융합 단백질은 하나 이상의 링커(예를 들어, 펩타이드 링커), 검출 가능한 태그, 핵 위치 신호(NLS) 또는 이의 임의의 조합을 더 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "융합 단백질"은 둘 이상의 암호화 서열(예를 들어, DNA-결합 도메인(들) 및/또는 효과 인자 도메인(들)에 대한 것)이, 직접적으로 또는 간접적으로, 공유 결합 또는 비공유 결합된 키메라 단백질을 의미한다.

[0201] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는, 동일하거나 다를 수 있는, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 이를 초과하는 효과 인자(예를 들어, 억제/억제 인자) 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 효과 인자 도메인 중 둘 이상은 상승적으로 기능한다. 효과 인자 도메인의 조합은 DNA 메틸화 도메인, 히스톤 탈아세틸화 도메인, 히스톤 메틸화 도메인 및/또는 상기 중 임의의 것을 모집하는 스캐폴드 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 하나 이상의 DNA 메틸화 도메인(예를 들어, DNMT 도메인) 및/또는 모집 인자 도메인(예를 들어, DNMT3L 도메인)과의 조합으로 하나 이상의 전사 억제 인자 도메인(예를 들어, KOX1, ZIM3, ZFP28 또는 ZN627 KRAB과 같은 KRAB 도메인)을 포함할 수 있다. 이러한 후성적 편집 인자는 예를 들어 KRAB 도메인, DNMT3A 도메인 및 DNMT3L 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 추가적인 효과 인자 도메인(예를 들어, KAP1, MECP2, HP1b, CBX8, CDYL2, TOX, TOX3, TOX4, EED, RBBP4, RCOR1 또는 SCML2 도메인)을 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 효과 인자 도메인은 CDYL2, TOX, TOX3, TOX4 또는 HP1a 도메인이다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 KRAB 도메

인(예를 들어, KOX1 KRAB 도메인)과의 조합으로 CDYL2 및/또는 TOX 도메인을 포함할 수 있다.

[0202] **A. 링커**

[0203] 본 명세서에 기술된 융합 단백질은 후성적 편집 인자의 구성 요소를 연결하는 하나 이상의 링커를 포함할 수 있다. 링커는 펩타이드 또는 비-펩타이드 링커일 수 있다.

[0204] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 후성적 편집 인자에 사용되는 하나 이상의 링커는 펩타이드 링커, 즉 펩타이드 모이어티를 포함하는 링커이다. 펩타이드 링커는 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자 융합 단백질에 적용 가능한 임의의 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 1 내지 200개(예를 들어, 1 내지 80개) 아미노산의 펩타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 1 내지 5, 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30, 1 내지 40, 1 내지 50, 1 내지 60, 1 내지 80, 1 내지 100, 1 내지 150, 1 내지 200, 5 내지 10, 5 내지 20, 5 내지 30, 5 내지 40, 5 내지 60, 5 내지 80, 5 내지 100, 5 내지 150, 5 내지 200, 10 내지 20, 10 내지 30, 10 내지 40, 10 내지 50, 10 내지 60, 10 내지 80, 10 내지 100, 10 내지 150, 10 내지 200, 20 내지 30, 20 내지 40, 20 내지 50, 20 내지 60, 20 내지 80, 20 내지 100, 20 내지 150, 20 내지 200, 30 내지 40, 30 내지 50, 30 내지 60, 30 내지 80, 30 내지 100, 30 내지 150, 30 내지 200, 40 내지 50, 40 내지 60, 40 내지 80, 40 내지 100, 40 내지 150, 40 내지 200, 50 내지 60 50 내지 80, 50 내지 100, 50 내지 150, 50 내지 200, 60 내지 80, 60 내지 100, 60 내지 150, 60 내지 200, 80 내지 100, 80 내지 150, 80 내지 200, 100 내지 150, 100 내지 200 또는 150 내지 200개 아미노산 길이를 포함한다. 더 길거나 더 짧은 링커 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 링커는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 25, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100개 아미노산의 길이이다. 예를 들어, 펩타이드 링커는 4, 5, 16, 20, 24, 27, 32, 40, 64, 92 또는 104개 아미노산의 길이일 수 있다. 펩타이드 링커는 유연성 또는 강직성 링커일 수 있다. 특정 실시형태에서, 펩타이드 링커는 서열번호 631 내지 637 및 664 내지 665 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다.

[0205] 특정 실시형태에서, 펩타이드 링커는 XTEN 링커이다. 이러한 링커는, G, S, P, T, E 및 A 잔기 만으로 이루어진 비구조화된 친수성 폴리펩타이드인, XTEN 서열의 일부를 포함할 수 있다(Schellenberger et al., *Nat Biotechnol* (2009) 27(1):1186-90). 본 명세서에 사용된 용어 "XTEN"은 소수성 아미노산 잔기가 없는 재조합 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다. XTEN 링커는 전형적으로 비구조화되어 있으며 제한된 천연 아미노산 세트를 포함한다. 단백질에 대한 XTEN의 융합은 이의 수역학적 특성을 변경하며 융합 단백질의 소거 및 분해율을 감소시킨다. 이러한 XTEN 융합 단백질은 화학적 변형의 필요없이 재조합 기술을 사용하여 생산되며 자연 경로에 의해 분해된다. XTEN 링커는 예를 들어 5, 10, 16, 20, 26 또는 80개 아미노산의 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, XTEN 링커는 16개 아미노산의 길이이다. 일부 실시형태에서, XTEN 링커는 80개 아미노산의 길이이다. 특정 실시형태에서, XTEN 링커는 XTEN10, XTEN16, XTEN20 또는 XTEN80일 수 있다. 특정 실시형태에서, XTEN 링커는 서열번호 638 내지 643 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, XTEN 링커는 서열번호 638의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, XTEN 링커는 서열번호 643의 아미노산 서열을 포함한다.

[0206] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 후성적 편집 인자에 사용되는 하나 이상의 링커는 비-펩타이드 링커이다. 예를 들어, 링커는 탄소 결합, 이황화 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합일 수 있다. 특정 실시형태에서, 링커는 아미드 연결의 탄소-질소 결합이다. 특정 실시형태에서, 링커는 고리형 또는 비고리형, 치환형 또는 비치환형, 또는 분지형 또는 비분지형 지방족 또는 헤테로지방족 링커이다.

[0207] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 후성적 편집 인자에 사용되는 하나 이상의 링커는 중합체성(예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아미드, 폴리에스터 등)이다. 링커는 예를 들어 아미노알칸산의 단량체, 이량체 또는 중합체; 아미노알칸산(예를 들어, 글리신, 에탄산, 알라닌, 베타-알라닌, 3-아미노프로판산, 4-아미노부탄산, 5-펜탄산 등); 아미노헥산산(Ahx)의 단량체, 이량체 또는 중합체; 또는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티(PEG); 또는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 링커는 탄소고리 모이어티(예를 들어, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥산) 또는 페닐 고리를 기반으로 할 수 있다. 링커는 펩타이드에서 링커로 친핵체(nucleophile)(예를 들어, 티올, 아미노)의 부착을 촉진하도록 기능화된 모이어티를 포함할 수 있다. 임의의 친전자체(electrophile)를 링커의 일부로서 사용할 수 있다. 예시적인 친전자체에는 활성화된 에스터, 활성화된 아미드, 알킬 할라이드, 아릴 할라이드, 아실 할라이드 및 아이소티오시안산염이 포함되지만

이로 제한되지 않는다.

[0208] 다양한 링커 길이 및 유연성이 후성적 편집 인자의 임의의 두 구성 요소 사이(예를 들어, 효과 인자 도메인(예를 들어, 억제 인자 도메인)과 DNA-결합 도메인(예를 들어, Cas9 도메인) 사이, 제1 효과 인자 도메인과 제2 효과 인자 도메인 사이 등)에 사용될 수 있다. 링커는 글리신/세린-풍부 링커와 같은 매우 유연한 링커에서부터 특정 적용을 위한 효과 인자 도메인 활성에 대한 최적 길이를 달성하기 위한 보다 단단한 링커까지 다양할 수 있다. 일부 실시형태에서, 더 유연한 링커는, 45% 초과(예를 들어, 48, 50, 55, 60, 70, 80 또는 90% 초과)의 잔기가 글리신 또는 세린 잔기인, 글리신/세린-풍부 링커(GS-rich 링커)이다. GS-rich 링커의 비-제한적 예시는 (GGGGS)n(서열번호 664), (G)n 및 W 링커(서열번호 637)이다. 일부 실시형태에서, 더 단단한 링커는 (EAAAK)n(서열번호 665), (SGGS)n(서열번호 631) 및 (XP)n의 형태이다. 전술한 유연성 및 강직성 링커의 식에서, n은 1 내지 30의 임의의 정수일 수 있다. 일부 실시형태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15이다. 일부 실시형태에서, 링커는, n이 1, 3 또는 7인, (GGS)n 모티프를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는, n이 4인, (GGGGS)n 모티프(서열번호 636)를 포함한다.

[0209] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 링커는, 예를 들어 서열번호 644 내지 649 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는, 핵 위치 신호를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 링커는 발현 태그, 예를 들어 녹색 형광 단백질과 같은 검출 가능한 태그를 포함한다.

[0210] **B. 핵 위치 신호**

[0211] 본 명세서에 기술된 융합 단백질은 하나 이상의 핵 위치 신호를 포함할 수 있으며, 특정 실시형태에서는, 둘 이상의 핵 위치 신호를 포함할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 이를 초과하는 핵 위치 신호를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "핵 위치 신호"(NLS)는 단백질을 핵으로 향하게 하는 아미노산 서열이다. 특정 실시형태에서, NLS는 SV40 NLS(예를 들어, 서열번호 644의 아미노산 서열을 가짐)일 수 있다. 융합 단백질은 이의 N-말단, C-말단 또는 양쪽 모두에 NLS를 포함할 수 있으며/있거나 NLS는 융합 단백질의 중간에(예를 들어, DNA-결합 도메인 또는 효과 인자 도메인의 N- 또는 C-말단에) 내장될 수 있다.

[0212] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 2개의 NLS를 포함할 수 있다. 융합 단백질은 이의 N-말단 또는 C-말단에 2개의 NLS를 포함할 수 있다. 융합 단백질은 이의 N-말단에 위치한 하나의 NLS 및 융합 단백질의 중간에 내장된 하나의 NLS, 또는 이의 C-말단에 위치한 하나의 NLS 및 융합 단백질의 중간에 내장된 하나의 NLS를 포함할 수 있다. 융합 단백질은 융합 단백질의 중간에 내장된 2개의 NLS를 포함할 수 있다.

[0213] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 4개의 NLS를 포함할 수 있다. 융합 단백질은 이의 N-말단 또는 C-말단에 적어도 2개의(예를 들어, 2, 3 또는 4개) NLS를 포함할 수 있다. 융합 단백질은 융합 단백질의 중간에 내장된 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 NLS를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 이의 N-말단에 2개의 NLS를 포함하고 이의 C-말단에 2개의 NLS를 포함할 수 있다.

[0214] 본 명세서에 기술된 NLS는 내인성 NLS 서열일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 NLS는 서열번호 644 내지 649 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 선택된 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, NLS는 서열번호 644의 아미노산 서열을 포함한다. 추가적인 NLS는 이 분야에 알려져 있다.

[0215] 일부 실시형태에서, N-말단에 적어도 하나의 NLS를 포함하고 C-말단에 적어도 하나의 NLS를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 후성적 편집 인자는 N-말단에 적어도 하나의 NLS를 갖지 않고 C-말단에 적어도 하나의 NLS를 갖지 않는 해당 융합 단백질을 갖는 후성적 편집 인자에 비해 후성적 편집 인자의 효율을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 200%, 적어도 300%, 적어도 400%, 적어도 500%, 적어도 600%, 적어도 700%, 적어도 800%, 적어도 900%, 적어도 1,000%, 적어도 5,000%, 적어도 10,000%, 적어도 50,000%, 적어도 100,000% 또는 이를 초과하여 증가시킬 수 있다.

[0216] 일부 실시형태에서, N-말단에 적어도 2개의 NLS를 포함하고 C-말단에 적어도 2개의 NLS를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 후성적 편집 인자는 N-말단에 적어도 2개의 NLS를 갖지 않고 C-말단에 적어도 2개의 NLS를 갖지 않는 해당 융합 단백질을 갖는 후성적 편집 인자에 비해 후성적 편집 인자의 효율을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 200%, 적어도 300%, 적어도 400%, 적어도 500%, 적어도 600%, 적어도 700%, 적어도 800%,

적어도 900%, 적어도 1,000%, 적어도 5,000%, 적어도 10,000%, 적어도 50,000%, 적어도 100,000% 또는 이를 초과하여 증가시킬 수 있다.

[0217] **C. 태그**

[0218] 본 명세서에 제공되는 후성적 편집 인자는 편집 인자의 추적, 검출 및 위치 결정을 위한 하나 이상의 추가적인 서열("태그")을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 이를 초과하는 검출 가능한 태그를 포함한다. 각각의 검출 가능한 태그는 같거나 다를 수 있다.

[0219] 예를 들어, 후성적 편집 인자 융합 단백질은 세포질 위치 서열, 핵 방출 서열과 같은, 방출(export) 서열 또는 다른 위치 서열, 뿐만 아니라 융합 단백질의 가용화, 정제 또는 검출에 유용한 서열 태그를 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공되는 적합한 단백질 태그에는 비오틴 카복실라제 운반 단백질(BCCP) 태그, myc-태그, 칼모듈린-태그, FLAG-태그, 헤마글루티닌(hemagglutinin: HA)-태그, 폴리-히스티딘 태그(히스티딘 태그 또는 His-태그로도 지칭됨), 말토스 결합 단백질(MBP)-태그, nus-태그, 글루타치온-S-전이효소(GST)-태그, 녹색 형광 단백질(GFP)-태그, 티오레독신-태그, S-태그, 소프태그(Softage)(예를 들어, Softag 1 또는 Softag 3), strep-태그, 비오틴 리가제 태그, FlAsH 태그, V5 태그 및 SBP-태그가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 추가적인 적합한 서열은 이 분야의 기술자에게 명백할 것이다.

[0220] **D. 융합 단백질 배열**

[0221] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 융합 단백질은 이의 구성 요소가 서로 다른 배열로 구조화될 수 있다. 예를 들어, DNA-결합 도메인은 C-말단, N-말단 또는 둘 이상의 후성적 효과 인자 도메인 또는 추가 도메인 사이에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 후성적 편집 인자의 C-말단에 있다. 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 후성적 편집 인자의 N-말단에 있다. 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인은 하나 이상의 핵 위치 신호에 연결된다. 일부 실시형태에서, DNA-결합 도메인의 양측면에 후성적 효과 인자 도메인 및/또는 추가 도메인이 위치한다. 일부 실시형태에서, "DBD"는 DNA-결합 도메인을 나타내며 "ED"는 효과 인자 도메인을 나타내고, 후성적 편집 인자는 다음의 배열을 포함한다:

[0222] - N']-[ED1]-[DBD]-[ED2]-[C'

[0223] - N']-[ED1]-[DBD]-[ED2]-[ED3]-[C'

[0224] - N']-[ED1]-[ED2]-[DBD]-[ED3]-[C'

[0225] 또는

[0226] - N']-[ED1]-[ED2]-DBD]-[ED3]-[ED4]-[C'.

[0227] 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 DNA-결합 도메인(DBD), DNA 메틸전이효소(DNMT) 도메인 및 표적 유전자의 발현을 억제하거나 침묵시키는 전사 억제 인자("억제 인자") 도메인을 포함한다. DBD, DNMT 및 전사 억제 인자 도메인은, 임의의 조합으로, 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의의 것일 수 있다. DBD, DNMT 도메인 및 억제 인자 도메인은, 예를 들어 융합 단백질의 N-말단에, C-말단에 또는 중간에 상기 도메인 중 임의의 것이 있는, 임의의 배열일 수 있다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 다음의 배열을 갖는 융합 단백질을 포함한다:

[0228] N']-[DNMT 도메인]-[DBD]-[억제 인자 도메인]-[C'

[0229] N']-[억제 인자 도메인]-[DBD]-[DNMT 도메인]-[C'

[0230] N']-[DNMT 도메인]-[억제 인자 도메인]- [DBD]-[C'

[0231] 또는

[0232] N']-[억제 인자 도메인]-[DNMT 도메인]- [DBD]-[C'.

[0233] 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자 구조 중 어느 하나에서 연결 구조 "]-["는 링커, 예를 들어 펩타이드 링커; 검출 가능한 태그; 펩타이드 결합; 핵 위치 신호; 및/또는 프로모터 또는 조절 서열이다. 후성적 편집 인자 구조에서, 복수의 연결 구조 "]-["는 같을 수 있거나 각각 서로 다른 링커, 태그, NLS 또는 펩타이드 결합일 수 있다. 일부 실시형태에서, DNMT 도메인은 **표 6**의 도메인 중 어느 하나 또는 이의 임의의 조합 또는 상동체를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, DNMT 도메인은 DNMT3A 또는 이의 잘린 형태, DNMT3L 또는 이의 잘린 형태, 또는 둘 모두를 포함한다. 특정 실시형태에서, DBD는 촉매적으로 비활성인 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인(예를 들어, dCas9) 또는 ZFP 도메인이다. 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 **표 4** 또는 **표 5**에 나

타난 도메인 중 어느 하나 또는 이의 임의의 조합 또는 상동체를 포함한다. 예를 들어, 억제 인자 도메인은 KRAB 도메인일 수 있다. 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 ZFP28, ZN627, KAP1, MeCP2, HP1b, CBX8, CDYL2, TOX, Tox3, Tox4, EED, RBBP4, RCOR1 또는 SCML2 도메인, 또는 상기 도메인 중 2개의 융합(예를 들어, ZIM3 및 KOX1 KRAB의 N- 및 C-말단 영역의 융합)이다. 특정 실시형태에서, 억제 인자 도메인은 ZFP28, ZN627, ZIM3 또는 KOX1로부터의 KRAB 도메인이다.

[0234] 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 다음으로부터 선택된 배열을 포함하며

[0235] N']-[DNMT3A-DNMT3L]-[DBD]-[억제 인자]-[C'

[0236] N']-[억제 인자]-[DBD]-[DNMT3A-DNMT3L]-[C'

[0237] N']-[억제 인자]-[DBD]-[DNMT3A]-[C'

[0238] N']-[DNMT3A]-[DBD]-[억제 인자]-[C'

[0239] N']-[억제 인자]-[DBD]-[DNMT3A]-[DNMT3L]-[C'

[0240] N']-[DNMT3A]- [DNMT3L]-[DBD]-[억제 인자]-[C'

[0241] N']-[DNMT3A]-[DBD]-[C'

[0242] N']-[DBD]-[DNMT3A]-[C'

[0243] N']-[DNMT3L]-[DBD]-[C'

[0244] N']-[DBD]-[DNMT3L]-[C'

[0245] 여기서 [DNMT3A-DNMT3L]은 DNMT3A 및 DNMT3L 도메인이 펩타이드 결합을 통해 직접적으로 융합됨을 나타내고, 여기서 연결 구조]-[는 본 명세서에 기술된 바와 같은 링커 중 어느 하나, 검출 가능한 태그, 친화성 도메인, 펩타이드 결합, 핵 위치 신호, 프로모터 및/또는 조절 서열이다. DBD, 억제 인자, DNMT3A 및 DNMT3L 도메인은, 임의의 조합으로, 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, DNMT3A 및 DNMT3L 도메인은 **표 6**의 것들로부터 선택된 것일 수 있다. 특정 실시형태에서, DBD는 CRISPR-관련 단백질 도메인(예를 들어, dCas9) 또는 ZFP 도메인이며; 억제 인자 도메인은 KOX1, ZIM3, ZFP28 또는 ZN627로부터 유래된 KRAB 도메인이고; DNMT3A 도메인은 인간 DNMT3A 도메인이고; DNMT3L 도메인은 인간 또는 마우스 DNMT3L 도메인이고; 이들 구성 요소의 임의의 조합 또한 본 개시내용에 의해 고려된다.

[0246] 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 다음으로부터 선택된 배열을 포함하며

[0247] N']-[DNMT3A]-[DBD]-[SETDB1]-[C'

[0248] N']-[DNMT3A]- [DNMT3L]- [DBD]-[SETDB1]-[C'

[0249] N']- [DNMT3A-DNMT3L]- [DBD]- [SETDB1]- [C'

[0250] N']-[SETDB1]-[DBD]-[DNMT3A]-[DNMT3L]-[C'

[0251] N']-[SETDB1]-[DBD]-[DNMT3A]-[C'

[0252] 여기서 [DNMT3A-DNMT3L]은 DNMT3A 및 DNMT3L 도메인이 펩타이드 결합을 통해 직접적으로 융합됨을 나타내고, 여기서 연결 구조]-[는 본 명세서에 기술된 바와 같은 링커 중 어느 하나, 검출 가능한 태그, 친화성 도메인, 펩타이드 결합, 핵 위치 신호, 프로모터 및/또는 조절 서열이다. DBD, SETDB1, DNMT3A 및 DNMT3L 도메인은, 임의의 조합으로, 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의의 것일 수 있다. 특정 실시형태에서, DBD는 CRISPR-관련 단백질 도메인(예를 들어, dCas9) 또는 ZFP 도메인이며; SETDB1 도메인은 인간 SETDB1, ZIM3, ZFP28 또는 ZN627로부터 유래된 것이고; DNMT3A 도메인은 인간 DNMT3A 도메인이고; DNMT3L 도메인은 인간 또는 마우스 DNMT3L 도메인이고; 이들 구성 요소의 임의의 조합 또한 본 개시내용에 의해 고려된다.

[0253] 본 명세서에서 고려되는 특정 작제물에는 다음이 포함된다:

[0254] DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-NLS-**dCas9**-NLS-XTEN16-KOX1 KRAB (배열 1),

[0255] DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-NLS-**ZFP 도메인**-NLS-XTEN16-KOX1 KRAB (배열 2),

[0256] NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**dCas9**-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS (배열 3),

[0257] NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**ZFP 도메인**-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS (배열 4),

[0258] NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**dCas9**-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-NLS (배열 5) 및

[0259] NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**ZFP 도메인**-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-NLS (배열 6).

[0260] DNMT3L 및 DNMT3A는 인간 모단백질, 마우스 모단백질 또는 이의 임의의 조합으로부터 유래할 수 있다. 특정 실시형태에서, DNMT3L 및 DNMT3A는 각각 마우스 및 인간 모단백질로부터 유래한다(mDNMT3L 및 hDNMT3A). 특정 실시형태에서, DNMT3L 및 DNMT3A는 모두 인간 모단백질로부터 유래한다(hDNMT3L 및 hDNMT3A). 일부 실시형태에서, dCas9는 dSpCas9다. 일부 실시형태에서, KOX1은 인간 KOX1이다. 배열 1 내지 6 중 임의의 것으로서 여기서 KOX1 KRAB 도메인이 ZFP28, ZN627 또는 ZIM3 KRAB 도메인에 의해 대체된 것 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, ZFP28, ZN627 및 ZIM3은 각각 인간 ZFP28, ZN627 및 ZIM3이다. 특정 실시형태에서, 융합 작제물은 다음과 같은 배열을 가질 수 있다:

[0261] NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-**dCas9**-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-NLS (배열 7),

[0262] NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**ZFP 도메인**-XTEN16-KOX1 KRAB-NLS-NLS (배열 8),

[0263] NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-**dCas9**-XTEN16-ZFP28 KRAB-NLS-NLS (배열 9),

[0264] NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**ZFP 도메인**-XTEN16-ZFP28 KRAB-NLS-NLS (배열 10),

[0265] NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-**dCas9**-XTEN16-ZN627 KRAB-NLS-NLS (배열 11),

[0266] NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**ZFP 도메인**-XTEN16-ZN627 KRAB-NLS-NLS (배열 12),

[0267] NLS-NLS-hDNMT3A-hDNMT3L-XTEN80-**dCas9**-XTEN16-ZIM3 KRAB-NLS-NLS (배열 13) 또는

[0268] NLS-NLS-DNMT3A-DNMT3L-XTEN80-**ZFP 도메인**-XTEN16-ZIM3 KRAB-NLS-NLS (배열 14).

[0269] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 배열 1을 가지며 서열번호 658 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다. 아래의 서열번호 658에서, XTEN 링커는 밑줄로 표시되며, W 링커는 *굵은 글씨, 밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, NLS 서열은 **굵은 글씨**로 표시되고, DNMT3A 서열은 *이탤릭체*로 표시되고, DNMT3L 서열은 *밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, dCas9 도메인은 ***굵은 글씨 및 이탤릭체***로 표시되고, KOX1 KRAB 도메인은 **밑줄 및 굵은 글씨**로 표시된다:

[0270] *MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE*
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV**SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH**MGPMEIYKTVSAW*
KRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDL
VYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQET
TTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSK
*LDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL*GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGT
SESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE**PKK**
KRKVY***MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALL***
FDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE
DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRG
HFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLE
NLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLA
QIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKA
LVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN
REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYY
VGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVL
PKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLK
EDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT
LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTI
LDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG
ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGS
QILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD
SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG
LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVS

[0271] ***DFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKM***
IAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGR
DFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFD
SPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKK
DLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSP
EDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQA
ENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLS
QLGGD**PKKKRKV*SGSETPGTSESATPES*TG**RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQI
VYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP (서열번호 658)

[0272] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 아래 제공되는 서열(서열번호 1495) 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다. 아래의 서열번호 1495에서, XTEN 링커는 밑줄로 표시되며, W 링커는 *굵은 글씨, 밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, NLS 서열은 **굵은 글씨**로 표시되고, DNMT3A 서열은 *이탤릭체*로 표시되고, DNMT3L 서열은 *밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, dCas9 도메인은 ***굵은 글씨 및 이탤릭체***로 표시되고, KOX1 KRAB 도메인은 **밑줄 및 굵은 글씨**로 표시된다:

MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV**SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH**MNPLEMFETVPVW*
RRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVY
GATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVAS
RFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLA
AKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTS
ESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSE**PKKK**
RKVY***MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLF***
DSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEED
KKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGH
FLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLEN
LIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQ
IGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKAL
VRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNR
EDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYV
GPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLP
KHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKE
DYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTL
TLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTIL
DFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGI
LQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQ
ILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS
IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGL
SELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSD
FRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI

[0273]

AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRD
FATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDS
PTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKD
LIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPE
DNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAE
NIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ
LGGD**PKKKRKV*SGSETPGTSESATPESTG**RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIV
YRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP (서열번호 1495)

[0274]

[0275] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 배열 2를 가지며 서열번호 659 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 가질 수 있다. 아래의 서열번호 659에서, XTEN 링커는 밑줄로 표시되며, W 링커는 *굵은 글씨, 밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, NLS 서열은 **굵은 글씨 및 밑줄**로 표시되고, DNMT3A 서열은 *이탤릭체*로 표시되고, DNMT3L 서열은 *밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, ZFP 도메인은 **굵은 글씨**로 표시되고, KOX1 KRAB 도메인은 **밑줄 및 굵은 글씨**로 표시된다. X로 표시된 가변 아미노산은 징크 핑거의 DNA-인식 헬릭스의 아미노산이며 이탤릭체로 표시된 ***XX***는 TR, LR 또는 LK일 수 있다.

MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV**SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH**MGPMEIYKTVSAW*
KRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDL
VYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQET
TTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSK
*LDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL*GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGT
SESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE**PKK**
KRKVYSRPGERPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXX
XHXXTH[링커]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXX
XXXXHXXTH[링커]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFS
XXXXXXXHXXTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTG**RTLVTFKDVFVDFTRE**
EWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP (서열번호
659)

[0276]

[0277] 특정 실시형태에서, 서열번호 659의 6개의 "XXXXXXX" 영역은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나에 대해 **표 1**에 나타난 F1 내지 F6 아미노산 서열을, 순서대로, 포함한다. [링커]는 링커 서열을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 하나 또는 둘 모두의 링커 서열은 TGSQKP(서열번호 651)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 또는 둘 모두의 링커 서열은 TGGGGSQKP(서열번호 652)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나의 링커 서열은 서열번호 651의 아미노산 서열을 가질 수 있고 다른 링커 서열은 서열번호 652의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0278] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 아래에 제공되는 서열(서열번호 1496) 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다. 아래의 서열번호 1496에서, XTEN 링커는 밑줄로 표시되며, W 링커는 *굵은 글씨, 밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, NLS 서열은 **굵은 글씨 및 밑줄**로 표시되고, DNMT3A 서열은 *이탤릭체*로 표시되고, DNMT3L 서열은 *밑줄 및 이탤릭체*로 표시되고, ZFP 도메인은 **굵은 글씨**로 표시되고, KOX1 KRAB 도메인은 **밑줄 및 굵은 글씨**로 표시된다. X로 표시된 가변 아미노산은 징크 핑거의 DNA-인식 헬릭스의 아미노산이며 이탤릭체로 표시된 ***XX***는 TR, LR 또는 LK일 수 있다.

MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCE
DSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLY
EGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID
AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSN
SIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSV
*PVIRHLFAPLKEYFACV**SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH**MNPLEMFETVPVW*
RRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVY
GATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVAS
RFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLA
*AKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL*GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTS
ESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE**PKKK**
RKVYSRPGERPFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXXXXX
HXXTH[링커]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSXXXX
XXXHXXTH[링커]PFQCRICMRNFSXXXXXXXHXXTHTGEKPFQCRICMRNFSX
XXXXXXHXXTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTG**RTLVTFKDVFVDFTREE**
WKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP (서열번호
1496)

[0279]

[0280] 특정 실시형태에서, 서열번호 1496의 6개의 "XXXXXXX" 영역은 ZF001 내지 ZF048 중 어느 하나에 대해 **표 1**에 나타난 F1 내지 F6 아미노산 서열을, 순서대로, 포함한다. [링커]는 링커 서열을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 하나 또는 둘 모두의 링커 서열은 TGSQKP(서열번호 651)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 또는 둘 모두의 링커 서열은 TGGGGSQKP(서열번호 652)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나의 링커 서열은 서열번호 651의 아미

노산 서열을 가질 수 있고 다른 링커 서열은 서열번호 652의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0281] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 Dnmt3A ADD 도메인, 예를 들어 위에 개시된 서열번호 658, 659, 1495 또는 1496에 개시된 Dnmt3A 도메인 서열의 다운스트림(downstream)을 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, ADD 서열은 융합 단백질의 Dnmt3A와 Dnmt3L 서열 사이에 위치한다. 일부 실시형태에서, ADD 서열은 Dnmt3A 도메인의 C-말단에 있다. 일부 실시형태에서, Dnmt3A 서열 및 ADD 서열은 링커, 예를 들어 본 명세서에 개시된 링커에 의해 분리된다. 일부 실시형태에서, ADD 서열 및 Dnmt3L 서열은 링커, 예를 들어 본 명세서에 개시된 링커에 의해 분리된다. 일부 실시형태에서, ADD 도메인은 다음 서열을 포함한다:

MAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCG
SLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCT
RCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRE
SENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTV
RKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWMFV
DNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEEE
LSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL (서열번호 1497).

[0282]

[0283] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 배열 7을 가지며 서열번호 660 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0284] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 배열 9를 가지며 서열번호 661 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0285] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 배열 11을 가지며 서열번호 662 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0286] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 배열 13을 가지며 서열번호 663 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다.

[0287] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물(예를 들어, 배열 1 내지 14 중 어느 하나의 융합 작제물)은 WPRE 서열, 폴리아데닐화 부위 또는 둘 모두를 포함하는 발현 작제물 내에 있다. 특정 실시형태에서, WPRE 서열은 3' 비암호화 영역에 있다. 특정 실시형태에서, WPRE 서열은 폴리-아데닐화 부위로부터 업스트림(upstream)에 있다. 특정 실시형태에서, 발현 작제물은 융합 작제물(예를 들어, 배열 1 내지 14 중 어느 하나의 것) 및 폴리아데닐화 부위로부터 업스트림의 3' 비암호화 영역에 WPRE 서열을 포함한다.

[0288] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 융합 작제물은 실시예 12에 나타낸 바와 같은 융합 단백질 1 내지 12 중 어느 하나의 서열을 가질 수 있다.

[0289] 다수의 융합 단백질이 하나 또는 여러 표적 유전자의 활성화 또는 억제를 일으키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, DNA-결합 도메인(예를 들어, dCas9 도메인) 및 효과 인자 도메인을 포함하는 후성적 편집 인자 융합 단백질은, 각각 서로 다른 표적 DNA 서열을 표적으로 하는, 둘 이상의 가이드 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, gRNA)와 함께 전달될 수 있다. DNA-결합 도메인 중 둘에 대한 표적 부위는 같거나 서로 인접하거나, 예를 들어 약 100개 염기쌍, 약 200개 염기쌍, 약 300개 염기쌍, 약 400개 염기쌍, 약 500개 염기쌍 또는 약 600개 이상의 염기쌍으로 분리될 수 있다. 또한, 내인성 유전자 자리와 같은 이중-가닥 DNA를 표적화하는 경우, 가이드 폴리뉴클레오타이드는 같거나 다른 가닥을 표적으로 할 수 있다(양성 가닥에 대해 하나 이상 및/또는 음성 가닥에 대해 하나 이상).

[0290] **V. 표적 서열**

[0291] 본 명세서의 후성적 편집 인자는 *PCSK9* 유전자의 후성적 변형을 일으키기 위해 *PCSK9*의 표적 서열로 향하게 될 수 있다. 본 명세서에 사용된 "표적 서열", "표적 부위" 또는 "표적 영역"은 관심 유전자에 존재하는 핵산 서열이며; 일부 예시에서, 표적 서열은 관심 유전자의 외부이지만 인근에 있을 수 있고 여기서 표적 서열의 억제 인자에 의한 메틸화 또는 결합은 유전자의 발현을 억제한다. 일부 실시형태에서, 표적 서열은 저메틸화 또는 과메틸화된 핵산 서열일 수 있다.

[0292] 표적 서열은 표적 유전자의 임의의 부분에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 서열은 유전자의 비암호화 서열의 일부이거나 근처에 있다. 일부 실시형태에서, 표적 서열은 유전자의 엑손(exon)의 일부다. 일부 실시형

태에서, 표적 서열은, 프로모터 또는 인핸서(enhancer)와 같은, 유전자의 전사 조절 서열의 일부 또는 근처에 있다. 일부 실시형태에서, 표적 서열은 CpG 섬에 인접해 있거나, 이와 겹치거나, 이를 포함한다. 특정 실시형태에서, 표적 서열은 *PCSK9* TSS의 측면에 위치한 약 3000, 2900, 2800, 2700, 2600, 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600, 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 또는 100염기쌍(bp) 내에 있다. 특정 실시형태에서, 표적 서열은 *PCSK9* TSS의 측면에 위치한 500bp 내에 있다. 특정 실시형태에서, 표적 서열은 *PCSK9* TSS의 측면에 위치한 1000bp 내에 있다.

[0293] 일부 실시형태에서, 표적 서열은 폴리뉴클레오타이드 가이드 DNA-결합 도메인(예를 들어, dCas9과 같은 CRISPR 단백질) 및 효과 인자 도메인(들)을 포함하는 융합 단백질과 함께 복합체화된 가이드 폴리뉴클레오타이드 서열(예를 들어, gRNA)에 혼성화될 수 있다. 가이드 폴리뉴클레오타이드 서열은 표적 서열에 대한 상보성 또는 표적 서열의 반대 가닥에 대한 동일성을 갖도록 설계될 수 있다. 일부 실시형태에서, 가이드 폴리뉴클레오타이드는 표적 서열의 프로토스페이서 서열과 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 스페이서 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 가이드 폴리뉴클레오타이드는 표적 서열의 프로토스페이서 서열과 100% 동일한 스페이서 서열을 포함한다.

[0294] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 DNA-결합 도메인이 징크 핑거 어레이인 경우, 표적 서열은 상기 징크 핑거 어레이에 의해 인식될 수 있다.

[0295] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 DNA-결합 도메인이 TALE인 경우, 표적 서열은 상기 TALE에 의해 인식될 수 있다.

[0296] 본 명세서에 기술된 표적 서열은 표적 유전자의 하나의 카피에 특이적일 수 있거나 표적 유전자의 하나의 대립유전자(allele)에 특이적일 수 있다. 따라서, 이의 발현의 후성적 변형 및 조절은 표적 유전자의 한 카피 또는 한 대립 유전자에 특이적일 수 있다. 예를 들어, 후성적 편집 인자는 DNA-결합 도메인에 의해 인식되는 표적 서열을 보유한 특정 카피(예를 들어, 질환 또는 상태와 관련되거나, 질환 또는 상태와 관련된 돌연변이가 함유된 카피)의 발현을 억제할 수 있다.

[0297] 일부 실시형태에서, 표적 *PCSK9* 게놈 영역은, 말단 A가 있거나 없는, 아래에 나타난 서열(chr1:55038548 내지 55040548) 내에 속할 수 있다:

[0298]
```
TACCTCATGGAGTCACTGTCAACCCACTGGTTGCACTGTCTTTGTGCACTGGCTCTC
TGGAGTGAGGTCTTTGCAAACAAAGTGGAAAGAGCATCAACTTTGGACTCCAGCACC
TAGATTCAGAGCAGGCCATTTCACTCGGAATCTGCTGTGCATCTGCAAGGGAGGATC
ATAAATTCGCCTTTGTTTCTTCCCAGTATCGACAGCCCTTCCAGAAAGAGCAAGCCT
CATGTCATGCCACATGTACAATCTGAGGCCAGGAGCTCTCTTTCCCCTTTTCATCCT
CCTGCCTGGTACACAATAGGTGTTTACTGGATGCTTGTCCAGTTGATTTCTTGAACA
TGGTGTGTAAAAGGAATCTTTGCAAATTGAATCTTCTGGAAAGCTGAGCTTGTGCCT
ACCATAGAATTCTGAATGTACCTATATGACGTCTTTGCAAACTTAAAACCTGAATCT
TTGTAGTATAAATCCCTTGAAATGCATGTAGGCTGGACATCAAAAGCAAGCAATCTC
TTCAAGGAGCAGCTAGTTGGTAAGGTCAGTGTGCAGGGTGCATAAAGGGCAGAGGCC
GGAGGGGGTCCAGGCTAAGTTTAGAAGGCTGCCAGGTTAAGGCCAGTGGAAAGAATT
CGGTGGGCAGCGAGGAGTCCACAGTAGGATTGATTCAGAAGTCTCACTGGTCAGCAG
GAGACAAGGTGGACCCAGGAAACACTGAAAAGGTGGGCCCGGCAGAACTTGGAGTCT
GGCATCCCACGCAGGGTGAGAGGCGGGAGAGGAGGAGCCCCTAGGGCGCCGGCCTGC
CTTCCAGCCCAGTTAGGATTTGGGAGTTTTTTCTTCCCTCTGCGCGTAATCTGACGC
TGTTTGGGGAGGGCGAGGCCGAAACCTGATCCTCCAGTCCGGGGGTTCCGTTAATGT
TTAATCAGATAGGATCGTCCGATGGGGCTCTGGTGGCGTGATCTGCGCGCCCCAGGC
GTCAAGCACCCACACCCTAGAAGGTTTCCGCAGCGACGTCGAGGCGCTCATGGTTGC
AGGCGGGCGCCGCCGTTCAGTTCAGGGTCTGAGCCTGGAGGAGTGAGCCAGGCAGTG
AGACTGGCTCGGGCGGGCCGGGACGCGTCGTTGCAGCAGCGGCTCCCAGCTCCCAGC
CAGGATTCCGCGCGCCCCTTCACGCGCCCTGCTCCTGAACTTCAGCTCCTGCACAGT
CCTCCCCACCGCAAGGCTCAAGGCGCCGCCGGCGTGGACCGCGCACGGCCTCTAGGT
CTCCTCGCCAGGACAGCAACCTCTCCCCTGGCCCTCATGGGCACCGTCAGCTCCAGG
```

CGGTCCTGGTGGCCGCTGCCACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTCCTGGGTCCCGCG
GGCGCCCGTGCGCAGGAGGACGAGGACGGCGACTACGAGGAGCTGGTGCTAGCCTTG
CGTTCCGAGGAGGACGGCCTGGCCGAAGCACCCGAGCACGGAACCACAGCCACCTTC
CACCGCTGCGCCAAGGTGCGGGTGTAGGGATGGGAGGCCGGGGCGAACCCGCAGCCG
GGACGGTGCGGTGCTGTTTCCTCTCGGGCCTCAGTTTCCCCCCATGTAAGAGAGGAA
GTGGAGTGCAGGTCGCCGAGGGCTCTTCGCTTGGCACGATCTTGGGGACTGCAGGCA
AGGCGGCGGGGGAGGACGGGTAGTGGGGAGCACGGTGGAGAGCGGGGACGGCCGGCT
CTTTGGGGACTTGCTGGGGCGTGCGGCTGCGCTATTCAGTGGGAAGGTTCGCGGGGT
TGGGAGACCCGGAGGCCGAGGAAGGGCGAGCAGAGCACTGCCAGGATATCCTGCCCA
GATTTCCCAGTTTCTGCCTCGCCGCGGCACAGGTGGGTGAAGGAGTGAATGCCTGGA
ACGTACTGGGAACTGCACCAGGCACAGAGAAAGCGGGCTTGCCATTATAGTGGGTTC
CGATTTGGTTTGGAAAACATGGGCAGCGGAGGGTGGAGGGCCTGGAGAGAAGGCCCT
ACCCGA (서열번호 1488)

[0299]

[0300] 일부 실시형태에서, 표적 서열은, 아래에 나타낸 바와 같은, GRCh38 Chr1:55039228 내지 55040296에 있을 수 있다:

GCAGGAGACAAGGTGGACCCAGGAAACACTGAAAAGGTGGGCCCGGCAGAACTTGGA
GTCTGGCATCCCACGCAGGGTGAGAGGCGGGAGAGGAGGAGCCCCTAGGGCGCCGGC
CTGCCTTCCAGCCCAGTTAGGATTTGGGAGTTTTTTCTTCCCTCTGCGCGTAATCTG
ACGCTGTTTGGGGAGGGCGAGGCCGAAACCTGATCCTCCAGTCCGGGGGTTCCGTTA
ATGTTTAATCAGATAGGATCGTCCGATGGGGCTCTGGTGGCGTGATCTGCGCGCCCC
AGGCGTCAAGCACCCACACCCTAGAAGGTTTCCGCAGCGACGTCGAGGCGCTCATGG
TTGCAGGCGGGCGCCGCCGTTCAGTTCAGGGTCTGAGCCTGGAGGAGTGAGCCAGGC
AGTGAGACTGGCTCGGGCGGGCCGGGACGCGTCGTTGCAGCAGCGGCTCCCAGCTCC
CAGCCAGGATTCCGCGCGCCCCTTCACGCGCCCTGCTCCTGAACTTCAGCTCCTGCA
CAGTCCTCCCCACCGCAAGGCTCAAGGCGCCGCCGGCGTGGACCGCGCACGGCCTCT
AGGTCTCCTCGCCAGGACAGCAACCTCTCCCCTGGCCCTCATGGGCACCGTCAGCTC
CAGGCGGTCCTGGTGGCCGCTGCCACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTCCTGGGTCC
CGCGGGCGCCCGTGCGCAGGAGGACGAGGACGGCGACTACGAGGAGCTGGTGCTAGC
CTTGCGTTCCGAGGAGGACGGCCTGGCCGAAGCACCCGAGCACGGAACCACAGCCAC
CTTCCACCGCTGCGCCAAGGTGCGGGTGTAGGGATGGGAGGCCGGGGCGAACCCGCA
GCCGGGACGGTGCGGTGCTGTTTCCTCTCGGGCCTCAGTTTCCCCCCATGTAAGAGA
GGAAGTGGAGTGCAGGTCGCCGAGGGCTCTTCGCTTGGCACGATCTTGGGGACTGCA
GGCAAGGCGGCGGGGGAGGACGGGTAGTGGGGAGCACGGTGGAGAGCGGGGACGGCC
GGCTCTTTGGGGACTTGCTGGGGCGTGCGGCTGCGCTATTCAG (서열번호
1489)

[0301]

[0302] **VI. 후성적 변형**

[0303] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 표적 서열을 함유하는 표적 유전자의 서열-특이적 후성적 변형(들)(예를 들어, 화학적 변형(들)의 변경)을 수행할 수 있다. 이러한 후성적 조절은, 예를 들어 DNA 이중-가닥 절단이 생성되는, 유전자 편집에 따른 조절보다 더 안전하고 더 쉽게 되돌릴 수 있다. 일부 실시형태에서, 후성적 조절은 표적 유전자를 감소시키거나 침묵시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형은 표적 서열의 특정 부위에서 이루어진다. 일부 실시형태에서, 변형은 표적 유전자의 특정 대립 유전자에서 이루어진다. 따라서, 후성적 변형은 특정 대립 유전자를 함유하는 표적 유전자의 한 카피의 조절된(예를 들어, 감소된) 발현을 초래하며, 표적 유전자의 다른 카피는 그렇지 않다. 일부 실시형태에서, 특정 대립 유전자는 질환, 상태 또는 장애와 관련된다.

[0304] 일부 실시형태에서, 후성적 변형은 표적 서열을 함유하는 표적 유전자의 전사를 감소시키거나 폐지한다. 일부 실시형태에서, 후성적 변형은 후성적 편집 인자에 의해 인식되는 특정 대립 유전자를 함유하는 표적 유전자의 카피의 전사를 감소시키거나 폐지한다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 표적 유전자에 의해 암호화된 단백질의 발현 수준을 감소시키거나 이 발현을 제거한다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 후성적 편집 인자에 의해 인식되는 특정 대립 유전자를 함유하는 표적 유전자의 카피에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 감소시키거나 이 발현을 제거한다. 표적 *PCSK9* 유전자는 시험관 내에서, 생체 외에서 또는 생체 내에서 후성적으로 변형될 수 있다.

[0305] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 표적 유전자의 뉴클레오타이드에서 또는 표적 유전자와 관련된 히스톤에서 화학적 변형을 변경(예를 들어, 축적(deposit) 또는 제거)할 수 있다. 화학적 변형은 단일 뉴클레오타이드 또는 단일 히스톤에서 변경될 수 있거나, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000개 또는 이를 초과하는 뉴클레오타이드에서 변경될 수 있다.

[0306] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 표적 유전자 내의 CpG 다이뉴클레오타이드를 변경할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 서열의 측면 2000, 1500, 1000, 500 또는 200bp 내에 위치한 모든 CpG 다이뉴클레오타이드(예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 변경 부위에 있음)는, 본래 상태의 유전자 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 유전자와 비교하여, 본 명세서에 기술된 변형 유형에 따라 변경된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700개 또는 이를 초과하는 CpG 다이뉴클레오타이드가 본래 상태의 유전자 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 유전자에 비해 변경된다. 일부 실시형태에서, CpG 다이뉴클레오타이드 중 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%가 본래 상태의 유전자 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 유전자에 비해 변경된다. 일부 실시형태에서, 하나의 단일 CpG 다이뉴클레오타이드가, 본래 상태의 유전자 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 유전자에 비해, 변경된다.

[0307] 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 표적 유전자와 관련되거나 이에 결합된 히스톤의 히스톤 변형 상태를 변경할 수 있다. 예를 들어, 효과 인자 도메인은 표적 유전자와 관련된 히스톤의 히스톤 꼬리의 하나 이상의 라이신 잔기 상에 변형을 축적할 수 있다. 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 표적 유전자와 관련된 히스톤의 하나 이상의 히스톤 꼬리의 탈아세틸화를 초래하여, 표적 유전자의 발현을 감소시키거나 침묵시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 히스톤 변형 상태는 메틸화 상태이다. 예를 들어, 효과 인자 도메인은 표적 유전자와 관련된 하나 이상의 히스톤 꼬리에서 H3K9, H3K27 또는 H4K20 메틸화(예를 들어, H3K9me2, H3K9me3, H3K27me2, H3K27me3 및 H4K20me3 메틸화 중 하나 이상)를 초래하여, 표적 유전자의 발현을 감소시키거나 침묵시킬 수 있다.

[0308] 일부 실시형태에서, 표적 서열의 측면 2000, 1500, 1000, 500 또는 200bp 내에 위치한 DNA 뉴클레오타이드에 결합된 히스톤의 모든 히스톤 꼬리는, 본래 상태의 염색체 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 염색체에 비해, 본 명세서에 기술된 바와 같은 변형 유형에 따라 변경된다. 일부 실시형태에서, 결합된 히스톤의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120개 또는 이를 초과하는 히스톤 꼬리가 본래 상태의 염색체 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 염색체에 비해 변경된다. 일부 실시형태에서, 결합된 히스톤의 히스톤 꼬리 중 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%가 본래 상태의 염색체 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 염색체에 비해 변경된다. 예를 들어, 결합된 히스톤의 하나의 단일 히스톤 꼬리가 본래 상태의 염색체 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 염색체에 비해 변경될 수 있다. 다른 실시예로서, 하나의 단일 결합 히스톤 팔량체가 본래 상태의 염색체 또는 후성적 편집 인자와 접촉하지 않은 비교 가능한 세포의 염색체에 비해 변경될 수 있다.

[0309] 표적 유전자 DNA 뉴클레오타이드 또는 히스톤 잔기에 축적된 화학적 변형은 표적 유전자의 표적 서열에 있거나 이에 매우 근접할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 효과 인자 도메인은 표적 유전자의 표적 서열에 대해 100 내지 200, 200 내지 300, 300 내지 400, 400 내지 55, 500 내지 600, 600 내지 700 또는 700 내지 800개 뉴클레오타이드 5' 또는 3' 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드 또는 히스톤 꼬리의 화학적 변형 상태를 변경한다. 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 표적 서열의 측면 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 또는 2000개 뉴클레오타이드 내에 위치한 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드 또는 히스톤 꼬리의 화학적 변형 상태를 변경한다. 본 명세서에 사용된 "측면에 위치한"은 특정 서열, 예를 들어 표적 서열의 5' 말단에 대한 5' 및 3' 말단에 대한 3'의 뉴클레오타이드 위치를 의미한다.

[0310] 일부 실시형태에서, 효과 인자 도메인은 표적 서열로부터 멀리 떨어진 뉴클레오타이드에 결합된 뉴클레오타이드 또는 히스톤 꼬리의 화학적 변형 변화를 매개하거나 유도한다. 이러한 변형은 표적 서열 가까이에서 시작될 수

있으며, 이후 표적 서열로부터 멀리 떨어진 표적 유전자의 하나 이상의 뉴클레오타이드로 확산될 수 있다. 예를 들어, 효과 인자 도메인은 표적 서열의 측면 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500개 뉴클레오타이드 내에 위치한 하나 이상의 뉴클레오타이드에 결합된 하나 이상의 뉴클레오타이드 또는 하나 이상의 히스톤 잔기의 화학적 변형 상태의 변경을 시작할 수 있으며, 화학적 변형 상태 변경은, 표적 서열의 상류 또는 하류의, 표적 유전자의 표적 서열로부터 적어도 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000개 또는 이를 초과하는 뉴클레오타이드의 하나 이상의 뉴클레오타이드로 확산될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화학적 변형은 표적 유전자의 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50 또는 100개 뉴클레오타이드 미만에서 시작하여 표적 유전자의 적어도 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000개 또는 이를 초과하는 뉴클레오타이드로 확산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학적 변형은 전체 표적 유전자의 뉴클레오타이드로 확산된다. 추가적인 단백질 또는 전사 인자, 예를 들어 전사 억제 인자, 메틸전이효소 또는 전사 조절 스캐폴드 단백질이 화학적 변형의 확산에 관여할 수 있다. 대안적으로, 후성적 편집 인자 만이 관여할 수 있다.

[0311] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는, 대조군 세포, 대조군 조직 또는 대조군 대상(예를 들어, 후성적 편집 인자가 없음)에 비교하여 세포, 조직 또는 대상의 표적 유전자의 전사를 통해 측정한 것으로서, 표적 유전자의 발현을 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 이를 초과하여 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는, 대조군 세포, 대조군 조직 또는 대조군 대상에 비교하여 세포, 조직 또는 대상의 표적 유전자의 카피의 전사를 통해 측정한 것으로서, 표적 유전자의 카피의 발현을 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 이를 초과하여 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 표적 유전자의 카피는 후성적 편집 인자에 의해 인식되는 특정 서열 또는 대립 유전자를 보유한다. 특정 실시형태에서, 후성적으로 변형된 카피는 기능적 단백질을 암호화하며, 따라서 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 단백질의 발현 및/또는 기능을 감소시키거나 폐지할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자는 대조군 세포, 대조군 조직 또는 대조군 대상에 비해 세포, 조직 또는 대상의 표적 유전자에 의해 암호화된 단백질의 발현 및/또는 기능을 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 35배, 적어도 40배, 적어도 45배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배 또는 적어도 100배 감소시킬 수 있다.

[0312] 표적 유전자 발현의 조절은 표적 유전자의 발현에 의해 간접적으로 또는 직접적으로 영향을 받는 임의의 매개변수를 결정하는 것을 통해 분석할 수 있다. 이러한 매개변수에는 예를 들어 RNA 또는 단백질 수준의 변화; 단백질 활성의 변화; 생산물 수준의 변화; 하류 유전자 발현의 변화; 예를 들어 루시퍼라제(luciferase), CAT, 베타-갈락토시다제 또는 GFP와 같은 리포터 유전자의 전사 또는 활성의 변화; 신호 전달(signal transduction)의 변화; 인산화 및 탈인산화의 변화; 수용체-리간드 상호 작용의 변화; 예를 들어 cGMP, cAMP, IP3 및 $Ca2^{+}$와 같은 제2 메신저(messenger)의 농도의 변화; 세포 성장의 변화; 신혈관 형성(neovascularization)의 변화; 및/또는 유전자 발현의 임의의 기능적 효과의 변화가 포함된다. 측정은 시험관 내, 생체 내 및/또는 생체 외에서 이루어질 수 있으며, 통상적인 방법, 예를 들어 RNA 또는 단백질 수준의 측정, RNA 안정성의 측정 및/또는 하류 또는 리포터 유전자 발현의 식별을 통해 이루어질 수 있다. 판독은 예를 들어 화학 발광, 형광, 비색 반응, 항체 결합, 유도성 마커, 리간드 결합 분석, cGMP 및 이노시톨 삼인산(IP3)과 같은 세포내 제2 메신저의 변화, 세포내 칼슘 수준의 변화; 사이토카인 방출 등을 통해 이루어질 수 있다.

[0313] 유전자, 예를 들어 후성적 편집 인자의 표적의 발현 수준을 결정하는 방법에는 예를 들어 역전사 PCR, 정량적 RT-PCR, 드롭렛(droplet) 디지탈 PCR(ddPCR), 노던 블롯, RNA 시퀀싱, DNA 시퀀싱(예를 들어, RNA로부터 수득된 상보적 데옥시리보핵산(cDNA)의 시퀀싱); 차세대(Next-Gen) 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 파이로시퀀싱 또는 나노스트링 시퀀싱을 통해 유전자의 전사 수준을 결정하는 것이 포함될 수 있다. 유전자로부터 발현된 단백질의 수준은 예를 들어 웨스턴 블롯, 효소 결합 면역-흡광도 분석법, 질량분석법, 면역조직화학법 또는 유세포분석법을 통해 결정할 수 있다. 유전자 발현 생산물 수준은 총 메신저 리보핵산(mRNA)과 같은 내부 표준 또는 특정 유전자, 예를 들어 하우스키핑(housekeeping) 유전자의 발현 수준으로 정규화할 수 있다.

[0314] 일부 실시형태에서, 표적 유전자 발현 조절에서의 후성적 편집 인자의 효과는 리포터 시스템을 사용하여 조사할 수 있다. 예를 들어, 후성적 편집 인자는 형광 단백질과 같은 리포터 단백질을 암호화하는 리포터 유전자를 표적으로 삼도록 설계될 수 있다. 이러한 모델 시스템에서 리포터 유전자의 발현은 예를 들어 유세포분석, 형광-

활성화 세포 분류(FACS) 또는 형광 현미경을 통해 모니터할 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포의 개체군은 리포터 유전자를 보유한 벡터로 형질주입될 수 있다. 벡터는 벡터가 세포에 형질주입될 때 리포터 유전자가 발현되도록 구축될 수 있다. 적합한 리포터 유전자에는 형광 단백질, 예를 들어 녹색, 황색, 체리, 청록색(cyan) 또는 오렌지 형광 단백질을 암호화하는 유전자가 포함된다. 리포터 시스템을 갖는 세포의 개체군은 리포터 유전자를 표적으로 하는 후성적 편집 인자를 암호화하는 DNA, mRNA 또는 벡터로 형질주입될 수 있다.

[0315] **VII. 약학적 조성물**

[0316] 일 양상에서, 본 개시내용은 활성 성분으로서(또는 유일한 활성 성분으로서) 본 명세서에 기술된 하나 이상의 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)(예를 들어, 융합 단백질 및/또는 가이드 폴리뉴클레오타이드), 또는 상기 후성적 편집 인자를 암호화하는 핵산 분자(들) 또는 이의 구성 요소(들)를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 예를 들어, 약학적 조성물은 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자의 융합 단백질(들)(및, 해당되는 경우, 가이드 폴리뉴클레오타이드)을 암호화하는 핵산 분자(들)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 별도의 약학적 조성물이 융합 단백질(들) 및 가이드 폴리뉴클레오타이드(들)을 포함한다. 약학적 조성물은 또한 본 명세서에 제공되는 후성적 편집 인자에 의해 매개되거나 유도되는 후성적 변형(들)을 겪은 세포를 포함할 수 있다.

[0317] 일반적으로, 본 개시내용의 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들), 또는 상기 후성적 편집 인자를 암호화하는 핵산 분자(들) 또는 이의 구성 요소(들)는, 예를 들어 아래에 기술된 바와 같은, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제(들)와 함께 제형으로서 투여되기에 적합하다.

[0318] 용어 "부형제"는 본 개시내용의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 기술하는데 본 명세서에 사용된다. 부형제(들)의 선택은 특정 투여 방식, 용해성 및 안정성 상에서 부형제의 효과 및 투여 형태의 특성과 같은 요인에 따라 넓은 범위일 것이다. 본 명세서에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 부형제"에는 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매체, 코팅제, 항세균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 및 생리적으로 호환되는 유사체가 포함된다. 약학적으로 허용 가능한 부형제의 일부 예시는 물, 염수, 인산 완충 염수, 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 및 이의 조합이다. 많은 경우, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당류, 만니톨, 솔비톨과 같은 다가 알코올 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 약학적으로 허용 가능한 물질의 추가적인 예시는 습윤제 또는, 항체의 유통 기한 또는 유효성을 향상시키는, 습윤 또는 에멀션화제, 방부제 또는 완충제와 같은 미량의 보조 물질이다.

[0319] 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물의 제형은 전형적으로 멸균수 또는 멸균 등장성 염수와 같은 약학적으로 허용 가능한 담체와 결합된 활성 성분을 포함한다. 이러한 제형은 1회 투여 또는 연속 투여에 적합한 형태로 제조되거나, 포장되거나, 판매될 수 있다.

[0320] **VIII. 전달 방법**

[0321] 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)는 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)를 암호화하는 핵산 분자(들)의 형태로 표적 세포에 도입되며; 따라서, 본 명세서의 약학적 조성물은 핵산 분자(들)를 포함한다. 이러한 핵산 분자(들)는 예를 들어 DNA, RNA 또는 mRNA 및/또는 변형된 핵산 서열(들)(예를 들어, 화학적 변형, 5' 캡 또는 하나 이상의 3' 변형이 있음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자(들)는, 예를 들어 형질주입 또는 전기 천공의 수단을 통해, 네이키드(naked) DNA 또는 RNA로서 전달되거나, 표적 세포에 의한 흡수를 촉진하는 분자(예를 들어, N-아세틸갈락토사민)에 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산 분자(들)는, 프로모터, 인핸서, 전사 신호 서열, 전사 종결 서열, 인트론, 폴리아데닐화 신호, 코작(Kozak) 공통 서열, 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 등과 같은 발현 제어 서열을 포함할 수 있는, 핵산 발현 벡터(들)에 있을 수 있다. 이러한 발현 제어 서열은 이 분야에 잘 알려져 있다. 벡터는 또한, 단백질을 암호화하는 서열과 관련된(예를 들어, 이러한 서열에 삽입되거나 융합된), 신호 펩타이드(예를 들어, 핵 위치화, 핵소체 위치화 또는 미토콘드리아 위치화를 위한 것)를 암호화하는 서열을 포함할 수 있다.

[0322] 벡터의 예시에는 플라스미드 벡터; 백시니아 바이러스, 폴리오바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, SV40, 단순 포진 바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스, 레트로바이러스 기반 바이러스 벡터(예를 들어, 쥐 백혈병 바이러스 또는 비장 괴사 바이러스, 라우스 육종 바이러스(Rous Sarcoma Virus), 하비 육종 바이러스(Harvey Sarcoma Virus), 조류 백혈병 바이러스, 렌티바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스, 골수증식성 육정 바이러스(myeloproliferative sarcoma virus) 및 유방 종양 바이러스와 같은 레트로바이러스 유래 벡터); 및 기타 재조합 벡터가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 벡터는 플라스미드 또는 바이러

스 벡터이다. 바이러스 입자 또는 바이러스-유사 입자(VLP) 또한 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)를 암호화하는 핵산 분자(들)를 전달하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, "비어 있는" 바이러스 입자는 임의의 적합한 화물을 함유하도록 조립될 수 있다. 바이러스 벡터 및 바이러스 입자는 또한 표적 조직 특이성을 변경하기 위해 표적화 리간드를 통합하도록 조작될 수 있다.

[0323] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)는 하나 이상의 바이러스 벡터 또는 임의의 바이러스 벡터의 적합한 캡시드 단백질에 존재하는 핵산 서열(들)에 의해 암호화된다. 바이러스 벡터의 예시에는 아데노-관련 바이러스 벡터(예를 들어, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAV10 및/또는 이의 변이체에서 유래된 것); 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 말로니 쥐 백혈병 바이러스, MML-V), 아데노바이러스 벡터(예를 들어, AD100), 렌티바이러스 벡터(예를 들어, HIV 및 FIV-기반 벡터) 및 헤르페스 바이러스 벡터(예를 들어, HSV-2)가 포함된다.

[0324] 일부 실시형태에서, 전달에는 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터가 관여한다. AAV 벡터 전달은 후성적 편집 인자 융합 단백질의 DNA-결합 도메인이 징크 핑거 어레이인 경우에 특히 유용할 수 있다. 임의의 이론에 얽매이고 싶지 않지만, Cas 단백질 도메인과 같은 더 큰 DNA-결합 도메인에 비해 징크 핑거 어레이의 더 작은 크기는 이러한 융합 단백질이 AAV 벡터와 같은 바이러스 벡터에 편리하게 패키징되는 것을 가능하게 할 수 있다.

[0325] 본 명세서에 기술된 바와 같은 AAV 벡터를 위해, AAV 혈청형 1(AAV1), AAV 혈청형 2(AAV2), AAV 혈청형 3(AAV3), AAV 혈청형 4(AAV4), AAV 혈청형 5(AAV5), AAV 혈청형 6(AAV6), AAV 혈청형 7(AAV7), AAV 혈청형 8(AAV8), AAV 혈청형 9(AAV9), AAV 혈청형 10(AAV10) 및 AAV 혈청형 11(AAV11), 뿐만 아니라 이의 변이체를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 임의의 AVV 혈청형, 예를 들어 인간 AAV 혈청형이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 변이체는 야생형 AAV와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 특정 실시형태에서, AAV 변이체는 캡시드 단백질이 인간에서 감소된 면역원성 또는 향상된 전달 능력을 갖도록 조작될 수 있다. 일부 실시예에서, 적어도 둘의 서로 다른 AAV 혈청형 바이러스의 하나 이상의 영역이 섞이고 재조립되어 키메라 변이체를 생성한다. 예를 들어, 키메라 AAV는 캡시드의 혈청형에 비해 이종 혈청형의 것인 역전 말단 반복(inverted terminal repeat: ITR)을 포함할 수 있다. 생성되는 키메라 AAV는 이의 모혈청형과 다른 항원 반응성 또는 인식을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV의 키메라 변이체는 2, 3, 4, 5가지 또는 이를 초과하는 서로 다른 AAV 혈청형으로부터의 아미노산 서열을 포함한다.

[0326] 비-바이러스 시스템 또한 본 명세서에 기술된 바와 같은 전달을 위해 고려된다. 비-바이러스 시스템에는 전기천공, 초음파 천공, 인산칼슘 형질주입, 마이크로인젝션, DNA 바이오리스틱스(biolistics), 지질-매개 형질주입, 열 충격을 통한 형질주입, 압축 DNA-매개 형질주입, 리포펙션, 양이온성 제제-매개 형질주입 및 리포솜, 면역리포솜, 엑소좀 또는 양이온성 면상 양친매성 물질(CFA)을 사용한 형질주입을 포함하는 핵산 형질주입이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자 융합 단백질을 암호화하는 하나 이상의 mRNA는 본 명세서에 기술된 바와 같은 하나 이상의 가이드 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, gRNA)와 함께 공동-전기 천공될 수 있다. 비-바이러스 핵산 벡터의 하나의 중요한 범주는, 유기성(예를 들어, 지질) 또는 비유기성(예를 들어, 금)일 수 있는, 나노입자이다. 예를 들어, 유기성(예를 들어, 지질 및/또는 중합체) 나노입자는 본 개시내용의 특정 실시형태의 전달 수단으로서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0327] 일부 실시형태에서, 전달은 지질 나노입자(LNP)를 사용하여 달성된다. LNP 조성물은 전형적으로 마이크로미터 또는 이보다 작은 상태로 크기화되며 지질 이중층을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, LNP는 1000nm, 500nm, 250nm, 200nm, 150nm, 100nm, 75nm, 50nm 또는 25nm 미만의 직경을 갖는 임의의 입자를 의미한다. 일부 실시형태에서, 나노입자는 1 내지 1000nm, 1 내지 500nm, 1 내지 250nm, 25 내지 200nm, 25 내지 100nm, 35 내지 75nm 또는 25 내지 60nm 크기의 범위일 수 있다. 나노입자 조성물은 지질 나노입자(LNP), 리포솜(예를 들어, 지질 소포) 및 리포플렉스(lipoplex)를 포함한다.

[0328] 본 명세서에 기술된 바와 같은 LNP는 양이온성, 음이온성 또는 중성 지질로 만들어질 수 있다. 일부 실시형태에서, LNP는, 형질주입 활성 및 나노입자 안정성을 향상시키기 위한 협력 지질로서, 융합성(fusogenic) 인지질 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE) 또는 막 구성 요소 콜레스테롤과 같은 중성 지질을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, LNP는 소수성 지질, 친수성 지질 또는 소수성 및 친수성 지질 모두를 포함할 수 있다. 이 분야에 알려진 임의의 지질 또는 지질의 조합이 LNP를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 지질은 임의의 몰 비율로 결합되어 LNP를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, LNP는 간-표적화(예를 들어, 간을 우선적으로 또는 특이적으로 표적화하는) LNP이다.

[0329] 임의의 세포 유형이 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)의 전달을 위해 표적화될 수

있다. 예를 들어, 세포는 진핵 또는 원핵 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 포유동물(예를 들어, 인간) 세포이다. 인간 세포에는 예를 들어 간세포, 담관 상피 세포(담관 세포), 별 세포, 쿠퍼 세포 및 간 동모양 내피 세포가 포함될 수 있다.

[0330] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)은, 예를 들어 일시적 발현 벡터를 통해, 일시적 발현을 위해 숙주 세포에 전달된다. 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(들)의 일시적 발현은 표적 유전자의 장기적인 또는 영구적인 후성적 변형을 초래할 수 있다. 예를 들어, 후성적 변형은, 숙주 세포에 후성적 편집 인자가 도입된 후, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. 11 또는 12주 또는 이를 초과하는 기간 동안; 또는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 또는 이를 초과하는 기간 동안 안정할 수 있다. 후성적 변형은 숙주 세포의 하나 이상의 체세포 분열 및/또는 감수 분열 이후에 유지될 수 있다. 특정 실시형태에서, 후성적 변형은 숙주 세포로부터 생성되거나 유래된 자손에서 세대를 거쳐 유지된다.

[0331] **IX. 후성적 편집 인자의 치료적 용도**

[0332] 본 개시내용은 또한, 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자 또는 약학적 조성물을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상의 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 후성적 편집 인자는 대상의 질환, 상태 또는 장애와 관련된 표적 유전자의 표적 폴리뉴클레오타이드 서열의 후성적 변형을 일으킬 수 있으며, 이에 따라 표적 유전자의 발현을 조절하여 질환, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방할 수 있다. 일부 실시형태에서, 후성적 편집 인자는 원하는 효과, 예를 들어 질환, 상태 또는 장애의 예방 또는 치료와 같은 치료적으로 관련된 효과를 달성하기에 충분한 정도로 표적 유전자의 발현을 감소시킨다.

[0333] 일부 실시형태에서, 대상에게 *PCSK9*의 발현을 조절(예를 들어, 억제)하기 위한 시스템이 투여되며, 여기서 시스템은 (1) 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자의 융합 단백질(들) 및, 관련된 경우, 가이드 폴리뉴클레오타이드(들) 또는 (2) 상기 융합 단백질(들) 및, 관련된 경우, 가이드 폴리뉴클레오타이드(들)를 암호화하는 핵산 분자를 포함한다.

[0334] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 생물학적 장애 및/또는 이의 수반되는 증상 중 적어도 하나를 완화하거나 폐지하는 방법을 의미한다. 본 명세서에 사용된 질환, 장애 또는 상태를 "완화"한다는 것은 질환, 장애 또는 상태의 증상의 중증도 및/또는 발생 빈도를 줄이는 것을 의미한다. 또한, "치료"에 대한 본 명세서에서의 언급은 치유적, 완화적 및 예방적 치료에 대한 언급을 포함한다. 일부 실시형태에서, 등가의 미처리 대조군과 비교한 것으로서, 증상의 완화는 임의의 표준 기술에 의해 측정된 것으로서 증상의 적어도 3%, 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 100% 감소를 포함할 수 있다.

[0335] 일부 실시형태에서, 대상은 포유동물, 예를 들어 인간일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상은 침팬지, 시노몰구스 원숭이 또는 마카크(macaque)와 같은 비-인간 영장류 및 다른 유인원 및 원숭이 종으로부터 선택된다.

[0336] 일부 실시형태에서, 인간 환자는 고콜레스테롤혈증(예를 들어, 이형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HeFH) 또는 동형접합형 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)과 같은 가족형 고콜레스테롤혈증 또는 확립된 죽상경화성 심혈관 질환(ASCVD)) 또는 신기능부전(RI)으로부터 선택된 상태를 갖는다.

[0337] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 후성적 편집 인자로 치료받을 환자는 치료할 상태(예를 들어, 고콜레스테롤혈증(예를 들어, HeFH, HoFH, HF 또는 확립된 ASCVD) 또는 RI)에 대한 사전 치료를 받았다. 다른 실시형태에서, 환자는 이러한 사전 치료를 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 상태에 대한 사전 치료(예를 들어, 사전 고콜레스테롤혈증 치료)에 실패했다.

[0338] 본 개시내용의 후성적 편집 인자는 본 명세서에 기술된 상태를 갖는 환자에게 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용된 "치료적 유효량"은 치료할 장애의 증상 중 하나 이상을 일부 정도로 완화하고/하거나 건강 관리 전문가가 원하는 임상적 종점(들)을 초래하는 투여되는 치료제의 양을 의미한다. 치료를 위한 유효량은 환자의 질환 진행을 안정화하고/하거나 증상을 개선하는, 그리고 바람직하게는 질환의 진행을 역전시키는 능력에 의해 측정할 수 있다. *PCSK9*의 발현을 감소시키거나 침묵시키는 본 개시내용의 후성적 편집 인자의 능력은, 예를 들어 본 명세서에 기술된 바와 같은, 시험관 내 분석법을 통해서 뿐만 아니라 인간에서의 효능을 예측하는 적합한 동물 모델에서 평가할 수 있다. 적합한 투여 요법은 각각의 특정 상황, 예를 들어 단일회 주입으로 또는 연속 주입으로 투여되는 상황에서의 최적 치료 반응을 제공하기 위해 선택되며, 각 경우의 긴급 사태에 의해 나타난 바에 따라 투여량을 조절할 수 있다.

[0339] 본 개시내용의 후성적 편집 인자는 추가적인 치료적 처리없이, 즉 단독 치료(단일 치료)로서 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 후성적 편집 인자를 사용한 치료는 적어도 하나의 추가적인 치료적 처리를 포함(조

합 요법)할 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가적인 치료제는 고콜레스테롤혈증 또는 RI를 치료하는 것으로 이 분야에 알려진 임의의 것이다. 치료제에는 스타틴, 피브레이트(fibrate), HMG-CoA 환원효소 억제제, 니아신(niacin), 담즙산 조절제 또는 격리제(sequestrant), 콜레스테롤 흡수 억제제 또는 조절제, CETP 억제제, MTTP 억제제 및 PPAR 작용제가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0340] 본 개시내용의 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소(또는 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소를 암호화하는 핵산 분자)는 이 분야에서 허용되는 임의의 방법, 예를 들어 피하로, 피부내로, 종양내로, 림프절내로, 근육내로, 정맥내로, 림프계내로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 대상에게 정맥내로 투여된다.

[0341] **X. 정의**

[0342] 본 명세서에 사용된 용어 "핵산"은 단일- 또는 이중-가닥 형태의 뉴클레오타이드(예를 들어, 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드)를 함유하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 의미하며, DNA 및 RNA를 포함한다. "뉴클레오타이드"는 당 데옥시리보스(DNA) 또는 리보스(RNA), 염기 및 인산기를 함유하며, 서로 인산기를 통해 연결된다. "염기"는, 아데닌, 티민, 구아닌, 시토신, 우라실, 이노신 및 천연 유사체와 같은 천연 화합물을 포함하는, 퓨린 및 피리미딘을 포함할 뿐만 아니라, 아민, 알코올, 티올, 카복시산염, 알킬 할라이드 등과 같은 새로운 반응성 기가 배치된 변형된 형태를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 퓨린 및 피리미딘의 합성적 유도체를 포함한다. 핵산은, 합성적, 자연 발생적 및 비-자연 발생적일 수 있는, 알려진 뉴클레오타이드 유사체 및/또는 변형된 백본 잔기 또는 연결을 함유할 수 있다. 이러한 뉴클레오타이드 유사체, 변형된 잔기 및 변형된 연결은 이 분야에 잘 알려져 있으며, 핵산 분자에 향상된 세포 흡수, 감소된 면역원성 및/또는 뉴클레아제의 존재에서의 증가된 안정성을 제공할 수 있다.

[0343] 본 명세서에 사용된 "단리된" 또는 "정제된" 핵산 분자는 이의 본래 환경으로부터 별개로 존재하는 핵산 분자이다. 예를 들어, "단리된" 또는 "정제된" 핵산 분자는 (1) 이의 기원의 공급원의 게놈 DNA 또는 세포 RNA의 핵산으로부터 분리되었고/되었거나 (2) 자연에서 발생하지 않는다. 일부 실시형태에서, "단리된" 또는 "정제된" 핵산 분자는 재조합 핵산 분자다.

[0344] 본 명세서에서 언급된 특정 단백질 및 핵산 분자에 더해, 본 개시내용은 이의 변이체, 유도체, 상동체 및 단편의 사용을 고려함을 이해할 것이다. 임의의 주어진 서열의 변이체는 문제의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드가 실질적으로 이의 내인성 기능 중 적어도 하나를 보유하는 방식으로 변형된 잔기(아미노산 잔기이든 또는 핵산 잔기이든)의 특정 서열을 가질 수 있다. 변이체 서열은 자연적으로 발생하는 서열에 존재하는 적어도 하나 이상의 잔기(일부 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 또는 20개의 잔기를 초과하지 않음)의 부가, 결실, 치환, 변형, 대체 및/또는 변이를 통해 얻을 수 있다. 본 명세서에 기술된 특정 단백질의 경우(예를 들어, 본 명세서에 기술된 KRAB, dCas9, DNMT3A 및 DNMT3L 단백질), 본 개시내용은 단백질의 자연 발생 형태 또는 이의 내인성 기능 중 적어도 하나를 보유(기술된 특정 단백질에 비해 이의 기능의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 85%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)하는 변이체 또는 상동체 중 임의의 것 또한 고려한다.

[0345] 본 개시내용에 포함되는 일부 예시적인 융합 단백질이 본 명세서에 제공된다. 이 분야의 기술자들은 이러한 예시적인 단백질이 비-제한 예시이며 추가적인 단백질이 본 개시내용의 범위 내에 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 특정 도메인, 예를 들어 인간 또는 마우스 DNMT3A, DNMT3L 및/또는 KRAB 도메인과 같은, 포유동물 DNMT3A, DNMT3L 및/또는 KRAB 도메인을 포함하는 융합 예시 단백질이 제공되는 경우, 이 분야의 기술자는, 일부 실시형태에서, 같은 구성을 갖지만, 하나 이상의 포유동물 도메인이 다른 포유동물로부터의 상동성 도메인을 대체하는, 예를 들어 하나 이상의 마우스 도메인이 하나 이상의 인간 도메인을 대체하는, 융합 단백질 또한 본 개시내용에 포함됨을 알아낼 수 있을 것이다. 예를 들어, 마우스 DNMT3L 도메인을 포함하는 예시적인 융합 단백질이 제공되는 경우, 같은 구성이지만 마우스 DNMT3L이 인간 DNMT3L 도메인을 대체하는 융합 단백질 또한 포함된다.

[0346] 본 명세서에 사용된, 본 명세서에 고려된 임의의 폴리펩타이드 또는 핵산 서열의 상동체는 야생형 아미노산 및 핵산 서열과 특정 상동성을 갖는 서열을 포함한다. 상동성 서열에는 서열, 예를 들어 대상 서열과 적어도 50%, 55%, 65%, 75%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있는 아미노산 서열이 포함될 수 있다. 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열의 맥락에서 용어 "% 동일한"은 최대 상응성을 위해 정렬될 때 동일한 두 개의 서열에서의 잔기의 백분율을 의미한다. 일부 실시형태에서, 비교 목적으로 정렬된 참조 서열의 길이는 참조 서열의 적어도 30%(예를 들어, 적어도 40, 50, 60, 70, 80 또는 90% 또는 100%)이다. 서열 동일성은 서열 분석 소프트웨어(예를 들어, Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer

Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, BLAST, BESTFIT, GAP 또는 PILEUP/PRETTYBOX 프로그램)를 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 소프트웨어는 다양한 치환, 결실 및/또는 기타 변형에 대한 상동성의 정도를 부과하여 동일하거나 유사한 서열을 매칭한다. 동일성의 정도를 결정하기 위한 예시적인 접근법에서, BLAST 프로그램이 사용될 수 있으며, e-3 내지 e-100의 개연성 점수는 밀접하게 연관된 서열을 나타낸다.

[0347] 두 개의 뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열의 동일성 백분율은 예를 들어 기본 매개변수를 사용한 BLAST® (U.S. National Library of Medicine's National Center for Biotechnology Information 웹사이트에서 이용할 수 있음)을 통해 결정된다. 일부 실시형태에서, 비교 목적을 위해 정렬되는 참조 서열의 길이는 참조 서열의 적어도 30%(예를 들어, 적어도 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%)이다.

[0348] 폴리펩타이드 서열의 특정 위치 또는 잔기의 넘버링은 사용된 특정 단백질 및 넘버링 계획에 따라 달라짐을 이해할 것이다. 넘버링은, 예를 들어 성숙 단백질의 전구체와 성숙 단백질 자체에서, 다를 수 있으며, 종간 서열의 차이는 넘버링에 영향을 미칠 수 있다. 이 분야의 기술자는 이 분야에 잘 알려진 방법을 통해, 예를 들어 서열 정렬 및 상동성 잔기의 결정을 통해 임의의 상동성 단백질에서 그리고 해당 암호화 핵산에서 해당 잔기를 식별할 수 있을 것이다.

[0349] 용어 "조절" 또는 "변경"은 기능의 양, 정도 또는 범위의 변화를 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자는 프로모터 내 모티프에 결합하여 프로모터 서열의 활성을 조절할 수 있으며, 이에 따라 프로모터 서열에 작동적으로 연결된 유전자의 전사를 유도하거나, 향상시키거나, 억제할 수 있다. 다른 예시로서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자는 RNA 중합효소가 유전자를 전사하는 것을 차단하거나, mRNA 전사체의 번역을 억제할 수 있다. 용어 "억제", "저해", "침묵" 등은, 본 명세서에 기술된 바와 같은 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소를 참조로 사용되는 경우, 후성적 편집 인자 또는 이의 구성 요소가 없는 핵산 서열 또는 단백질의 활성에 비해 핵산 서열(예를 들어, 표적 유전자) 또는 단백질의 활성(예를 들어, 전사)을 감소시키거나 차단하는 것을 의미한다. 이 용어는 부분적 또는 완전한 활성 차단 또는 활성 방해 또는 지연을 포함할 수 있다. 억제된 활성은 대조군의 것보다 예를 들어 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 낮거나, 대조군의 것보다 예를 들어 적어도 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배 또는 10배 낮을 수 있다.

[0350] 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 이 분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하며, 이는 값이 측정되거나 결정된 방법의 일부, 예를 들어 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, "약"은, 주어진 값의 관행에 따라, 하나 이상의 표준 편차 내를 의미할 수 있다. 특정 값이 본 출원 및 청구범위에 기술되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약"은 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위를 의미하는 것으로 가정되어야 한다. 본 명세서에 제공되는 범위는 범위 내에 있는 모든 값에 대한 약어로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50, 뿐만 아니라, 예를 들어 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 및 1.9와 같은, 전술한 정수 사이의 모든 소수 값으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 수, 수의 조합 또는 하위-범위를 포함하는 것으로 이해된다. 하위-범위와 관련하여, 범위의 끝점으로부터 확장된 "내포된(nested) 하위-범위"가 구체적으로 고려된다. 예를 들어, 1 내지 50의 예시적인 범위의 내포된 하위-범위는 한 방향으로 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30 및 1 내지 40 또는 다른 방향으로 50 내지 40, 50 내지 30, 50 내지 20 및 50 내지 10을 포함할 수 있다.

[0351] 본 명세서에 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용과 관련하여 사용된 과학적 및 기술적 용어는 이 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 예시적인 방법 및 재료가 아래에 기술되어 있으나, 본 명세서에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 재료 또한 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 상충하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 문맥 상 달리 요구되지 않는 한, 단수적 용어는 복수의 것을 포함하며 복수적 용어는 단수의 것을 포함할 것이다. 본 명세서 및 실시형태 전반에 걸쳐, 단어 "갖는다" 및 "포함하다" 또는 "갖는", "가진" 또는 "포함하는"과 같은 변형어는 명시된 정수 또는 정수 군의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수 또는 정수 군을 배제하지 않는 다는 것으로 이해될 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 나열된 요소의 언급에는 요소 중 임의의 것이 단독으로 또는 임의의 조합으로 포함된다. 본 명세서의 실시형태의 언급에는 실시형태가 단일 실시형태로서 또는 본 명세서의 임의의 다른 실시형태(들)와의 조합으로 포함된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 다른 참고 문헌들은 그 전체가 참조에 의해 원용된다. 참조에 의해 원용된 참고 문헌이 본 명세서에 함유된 개시내용과 모순되는 범위에서, 본

명세서는 이러한 임의의 모순되는 것을 대체하고/하거나 이보다 우선하는 것으로 의도된다. 비록 여러 문헌들이 본 명세서에 인용되어 있지만, 이 인용이 이러한 문헌들 중 임의의 것이 이 분야의 공통의 일반적인 지식의 일부를 형성한다고 인정하는 것이 되지는 않는다.

[0352] 본 개시내용에 따르면, 종속 청구항의 역참조는 역참조에 의해 표시된 각각의 그리고 모든 청구항의 조합의 직접적이고 모호하지 않은 개시를 위해 쓰여진 약어를 의미한다. 또한, 본 명세서의 표제부는 구성의 용이성을 위해 생성된 것이며 어떠한 방식으로든 청구된 조성물 및 방법의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

[0353] 본 명세서에 제공된 일부 단백질 서열, 예를 들어 일부 융합 단백질 서열은, 태깅된 단백질의 검출 및/또는 정제에 유용하지만, 단백질의 기능에는 영향을 미치지 않는, 펩타이드 태그, 예를 들어 His6 태그 또는 DYKDDDDK (서열번호 1528) 태그를 포함한다. 이러한 펩타이드 태그 및 추가적인 적합한 펩타이드 태그는 이 분야의 기술자에게 잘 알려져 있다. 개시된 태그가 다른 적합한 펩타이드 태그로 대체될 수 있으며, 같거나 매우 유사한 서열이지만, 펩타이드 태그가 잘려졌거나 펩타이드 태그없이 생성되어, 이러한 펩타이드 태그를 포함하지 않는 융합 단백질 또한 본 개시내용의 실시형태를 수행하는데 적합하다는 것이 분야의 기술자에게 명백할 것이다.

[0354] 본 개시내용이 더 잘 이해될 수 있도록, 다음의 실시예가 제공된다. 이러한 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0355] 실시예

[0356] **실시예 1: 융합 단백질 설계 및 합성**

[0357] dCas9, DNMT3A, DNMT3L 및 KOX1 KRAB("CRISPR-오프")을 포함하는 융합 단백질을 설계 및 제작하였다. 이 단백질은 N 말단에서 C 말단으로 DNMT3A-링커-DNMT3L-XTEN80-NLS-dSpCas9- NLS-XTEN16-KOX1 KRAB(서열번호 658 및 1495)을 갖는다. CRISPR-오프 플라스미드 작제물은 문헌[Nunez et al., *Cell* (2021) 184(9):2503-19]에 기술되어 있으며 Twist Biosciences에서 주문하였다.

[0358] DNMT3A, 3L 및 KOX1 KRAB을 포함하는 ZF 융합 단백질("ZF-오프") 또한 제작하였다. 이 작제물은 일반적인 구조 DNMT3A-링커-DNMT3L-XTEN80-NLS-ZFP 도메인-NLS-XTEN16-KOX1Krab(서열번호 659 및 1496)을 갖는다.

[0359] **실시예 2: gRNA 후성적 침묵을 위한 표적 *PCSK9* 서열의 선택**

[0360] 인간(GRCh38), 마우스(mm10) 및 필리핀원숭이(*Macaca fascicularis*)(5.0) *PCSK9*에 대해 Benchling gRNA 플랫폼(Benchling(2021), benchling.com에서 검색)을 사용하여 *PCSK9* TSS로부터 gRNA 표적화 +/- 1kb를 컴퓨터로 설계하였다. 폴리-TTTT 서열을 함유하는 gRNA를 먼저 제외하였다. CasOFFinder(Bae et al., *Bioinformatics* (2014) 30(10):1473-5)를 사용하여 gRNA 오프-타겟 분석을 수행하였다. 각각의 독립종에 대한 각 게놈 빌드에 걸쳐 여러 위치와 일치하는 경우 gRNA를 제외하였다.

[0361] 마카크 원숭이 또는 마우스 gRNA 서열과의 서열 불일치의 주석달기를 위해 인간 *PCSK9* gRNA 상에서 교차-반응성 서열 분석을 수행하였다. 특히, 최대 0, 1 또는 2개 뉴클레오타이드 불일치를 함유하는 가이드의 주석을 포함하여, 각 뉴클레오타이드에서 DNA 유사성의 정도를 식별하기 위해 gRNA 서열 정렬을 수행하였다. HeLa 세포의 *PCSK9* 1차 스크리닝을 위해 최종 226개 gRNA 서열 세트를 선택하였다.

[0362] **실시예 3: 후성적 침묵을 위한 ZF 표적 부위의 선택 및 ZF 단백질의 설계**

[0363] 각각 6bp DNA 부위를 인식하는, 2-핑거 ZFP(2F 단위체)의 라이브러리를 사용하여 18bp DNA 결합 부위를 표적으로 하는 더 큰 6-핑거 ZFP 어레이를 설계하였다. 2F 단위체의 공급원은 세균성-2-혼성화(B2H) 선별 시스템(Hurt et al., *PNAS* (2003) 100:12271-6; Maeder et al., *Mol Cell* (2008) 31(2):294-301)을 사용하여 특정 표적 부위에 결합하도록 선택된 3-핑거 징크 핑거 단백질 세트였다. 라이브러리에 표시된 6bp 결합 부위의 모든 가능한 3중 조합을 생성하고 6bp 표적 부위들 사이에 0 또는 1bp를 허용하여 표적 가능한 DNA 부위의 목록을 생성하였다. *PCSK9* 내 징크 핑거 표적 부위를 식별하기 위해, TSS(인간(GRCh38))로부터의 서열 +/- 1kb를 이 목록과 대조하였다. 각 식별된 ZF 표적 부위에 대해, 여러 ZF 단백질을 설계할 수 있었다. 2-핑거 단위체를 선택하고 알려진 징크 핑거 단백질의 결합 선호도, 원하는 표적 염기에 결합하기 위해 -1, 2, 3 및 6 위치의 아미노산이 B2H 선별 시스템에서 선택된 빈도, B2H에서 여러 다른 염기에 결합하도록 선택된 -1, 2, 3 및 6 위치의 아미노산을 피하는 것 및 가능한 경우 측면에 위치한 염기를 일치키셔 맥락 종속성을 유지하는 것과 같은 여러 요소를 고려하여 전체 단백질을 생성하는데 사용한 6개 인식 헬릭스의 설계를 수행하였다. 전체 ZF 서열은 자연 발생 Zif268 단백질에서 유래하며 선택된 인식 헬릭스는 B2H에서 선택된 서열 맥락이 유지되도록 하였다(Zif268에서 핑거 1 내지 2 또는 핑거 2 내지 3). 2-핑거 단위체를 링커 TGSQKP(서열번호 651)로 연결하여 6bp 결합 부위가

인접하도록 하고 링커 TGGGGSQKP(서열번호 652)로 연결하여 6bp 결합 부위가 1bp 분리되도록 하였다. HeLa 세포에서의 *PCSK9* 1차 스크리닝을 위해 49개의 별개의 결합 부위를 표적으로 하는 최종 209개 ZFP 세트를 선택하였다.

[0364] **도 1**은 PCSK9 표적 영역에 매핑한 gRNA 및 징크 핑거 단백질의 중첩을 보여준다.

[0365] **실시예 4: HeLa 세포에서 가이드 RNA의 스크리닝**

[0366] HeLa 세포에서 *PCSK9*를 표적으로 하는 gRNA의 1차 스크리닝을 수행하였다. gRNA 서열을 gRNA 암호화 서열 앞에 u6 프로모터 서열이 있는 DNA 단편으로 Twist Biosciences에서 주문하였다.

[0367] HeLa 세포를 gRNA 및 DNA 형식의 CRISPR-오프로 형질주입하였다. 6개의 96-웰 플레이트(Sigma-Aldrich 카탈로그 번호 M2936)에 HeLa 세포를 접종하되, 10%(v/v) 소 태아 혈청(Fetal Bovine Serum)(Thermo Fisher 카탈로그 번호 A4766), 1x GlutaMAX™(Thermo Fisher 카탈로그 번호 35050061) 및 1x 페니실린-스트렙토마이신(Thermo Fisher 카탈로그 번호 15140122)으로 보충된 DMEM(Thermo Fisher 카탈로그 번호 11-965-092)을 함유하는 표준 배양 배지에 웰당 12,000개 세포로 접종하였다. 플레이팅 후, 5% CO_2 및 37℃의 배양기에서 24시간 동안 배양하였다. 25ng의 각 gRNA 단편 및 50ng의 CRISPR-오프 플라스미드(서열번호 658)를 DPBS 완충액(Thermo Fisher 카탈로그 번호 14190144)에 재현탁하여 7.5ng/㎕의 농도가 되도록 하였다. 추가로, 10ng의 EF1a:퓨로마이신 저항성 플라스미드 또한 형질주입 혼합물에 첨가하여 총 페이로드 DNA가 85ng이 되도록 하였다. 제조사의 지침에 따라 Mirus® TransIT®-LT1 형질주입 시약(Mirus 카탈로그 번호 MIR2300)에 재현탁된 DNA 구성 요소를 첨가하여 형질주입 혼합물을 생성하였다. 10㎕의 각 형질주입 혼합물을 6개의 스크리닝 플레이트 전체에 걸쳐 2번씩 첨가하였다. 사용된 양성 대조군은 TSS에 인접한 2개의 gRNA 표적화 부위를 갖는 CRISPRi(dCas9-KRAB)였다. 사용된 2개의 CRISPRi 양성 대조군 gRNA는 gRNA 서열의 표에 주석이 달린 gRNA004 및 gRNA005였다. 이 대조군 상태는 1차 스크리닝 데이터 표에서 각각 "CRISPRi-1" 및 "CRISPRi-2"로 나타낸다. 음성 대조군은 gRNA가 없는 CRISPR-오프, 비-*PCSK9* 자리(*CD151*)-표적화 gRNA가 있는 CRISPR-오프 및 빈 벡터(pUC19; NEB 카탈로그 번호 N3041S)였다.

[0368] 형질주입 24시간 후, 퓨로마이신 저항성 선별을 수행하였다. 세포 배지를 완전히 흡입해내고 모든 웰을 DPBS 완충액(Thermo Fisher 카탈로그 번호 14190144)으로 3회 세척하고 모든 스크리닝 플레이트 웰에 200㎕의 1㎍/㎕ 퓨로마이신을 첨가하였다.

[0369] 형질주입 48시간 후, 세포를 계대배양하였다. 세포 배지를 완전히 흡입해내고 모든 웰을 DPBS 완충액(Thermo Fisher 카탈로그 번호 14190144)으로 3회 세척하였다. 25㎕의 트립신-EDTA(0.25%)(Thermo Fisher 카탈로그 번호 25200056)를 첨가하여 세포를 37℃ 배양기에서 5분 동안 효소적으로 리프팅하였다. 트립신 처리한 세포를 신선한 표준 배양 배지에 1:8로 재현탁하고 배지 교체 72시간 후 1:4의 비율로 다시 플레이팅하였다.

[0370] 분비되는 PCSK9 단백질의 수준을 측정하기 위해, 배지 교체 24시간 후 배지를 수확하고 Promega Cell Titer Glo™ 프로토콜(카탈로그 번호 G7570)을 사용하여 제조사의 권고에 따라 세포 플레이트의 상대적 세포수를 분석하였다. BioLegend의 LEGEND MAX™ Human PCSK9 ELISA 키트(카탈로그 번호 443107)를 사용하여 PCSK9 단백질 수준을 평가하였다. 수확한 배지를 플레이팅하고 모든 후속 단계를 제조사의 권고에 따라 정확하게 수행하였다. Perkin Elmer® VICTOR® Nivo™ F 기기를 사용하여 450㎚에서 최종 플레이트 판독을 수행하였다. 함수를 표준 곡선에 맞추고 미지수를 보간하기 위해 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하였다. 임의의 웰-대-웰 세포수 가변성 보정을 위해 PCSK9 ELISA 결과를 Cell Titer Glo® 어세이(Promega 카탈로그 번호 G7571) 결과로 정규화하였다.

[0371] 200개를 초과하는 gRNA를 시험하였으며, 이중 40개를 상위 서열인 것으로 식별하였다(**도 2**; 상위 서열을 어두운 원으로 지정함). 시험한 gRNA의 서열 및 효능이 **표 7**(SEQ: 서열번호)에 나타나 있다. 상대적 PCSK9 분비("대조군 PCSK9 %")는 모든 비-표적화 gRNA(CD151) 음성 대조군 조건에 걸친 평균의 백분율로 나타낸 처리된 시료의 평균 PCSK9 단백질 수준을 나타낸다. 여러 gRNA 후보로 처리된 세포에서 *PCSK9*의 강한 침묵(음성 대조군 수준의 30 내지 40%)이 관찰되었다. 추가 후속 연구를 위한 sgRNA로서 주문하기 위해 가장 우수한 PCSK9 단백질 녹다운의 상위 40개의 gRNA를 선택하였다.

표 7

시험한 gRNA 의 표적화 서열

gRNA 번호 또는 상태	SEQ	표적화 서열	TSS 에 대한 bp	GRCh38 서열 시작 좌표	대조군 PCSK9 %
CD151 gRNA	N/A	N/A	N/A	N/A	100
gRNA 없음	N/A	N/A	N/A	N/A	72.51
pUC	N/A	N/A	N/A	N/A	119.55
CRISPRi-1	N/A	N/A	N/A	N/A	86.89
CRISPRi-2	N/A	N/A	N/A	N/A	64.09
gRNA001	1262	GGUGCUAGCCUUGCGUUCCG	431	55039960	43.85
gRNA002	1263	CUGGCCGAAGCACCCGAGCA	462	55039991	74.87
gRNA003	1264	UGCGGAAACCUUCUAGGGUG	0	55039529	27.33
gRNA004	1265	GCGGAAACCUUCUAGGGUGU	-1	55039528	34.93
gRNA005	1266	UCAAGCACCCACACCCUAGA	-11	55039518	41.44
gRNA006	1267	GGGUGUGGGUGCUUGACGCC	-15	55039514	42.41
gRNA007	1268	GGUGUGGGUGCUUGACGCCU	-16	55039513	31.11
gRNA008	1269	GUGUGGGUGCUUGACGCCUG	-17	55039512	36.13
gRNA009	1270	ACUGCCUGGCUCACUCCUCC	81	55039610	21.34
gRNA010	1271	UCACGCCACCAGAGCCCCAU	-48	55039481	52.20
gRNA011	1272	AUCGUCCGAUGGGGCUCUGG	-56	55039473	31.00
gRNA012	1273	AGGAUCGUCCGAUGGGGCUC	-59	55039470	38.05
gRNA013	1274	UCAGAUAGGAUCGUCCGAUG	-65	55039464	41.70
gRNA014	1275	GCGGCUCCCAGCUCCCAGCC	140	55039669	85.56
gRNA015	1276	CGGAAUCCUGGCUGGGAGCU	149	55039678	43.48
gRNA016	1277	GCGGAAUCCUGGCUGGGAGC	150	55039679	75.20
gRNA017	1278	GGGCGCGCGGAAUCCUGGCU	156	55039685	53.76
gRNA018	1279	GGGGCGCGCGGAAUCCUGGC	157	55039686	56.46
gRNA019	1280	UGAGGUCUUUGCAAACAAAG	-919	55038610	76.59
gRNA020	1281	CCAGCACCUAGAUUCAGAGC	-875	55038654	60.05
gRNA021	1282	CCUGCUCUGAAUCUAGGUGC	-872	55038657	56.48
gRNA022	1283	UCGAUACUGGGAAGAAACAA	-798	55038731	67.82
gRNA023	1284	CUGGAAGGGCUGUCGAUACU	-786	55038743	59.17
gRNA024	1285	UCUGGAAGGGCUGUCGAUAC	-785	55038744	63.62
gRNA025	1286	GAGGCUUGCUCUUUCUGGAA	-772	55038757	58.91
gRNA026	1287	UGAGGCUUGCUCUUUCUGGA	-771	55038758	74.33
gRNA027	1288	GACAUGAGGCUUGCUCUUUC	-767	55038762	87.93
gRNA028	1289	UGUACAUGUGGCAUGACAUG	-753	55038776	68.47
gRNA029	1290	CAUGCCACAUGUACAAUCUG	-748	55038781	88.26
gRNA030	1291	CACAUGUACAAUCUGAGGCC	-743	55038786	79.41
gRNA031	1292	CUGGCCUCAGAUUGUACAUG	-741	55038788	106.36
gRNA032	1293	AAAAGGGGAAAGAGAGCUCC	-722	55038807	91.18
gRNA033	1294	CCAGGCAGGAGGAUGAAAAG	-707	55038822	89.34
gRNA034	1295	ACCAGGCAGGAGGAUGAAAA	-706	55038823	79.11
gRNA035	1296	UACCAGGCAGGAGGAUGAAA	-705	55038824	82.01
gRNA036	1297	CCUCCUGCCUGGUACACAAU	-699	55038830	69.28

[0372]

gRNA 번호 또는 상태	SEQ	표적화 서열	TSS 에 대한 bp	GRCh38 서열 시작 좌표	대조군 PCSK9 %
gRNA037	1298	CCUAUUGUGUACCAGGCAGG	-696	55038833	82.57
gRNA038	1299	ACACCUAUUGUGUACCAGGC	-693	55038836	58.95
gRNA039	1300	GGUACACAAUAGGUGUUUAC	-689	55038840	81.55
gRNA040	1301	GUAAACACCUAUUGUGUACC	-689	55038840	89.49
gRNA041	1302	UCCAGUUGAUUUCUUGAACA	-659	55038870	69.65
gRNA042	1303	ACCAUGUUCAAGAAAUCAAC	-655	55038874	73.51
gRNA043	1304	UCUUGAACAUGGUGUGUAAA	-648	55038881	86.96
gRNA044	1305	UCUUUGCAAAUUGAAUCUUC	-623	55038906	80.70
gRNA045	1306	AGUUUGCAAAGACGUCAUAU	-559	55038970	85.13
gRNA046	1307	GAUUUAUACUACAAAGAUUC	-531	55038998	74.88
gRNA047	1308	AGUUGGUAAGGUCAGUGUGC	-454	55039075	66.05
gRNA048	1309	GUUGGUAAGGUCAGUGUGCA	-453	55039076	60.64
gRNA049	1310	GCAGGGUGCAUAAAGGGCAG	-436	55039093	60.72
gRNA050	1311	GGUGCAUAAAGGGCAGAGGC	-432	55039097	92.12
gRNA051	1312	GCAUAAAGGGCAGAGGCCGG	-429	55039100	53.71
gRNA052	1313	UUUAGAAGGCUGCCAGGUUA	-392	55039137	56.64
gRNA053	1314	GCCCACCGAAUUCUUUCCAC	-366	55039163	62.84
gRNA054	1315	AAAGAAUUCGGUGGGCAGCG	-362	55039167	78.78
gRNA055	1316	CUUCUGAAUCAAUCCUACUG	-333	55039196	52.04
gRNA056	1317	CUGGUCAGCAGGAGACAAGG	-328	55039200	90.01
gRNA057	1318	GAUUGAUUCAGAAGUCUCAC	-327	55039202	64.68
gRNA058	1319	CAGAAGUCUCACUGGUCAGC	-319	55039210	101.68
gRNA059	1320	UCACUGGUCAGCAGGAGACA	-311	55039218	75.12
gRNA060	1321	GCAGGAGACAAGGUGGACCC	-301	55039228	43.48
gRNA061	1322	GGACCCAGGAAACACUGAAA	-287	55039242	50.45
gRNA062	1323	CCCAGGAAACACUGAAAAGG	-284	55039245	104.49
gRNA063	1324	CCAGGAAACACUGAAAAGGU	-283	55039246	74.99
gRNA064	1325	AAACACUGAAAAGGUGGGCC	-278	55039251	78.05
gRNA065	1326	UGGAGUCUGGCAUCCCACGC	-248	55039281	86.50
gRNA066	1327	GGAGUCUGGCAUCCCACGCA	-247	55039282	64.96
gRNA067	1328	CGGGAGAGGAGGAGCCCCUA	-217	55039312	51.16
gRNA068	1329	AGGAGGAGCCCCUAGGGCGC	-211	55039318	49.85
gRNA069	1330	AAGGCAGGCCGGCGCCCUAG	-200	55039329	57.25
gRNA070	1331	GAAGGCAGGCCGGCGCCCUA	-199	55039330	71.39
gRNA071	1332	GGAAGGCAGGCCGGCGCCCU	-198	55039331	55.58
gRNA072	1333	AACUGGGCUGGAAGGCAGGC	-189	55039340	81.36
gRNA073	1334	GCCUGCCUUCCAGCCCAGUU	-189	55039340	68.77
gRNA074	1335	UCCUAACUGGGCUGGAAGGC	-185	55039344	67.81
gRNA075	1336	CUUCCAGCCCAGUUAGGAUU	-183	55039346	58.27
gRNA076	1337	UUCCAGCCCAGUUAGGAUUU	-182	55039347	53.06
gRNA077	1338	CAAAUCCUAACUGGGCUGGA	-181	55039348	31.55
gRNA078	1339	CUCCCAAAUCCUAACUGGGC	-177	55039352	52.30
gRNA079	1340	AAAACUCCCAAAUCCUAACU	-173	55039356	52.38
gRNA080	1341	AAAAACUCCCAAAUCCUAAC	-172	55039357	67.62
gRNA081	1342	AGCGUCAGAUUACGCGCAGA	-145	55039384	58.52

[0373]

gRNA 번호 또는 상태	SEQ	표적화 서열	TSS 에 대한 bp	GRCh38 서열 시작 좌표	대조군 PCSK9 %
gRNA082	1343	CAGCGUCAGAUUACGCGCAG	-144	55039385	76.23
gRNA083	1344	GCGCGUAAUCUGACGCUGUU	-142	55039387	73.94
gRNA084	1345	CGCGUAAUCUGACGCUGUUU	-141	55039388	71.95
gRNA085	1346	GCGUAAUCUGACGCUGUUUG	-140	55039389	77.63
gRNA086	1347	UAAUCUGACGCUGUUUGGGG	-137	55039392	70.70
gRNA087	1348	AAUCUGACGCUGUUUGGGGA	-136	55039393	48.40
gRNA088	1349	GACGCUGUUUGGGGAGGGCG	-131	55039398	64.83
gRNA089	1350	CGAAACCUGAUCCUCCAGUC	-107	55039422	56.51
gRNA090	1351	GAAACCUGAUCCUCCAGUCC	-106	55039423	45.68
gRNA091	1352	AAACCUGAUCCUCCAGUCCG	-105	55039424	50.44
gRNA092	1353	CGGACUGGAGGAUCAGGUUU	-105	55039424	30.88
gRNA093	1354	AACCUGAUCCUCCAGUCCGG	-104	55039425	29.56
gRNA094	1355	AACCCCCGGACUGGAGGAUC	-99	55039430	33.66
gRNA095	1356	UAACGGAACCCCCGGACUGG	-93	55039436	35.57
gRNA096	1357	CAUUAACGGAACCCCCGGAC	-90	55039439	30.87
gRNA097	1358	UUAAACAUUAACGGAACCCC	-85	55039444	58.22
gRNA098	1359	CCGUUAAUGUUUAAUCAGAU	-79	55039450	58.99
gRNA099	1360	CCUAUCUGAUUAAACAUUAA	-76	55039453	45.83
gRNA100	1361	AAUCAGAUAGGAUCGUCCGA	-67	55039462	47.05
gRNA101	1362	AUCAGAUAGGAUCGUCCGAU	-66	55039463	57.76
gRNA102	1363	UGGCGUGAUCUGCGCGCCCC	-36	55039493	41.66
gRNA103	1364	GUCGCUGCGGAAACCUUCUA	5	55039534	52.14
gRNA104	1365	CGUCGCUGCGGAAACCUUCU	6	55039535	54.97
gRNA105	1366	AGGUUUCCGCAGCGACGUCG	9	55039538	61.69
gRNA106	1367	CAGCGACGUCGAGGCGCUCA	18	55039547	54.52
gRNA107	1368	UGAGCGCCUCGACGUCGCUG	18	55039547	35.11
gRNA108	1369	GUCGAGGCGCUCAUGGUUGC	25	55039554	25.10
gRNA109	1370	GAGGCGCUCAUGGUUGCAGG	28	55039557	43.19
gRNA110	1371	AGGCGCUCAUGGUUGCAGGC	29	55039558	29.00
gRNA111	1372	AGUUCAGGGUCUGAGCCUGG	43	55039571	39.04
gRNA112	1373	CGGGCGCCGCCGUUCAGUUC	48	55039577	45.13
gRNA113	1374	GGGCGCCGCCGUUCAGUUCA	49	55039578	32.30
gRNA114	1375	UCAGACCCUGAACUGAACGG	57	55039586	55.95
gRNA115	1376	GGCUCAGACCCUGAACUGAA	60	55039589	48.59
gRNA116	1377	UUCAGUUCAGGGUCUGAGCC	60	55039589	57.38
gRNA117	1378	UGAGCCUGGAGGAGUGAGCC	74	55039603	45.58
gRNA118	1379	AGUGAGCCAGGCAGUGAGAC	86	55039615	46.98
gRNA119	1380	GCCAGGCAGUGAGACUGGCU	91	55039620	62.91
gRNA120	1381	CCAGGCAGUGAGACUGGCUC	92	55039621	54.17
gRNA121	1382	CCCGAGCCAGUCUCACUGCC	95	55039624	48.29
gRNA122	1383	GGCAGUGAGACUGGCUCGGG	95	55039624	34.80
gRNA123	1384	GCAGUGAGACUGGCUCGGGC	96	55039625	53.96
gRNA124	1385	UGAGACUGGCUCGGGCGGGC	100	55039629	59.99
gRNA125	1386	GAGACUGGCUCGGGCGGGCC	101	55039630	34.59
gRNA126	1387	GGGACGCGUCGUUGCAGCAG	121	55039650	38.46

[0374]

gRNA 번호 또는 상태	SEQ	표적화 서열	TSS 에 대한 bp	GRCh38 서열 시작 좌표	대조군 PCSK9 %
gRNA127	1388	GCUGCUGCAACGACGCGUCC	122	55039651	44.41
gRNA128	1389	UGAAGGGGCGCGCGGAAUCC	161	55039690	28.00
gRNA129	1390	AGGGCGCGUGAAGGGGCGCG	169	55039698	64.66
gRNA130	1391	CAGGAGCAGGGCGCGUGAAG	176	55039705	52.46
gRNA131	1392	UCAGGAGCAGGGCGCGUGAA	177	55039706	61.68
gRNA132	1393	UUCAGGAGCAGGGCGCGUGA	178	55039707	48.06
gRNA133	1394	GGAGCUGAAGUUCAGGAGCA	188	55039717	62.68
gRNA134	1395	AGGAGCUGAAGUUCAGGAGC	189	55039718	66.77
gRNA135	1396	CUGUGCAGGAGCUGAAGUUC	195	55039724	47.35
gRNA136	1397	GCACAGUCCUCCCCACCGCA	209	55039738	40.95
gRNA137	1398	UGCGGUGGGGAGGACUGUGC	209	55039738	51.32
gRNA138	1399	CCUCCCCACCGCAAGGCUCA	216	55039745	76.44
gRNA139	1400	CCUUGAGCCUUGCGGUGGGG	219	55039748	71.95
gRNA140	1401	GCGCCUUGAGCCUUGCGGUG	222	55039751	63.12
gRNA141	1402	GGCGCCUUGAGCCUUGCGGU	223	55039752	64.08
gRNA142	1403	CGGCGCCUUGAGCCUUGCGG	224	55039753	68.16
gRNA143	1404	CGCAAGGCUCAAGGCGCCGC	225	55039754	58.50
gRNA144	1405	GGCUCAAGGCGCCGCCGGCG	230	55039759	41.31
gRNA145	1406	AGGCCGUGCGCGGUCCACGC	247	55039776	46.31
gRNA146	1407	GUGGACCGCGCACGGCCUCU	249	55039778	52.25
gRNA147	1408	GGAGACCUAGAGGCCGUGCG	257	55039786	62.38
gRNA148	1409	CAGGACAGCAACCUCUCCCC	281	55039810	59.44
gRNA149	1410	UGGGCACCGUCAGCUCCAGG	310	55039839	54.56
gRNA150	1411	CCGUCAGCUCCAGGCGGUCC	316	55039845	47.26
gRNA151	1412	CCAGGACCGCCUGGAGCUGA	319	55039848	71.17
gRNA152	1413	UCAGCUCCAGGCGGUCCUGG	319	55039848	46.68
gRNA153	1414	CAGCGGCCACCAGGACCGCC	328	55039857	67.26
gRNA154	1415	CUGCUGCUCCUGGGUCCCGC	366	55039895	54.47
gRNA155	1416	CACGGGCGCCCGCGGGACCC	377	55039906	48.18
gRNA156	1417	UCCCGCGGGCGCCCGUGCGC	380	55039909	53.18
gRNA157	1418	CGCGGGCGCCCGUGCGCAGG	383	55039912	61.58
gRNA158	1419	UCCUGCGCACGGGCGCCCGC	384	55039913	67.30
gRNA159	1420	CUCCUGCGCACGGGCGCCCG	385	55039914	48.64
gRNA160	1421	CGCCCGUGCGCAGGAGGACG	389	55039918	84.11
gRNA161	1422	CGUGCGCAGGAGGACGAGGA	393	55039922	86.55
gRNA162	1423	GUCCUCGUCCUCCUGCGCAC	394	55039923	54.45
gRNA163	1424	CGUCCUCGUCCUCCUGCGCA	395	55039924	80.30
gRNA164	1425	GGACGAGGACGGCGACUACG	404	55039933	69.15
gRNA165	1426	GGACGGCGACUACGAGGAGC	410	55039939	62.54
gRNA166	1427	GCUAGCCUUGCGUUCCGAGG	434	55039963	60.30
gRNA167	1428	GCCUUGCGUUCCGAGGAGGA	438	55039967	57.71
gRNA168	1429	GCCGUCCUCCUCGGAACGCA	442	55039971	62.04
gRNA169	1430	GCGUUCCGAGGAGGACGGCC	443	55039972	79.68
gRNA170	1431	UUCGGCCAGGCCGUCCUCCU	451	55039980	40.06
gRNA171	1432	CGUGCUCGGGUGCUUCGGCC	464	55039993	59.35

[0375]

gRNA 번호 또는 상태	SEQ	표적화 서열	TSS 에 대한 bp	GRCh38 서열 시작 좌표	대조군 PCSK9 %
gRNA172	1433	GUGGCUGUGGUUCCGUGCUC	477	55040006	45.91
gRNA173	1434	GGUGGCUGUGGUUCCGUGCU	478	55040007	70.81
gRNA174	1435	GCAGCGGUGGAAGGUGGCUG	490	55040019	72.70
gRNA175	1436	CACCUUCCACCGCUGCGCCA	494	55040023	86.51
gRNA176	1437	CUUGGCGCAGCGGUGGAAGG	496	55040025	76.28
gRNA177	1438	CACCUUGGCGCAGCGGUGGA	499	55040028	66.94
gRNA178	1439	UCCACCGCUGCGCCAAGGUG	499	55040028	48.71
gRNA179	1440	CCACCGCUGCGCCAAGGUGC	500	55040029	60.24
gRNA180	1441	CCCGCACCUUGGCGCAGCGG	503	55040032	44.64
gRNA181	1442	GGGCGAACCCGCAGCCGGGA	541	55040070	46.89
gRNA182	1443	UCCCGGCUGCGGGUUCGCCC	541	55040070	57.20
gRNA183	1444	CACCGCACCGUCCCGGCUGC	551	55040080	76.92
gRNA184	1445	GCACCGCACCGUCCCGGCUG	552	55040081	85.00
gRNA185	1446	GAAACAGCACCGCACCGUCC	558	55040087	75.31
gRNA186	1447	GGUGCGGUGCUGUUUCCUCU	562	55040091	51.49
gRNA187	1448	GUGCGGUGCUGUUUCCUCUC	563	55040092	57.43
gRNA188	1449	GGGGGAAACUGAGGCCCGAG	577	55040105	55.16
gRNA189	1450	AGUUUCCCCCCAUGUAAGAG	590	55040119	45.91
gRNA190	1451	CCCCCAUGUAAGAGAGGAAG	596	55040125	63.89
gRNA191	1452	CACUUCCUCUCUUACAUGGG	598	55040127	63.57
gRNA192	1453	CCACUUCCUCUCUUACAUGG	599	55040128	66.47
gRNA193	1454	UAAGAGAGGAAGUGGAGUGC	604	55040133	63.94
gRNA194	1455	GUCGCCGAGGGCUCUUCGCU	626	55040155	55.19
gRNA195	1456	CGUGCCAAGCGAAGAGCCCU	633	55040162	66.66
gRNA196	1457	CUCUUCGCUUGGCACGAUCU	637	55040166	57.10
gRNA197	1458	UCUUCGCUUGGCACGAUCUU	638	55040167	44.24
gRNA198	1459	CUUCGCUUGGCACGAUCUUG	639	55040168	50.40
gRNA199	1460	GGCACGAUCUUGGGGACUGC	647	55040176	73.29
gRNA200	1461	GAUCUUGGGGACUGCAGGCA	652	55040181	56.39
gRNA201	1462	CUUGGGGACUGCAGGCAAGG	655	55040184	66.89
gRNA202	1463	GGACUGCAGGCAAGGCGGCG	660	55040189	61.44
gRNA203	1464	GACUGCAGGCAAGGCGGCGG	661	55040190	49.55
gRNA204	1465	UGCAGGCAAGGCGGCGGGGG	664	55040193	41.85
gRNA205	1466	GGCAAGGCGGCGGGGGAGGA	668	55040197	95.50
gRNA206	1467	GCAAGGCGGCGGGGGAGGAC	669	55040198	120.71
gRNA207	1468	GUGGGGAGCACGGUGGAGAG	694	55040223	73.17
gRNA208	1469	UGGGGAGCACGGUGGAGAGC	695	55040224	61.04
gRNA209	1470	GGGGAGCACGGUGGAGAGCG	696	55040225	79.49
gRNA210	1471	AGCACGGUGGAGAGCGGGGA	700	55040229	42.81
gRNA211	1472	CGGUGGAGAGCGGGGACGGC	704	55040233	79.46
gRNA212	1473	CGUGCGGCUGCGCUAUUCAG	748	55040277	39.48
gRNA213	1474	GUGCGGCUGCGCUAUUCAGU	749	55040278	56.25
gRNA214	1475	GGCUGCGCUAUUCAGUGGGA	753	55040282	82.51
gRNA215	1476	CUAUUCAGUGGGAAGGUUCG	760	55040289	77.53
gRNA216	1477	UAUUCAGUGGGAAGGUUCGC	761	55040290	71.30

[0376]

gRNA 번호 또는 상태	SEQ	표적화 서열	TSS 에 대한 bp	GRCh38 서열 시작 좌표	대조군 PCSK9 %
gRNA217	1478	AUUCAGUGGGAAGGUUCGCG	762	55040291	68.82
gRNA218	1479	AGUGGGAAGGUUCGCGGGGU	766	55040295	73.55
gRNA219	1480	GUGGGAAGGUUCGCGGGGUU	767	55040296	66.13
gRNA220	1481	AGGGCGAGCAGAGCACUGCC	808	55040337	68.85
gRNA221	1482	UUUCUGCCUCGCCGCGGCAC	853	55040382	65.59
gRNA222	1483	CUGCCUCGCCGCGGCACAGG	856	55040385	76.58
gRNA223	1484	UGCCUCGCCGCGGCACAGGU	857	55040386	75.75
gRNA224	1485	CACCCACCUGUGCCGCGGCG	862	55040391	81.79
gRNA225	1486	UCCUUCACCCACCUGUGCCG	867	55040396	70.86
gRNA226	1487	UGGGUGAAGGAGUGAAUGCC	876	55040405	57.69

[0377]

[0378] 가장 우수한 성능의 gRNA는 *PCSK9* 유전자 전사 시작 부위에 밀접하게 정렬되는 것으로 나타났다(**도 3**).

[0379] 이 1차 스크리닝 후, RNA 형태의 상위 40개의 gRNA로 2차 스크리닝을 수행하였다. 상위 40개의 가이드는 화학적으로 합성하였으며 CRISPR-오프, CRISPRi 또는 WT Cas9 작제물을 암호화하는 시험관 내 전사된 mRNA와 함께 공동-형질주입하였다. 형질주입 7일 및 28일 후에 분비된 PCSK9의 수준을 측정하였다.

[0380] 시험관 내 전사된 CRISPR-오프, CRISPRi 및 WT Cas9 효과 인자 mRNA를 생성하기 위해, 이들 단백질을 암호화하는 플라스미드 작제물을 NEB®로부터의 MfeI 제한 효소(카탈로그 번호 R3589S)를 사용하여 선형화하였다. 제조사의 지침에 따라 CellScript의 T7 mScript™ Standard mRNA Production System(카탈로그 번호 C-MSC100625)을 사용하여 시험관 내 전사 반응을 설정하기 위해 1㎍의 선형화된 주형을 사용하였다. 생성된 RNA는 5' 말단에 Cap 1 구조를 가지며 3' 폴리아데닐화되어 있다. Qiagen의 RNeasy® Mini Kit(카탈로그 번호 74104)를 사용하여 전사된 RNA를 정제하였다.

[0381] Integrated DNA Technologies로부터 표준 탈염화를 사용하여 정제한 말단-변형 sgRNA를 얻었다. 각 가이드의 5' 말단의 3개 뉴클레오타이드 및 3' 말단의 3개 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 변형되었다. 3' 말단의 3개 뉴클레오사이드간(internucleoside) 연결 및 5' 말단의 3개 뉴클레오사이드간 연결은 포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 연결이었다(표 8; SEQ: 서열번호). 표에서, mX(즉, mA, mC, mG 또는 mU)는 2'-O-메틸 변형된 리보뉴클레오사이드를 나타내며, rX(즉, rA, rC, rG 또는 rU)는 천연 리보뉴클레오사이드를 나타내고, *는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 포스포로티오에이트 연결이 아닌 모든 뉴클레오사이드간 연결은 인산 연결이다.

표 8

2 차 HeLa 세포 스크리닝에서 상위 40 개 gRNA 의 표적화 서열

gRNA 번호	SEQ	표적화 서열	변형 gRNA 번호	전체 변형 RNA 표적화 서열
gRNA 009	1270	ACUGCCUGGCU CACUCCUCC	modRNA009	mA*mC*mU*rGrCrCrUrGrGrCrUrCr ArCrUrCrCrUrCrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 108	1369	GUCGAGGCGCU CAUGGUUGC	modRNA108	mG*mU*mC*rGrArGrGrCrGrCrUrCr ArUrGrGrUrUrGrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 003	1264	UGCGGAAACCU UCUAGGGUG	modRNA003	mU*mG*mC*rGrGrArArArCrCrUrUr CrUrArGrGrGrUrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 128	1389	UGAAGGGGCGC GCGGAAUCC	modRNA128	mU*mG*mA*rArGrGrGrGrCrGrCrGr CrGrGrArArUrCrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 110	1371	AGGCGCUCAUG GUUGCAGGC	modRNA110	mA*mG*mG*rCrGrCrUrCrArUrGrGr UrUrGrCrArGrGrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 093	1354	AACCUGAUCCU CCAGUCCGG	modRNA093	mA*mA*mC*rCrUrGrArUrCrCrUrCr CrArGrUrCrCrGrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

[0382]

[0383]

gRNA 번호	SEQ	표적화 서열	변형 gRNA 번호	전체 변형 RNA 표적화 서열
gRNA 096	1357	CAUUAACGGAA CCCCCGGAC	modRNA096	mC*mA*mU*rUrArArCrGrGrArArCr CrCrCrCrGrGrArCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 092	1353	CGGACUGGAGG AUCAGGUUU	modRNA092	mC*mG*mG*rArCrUrGrGrArGrGrAr UrCrArGrGrUrUrUrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 011	1272	AUCGUCCGAUG GGGCUCUGG	modRNA011	mA*mU*mC*rGrUrCrCrGrArUrGrGr GrGrCrUrCrUrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 007	1268	GGUGUGGGUGC UUGACGCCU	modRNA007	mG*mG*mU*rGrUrGrGrGrUrGrCrUr UrGrArCrGrCrCrUrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 077	1338	CAAAUCCUAAC UGGGCUGGA	modRNA077	mC*mA*mA*rArUrCrCrUrArArCrUr GrGrGrCrUrGrGrArGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 113	1374	GGGCGCCGCCG UUCAGUUCA	modRNA113	mG*mG*mG*rCrGrCrCrGrCrCrGrUr UrCrArGrUrUrCrArGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

[0384]

gRNA 번호	SEQ	표적화 서열	변형 gRNA 번호	전체 변형 RNA 표적화 서열
gRNA 094	1355	AACCCCCGGAC UGGAGGAUC	modRNA094	mA*mA*mC*rCrCrCrCrGrGrArCrUr GrGrArGrGrArUrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 125	1386	GAGACUGGCUC GGGCGGGCC	modRNA125	mG*mA*mG*rArCrUrGrGrCrUrCrGr GrGrCrGrGrGrCrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 122	1383	GGCAGUGAGAC UGGCUCGGG	modRNA122	mG*mG*mC*rArGrUrGrArGrArCrUr GrGrCrUrCrGrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 004	1265	GCGGAAACCUU CUAGGGUGU	modRNA004	mG*mC*mG*rGrArArArCrCrUrUrCr UrArGrGrGrUrGrUrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 107	1368	UGAGCGCCUCG ACGUCGCUG	modRNA107	mU*mG*mA*rGrCrGrCrCrUrCrGrAr CrGrUrCrGrCrUrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 095	1356	UAACGGAACCC CCGGACUGG	modRNA095	mU*mA*mA*rCrGrGrArArCrCrCrCr CrGrGrArCrUrGrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

[0385]

gRNA 번호	SEQ	표적화 서열	변형 gRNA 번호	전체 변형 RNA 표적화 서열
gRNA 008	1269	GUGUGGGUGCU UGACGCCUG	modRNA008	mG*mU*mG*rUrGrGrGrUrGrCrUrUr GrArCrGrCrCrUrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 012	1273	AGGAUCGUCCG AUGGGGCUC	modRNA012	mA*mG*mG*rArUrCrGrUrCrCrGrAr UrGrGrGrGrCrUrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 126	1387	GGGACGCGUCG UUGCAGCAG	modRNA126	mG*mG*mG*rArCrGrCrGrUrCrGrUr UrGrCrArGrCrArGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 111	1372	AGUUCAGGGUC UGAGCCUGG	modRNA111	mA*mG*mU*rUrCrArGrGrGrUrCrUr GrArGrCrCrUrGrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 212	1473	CGUGCGGCUGC GCUAUUCAG	modRNA212	mC*mG*mU*rGrCrGrGrCrUrGrCrGr CrUrArUrUrCrArGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 170	1431	UUCGGCCAGGC CGUCCUCCU	modRNA170	mU*mU*mC*rGrGrCrCrArGrGrCrCr GrUrCrCrUrCrCrUrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

[0386]

gRNA 번호	SEQ	표적화 서열	변형 gRNA 번호	전체 변형 RNA 표적화 서열
gRNA 136	1397	GCACAGUCCUC CCCACCGCA	modRNA136	mG*mC*mA*rCrArGrUrCrCrUrCrCr CrCrArCrCrGrCrArGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 144	1405	GGCUCAAGGCG CCGCCGGCG	modRNA144	mG*mG*mC*rUrCrArArGrGrCrGrCr CrGrCrCrGrGrCrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 005	1266	UCAAGCACCCA CACCCUAGA	modRNA005	mU*mC*mA*rArGrCrArCrCrCrArCr ArCrCrCrUrArGrArGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 102	1363	UGGCGUGAUCU GCGCGCCCC	modRNA102	mU*mG*mG*rCrGrUrGrArUrCrUrGr CrGrCrGrCrCrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 013	1274	UCAGAUAGGAU CGUCCGAUG	modRNA013	mU*mC*mA*rGrArUrArGrGrArUrCr GrUrCrCrGrArUrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 204	1465	UGCAGGCAAGG CGGCGGGGG	modRNA204	mU*mG*mC*rArGrGrCrArArGrGrCr GrGrCrGrGrGrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

[0387]

gRNA 번호	SEQ	표적화 서열	변형 gRNA 번호	전체 변형 RNA 표적화 서열
gRNA 006	1267	GGGUGUGGGUG CUUGACGCC	modRNA006	mG*mG*mG*rUrGrUrGrGrGrUrGrCr UrUrGrArCrGrCrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 210	1471	AGCACGGUGGA GAGCGGGGA	modRNA210	mA*mG*mC*rArCrGrGrUrGrGrArGr ArGrCrGrGrGrGrArGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 109	1370	GAGGCGCUCAU GGUUGCAGG	modRNA109	mG*mA*mG*rGrCrGrCrUrCrArUrGr GrUrUrGrCrArGrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 060	1321	GCAGGAGACAA GGUGGACCC	modRNA060	mG*mC*mA*rGrGrArGrArCrArArGr GrUrGrGrArCrCrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 015	1276	CGGAAUCCUGG CUGGGAGCU	modRNA015	mC*mG*mG*rArArUrCrCrUrGrGrCr UrGrGrGrArGrCrUrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 001	1262	GGUGCUAGCCU UGCGUUCCG	modRNA001	mG*mG*mU*rGrCrUrArGrCrCrUrUr GrCrGrUrUrCrCrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

gRNA 번호	SEQ	표적화 서열	변형 gRNA 번호	전체 변형 RNA 표적화 서열
gRNA 197	1458	UCUUCGCUUGG CACGAUCUU	modRNA197	mU*mC*mU*rUrCrGrCrUrUrGrGrCr ArCrGrArUrCrUrUrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 127	1388	GCUGCUGCAAC GACGCGUCC	modRNA127	mG*mC*mU*rGrCrUrGrCrArArCrGr ArCrGrCrGrUrCrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 180	1441	CCCGCACCUUG GCGCAGCGG	modRNA180	mC*mC*mC*rGrCrArCrCrUrUrGrGr CrGrCrArGrCrGrGrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU
gRNA 112	1373	CGGGCGCCGCC GUUCAGUUC	modRNA112	mC*mG*mG*rGrCrGrCrCrGrCrCrGr UrUrCrArGrUrUrCrGrUrUrUrArArGr ArGrCrUrArArGrCrUrGrGrArArArCr ArGrCrArUrArGrCrArArGrUrUrUrAr ArArUrArArGrGrCrUrArGrUrCrCrGr UrUrArUrCrArArCrUrUrGrArArArAr ArGrUrGrGrCrArCrCrGrArGrUrCrGr GrUrGrCrUrUrU*mU*mU*mU

[0388]

[0389] Mirus의 TransIT®-X2 형질주입 시약(카탈로그 번호 MIR6003)을 사용하여 96 웰 플레이트 형식에서 HeLa 세포를 25ng 효과 인자 및 12.5ng sgRNA로 역 형질주입하였다. 최대 4주 동안 매주 조건화된 배지를 수확하고 BioLegend의 LEGEND MAX™ Human PCSK9 ELISA Kit(카탈로그 번호 443107)를 사용하여 분비된 PCSK9 수준을 측정하였다. ELISA 데이터를 Promega의 CellTiter-Glo® 키트(카탈로그 번호 G7571)를 사용한 세포수에 대해 정규화하였다. CRISPRi(dCas9-KRAB)로 인한 *PCSK9* 침묵은 일시적이었으며 28일째에 기준선으로 되돌아온 반면, CRISPR-오프(DNMT3A-3L-dCas9-KRAB) 작제물과 함께 공동-형질주입된 몇몇 sgRNA는 강력하고 오래가는 침묵을 나타냈다(**도 4a**). CRISPR-오프와 함께 시험한 40개의 가이드 중 16개가 WT Cas9보다 우수한 침묵 효율을 보였다(**도 9**).

표 9

변형된 gRNA 및 CRISPR-오프로 처리한 HeLa 세포에서 상대적인 *PCSK9* 발현

조건	D28, 대조군의 %(평균)
음성 대조군	
형질주입 시약 단독	100
CRISPRi IVT + modRNA009	108.1
CRISPRi IVT + modRNA004	88.1
양성 대조군	
WT Cas9 IVT + modRNA180	10.5
실험 조건(CRISPR-오프 및 표시된 변형 gRNA)	
modRNA009	5.7
modRNA108	12.9
modRNA003	7.5
modRNA128	16.2
modRNA110	5.7
modRNA093	11.7
modRNA096	20.7
modRNA092	12.7
modRNA011	9.6
modRNA007	11.6
modRNA077	4.2
modRNA113	4.7
modRNA094	12.0
modRNA125	67.4
modRNA122	9.5
modRNA004	1.0
modRNA107	7.7
modRNA095	30.5
modRNA008	4.7
modRNA012	6.0
modRNA126	6.1
modRNA111	4.0
modRNA212	25.7
modRNA170	14.8
modRNA136	17.2
modRNA144	35.0
modRNA005	7.9
modRNA102	25.7
modRNA013	5.2
modRNA204	64.4

[0390]

modRNA006	36.6
modRNA210	30.0
modRNA109	25.3
modRNA060	33.3
modRNA015	19.4
modRNA001	18.2
modRNA197	45.1
modRNA127	13.4
modRNA180	30.2
modRNA112	6.1

[0391]

[0392] 2주 시점에서, Zymo Research의 Quick-RNA 96 Kit(Cat# R1053)를 사용하여 RNA를 추출하였다. Quantabio의 qScript XLT One-Step RT-qPCR ToughMix(Cat# 95134-500) 및 TaqMan 어세이를 사용하여 qPCR을 수행하였다(PCSK9: Hs00545399_m1, PPIA: Hs99999904_m1). PCSK9의 수준을 PPIA로 정규화하였다. 델타-델타 Ct 방법을 사용하여 상대적인 정량화를 수행하였다.

[0393] PCSK9의 분비 억제가 14일차에서 mRNA 침묵과 상관관계가 있는 것으로 나타났다(**도 4b**).

[0394] HeLa 세포에서 60일에 걸친 modRNA004 및 modRNA111의 PCSK9 분비 억제에 대해 시험하였다(**도 5**). 양성 대조군으로서 WT Cas9를 modRNA180과 함께 공동-형질주입하였다. 25ng의 효과 인자 및 12.5ng의 gRNA로 세포를 처리하였다. modRNA004 및 modRNA111은 유전자 편집을 통해 HeLa 세포에서 WT Cas9에 의해 달성된 것과 비교 가능한 정도로 *PCSK9*의 지속적인 침묵을 매개하는 것으로 나타났다.

[0395] 또한, 결과는 심바스타틴으로 처리한 HeLa 세포에서 후성적 침묵이 유지된다는 것을 시사한다. 스타틴 처리는 전사 메커니즘을 통해 PCSK9 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 후성적 침묵화된 HeLa 세포에서, 스타틴 처리는 PCSK9 분비를 증가시키지 않는 것으로 나타났다(**도 6**).

[0396] **실시예 5: Huh7 간종양 세포주에서의 가이드 RNA 어세이**

[0397] Huh7 간종양(hepatoma) 세포주는 고-효율 스크리닝 및 형질주입에 적합하다. 시노몰구스 *PCSK9* 유전자와 완전히 상동적이거나 하나의 불일치를 갖는 HeLa 스크리닝으로부터의 상위 13개의 가이드를 Huh7 간종양 세포주에서 시험하였다. CRISPR-오프 작제물을 사용한 후성적 침묵이 7일에 걸쳐 안정된 것으로 나타났다(**도 7**).

[0398] **실시예 6: 1차 인간 및 시노몰구스 간세포에서의 가이드 RNA 어세이**

[0399] BioIVT의 1차 인간 및 시노몰구스 HepatoPac® 배양을 사용하여 1차 간세포에서 gRNA의 효능을 시험한다. HepatoPac® 배양은 제조사의 권고에 따라 유지한다. 간략하게, HepatoPac® 유지 배지를 세포 도착 30분 내에 해동하고 만든다. 배지 교환 시, 세포를 37℃, 10% CO_2 배양기에서 2일 동안 적응시킨다. 수령 후 2일차에, 제조사의 지침에 따라 SPARK™(Precision Nanosystems) 및 hepato9 mRNA LNP 제형화 키트(카탈로그 번호 NWS0016)를 사용하여 다양한 농도로 CRISPR-오프 + sgRNA, GFP-mRNA 및 WT CRISPR Cas9를 사용하여 LNP를 제형화한다. 그 다음, Quant-it™ RiboGreen RNA 어세이 키트를 통해 LNP의 캡슐화 효율 및 총 mRNA 페이로드 전달에 대해 특성화한다. 그 다음, 특정 양의 총 mRNA로 배지에 LNP를 첨가하여 임상적으로 관련있는 PCSK9 침묵 수준을 달성한다. 최대 4주 동안 2일마다 배지를 교환하여 침묵의 지속성 및/또는 유전성을 평가한다. ELISA를 사용하여 배지에 분비된 PCSK9 수준을 측정하여 7일마다 *PCSK9*의 침묵을 평가한다. 인간 알부민 ELISA(Thermo Fisher®)를 사용하여 PCSK9의 농도를 총 간세포에 대해 제어한다. 그 다음 데이터를 GFP-mRNA 음성 대조군의 백분율로서 총 PCSK9 분비로 나타낸다. 자성 비드 기반 항체 접근법(Miltenyi Biotec)을 사용하여 마우스 섬유아세포 피더(feeder) 층으로부터 1차 인간 및 시노몰구스 간세포를 분리하여 특이성을 평가할 수 있다. 피더 층으로부터 1차 간세포를 분리한 후, RNAseq 평가 및 게놈-수준의 중아황산염(bisulfite) 시퀀싱을 위해 세포를 처리한다.

[0400] 1차 인간 간세포(PHH)에서 시험하기 위해 RNA 형식의 상위 13개의 gRNA를 선택한다. 상위 gRNA는 (i) HeLa 세포에서 *PCSK9* 침묵 효율 및 지속성 (ii) 인간 *PCSK9* 유전자와의 완벽한 정렬 및 비-인간 영장류 *PCSK9* 유전자와 최대 하나의 불일치를 갖는지를 기반으로 선택한다. gRNA의 조합 또한 효능 및 지속성을 결정하기 위해 시험한다. 음성 대조군은 CRISPR-오프 단독, gRNA 단편 단독(modRNA003) 및 CRISPRi 단독이다. 양성 대조군은 modRNA004와 함께 공동-형질주입된 CRISPRi이다(**표 10**; SEQ: 서열번호; NHP: 비-인간 영장류). 모든 시험한 gRNA는 인간 및 비-인간 영장류의 *PCSK9* 모두에 결합하는 것으로 예측된다.

표 10

1차 인간 간세포에서 스크리닝하는 gRNA

gRNA 번호	SEQ	gRNA 표적화 서열	TSS 거리	변형 RNA 번호	NHP 와의 일치
gRNA009	1270	ACUGCCUGGCUCACUCCUCC	81	modRNA009	완전 일치
gRNA003	1264	UGCGGAAACCUUCUAGGGUG	0	modRNA003	완전 일치
gRNA093	1354	AACCUGAUCCUCCAGUCCGG	-104	modRNA093	완전 일치
gRNA011	1272	AUCGUCCGAUGGGGCUCUGG	-56	modRNA011	완전 일치
gRNA007	1268	GGUGUGGGUGCUUGACGCCU	-16	modRNA007	완전 일치
gRNA077	1338	CAAAUCCUAACUGGGCUGGA	-181	modRNA077	1 불일치
gRNA113	1374	GGGCGCCGCCGUUCAGUUCA	49	modRNA113	1 불일치
gRNA004	1265	GCGGAAACCUUCUAGGGUGU	-1	modRNA004	완전 일치
gRNA008	1269	GUGUGGGUGCUUGACGCCUG	-17	modRNA008	완전 일치
gRNA012	1273	AGGAUCGUCCGAUGGGGCUC	-59	modRNA012	완전 일치
gRNA111	1372	AGUUCAGGGUCUGAGCCUGG	43	modRNA111	1 불일치
gRNA005	1266	UCAAGCACCCACACCCUAGA	-11	modRNA005	완전 일치
gRNA013	1274	UCAGAUAGGAUCGUCCGAUG	-65	modRNA013	완전 일치

[0401]

[0402] 강한 *PCSK9* 침묵화가 관찰되었다. 일부 gRNA의 경우, 7일차에 분비된 PCSK9가 70% 초과 감소한 것으로 관찰되었다(형질주입 효율에 따라 다름).

[0403] **실시예 7: HeLa 세포에서의 ZF 어세이**

[0404] 49개의 *PCSK9* 표적 부위에 대해(GRCh38 염색체 1에서 55038548 내지 55040548에서 선택됨) ZF 라이브러리로부터 총 209개의 징크 핑거 단백질(서열번호 659에 나타낸 바와 같은 구성)을 설계하였다. 표적 부위는 인간 게놈(GRCh38)에서 다른 정확한 일치 부위를 갖지 않는다.

[0405] HeLa 세포를 DNA 형식의 ZF-오프 작제물로 형질주입하였다. 6개의 96-웰 플레이트(Sigma-Aldrich 카탈로그 번호 M2936)에 HeLa 세포를 접종하되, 10%(v/v) 소 태아 혈청(Thermo Fisher 카탈로그 번호 A4766), 1x GlutaMAX™ (Thermo Fisher 카탈로그 번호 35050061) 및 1x 페니실린-스트렙토마이신(Thermo Fisher 카탈로그 번호 15140122)으로 보충된 DMEM(Thermo Fisher 카탈로그 번호 11-965-092)을 함유하는 표준 배양 배지에 웰당 12,000개 세포로 접종하였다. 플레이팅 후, 5% CO_2 및 37℃의 배양기에서 24시간 동안 배양하였다. 10ng의 ZF-오프 플라스미드를 DPBS 완충액(Thermo Fisher 카탈로그 번호 14190144)에 재현탁하여 7.5ng/㎕의 농도가 되도록 하였다. 추가로, 10ng의 EF1a:퓨로마이신 저항성 플라스미드 및 65ng의 빈 벡터(pUC19) 또한 형질주입 혼합물에 첨가하여 총 페이로드 DNA가 85ng이 되도록 하였다. 제조사의 지침에 따라 무혈청 OPTI-MEM 배지(Thermo Fisher® 카탈로그 번호 31985062)에 재현탁된 DNA를 첨가하고 Mirus® TransIT®-LT1 형질주입 시약(MIR2300)을 첨가하여 형질주입 혼합물을 생성하였다. 10㎕의 형질주입 혼합물을 6개의 스크리닝 플레이트 전체에 걸쳐 2번씩 첨가하였다. 양성 대조군은 고성능 gRNA(gRNA009)가 있는 CRISPR-오프(서열번호 658)였다. 음성 대조군은 비-*PCSK9* 자리 표적(CLTA)이 있는 ZF-오프 및 빈 벡터(pUC19; NEB 카탈로그 번호 N3041S)였다.

[0406] ZF 스크리닝은 CRISPR와 비교 가능한 활성이 있는 히트를 생성하였다(**도 8**). 높은 침묵화 효율을 갖는 후보는 후속 실험으로 넘어간다. **도 9**는 TSS 거리에 따른 ZF 스크리닝 결과를 보여준다. 총 209개의 ZF를 스크리닝하였으며, 음성 대조군에 비교한 PCSK9 녹다운 활성이 아래 **표 11**에 나타나 있다.

표 11

ZF-오프 작제물 활성

ZF 번호	대조군%	ZF 번호	대조군%	ZF 번호	대조군%
ZF028	37.43	ZF071	66.51	ZF141	104.50
ZF001	35.90	ZF072	62.59	ZF142	71.70
ZF047	32.08	ZF073	69.50	ZF143	49.70
ZF048	15.19	ZF074	55.74	ZF144	44.01
ZF029	40.42	ZF075	51.58	ZF145	60.80
ZF030	7.74	ZF076	58.82	ZF146	42.85
ZF031	29.80	ZF077	49.52	ZF147	58.42
ZF032	40.65	ZF078	52.50	ZF148	70.50
ZF033	30.71	ZF079	66.30	ZF149	95.42
ZF034	31.95	ZF080	51.52	ZF150	74.00
ZF035	38.29	ZF081	140.85	ZF151	61.01
ZF002	33.02	ZF082	105.84	ZF152	52.34
ZF003	29.17	ZF083	72.30	ZF153	80.11
ZF004	35.39	ZF084	95.05	ZF154	79.46
ZF005	37.90	ZF085	44.18	ZF155	50.09
ZF006	37.47	ZF086	88.95	ZF156	46.99
ZF036	35.19	ZF087	44.87	ZF157	89.03
ZF037	28.76	ZF088	56.44	ZF158	99.89
ZF038	21.11	ZF089	116.41	ZF159	101.66
ZF039	9.35	ZF090	51.30	ZF160	119.21
ZF040	5.20	ZF091	57.46	ZF161	49.64
ZF041	30.50	ZF092	46.82	ZF162	68.98
ZF007	36.13	ZF093	44.03	ZF163	89.71
ZF008	34.72	ZF094	65.55	ZF164	103.15
ZF009	28.91	ZF095	56.92	ZF165	48.37
ZF010	33.58	ZF096	93.13	ZF166	81.13
ZF011	41.01	ZF097	57.08	ZF167	67.29
ZF012	19.39	ZF098	57.03	ZF168	50.88
ZF013	40.46	ZF099	59.36	ZF169	77.25
ZF014	33.06	ZF100	95.34	ZF170	108.08
ZF015	22.48	ZF101	57.13	ZF171	57.10
ZF016	34.09	ZF102	145.81	ZF172	53.73
ZF017	24.71	ZF103	63.08	ZF173	62.61
ZF018	24.84	ZF104	50.06	ZF174	71.84
ZF019	14.70	ZF105	72.80	ZF175	68.12
ZF020	33.15	ZF106	75.56	ZF176	51.52
ZF021	33.87	ZF107	56.29	ZF177	48.59
ZF022	29.02	ZF108	103.79	ZF178	71.10
ZF023	30.45	ZF109	60.41	ZF179	53.08
ZF024	12.55	ZF110	53.71	ZF180	54.56
ZF042	41.13	ZF111	69.30	ZF181	78.86
ZF025	39.37	ZF112	94.36	ZF182	70.20
ZF026	28.27	ZF113	57.16	ZF183	69.07
ZF043	40.92	ZF114	51.72	ZF184	49.73
ZF044	37.27	ZF115	78.55	ZF185	69.04

[0407]

ZF 번호	대조군%	ZF 번호	대조군%	ZF 번호	대조군%
ZF045	39.72	ZF116	76.55	ZF186	57.09
ZF027	38.67	ZF117	66.49	ZF187	64.90
ZF046	36.12	ZF118	60.58	ZF188	59.91
ZF049	43.53	ZF119	78.70	ZF189	59.92
ZF050	44.02	ZF120	63.82	ZF190	79.85
ZF051	46.90	ZF121	117.94	ZF191	71.95
ZF052	45.89	ZF122	82.54	ZF192	78.47
ZF053	42.71	ZF123	84.94	ZF193	74.79
ZF054	44.31	ZF124	71.86	ZF194	67.87
ZF055	44.57	ZF125	76.73	ZF195	83.86
ZF056	44.82	ZF126	119.64	ZF196	67.71
ZF057	46.52	ZF127	144.15	ZF197	64.36
ZF058	46.61	ZF128	66.74	ZF198	62.06
ZF059	47.62	ZF129	86.03	ZF199	59.08
ZF060	44.75	ZF130	103.82	ZF200	53.09
ZF061	59.99	ZF131	116.46	ZF201	57.39
ZF062	48.69	ZF132	130.63	ZF202	63.53
ZF063	50.63	ZF133	100.63	ZF203	69.94
ZF064	54.60	ZF134	42.35	ZF204	67.61
ZF065	54.25	ZF135	61.14	ZF205	58.51
ZF066	54.95	ZF136	47.14	ZF206	77.67
ZF067	69.99	ZF137	101.88	ZF207	72.94
ZF068	54.64	ZF138	99.22	ZF208	55.34
ZF069	55.99	ZF139	69.52	ZF209	64.42
ZF070	61.26	ZF140	48.41		

[0408]

[0409] 몇몇 ZF-오프 작제물은 gRNA003과의 조합에서 WTCas9 및 CRISPR-오프보다 효과적으로 PCSK9를 침묵시키는 것으로 나타났다. 이들 ZF-오프 작제물에서 표적 부위 및 ZFP 도메인의 ZF 서열(F1 내지 F6)은 **표 1**에 나타낸 바와 같다.

[0410] **실시예 8: 1차 인간 간세포에서 작제물의 전체 특이성 스크리닝**

[0411] *PCSK9*를 침묵시키기 위한 CRISPR-오프 및 ZF-오프 작제물의 특이성을 1차 인간 간세포에서 시험한다. 특이성을 평가하기 위한 판독은 RNAseq, 메틸화 어레이 및 전체 게놈 중아황산염 시퀀싱 어세이이다. 음성 대조군에 비교한 후성적 편집 후의 게놈-수준 발현 및 메틸화 변화를 프로파일링한다.

[0412] **실시예 9: CpG 메틸화 패턴**

[0413] CRISPR-오프 및 ZF-오프로 처리한 인간 간세포에서 CpG 메틸화 패턴을 조사한다. 중아황산염 처리 DNA에서 하이브리드 캡처 어세이를 수행하여 *PCSK9* TSS 주위 1kb 영역에서 CRISPR-오프 및 ZF-오프에 의해 유도된 CpG 부위의 메틸화 패턴을 조사한다.

[0414] **실시예 10: 야생형 *PCSK9*를 갖는 마우스에서 후성적 편집을 통한 안정적인 *PCSK9* 침묵화**

[0415] 생체 내 내인성 *PCSK9*의 후성적 침묵화를 매개하는 CRISPR-오프 및 ZF-오프 작제물의 능력을 시험한다. LNP에 제형화한 mRNA(및, CRISPR-오프 침묵화의 경우, gRNA)의 단일 IV 투여를 사용하여 작제물을 전달한다. 2 내지 6개월에 걸쳐 야생형 마우스에서 침묵화를 시험한다. 판독은 혈청 PCSK9 수준 및 혈청 콜레스테롤 수준이다. 간 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색 RNAseq 및 분석을 위해 각 코호트의 하위 세트를 선택한다. 몇몇 작제물의 경우, 강하고 안정적이며 유전 가능한 *PCSK9* 침묵화가 관찰된다.

[0416] **실시예 11: 형질전환 인간 *PCSK9*를 발현하는 마우스에서 후성적 편집을 통한 안정적인 *PCSK9* 침묵화**

[0417] 형질전환 인간 *PCSK9*를 발현하는 3개의 서로 마우스주를 사용한다: hPCSK9-Tg(mPCSK9+/-) 이형접합 마우스, hPCSK9-Tg(mPCSK9+/+) 동형접합 마우스 및 hPCSK9-Tg(mPCSK9-/-) 마우스. 사용되는 hPCSK9-Tg(mPCSK9-/-) 마우스주는 C57BL/6J-Pcsk9-/- Tg(RP11-55M23-AbsI)이며, 이는 자체 프로모터의 제어 하에서 인간 *PCSK9*를 발현한다(**도 10**). 예를 들어, 문헌[Weider et al., *J Biol Chem* (2016) 291(32):16659-71]을 참고할 수 있다.

[0418] CRISPR-오프 및 ZF-오프 작제물을 시험한다. LNP에 제형화한 mRNA/gRNA의 단일 IV 투여를 통해 작제물을 전달한다. 판독은 간 H&E 염색, *PCSK9* mRNA 수준을 측정하기 위한 RNAseq 및 AST/ASL 측정값이다. 혈청 PCSK9 단백질

의 수준에 의해 측정한 것으로서 3 내지 4개월에 걸친 *PCSK9* 침묵화의 지속성을 포함하는 효능 또한 시험한다. 일부 작제물에 대해 혈청 PCSK9의 수준에서 지속 가능하고 유의적인 감소가 관찰된다.

[0419] 6 내지 12개월에 걸쳐 지속성을 시험한다. 판독은 혈청 PCSK9 수준 및 혈청 콜레스테롤 수준이다. 간 H&E 및 RNAseq 분석을 위해 코호트의 하위 세트를 선택한다.

[0420] **실시예 12: 변이 NLS 배열을 갖는 융합 단백질**

[0421] 유의적으로 높은 에피-침묵화 활성을 갖도록 변이 핵 위치 서열(NLS) 배열을 사용하여 몇몇 개선된 융합 단백질 작제물을 개발하였다.

[0422] NLS 도메인의 변이 배열을 갖는 몇몇 작제물(**도 11a 및 도 11b**)을 제작하고 HeLa 세포의 *PCSK9* 자리에서 시험하였다(**도 12a 및 도 12b**). Hepa1-6(**도 13**) 및 HuH7(**도 14a 내지 도 14c 및 도 15**)의 *PCSK9* 자리에서 작제물을 추가적으로 실험하였다. 예시적인 융합 단백질 작제물 아미노산 및 DNA 서열은 아래와 같다:

융합 단백질 1 아미노산 서열 NLS-3A-3L-dCas9-KRAB-NLS (서열번호 1498)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHNPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKE LTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFH RLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSN IPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGG PSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTST EPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKN LIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVE EDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLI EGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGE KKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAK NLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGE LHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEE VVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKL INGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLA GSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKE LGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKA GFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVR EINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFF YSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEV QTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKE LLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADAN LDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLI HQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPPKKKRKVPKKKRKV
융합 단백질 1 DNA 서열 (서열번호 1499)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTCAACCATGATCAAGAATT CGACCCACCTAAAGTCTACCCACCTGTGCCCGCCGAAAAAAGGAAACCCATAAGGGTGCTGT CACTCTTTGATGGCATCGCCACTGGTCTCCTGGTTCTTAAGGATCTGGGAATTCAGGTCGAT CGGTACATTGCTAGCGAGGTTTGTGAGGATAGTATTACAGTGGGTATGGTGCGCCACCAGGG AAAGATCATGTATGTTGGTGACGTTAGGAGCGTCACCCAGAAACATATCCAGGAGTGGGGAC CCTTTGATTTGGTGATCGGAGGTAGTCCCTGCAATGACCTTTCCATCGTGAATCCAGCCAGG AAAGGGCTGTATGAAGGGACTGGTAGGCTCTTTTTCGAGTTTTATCGCCTGCTTCACGACGC TAGACCTAAGGAAGGTGACGATAGGCCTTTCTTTTGGCTTTTTGAGAACGTCGTGGCAATGG GAGTCTCCGACAAAAGGGACATTTCTCGCTTTCTGGAATCTAACCCCGTTATGATCGATGCC AAGGAAGTTTCTGCCGCTCACAGGGCAAGGTACTTCTGGGGCAATCTGCCCGGAATGAATCG CCCACTGGCCAGTACCGTGAATGACAAACTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGGAGCACGGAAGAA TCGCAAAGTTTTCTAAAGTCAGGACCATTACCACTCGCAGTAACTCCATAAAACAGGGTAAG GACCAGCATTTTCCCGTCTTCATGAATGAAAAGGAAGATATTCTGTGGTGCACTGAAATGGA GAGAGTTTTCGGGTTTCCCGTGCACTATACCGATGTTTCCAACATGTCCCGCCTTGCAAGAC AAAGGCTTTTGGGCCGCTCTTGGTCTGTGCCAGTGATCCGGCACTTGTTTGCTCCCCTCAAA GAGTACTTCGCTTGCGTCAGTTCCGGAAATTCAAACGCTAACTCTCGGGGTCCATCTTTCTC CAGTGGTCTCGTGCCACTGTCTCTCCGGGGCTCTCACAATCCCCTGGAGATGTTTGAGACAG TGCCAGTCTGGCGGAGGCAGCCCGTTCGCGTTCTCTCTCTGTTCGAAGATATTAAAAAGGAA CTCACCTCCCTTGGGTTCCTGGAGAGCGGGAGCGACCCCGGACAGCTTAAGCACGTGGTCGA CGTGACTGACACCGTCCGCAAAGACGTGGAGGAATGGGGCCCCTTCGATCTGGTCTATGGGG CAACCCCTCCCCTTGGGCATACATGTGATCGGCCTCCATCCTGGTACCTGTTCCAGTTTCAC AGACTCCTGCAGTATGCCAGGCCAAAGCCAGGGAGCCCAAGGCCCTTTTTCTGGATGTTCGT CGACAACCTGGTCCTGAACAAAGAAGATCTCGACGTTGCTAGTCGCTTTCTCGAAATGGAGC CCGTGACCATTCCCGACGTGCATGGCGGTTCCCTCCAGAATGCAGTCAGGGTTTGGAGCAAT ATCCCTGCCATCAGGTCAAGGCACTGGGCACTGGTTTCAGAGGAAGAGCTGTCCCTCCTTGC

[0423]

	CCAGAACAAGCAGTCATCCAAACTGGCAGCCAAGTGGCCAACTAAGCTGGTCAAGAACTGCT TTCTTCCCCTCAGAGAATATTTTAAGTATTTCAGTACTGAACTGACTAGCAGTCTGGGAGGG CCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGA AGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTG AAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACC GAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGACAAGAAGTA CAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACA AGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAAC CTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAAC CGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCA ACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAA GAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCA CGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCG ACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGAC CTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAG AAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAA GAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACG ACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAG AACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGC CCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGA AAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAG AACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAA GCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACC TGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAG CTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAA GATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACA GCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAA GTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAA CCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGC GAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCA GCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGG AAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAG GACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACT GTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACA AAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGG CTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACA TCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCC GGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAA AGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCA CCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAG CTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCT GTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACC GGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATC GATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGA AGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCC AGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCC GGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCT GGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGA TCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGC GAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCT GATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACG TGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTC TACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAA GCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACT TTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTG CAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGC CAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATT CTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAG

[0424]

	CTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGA AGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAAC GAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCT GAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACC TGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAAT CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGA GAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTG ACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAG CGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGG TGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCT CAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTA TCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCCCAAAAAAGA AGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTC
융합 단백질 2 아미노산 서열 3A-3L-NLS-dCas9- NLS-KRAB (서열번호 1500)	MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITV GMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEF YRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWG NLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDI LWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNAN SRGPSFSSGLVPLSLRGSHNPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPG QLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPR PFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSE EELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEPKKKRKVMDKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLF DSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPD NSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAIL LSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYI DGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRR QEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIV DLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEE NEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDK QSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKK GILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILK EHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTR SDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQL VETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHH AHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSK ESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIM ERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSK YVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSA YNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGL YETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP
융합 단백질 2 DNA 서열 (서열번호 1501)	ATGAACCACGACCAGGAATTTGACCCTCCAAAGGTTTACCCACCTGTCCCAGCTGAGAAGAG GAAGCCCATCCGGGTGCTGTCTCTCTTTGATGGAATCGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGG ACTTGGGCATTCAGGTGGACCGCTACATTGCCTCGGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTG GGCATGGTGCGGCACCAGGGGAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAA GCATATCCAGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATTGGGGGCAGTCCCTGCAATGACCTCT CCATCGTCAACCCTGCTCGCAAGGGCCTCTACGAGGGCACTGGCCGGCTCTTCTTTGAGTTC TACCGCCTCCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTT TGAGAATGTGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTCGAGTCCA ACCCTGTGATGATTGATGCCAAAGAAGTGTCAGCTGCACACAGGGCCCGCTACTTCTGGGGT AACCTTCCCGGTATGAACAGGCCGTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAGGA GTGTCTGGAGCATGGCAGGATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACTACGAGGTCAA ACTCCATAAAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTTCCTGTCTTCATGAATGAGAAAGAGGACATC TTATGGTGCACTGAAATGGAAAGGGTATTTGGTTTCCCAGTCCACTATACTGACGTCTCCAA

[0425]

	CATGAGCCGCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGGTCATGGAGCGTGCCAGTCATCCGCC ACCTCTTCGCTCCGCTGAAGGAGTATTTTGCGTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAAC AGCCGCGGGCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATAATCC CCTTGAGATGTTCGAAACCGTGCCTGTGTGGAGGAGACAGCCAGTCCGGGTGCTGTCCCTTT TTGAAGACATCAAGAAAGAGCTGACGAGTTTGGGCTTTTTGGAAAGTGGTTCTGACCCGGGA CAACTGAAGCATGTGGTTGATGTCACAGACACAGTGAGGAAGGATGTGGAGGAGTGGGGACC CTTCGATCTTGTGTACGGCGCCACACCTCCCCTGGGCCACACCTGTGACCGTCCTCCCAGCT GGTACCTGTTCCAGTTCCACCGGCTCCTGCAGTACGCACGGCCCAAGCCAGGCAGCCCCAGG CCCTTCTTCTGGATGTTCGTGGACAATCTGGTGCTGAACAAGGAAGACCTGGACGTCGCATC TCGCTTCCTGGAGATGGAGCCAGTCACCATCCCAGATGTCCACGGCGGATCCTTGCAGAATG CTGTCCGCGTGTGGAGCAACATCCCAGCCATAAGGAGCAGGCACTGGGCTCTGGTTTCGGAA GAAGAATTGTCCCTGCTGGCCCAGAACAAGCAGAGCTCGAAGCTCGCGGCCAAGTGGCCCAC CAAGCTGGTGAAGAACTGCTTTCTCCCCCTAAGAGAATATTTCAAGTATTTTTCAACAGAAC TCACTTCCTCTTTAGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCC GGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGG TACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCA CCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCA TCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGG CACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCA AGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTC GACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAG ACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACG ACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGG CACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTA CCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGG CCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGAC AACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGA AAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGA GCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGC AACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGA GGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCC AGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGAT CAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGC TGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATC GATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGA CGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCT TCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGG CAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTT CCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCA GAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGC GCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCT GCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAAT ACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAA GAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCC TGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAA AACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGAT CGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAG CAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCAT GCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCG GCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAG GGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCC CGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACA GCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAA GAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAA TGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGG ACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGG AGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAA GAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGA CCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTG

[0426]

	GTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAA GTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGG TGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCAC GCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCT GGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGA GCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTT TTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAA CGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGC TGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAA GAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCC TAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAG TGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATG GAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGT GAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGA AGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAA TATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAA TGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGA TCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCC TACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTAC CCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGA GGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTG TACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAG CGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGG TGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCT CAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTA TCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCC
융합 단백질 3 아미노산 서열 3A-ADD-3L-NLS-dCas9-NLS-KRAB (서열번호 1502)	MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITV GMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEF YRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWG NLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDI LWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNAN SRGPSFSSGLVPLSLRGSHMEVKVNRRSIEDICLCCGTLQVYTRHPLFEGGLCAPCKDKFLE SLFLYDDDGHQSYCTICCSGGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMACWVCFL CLPFSRSGLLQRRKRWRHQLKAFHDQEGAGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSL GFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRI LQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIP GLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSS GAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPS EGSAPGTSTEPSEPKKKRKVMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHS IKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEES FLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRG HFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQ LPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLF LAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQI HLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPW NFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPA FLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKI IKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRL SRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHI ANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLK DDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQF YKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATA KYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVK KTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLK SVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVIL ADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDF TREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP

[0427]

융합 단백질 3 DNA 서열 (서열번호 1503)	ATGAACCATGACCAGGAATTTGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAG GAAGCCCATCCGCGTGCTGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGG ACCTGGGCATCCAAGTGGACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTG GGCATGGTGCGGCACCAGGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAA GCATATCCAGGAGTGGGGCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCT CCATTGTCAACCCTGCCCGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTC TACCGCCTCCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTT TGAGAATGTGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTA ACCCCGTGATGATTGACGCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGT AACCTTCCTGGCATGAACAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGA GTGTCTGGAGCACGGCAGAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAA ACTCTATAAAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATC CTGTGGTGCACTGAAATGGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAA CATGAGCCGCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCC ACCTCTTCGCTCCGCTGAAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAAC AGCCGCGGGCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGA AGTCAAAGTGAACCGACGGAGCATTGAAGACATCTGCCTCTGCTGTGGAACTCTCCAGGTGT ACACTCGGCACCCCTTGTTTGAGGGAGGGTTATGTGCCCCATGTAAGGATAAGTTCCTGGAG TCCCTCTTCCTGTATGATGATGATGGACACCAGAGTTACTGCACCATCTGCTGTTCCGGGGG TACCCTGTTCATCTGTGAGAGCCCCGACTGTACCAGATGCTACTGTTTCGAGTGTGTGGACA TCCTGGTGGGCCCCGGGACCTCAGAGAGGATCAATGCCATGGCCTGCTGGGTTTGCTTCCTG TGCCTGCCCTTCTCACGGAGTGGACTGCTGCAGAGGCGCAAGAGGTGGCGGCACCAGCTGAA GGCCTTCCATGATCAAGAGGGAGCGGGCCCTATGGAGATATACAAGACAGTGTCTGCATGGA AGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGACAAGGTACTAAAGAGTTTG GGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAAGTACGTGGAAGATGTCAC AAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACCTGGTGTACGGCTCGACGC AGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATGTTCCAGTTCCACCGGATC CTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTTCTGGATATTCATGGACAA TCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCCTTCAGACAGAGGCTGTGA CCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGGGTGTGGAGCAACATTCCA GGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGAGTATCTGCAAGCCCAAGT CAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGGTGAAGAACTGCCTTCTCC CGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCTCTTGGAGGGCCGAGCTCT GGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCAC CAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTG CGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGT GAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAT GGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCA CCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGC ATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAG AGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCC TTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGA GGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCA CCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGC CACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCA GCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACG CCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAG CTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGAC CCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACA CCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTT CTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGA GATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACC TGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTC GACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTA CAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGA ACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATC CACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGA CAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGG CCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGG AACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACT

[0428]

	TCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCC TTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGT GACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAA TCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATT ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCT GACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACC TGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTG AGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCT GAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCT TTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATT GCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGA CGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAG AGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAG GGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCA GAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAAC TGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAG GACGACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAA CGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCA AGCTGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAA CTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGT GGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGG AAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTT TACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGT GGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACA AGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCC AAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGG CGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATA AGGGCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAA AAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGA CAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCA CCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAG AGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCAT CGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTA AGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTG CAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCA CTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGC ACAAACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTG GCCGACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAG AGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCT TCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGAC GCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCT GGGAGGCGACCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAAT CAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTC ACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCT GGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCC GGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCC
융합 단백질 4 아미노산 서열 3A-ADD-h3L-NLS- dCas9-NLS-KRAB (서열번호 1504)	MNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITV GMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEF YRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWG NLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDI LWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNAN SRGPSFSSGLVPLSLRGSHMEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLD ALFLYDDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYL CLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSL GFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQ YARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAI RSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSG APPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEPKKKRKVMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESF LVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGH FLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQL

[0429]

	PGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFL AAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIH LGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWN FEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAF LSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKII KDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLS RKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIA NLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEG IKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKD DSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSEL DKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKK TEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKS VKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQ KGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILA DANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDA TLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFT REEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP
융합 단백질 4 DNA 서열 (서열번호 1505)	ATGAACCATGATCAAGAATTCGACCCACCTAAAGTCTACCCACCTGTGCCCGCCGAAAAAAG GAAACCCATAAGGGTGCTGTCACTCTTTGATGGCATCGCCACTGGTCTCCTGGTTCTTAAGG ATCTGGGAATTCAGGTCGATCGGTACATTGCTAGCGAGGTTTGTGAGGATAGTATTACAGTG GGTATGGTGCGCCACCAGGGAAAGATCATGTATGTTGGTGACGTTAGGAGCGTCACCCAGAA ACATATCCAGGAGTGGGGACCCTTTGATTTGGTGATCGGAGGTAGTCCCTGCAATGACCTTT CCATCGTGAATCCAGCCAGGAAAGGGCTGTATGAAGGGACTGGTAGGCTCTTTTTCGAGTTT TATCGCCTGCTTCACGACGCTAGACCTAAGGAAGGTGACGATAGGCCTTTCTTTTGGCTTTT TGAGAACGTCGTGGCAATGGGAGTCTCCGACAAAAGGGACATTTCTCGCTTTCTGGAATCTA ACCCCGTTATGATCGATGCCAAGGAAGTTTCTGCCGCTCACAGGGCAAGGTACTTCTGGGGC AATCTGCCCGGAATGAATCGCCCACTGGCCAGTACCGTGAATGACAAACTGGAGCTGCAGGA GTGCCTGGAGCACGGAAGAATCGCAAAGTTTTCTAAAGTCAGGACCATTACCACTCGCAGTA ACTCCATAAAACAGGGTAAGGACCAGCATTTTCCCGTCTTCATGAATGAAAAGGAAGATATT CTGTGGTGCACTGAAATGGAGAGAGTTTTCGGGTTTCCCGTGCACTATACCGATGTTTCCAA CATGTCCCGCCTTGCAAGACAAAGGCTTTTGGGCCGCTCTTGGTCTGTGCCAGTGATCCGGC ACTTGTTTGCTCCCCTCAAAGAGTACTTCGCTTGCGTCAGTTCCGGAAATTCAAACGCTAAC TCTCGGGGTCCATCTTTCTCCAGTGGTCTCGTGCCACTGTCTCTCCGGGGCTCTCACATGGA AGTCAAGGCTAACCAGCGAAATATAGAAGACATCTGCATCTGCTGCGGAAGTCTCCAGGTTC ACACACAGCACCCTCTGTTTGAGGGAGGGATCTGCGCCCCATGTAAGGACAAGTTCCTGGAT GCCCTCTTCCTGTACGACGATGACGGGTACCAATCCTACTGCTCCATCTGCTGCTCCGGAGA GACGCTGCTCATCTGCGGAAACCCTGATTGCACCCGATGCTACTGCTTCGAGTGTGTGGATA GCCTGGTCGGCCCCGGGACCTCGGGGAAGGTGCACGCCATGAGCAACTGGGTGTGCTACCTG TGCCTGCCGTCCTCCCGAAGCGGGCTGCTGCAGCGTCGGAGGAAGTGGCGCAGCCAGCTCAA GGCCTTCTACGACCGAGAGTCGGAGAATCCCCTGGAGATGTTTGAGACAGTGCCAGTCTGGC GGAGGCAGCCCGTTCGCGTTCTCTCTCTGTTCGAAGATATTAAAAAGGAACTCACCTCCCTT GGGTTCCTGGAGAGCGGGAGCGACCCCGGACAGCTTAAGCACGTGGTCGACGTGACTGACAC CGTCCGCAAAGACGTGGAGGAATGGGGCCCCTTCGATCTGGTCTATGGGGCAACCCCTCCCC TTGGGCATACATGTGATCGGCCTCCATCCTGGTACCTGTTCCAGTTTCACAGACTCCTGCAG TATGCCAGGCCAAAGCCAGGGAGCCCAAGGCCCTTTTTCTGGATGTTCGTCGACAACCTGGT CCTGAACAAAGAAGATCTCGACGTTGCTAGTCGCTTTCTCGAAATGGAGCCCGTGACCATTC CCGACGTGCATGGCGGTTCCCTCCAGAATGCAGTCAGGGTTTGGAGCAATATCCCTGCCATC AGGTCAAGGCACTGGGCACTGGTTTCAGAGGAAGAGCTGTCCCTCCTTGCCCAGAACAAGCA GTCATCCAAACTGGCAGCCAAGTGGCCAACTAAGCTGGTCAAGAACTGCTTTCTTCCCCTCA GAGAATATTTTAAGTATTTCAGTACTGAACTGACTAGCAGTCTGGGAGGGCCGAGCTCTGGC GCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAG CGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGC CTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAA GGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC

[0430]

[0431]

	CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGGCGACCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTAAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAG

	CAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACC AGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGA GAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGT TGGAGAAGGGAGAAGAGCCC
융합 단백질 5 아미노산 서열 NLS-3A-3L-dCas9-KRAB-NLS (서열번호 1506)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHNPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKE LTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFH RLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSN IPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGG PSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTST EPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKN LIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVE EDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLI EGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGE KKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAK NLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGE LHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEE VVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDK DFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKL INGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLA GSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKE LGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSI DNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKA GFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVR EINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFF YSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEV QTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKE LLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADAN LDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLI HQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRK V
융합 단백질 5 DNA 서열 (서열번호 1507)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTCAACCACGACCAGGAATT CGACCCTCCAAAGGTTTACCCACCTGTCCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGGGTGCTGT CTCTCTTTGATGGAATCGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACTTGGGCATTCAGGTGGAC CGCTACATTGCCTCGGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCAGGG GAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGGGCC CATTCGATCTGGTGATTGGGGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATCGTCAACCCTGCTCGC AAGGGCCTCTACGAGGGCACTGGCCGGCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGATGC GCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCATGG GCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTCGAGTCCAACCCTGTGATGATTGATGCC AAAGAAGTGTCAGCTGCACACAGGGCCCGCTACTTCTGGGGTAACCTTCCCGGTATGAACAG GCCGTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGTCTGGAGCATGGCAGGA TAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACTACGAGGTCAAACTCCATAAAGCAGGGCAAA GACCAGCATTTTCCTGTCTTCATGAATGAGAAAGAGGACATCTTATGGTGCACTGAAATGGA AAGGGTATTTGGTTTCCCAGTCCACTATACTGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGAGGC AGAGACTGCTGGGCCGGTCATGGAGCGTGCCAGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTGAAG GAGTATTTTGCGTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTTCAG CAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATAATCCCCTTGAGATGTTCGAAACCG TGCCTGTGTGGAGGAGACAGCCAGTCCGGGTGCTGTCCCTTTTTGAAGACATCAAGAAAGAG CTGACGAGTTTGGGCTTTTTGGAAAGTGGTTCTGACCCGGGACAACTGAAGCATGTGGTTGA TGTCACAGACACAGTGAGGAAGGATGTGGAGGAGTGGGGACCCTTCGATCTTGTGTACGGCG CCACACCTCCCCTGGGCCACACCTGTGACCGTCCTCCCAGCTGGTACCTGTTCCAGTTCCAC CGGCTCCTGCAGTACGCACGGCCCAAGCCAGGCAGCCCCAGGCCCTTCTTCTGGATGTTCGT GGACAATCTGGTGCTGAACAAGGAAGACCTGGACGTCGCATCTCGCTTCCTGGAGATGGAGC

[0432]

	CAGTCACCATCCCAGATGTCCACGGCGGATCCTTGCAGAATGCTGTCCGCGTGTGGAGCAAC ATCCCAGCCATAAGGAGCAGGCACTGGGCTCTGGTTTCGGAAGAAGAATTGTCCCTGCTGGC CCAGAACAAGCAGAGCTCGAAGCTCGCGGCCAAGTGGCCCACCAAGCTGGTGAAGAACTGCT TTCTCCCCCTAAGAGAATATTTCAAGTATTTTTCAACAGAACTCACTTCCTCTTTAGGAGGG CCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGA AGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTG AAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACC GAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGACAAGAAGTA CAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACA AGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAAC CTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAAC CGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCA ACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAA GAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCA CGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCG ACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGAC CTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAG AAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCAACTTCAA GAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACG ACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAG AACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGC CCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGA AAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAG AACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAA GCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACC TGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAG CTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAA GATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACA GCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAA GTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAA CCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGC GAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCA GCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGG AAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAG GACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACT GTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACA AAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGG CTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACA TCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCC GGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAA AGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCA CCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAG CTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCT GTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACC GGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATC GATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGA AGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCC AGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCC GGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCT GGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGA TCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGC GAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCT GATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACG TGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTC TACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAA GCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACT TTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTG CAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGC

[0433]

	CAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATT CTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAG CTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGA AGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAAC GAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCT GAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACC TGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAAT CTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGA GAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTG ACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAG CGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTCGGACACTGG TGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACTGCT CAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTCCTTGGGTTA TCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCAGCGCTGATT ACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAG GTC
융합 단백질 6 아미노산 서열 NLS-3A-3L-dCas9-KRAB-NLS (서열번호 1508)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDK VLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRV WSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGT STEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFL VEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLA AKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIK DKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIAN LAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGI KELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYK VREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKY FFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSV KELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQK GNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILAD ANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLD TAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKK RKV
융합 단백질 6 DNA 서열 (서열번호 1509)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCATGACCAGGA ATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGC TGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTG GACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCA GGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGG GCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCC CGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGA TGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCA TGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGAC

[0434]

	GCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAA CAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCA GAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGC AAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAAT GGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGA GGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTG AAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTT CAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGGAGATATACA AGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGAC AAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAA GTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACC TGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATG TTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTT CTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCC TTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGG GTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGA GTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGG TGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCT CTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAAC ATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAG AACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGC ACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTCGCGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG

[0435]

	ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTC GGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTG GACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTC CTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCA GCGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAA AAAAGAAAGGTC
융합 단백질 7 아미노산 서열 NLS-3A-3L-dCas9-ZIM-NLS (서열번호 1510)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDK VLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRV WSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGT STEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFL VEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLA AKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIK DKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIAN LAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGI KELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYK VREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKY FFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSV KELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQK

[0436]

	GNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILAD ANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEW QRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAEKNG DIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
융합 단백질 7 DNA 서열 (서열번호 1511)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCATGACCAGGA ATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGC TGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTG GACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCA GGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGG GCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCC CGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGA TGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCA TGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGAC GCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAA CAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCA GAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGC AAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAAT GGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGA GGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTG AAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTT CAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGGAGATATACA AGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGAC AAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAA GTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACC TGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATG TTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTT CTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCC TTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGG GTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGA GTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGG TGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCT CTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAAC ATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAG AACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGC ACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC

[0437]

	CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTA TGAACAATTCACAGGGGAGAGTGACATTCGAAGACGTGACCGTGAACTTCACCCAGGGAGAA TGGCAGCGCTTGAACCCAGAACAAAGGAACCTCTATCGGGACGTGATGCTGGAAAACTACTC AAATTTGGTGAGCGTTGGGCAGGGTGAGACCACTAAGCCTGACGTGATCCTGAGATTGGAAC AGGGCAAGGAGCCTTGGCTCGAGGAAGAGGAAGTCCTGGGCTCAGGGAGGGCCGAGAAAAAC GGTGATATAGGAGGCCAGATATGGAAGCCTAAGGACGTCAAGGAGAGCCTGAGCGCTGATTA CAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGG TC
융합 단백질 8 아미노산 서열 NLS-3A-3L-dCas9-ZFP-NLS (서열번호 1512)	MPKKKRKVPKKKRKVNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVD RYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDA KEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGK DQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLK EYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDK VLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRV WSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGT STEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFL VEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHF LIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP

[0438]

	GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLA AKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQ SKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHL GELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIK DKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIAN LAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGI KELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDD SIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELD KAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYK VREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKY FFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSV KELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQK GNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILAD ANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGNKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVT FGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWSADY KDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
융합 단백질 8 DNA 서열 (서열번호 1513)	ATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCATGACCAGGA ATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGC TGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTG GACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCA GGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGG GCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCC CGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGA TGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCA TGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGAC GCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAA CAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCA GAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGC AAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAAT GGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGA GGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTG AAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTT CAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGGAGATATACA AGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGAC AAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAA GTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACC TGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATG TTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTT CTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCC TTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGG GTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGA GTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGG TGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCT CTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAAC ATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAG AACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGC ACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATCTGAGATGGA CAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCG ACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCT GAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGA TCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTC CTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGT GGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCAC TTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCT GGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCA

[0439]

	AGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTG CCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCC CAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCT ACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTG GCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGAT CACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGA CCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGAC CAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAA GTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCAC CTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAA CCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCA GGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTT CGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCA CCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTC CTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCT CCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATC AAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGT TCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGC CGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTA AAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCC AATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGC ATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAA CGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGG ACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGAC GACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGT GCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGC TGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTG GATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGC ACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAG TGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTAC AAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGG AACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGG TGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAG TACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGG GCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAG ACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAA GCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCG TGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGT GTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGA CTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGT ACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAG AAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACA AACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCC GACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCA AGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCC ACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGG AGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAAGCACCGGTA ACAAAAAGCTTGAGGCCGTCGGAACCGGAATCGAACCAAAAGCAATGTCCCAGGGTTTGGTG ACATTTGGCGACGTGGCTGTCGATTTTTCCCAGGAAGAGTGGGAGTGGCTCAATCCTATCCA GAGGAACTTGTACCGGAAGGTGATGCTGGAGAATTATAGAAATTTGGCATCACTGGGGTTGT GCGTTAGCAAACCAGATGTTATATCTTCCCTGGAACAGGGAAAGGAGCCCTGGAGCGCTGAT

[0440]

	TACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTC
융합 단백질 9 변이체 1 아미노산 서열 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-KOX1KRAB-NLS-NLS (서열번호 1514)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESRTLVTFKDVFVDFTREEWKLL DTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKK KRKV
융합 단백질 9 변이체 1 DNA 서열 (서열번호 1515)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG

[0441]

	CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG

[0442]

	GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCC GGACCCTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTG GACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTC CTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCA GCGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAA AAAAGAAAGGTCTGA
융합 단백질 9 변이체 2 아미노산 서열 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-KOX1KRAB-NLS-NLS (서열번호 1523)	MPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQV DRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPA RKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMID AKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQG KDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPL KEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSS VSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDD GYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSSRSG LLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSD PGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGS PRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALV SEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSPGGPSSGAPPPSGGS PAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTST EPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE TAEATRLKRTARRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIF GNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDV DKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIA LSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDI LRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGA SQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDF YPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDI LEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGK TILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQ TVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPV ENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKN RGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETR QITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDA YLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTE ITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIL PKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSS FEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNF LYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKH

[0443]

	RDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETR IDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTA QQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRK V
융합 단백질 9 변이체 2 DNA 서열 (서열번호 1524)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCCCGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG

[0444]

	CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCC GGACCCTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGGAAGCTGCTG GACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAACCTGGTTTC CTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAGAAGAGCCCA GCGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAA AAAAGAAAGGTCTGA
융합 단백질 10 아미노산 서열 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-2FP-28-NLS-NLS (서열번호 1516)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS

[0445]

	RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESTGNKKLEAVGTGIEPKAMSQG LVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWS ADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
융합 단백질 10 DNA 서열 (서열번호 1517)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG

[0446]

	GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCGGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA

[0447]

	GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCA CCGGTAACAAAAAGCTTGAGGCCGTCGGAACCGGAATCGAACCAAAAGCAATGTCCCAGGGT TTGGTGACATTTGGCGACGTGGCTGTCGATTTTTCCCAGGAAGAGTGGGAGTGGCTCAATCC TATCCAGAGGAACTTGTACCGGAAGGTGATGCTGGAGAATTATAGAAATTTGGCATCACTGG GGTTGTGCGTTAGCAAACCAGATGTTATATCTTCCCTGGAACAGGGAAAGGAGCCCTGGAGC GCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTCCCAAAGAAAAA AAGAAAGGTGTGA
융합 단백질 11 아미노산 서열 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-ZIM3-NLS-NLS (서열번호 1518)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFTQ GEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAE KNGDIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
융합 단백질 11 DNA 서열 (서열번호 1519)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC

[0448]

	AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA

[0449]

	AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCA CCGGTATGAACAATTCACAGGGGAGAGTGACATTCGAAGACGTGACCGTGAACTTCACCCAG GGAGAATGGCAGCGCTTGAACCCAGAACAAAGGAACCTCTATCGGGACGTGATGCTGGAAAA CTACTCAAATTTGGTGAGCGTTGGGCAGGGTGAGACCACTAAGCCTGACGTGATCCTGAGAT TGGAACAGGGCAAGGAGCCTTGGCTCGAGGAAGAGGAAGTCCTGGGCTCAGGGAGGGCCGAG AAAAACGGTGATATAGGAGGCCAGATATGGAAGCCTAAGGACGTCAAGGAGAGCCTGAGCGC TGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTCCCAAAGAAAAAAA GAAAGGTGTGA
융합 단백질 12 아미노산 서열 NLS-NLS-3A-h3L-dCas9-ZN627-NLS-NLS (서열번호 1520)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSEL SSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLY DDDGYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPSS RSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLES GSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPK PGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHW ALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFD SGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH

[0450]

	PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDN SDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGN LIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYID GGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQ EDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASA QSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVD LLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEEN EDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQ SGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKG ILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKE HPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHA HDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFF KTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKY VNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAY NKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLY ETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSESATPESTGDSVAFEDVAVNFTLEEWAL LDPSQKNLYRDVMRETFRNLASVGKQWEDQNIEDPFKIPRRNISHIPERLCESKEGGQGEES ADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
융합 단백질 12 DNA 서열 (서열번호 1521)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAATCA CGATCAGGAGTTCGACCCCCCTAAGGTGTACCCACCAGTGCCTGCAGAGAAGAGGAAGCCAA TCCGGGTGCTGAGCCTGTTTGATGGCATCGCCACCGGCCTGCTGGTGCTGAAGGATCTGGGC ATCCAGGTGGACCGGTACATCGCCTCCGAGGTGTGCGAGGATTCTATCACCGTGGGCATGGT GCGCCACCAGGGCAAGATCATGTATGTGGGCGACGTGCGGTCCGTGACACAGAAGCACATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGATCTGGTGATCGGCGGCAGCCCCTGTAATGACCTGTCCATCGTG AACCCTGCAAGGAAGGGACTGTACGAGGGAACCGGCCGGCTGTTCTTTGAGTTTTATAGACT GCTGCACGACGCCAGGCCTAAGGAGGGCGACGATAGACCATTCTTTTGGCTGTTCGAGAATG TGGTGGCTATGGGCGTGAGCGATAAGAGGGACATCTCCAGGTTTCTGGAGTCTAACCCCGTG ATGATCGATGCAAAGGAGGTGTCCGCCGCACACAGAGCCAGGTATTTCTGGGGCAATCTGCC AGGAATGAACAGGCCACTGGCAAGCACCGTGAATGACAAGCTGGAGCTGCAGGAGTGCCTGG AGCACGGAAGGATCGCCAAGTTTTCCAAGGTGCGCACAATCACCACACGGAGCAATTCCATC AAGCAGGGCAAGGATCAGCACTTCCCCGTGTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG TACCGAGATGGAGAGAGTGTTCGGCTTTCCAGTGCACTACACAGACGTGTCTAACATGAGCA GGCTGGCAAGGCAGCGGCTGCTGGGCAGATCTTGGAGCGTGCCCGTGATCAGGCACCTGTTC GCCCCTCTGAAGGAGTATTTTGCCTGCGTGAGCAGCGGCAACTCCAATGCCAACAGCCGGGG CCCCTCTTTCAGCTCCGGATTGGTGCCTCTGAGCCTGAGGGGCTCCCACATGGCAGCAATCC CCGCCCTGGACCCCGAGGCCGAGCCTAGCATGGACGTGATCCTGGTGGGCTCTAGCGAGCTG TCCTCTAGCGTGTCTCCAGGAACCGGAAGGGATCTGATCGCATACGAGGTGAAGGCCAATCA GCGGAACATCGAGGACATCTGTATCTGCTGTGGCAGCCTGCAGGTGCACACACAGCACCCAC TGTTCGAGGGAGGAATCTGCGCACCCTGTAAGGATAAGTTCCTGGACGCCCTGTTTCTGTAC GACGATGACGGCTACCAGTCCTATTGCTCTATCTGCTGTTCCGGCGAGACCCTGCTGATCTG CGGCAATCCAGATTGTACAAGGTGCTATTGTTTTGAGTGCGTGGACTCTCTGGTGGGACCAG GCACCAGCGGAAAGGTGCACGCCATGTCCAACTGGGTGTGCTACCTGTGCCTGCCATCCTCT CGCAGCGGACTGCTGCAGCGGAGAAGGAAGTGGAGATCCCAGCTGAAGGCCTTCTATGATAG GGAGTCTGAGAACCCCCTGGAGATGTTTGAGACCGTGCCAGTGTGGCGCCGGCAGCCCGTGA GGGTGCTGAGCCTGTTCGAGGATATCAAGAAGGAGCTGACATCCCTGGGCTTTCTGGAGTCC GGCTCTGACCCCGGACAGCTGAAGCACGTGGTGGATGTGACCGACACAGTGCGGAAGGATGT GGAGGAGTGGGGCCCTTTCGACCTGGTGTACGGAGCAACCCCTCCACTGGGACACACATGCG ACAGACCCCCTTCTTGGTACCTGTTCCAGTTTCACCGCCTGCTGCAGTATGCAAGGCCAAAG CCAGGCAGCCCTAGACCATTCTTTTGGATGTTCGTGGATAATCTGGTGCTGAACAAGGAGGA TCTGGACGTGGCCAGCAGGTTTCTGGAGATGGAGCCAGTGACCATCCCAGACGTGCACGGCG GCTCCCTGCAGAATGCCGTGCGCGTGTGGTCTAACATCCCTGCCATCAGAAGCAGGCACTGG GCACTGGTGAGCGAGGAGGAGCTGTCCCTGCTGGCCCAGAATAAGCAGAGCAGCAAGCTGGC CGCCAAGTGGCCTACAAAGCTGGTGAAGAACTGCTTCCTGCCACTGCGGGAGTACTTCAAGT ATTTTTCCACCGAGCTGACATCTAGCCTGGGAGGACCCTCCTCTGGCGCCCCACCACCTAGC GGCGGCTCCCCTGCCGGCTCTCCAACCAGCACAGAGGAGGGCACCAGCGAGTCCGCCACACC AGAGTCTGGACCTGGCACCAGCACAGAGCCATCCGAGGGCTCTGCCCCAGGCTCTCCTGCAG GCAGCCCTACCTCCACCGAAGAGGGCACCAGCACAGAGCCTTCTGAGGGCAGCGCCCCAGGC

[0451]

	ACCTCTACAGAGCCAAGCGAGCTCGAGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCAC CAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGG TGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTTCGAC AGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACG GAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCAC CCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCC TGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAAC AGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAA CCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAAC CTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA TGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGA TCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAA GAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGC CTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAC GGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGG CACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCG ACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAG GAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG CATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAA AGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTTCCGCC CAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCC CAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACG TGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGTGGAC CTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAA AATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGG GCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAAC GAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGA GGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGC GGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAG TCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCA GCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCC AGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGC ATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGA GAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCC GCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAA CACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGG GCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACG CCATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGAAAGTTCGACAATCTGACCA AGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTG GAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTA CGACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGT CCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCC CACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGA AAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCG AGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTC AAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGG CGAAACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGA GCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAG TCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAA GAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGG AAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAA AGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAA AAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGA GAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATAT GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGA GCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCA

[0452]

	GCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTAC AACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCT GACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGT ACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGGG AGTCGACGGATCCAGCGGCTCCGAGACCCCAGGCACATCTGAGAGCGCCACCCCTGAGTCCA CCGGTGACTCCGTTGCTTTCGAGGACGTGGCCGTGAACTTCACACTTGAGGAATGGGCCTTG CTCGACCCAAGTCAGAAGAATCTGTACAGAGACGTGATGCGGGAGACATTCAGGAATCTCGC CAGTGTCGGAAAGCAGTGGGAAGACCAGAACATCGAAGATCCTTTCAAGATACCACGGCGCA ATATCTCCCACATTCCTGAGAGGCTGTGTGAATCTAAGGAAGGCGGACAAGGTGAGGAAAGC GCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCCAAGAAGAAAAGGAAGGTCCCAAAGAAAAA AAGAAAGGTGTGA
융합 단백질 13 아미노산 서열 3A-3L-NLS-dCas9- NLS-KOX1KRAB (서열번호 1525)	MGTMNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDS ITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLF FEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARY FWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEK EDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNS NANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESG SGSGGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALP RQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKH APLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPS GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG TSTEPSEPKKKRKVYMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNL IGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEK KNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKN LSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKN GYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGEL HAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEV VDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGE QKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKD FLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLI NGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAG SPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSID NKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAG FIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVRE INNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFY SNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQ TGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKEL LGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQRGNE LALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANL DKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIH QSITGLYETRIDLSQLGGDPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEP
융합 단백질 13 DNA 서열 (서열번호 1526)	ATGGGTACCATGAACCATGACCAGGAATTTGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGC TGAGAAGAGGAAGCCCATCCGCGTGCTGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGG TGCTGAAGGACCTGGGCATCCAAGTGGACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCC ATCACGGTGGGCATGGTGCGGCACCAGGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGT CACACAGAAGCATATCCAGGAGTGGGGCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCA ATGACCTCTCCATTGTCAACCCTGCCCGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTC TTTGAGTTCTACCGCCTCCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTT CTGGCTCTTTGAGAATGTGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTC TTGAGTCTAACCCCGTGATGATTGACGCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTAC TTCTGGGGTAACCTTCCTGGCATGAACAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGA GCTGCAAGAGTGTCTGGAGCACGGCAGAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCA CCAGGTCAAACTCTATAAAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAG GAGGACATCCTGTGGTGCACTGAAATGGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGA CGTCTCCAACATGAGCCGCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGG TCATCCGCCACCTCTTCGCTCCGCTGAAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGT AACGCTAACAGCCGCGGGCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAG

[0453]

	CCATATGGGCCCTATGGAGATATACAAGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGG TACTGAGCCTCTTCAGAAACATCGACAAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGT TCTGGTTCTGGGGGAGGAACGCTGAAGTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGA CGTGGAGAAATGGGGCCCCTTTGACCTGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTT GTGATCGCTGTCCCGGCTGGTACATGTTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCT CGCCAGGAGAGTCAGCGGCCCTTCTTCTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGA TGACCAAGAGACAACTACCCGCTTCCTTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTG GCAGAGACTACCAGAATGCTATGCGGGTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCAT GCGCCCCTGACCCCAAAGGAAGAAGAGTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCT GGACGCCCCGAAAGTTGACCTCCTGGTGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCA AGTATTTTTCTCAAAACTCACTTCCTCTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGT GGAGGGTCTCCTGCCGGGTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCC CGAGTCAGGCCCTGGTACCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTG GAAGCCCTACTTCCACCGAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGG ACCAGCACTGAACCATCTGAGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTATACATGGACAAGAAGTACAG CATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTG ATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGAGAACCGC CAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACG AGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAG GATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGA GAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACC TGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAG GGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTA CAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGT CTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAG AAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAG CAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACC TGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAAC CTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCC CCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAG CTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAAC GGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGC TGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTG CACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCGGGAAAAGAT CGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCA GATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTG GTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCT GCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACG AGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAG CAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAGCAGCT GAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAG ATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAAAATTATCAAGGACAAGGAC TTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGACACTGTT TGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAG TGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATC AACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCGACGGCTT CGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCC AGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGC AGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCGTGAAAGT GATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCC AGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTG GGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTA CCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGC TGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGAT AACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCTCCGAAGA GGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGAATGCCAAGCTGATTACCCAGA GGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGC TTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATCCTGGA CTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCA CCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAG

[0454]

	ATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAACCGCCCTGAT CAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGC GGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTAC AGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCG GCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGACTTTG CCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAG ACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCAG AAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTATTCTG TGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTG CTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACTTTCTGGAAGC CAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCG AGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAA CTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAA GGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAACACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTG GACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCTATCAGAGAGCAGGCCGAGAA TATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACA CCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCAC CAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGCGACCCAAA AAAGAAGAGAAAGGTAAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAA GCACCGGTCGGACACTGGTGACCTTCAAGGATGTATTTGTGGACTTCACCAGGGAGGAGTGG AAGCTGCTGGACACTGCTCAGCAGATCGTGTACAGAAATGTGATGCTGGAGAACTATAAGAA CCTGGTTTCCTTGGGTTATCAGCTTACTAAGCCAGATGTGATCCTCCGGTTGGAGAAGGGAG AAGAGCCCTGA
융합 단백질 14 아미노산 서열 NLS-NLS-3A-3L-dCas9-ZIM3-NLS-NLS (서열번호 1527)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEMDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLE ESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKF RGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLI AQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYAD LFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEI FFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPH QIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETIT PWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLL KIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWG RLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHE HIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRI EEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSF LKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGL SELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDF QFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKA TAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNI VKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKK LKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAG ELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRV ILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEV LDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGSETPGTSESATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFT QGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRA EKNGDIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
융합 단백질 14 DNA 서열 (서열번호 1528)	ATGGGTACCATGCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAAAAAGAAAGGTATACAACCA TGACCAGGAATTCGACCCCCCAAAGGTTTACCCACCTGTGCCAGCTGAGAAGAGGAAGCCCA TCCGCGTGCTGTCTCTCTTTGATGGGATTGCTACAGGGCTCCTGGTGCTGAAGGACCTGGGC

[0455]

	ATCCAAGTGGACCGCTACATTGCCTCCGAGGTGTGTGAGGACTCCATCACGGTGGGCATGGT GCGGCACCAGGGAAAGATCATGTACGTCGGGGACGTCCGCAGCGTCACACAGAAGCATATCC AGGAGTGGGGCCCATTCGACCTGGTGATTGGAGGCAGTCCCTGCAATGACCTCTCCATTGTC AACCCTGCCCGCAAGGGACTTTATGAGGGTACTGGCCGCCTCTTCTTTGAGTTCTACCGCCT CCTGCATGATGCGCGGCCCAAGGAGGGAGATGATCGCCCCTTCTTCTGGCTCTTTGAGAATG TGGTGGCCATGGGCGTTAGTGACAAGAGGGACATCTCGCGATTTCTTGAGTCTAACCCCGTG ATGATTGACGCCAAAGAAGTGTCTGCTGCACACAGGGCCCGTTACTTCTGGGGTAACCTTCC TGGCATGAACAGGCCTTTGGCATCCACTGTGAATGATAAGCTGGAGCTGCAAGAGTGTCTGG AGCACGGCAGAATAGCCAAGTTCAGCAAAGTGAGGACCATTACCACCAGGTCAAACTCTATA AAGCAGGGCAAAGACCAGCATTTCCCCGTCTTCATGAACGAGAAGGAGGACATCCTGTGGTG CACTGAAATGGAAAGGGTGTTTGGCTTCCCCGTCCACTACACAGACGTCTCCAACATGAGCC GCTTGGCGAGGCAGAGACTGCTGGGCCGATCGTGGAGCGTGCCGGTCATCCGCCACCTCTTC GCTCCGCTGAAGGAATATTTTGCTTGTGTGTCTAGCGGCAATAGTAACGCTAACAGCCGCGG GCCGAGCTTCAGCAGCGGCCTGGTGCCGTTAAGCTTGCGCGGCAGCCATATGGGCCCTATGG AGATATACAAGACAGTGTCTGCATGGAAGAGACAGCCAGTGCGGGTACTGAGCCTCTTCAGA AACATCGACAAGGTACTAAAGAGTTTGGGCTTCTTGGAAAGCGGTTCTGGTTCTGGGGGAGG AACGCTGAAGTACGTGGAAGATGTCACAAATGTCGTGAGGAGAGACGTGGAGAAATGGGGCC CCTTTGACCTGGTGTACGGCTCGACGCAGCCCCTAGGCAGCTCTTGTGATCGCTGTCCCGGC TGGTACATGTTCCAGTTCCACCGGATCCTGCAGTATGCGCTGCCTCGCCAGGAGAGTCAGCG GCCCTTCTTCTGGATATTCATGGACAATCTGCTGCTGACTGAGGATGACCAAGAGACAACTA CCCGCTTCCTTCAGACAGAGGCTGTGACCCTCCAGGATGTCCGTGGCAGAGACTACCAGAAT GCTATGCGGGTGTGGAGCAACATTCCAGGGCTGAAGAGCAAGCATGCGCCCCTGACCCCAAA GGAAGAAGAGTATCTGCAAGCCCAAGTCAGAAGCAGGAGCAAGCTGGACGCCCCGAAAGTTG ACCTCCTGGTGAAGAACTGCCTTCTCCCGCTGAGAGAGTACTTCAAGTATTTTTCTCAAAAC TCACTTCCTCTTGGAGGGCCGAGCTCTGGCGCACCCCCACCAAGTGGAGGGTCTCCTGCCGG GTCCCCAACATCTACTGAAGAAGGCACCAGCGAATCCGCAACGCCCGAGTCAGGCCCTGGTA CCTCCACAGAACCATCTGAAGGTAGTGCGCCTGGTTCCCCAGCTGGAAGCCCTACTTCCACC GAAGAAGGCACGTCAACCGAACCAAGTGAAGGATCTGCCCCTGGGACCAGCACTGAACCATC TGAGATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGTGGGCTGGGCCG TGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCCGAGGC CACCCGGCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAACCGGATCTGCTATC TGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAA GAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGT GGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGG ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTC CGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTT CATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCAACGCCAGCGGCG TGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGATC GCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGG CCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAACTGCAGCTGAGCA AGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGAC CTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAA CACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACC AGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGATT TTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGATGGCGGAGCCAGCCAGGAAGA GTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAGGAACTGCTCGTGA AGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCAC CAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCT GAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCTACTACGTGGGCC CTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACC CCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT GACCAACTTCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACG AGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAG CCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAAGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCG GAAAGTGACCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACTCCG TGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTG AAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATAT CGTGCTGACCCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCTGAAAACCTATG CCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGC AGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGA TTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCC

[0456]

	TGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAG CACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGT GGTGGACGAGCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAAATGG CCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATC GAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCA GCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGATATGTACGTGGACC AGGAACTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGATGTGGACGCTATCGTGCCTCAGAGCTTT CTGAAGGACGACTCCATCGATAACAAAGTGCTGACTCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAG CGACAACGTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGCCAGCTGCTGA ATGCCAAGCTGATTACCCAGAGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCCTG AGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAA GCACGTGGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGA TCCGGGAAGTGAAAGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTC CAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGC CGTCGTGGGAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCG ACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGGCT ACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGC CAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACAGGCGAGATCGTGT GGGATAAGGGCCGGGACTTTGCCACCGTGCGGAAAGTGCTGTCTATGCCCCAAGTGAATATC GTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAA CAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTACGGCGGCTTCGACA GCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAA CTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAA TCCCATCGACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGACCTGATCATCAAGC TGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGGC GAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTATGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAACAGCTGTTTGTGG AACAGCACAAACACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGTG ATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCC TATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATCTGGGAGCCCCTG CCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTG CTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACACGGATCGACCTGTC TCAGCTGGGAGGCGACAGCGGAAGTGAGACCCCAGGTACATCCGAATCAGCAACGCCTGAAA GCACCGGTATGAACAATTCACAGGGGAGAGTGACATTCGAAGACGTGACCGTGAACTTCACC CAGGGAGAATGGCAGCGCTTGAACCCAGAACAAAGGAACCTCTATCGGGACGTGATGCTGGA AAACTACTCAAATTTGGTGAGCGTTGGGCAGGGTGAGACCACTAAGCCTGACGTGATCCTGA GATTGGAACAGGGCAAGGAGCCTTGGCTCGAGGAAGAGGAAGTCCTGGGCTCAGGGAGGGCC GAGAAAAACGGTGATATAGGAGGCCAGATATGGAAGCCTAAGGACGTCAAGGAGAGCCTGAG CGCTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGCCCCAAAAAAGAAGAGAAAGGTACCGAAGAAAA AAAGAAAGGTCTGA

[0457]

[0458] **도 14a**의 서열은 아래에서 찾을 수 있다:

설명	서열	서열번호
gRNA009	ACUGCCUGGCUCACUCCUCC	1270
gRNA003	UGCGGAAACCUUCUAGGGUG	1264
gRNA093	AACCUGAUCCUCCAGUCCGG	1354
gRNA011	AUCGUCCGAUGGGGCUCUGG	1272
gRNA007	GGUGUGGGUGCUUGACGCCU	1268
gRNA077	CAAAUCCUAACUGGGCUGGA	1338
gRNA113	GGGCGCCGCCGUUCAGUUCA	1374
gRNA004	GCGGAAACCUUCUAGGGUGU	1265
gRNA008	GUGUGGGUGCUUGACGCCUG	1269
gRNA012	AGGAUCGUCCGAUGGGGCUC	1273
gRNA111	AGUUCAGGGUCUGAGCCUGG	1372
gRNA005	UCAAGCACCCACACCCUAGA	1266
gRNA013	UCAGAUAGGAUCGUCCGAUG	1274

[0459]

[0460] **도 15**의 서열은 아래에서 찾을 수 있다:

ZF 오프-15 표적 서열	GATGGGGCTCTGGTGGCG (서열번호 676)
ZF 오프-15 ZFP 아미노산 서열	SRPGERPFQCRICMRNFSRTDTLARHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRKTALNRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRNESLKVHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSVKNTLTRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRREHLVRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSLTHNLRRHLKTHLRGS (서열번호 677)
ZF 오프-15 전체 아미노산 서열	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSRTDTLARHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRKTALNRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRNESLKVHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSVKNTLTRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRREHLVRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSLTHNLRRHLKTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (서열번호 678)
2xNLS 를 갖는 ZF 오프-15	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSRTDTLARHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRKTALNRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRNESLKVHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSVKNTLTRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRREHLVRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSLTHNLRRHLKTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (서열번호 679)
ZF 오프-60 표적 서열	GCAGAGGCCGGAGGGGGTC (서열번호 740)
ZF 오프-60 ZFP 아미노산 서열	SRPGERPFQCRICMRNFSDPSVLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRTEHLARHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQTTLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKHSNLTRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSQMETLKRHLRTHLRGS (서열번호 680)
ZF 오프-60 전체 아미노산 서열	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSRTEHLARHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQTTLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKHSNLTRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSQMETLKRH

[0461]

	LRTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (서열번호 681)
2xNLS 를 갖는 ZF 오프-60	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSDPSVLKRHLRTHTGEKPFQCRI CMRNFSRTEHLARHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICM RNFSDQTTLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKHSNLTRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSQ METLKRHLRTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (서열번호 682)
ZF 오프-137 표적 서열	GGTGGGGAGGACTGTGCA (서열번호 683)
ZF 오프-137 ZFP 아미노산 서열	SRPGERPFQCRICMRNFSQSTTLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSGAHGLAGHLKTHTGSQ KPFQCRICMRNFSDQTNLRRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRQDNLQRHLKTHTGSQKPFQC RICMRNFSKGDHLRRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSEAHHLSRHLRTHLRGS (서열번호 684)
ZF 오프-137 전체 아미노산 서열	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCED SITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRL FFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRAR YFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNE KEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGN SNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLES GSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYAL PRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSK HAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPP SGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSQSTTLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSG AHGLAGHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSDQTNLRRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSRQDNLQ RHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKGDHLRRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSEAHHLSRHLRT HLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNV MLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (서열번호 685)
2xNLS 를 갖는 ZF 오프-137	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSQSTTLKRHLRTHTGEKPFQCRI CMRNFSGAHGLAGHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSDQTNLRRHLRTHTGEKPFQCRICMRNF SRQDNLQRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSKGDHLRRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSEAHH LSRHLRTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNV MLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (서열번호 686)
ZF 오프-152 표적 서열	GCAGGAGGACGAGGACGGC (서열번호 687)
ZF 오프-152 ZFP 아미노산 서열	SRPGERPFQCRICMRNFSTPSKLDRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSLAENLRRHLRTHTGSQ KPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDGGNLGRHLKTHTGGGGSQKP

[0462]

	FQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQSTSLQRHLKTHLRGS (서열번호 688)
ZF 오프-152 전체 아미노산 서열	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCED SITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRL FFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRAR YFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNE KEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGN SNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLES GSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYAL PRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSK HAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPP SGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSTPSKLDRHTRTHTGEKPFQCRICMRNFSL AENLRRHLRTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDGGNLG RHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQSTSLQRH LKTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (서열번호 689)
2xNLS 를 갖는 ZF 오프-152	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSTPSKLDRHTRTHTGEKPFQCRI CMRNFSLAENLRRHLRTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNF SDGGNLGRHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSPHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQ STSLQRHLKTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (서열번호 690)
ZF 오프-153 표적 서열	GCAGGAGGACGAGGACGGC (서열번호 691)
ZF 오프-153 ZFP 아미노산 서열	SRPGERPFQCRICMRNFSERAKLIRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDPSNLRRHLKTHTGSQ KPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQGNLGRHLKTHTGGGGSQKP FQCRICMRNFSQSAHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQDVSLVRHLKTHLRGS (서열번호 692)
ZF 오프-153 전체 아미노산 서열	MGTMYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCED SITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRL FFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRAR YFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNE KEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACVSSGN SNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLES GSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYAL PRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSK HAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPLGGPSSGAPPP SGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEPKKKRKVSRPGERPFQCRICMRNFSERAKLIRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSD PSNLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSDQGNLG RHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSAHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQDVSLVRH LKTHLRGSPKKKRKVSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKA (서열번호 693)
2xNLS 를 갖는 ZF 오프-153	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLG IQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIV NPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPV MIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSI KQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLF APLKEYFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMGPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFR NIDKVLKSLGFLESGSGSGGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPG

[0463]

	WYMFQFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQN AMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQN SLPLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSESRPGERPFQCRICMRNFSERAKLIRHLRTHTGEKPFQCRI CMRNFSDPSNLRRHLKTHTGSQKPFQCRICMRNFSRQDNLGRHLRTHTGEKPFQCRICMRNF SDQGNLGRHLKTHTGGGGSQKPFQCRICMRNFSQSAHLKRHLRTHTGEKPFQCRICMRNFSQ DVSLVRHLKTHLRGSSGSETPGTSESATPESTGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVY RNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV (서열번호 694)

[0464]

[0465] *세포 배양 및 형질주입*

[0466] HeLa(ATCC-CRM-CCL-2), Hepa1-6(PCSK9-IRES-TdTomato), Huh7(Sekisui XenoTech, LLC) 및 HEK293T Griptite(CLTA-GFP) 세포를 10% FBS 함유 DMEM에서 배양하였다. HeLa 및 Huh7 세포에서의 모든 실험은 화학적으로 합성된 가이드 RNA 및 시험관 내 전사된 효과 인자 작제물을 사용하여 수행하였다. Mirus의 TransIT-X2 형질주입 시약(Cat# MIR6003)을 사용하여 HeLa 세포를 역 형질주입하였다. Invitrogen의 MessengerMAX 시약(Cat# LMRNA003)을 사용하여 Huh7 세포를 역 형질주입하였다. Biolegend의 LEGEND MAX™ Human PCSK9 ELISA Kit(Cat# 443107)를 사용하여 표시된 시점에서 분비된 PCSK9 수준을 측정하였다. 모든 ELISA 데이터는 Promega의

CellTiter-Glo 키트(Cat# G7571)를 사용하여 세포수에 대해 정규화하였다.

[0467] 인-프레임 CLTA 융합으로서 CLTA 자리에 GFP가 삽입되어 녹다운된 HEK293T Griptite 세포를 Mirus의 TransIT-X2 형질주입 시약(Cat# MIR6003)을 사용하여 효과 인자 작제물 및 인간 CLTA 가이드 RNA를 암호화하는 플라스미드로 공동-형질주입하였다. CLTA 발현 대용으로서 GFP 발현을 위해 FACS로 GFP를 측정하였다.

[0468] Lonza의 Amaxa 4D 뉴클레오펙터(nucleofector) 장치에서 SF Cell Line 96-well Nucleofector Kit(Cat # V4SC-2096, 프로그램 코드: CM-138)를 사용하여 효과 인자 작제물 및 마우스 *PCSK9* 가이드 RNA를 암호화하는 플라스미드로 Hepa1-6 세포를 공동-형질주입하였다. 표시된 시점에서, PCSK9 수준 대용으로서 TdTomato 발현을 위해 세포를 FACS 분석하였다.

[0469] *효과 인자 작제물 및 합성 gRNA의 시험관 내 전사*

[0470] 5' 말단에 Cap 1 구조를 가지며 3' 폴리아데닐화되어 있는 RNA를 얻기 위해 1㎍의 선형화된 주형을 사용하여 제조사의 지침에 따라 CellScript의 T7 mScript™ Standard mRNA Production System(Cat# C-MSC100625)을 사용하여 시험관 내 전사 반응을 설정하였다. Integrated DNA Technologies로부터 5' 및 3' 말단 모두에 포스포로티오에이트 연결을 갖는 3개의 2'O-메틸 변형 뉴클레오타이드를 갖는 말단-변형 sgRNA를 얻었다.

[0471] *메틸화 프로파일링*

[0472] DNAdvance DNA Extraction from Tissue Kit(Beckman Coulter)를 사용하여 96-웰 배양 플레이트의 각 웰에서 게놈 DNA를 추출하였다. High-Sensitivity DNA 1X 키트(Quant-IT)를 통해 게놈 DNA를 정량화한 후, 제조사의 지침에 따라 EZ-96 DNA Methylation-Gold MagPrep 키트(Zymo Research)를 사용하여 각 게놈 DNA 시료를 중아황산염 전환하였다. 혼성화 캡처 실험을 위해, xGen™ Methyl-Seq DNA Library Prep Kit(IDT)를 사용하여 DNA 라이브러리를 준비하고 xGen™ Hybridization Capture of DNA libraries 키트(IDT)를 사용하여 혼성화 캡처를 수행하였다. 증폭물(amplicon) 시퀀싱 실험을 위해, xGen™ Methyl-Seq DNA Library Prep Kit(IDT)를 사용하여 DNA 라이브러리를 준비하고 xGen™ Hybridization Capture of DNA libraries(IDT)를 사용하여 혼성화 캡처를 수행하였다. 각 시료로부터의 중아황산염-전환 DNA를 Platinum Taq 키트(Invitrogen)를 사용한 2개의 VIM 증폭물 각각에 해당하는 시드 PCR에 사용하였다. 모집된 생산물을 AMPure XP 키트(Beckman Coulter)를 사용하여 세척하고 상용 서비스(Azenta)로 시퀀싱하기 전에 Tapestation 4200(Agilent) 상에서 D1000 스크린테이프를 통해 단편 크기를 평가하였다.

[0473] **실시예 13: 세균성 DNA 메틸전이효소**

[0474] 본 실험에서, 한 패널의 세균성 단백질의 포유 동물 세포에서의 DNA 메틸전이효소 활성에 대해 스크리닝하였다. 실시예 1의 실험 절차를 사용하여 이들 세균성 DNA 메틸전이효소(**표 12**)를 dCas9 도메인에 N-말단으로 융합시켜 이들의 후성적 침묵화 활성을 시험하였다. 그 다음 이들 작제물을 포유 동물 CTLA4 프로모터의 제어 하에서 GFP를 발현하는 리포터 세포주에 형질주입하였다.

표 12

세균성 DNA 메틸전이효소

설명	서열
M.AluI 메틸전이효소	MSKANAKYSFVDLFAGIGGFHAALAATGGVCEYAVEIDREAAAVYERNWNKPALGDITDDAN DEGVTLRGYDGPIDVLTGGFPCQPFSKSGAQHGMAETRGTLFWNIARIIEEREPTVLILENV RNLVGPRHRHEWLTIIETLRFFGYEVSGAPAIFSPHLLPAWMGGTPQVRERVFITATLVPER MRDERSTIRRATGRPLEGFPYWADSWTDFRELSRLVVIRGFQAPEREVVGDRKRYVARTDMP EGFVPASVTRPAIDETLPAWKQSHLRRNYDFFERHFAEVVAWAYRWGVYTDLFPASRRKLEW QAQDAPRLWDTVMHFRPSGIRAKRPTYLPALVAITQTSIVGPLERRLSPRETARLQGLPEWF DFGEQRAAATYKQMGNGVNVGVVRHILREHVRRDRALLKLTPAGQRIINAVLADEPDATVGA LGAAE (서열번호 675)
M.MspI 메틸전이효소	MKPEILKLIRSKLDLTQKQASEIIEVSDKTWQQWESGKTEMHPAYYSFLQEKLKDKINFEEL SAQKTLQKKIFDKYNQNQITKNAEELAEITHIEERKDAYSSDFKFIDLFSGIGGIRQSFEVN GGKCVFSSEIDPFAKFTYYTNFGVVPFGDITKVEATTIPQHDILCAGFPCQPFSHIGKREGF EHPTQGTMFHEIVRIIETKKTPVLFLENVPGLINHDDGNTLKVIIETLEDMGYKVHHTVLDA SHFGIPQKRKRFYLVAFLNQNIHFEFPKPPMISKDIGEVLESDVTGYSISEHLQKSYLFKKD DGKPSLIDKNTTGAVKTLVSTYHKIQRLTGTFVKDGETGIRLLTTNECKAIMGFPKDFVIPV SRTQMYRQMGNSVVVPVVTKIAEQISLALKTVNQQSPQENFELELV (서열번호 610)
M.HaeIII 메틸전이효소	MNLISLFSGAGGLDLGFQKAGFRIICANEYDKSIWKTYESNHSAKLIKGDISKISSDEFPKC DGIIGGPPCQSWSEGGSLRGIDDPRGKLFYEYIRILKQKKPIFFLAENVKGMMAQRHNKAVQ EFIQEFDNAGYDVHIILLNANDYGVAQDRKRVFYIGFRKELNINYLPPIPHLIKPTFKDVIW DLKDNPIPALDKNKTNGNKCIYPNHEYFIGSYSTIFMSRNRVRQWNEPAFTVQASGRQCQLH PQAPVMLKVSKNLNKFVEGKEHLYRRLTVRECARVQGFPDDFIFHYESLNDGYKMIGNAVPV NLAYEIAKTIKSALEICKGN (서열번호 608)
M. HhaI 메틸전이효소	MIEIKDKQLTGLRFIDLFAGLGGFRLALESCGAECVYSNEWDKYAQEVYEMNFGEKPEGDIT QVNEKTIPDHDILCAGFPCQAFSISGKQKGFEDSRGTLFFDIARIVREKKPKVVFMENVKNF ASHDNGNTLEVVKNTMNELDYSFHAKVLNALDYGIPQKRERIYMICFRNDLNIQNFQFPKPF ELNTFVKDLLLPDSEVEHLVIDRKDLVMTNQEIEQTTPKTVRLGIVGKGGQGERIYSTRGIA ITLSAYGGGIFAKTGGYLVNGKTRKLHPRECARVMGYPDSYKVHPSTSQAYKQFGNSVVINV LQYIAYNIGSSLNFKPY(서열번호 609)
M. SssI 메틸전이효소	MSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDL YKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLME NVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKG DKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFT GPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSI SVEVLEAIIDKIGG (서열번호 605)

[0475]

[0476] *M.SssI* DNA 메틸전이효소는 최대 30일의 안정적인 침묵화와 함께 포유 동물 세포에서 DNA를 효율적으로 메틸화할 수 있었다(**도 16**). **도 16**의 서열은 아래에서 찾을 수 있다:

설명	서열	서열번호
TAR087 표적 DNA 서열	GGCGGAAGTGCTGCCTGATA	667
TAR089 표적 DNA 서열	GCAACACCGCCTAGACCGAC	668
TAR090 표적 DNA 서열	GGAGGTTCAGAAAGCCTAAG	669
TAR091 표적 DNA 서열	GCAGCACTAGAGTCCCCTCA	670
TAR092 표적 DNA 서열	GAACAACTCGTGACTGGGGT	671
TAR093 표적 DNA 서열	GGGAGAGGAGGACAAGCGCC	672
TAR094 표적 DNA 서열	GGACCCACCGACACCACGCC	673
TAR114 표적 DNA 서열	CGCGGGAAAATGCAAGACGA	674

[0477]

[0478] 29일차에 이들 세포의 메틸화 프로파일 또한 분석하여 표적 유전자의 20% 메틸화를 확인하였다(**도 17 내지 도 18**).

[0479] 실시예 1의 실험 절차를 사용하여 *M. SssI*과 밀접하게 관련된 것으로 예측되는 다른 3개의 이종상동(orthologous) DNA 메틸전이효소의 후성적 침묵화 활성에 대해 확인 및 시험한다(**표 13**).

표 13

세균성 메틸전이효소

설명	서열번호
DNA 시토신 메틸전이효소 *Mycoplasmatales bacterium*	601
DNA 시토신 메틸전이효소 *Mycoplasma marinum*	602
DNA (시토신-5-)-메틸전이효소 *Spiroplasma chinense*	603

[0480]

[0481] **표 13**의 DNA 메틸전이효소는 *M. SssI*과 유사하거나 개선된 기능을 가질 것으로 예측된다. 쥐 DNMT3A/DNMT3L 대신, CRISPR-오프의 맥락에서 서열을 시험하고, 신규한 특성 및 개선된 기능을 확인하기 위해, 이들의 기능을 HeLa TdTomato 시스템에서 *PCSK9* 자리를 침묵화하는 *M. SssI* DNA 메틸전이효소의 기능과 비교한다.

[0482] **실시예 14: 대안적인 KRAB 도메인**

[0483] 본 실시예에서, 대안적인 KRAB 도메인(**표 14**)을 갖는 융합 단백질을 제작하였으며 이는 실시예 1의 실험 절차를 사용하여 시험한 경우 CRISPR-오프와 비교하여 개선된 활성을 나타내었다(**도 19a 내지 도 19d**).

표 14

대안적인 KRAB 도메인

설명	서열
ZFP28	MKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGL CVSKPDVISSLEQGKEPWTVKRKMTRAWCPDLKAVWKIKELPLKKDFCEG (서열번호 74)
ZN627	MDSVAFEDVAVNFTLEEWALLDPSQKNLYRDVMRETFRNLASVGKQWEDQNIEDPFKIPRRN ISHIPERLCESKEGGQGEETFSQIPDGILNKKTPGVKPCESSVCGEVGMGPSSLNRHIRDHT GREPNEYQEYGKKSYTRNQCGRALSYHRSFPVRERTHPGGKPYDCKECGETFISLVSIRRHM LTHRGGVPYKCKVCGKAFDYPSLFRIHERSHTGEKPYECKQCGKAFSCSSYIRIHERTHTGD KPYECKQCGKAFSCSKYIRIHERTHTGEKPYECKQCGKAFRCASSVRSHERTHTGEKLFECK ECGKALTCLASVRRHMIKHTGNGPYKCKVCGKAFDFPSSFRIHERTHTGEKPYDCKQCGKAF SCSSSFRKHERIHTGEKPYKCTKCGKAFSRSSYFRIHERTHTGEKPYECKQCGKAFSRSTYF RVHEKIHTGEKPYENPNPNASVVPVLS (서열번호 666)
KAP1	MAASAAAASAAAASAASGSPGPGEGSAGGEKRSTAPSAAASASASAAASSPAGGGAEALELL EHCGVCRERLRPEREPRLLPCLHSACSACLGPAAPAAANSSGDGGAAGDGTVVDCPVCKQQC FSKDIVENYFMRDSGSKAATDAQDANQCCTSCEDNAPATSYCVECSEPLCETCVEAHQRVKY TKDHTVRSTGPAKSRDGERTVYCNVHKHEPLVLFCESCDTLTCRDCQLNAHKDHQYQFLEDA VRNQRKLLASLVKRLGDKHATLQKSTKEVRSSIRQVSDVQKRVQVDVKMAILQIMKELNKRG RVLVNDAQKVTEGQQERLERQHWTMTKIQKHQEHILRFASWALESDNNTALLLSKKLIYFQL HRALKMIVDPVEPHGEMKFQWDLNAWTKSAEAFGKIVAERPGTNSTGPAPMAPPRAPGPLSK QGSGSSQPMEVQEGYGFGSGDDPYSSAEPHVSGVKRSRSGEGEVSGLMRKVPRVSLERLDLD LTADSQPPVFKVFPGSTTEDYNLIVIERGAAAAATGQPGTAPAGTPGAPPLAGMAIVKEEET EAAIGAPPTATEGPETKPVLMALAEGPGAEGPRLASPSGSTSSGLEVVAPEGTSAPGGGPGT LDDSATICRVCQKPGDLVMCNQCEFCFHLDCHLPALQDVPGEEWSCSLCHVLPDLKEEDGSL SLDGADSTGVVAKLSPANQRKCERVLLALFCHEPCRPLHQLATDSTFSLDQPGGTLDLTLIR ARLQEKLSPPYSSPQEFAQDVGRMFKQFNKLTEDKADVQSIIGLQRFFETRMNEAFGDTKFS AVLVEPPPMSLPGAGLSSQELSGGPGDGP (서열번호 629)
MeCP2	MVAGMLGLREEKSEDQDLQGLKDKPLKFKKVKKDKKEEKEGKHEPVQPSAHHSAEPAEAGKA ETSEGSGSAPAVPEASASPKQRRSIIRDRGPMYDDPTLPEGWTRKLKQRKSGRSAGKYDVYL INPQGKAFRSKVELIAYFEKVGDTSLDPNDFDFTVTGRGSPSRREQKPPKKPKSPKAPGTGR GRGRPKGSGTTRPKAATSEGVQVKRVLEKSPGKLLVKMPFQTSPGGKAEGGGATTSTQVMVI KRPGRKRKAEADPQAIPKKRGRKPGSVVAAAAAEAKKAVKESSIRSVQETVLPIKKRKTRE TVSIEVKEVVKPLLVSTLGEKSGKGLKTCKSPGRKSKESSPKGRSSSASSPPKKEHHHHHHH SESPKAPVPLLPPLPPPPPEPESSEDPTSPPEPQDLSSSVCKEEKMPRGGSLESDGCPKEPA KTQPAVATAATAAEKYKHRGEGERKDIVSSSMPRPNREEPVDSRTPVTERVS (서열번호 630)
HP1b	MGKKQNKKKVEEVLEEEEEEYVVEKVLDRRVVKGKVEYLLKWKGFSDEDNTWEPEENLDCPD LIAEFLQSQKTAHETDKSEGGKRKADSDSEDKGEESKPKKKKEESEKPRGFARGLEPERIIG ATDSSGELMFLMKWKNSDEADLVPAKEANVKCPQVVISFYEERLTWHSYPSEDDDKKDDKN (서열번호 94)
CBX8	GSGPPSSGGGLYRDMGAQGGRPSLIARIPVARILGDPEEESWSPSLTNLEKVVVTDVTSNFL TVTIKESNTDQGFFKEKR (서열번호 387)
CDYL2	ASGDLYEVERIVDKRKNKKGKWEYLIRWKGYGSTEDTWEPEHHLLHCEEFIDEFNGLHMSKD KRIKSGKQSSTSKLLRDS (서열번호 365)
TOX	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDGLGEEQKQVYKKKTEAA KKEYLKQLAAYRASLVSK (서열번호 372)
TOX3	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDSLGEEQKQVYKRKTEAA KKEYLKALAAYRASLVSK (서열번호 394)
TOX4	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDSLGEEQKQVYKRKTEAA KKEYLKALAAYKDNQECQ (서열번호 1529)
EED	MSEREVSTAPAGTDMPAAKKQKLSSDENSNPDLSGDENDDAVSIESGTNTERPDTPTNTPNA PGRKSWGKGKWKSKKCKYSFKCVNSLKEDHNQPLFGVQFNWHSKEGDPLVFATVGSNRVTLY ECHSQGEIRLLQSYVDADADENFYTCAWTYDSNTSHPLLAVAGSRGIIRIINPITMQCIKHY VGHGNAINELKFHPRDPNLLLSVSKDHALRLWNIQTDTLVAIFGGVEGHRDEVLSADYDLLG EKIMSCGMDHSLKLWRINSKRMMNAIKESYDYNPNKTNRPFISQKIHFPDFSTRDIHRNYVD CVRWLGDLILSKSCENAIVCWKPGKMEDDIDKIKPSESNVTILGRFDYSQCDIWYMRFSMDF

[0484]

	WQKMLALGNQVGKLYVWDLEVEDPHKAKCTTLTHHKCGAAIRQTSFSRDSSILIAVCDDASI WRWDRLR (서열번호 563)
RBBP4	VWDLSKIGEEQSPEDAEDGPPELLFIHGGHTAKISDFSWNPNEPWVICSVSEDNIMQVWQMA ENIYNDEDPEGSVDPEGQ (서열번호 1530)
RCOR1	MPAMVEKGPEVSGKRRGRNNAAASASAAAASAAASAACASPAATAASGAAASSASAAAASAA AAPNNGQNKSLAAAAPNGNSSSNSWEEGSSGSSSDEEHGGGGMRVGPQYQAVVPDFDPAKLA RRSQERDNLGMLVWSPNQNLSEAKLDEYIAIAKEKHGYNMEQALGMLFWHKHNIEKSLADLP NFTPFPDEWTVEDKVLFEQAFSFHGKTFHRIQQMLPDKSIASLVKFYYSWKKTRTKTSVMDR HARKQKRERREESESDELEEANGNNPIDIEVDQNKESKKEVPPTETVPQVKKEKHSTQAKNRAK RKPPKGMFLSQEDVEAVSANATAATTVLRQLDMELVSVKRQIQNIKQTNSALKEKLDGGIEP YRLPEVIQKCNARWTTEEQLLAVQAIRKYGRDFQAISDVIGNKSVVQVKNFFVNYRRRFNID EVLQEWEAEHGKEETNGPSNQKPVKSPDNSIKMPEEEDEAPVLDVRYASAS (서열번호 559)
SCML2	KQGFSKDPSTWSVDEVIQFMKHTDPQISGPLADLFRQHEIDGKALFLLKSDVMMKYMGLKLG PALKLCYYIEKLKEGKYS (서열번호 382)

[0485]

[0486] **실시예 15: ZIM3 융합 작제물**

[0487] ZIM3과 KOX1KRAB의 새로운 융합체를 생성한다. ZIM3과 KOX1KRAB 모두 광범위한 상동성을 갖는 KRAB 패밀리 단백질이다. 따라서, ZIM3과 KOX1KRAB 사이의 중간 지점을 나타내는 서열을 설계한다. 이들 KOX1KRAB 및 ZIM3 작제물은 단백질의 징크 핑거 도메인 주위에 집중된 KOX1KRAB 및 ZIM3의 작은 영역을 암호화한다. KOX1KRAB과 ZIM3의 사용된 영역이 이들 서열의 처음 약 75bp 내에서 매우 유사하지만, ZIM3은, KOX1KRAB에는 존재하지 않는, C-말단의 작은 알파-나선 영역을 갖는다. KOX1KRAB-FL 서열은 이 추가 부분의 KOX1KRAB 서열 등가물을 포함하지만, ZIM3 절단은 ZIM3 서열로부터 제거된 이 추가 부분을 갖는다. ZIM3/KOX1KRAB 키메라는 2가지 단백질의 N- 및 C-말단 부분의 융합체이다. 첫 번째로, 각 유전자의 가장 가까운 100가지 상동체('패밀리')를 조립하기 위해 비인간 종으로부터의 ZIM3 또는 KOX1KRAB 단백질의 BLAST를 수행하고; 두 번째로, ZIM3와 가장 유사한 KOX1KRAB 패밀리 중 3개의 구성원 및 KOX1KRAB과 가장 유사한 ZIM3 패밀리 중 3개의 구성원을 식별하고; 세 번째로, 각 3개의 세트와 유사하도록 KOX1KRAB-FL 서열을 합리적으로 변형하여 ZIM3-유사 KOX1KRAB 변이체를 조립하였다(**표 15**).

표 15

ZIM-KOX1KRAB 키메라 단백질

[0488]

설명	서열
KOX1KRAB 잔기 11-72	58
KOX1KRAB-FL 잔기 11-108	59
ZIM3 잔기 1-100	60
KOX1KRAB-ZIM3 키메라 1 (KOX1KRAB 의 잔기 11-72, ZIM3 의 잔기 68-100)	61
ZIM3-KOX1KRAB 키메라 2 (ZIM3 의 잔기 1-67, KOX1KRAB 의 잔기 73-108)	62
잘린 ZIM3 (ZIM3 의 잔기 1-75)	63
KOX1KRAB-FL Zim3-유사(변형 잔기 11-108)	64
KOX1KRAB-유사 ZIM3 1	65
KOX1KRAB-유사 ZIM3 2	66
KOX1KRAB-유사 ZIM3 3	67
KOX1KRAB-유사 ZIM3 4	68
ZIM-유사 KOX1KRAB 1	69
ZIM-유사 KOX1KRAB 2	70
ZIM-유사 KOX1KRAB 3	71

[0489] **서열**

[0490] 본 개시내용에 기술된 뉴클레오타이드(nt) 및 아미노산(aa) 서열의 서열번호는 아래에 나열되어 있다.

SEQ	설명	서열
1	*S. pyogenes* WT Cas9 서열(nt)	ATGGATAAGAAATACTCAATAGGCTTAGATATCGGCACAAATAGC GTCGGATGGGCGGTGATCACTGATGAATATAAGGTTCCGTCTAAA AAGTTCAAGGTTCTGGGAAATACAGACCGCCACAGTATCAAAAAA AATCTTATAGGGGCTCTTTTATTTGACAGTGGAGAGACAGCGGAA GCGACTCGTCTCAAACGGACAGCTCGTAGAAGGTATACACGTCGG AAGAATCGTATTTGTTATCTACAGGAGATTTTTTCAAATGAGATG GCGAAAGTAGATGATAGTTTCTTTCATCGACTTGAAGAGTCTTTT TTGGTGGAAGAAGACAAGAAGCATGAACGTCATCCTATTTTTGGA AATATAGTAGATGAAGTTGCTTATCATGAGAAATATCCAACTATC TATCATCTGCGAAAAAAATTGGTAGATTCTACTGATAAAGCGGAT TTGCGCTTAATCTATTTGGCCTTAGCGCATATGATTAAGTTTCGT GGTCATTTTTTGATTGAGGGAGATTTAAATCCTGATAATAGTGAT GTGGACAAACTATTTATCCAGTTGGTACAAACCTACAATCAATTA TTTGAAGAAAACCCTATTAACGCAAGTGGAGTAGATGCTAAAGCG ATTCTTTCTGCACGATTGAGTAAATCAAGACGATTAGAAAATCTC ATTGCTCAGCTCCCCGGTGAGAAGAAAAATGGCTTATTTGGGAAT CTCATTGCTTTGTCATTGGGTTTGACCCCTAATTTTAAATCAAAT TTTGATTTGGCAGAAGATGCTAAATTACAGCTTTCAAAAGATACT TACGATGATGATTTAGATAATTTATTGGCGCAAATTGGAGATCAA TATGCTGATTTGTTTTTGGCAGCTAAGAATTTATCAGATGCTATT TTACTTTCAGATATCCTAAGAGTAAATACTGAAATAACTAAGGCT CCCCTATCAGCTTCAATGATTAAACGCTACGATGAACATCATCAA GACTTGACTCTTTTAAAAGCTTTAGTTCGACAACAACTTCCAGAA AAGTATAAAGAAATCTTTTTTGATCAATCAAAAAACGGATATGCA GGTTATATTGATGGGGGAGCTAGCCAAGAAGAATTTTATAAATTT ATCAAACCAATTTTAGAAAAAATGGATGGTACTGAGGAATTATTG GTGAAACTAAATCGTGAAGATTTGCTGCGCAAGCAACGGACCTTT GACAACGGCTCTATTCCCCATCAAATTCACTTGGGTGAGCTGCAT GCTATTTTGAGAAGACAAGAAGACTTTTATCCATTTTTAAAAGAC AATCGTGAGAAGATTGAAAAAATCTTGACTTTTCGAATTCCTTAT TATGTTGGTCCATTGGCGCGTGGCAATAGTCGTTTTGCATGGATG ACTCGGAAGTCTGAAGAAACAATTACCCCATGGAATTTTGAAGAA GTTGTCGATAAAGGTGCTTCAGCTCAATCATTTATTGAACGCATG ACAAACTTTGATAAAAATCTTCCAAATGAAAAAGTACTACCAAAA CATAGTTTGCTTTATGAGTATTTTACGGTTTATAACGAATTGACA AAGGTCAAATATGTTACTGAAGGAATGCGAAAACCAGCATTTCTT TCAGGTGAACAGAAGAAAGCCATTGTTGATTTACTCTTCAAAACA AATCGAAAAGTAACCGTTAAGCAATTAAAAGAAGATTATTTCAAA AAAATAGAATGTTTTGATAGTGTTGAAATTTCAGGAGTTGAAGAT AGATTTAATGCTTCATTAGGTACCTACCATGATTTGCTAAAAATT ATTAAAGATAAAGATTTTTTGGATAATGAAGAAAATGAAGATATC TTAGAGGATATTGTTTTAACATTGACCTTATTTGAAGATAGGGAG ATGATTGAGGAAAGACTTAAAACATATGCTCACCTCTTTGATGAT AAGGTGATGAAACAGCTTAAACGTCGCCGTTATACTGGTTGGGGA CGTTTGTCTCGAAAATTGATTAATGGTATTAGGGATAAGCAATCT GGCAAAACAATATTAGATTTTTTGAAATCAGATGGTTTTGCCAAT CGCAATTTTATGCAGCTGATCCATGATGATAGTTTGACATTTAAA GAAGACATTCAAAAAGCACAAGTGTCTGGACAAGGCGATAGTTTA CATGAACATATTGCAAATTTAGCTGGTAGCCCTGCTATTAAAAAA GGTATTTTACAGACTGTAAAAGTTGTTGATGAATTGGTCAAAGTA ATGGGGCGGCATAAGCCAGAAAATATCGTTATTGAAATGGCACGT GAAAATCAGACAACTCAAAAGGGCCAGAAAAATTCGCGAGAGCGT

[0491]

[0492]

SEQ	설명	서열
		ATGAAACGAATCGAAGAAGGTATCAAAGAATTAGGAAGTCAGATT CTTAAAGAGCATCCTGTTGAAAATACTCAATTGCAAAATGAAAAG CTCTATCTCTATTATCTCCAAAATGGAAGAGACATGTATGTGGAC CAAGAATTAGATATTAATCGTTTAAGTGATTATGATGTCGATCAC ATTGTTCCACAAAGTTTCCTTAAAGACGATTCAATAGACAATAAG GTCTTAACGCGTTCTGATAAAAATCGTGGTAAATCGGATAACGTT CCAAGTGAAGAAGTAGTCAAAAAGATGAAAAACTATTGGAGACAA CTTCTAAACGCCAAGTTAATCACTCAACGTAAGTTTGATAATTTA ACGAAAGCTGAACGTGGAGGTTTGAGTGAACTTGATAAAGCTGGT TTTATCAAACGCCAATTGGTTGAAACTCGCCAAATCACTAAGCAT GTGGCACAAATTTTGGATAGTCGCATGAATACTAAATACGATGAA AATGATAAACTTATTCGAGAGGTTAAAGTGATTACCTTAAAATCT AAATTAGTTTCTGACTTCCGAAAAGATTTCCAATTCTATAAAGTA CGTGAGATTAACAATTACCATCATGCCCATGATGCGTATCTAAAT GCCGTCGTTGGAACTGCTTTGATTAAGAAATATCCAAAACTTGAA TCGGAGTTTGTCTATGGTGATTATAAAGTTTATGATGTTCGTAAA ATGATTGCTAAGTCTGAGCAAGAAATAGGCAAAGCAACCGCAAAA TATTTCTTTTACTCTAATATCATGAACTTCTTCAAAACAGAAATT ACACTTGCAAATGGAGAGATTCGCAAACGCCCTCTAATCGAAACT AATGGGGAAACTGGAGAAATTGTCTGGGATAAAGGGCGAGATTTT GCCACAGTGCGCAAAGTATTGTCCATGCCCCAAGTCAATATTGTC AAGAAAACAGAAGTACAGACAGGCGGATTCTCCAAGGAGTCAATT TTACCAAAAAGAAATTCGGACAAGCTTATTGCTCGTAAAAAAGAC TGGGATCCAAAAAAATATGGTGGTTTTGATAGTCCAACGGTAGCT TATTCAGTCCTAGTGGTTGCTAAGGTGGAAAAAGGGAAATCGAAG AAGTTAAAATCCGTTAAAGAGTTACTAGGGATCACAATTATGGAA AGAAGTTCCTTTGAAAAAAATCCGATTGACTTTTTAGAAGCTAAA GGATATAAGGAAGTTAAAAAAGACTTAATCATTAAACTACCTAAA TATAGTCTTTTTGAGTTAGAAAACGGTCGTAAACGGATGCTGGCT AGTGCCGGAGAATTACAAAAAGGAAATGAGCTGGCTCTGCCAAGC AAATATGTGAATTTTTTATATTTAGCTAGTCATTATGAAAAGTTG AAGGGTAGTCCAGAAGATAACGAACAAAAACAATTGTTTGTGGAG CAGCATAAGCATTATTTAGATGAGATTATTGAGCAAATCAGTGAA TTTTCTAAGCGTGTTATTTTAGCAGATGCCAATTTAGATAAAGTT CTTAGTGCATATAACAAACATAGAGACAAACCAATACGTGAACAA GCAGAAAATATTATTCATTTATTTACGTTGACGAATCTTGGAGCT CCCGCTGCTTTTAAATATTTTGATACAACAATTGATCGTAAACGA TATACGTCTACAAAAGAAGTTTTAGATGCCACTCTTATCCATCAA TCCATCACTGGTCTTTATGAAACACGCATTGATTTGAGTCAGCTA GGAGGTGACTGA
2	*S. pyogenes* WT Cas9 서열(aa)	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS

[0493]

SEQ	설명	서열
		GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
3	SaCas9	MKRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNE GRRSKRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYE ARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTK EQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEA KQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKD IKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRD ENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRV TSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQS SEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILD ELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVV KRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEA IPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEENSKKGN RTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEER DINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKS INGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKK LDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKD FKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYD KDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLY KYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNS RNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSK CYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLN RIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDIL GNLYEVKSKKHPQIIKKG
4	*F. novicida* WT Cpf1	MSIYQEFVNKYSLSKTLRFELIPQGKTLENIKARGLILDDEKRAK DYKKAKQIIDKYHQFFIEEILSSVCISEDLLQNYSDVYFKLKKSD DDNLQKDFKSAKDTIKKQISEYIKDSEKFKNLFNQNLIDAKKGQE SDLILWLKQSKDNGIELFKANSDITDIDEALEIIKSFKGWTTYFK GFHENRKNVYSSNDIPTSIIYRIVDDNLPKFLENKAKYESLKDKA PEAINYEQIKKDLAEELTFDIDYKTSEVNQRVFSLDEVFEIANFN NYLNQSGITKFNTIIGGKFVNGENTKRKGINEYINLYSQQINDKT LKKYKMSVLFKQILSDTESKSFVIDKLEDDSDVVTTMQSFYEQIA AFKTVEEKSIKETLSLLFDDLKAQKLDLSKIYFKNDKSLTDLSQQ VFDDYSVIGTAVLEYITQQIAPKNLDNPSKKEQELIAKKTEKAKY LSLETIKLALEEFNKHRDIDKQCRFEEILANFAAIPMIFDEIAQN KDNLAQISIKYQNQGKKDLLQASAEDDVKAIKDLLDQTNNLLHKL KIFHISQSEDKANILDKDEHFYLVFEECYFELANIVPLYNKIRNY ITQKPYSDEKFKLNFENSTLANGWDKNKEPDNTAILFIKDDKYYL GVMNKKNNKIFDDKAIKENKGEGYKKIVYKLLPGANKMLPKVFFS

[0494]

SEQ	설명	서열
		AKSIKFYNPSEDILRIRNHSTHTKNGSPQKGYEKFEFNIEDCRKF IDFYKQSISKHPEWKDFGFRFSDTQRYNSIDEFYREVENQGYKLT FENISESYIDSVVNQGKLYLFQIYNKDFSAYSKGRPNLHTLYWKA LFDERNLQDVVYKLNGEAELFYRKQSIPKKITHPAKEAIANKNKD NPKKESVFEYDLIKDKRFTEDKFFFHCPITINFKSSGANKFNDEI NLLLKEKANDVHILSIDRGERHLAYYTLVDGKGNIIKQDTFNIIG NDRMKTNYHDKLAAIEKDRDSARKDWKKINNIKEMKEGYLSQVVH EIAKLVIEYNAIVVFEDLNFGFKRGRFKVEKQVYQKLEKMLIEKL NYLVFKDNEFDKTGGVLRAYQLTAPFETFKKMGKQTGIIYYVPAG FTSKICPVTGFVNQLYPKYESVSKSQEFFSKFDKICYNLDKGYFE FSFDYKNFGDKAAKGKWTIASFGSRLINFRNSDKNHNWDTREVYP TKELEKLLKDYSIEYGHGECIKAAICGESDKKFFAKLTSVLNTIL QMRNSKTGTELDYLISPVADVNGNFFDSRQAPKNMPQDADANGAY HIGLKGLMLLGRIKNNQEGKKLNLVIKNEEYFEFVQNRNN
5	CasX	MEKRINKIRKKLSADNATKPVSRSGPMKTLLVRVMTDDLKKRLEK RRKKPEVMPQVISNNAANNLRMLLDDYTKMKEAILQVYWQEFKDD HVGLMCKFAQPASKKIDQNKLKPEMDEKGNLTTAGFACSQCGQPL FVYKLEQVSEKGKAYTNYFGRCNVAEHEKLILLAQLKPEKDSDEA VTYSLGKFGQRALDFYSIHVTKESTHPVKPLAQIAGNRYASGPVG KALSDACMGTIASFLSKYQDIIIEHQKVVKGNQKRLESLRELAGK ENLEYPSVTLPPQPHTKEGVDAYNEVIARVRMWVNLNLWQKLKLS RDDAKPLLRLKGFPSFPVVERRENEVDWWNTINEVKKLIDAKRDM GRVFWSGVTAEKRNTILEGYNYLPNENDHKKREGSLENPKKPAKR QFGDLLLYLEKKYAGDWGKVFDEAWERIDKKIAGLTSHIEREEAR NAEDAQSKAVLTDWLRAKASFVLERLKEMDEKEFYACEIQLQKWY GDLRGNPFAVEAENRVVDISGFSIGSDGHSIQYRNLLAWKYLENG KREFYLLMNYGKKGRIRFTDGTDIKKSGKWQGLLYGGGKAKVIDL TFDPDDEQLIILPLAFGTRQGREFIWNDLLSLETGLIKLANGRVI EKTIYNKKIGRDEPALFVALTFERREVVDPSNIKPVNLIGVDRGE NIPAVIALTDPEGCPLPEFKDSSGGPTDILRIGEGYKEKQRAIQA AKEVEQRRAGGYSRKFASKSRNLADDMVRNSARDLFYHAVTHDAV LVFENLSRGFGRQGKRTFMTERQYTKMEDWLTAKLAYEGLTSKTY LSKTLAQYTSKTCSNCGFTITTADYDGMLVRLKKTSDGWATTLNN KELKAEGQITYYNRYKRQTVEKELSAELDRLSEESGNNDISKWTK GRRDEALFLLKKRFSHRPVQEQFVCLDCGHEVHADEQAALNIARS WLFLNSNSTEFKSYKSGKQPFVGAWQAFYKRRLKEVWKPNA
6	CasY	MRKKLFKGYILHNKRLVYTGKAAIRSIKYPLVAPNKTALNNLSEK IIYDYEHLFGPLNVASYARNSNRYSLVDFWIDSLRAGVIWQSKST SLIDLISKLEGSKSPSEKIFEQIDFELKNKLDKEQFKDIILLNTG IRSSSNVRSLRGRFLKCFKEEFRDTEEVIACVDKWSKDLIVEGKS ILVSKQFLYWEEEFGIKIFPHFKDNHDLPKLTFFVEPSLEFSPHL PLANCLERLKKFDISRESLLGLDNNFSAFSNYFNELFNLLSRGEI KKIVTAVLAVSKSWENEPELEKRLHFLSEKAKLLGYPKLTSSWAD YRMIIGGKIKSWHSNYTEQLIKVREDLKKHQIALDKLQEDLKKVV DSSLREQIEAQREALLPLLDTMLKEKDFSDDLELYRFILSDFKSL LNGSYQRYIQTEEERKEDRDVTKKYKDLYSNLRNIPRFFGESKKE QFNKFINKSLPTIDVGLKILEDIRNALETVSVRKPPSITEEYVTK QLEKLSRKYKINAFNSNRFKQITEQVLRKYNNGELPKISEVFYRY PRESHVAIRILPVKISNPRKDISYLLDKYQISPDWKNSNPGEVVD LIEIYKLTLGWLLSCNKDFSMDFSSYDLKLFPEAASLIKNFGSCL SGYYLSKMIFNCITSEIKGMITLYTRDKFVVRYVTQMIGSNQKFP LLCLVGEKQTKNFSRNWGVLIEEKGDLGEEKNQEKCLIFKDKTDF AKAKEVEIFKNNIWRIRTSKYQIQFLNRLFKKTKEWDLMNLVLSE PSLVLEEEWGVSWDKDKLLPLLKKEKSCEERLYYSLPLNLVPATD YKEQSAEIEQRNTYLGLDVGEFGVAYAVVRIVRDRIELLSWGFLK

SEQ	설명	서열
		DPALRKIRERVQDMKKKQVMAVFSSSSTAVARVREMAIHSLRNQI HSIALAYKAKIIYEISISNFETGGNRMAKIYRSIKVSDVYRESGA DTLVSEMIWGKKNKQMGNHISSYATSYTCCNCARTPFELVIDNDK EYEKGGDEFIFNVGDEKKVRGFLQKSLLGKTIKGKEVLKSIKEYA RPPIREVLLEGEDVEQLLKRRGNSYIYRCPFCGYKTDADIQAALN IACRGYISDNAKDAVKEGERKLDYILEVRKLWEKNGAVLRSAKFL
7	CasPhi	MADTPTLFTQFLRHHLPGQRFRKDILKQAGRILANKGEDATIAFL RGKSEESPPDFQPPVKCPIIACSRPLTEWPIYQASVAIQGYVYGQ SLAEFEASDPGCSKDGLLGWFDKTGVCTDYFSVQGLNLIFQNARK RYIGVQTKVTNRNEKRHKKLKRINAKRIAEGLPELTSDEPESALD ETGHLIDPPGLNTNIYCYQQVSPKPLALSEVNQLPTAYAGYSTSG DDPIQPMVTKDRLSISKGQPGYIPEHQRALLSQKKHRRMRGYGLK ARALLVIVRIQDDWAVIDLRSLLRNAYWRRIVQTKEPSTITKLLK LVTGDPVLDATRMVATFTYKPGIVQVRSAKCLKNKQGSKLFSERY LNETVSVTSIDLGSNNLVAVATYRLVNGNTPELLQRFTLPSHLVK DFERYKQAHDTLEDSIQKTAVASLPQGQQTEIRMWSMYGFREAQE RVCQELGLADGSIPWNVMTATSTILTDLFLARGGDPKKCMFTSEP KKKKNSKQVLYKIRDRAWAKMYRTLLSKETREAWNKALWGLKRGS PDYARLSKRKEELARRCVNYTISTAEKRAQCGRTIVALEDLNIGF FHGRGKQEPGWVGLFTRKKENRWLMQALHKAFLELAHHRGYHVIE VNPAYTSQTCPVCRHCDPDNRDQHNREAFHCIGCGFRGNADLDVA THNIAMVAITGESLKRARGSVASKTPQPLAAE
8	Cas12f1 (Cas14a)	MIKVYRYEIVKPLDLDWKEFGTILRQLQQETRFALNKATQLAWEW MGFSSDYKDNHGEYPKSKDILGYTNVHGYAYHTIKTKAYRLNSGN LSQTIKRATDRFKAYQKEILRGDMSIPSYKRDIPLDLIKENISVN RMNHGDYIASLSLLSNPAKQEMNVKRKISVIIIVRGAGKTIMDRI LSGEYQVSASQIIHDDRKNKWYLNISYDFEPQTRVLDLNKIMGID LGVAVAVYMAFQHTPARYKLEGGEIENFRRQVESRRISMLRQGKY AGGARGGHGRDKRIKPIEQLRDKIANFRDTTNHRYSRYIVDMAIK EGCGTIQMEDLTNIRDIGSRFLQNWTYYDLQQKIIYKAEEAGIKV IKIDPQYTSQRCSECGNIDSGNRIGQAIFKCRACGYEANADYNAA RNIAIPNIDKIIAESIKSGGS
9	Cas12f2 (Cas14b)	NAMIAQKTIKIKLNPTKEQIIKLNSIIEEYIKVSNFTAKKIAEIQ ESFTDSGLTQGTCSECGKEKTYRKYHLLKKDNKLFCITCYKRKYS QFTLQKVEFQNKTGLRNVAKLPKTYYTNAIRFASDTFSGFDEIIK KKQNRLNSIQNRLNFWKELLYNPSNRNEIKIKVVKYAPKTDTREH PHYYSEAEIKGRIKRLEKQLKKFKMPKYPEFTSETISLQRELYSW KNPDELKISSITDKNESMNYYGKEYLKRYIDLINSQTPQILLEKE NNSFYLCFPITKNIEMPKIDDTFEPVGIDWGITRNIAVVSILDSK TKKPKFVKFYSAGYILGKRKHYKSLRKHFGQKKRQDKINKLGTKE DRFIDSNIHKLAFLIVKEIRNHSNKPIILMENITDNREEAEKSMR QNILLHSVKSRLQNYIAYKALWNNIPTNLVKPEHTSQICNRCGHQ DRENRPKGSKLFKCVKCNYMSNADFNASINIARKFYIGEYEPFYK DNEKMKSGVNSISM
10	Cas12f3 (Cas14c)	MEVQKTVMKTLSLRILRPLYSQEIEKEIKEEEKERRKQAGGTGEL DGGFYKKLEKKHSEMFSFDRLNLLLNQLQREIAKVYNHAISELYI ATIAQGNKSNKHYISSIVYNRAYGYFYNAYIALGICSKVEANFRS NELLTQQSALPTAKSDNFPIVLHKQKGAEGEDGGFRISTEGSDLI FEIPIPFYEYNGENRKEPYKWVKKGGQKPVLKLILSTFRRQRNKG WAKDEGTDAEIRKVTEGKYQVSQIEINRGKKLGEHQKWFANFSIE QPIYERKPNRSIVGGLDVGIRSPLVCAINNSFSRYSVDSNDVFKF SKQVFAFRRRLLSKNSLKRKHGHAAHKLEPITEMTEKNDKFRKKI IERWAKEVTNFFVKNQVGIVQIEDLSTMKDREDHFFNQYLRGFWP YYQMQTLIENKLKEYGIEVKRVQAKYTSQLCSNPNCRYWNNYFNF

[0495]

SEQ	설명	서열
		EYRKVNKFPKFKCEKCNLEISADYNAARNLSTPDIEKFVAKATKG INLPEK
11	C2c8	MKVLEFKIHPTEEQVSKIDQSLAACKLLWNLSIALKEESKQRYYR KKHKFDEFSPEIWGLSYSGHYDEKEFKTLKDKEKKLLIGNPCCKI AYFKKTSNGKEYTPLNSIPIRRFMNAENIDKDAVNYLNRKKLAFY FRENTAKFIGEIETEFKKGFFKSVIKPAYDAAKKGIRGIPRFKGR RDKVETLVNGQPETIKIKSNGVIVSSKIGLLKIRGLDRLQGKAPR MAKITRKATGYYLQLTIETDDTIYKESDKCVGLDMGAVAIFTDDL GRQSEAKRYAKIQKKRLNRLQRQASRQKDNSNNQRKTYAKLARVH EKIARQRKGRNAQLAHKITSEYQSVILEDLNLKNMTAAAKPKERE DGDGYKQNGKKRKSGLNKALLDNAIGQLRTFIENKANERGRKIIR VNPKHTSQTCPNCGNIDKANRVSQSKFKCVSCGYEAHADQNAAAN ILIRGLRDEFLRAIGSLYKFPVSMIGKYPGLAGEFTPDLDANQES IGDAPIENAEHSISKQMKQEGNRTPTQPENGSQSLIFLSAPPQPC GDSHGTNNPKALPNKASKRSSKKPRGAIPENPDQLTIWDLLD
12	dSpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
13	dSaCas9	MKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNE GRRSKRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYE ARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTK EQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEA KQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKD IKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRD ENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRV TSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQS SEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILD

[0496]

SEQ	설명	서열
		ELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVV KRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEA IPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEEASKKGN RTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEER DINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKS INGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKK LDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKD FKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYD KDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLY KYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNS RNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSK CYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLN RIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDIL GNLYEVKSKKHPQIIKKG
14	비활성 FnCpf1	MSIYQEFVNKYSLSKTLRFELIPQGKTLENIKARGLILDDEKRAK DYKKAKQIIDKYHQFFIEEILSSVCISEDLLQNYSDVYFKLKKSD DDNLQKDFKSAKDTIKKQISEYIKDSEKFKNLFNQNLIDAKKGQE SDLILWLKQSKDNGIELFKANSDITDIDEALEIIKSFKGWTTYFK GFHENRKNVYSSNDIPTSIIYRIVDDNLPKFLENKAKYESLKDKA PEAINYEQIKKDLAEELTFDIDYKTSEVNQRVFSLDEVFEIANFN NYLNQSGITKFNTIIGGKFVNGENTKRKGINEYINLYSQQINDKT LKKYKMSVLFKQILSDTESKSFVIDKLEDDSDVVTTMQSFYEQIA AFKTVEEKSIKETLSLLFDDLKAQKLDLSKIYFKNDKSLTDLSQQ VFDDYSVIGTAVLEYITQQIAPKNLDNPSKKEQELIAKKTEKAKY LSLETIKLALEEFNKHRDIDKQCRFEEILANFAAIPMIFDEIAQN KDNLAQISIKYQNQGKKDLLQASAEDDVKAIKDLLDQTNNLLHKL KIFHISQSEDKANILDKDEHFYLVFEECYFELANIVPLYNKIRNY ITQKPYSDEKFKLNFENSTLANGWDKNKEPDNTAILFIKDDKYYL GVMNKKNNKIFDDKAIKENKGEGYKKIVYKLLPGANKMLPKVFFS AKSIKFYNPSEDILRIRNHSTHTKNGSPQKGYEKFEFNIEDCRKF IDFYKQSISKHPEWKDFGFRFSDTQRYNSIDEFYREVENQGYKLT FENISESYIDSVVNQGKLYLFQIYNKDFSAYSKGRPNLHTLYWKA LFDERNLQDVVYKLNGEAELFYRKQSIPKKITHPAKEAIANKNKD NPKKESVFEYDLIKDKRFTEDKFFFHCPITINFKSSGANKFNDEI NLLLKEKANDVHILSIARGERHLAYYTLVDGKGNIIKQDTFNIIG NDRMKTNYHDKLAAIEKDRDSARKDWKKINNIKEMKEGYLSQVVH EIAKLVIEYNAIVVFEDLNFGFKRGRFKVEKQVYQKLEKMLIEKL NYLVFKDNEFDKTGGVLRAYQLTAPFETFKKMGKQTGIIYYVPAG FTSKICPVTGFVNQLYPKYESVSKSQEFFSKFDKICYNLDKGYFE FSFDYKNFGDKAAKGKWTIASFGSRLINFRNSDKNHNWDTREVYP TKELEKLLKDYSIEYGHGECIKAAICGESDKKFFAKLTSVLNTIL QMRNSKTGTELDYLISPVADVNGNFFDSRQAPKNMPQDADANGAY HIGLKGLMLLGRIKNNQEGKKLNLVIKNEEYFEFVQNRNN
15	dNmeCas9	MAAFKPNSINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLKREG VLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLI KHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTGDFRTPAEL ALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNP HVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKN TYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKL TYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRAL EKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRIQP EILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYG DHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRY

[0497]

SEQ	설명	서열
		GSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLGRLNEKGYVE IDAALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSR EWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNR FLCQFVADRMRLTGKGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAEND RHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEV LHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLL AEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDE GVSVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPA KAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADNA TMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKDEEDWQL IDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGTGNINIRIH DLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPCRLKKRPP VR
16	dCjCas9	MARILAFAIGISSIGWAFSENDELKDCGVRIFTKVENPKTGESLA LPRRLARSARKRLARRKARLNHLKHLIANEFKLNYEDYQSFDESL AKAYKGSLISPYELRFRALNELLSKQDFARVILHIAKRRGYDDIK NSDDKEKGAILKAIKQNEEKLANYQSVGEYLYKEYFQKFKENSKE FTNVRNKKESYERCIAQSFLKDELKLIFKKQREFGFSFSKKFEEE VLSVAFYKRALKDFSHLVGNCSFFTDEKRAPKNSPLAFMFVALTR IINLLNNLKNTEGILYTKDDLNALLNEVLKNGTLTYKQTKKLLGL SDDYEFKGEKGTYFIEFKKYKEFIKALGEHNLSQDDLNEIAKDIT LIKDEIKLKKALAKYDLNQNQIDSLSKLEFKDHLNISFKALKLVT PLMLEGKKYDEACNELNLKVAINEDKKDFLPAFNETYYKDEVTNP VVLRAIKEYRKVLNALLKKYGKVHKINIELAREVGKNHSQRAKIE KEQNENYKAKKDAELECEKLGLKINSKNILKLRLFKEQKEFCAYS GEKIKISDLQDEKMLEIDAIYPYSRSFDDSYMNKVLVFTKQNQEK LNQTPFEAFGNDSAKWQKIEVLAKNLPTKKQKRILDKNYKDKEQK NFKDRNLNDTRYIARLVLNYTKDYLDFLPLSDDENTKLNDTQKGS KVHVEAKSGMLTSALRHTWGFSAKDRNNHLHHAIDAVIIAYANNS IVKAFSDFKKEQESNSAELYAKKISELDYKNKRKFFEPFSGFRQK VLDKIDEIFVSKPERKKPSGALHEETFRKEEEFYQSYGGKEGVLK ALELGKIRKVNGKIVKNGDMFRVDIFKHKKTNKFYAVPIYTMDFA LKVLPNKAVARSKKGEIKDWILMDENYEFCFSLYKDSLILIQTKD MQEPEFVYYNAFTSSTVSLIVSKHDNKFETLSKNQKILFKNANEK EVIAKSIGIQNLKVFEKYIVSALGEVTKAEFRQREDFKK
17	dSt1Cas9	MGSDLVLGLAIGIGSVGVGILNKVTGEIIHKNSRIFPAAQAENNL VRRTNRQGRRLARRKKHRRVRLNRLFEESGLITDFTKISINLNPY QLRVKGLTDELSNEELFIALKNMVKHRGISYLDDASDDGNSSVGD YAQIVKENSKQLETKTPGQIQLERYQTYGQLRGDFTVEKDGKKHR LINVFPTSAYRSEALRILQTQQEFNPQITDEFINRYLEILTGKRK YYHGPGNEKSRTDYGRYRTSGETLDNIFGILIGKCTFYPDEFRAA KASYTAQEFNLLNDLNNLTVPTETKKLSKEQKNQIINYVKNEKAM GPAKLFKYIAKLLSCDVADIKGYRIDKSGKAEIHTFEAYRKMKTL ETLDIEQMDRETLDKLAYVLTLNTEREGIQEALEHEFADGSFSQK QVDELVQFRKANSSIFGKGWHNFSVKLMMELIPELYETSEEQMTI LTRLGKQKTTSSSNKTKYIDEKLLTEEIYNPVVAKSVRQAIKIVN AAIKEYGDFDNIVIEMARETNEDDEKKAIQKIQKANKDEKDAAML KAANQYNGKAELPHSVFHGHKQLATKIRLWHQQGERCLYTGKTIS IHDLINNSNQFEVDAILPLSITFDDSLANKVLVYATANQEKGQRT PYQALDSMDDAWSFRELKAFVRESKTLSNKKKEYLLTEEDISKFD VRKKFIERNLVDTRYASRVVLNALQEHFRAHKIDTKVSVVRGQFT SQLRRHWGIEKTRDTYHHHAVDALIIAASSQLNLWKKQKNTLVSY SEDQLLDIETGELISDDEYKESVFKAPYQHFVDTLKSKEFEDSIL FSYQVDSKFNRKISDATIYATRQAKVGKDKADETYVLGKIKDIYT

[0498]

[0499]

SEQ	설명	서열
		QDGYDAFMKIYKKDKSKFLMYRHDPQTFEKVIEPILENYPNKQIN EKGKEVPCNPFLKYKEEHGYIRKYSKKGNGPEIKSLKYYDSKLGN HIDITPKDSNNKVVLQSVSPWRADVYFNKTTGKYEILGLKYADLQ FEKGTGTYKISQEKYNDIKKKEGVDSDSEFKFTLYKNDLLLVKDT ETKEQQLFRFLSRTMPKQKHYVELKPYDKQKFEGGEALIKVLGNV ANSGQCKKGLGKSNISIYKVRTDVLGNQHIIKNEGDKPKLDF
18	dSt3Cas9	MTKPYSIGLAIGTNSVGWAVITDNYKVPSKKMKVLGNTSKKYIKK NLLGVLLFDSGITAEGRRLKRTARRRYTRRRNRILYLQEIFSTEM ATLDDAFFQRLDDSFLVPDDKRDSKYPIFGNLVEEKVYHDEFPTI YHLRKYLADSTKKADLRLVYLALAHMIKYRGHFLIEGEFNSKNND IQKNFQDFLDTYNAIFESDLSLENSKQLEEIVKDKISKLEKKDRI LKLFPGEKNSGIFSEFLKLIVGNQADFRKCFNLDEKASLHFSKES YDEDLETLLGYIGDDYSDVFLKAKKLYDAILLSGFLTVTDNETEA PLSSAMIKRYNEHKEDLALLKEYIRNISLKTYNEVFKDDTKNGYA GYIDGKTNQEDFYVYLKNLLAEFEGADYFLEKIDREDFLRKQRTF DNGSIPYQIHLQEMRAILDKQAKFYPFLAKNKERIEKILTFRIPY YVGPLARGNSDFAWSIRKRNEKITPWNFEDVIDKESSAEAFINRM TSFDLYLPEEKVLPKHSLLYETFNVYNELTKVRFIAESMRDYQFL DSKQKKDIVRLYFKDKRKVTDKDIIEYLHAIYGYDGIELKGIEKQ FNSSLSTYHDLLNIINDKEFLDDSSNEAIIEEIIHTLTIFEDREM IKQRLSKFENIFDKSVLKKLSRRHYTGWGKLSAKLINGIRDEKSG NTILDYLIDDGISNRNFMQLIHDDALSFKKKIQKAQIIGDEDKGN IKEVVKSLPGSPAIKKGILQSIKIVDELVKVMGGRKPESIVVEMA RENQYTNQGKSNSQQRLKRLEKSLKELGSKILKENIPAKLSKIDN NALQNDRLYLYYLQNGKDMYTGDDLDIDRLSNYDIDHIIPQAFLK DNSIDNKVLVSSASARGKSDDFPSLEVVKKRKTFWYQLLKSKLIS QRKFDNLTKAERGGLLPEDKAGFIQRQLVETRQITKHVARLLDEK FNNKKDENNRAVRTVKIITLKSTLVSQFRKDFELYKVREINDFHH AHDAYLNAVIASALLKKYPKLEPEFVYGDYPKYNSFRERKSATEK VYFYSNIMNIFKKSISLADGRVIERPLIEVNEETGESVWNKESDL ATVRRVLSYPQVNVVKKVEEQNHGLDRGKPKGLFNANLSSKPKPN SNENLVGAKEYLDPKKYGGYAGISNSFAVLVKGTIEKGAKKITN VLEFQGISILDRINYRKDKLNFLLEKGYKDIELIIELPKYSLFEL SDGSRRMLASILSTNNKRGEIHKGNQIFLSQKFVKLLYHAKRISN TINENHRKYVENHKKEFEELFYYILEFNENYVGAKKNGKLLNSAF QSWQNHSIDELCSSFIGPTGSERKGLFELTSRGSAADFEFLGVKI PRYRDYTPSSLLKDATLIHQSVTGLYETRIDLAKLGEG
19	dLbCpf1	MSKLEKFTNCYSLSKTLRFKAIPVGKTQENIDNKRLLVEDEKRAE DYKGVKKLLDRYYLSFINDVLHSIKLKNLNNYISLFRKKTRTEKE NKELENLEINLRKEIAKAFKGNEGYKSLFKKDIIETILPEFLDDK DEIALVNSFNGFTTAFTGFFDNRENMFSEEAKSTSIAFRCINENL TRYISNMDIFEKVDAIFDKHEVQEIKEKILNSDYDVEDFFEGEFF NFVLTQEGIDVYNAIIGGFVTESGEKIKGLNEYINLYNQKTKQKL PKFKPLYKQVLSDRESLSFYGEGYTSDEEVLEVFRNTLNKNSEIF SSIKKLEKLFKNFDEYSSAGIFVKNGPAISTISKDIFGEWNVIRD KWNAEYDDIHLKKKAVVTEKYEDDRRKSFKKIGSFSLEQLQEYAD ADLSVVEKLKEIIIQKVDEIYKVYGSSEKLFDADFVLEKSLKKND AVVAIMKDLLDSVKSFENYIKAFFGEGKETNRDESFYGDFVLAYD ILLKVDHIYDAIRNYVTQKPYSKDKFKLYFQNPQFMGGWDKDKET DYRATILRYGSKYYLAIMDKKYAKCLQKIDKDDVNGNYEKINYKL LPGPNKMLPKVFFSKKWMAYYNPSEDIQKIYKNGTFKKGDMFNLN DCHKLIDFFKDSISRYPKWSNAYDFNFSETEKYKDIAGFYREVEE QGYKVSFESASKKEVDKLVEEGKLYMFQIYNKDFSDKSHGTPNLH TMYFKLLFDENNHGQIRLSGGAELFMRRASLKKEELVVHPANSPI ANKNPDNPKKTTTLSYDVYKDKRFSEDQYELHIPIAINKCPKNIF

SEQ	설명	서열
		KINTEVRVLLKHDDNPYVIGIARGERNLLYIVVVDGKGNIVEQYS LNEIINNFNGIRIKTDYHSLLDKKEKERFEARQNWTSIENIKELK AGYISQVVHKICELVEKYDAVIALEDLNSGFKNSRVKVEKQVYQK FEKMLIDKLNYMVDKKSNPCATGGALKGYQITNKFESFKSMSTQN GFIFYIPAWLTSKIDPSTGFVNLLKTKYTSIADSKKFISSFDRIM YVPEEDLFEFALDYKNFSRTDADYIKKWKLYSYGNRIRIFRNPKK NNVFDWEEVCLTSAYKELFNKYGINYQQGDIRALLCEQSDKAFYS SFMALMSLMLQMRNSITGRTDVDFLISPVKNSDGIFYDSRNYEAQ ENAILPKNADANGAYNIARKVLWAIGQFKKAEDEKLDKVKIAISN KEWLEYAQTSVKH
20	비활성 AsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
21	비활성 enAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYRNRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNREKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK

[0500]

SEQ	설명	서열
		WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
22	비활성 HFAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYRNRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLALAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNREKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
23	비활성 RVRAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL

[0501]

SEQ	설명	서열
		DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNVEKNRGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
24	비활성 RRAsCpf1	MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARND HYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEE TRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKA ELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAG TEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNT LSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSID LTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSA KEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAL DQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPE FSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTL ARGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEK TSEGFDKMYYDYFPDAAKMIPRCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSN NFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCK WIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYH ISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYW TGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKK LKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVS HEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHP ETPIIGIARGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLD NREKERVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEK VGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFV DPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSF QRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENHRFT GRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTM VALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL RN
25	dCasX	MEKRINKIRKKLSADNATKPVSRSGPMKTLLVRVMTDDLKKRLEK RRKKPEVMPQVISNNAANNLRMLLDDYTKMKEAILQVYWQEFKDD HVGLMCKFAQPASKKIDQNKLKPEMDEKGNLTTAGFACSQCGQPL FVYKLEQVSEKGKAYTNYFGRCNVAEHEKLILLAQLKPEKDSDEA VTYSLGKFGQRALDFYSIHVTKESTHPVKPLAQIAGNRYASGPVG

[0502]

[0503]

SEQ	설명	서열
		KALSDACMGTIASFLSKYQDIIIEHQKVVKGNQKRLESLRELAGK ENLEYPSVTLPPQPHTKEGVDAYNEVIARVRMWVNLNLWQKLKLS RDDAKPLLRLKGFPSFPVVERRENEVDWWNTINEVKKLIDAKRDM GRVFWSGVTAEKRNTILEGYNYLPNENDHKKREGSLENPKKPAKR QFGDLLLYLEKKYAGDWGKVFDEAWERIDKKIAGLTSHIEREEAR NAEDAQSKAVLTDWLRAKASFVLERLKEMDEKEFYACEIQLQKWY GDLRGNPFAVEAENRVVDISGFSIGSDGHSIQYRNLLAWKYLENG KREFYLLMNYGKKGRIRFTDGTDIKKSGKWQGLLYGGGKAKVIDL TFDPDDEQLIILPLAFGTRQGREFIWNDLLSLETGLIKLANGRVI EKTIYNKKIGRDEPALFVALTFERREVVDPSNIKPVNLIGVARGE NIPAVIALTDPEGCPLPEFKDSSGGPTDILRIGEGYKEKQRAIQA AKEVEQRRAGGYSRKFASKSRNLADDMVRNSARDLFYHAVTHDAV LVFANLSRGFGRQGKRTFMTERQYTKMEDWLTAKLAYEGLTSKTY LSKTLAQYTSKTCSNCGFTITTADYDGMLVRLKKTSDGWATTLNN KELKAEGQITYYNRYKRQTVEKELSAELDRLSEESGNNDISKWTK GRRDEALFLLKKRFSHRPVQEQFVCLDCGHEVHAAEQAALNIARS WLFLNSNSTEFKSYKSGKQPFVGAWQAFYKRRLKEVWKPNA
26	dCasPhi	MPKPAVESEFSKVLKKHFPGERFRSSYMKRGGKILAAQGEEAVVA YLQGKSEEEPPNFQPPAKCHVVTKSRDFAEWPIMKASEAIQRYIY ALSTTERAACKPGKSSESHAAWFAATGVSNHGYSHVQGLNLIFDH TLGRYDGVLKKVQLRNEKARARLESINASRADEGLPEIKAEEEEV ATNETGHLLQPPGINPSFYVYQTISPQAYRPRDEIVLPPEYAGYV RDPNAPIPLGVVRNRCDIQKGCPGYIPEWQREAGTAISPKTGKAV TVPGLSPKKNKRMRRYWRSEKEKAQDALLVTVRIGTDWVVIDVRG LLRNARWRTIAPKDISLNALLDLFTGDPVIDVRRNIVTFTYTLDA CGTYARKWTLKGKQTKATLDKLTATQTVALVAIALGQTNPISAGI SRVTQENGALQCEPLDRFTLPDDLLKDISAYRIAWDRNEEELRAR SVEALPEAQQAEVRALDGVSKETARTQLCADFGLDPKRLPWDKMS SNTTFISEALLSNSVSRDQVFFTPAPKKGAKKAPVEVMRKDRTW ARAYKPRLSVEAQKLKNEALWALKRTSPEYLKLSRRKEELCRRSI NYVIEKTRRRTQCQIVIPVIEDLNVRFFHGSGKRLPGWDNFFTAK KENRWFIQGLHKAFSDLRTHRSFYVFEVRPERTSITCPKCGHCEV GNRDGEAFQCLSCGKTCNADLDVATHNLTQVALTGKTMPKREEPR DAQGTAPARKTKKASKSKAPPAEREDQTPAQEPSQTS
27	비활성 VRER SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE

SEQ	설명	서열
		NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFVSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SARELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKEYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
28	비활성 EQR SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFESPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
29	비활성 VQR SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE

[0504]

[0505]

SEQ	설명	서열
		MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFVSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
30	비활성 SPG SpCas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFLWPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAKQLQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
31	비활성 SpRY Cas9	MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKK NLIGALLFDSGETAERTRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEM AKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDT YDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA

[0506]

SEQ	설명	서열
		PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYA GYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPY YVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERM TNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFL SGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVED RFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDRE MIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQS GKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSL HEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMAR ENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEK LYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNK VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNL TKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDE NDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLN AVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAK YFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDF ATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESIRPKRNSDKLIARKKD WDPKKYGGFLWPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIME RSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLA SAKQLQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVE QHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQ AENIIHLFTLTRLGAPRAFKYFDTTIDPKQYRSTKEVLDATLIHQ SITGLYETRIDLSQLGGD
32	비활성 KKH dSaCas9	MKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNE GRRSKRGARRLKRRRRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYE ARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTK EQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEA KQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKD IKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRD ENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRV TSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQS SEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILD ELWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVV KRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKCLYSLEA IPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEEASKKGN RTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEER DINRFSVQKDFINRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKS INGGFTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKK LDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKD FKDYKYSHRVDKKPNRKLINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYD KDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLY KYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNS RNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSK CYEEAKKLKKISNQAEFIASFYKNDLIKINGELYRVIGVNNDLLN RIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPHIIKTIASKTQSIKKYSTDIL GNLYEVKSKKHPQIIKKG
33	ZIM3	MNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLV SVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAEKNGDIGGQI WKPKDVKESL
34	ZNF436	MAATLLMAGSQAPVTFEDMAMYLTREEWRPLDAAQRDLYRDVMQE NYGNVVSLDFEIRSENEVNPKQEISEDVQFGTTSERPAENAEENP ESEEGFESGDRSERQW

SEQ	설명	서열
35	ZNF257	MLENYRNLVFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPCNMKRHEMVAKPPVMCSHIAEDLCPERDIKYFFQKVILRRYDKCEHENLQLRKGCKSVDECKVCK
36	ZNF675	MGLLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYKNVILENYRNLVFLGIAVSKQDLITCLEQEKEPLTVKRHEMVNEPPVMCSHFAQEFWPEQNIKDSF
37	ZNF490	MLQMQNSEHHGQSIKTQTDSISLEDVAVNFTLEEWALLDPGQRNIYRDVMRATFKNLACIGEKWKDQDIEDEHKNQGRNLRSPMVEALCENKEDCPCGKSTSQIPDLNTNLETPTG
38	ZNF320	MALSQGLLTFRDVAIEFSQEEWKCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLVSLDISSKCMMNTLSSTGQGNTEVIHTGTLQRQASYHIGAFCSQEIEKDIHDFVFQ
39	ZNF331	MAQGLVTFADVAIDFSQEEWACLNSAQRDLYWDVMLENYSNLVSLDLESAYENKSLPTKKNIHEIRASKRNSDRRSKSLGRNWICEGTLERPQRSRGR
40	ZNF816	MLREEATKKSKEKEPGMALPQGRLTFRDVAIEFSLEEWKCLNPAQRALYRAVMLENYRNLEFVDSSLKSMMEFSSTRHSITGEVIHTGTLQRHKSHHIGDFCFPEMKKDIHHFEFQWQ
41	ZNF680	MPGPPGSLEMGPLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYRKVMFENYRNLVFLGIAVSKPHLITCLEQGKEPWNRKRQEMVAKPPVIYSHFTEDLWPEHSIKDSF
42	ZNF41	MSPPWSPALAAEGRGSSCEASVSFEDVTVDFSKEEWQHLDPAQRRLYWDVTLENYSHLLSVGYQIPKSEAAFKLEQGEGPWMLEGEAPHQSCSGEAIGKMQQQGIPGGIFFHC
43	ZNF189	MASPSPPPESKEEWDYLDPAQRSLYKDVMMENYGNLVSLDVLNRDKDEEPTVKQEIEEIEEEVEPQGVIVTRIKSEIDQDPMGRETFELVGRLDKQRGIFLWEIPRESL
44	ZNF528	MALTQGPLKFMDVAIEFSQEEWKCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLVSLGICLPDLSVTSMLEQKRDPWTLQSEEKIANDPDGRECIKGVNTERSSKLGSN
45	ZNF543	MAASAQVSVTFEDVAVTFTQEEWGQLDAAQRTLYQEVMLETCGLLMSLGCPLFKPELIYQLDHRQELWMATKDLSQSSYPGDNTKPKTTEPTFSHLALPE
46	ZNF554	MFSQEERMAAGYLPRWSQELVTFEDVSMDFSQEEWELLEPAQKNLYREVMLENYRNVVSLEALKNQCTDVGIKEGPLSPAQTSQVTSLSSWTGYLLFQPVASSHLEQREALWIEEKGTPQASCSDWMTVLRNQDSTYKKVALQE
47	ZNF140	MSQGSVTFRDVAIDFSQEEWKWLQPAQRDLYRCVMLENYGHLVSLGLSISKPDVVSLLEQGKEPWLGKREVKRDLFSVSESSGEIKDFSPKNVIYDD
48	ZNF610	MEEAQKRKAKESGMALPQGRLTFMDVAIEFSQEEWKSLDPGQRALYRDVMLENYRNLVFLGRSCVLGSNAENKPIKNQLGLTLESHLSELQLFQAGRKIYRSNQVEKFTNHR
49	ZNF264	MAAAVLTDRAQVSVTFDDVAVTFTKEEWGQLDLAQRTLYQEVMLENCGLLVSLGCPVPKAELICHLEHGQEPWTRKEDLSQDTCPGDKGKPKTTEPTTCEPALSE
50	ZNF350	MIQAQESITLEDVAVDFTWEEWQLLGAAQKDLYRDVMLENYSNLVAVGYQASKPDALFKLEQGEQLWTIEDGIHSGACSDIWKVDHVLERLQSESLVNR
51	ZNF8	MEGVAGVMSVGPPAARLQEPVTFRDVAVDFTQEEWGQLDPTQRILYRDVMLETFGHLLSIGPELPKPEVISQLEQGTELWVAERGTTQGCHPAWEPRSESQASRKEEGLPEE
52	ZNF582	MSLGSELFRDVAIVFSQEEWQWLAPAQRDLYRDVMLETYSNLVSLGLAVSKPDVISFLEQGKEPWMVERVVSGGLCPVLESRYDTKELFPKQHVYEV

[0507]

SEQ	설명	서열
53	ZNF30	MAHKYVGLQYHGSVTFEDVAIAFSQQEWESLDSSQRGLYRDVMLE NYRNLVSMAGHSRSKPHVIALLEQWKEPEVTVRKDGRRWCTDLQL EDDTIGCKEMPTSEN
54	ZNF324	MAFEDVAVYFSQEEWGLLDTAQRALYRRVMLDNFALVASLGLSTS RPRVVIQLERGEEPWVPSGTDTTLSRTTYRRRNPGSWSLTEDRDV SG
55	ZNF98	MLENYRNLVFVGIAASKPDLITCLEQGKEPWNVKRHEMVTEPPVV YSYFAQDLWPKQGKKNYFQKVILRTYKKCGRENLQLRKYCKSMDE CKVHKECYNGLNQC
56	ZNF669	MHFRRPDPCREPLASPIQDSVAFEDVAVNFTQEEWALLDSSQKNL YREVMQETCRNLASVGSQWKDQNIEDHFEKPGKDIRNHIVQRLCE SKEDGQYGEVVSQIPNLDLNENISTGLKPCECSICGK
57	ZNF677	MALSQGLFTFKDVAIEFSQEEWECLDPAQRALYRDVMLENYRNLL SLDEDNIPPEDDISVGFTSKGLSPKENNKEELYHLVILERKESHG INNFDLKEVWENMPKFDSLW
58	ZNF596	MTFEDIIVDFTQEEWALLDTSQRKLFQDVMLENISHLVSIGKQLC KSVVLSQLEQVEKLSTQRISLLQGREVGIKHQEIPFIHHIYQKGT STISTMRS
59	ZNF214	MAVTFEDVTIIFTWEEWKFLDSSQKRLYREVMWENYTNVMSVENW NESYKSQEEKFRYLEYENFSYWQGWWNAGAQMYENQNYGETVQGT DSKDLTQQDRSQC
60	ZNF37A	MITSQGSVSFRDVTVGFTQEEWQHLDPAQRTLYRDVMLENYSHLV SVGYCIPKPEVILKLEKGEEPWILEEKFPSQSHLELINTSRNYSI MKFNEFNKG
61	ZNF34	MFEDVAVYLSREEWGRLGPAQRGLYRDVMLETYGNLVSLGVGPAG PKPGVISQLERGDEPWVLDVQGTSGKEHLRVNSPALGTRTEYKEL TSQETFGEEDPQGSEPVEACDHIS
62	ZNF250	METYGNVVSLGLPGSKPDIISQLERGEDPWVLDRKGAKKSQGLWS DYSDNLKYDHTTACTQQDSLSCPWECETKGESQNTDLSPKPLISE QTVILGKTPLGRIDQENNETKQ
63	ZNF547	MAEMNPAQGHVVFEDVAIYFSQEEWGHLDEAQRLLYRDVMLENLA LLSSLGCCHGAEDEEAPLEPGVSVGVSQVMAPKPCLSTQNTQPCE TCSSLLKDILRL
64	ZNF273	MLDNYRNLVFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPCNMKRHAMVAKPPVV CSHFAQDLWPKQGLKDS
65	ZNF354A	MAAGQREARPQVSLTFEDVAVLFTRDEWRKLAPSQRNLYRDVMLE NYRNLVSLGLPFTKPKVISLLQQGEDPWEVEKDGSGVSSLGSKSS HKTTKSTQTQDSSFQ
66	ZFP82	MALRSVMFSDVSIDFSPEEWEYLDLEQKDLYRDVMLENYSNLVSL GCFISKPDVISSLEQGKEPWKVVRKGRRQYPDLETKYETKKLSLE NDIYEIN
67	ZNF224	MTTFKEAMTFKDVAVVFTEEELGLLDLAQRKLYRDVMLENFRNLL SVGHQAFHRDTFHFLREEKIWMMKTAIQREGNSGDKIQTEMETVS EAGTHQEW
68	ZNF33A	MFQVEQKSQESVSFKDVTVGFTQEEWQHLDPSQRALYRDVMLENY SNLVSVGYCVHKPEVIFRLQQGEEPWKQEEEFPSQSFPEVWTADH LKERSQENQSKHL
69	ZNF45	MTKSKEAVTFKDVAVVFSEEELQLLDLAQRKLYRDVMLENFRNVV SVGHQSTPDGLPQLEREEKLWMMKMATQRDNSSGAKNLKEMETLQ EVGLRYLP
70	ZNF175	MSQKPQVLGPEKQDGSCEASVSFEDVTVDFSREEWQQLDPAQRCL YRDVMLELYSHLFAVGYHIPNPEVIFRMLKEKEPRVEEAEVSHQR CQEREFGLEIPQKEISKKASFQ

[0508]

SEQ	설명	서열
71	ZNF595	MELVTFRDVAIEFSPEEWKCLDPAQQNLYRDVMLENYRNLVSLGF VISNPDLVTCLEQIKEPCNLKIHETAAKPPAICSPFSQDLSPVQG IEDSF
72	ZNF184	MSTLLQGGHNLLSSASFQESVTFKDVIVDFTQEEWKQLDPGQRDL FRDVTLENYTHLVSIGLQVSKPDVISQLEQGTEPWIMEPSIPVGT CADWETRLENSVSAPEPDISEE
73	ZNF419	MDPAQVPVAADLLTDHEEGYVTFEDVAVYFSQEEWRLLDDAQRLL YRNVMLENFTLLASLGLASSKTHEITQLESWEEPFMPAWEVVTSA IPRGCWHGAEAEEAPEQIASVG
74	ZFP28-1	MKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNL YRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWTVKRKMTRAW CPDLKAVWKIKELPLKKDFCEG
75	ZFP28-2	MSLLGEHWDYDALFETQPGLVTIKNLAVDFRQQLHPAQKNFCKNG IWENNSDLGSAGHCVAKPDLVSLLEQEKEPWMVKRELTGSLFSGQ RSVHETQELFPKQDSYAE
76	ZNF18	MLALAASQPARLEERLIRDRDLGASLLPAAPQEQWRQLDSTQKEQ YWDLILETYGKMVSGAGISHPKSDLTNSIEFGEELAGIYLHVNEK IPRPTCIGDRQENDKENLNLENH
77	ZNF213	MEGRPGETTDTCFVSGVHGPVALGDIPFYFSREEWGTLDPAQRDL FWDIKRENSRNTTLGFGLKGQSEKSLLQEMVPVVPGQTGSDVTVS WSPEEAEAWESENRPRAALGPVVGARRGRPPTRRRQFRDLA
78	ZNF394	MVAVVRALQRALDGTSSQGMVTFEDTAVSLTWEEWERLDPARRDF CRESAQKDSGSTVPPSLESRVENKELIPMQQILEEAEPQGQLQEA FQGKRPLFSKCGSTHEDRVEKQSGDP
79	ZFP1	MNKSQGSVSFTDVTVDFTQEEWEQLDPSQRILYMDVMLENYSNLL SVEVWKADDQMERDHRNPDEQARQFLILKNQTPIEERGDLFGKAL NLNTDFVSLRQVPYKYDLYEKTL
80	ZFP14	MAHGSVTFRDVAIDFSQEEWEFLDPAQRDLYRDVMWENYSNFISL GPSISKPDVITLLDEERKEPGMVVREGTRRYCPDLESRYRTNTLS PEKDIYEIYSFQWDIMER
81	ZNF416	MAAAVLRDSTSVPVTAEAKLMGFTQGCVTFEDVAIYFSQEEWGLL DEAQRLLYRDVMLENFALITALVCWHGMEDEETPEQSVSVEGVPQ VRTPEASPSTQKIQSCDMCVPFLTDILHLTDLPGQELYLTGACAV FHQDQK
82	ZNF557	MLPPTAASQREGHTEGGELVNELLKSWLKGLVTFEDVAVEFTQEE WALLDPAQRTLYRDVMLENCRNLASLGNQVDKPRLISQLEQEDKV MTEERGILSGTCPDVENPFKAKGLTPKLHVFRKEQSRNMKMER
83	ZNF566	MAQESVMFSDVSVDFSQEEWECLNDDQRDLYRDVMLENYSNLVSM GHSISKPNVISYLEQGKEPWLADRELTRGQWPVLESRCETKKLFL KKEIYEIESTQWEIMEK
84	ZNF729	MPGAPGSLEMGPLTFRDVTIEFSLEEWQCLDTVQQNLYRDVMLEN YRNLVFLGMAVFKPDLITCLKQGKEPWNMKRHEMVTKPPVMRSHF TQDLWPDQSTKDSFQEVILRTYAR
85	ZIM2	MAGSQFPDFKHLGTFLVFEELVTFEDVLVDFSPEELSSLSAAQRN LYREVMLENYRNLVSLGHQFSKPDIISRLEEEESYAMETDSRHTV ICQGE
86	ZNF254	MPGPPRSLEMGLLTFRDVAIEFSLEEWQHLDIAQQNLYRNVMLEN YRNLAFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPWNMKRHE
87	ZNF764	MAPPLAPLPPRDPNGAGPEWREPGAVSFADVAVYFCREEWGCLRP AQRALYRDVMRETYGHLSALGIGGNKPALISWVEEEAELWGPAAQ DPE
88	ZNF785	MGPPLAPRPAHVPGEAGPRRTRESRPGAVSFADVAVYFSPEEWEC LRPAQRALYRDVMRETFGHLGALGFSVPKPAFISWVEGEVEAWSP EAQDPDGESS

[0509]

SEQ	설명	서열
89	ZNF10 (KOX1)	MDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLE NYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETA FEIKSSVSSRSIFKDKQSCDIKMEGMARNDLWYLSLEEVWKCRDQ LDKYQENPERHLRQVAFTQKKVLTQERVSESGKYGGNCLLPAQLV LREYFHKRDSHTKSLKHDLVLNGHQDSCASNSNECGQTFCQNIHL IQFARTHTGDKSYKCPDNDNSLTHGSSLGISKGIHREKPYECKEC GKFFSWRSNLTRHQLIHTGEKPYECKECGKSFSRSSHLIGHQKTH TGEEPYECKECGKSFSWFSHLVTHQRTHTGDKLYTCNQCGKSFVH SSRLIRHQRTHTGEKPYECPECGKSFRQSTHLILHQRTHVRVRPY ECNECGKSYSQRSHLVVHHRIHTGLKPFECKDCGKCFSRSSHLYS HQRTHTGEKPYECHDCGKSFSQSSALIVHQRIHTGEKPYECCQCG KAFIRKNDLIKHQRIHVGEETYKCNQCGIIFSQNSPFIVHQIAHT GEQFLTCNQCGTALVNTSNLIGYQTNHIRENAY
90	CBX5 (크로모쉐도우 도메인)	MGKKTKRTADSSSSEDEEEYVVEKVLDRRVVKGQVEYLLKWKGFS EEHNTWEPEKNLDCPELISEFMKKYKKMKEGENNKPREKSESNKR KSNFSNSADDIKSKKKREQSNDIARGFERGLEPEKIIGATDSCGD LMFLMKWKDTDEADLVLAKEANVKCPQIVIAFYEERLTWHAYPED AENKEKETAKS
91	RYBP (PRC1 의 YAF2_RYBP 구성 요소)	MTMGDKKSPTRPKRQAKPAADEGFWDCSVCTFRNSAEAFKCSICD VRKGTSTRKPRINSQLVAQQVAQQYATPPPPKKEKKEKVEKQDKE KPEKDKEISPSVTKKNTNKKTKPKSDILKDPPSEANSIQSANATT KTSETNHTSRPRLKNVDRSTAQQLAVTVGNVTVIITDFKEKTRSS STSSSTVTSSAGSEQQNQSSSGSESTDKGSSRSSTPKGDMSAVND ESF
92	YAF2 (PRC1 의 YAF2_RYBP 구성 요소)	MGDKKSPTRPKRQPKPSSDEGYWDCSVCTFRNSAEAFKCMMCDVR KGTSTRKPRPVSQLVAQQVTQQFVPPTQSKKEKKDKVEKEKSEKE TTSKKNSHKKTRPRLKNVDRSSAQHLEVTVGDLTVIITDFKEKTK SPPASSAASADQHSQSGSSSDNTERGMSRSSSPRGEASSLNGESH
93	MGA (PRC1.6 의 구성 요소)	MEEKQQIILANQDGGTVAGAAPTFFVILKQPGNGKTDQGILVTNQ DACALASSVSSPVKSKGKICLPADCTVGGITVTLDNNSMWNEFYH RSTEMILTKQGRRMFPYCRYWITGLDSNLKYILVMDISPVDNHRY KWNGRWWEPSGKAEPHVLGRVFIHPESPSTGHYWMHQPVSFYKLK LTNNTLDQEGHIILHSMHRYLPRLHLVPAEKAVEVIQLNGPGVHT FTFPQTEFFAVTAYQNIQITQLKIDYNPFAKGFRDDGLNNKPQRD GKQKNSSDQEGNNISSSSGHRVRLTEGQGSEIQPGDLDPLSRGHE TSGKGLEKTSLNIKRDFLGFMDTDSALSEVPQLKQEISECLIASS FEDDSRVASPLDQNGSFNVVIKEEPLDDYDYELGECPEGVTVKQE ETDEETDVYSNSDDDPILEKQLKRHNKVDNPEADHLSSKWLPSSP SGVAKAKMFKLDTGKMPVVYLEPCAVTRSTVKISELPDNMLSTSR KDKSSMLAELEYLPTYIENSNETAFCLGKESENGLRKHSPDLRVV QKYPLLKEPQWKYPDISDSISTERILDDSKDSVGDSLSGKEDLGR KRTTMLKIATAAKVVNANQNASPNVPGKRGRPRKLKLCKAGRPPK NTGKSLISTKNTPVSPGSTFPDVKPDLEDVDGVLFVSFESKEALD IHAVDGTTEESSSLQASTTNDSGYRARISQLEKELIEDLKTLRHK QVIHPGLQEVGLKLNSVDPTMSIDLKYLGVQLPLAPATSFPFWNL TGTNPASPDAGFPFVSRTGKTNDFTKIKGWRGKFHSASASRNEGG NSESSLKNRSAFCSDKLDEYLENEGKLMETSMGFSSNAPTSPVVY QLPTKSTSYVRTLDSVLKKQSTISPSTSYSLKPHSVPPVSRKAKS QNRQATFSGRTKSSYKSILPYPVSPKQKYSHVILGDKVTKNSSGI ISENQANNFVVPTLDENIFPKQISLRQAQQQQQQQQGSRPPGLSK SQVKLMDLEDCALWEGKPRTYITEERADVSLTTLLTAQASLKTKP IHTIIRKRAPPCNNDFCRLGCVCSSLALEKRQPAHCRRPDCMFGC TCLKRKVVLVKGGSKTKHFQRKAAHRDPVFYDTLGEEAREEEEGI REEEEQLKEKKKRKKLEYTICETEPEQPVRHYPLWVKVEGEVDPE PVYIPTPSVIEPMKPLLLPQPEVLSPTVKGKLLTGIKSPRSYTPK

[0510]

[0511]

SEQ	설명	서열
		PNPVIREEDKDPVYLYFESMMTCARVRVYERKKEDQRQPSSSSSP SPSFQQQTSCHSSPENHNNAKEPDSEQQPLKQLTCDLEDDSDKLQ EKSWKSSCNEGESSSTSYMHQRSPGGPTKLIEIISDCNWEEDRNK ILSILSQHINSNMPQSLKVGSFIIELASQRKSRGEKNPPVYSSRV KISMPSCQDQDDMAEKSGSETPDGPLSPGKMEDISPVQTDALDSV RERLHGGKGLPFYAGLSPAGKLVAYKRKPSSSTSGLIQVASNAKV AASRKPRTLLPSTSNSKMASSSGTATNRPGKNLKAFVPAKRPIAA RPSPGGVFTQFVMSKVGALQQKIPGVSTPQTLAGTQKFSIRPSPV MVVTPVVSSEPVQVCSPVTAAVTTTTPQVFLENTTAVTPMTAISD VETKETTYSSGATTTGVVEVSETNTSTSVTSTQSTATVNLTKTTG ITTPVASVAFPKSLVASPSTITLPVASTASTSLVVVTAAASSSMV TTPTSSLGSVPIILSGINGSPPVSQRPENAAQIPVATPQVSPNTV KRAGPRLLLIPVQQGSPTLRPVSNTQLQGHRMVLQPVRSPSGMNL FRHPNGQIVQLLPLHQLRGSNTQPNLQPVMFRNPGSVMGIRLPAP SKPSETPPSSTSSSAFSVMNPVIQAVGSSSAVNVITQAPSLLSSG ASFVSQAGTLTLRISPPEPQSFASKTGSETKITYSSGGQPVGTAS LIPLQSGSFALLQLPGQKPVPSSILQHVASLQMKRESQNPDQKDE TNSIKREQETKKVLQSEGEAVDPEANVIKQNSGAATSEETLNDSL EDRGDHLDEECLPEEGCATVKPSEHSCITGSHTDQDYKDVNEEYG ARNRKSSKEKVAVLEVRTISEKASNKTVQNLSKVQHQKLGDVKVE QQKGFDNPEENSSEFPVTFKEESKFELSGSKVMEQQSNLQPEAKE KECGDSLEKDRERWRKHLKGPLTRKCVGASQECKKEADEQLIKET KTCQENSDVFQQEQGISDLLGKSGITEDARVLKTECDSWSRISNP SAFSIVPRRAAKSSRGNGHFQGHLLLPGEQIQPKQEKKGGRSSAD FTVLDLEEDDEDDNEKTDDSIDEIVDVVSDYQSEEVDDVEKNNCV EYIEDDEEHVDIETVEELSEEINVAHLKTTAAHTQSFKQPSCTHI SADEKAAERSRKAPPIPLKLKPDYWSDKLQKEAEAFAYYRRTHTA NERRRRGEMRDLFEKLKITLGLLHSSKVSKSLILTRAFSEIQGLT DQADKLIGQKNLLTRKRNILIRKVSSLSGKTEEVVLKKLEYIYAK QQALEAQKRKKKMGSDEFDISPRISKQQEGSSASSVDLGQMFINN RRGKPLILSRKKDQATENTSPLNTPHTSANLVMTPQGQLLTLKGP LFSGPVVAVSPDLLESDLKPQVAGSAVALPENDDLFMMPRIVNVT SLATEGGLVDMGGSKYPHEVPDSKPSDHLKDTVRNEDNSLEDKGR ISSRGNRDGRVTLGPTQVFLANKDSGYPQIVDVSNMQKAQEFLPK KISGDMRGIQYKWKESESRGERVKSKDSSFHKLKMKDLKDSSIEM ELRKVTSAIEEAALDSSELLTNMEDEDDTDETLTSLLNEIAFLNQ QLNDDSVGLAELPSSMDTEFPGDARRAFISKVPPGSRATFQVEHL GTGLKELPDVQGESDSISPLLLHLEDDDFSENEKQLAEPASEPDV LKIVIDSEIKDSLLSNKKAIDGGKNTSGLPAEPESVSSPPTLHMK TGLENSNSTDTLWRPMPKLAPLGLKVANPSSDADGQSLKVMPCLA PIAAKVGSVGHKMNLTGNDQEGRESKVMPTLAPVVAKLGNSGASP SSAGK
94	CBX1 (크로모쉐도우)	MGKKQNKKKVEEVLEEEEEEYVVEKVLDRRVVKGKVEYLLKWKGF SDEDNTWEPEENLDCPDLIAEFLQSQKTAHETDKSEGGKRKADSD SEDKGEESKPKKKKEESEKPRGFARGLEPERIIGATDSSGELMFL MKWKNSDEADLVPAKEANVKCPQVVISFYEERLTWHSYPSEDDDK KDDKN
95	SCMH1 (SAM_1/SPM)	MLVCYSVLACEILWDLPCSIMGSPLGHFTWDKYLKETCSVPAPVH CFKQSYTPPSNEFKISMKLEAQDPRNTTSTCIATVVGLTGARLRL RLDGSDNKNDFWRLVDSAEIQPIGNCEKNGGMLQPPLGFRLNASS WPMFLLKTLNGAEMAPIRIFHKEPPSPSHNFFKMGMKLEAVDRKN PHFICPATIGEVRGSEVLVTFDGWRGAFDYWCRFDSRDIFPVGWC SLTGDNLQPPGTKVVIPKNPYPASDVNTEKPSIHSSTKTVLEHQP GQRGRKPGKKRGRTPKTLISHPISAPSKTAEPLKFPKKRGPKPGS KRKPRTLLNPPPASPTTSTPEPDTSTVPQDAATIPSSAMQAPTVC

SEQ	설명	서열
		IYLNKNGSTGPHLDKKKVQQLPDHFGPARASVVLQQAVQACIDCA YHQKTVFSFLKQGHGGEVISAVFDREQHTLNLPAVNSITYVLRFL EKLCHNLRSDNLFGNQPFTQTHLSLTAIEYSHSHDRYLPGETFVL GNSLARSLEPHSDSMDSASNPTNLVSTSQRHRPLLSSCGLPPSTA SAVRRLCSRGVLKGSNERRDMESFWKLNRSPGSDRYLESRDASRL SGRDPSSWTVEDVMQFVREADPQLGPHADLFRKHEIDGKALLLLR SDMMMKYMGLKLGPALKLSYHIDRLKQGKF
96	MPP8 (크로모도메인)	MEQVAEGARVTAVPVSAADSTEELAEVEEGVGVVGEDNDAAARGA EAFGDSEEDGEDVFEVEKILDMKTEGGKVLYKVRWKGYTSDDDTW EPEIHLEDCKEVLLEFRKKIAENKAKAVRKDIQRLSLNNDIFEAN SDSDQQSETKEDTSPKKKKKKLRQREEKSPDDLKKKKAKAGKLKD KSKPDLESSLESLVFDLRTKKRISEAKEELKESKKPKKDEVKETK ELKKVKKGEIRDLKTKTREDPKENRKTKKEKFVESQVESESSVLN DSPFFEDDSEGLHSDSREEKQNTKSARERAGQDMGLEHGFEKPLD SAMSAEEDTDVRGRRKKKTPRKAEDTRENRKLENKNAFLEKKTVP KKQRNQDRSKSAAELEKLMPVSAQTPKGRRLSGEERGLWSTDSAE EDKETKRNESKEKYQKRHDSDKEEKGRKEPKGLKTLKEIRNAFDL FKLTPEEKNDVSENNRKREEIPLDFKTIDDHKTKENKQSLKERRN TRDETDTWAYIAAEGDQEVLDSVCQADENSDGRQQILSLGMDLQL EWMKLEDFQKHLDGKDENFAATDAIPSNVLRDAVKNGDYITVKVA LNSNEEYNLDQEDSSGMTLVMLAAAGGQDDLLRLLITKGAKVNGR QKNGTTALIHAAEKNFLTTVAILLEAGAFVNVQQSNGETALMKAC KRGNSDIVRLVIECGADCNILSKHQNSALHFAKQSNNVLVYDLLK NHLETLSRVAEETIKDYFEARLALLEPVFPIACHRLCEGPDFSTD FNYKPPQNIPEGSGILLFIFHANFLGKEVIARLCGPCSVQAVVLN DKFQLPVFLDSHFVYSFSPVAGPNKLFIRLTEAPSAKVKLLIGAY RVQLQ
97	SUMO3 (Rad60-SLD)	MSEEKPKEGVKTENDHINLKVAGQDGSVVQFKIKRHTPLSKLMKA YCERQGLSMRQIRFRFDGQPINETDTPAQLEMEDEDTIDVFQQQT GGVPESSLAGHSF
98	HERC2 (Cyt-b5)	MPSESFCLAAQARLDSKWLKTDIQLAFTRDGLCGLWNEMVKDGEI VYTGTESTQNGELPPRKDDSVEPSGTKKEDLNDKEKKDEEETPAP IYRAKSILDSWVWGKQPDVNELKECLSVLVKEQQALAVQSATTTL SALRLKQRLVILERYFIALNRTVFQENVKVKWKSSGISLPPVDKK SSRPAGKGVEGLARVGSRAALSFAFAFLRRAWRSGEDADLCSELL QESLDALRALPEASLFDESTVSSVWLEVVERATRFLRSVVTGDVH GTPATKGPGSIPLQDQHLALAILLELAVQRGTLSQMLSAILLLLQ LWDSGAQETDNERSAQGTSAPLLPLLQRFQSIICRKDAPHSEGDM HLLSGPLSPNESFLRYLTLPQDNELAIDLRQTAVVVMAHLDRLAT PCMPPLCSSPTSHKGSLQEVIGWGLIGWKYYANVIGPIQCEGLAN LGVTQIACAEKRFLILSRNGRVYTQAYNSDTLAPQLVQGLASRNI VKIAAHSDGHHYLALAATGEVYSWGCGDGGRLGHGDTVPLEEPKV ISAFSGKQAGKHVVHIACGSTYSAAITAEGELYTWGRGNYGRLGH GSSEDEAIPMLVAGLKGLKVIDVACGSGDAQTLAVTENGQVWSWG DGDYGKLGRGGSDGCKTPKLIEKLQDLDVVKVRCGSQFSIALTKD GQVYSWGKGDNQRLGHGTEEHVRYPKLLEGLQGKKVIDVAAGSTH CLALTEDSEVHSWGSNDQCQHFDTLRVTKPEPAALPGLDTKHIVG IACGPAQSFAWSSCSEWSIGLRVPFVVDICSMTFEQLDLLLRQVS EGMDGSADWPPPQEKECVAVATLNLLRLQLHAAISHQVDPEFLGL GLGSILLNSLKQTVVTLASSAGVLSTVQSAAQAVLQSGWSVLLPT AEERARALSALLPCAVSGNEVNISPGRRFMIDLLVGSLMADGGLE SALHAAITAEIQDIEAKKEAQKEKEIDEQEANASTFHRSRTPLDK DLINTGICESSGKQCLPLVQLIQQLLRNIASQTVARLKDVARRIS SCLDFEQHSRERSASLDLLLRFQRLLISKLYPGESIGQTSDISSP ELMGVGSLLKKYTALLCTHIGDILPVAASIASTSWRHFAEVAYIV

[0512]

[0513]

SEQ	설명	서열
		EGDFTGVLLPELVVSIVLLLSKNAGLMQEAGAVPLLGGLLEHLDR FNHLAPGKERDDHEELAWPGIMESFFTGQNCRNNEEVTLIRKADL ENHNKDGGFWTVIDGKVYDIKDFQTQSLTGNSILAQFAGEDPVVA LEAALQFEDTRESMHAFCVGQYLEPDQEIVTIPDLGSLSSPLIDT ERNLGLLLGLHASYLAMSTPLSPVEIECAKWLQSSIFSGGLQTSQ IHYSYNEEKDEDHCSSPGGTPASKSRLCSHRRALGDHSQAFLQAI ADNNIQDHNVKDFLCQIERYCRQCHLTTPIMFPPEHPVEEVGRLL LCCLLKHEDLGHVALSLVHAGALGIEQVKHRTLPKSVVDVCRVVY QAKCSLIKTHQEQGRSYKEVCAPVIERLRFLFNELRPAVCNDLSI MSKFKLLSSLPRWRRIAQKIIRERRKKRVPKKPESTDDEEKIGNE ESDLEEACILPHSPINVDKRPIAIKSPKDKWQPLLSTVTGVHKYK WLKQNVQGLYPQSPLLSTIAEFALKEEPVDVEKMRKCLLKQLERA EVRLEGIDTILKLASKNFLLPSVQYAMFCGWQRLIPEGIDIGEPL TDCLKDVDLIPPFNRMLLEVTFGKLYAWAVQNIRNVLMDASAKFK ELGIQPVPLQTITNENPSGPSLGTIPQARFLLVMLSMLTLQHGAN NLDLLLNSGMLALTQTALRLIGPSCDNVEEDMNASAQGASATVLE ETRKETAPVQLPVSGPELAAMMKIGTRVMRGVDWKWGDQDGPPPG LGRVIGELGEDGWIRVQWDTGSTNSYRMGKEGKYDLKLAELPAAA QPSAEDSDTEDDSEAEQTERNIHPTAMMFTSTINLLQTLCLSAGV HAEIMQSEATKTLCGLLRMLVESGTTDKTSSPNRLVYREQHRSWC TLGFVRSIALTPQVCGALSSPQWITLLMKVVEGHAPFTATSLQRQ ILAVHLLQAVLPSWDKTERARDMKCLVEKLFDFLGSLLTTCSSDV PLLRESTLRRRRVRPQASLTATHSSTLAEEVVALLRTLHSLTQWN GLINKYINSQLRSITHSFVGRPSEGAQLEDYFPDSENPEVGGLMA VLAVIGGIDGRLRLGGQVMHDEFGEGTVTRITPKGKITVQFSDMR TCRVCPLNQLKPLPAVAFNVNNLPFTEPMLSVWAQLVNLAGSKLE KHKIKKSTKQAFAGQVDLDLLRCQQLKLYILKAGRALLSHQDKLR QILSQPAVQETGTVHTDDGAVVSPDLGDMSPEGPQPPMILLQQLL ASATQPSPVKAIFDKQELEAAALAVCQCLAVESTHPSSPGFEDCS SSEATTPVAVQHIRPARVKRRKQSPVPALPIVVQLMEMGFSRRNI EFALKSLTGASGNASSLPGVEALVGWLLDHSDIQVTELSDADTVS DEYSDEEVVEDVDDAAYSMSTGAVVTESQTYKKRADFLSNDDYAV YVRENIQVGMMVRCCRAYEEVCEGDVGKVIKLDRDGLHDLNVQCD WQQKGGTYWVRYIHVELIGYPPPSSSSHIKIGDKVRVKASVTTPK YKWGSVTHQSVGVVKAFSANGKDIIVDFPQQSHWTGLLSEMELVP SIHPGVTCDGCQMFPINGSRFKCRNCDDFDFCETCFKTKKHNTRH TFGRINEPGQSAVFCGRSGKQLKRCHSSQPGMLLDSWSRMVKSLN VSSSVNQASRLIDGSEPCWQSSGSQGKHWIRLEIFPDVLVHRLKM IVDPADSSYMPSLVVVSGGNSLNNLIELKTININPSDTTVPLLND CTEYHRYIEIAIKQCRSSGIDCKIHGLILLGRIRAEEEDLAAVPF LASDNEEEEDEKGNSGSLIRKKAAGLESAATIRTKVFVWGLNDKD QLGGLKGSKIKVPSFSETLSALNVVQVAGGSKSLFAVTVEGKVYA CGEATNGRLGLGISSGTVPIPRQITALSSYVVKKVAVHSGGRHAT ALTVDGKVFSWGEGDDGKLGHFSRMNCDKPRLIEALKTKRIRDIA CGSSHSAALTSSGELYTWGLGEYGRLGHGDNTTQLKPKMVKVLLG HRVIQVACGSRDAQTLALTDEGLVFSWGDGDFGKLGRGGSEGCNI PQNIERLNGQGVCQIECGAQFSLALTKSGVVWTWGKGDYFRLGHG SDVHVRKPQVVEGLRGKKIVHVAVGALHCLAVTDSGQVYAWGDND HGQQGNGTTTVNRKPTLVQGLEGQKITRVACGSSHSVAWTTVDVA TPSVHEPVLFQTARDPLGASYLGVPSDADSSAASNKISGASNSKP NRPSLAKILLSLDGNLAKQQALSHILTALQIMYARDAVVGALMPA AMIAPVECPSFSSAAPSDASAMASPMNGEECMLAVDIEDRLSPNP WQEKREIVSSEDAVTPSAVTPSAPSASARPFIPVTDDLGAASIIA ETMTKTKEDVESQNKAAGPEPQALDEFTSLLIADDTRVVVDLLKL SVCSRAGDRGRDVLSAVLSGMGTAYPQVADMLLELCVTELEDVAT

[0514]

SEQ	설명	서열
		DSQSGRLSSQPVVVESSHPYTDDTSTSGTVKIPGAEGLRVEFDRQ CSTERRHDPLTVMDGVNRIVSVRSGREWSDWSSELRIPGDELKWK FISDGSVNGWGWRFTVYPIMPAAGPKELLSDRCVLSCPSMDLVTC LLDFRLNLASNRSIVPRLAASLAACAQLSALAASHRMWALQRLRK LLTTEFGQSININRLLGENDGETRALSFTGSALAALVKGLPEALQ RQFEYEDPIVRGGKQLLHSPFFKVLVALACDLELDTLPCCAETHK WAWFRRYCMASRVAVALDKRTPLPRLFLDEVAKKIRELMADSENM DVLHESHDIFKREQDEQLVQWMNRRPDDWTLSAGGSGTIYGWGHN HRGQLGGIEGAKVKVPTPCEALATLRPVQLIGGEQTLFAVTADGK LYATGYGAGGRLGIGGTESVSTPTLLESIQHVFIKKVAVNSGGKH CLALSSEGEVYSWGEAEDGKLGHGNRSPCDRPRVIESLRGIEVVD VAAGGAHSACVTAAGDLYTWGKGRYGRLGHSDSEDQLKPKLVEAL QGHRVVDIACGSGDAQTLCLTDDDTVWSWGDGDYGKLGRGGSDGC KVPMKIDSLTGLGVVKVECGSQFSVALTKSGAVYTWGKGDYHRLG HGSDDHVRRPRQVQGLQGKKVIAIATGSLHCVCCTEDGEVYTWGD NDEGQLGDGTTNAIQRPRLVAALQGKKVNRVACGSAHTLAWSTSK PASAGKLPAQVPMEYNHLQEIPIIALRNRLLLLHHLSELFCPCIP MFDLEGSLDETGLGPSVGFDTLRGILISQGKEAAFRKVVQATMVR DRQHGPVVELNRIQVKRSRSKGGLAGPDGTKSVFGQMCAKMSSFG PDSLLLPHRVWKVKFVGESVDDCGGGYSESIAEICEELQNGLTPL LIVTPNGRDESGANRDCYLLSPAARAPVHSSMFRFLGVLLGIAIR TGSPLSLNLAEPVWKQLAGMSLTIADLSEVDKDFIPGLMYIRDNE ATSEEFEAMSLPFTVPSASGQDIQLSSKHTHITLDNRAEYVRLAI NYRLHEFDEQVAAVREGMARVVPVPLLSLFTGYELETMVCGSPDI PLHLLKSVATYKGIEPSASLIQWFWEVMESFSNTERSLFLRFVWG RTRLPRTIADFRGRDFVIQVLDKYNPPDHFLPESYTCFFLLKLPR YSCKQVLEEKLKYAIHFCKSIDTDDYARIALTGEPAADDSSDDSD NEDVDSFASDSTQDYLTGH
99	BIN1 (SH3_9)	MAEMGSKGVTAGKIASNVQKKLTRAQEKVLQKLGKADETKDEQFE QCVQNFNKQLTEGTRLQKDLRTYLASVKAMHEASKKLNECLQEVY EPDWPGRDEANKIAENNDLLWMDYHQKLVDQALLTMDTYLGQFPD IKSRIAKRGRKLVDYDSARHHYESLQTAKKKDEAKIAKPVSLLEK AAPQWCQGKLQAHLVAQTNLLRNQAEEELIKAQKVFEEMNVDLQE ELPSLWNSRVGFYVNTFQSIAGLEENFHKEMSKLNQNLNDVLVGL EKQHGSNTFTVKAQPSDNAPAKGNKSPSPPDGSPAATPEIRVNHE PEPAGGATPGATLPKSPSQLRKGPPVPPPPKHTPSKEVKQEQILS LFEDTFVPEISVTTPSQFEAPGPFSEQASLLDLDFDPLPPVTSPV KAPTPSGQSIPWDLWEPTESPAGSLPSGEPSAAEGTFAVSWPSQT AEPGPAQPAEASEVAGGTQPAAGAQEPGETAASEAASSSLPAVVV ETFPATVNGTVEGGSGAGRLDLPPGFMFKVQAQHDYTATDTDELQ LKAGDVVLVIPFQNPEEQDEGWLMGVKESDWNQHKELEKCRGVFP ENFTERVP
100	PCGF2 (RING 핑거 단백질 도메인)	MHRTTRIKITELNPHLMCALCGGYFIDATTIVECLHSFCKTCIVR YLETNKYCPMCDVQVHKTRPLLSIRSDKTLQDIVYKLVPGLFKDE MKRRRDFYAAYPLTEVPNGSNEDRGEVLEQEKGALSDDEIVSLSI EFYEGARDRDEKKGPLENGDGDKEKTGVRFLRCPAAMTVMHLAKF LRNKMDVPSKYKVEVLYEDEPLKEYYTLMDIAYIYPWRRNGPLPL KYRVQPACKRLTLATVPTPSEGTNTSGASECESVSDKAPSPATLP ATSSSLPSPATPSHGSPSSHGPPATHPTSPTPPSTASGATTAANG GSLNCLQTPSSTSRGRKMTVNGAPVPPLT
101	TOX (HMG 박스)	MDVRFYPPPAQPAAAPDAPCLGPSPCLDPYYCNKFDGENMYMSMT EPSQDYVPASQSYPGPSLESEDFNIPPITPPSLPDHSLVHLNEVE SGYHSLCHPMNHNGLLPFHPQNMDLPEITVSNMLGQDGTLLSNSI SVMPDIRNPEGTQYSSHPQMAAMRPRGQPADIRQQPGMMPHGQLT TINQSQLSAQLGLNMGGSNVPHNSPSPPGSKSATPSPSSSVHEDE

[0515]

SEQ	설명	서열
		GDDTSKINGGEKRPASDMGKKPKTPKKKKKKDPNEPQKPVSAYAL FFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWDGLGEEQKQVYKKKTE AAKKEYLKQLAAYRASLVSKSYSEPVDVKTSQPPQLINSKPSVFH GPSQAHSALYLSSHYHQQPGMNPHLTAMHPSLPRNIAPKPNNQMP VTVSIANMAVSPPPPLQISPPLHQHLNMQQHQPLTMQQPLGNQLP MQVQSALHSPTMQQGFTLQPDYQTIINPTSTAAQVVTQAMEYVRS GCRNPPPQPVDWNNDYCSSGGMQRDKALYLT
102	FOXA1 (HNF3A C-말단 도메인)	MLGTVKMEGHETSDWNSYYADTQEAYSSVPVSNMNSGLGSMNSMN TYMTMNTMTTSGNMTPASFNMSYANPGLGAGLSPGAVAGMPGGSA GAMNSMTAAGVTAMGTALSPSGMGAMGAQQAASMNGLGPYAAAMN PCMSPMAYAPSNLGRSRAGGGGDAKTFKRSYPHAKPPYSYISLIT MAIQQAPSKMLTLSEIYQWIMDLFPYYRQNQQRWQNSIRHSLSFN DCFVKVARSPDKPGKGSYWTLHPDSGNMFENGCYLRRQKRFKCEK QPGAGGGGGSGSGGSGAKGGPESRKDPSGASNPSADSPLHRGVHG KTGQLEGAPAPGPAASPQTLDHSGATATGGASELKTPASSTAPPI SSGPGALASVPASHPAHGLAPHESQLHLKGDPHYSFNHPFSINNL MSSSEQQHKLDFKAYEQALQYSPYGSTLPASLPLGSASVTTRSPI EPSALEPAYYQGVYSRPVLNTS
103	FOXA2 (HNF3B C-말단 도메인)	MLGAVKMEGHEPSDWSSYYAEPEGYSSVSNMNAGLGMNGMNTYMS MSAAAMGSGSGNMSAGSMNMSSYVGAGMSPSLAGMSPGAGAMAGM GGSAGAAGVAGMGPHLSPSLSPLGGQAAGAMGGLAPYANMNSMSP MYGQAGLSRARDPKTYRRSYTHAKPPYSYISLITMAIQQSPNKML TLSEIYQWIMDLFPFYRQNQQRWQNSIRHSLSFNDCFLKVPRSPD KPGKGSFWTLHPDSGNMFENGCYLRRQKRFKCEKQLALKEAAGAA GSGKKAAAGAQASQAQLGEAAGPASETPAGTESPHSSASPCQEHK RGGLGELKGTPAAALSPPEPAPSPGQQQQAAAHLLGPPHHPGLPP EAHLKPEHHYAFNHPFSINNLMSSEQQHHHSHHHHQPHKMDLKAY EQVMHYPGYGSPMPGSLAMGPVTNKTGLDASPLAADTSYYQGVYS RPIMNSS
104	IRF2BP1 (IRF-2BP1_2 N-말단 도메인)	MASVQASRRQWCYLCDLPKMPWAMVWDFSEAVCRGCVNFEGADRI ELLIDAARQLKRSHVLPEGRSPGPPALKHPATKDLAAAAAQGPQL PPPQAQPQPSGTGGGVSGQDRYDRATSSGRLPLPSPALEYTLGSR LANGLGREEAVAEGARRALLGSMPGLMPPGLLAAAVSGLGSRGLT LAPGLSPARPLFGSDFEKEKQQRNADCLAELNEAMRGRAEEWHGR PKAVREQLLALSACAPFNVRFKKDHGLVGRVFAFDATARPPGYEF ELKLFTEYPCGSGNVYAGVLAVARQMFHDALREPGKALASSGFKY LEYERRHGSGEWRQLGELLTDGVRSFREPAPAEALPQQYPEPAPA ALCGPPPRAPSRNLAPTPRRRKASPEPEGEAAGKMTTEEQQQRHW VAPGGPYSAETPGVPSPIAALKNVAEALGHSPKDPGGGGGPVRAG GASPAASSTAQPPTQHRLVARNGEAEVSPTAGAEAVSGGGSGTGA TPGAPLCCTLCRERLEDTHFVQCPSVPGHKFCFPCSREFIKAQGP AGEVYCPSGDKCPLVGSSVPWAFMQGEIATILAGDIKVKKERDP
105	IRF2BP2 (IRF-2BP1_2 N-말단 도메인)	MAAAVAVAAASRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFTEPVCRGCVNYEG ADRVEFVIETARQLKRAHGCFPEGRSPPGAAASAAAKPPPLSAKD ILLQQQQQLGHGGPEAAPRAPQALERYPLAAAAERPPRLGSDFGS SRPAASLAQPPTPQPPPVNGILVPNGFSKLEEPPELNRQSPNPRR GHAVPPTLVPLMNGSATPLPTALGLGGRAAASLAAVSGTAAASLG SAQPTDLGAHKRPASVSSSAAVEHEQREAAAKEKQPPPPAHRGPA DSLSTAAGAAELSAEGAGKSRGSGEQDWVNRPKTVRDTLLALHQH GHSGPFESKFKKEPALTAGRLLGFEANGANGSKAVARTARKRKPS PEPEGEVGPPKINGEAQPWLSTSTEGLKIPMTPTSSFVSPPPPTA SPHSNRTTPPEAAQNGQSPMAALILVADNAGGSHASKDANQVHST TRRNSNSPPSPSSMNQRRLGPREVGGQGAGNTGGLEPVHPASLPD SSLATSAPLCCTLCHERLEDTHFVQCPSVPSHKFCFPCSRQSIKQ

SEQ	설명	서열
		QGASGEVYCPSGEKCPLVGSNVPWAFMQGEIATILAGDVKVKKER DS
106	IRF2BPL IRF-2BP1_2 N-말단 도메인	MSAAQVSSSRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFSEPVCRGCVNYEGAD RIEFVIETARQLKRAHGCFQDGRSPGPPPPVGVKTVALSAKEAAA AAAAAAAAAAAAQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQLNHVDGSS KPAVLAAPSGLERYGLSAAAAAAAAAAAAVEQRSRFEYPPPPVSL GSSSHTARLPNGLGGPNGFPKPTPEEGPPELNRQSPNSSSAAASV ASRRGTHGGLVTGLPNPGGGGGPQLTVPPNLLPQTLLNGPASAAV LPPPPPHALGSRGPPTPAPPGAPGGPACLGGTPGVSATSSSASSS TSSSVAEVGVGAGGKRPGSVSSTDQERELKEKQRNAEALAELSES LRNRAEEWASKPKMVRDTLLTLAGCTPYEVRFKKDHSLLGRVFAF DAVSKPGMDYELKLFIEYPTGSGNVYSSASGVAKQMYQDCMKDFG RGLSSGFKYLEYEKKHGSGDWRLLGDLLPEAVRFFKEGVPGADML PQPYLDASCPMLPTALVSLSRAPSAPPGTGALPPAAPSGRGAAAS LRKRKASPEPPDSAEGALKLGEEQQRQQWMANQSEALKLTMSAGG FAAPGHAAGGPPPPPPPLGPHSNRTTPPESAPQNGPSPMAALMSV ADTLGTAHSPKDGSSVHSTTASARRNSSSPVSPASVPGQRRLASR NGDLNLQVAPPPPSAHPGMDQVHPQNIPDSPMANSGPLCCTICHE RLEDTHFVQCPSVPSHKFCFPCSRESIKAQGATGEVYCPSGEKCP LVGSNVPWAFMQGEIATILAGDVKVKKERDP
107	HOXA13 (호메오도메인)	MTASVLLHPRWIEPTVMFLYDNGGGLVADELNKNMEGAAAAAAAA AAAAAAGAGGGGFPHPAAAAAGGNFSVAAAAAAAAAAAANQCRNL MAHPAPLAPGAASAYSSAPGEAPPSAAAAAAAAAAAAAAAAASS SGGPGPAGPAGAEAAKQCSPCSAAAQSSSGPAALPYGYFGSGYYP CARMGPHPNAIKSCAQPASAAAAAAFADKYMDTAGPAAEEFSSRA KEFAFYHQGYAAGPYHHHQPMPGYLDMPVVPGLGGPGESRHEPLG LPMESYQPWALPNGWNGQMYCPKEQAQPPHLWKSTLPDVVSHPSD ASSYRRGRKKRVPYTKVQLKELEREYATNKFITKDKRRRISATTN LSERQVTIWFQNRRVKEKKVINKLKTTS
108	HOXB13 (호메오도메인)	MEPGNYATLDGAKDIEGLLGAGGGRNLVAHSPLTSHPAAPTLMPA VNYAPLDLPGSAEPPKQCHPCPGVPQGTSPAPVPYGYFGGGYYSC RVSRSSLKPCAQAATLAAYPAETPTAGEEYPSRPTEFAFYPGYPG TYQPMASYLDVSVVQTLGAPGEPRHDSLLPVDSYQSWALAGGWNS QMCCQGEQNPPGPFWKAAFADSSGQHPPDACAFRRGRKKRIPYSK GQLRELEREYAANKFITKDKRRKISAATSLSERQITIWFQNRRVK EKKVLAKVKNSATP
109	HOXC13 (호메오도메인)	MTTSLLLHPRWPESLMYVYEDSAAESGIGGGGGGGGGGTGGAGGG CSGASPGKAPSMDGLGSSCPASHCRDLLPHPVLGRPPAPLGAPQG AVYTDIPAPEAARQCAPPPAPPTSSSATLGYGYPFGGSYYGCRLS HNVNLQQKPCAYHPGDKYPEPSGALPGDDLSSRAKEFAFYPSFAS SYQAMPGYLDVSVVPGISGHPEPRHDALIPVEGYQHWALSNGWDS QVYCSKEQSQSAHLWKSPFPDVVPLQPEVSSYRRGRKKRVPYTKV QLKELEKEYAASKFITKEKRRRISATTNLSERQVTIWFQNRRVKE KKVVSKSKAPHLHST
110	HOXA11 (호메오도메인)	MDFDERGPCSSNMYLPSCTYYVSGPDFSSLPSFLPQTPSSRPMTY SYSSNLPQVQPVREVTFREYAIEPATKWHPRGNLAHCYSAEELVH RDCLQAPSAAGVPGDVLAKSSANVYHHPTPAVSSNFYSTVGRNGV LPQAFDQFFETAYGTPENLASSDYPGDKSAEKGPPAATATSAAAA AAATGAPATSSSDSGGGGGCRETAAAAEEKERRRRPESSSSPESS SGHTEDKAGGSSGQRTRKKRCPYTKYQIRELEREFFFSVYINKEK RLQLSRMLNLTDRQVKIWFQNRRMKEKKINRDRLQYYSANPLL
111	HOXC11 (호메오도메인)	MFNSVNLGNFCSPSRKERGADFGERGSCASNLYLPSCTYYMPEFS TVSSFLPQAPSRQISYPYSAQVPPVREVSYGLEPSGKWHHRNSYS SCYAAADELMHRECLPPSTVTEILMKNEGSYGGHHHPSAPHATPA GFYSSVNKNSVLPQAFDRFFDNAYCGGGDPPAEPPCSGKGEAKGE

[0516]

SEQ	설명	서열
		PEAPPASGLASRAEAGAEAEAEEENTNPSSSGSAHSVAKEPAKGA APNAPRTRKKRCPYSKFQIRELEREFFFNVYINKEKRLQLSRMLN LTDRQVKIWFQNRRMKEKKLSRDRLQYFSGNPLL
112	HOXC10 (호메오도메인)	MTCPRNVTPNSYAEPLAAPGGGERYSRSAGMYMQSGSDFNCGVMR GCGLAPSLSKRDEGSSPSLALNTYPSYLSQLDSWGDPKAAYRLEQ PVGRPLSSCSYPPSVKEENVCCMYSAEKRAKSGPEAALYSHPLPE SCLGEHEVPVPSYYRASPSYSALDKTPHCSGANDFEAPFEQRASL NPRAEHLESPQLGGKVSFPETPKSDSQTPSPNEIKTEQSLAGPKG SPSESEKERAKAADSSPDTSDNEAKEEIKAENTTGNWLTAKSGRK KRCPYTKHQTLELEKEFLFNMYLTRERRLEISKTINLTDRQVKIW FQNRRMKLKKMNRENRIRELTSNFNFT
113	HOXA10 (호메오도메인)	MSARKGYLLPSPNYPTTMSCSESPAANSFLVDSLISSGRGEAGGG GGGAGGGGGGGYYAHGGVYLPPAADLPYGLQSCGLFPTLGGKRNE AASPGSGGGGGGLGPGAHGYGPSPIDLWLDAPRSCRMEPPDGPPP PPQQQPPPPPQPPQPAPQATSCSFAQNIKEESSYCLYDSADKCPK VSATAAELAPFPRGPPPDGCALGTSSGVPVPGYFRLSQAYGTAKG YGSGGGGAQQLGAGPFPAQPPGRGFDLPPALASGSADAARKERAL DSPPPPTLACGSGGGSQGDEEAHASSSAAEELSPAPSESSKASPE KDSLGNSKGENAANWLTAKSGRKKRCPYTKHQTLELEKEFLFNMY LTRERRLEISRSVHLTDRQVKIWFQNRRMKLKKMNRENRIRELTA NFNFS
114	HOXB9 (호메오도메인)	MSISGTLSSYYVDSIISHESEDAPPAKFPSGQYASSRQPGHAEHL EFPSCSFQPKAPVFGASWAPLSPHASGSLPSVYHPYIQPQGVPPA ESRYLRTWLEPAPRGEAAPGQGQAAVKAEPLLGAPGELLKQGTPE YSLETSAGREAVLSNQRPGYGDNKICEGSEDKERPDQTNPSANWL HARSSRKKRCPYTKYQTLELEKEFLFNMYLTRDRRHEVARLLNLS ERQVKIWFQNRRMKMKKMNKEQGKE
115	HOXA9 (호메오도메인)	MATTGALGNYYVDSFLLGADAADELSVGRYAPGTLGQPPRQAATL AEHPDFSPCSFQSKATVFGASWNPVHAAGANAVPAAVYHHHHHHP YVHPQAPVAAAAPDGRYMRSWLEPTPGALSFAGLPSSRPYGIKPE PLSARRGDCPTLDTHTLSLTDYACGSPPVDREKQPSEGAFSENNA ENESGGDKPPIDPNNPAANWLHARSTRKKRCPYTKHQTLELEKEF LFNMYLTRDRRYEVARLLNLTERQVKIWFQNRRMKMKKINKDRAK DE
116	ZFP28_인간	NKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNL YRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPW
117	ZN334_인간	KMKKFQIPVSFQDLTVNFTQEEWQQLDPAQRLLYRDVMLENYSNL VSVGYHVSKPDVIFKLEQGEEPWIVEEFSNQNYPD
118	ZN568_인간	CSQESALSEEEEDTTRPLETVTFKDVAVDLTQEEWEQMKPAQRNL YRDVMLENYSNLVTVGCQVTKPDVIFKLEQEEEPW
119	ZN37A_인간	ITSQGSVSFRDVTVGFTQEEWQHLDPAQRTLYRDVMLENYSHLVS VGYCIPKPEVILKLEKGEEPWILEEKFPSQSHLEL
120	ZN181_인간	PQVTFNDVAIDFTHEEWGWLSSAQRDLYKDVMVQNYENLVSVAGL SVTKPYVITLLEDGKEPWMMEKKLSKGMIPDWESR
121	ZN510_인간	PLRFSTLFQEQQKMNISQASVSFKDVTIEFTQEEWQQMAPVQKNL YRDVMLENYSNLVSVGYCCFKPEVIFKLEQGEEPW
122	ZN862_인간	QDPSAEGLSEEVPVVFEELPVVFEDVAVYFTREEWGMLDKRQKEL YRDVMRMNYELLASLGPAAAKPDLISKLERRAAPW
123	ZN140_인간	SQGSVTFRDVAIDFSQEEWKWLQPAQRDLYRCVMLENYGHLVSLG LSISKPDVVSLLEQGKEPWLGKREVKRDLFSVSES
124	ZN208_인간	GSLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA AFKPDLIIFLEEGKESWNMKRHEMVEESPVICSHF
125	ZN248_인간	NKSQEQVSFKDVCVDFTQEEWYLLDPAQKILYRDVILENYSNLVS VGYCITKPEVIFKIEQGEEPWILEKGFPSQCHPER

[0517]

[0518]

SEQ	설명	서열
126	ZN571_인간	PHLLVTFRDVAIDFSQEEWECLDPAQRDLYRDVMLENYSNLISLD LESSCVTKKLSPEKEIYEMESLQWENMGKRINHHL
127	ZN699_인간	EEERKTAELQKNRIQDSVVFEDVAVDFTQEEWALLDLAQRNLYRD VMLENFQNLASLGYPLHTPHLISQWEQEEDLQTVK
128	ZN726_인간	GLLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQKNLYRNVMLENYRNLAFLGIA VSKPDLIICLEKEKEPWNMKRDEMVDEPPGICPHF
129	ZIK1_인간	RAPTQVTVSPETHMDLTKGCVTFEDIAIYFSQDEWGLLDEAQRLL YLEVMLENFALVASLGCGHGTEDEETPSDQNVSVG
130	ZNF2_인간	AAVSPTTRCQESVTFEDVAVVFTDEEWSRLVPIQRDLYKEVMLEN YNSIVSLGLPVPQPDVIFQLKRGDKPWMVDLHGSE
131	Z705F_인간	HSLEKVTFEDVAIDFTQEEWDMMDTSKRKLYRDVMLENISHLVSL GYQISKSYIILQLEQGKELWREGRVFLQDQNPDRE
132	ZNF14_인간	DSVSFEDVAVNFTLEEWALLDSSQKKLYEDVMQETFKNLVCLGKK WEDQDIEDDHRNQGKNRRCHMVERLCESRRGSKCG
133	ZN471_인간	NVEVVKVMPQDLVTFKDVAIDFSQEEWQWMNPAQKRLYRSMMLEN YQSLVSLGLCISKPYVISLLEQGREPWEMTSEMTR
134	ZN624_인간	TQPDEDLHLQAEETQLVKESVTFKDVAIDFTLEEWRLMDPTQRNL HKDVMLENYRNLVSLGLAVSKPDMISHLENGKGPW
135	ZNF84_인간	TMLQESFSFDDLSVDFTQKEWQLLDPSQKNLYKDVMLENYSSLVS LGYEVMKPDVIFKLEQGEEPWVGDGEIPSSDSPEV
136	ZNF7_인간	EVVTFGDVAVHFSREEWQCLDPGQRALYREVMLENHSSVAGLAGF LVFKPELISRLEQGEEPWVLDLQGAEGTEAPRTSK
137	ZN891_인간	RNAEEERMIAVFLTTWLQEPMTFKDVAVEFTQEEWMMLDSAQRSL YRDVMLENYRNLTSVEYQLYRLTVISPLDQEEIRN
138	ZN337_인간	GPQGARRQAFLAFGDVTVDFTQKEWRLLSPAQRALYREVTLENYS HLVSLGILHSKPELIRRLEQGEVPWGEERRRRPGP
139	Z705G_인간	HSLKKLTFEDVAIDFTQEEWAMMDTSKRKLYRDVMLENISHLVSL GYQISKSYIILQLEQGKELWREGRVFLQDQNPNRE
140	ZN529_인간	MPEVEFPDQFFTVLTMDHELVTLRDVVINFSQEEWEYLDSAQRNL YWDVMMENYSNLLSLDLESRNETKHLSVGKDIIQN
141	ZN729_인간	PGAPGSLEMGPLTFRDVTIEFSLEEWQCLDTVQQNLYRDVMLENY RNLVFLGMAVFKPDLITCLKQGKEPWNMKRHEMVT
142	ZN419_인간	RDPAQVPVAADLLTDHEEGYVTFEDVAVYFSQEEWRLLDDAQRLL YRNVMLENFTLLASLGLASSKTHEITQLESWEEPF
143	Z705A_인간	HSLKKVTFEDVAIDFTQEEWAMMDTSKRKLYRDVMLENISHLVSL GYQISKSYIILQLEQGKELWREGREFLQDQNPDRE
144	ZNF45_인간	TKSKEAVTFKDVAVVFSEEELQLLDLAQRKLYRDVMLENFRNVVS VGHQSTPDGLPQLEREEKLWMMKMATQRDNSSGAK
145	ZN302_인간	SQVTFSDVAIDFSHEEWACLDSAQRDLYKDVMVQNYENLVSVGLS VTKPYVIMLLEDGKEPWMMEKKLSKAYPFPLSHSV
146	ZN486_인간	PGPLRSLEMESLQFRDVAVEFSLEEWHCLDTAQQNLYRDVMLENY RHLVFLGIIVSKPDLITCLEQGIKPLTMKRHEMIA
147	ZN621_인간	LQTTWPQESVTFEDVAVYFTQNQWASLDPAQRALYGEVMLENYAN VASLVAFPFPKPALISHLERGEAPWGPDPWDTEIL
148	ZN688_인간	APLLAPRPGETRPGCRKPGTVSFADVAVYFSPEEWGCLRPAQRAL YRDVMQETYGHLGALGFPGPKPALISWMEQESEAW
149	ZN33A_인간	NKVEQKSQESVSFKDVTVGFTQEEWQHLDPSQRALYRDVMLENYS NLVSVGYCVHKPEVIFRLQQGEEPWKQEEEFPSQS
150	ZN554_인간	CFSQEERMAAGYLPRWSQELVTFEDVSMDFSQEEWELLEPAQKNL YREVMLENYRNVVSLEALKNQCTDVGIKEGPLSPA
151	ZN878_인간	DSVAFEDVAVNFTQEEWALLDPSQKNLYREVMQETLRNLTSIGKK WNNQYIEDEHQNPRRNLRRLIGERLSESKESHQHG
152	ZN772_인간	MGPAQVPMNSEVIVDPIQGQVNFEDVFVYFSQEEWVLLDEAQRLL YRDVMLENFALMASLGHTSFMSHIVASLVMGSEPW

[0519]

SEQ	설명	서열
153	ZN224_인간	TTFKEAMTFKDVAVVFTEEELGLLDLAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQAFHRDTFHFLREEKIWMMKTAIQREGNSGDK
154	ZN184_인간	DSTLLQGGHNLLSSASFQEAVTFKDVIVDFTQEEWKQLDPGQRDL FRDVTLENYTHLVSIGLQVSKPDVISQLEQGTEPW
155	ZN544_인간	EARSMLVPPQASVCFEDVAMAFTQEEWEQLDLAQRTLYREVTLET WEHIVSLGLFLSKSDVISQLEQEEDLCRAEQEAPR
156	ZNF57_인간	DSVVFEDVAVDFTLEEWALLDSAQRDLYRDVMLETFRNLASVDDG TQFKANGSVSLQDMYGQEKSKEQTIPNFTGNNSCA
157	ZN283_인간	EESHGALISSCNSRTMTDGLVTFRDVAIDFSQEEWECLDPAQRDL YVDVMLENYSNLVSLDLESKTYETKKIFSENDIFE
158	ZN549_인간	VITPQIPMVTEEFVKPSQGHVTFEDIAVYFSQEEWGLLDEAQRCL YHDVMLENFSLMASVGCLHGIEAEEAPSEQTLSAQ
159	ZN211_인간	VQLRPQTRMATALRDPASGSVTFEDVAVYFSWEEWDLLDEAQKHL YFDVMLENFALTSSLGCWCGVEHEETPSEQRISGE
160	ZN615_인간	MQAQESLTLEDVAVDFTWEEWQFLSPAQKDLYRDVMLENYSNLVA VGYQASKPDALSKLERGEETCTTEDEIYSRICSEI
161	ZN253_인간	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQRNLYRDVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLVTCLEQGKKPLTMERHEMIAKPPVMSSHF
162	ZN226_인간	NMFKEAVTFKDVAVAFTEEELGLLGPAQRKLYRDVMVENFRNLLS VGHPPFKQDVSPIERNEQLWIMTTATRRQGNLGEK
163	ZN730_인간	GALTFRDVAIEFSLEEWQCLDTEQQNLYRNVMLDNYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQEKEPWNLKTHDMVAKPPVICSHI
164	Z585A_인간	SPQKSSALAPEDHGSSYEGSVSFRDVAIDFSREEWRHLDPSQRNL YRDVMLETYSHLLSVGYQVPEAEVVMLEQGKEPWA
165	ZN732_인간	ELLTFRDVAIEFSPEEWKCLDPAQQNLYRDVMLENYRNLISLGVA ISNPDLVIYLEQRKEPYKVKIHETVAKHPAVCSHF
166	ZN681_인간	EPLKFRDVAIEFSLEEWQCLDTIQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLITCLEQEKEPWTRKRHRMVAEPPVICSHF
167	ZN667_인간	PSARGKSKSKAPITFGDLAIYFSQEEWEWLSPIQKDLYEDVMLEN YRNLVSLGLSFRRPNVITLLEKGKAPWMVEPVRRR
168	ZN649_인간	TKAQESLTLEDVAVDFTWEEWQFLSPAQKDLYRDVMLENYSNLVS VGYQAGKPDALTKLEQGEPLWTLEDEIHSPAHPEI
169	ZN470_인간	SQEEVEVAGIKLCKAMSLGSVTFTDVAIDFSQDEWEWLNLAQRSL YKKVMLENYRNLVSVGLCISKPDVISLLEQEKDPW
170	ZN484_인간	TKSLESVSFKDVTVDFSRDEWQQLDLAQKSLYREVMLENYFNLIS VGCQVPKPEVIFSLEQEEPCMLDGEIPSQSRPDGD
171	ZN431_인간	SGCPGAERNLLVYSYFEKETLTFRDVAIEFSLEEWECLNPAQQNL YMNVMLENYKNLVFLGVAVSKQDPVTCLEQEKEPW
172	ZN382_인간	PLQGSVSFKDVTVDFTQEEWQQLDPAQKALYRDVMLENYCHFVSV GFHMAKPDMIRKLEQGEELWTQRIFPSYSYLEEDG
173	ZN254_인간	PGPPRSLEMGLLTFRDVAIEFSLEEWQHLDIAQQNLYRNVMLENY RNLAFLGIAVSKPDLITCLEQGKEPWNMKRHEMVD
174	ZN124_인간	SGHPGSWEMNSVAFEDVAVNFTQEEWALLDPSQKNLYRDVMQETF RNLASIGNKGEDQSIEDQYKNSSRNLRHIISHSGN
175	ZN607_인간	SYGSITFGDVAIDFSHQEWEYLSLVQKTLYQEVMMENYDNLVSLA GHSVSKPDLITLLEQGKEPWMIVREETRGECTDLD
176	ZN317_인간	DLFVCSGLEPHTPSVGSQESVTFQDVAVDFTEKEWPLLDSSQRKL YKDVMLENYSNLTSLGYQVGKPSLISHLEQEEEPR
177	ZN620_인간	FQTAWRQEPVTFEDVAVYFTQNEWASLDSVQRALYREVMLENYAN VASLAFPFTTPVLVSQLEQGELPWGLDPWEPMGRE
178	ZN141_인간	ELLTFRDVAIEFSPEEWKCLDPDQQNLYRDVMLENYRNLVSLGVA ISNPDLVTCLEQRKEPYNVKIHKIVARPPAMCSHF
179	ZN584_인간	AGEAEAQLDPSLQGLVMFEDVTVYFSREEWGLLNVTQKGLYRDVM LENFALVSSLGLAPSRSPVFTQLEDDEQSWVPSWV

[0520]

SEQ	설명	서열
180	ZN540_인간	AHALVTFRDVAIDFSQKEWECLDTTQRKLYRDVMLENYNNLVSLG YSGSKPDVITLLEQGKEPCVVARDVTGRQCPGLLS
181	ZN75D_인간	KRIKHWKMASKLILPESLSLLTFEDVAVYFSEEEWQLLNPLEKTL YNDVMQDIYETVISLGLKLKNDTGNDHPISVSTSE
182	ZN555_인간	DSVVFEDVAVDFTLEEWALLDSAQRDLYRDVMLETFQNLASVDDE TQFKASGSVSQQDIYGEKIPKESKIATFTRNVSWA
183	ZN658_인간	NMSQASVSFQDVTVEFTREEWQHLGPVERTLYRDVMLENYSHLIS VGYCITKPKVISKLEKGEEPWSLEDEFLNQRYPGY
184	ZN684_인간	ISFQESVTFQDVAVDFTAEEWQLLDCAERTLYWDVMLENYRNLIS VGCPITKTKVILKVEQGQEPWMVEGANPHESSPES
185	RBAK_인간	NTLQGPVSFKDVAVDFTQEEWQQLDPDEKITYRDVMLENYSHLVS VGYDTTKPNVIIKLEQGEEPWIMGGEFPCQHSPEA
186	ZN829_인간	HPEEEERMHDELLQAVSKGPVMFRDVSIDFSQEEWECLDADQMNL YKEVMLENFSNLVSVGLSNSKPAVISLLEQGKEPW
187	ZN582_인간	SLGSELFRDVAIVFSQEEWQWLAPAQRDLYRDVMLETYSNLVSLG LAVSKPDVISFLEQGKEPWMVERVVSGGLCPVLES
188	ZN112_인간	TKFQEMVTFKDVAVVFTEEELGLLDSVQRKLYRDVMLENFRNLLL VAHQPFKPDLISQLEREEKLLMVETETPRDGCSGR
189	ZN716_인간	AKRPGPPGSREMGLLTFRDIAIEFSLAEWQCLDHAQQNLYRDVML ENYRNLVSLGIAVSKPDLITCLEQNKEPQNIKRNE
190	HKR1_인간	TCMVHRQTMSCSGAGGITAFVAFRDVAVYFTQEEWRLLSPAQRTL HREVMLETYNHLVSLEIPSSKPKLIAQLERGEAPW
191	ZN350_인간	IQAQESITLEDVAVDFTWEEWQLLGAAQKDLYRDVMLENYSNLVA VGYQASKPDALFKLEQGEQLWTIEDGIHSGACSDI
192	ZN480_인간	AQKRRKRKAKESGMALPQGHLTFRDVAIEFSQAEWKCLDPAQRAL YKDVMLENYRNLVSLGISLPDLNINSMLEQRREPW
193	ZN416_인간	DSTSVPVTAEAKLMGFTQGCVTFEDVAIYFSQEEWGLLDEAQRLL YRDVMLENFALITALVCWHGMEDEETPEQSVSVEG
194	ZNF92_인간	GPLTFRDVKIEFSLEEWQCLDTAQRNLYRDVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITWLEQGKEPWNLKRHEMVDKTPVMCSHF
195	ZN100_인간	SGCPGAERSLLVQSYFEKGPLTFRDVAIEFSLEEWQCLDSAQQGL YRKVMLENYRNLVFLAGIALTKPDLITCLEQGKEP
196	ZN736_인간	GVLTFRDVAVEFSPEEWECLDSAQQRLYRDVMLENYGNLVSLGLA IFKPDLMTCLEQRKEPWKVKRQEAVAKHPAGSFHF
197	ZNF74_인간	KENLEDISGWGLPEARSKESVSFKDVAVDFTQEEWGQLDSPQRAL YRDVMLENYQNLLALGPPLHKPDVISHLERGEEPW
198	CBX1_인간	EESEKPRGFARGLEPERIIGATDSSGELMFLMKWKNSDEADLVPA KEANVKCPQVVISFYEERLTWHSYPSEDDDKKDDK
199	ZN443_인간	ASVALEDVAVNFTREEWALLGPCQKNLYKDVMQETIRNLDCVVMK WKDQNIEDQYRYPRKNLRCRMLERFVESKDGTQCG
200	ZN195_인간	TLLTFRDVAIEFSLEEWKCLDLAQQNLYRDVMLENYRNLFSVGLT VCKPGLITCLEQRKEPWNVKRQEAADGHPEMGFHH
201	ZN530_인간	AAALRAPTQQVFVAFEDVAIYFSQEEWELLDEMQRLLYRDVMLEN FAVMASLGCWCGAVDEGTPSAESVSVEELSQGRTP
202	ZN782_인간	NTFQASVSFQDVTVEFSQEEWQHMGPVERTLYRDVMLENYSHLVS VGYCFTKPELIFTLEQGEDPWLLEKEKGFLSRNSP
203	ZN791_인간	DSVAFEDVSVSFSQEEWALLAPSQKKLYRDVMQETFKNLASIGEK WEDPNVEDQHKNQGRNLRSHTGERLCEGKEGSQCA
204	ZN331_인간	AQGLVTFADVAIDFSQEEWACLNSAQRDLYWDVMLENYSNLVSLD LESAYENKSLPTEKNIHEIRASKRNSDRRSKSLGR
205	Z354C_인간	AVDLLSAQEPVTFRDVAVFFSQDEWLHLDSAQRALYREVMLENYS SLVSLGIPFSMPKLIHQLQQGEDPCMVEREVPSDT
206	ZN157_인간	SPQRFPALIPGEPGRSFEGSVSFEDVAVDFTRQEWHRLDPAQRTM HKDVMLETYSNLASVGLCVAKPEMIFKLERGEELW

SEQ	설명	서열
207	ZN727_인간	RVLTFRDVAVEFSPEEWECLDSAQQRLYRDVMLENYGNLFSLGLA IFKPDLITYLEQRKEPWNARRQKTVAKHPAGSLHF
208	ZN550_인간	AETKDAAQMLVTFKDVAVTFTREEWRQLDLAQRTLYREVMLETCG LLVSLGHRVPKPELVHLLEHGQELWIVKRGLSHAT
209	ZN793_인간	IEYQIPVSFKDVVVGFTQEEWHRLSPAQRALYRDVMLETYSNLVS VGYEGTKPDVILRLEQEEAPWIGEAACPGCHCWED
210	ZN235_인간	TKFQEAVTFKDVAVAFTEEELGLLDSAQRKLYRDVMLENFRNLVS VGHQSFKPDMISQLEREEKLWMKELQTQRGKHSGD
211	ZNF8_인간	DEGVAGVMSVGPPAARLQEPVTFRDVAVDFTQEEWGQLDPTQRIL YRDVMLETFGHLLSIGPELPKPEVISQLEQGTELW
212	ZN724_인간	GPLTFMDVAIEFSVEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQGKEPWNMERHEMVAKPPGMCCYF
213	ZN573_인간	HQVGLIRSYNSKTMTCFQELVTFRDVAIDFSRQEWEYLDPNQRDL YRDVMLENYRNLVSLGGHSISKPVVVDLLERGKEP
214	ZN577_인간	NATIVMSVRREQGSSSGEGSLSFEDVAVGFTREEWQFLDQSQKVL YKEVMLENYINLVSIGYRGTKPDSLFKLEQGEPPG
215	ZN789_인간	FPPARGKELLSFEDVAMYFTREEWGHLNWGQKDLYRDVMLENYRN MVLLGFQFPKPEMICQLENWDEQWILDLPRTGNRK
216	ZN718_인간	ELLTFKDVAIEFSPEEWKCLDTSQQNLYRDVMLENYRNLVSLGVS ISNPDLVTSLEQRKEPYNLKIHETAARPPAVCSHF
217	ZN300_인간	MKSQGLVSFKDVAVDFTQEEWQQLDPSQRTLYRDVMLENYSHLVS MGYPVSKPDVISKLEQGEEPWIIKGDISNWIYPDE
218	ZN383_인간	AEGSVMFSDVSIDFSQEEWDCLDPVQRDLYRDVMLENYGNLVSMG LYTPKPQVISLLEQGKEPWMVGRELTRGLCSDLES
219	ZN429_인간	GPLTFTDVAIEFSLEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEKEKEPCKMKRHEMVDEPPVVCSHF
220	ZN677_인간	ALSQGLFTFKDVAIEFSQEEWECLDPAQRALYRDVMLENYRNLLS LDEDNIPPEDDISVGFTSKGLSPKENNKEELYHLV
221	ZN850_인간	NMEGLVMFQDLSIDFSQEEWECLDAAQKDLYRDVMMENYSSLVSL GLSIPKPDVISLLEQGKEPWMVSRDVLGGWCRDSE
222	ZN454_인간	AVSHLPTMVQESVTFKDVAILFTQEEWGQLSPAQRALYRDVMLEN YSNLVSLGLLGPKPDTFSQLEKREVWMPEDTPGGF
223	ZN257_인간	GPLTIRDVTVEFSLEEWHCLDTAQQNLYRDVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQGKEPCNMKRHEMVAKPPVMCSHI
224	ZN264_인간	AAAVLTDRAQVSVTFDDVAVTFTKEEWGQLDLAQRTLYQEVMLEN CGLLVSLGCPVPKAELICHLEHGQEPWTRKEDLSQ
225	ZFP82_인간	ALRSVMFSDVSIDFSPEEWEYLDLEQKDLYRDVMLENYSNLVSLG CFISKPDVISSLEQGKEPWKVVRKGRRQYPDLETK
226	ZFP14_인간	AHGSVTFRDVAIDFSQEEWEFLDPAQRDLYRDVMWENYSNFISLG PSISKPDVITLLDEERKEPGMVVREGTRRYCPDLE
227	ZN485_인간	APRAQIQGPLTFGDVAVAFTRIEWRHLDAAQRALYRDVMLENYGN LVSVGLLSSKPKLITQLEQGAEPWTEVREAPSGTH
228	ZN737_인간	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQRNLYRNVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLITCLEQGKKPLTMKKHEMVANPSVTCSHF
229	ZNF44_인간	TLPRGQPEVLEWGLPKDQDSVAFEDVAVNFTHEEWALLGPSQKNL YRDVMRETIRNLNCIGMKWENQNIDDQHQNLRRNP
230	ZN596_인간	PSPDSMTFEDIIVDFTQEEWALLDTSQRKLFQDVMLENISHLVSI GKQLCKSVVLSQLEQVEKLSTQRISLLQGREVGIK
231	ZN565_인간	EESREIRAGQIVLKAMAQGLVTFRDVAIEFSLEEWKCLEPAQRDL YREVTLENFGHLASLGLSISKPDVVSLLEQGKEPW
232	ZN543_인간	AASAQVSVTFEDVAVTFTQEEWGQLDAAQRTLYQEVMLETCGLLM SLGCPLFKPELIYQLDHRQELWMATKDLSQSSYPG
233	ZFP69_인간	RESLEDEVTPGLPTAESQELLTFKDISIDFTQEEWGQLAPAHQNL YREVMLENYSNLVSVGYQLSKPSVISQLEKGEEPW

[0521]

SEQ	설명	서열
234	SUMO1_인간	EGEYIKLKVIGQDSSEIHFKVKMTTHLKKLKESYCQRQGVPMNSL RFLFEGQRIADNHTPKELGMEEEDVIEVYQEQTGG
235	ZNF12_인간	NKSLGPVSFKDVAVDFTQEEWQQLDPEQKITYRDVMLENYSNLVS VGYHIIKPDVISKLEQGEEPWIVEGEFLLQSYPDE
236	ZN169_인간	SPGLLTTRKEALMAFRDVAVAFTQKEWKLLSSAQRTLYREVMLEN YSHLVSLGIAFSKPKLIEQLEQGDEPWREENEHLL
237	ZN433_인간	MFQDSVAFEDVAVTFTQEEWALLDPSQKNLCRDVMQETFRNLASI GKKWKPQNIYVEYENLRRNLRIVGERLFESKEGHQ
238	SUMO3_인간	ENDHINLKVAGQDGSVVQFKIKRHTPLSKLMKAYCERQGLSMRQI RFRFDGQPINETDTPAQLEMEDEDTIDVFQQQTGG
239	ZNF98_인간	PGPLGSLEMGVLTFRDVALEFSLEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENY RNLVFVGIAASKPDLITCLEQGKEPWNVKRHEMVT
240	ZN175_인간	LSQKPQVLGPEKQDGSCEASVSFEDVTVDFSREEWQQLDPAQRCL YRDVMLELYSHLFAVGYHIPNPEVIFRMLKEKEPR
241	ZN347_인간	ALTQGQVTFRDVAIEFSQEEWTCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLAS LGISCFDLSIISMLEQGKEPFTLESQVQIAGNPDG
242	ZNF25_인간	NKFQGPVTLKDVIVEFTKEEWKLLTPAQRTLYKDVMLENYSHLVS VGYHVNKPNAVFKLKQGKEPWILEVEFPHRGFPED
243	ZN519_인간	ELLTFRDVAIEFSPEEWKCLDPAQQNLYRDVMLENYRNLVSLAVY SYYNQGILPEQGIQDSFKKATLGRYGSCGLENICL
244	Z585B_인간	SPQKSSALAPEDHGSSYEGSVSFRDVAIDFSREEWRHLDLSQRNL YRDVMLETYSHLLSVGYQVPKPEVVMLEQGKEPWA
245	ZIM3_인간	NNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLVS VGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAE
246	ZN517_인간	AMALPMPGPQEAVVFEDVAVYFTRIEWSCLAPDQQALYRDVMLEN YGNLASLGFLVAKPALISLLEQGEEPGALILQVAE
247	ZN846_인간	DSSQHLVTFEDVAVDFTQEEWTLLDQAQRDLYRDVMLENYKNLII LAGSELFKRSLMSGLEQMEELRTGVTGVLQELDLQ
248	ZN230_인간	TTFKEAVTFKDVAVFFTEEELGLLDPAQRKLYQDVMLENFTNLLS VGHQPFHPFHFLREEKFWMMETATQREGNSGGKTI
249	ZNF66_인간	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDMAQRNLYRDVMLENYRNLVFLGIV VSKPDLITHLEQGKKPSTMQRHEMVANPSVLCSHF
250	ZFP1_인간	NKSQGSVSFTDVTVDFTQEEWEQLDPSQRILYMDVMLENYSNLLS VEVWKADDQMERDHRNPDEQARQFLILKNQTPIEE
251	ZN713_인간	EEEEMNDGSQMVRSQESLTFQDVAVDFTREEWDQLYPAQKNLYRD VMLENYRNLVALGYQLCKPEVIAQLELEEEWVIER
252	ZN816_인간	EEATKKSKEKEPGMALPQGRLTFRDVAIEFSLEEWKCLNPAQRAL YRAVMLENYRNLEFVDSSLKSMMEFSSTRHSITGE
253	ZN426_인간	EKTPAGRIVADCLTDCYQDSVTFDDVAVDFTQEEWTLLDSTQRSL YSDVMLENYKNLATVGGQIIKPSLISWLEQEESRT
254	ZN674_인간	AMSQESLTFKDVFVDFTLEEWQQLDSAQKNLYRDVMLENYSHLVS VGHLVGKPDVIFRLGPGDESWMADGGTPVRTCAGE
255	ZN627_인간	DSVAFEDVAVNFTLEEWALLDPSQKNLYRDVMRETFRNLASVGKQ WEDQNIEDPFKIPRRNISHIPERLCESKEGGQGEE
256	ZNF20_인간	MFQDSVAFEDVAVSFTQEEWALLDPSQKNLYRDVMQETFKNLTSV GKTWKVQNIEDEYKNPRRNLSLMREKLCESKESHH
257	Z587B_인간	AVVATLRLSAQGTVTFEDVAVKFTQEEWNLLSEAQRCLYRDVTLE NLALMSSLGCWCGVEDEAAPSKQSIYIQRETQVRT
258	ZN316_인간	EEEEEDEDEDDLLTAGCQELVTFEDVAVYFSLEEWERLEADQRGL YQEVMQENYGILVSLGYPIPKPDLIFRLEQGEEPW
259	ZN233_인간	TKFQEMVTFKDVAVVFTREELGLLDLAQRKLYQDVMLENFRNLLS VGYQPFKLDVILQLGKEDKLRMMETEIQGDGCSGH
260	ZN611_인간	EEAAQKRKGKEPGMALPQGRLTFRDVAIEFSLAEWKCLNPSQRAL YREVMLENYRNLEAVDISSKCMMKEVLSTGQGNTE

[0522]

SEQ	설명	서열
261	ZN556_인간	DTVVFEDVVVDFTLEEWALLNPAQRKLYRDVMLETFKHLASVDNE AQLKASGSISQQDTSGEKLSLKQKIEKFTRKNIWA
262	ZN234_인간	TTFKEGLTFKDVAVVFTEEELGLLDPVQRNLYQDVMLENFRNLLS VGHHPFKHDVFLLEKEKKLDIMKTATQRKGKSADK
263	ZN560_인간	SALQQEFWKIQTSNGIQMDLVTFDSVAVEFTQEEWTLLDPAQRNL YSDVMLENYKNLSSVGYQLFKPSLISWLEEEEELS
264	ZNF77_인간	DCVIFEEVAVNFTPEEWALLDHAQRSLYRDVMLETCRNLASLDCY IYVRTSGSSSQRDVFGNGISNDEEIVKFTGSDSWS
265	ZN682_인간	ELLTFRDVTIEFSLEEWEFLNPAQQSLYRKVMLENYRNLVSLGLT VSKPELISRLEQRQEPWNVKRHETIAKPPAMSSHY
266	ZN614_인간	IKTQESLTLEDVAVEFSWEEWQLLDTAQKNLYRDVMVENYNHLVS LGYQTSKPDVLSKLAHGQEPWTTDAKIQNKNCPGI
267	ZN785_인간	PAHVPGEAGPRRTRESRPGAVSFADVAVYFSPEEWECLRPAQRAL YRDVMRETFGHLGALGFSVPKPAFISWVEGEVEAW
268	ZN445_인간	GCPGDQVTPTRSLTAQLQETMTFKDVEVTFSQDEWGWLDSAQRNL YRDVMLENYRNMASLVGPFTKPALISWLEAREPWG
269	ZFP30_인간	ARDLVMFRDVAVDFSQEEWECLNSYQRNLYRDVILENYSNLVSLA GCSISKPDVITLLEQGKEPWMVVRDEKRRWTLDLE
270	ZN225_인간	TTLKEAVTFKDVAVVFTEEELRLLDLAQRKLYREVMLENFRNLLS VGHQSLHRDTFHFLKEEKFWMMETATQREGNLGGK
271	ZN551_인간	SPPSPRSSMAAVALRDSAQGMTFEDVAIYFSQEEWELLDESQRFL YCDVMLENFAHVTSLGYCHGMENEAIASEQSVSIQ
272	ZN610_인간	DEEAQKRKAKESGMALPQGRLTFMDVAIEFSQEEWKSLDPGQRAL YRDVMLENYRNLVFLGICLPDLSIISMLKQRREPL
273	ZN528_인간	ALTQGPLKFMDVAIEFSQEEWKCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLVS LGICLPDLSVTSMLEQKRDPWTLQSEEKIANDPDG
274	ZN284_인간	TMFKEAVTFKDVAVVFTEEELGLLDVSQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQLSHRDTFHFQREEKFWIMETATQREGNSGGK
275	ZN418_인간	QGTVAFEDVAVNFSQEEWSLLSEVQRCLYHDVMLENWVLISSLGC WCGSEDEEAPSKKSISIQRVSQVSTPGAGVSPKKA
276	MPP8_인간	AEAFGDSEEDGEDVFEVEKILDMKTEGGKVLYKVRWKGYTSDDDT WEPEIHLEDCKEVLLEFRKKIAENKAKAVRKDIQR
277	ZN490_인간	VLQMQNSEHHGQSIKTQTDSISLEDVAVNFTLEEWALLDPGQRNI YRDVMRATFKNLACIGEKWKDQDIEDEHKNQGRNL
278	ZN805_인간	AMALTDPAQVSVTFDDVAVTFTQEEWGQLDLAQRTLYQEVMLENC GLLVSLGCPVPRPELIYHLEHGQEPWTRKEDLSQG
279	Z780B_인간	VHGSVTFRDVAIDFSQEEWECLQPDQRTLYRDVMLENYSHLISLG SSISKPDVITLLEQEKEPWIVVSKETSRWYPDLES
280	ZN763_인간	DPVACEDVAVNFTQEEWALLDISQRKLYREVMLETFRNLTSIGKK WKDQNIEYEYQNPRRNFRSLIEGNVNEIKEDSHCG
281	ZN285_인간	IKFQERVTFKDVAVVFTKEELALLDKAQINLYQDVMLENFRNLML VRDGIKNNILNLQAKGLSYLSQEVLHCWQIWKQRI
282	ZNF85_인간	GPLTFRDVAIEFSLKEWQCLDTAQRNLYRNVMLENYRNLVFLGIT VSKPDLITCLEQGKEAWSMKRHEIMVAKPTVMCSH
283	ZN223_인간	TMSKEAVTFKDVAVVFTEEELGLLDLAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQPFHRDTFHFLREEKFWMMDIATQREGNSGGK
284	ZNF90_인간	GPLEFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQQNLYRDVMLENYRHLVFLGIV VTKPDLITCLEQGKKPFTVKRHEMIAKSPVMCFHF
285	ZN557_인간	GHTEGGELVNELLKSWLKGLVTFEDVAVEFTQEEWALLDPAQRTL YRDVMLENCRNLASLGNQVDKPRLISQLEQEDKVM
286	ZN425_인간	AEPASVTVTFDDVALYFSEQEWEILEKWQKQMYKQEMKTNYETLD SLGYAFSKPDLITWMEQGRMLLISEQGCLDKTRRT
287	ZN229_인간	HSQASAISQDREEKIMSQEPLSFKDVAVVFTEEELELLDSTQRQL YQDVMQENFRNLLSVGERNPLGDKNGKDTEYIQDE

[0523]

SEQ	설명	서열
288	ZN606_인간	GSLEEGRRATGLPAAQVQEPVTFKDVAVDFTQEEWGQLDLVQRTL YRDVMLETYGHLLSVGNQIAKPEVISLLEQGEEPW
289	ZN155_인간	TTFKEAVTFKDVAVVFTEEELGLLDPAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGHQPFHQDTCHFLREEKFWMMGTATQREGNSGGK
290	ZN222_인간	AKLYEAVTFKDVAVIFTEEELGLLDPAQRKLYRDVMLENFRNLLS VGGKIQTEMETVPEAGTHEEFSCKQIWEQIASDLT
291	ZN442_인간	RSDLFLPDSQTNEERKQYDSVAFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKSL YRDVMWETIRNLDCIGMKWEDTNIEDQHRNPRRSL
292	ZNF91_인간	PGTPGSLEMGLLTFRDVAIEFSPEEWQCLDTAQQNLYRNVMLENY RNLAFLGIALSKPDLITYLEQGKEPWNMKQHEMVD
293	ZN135_인간	TPGVRVSTDPEQVTFEDVVVGFSQEEWGQLKPAQRTLYRDVMLDT FRLLVSVGHWLPKPNVISLLEQEAELWAVESRLPQ
294	ZN778_인간	EQTQAAGMVAGWLINCYQDAVTFDDVAVDFTQEEWTLLDPSQRDL YRDVMLENYENLASVEWRLKTKGPALRQDRSWFRA
295	RYBP_인간	PSEANSIQSANATTKTSETNHTSRPRLKNVDRSTAQQLAVTVGNV TVIITDFKEKTRSSSTSSSTVTSSAGSEQQNQSSS
296	ZN534_인간	ALTQGQLSFSDVAIEFSQEEWKCLDPGQKALYRDVMLENYRNLVS LGEDNVRPEACICSGICLPDLSVTSMLEQKRDPWT
297	ZN586_인간	AAAAALRAPAQSSVTFEDVAVNFSLEEWSLLNEAQRCLYRDVMLE TLTLISSLGCWHGGEDEAAPSKQSTCIHIYKDQGG
298	ZN567_인간	AQGSVSFNDVTVDFTQEEWQHLDHAQKTLYMDVMLENYCHLISVG CHMTKPDVILKLERGEEPWTSFAGHTCLEENWKAE
299	ZN440_인간	DPVAFKDVAVNFTQEEWALLDISQRKLYREVMLETFRNLTSLGKR WKDQNIEYEHQNPRRNFRSLIEEKVNEIKDDSHCG
300	ZN583_인간	SKDLVTFGDVAVNFSQEEWEWLNPAQRNLYRKVMLENYRSLVSLG VSVSKPDVISLLEQGKEPWMVKKEGTRGPCPDWEY
301	ZN441_인간	DSVAFEDVAINFTCEEWALLGPSQKSLYRDVMQETIRNLDCIGMI WQNHDIEEDQYKDLRRNLRCHMVERACEIKDNSQC
302	ZNF43_인간	GPLTFMDVAIEFCLEEWQCLDIAQQNLYRNVMLENYRNLVFLGIA VSKPDLITCLEQEKEPWEPMRRHEMVAKPPVMCSH
303	CBX5_인간	QSNDIARGFERGLEPEKIIGATDSCGDLMFLMKWKDTDEADLVLA KEANVKCPQIVIAFYEERLTWHAYPEDAENKEKET
304	ZN589_인간	ALPAKDSAWPWEEKPRYLGPVTFEDVAVLFTEAEWKRLSLEQRNL YKEVMLENLRNLVSLAESKPEVHTCPSCPLAFGSQ
305	ZNF10_인간	DAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLEN YKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQ
306	ZN563_인간	DAVAFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKNLYRYVMQETIRNLDCIRMI WEEQNTEDQYKNPRRNLRCHMVERFSESKDSSQCG
307	ZN561_인간	EKTKVERMVEDYLASGYQDSVTFDDVAVDFTPEEWALLDTTEKYL YRDVMLENYMNLASVEWEIQPRTKRSSLQQGFLKN
308	ZN136_인간	DSVAFEDVDVNFTQEEWALLDPSQKNLYRDVMWETMRNLASIGKK WKDQNIKDHYKHRGRNLRSHMLERLYQTKDGSQRG
309	ZN630_인간	IESQEPVTFEDVAVDFTQEEWQQLNPAQKTLHRDVMLETYNHLVS VGCSGIKPDVIFKLEHGKDPWIIESELSRWIYPDR
310	ZN527_인간	AVGLCKAMSQGLVTFRDVALDFSQEEWEWLKPSQKDLYRDVMLEN YRNLVWLGLSISKPNMISLLEQGKEPWMVERKMSQ
311	ZN333_인간	DKVEEEAMAPGLPTACSQEPVTFADVAVVFTPEEWVFLDSTQRSL YRDVMLENYRNLASVADQLCKPNALSYLEERGEQW
312	Z324B_인간	TFEDVAVYFSQEEWGLLDTAQRALYRHVMLENFTLVTSLGLSTSR PRVVIQLERGEEPWVPSGKDMTLARNTYGRLNSGS
313	ZN786_인간	AEPPRLPLTFEDVAIYFSEQEWQDLEAWQKELYKHVMRSNYETLV SLDDGLPKPELISWIEHGGEPFRKWRESQKSGNII
314	ZN709_인간	DSVVFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKKLYRDVMQETFVNLASIGEN WEEKNIEDHKNQGRKLRSHMVERLCERKEGSQFGE

[0524]

[0525]

SEQ	설명	서열
315	ZN792_인간	AAAALRDPAQGCVTFEDVTIYFSQEEWVLLDEAQRLLYCDVMLEN FALIASLGLISFRSHIVSQLEMGKEPWVPDSVDMT
316	ZN599_인간	AAPALALVSFEDVVVTFTGEEWGHLDLAQRTLYQEVMLETCRLLV SLGHPVPKPELIYLLEHGQELWTVKRGLSQSTCAG
317	ZN613_인간	IKSQESLTLEDVAVEFTWEEWQLLGPAQKDLYRDVMLENYSNLVS VGYQASKPDALFKLEQGEPWTVENEIHSQICPEIK
318	ZF69B_인간	GESLESRVTLGSLTAESQELLTFKDVSVDFTQEEWGQLAPAHRNL YREVMLENYGNLVSVGCQLSKPGVISQLEKGEEPW
319	ZN799_인간	ASVALEDVAVNFTREEWALLGPCQKNLYKDVMQETIRNLDCVGMK WKDQNIEDQYRYPRKNLRCRMLERFVESKDGTQCG
320	ZN569_인간	TESQGTVTFKDVAIDFTQEEWKRLDPAQRKLYRNVMLENYNNLIT VGYPFTKPDVIFKLEQEEEPWVMEEEVLRRHWQGE
321	ZN564_인간	DSVASEDVAVNFTLEEWALLDPSQKKLYRDVMRETFRNLACVGKK WEDQSIEDWYKNQGRILRNHMEEGLSESKEYDQCG
322	ZN546_인간	EETQGELTSSCGSKTMANVSLAFRDVSIDLSQEEWECLDAVQRDL YKDVMLENYSNLVSLGYTIPKPDVITLLEQEKEPW
323	ZFP92_인간	AAILLTTRPKVPVSFEDVSVYFTKTEWKLLDLRQKVLYKRVMLEN YSHLVSLGFSFSKPHLISQLERGEGPWVADIPRTW
324	YAF2_인간	KDKVEKEKSEKETTSKKNSHKKTRPRLKNVDRSSAQHLEVTVGDL TVIITDFKEKTKSPPASSAASADQHSQSGSSSDNT
325	ZN723_인간	GPLTFTDVAIKFSLEEWQFLDTAQQNLYRDVMLENYRNLVFLGVG VSKPDLITCLEQGKEPWNMKRHKMVAKPPVVCSHF
326	ZNF34_인간	RKPNPQAMAALFLSAPPQAEVTFEDVAVYLSREEWGRLGPAQRGL YRDVMLETYGNLVSLGVGPAGPKPGVISQLERGDE
327	ZN439_인간	LSLSPILLYTCEMFQDPVAFKDVAVNFTQEEWALLDISQKNLYRE VMLETFWNLTSIGKKWKDQNIEYEYQNPRRNFRSV
328	ZFP57_인간	AAGEPRSLLFFQKPVTFEDVAVNFTQEEWDCLDASQRVLYQDVMS ETFKNLTSVARIFLHKPELITKLEQEEEQWRETRV
329	ZNF19_인간	AAMPLKAQYQEMVTFEDVAVHFTKTEWTGLSPAQRALYRSVMLEN FGNLTALGYPVPKPALISLLERGDMAWGLEAQDDP
330	ZN404_인간	ARVPLTFSDVAIDFSQEEWEYLNSDQRDLYRDVMLENYTNLVSLD FNFTTESNKLSSEKRNYEVNAYHQETWKRNKTFNL
331	ZN274_인간	ASRLPTAWSCEPVTFEDVTLGFTPEEWGLLDLKQKSLYREVMLEN YRNLVSVEHQLSKPDVVSQLEEAEDFWPVERGIPQ
332	CBX3_인간	SKKKRDAADKPRGFARGLDPERIIGATDSSGELMFLMKWKDSDEA DLVLAKEANMKCPQIVIAFYEERLTWHSCPEDEAQ
333	ZNF30_인간	AHKYVGLQYHGSVTFEDVAIAFSQQEWESLDSSQRGLYRDVMLEN YRNLVSMGHSRSKPHVIALLEQWKEPEVTVRKDGR
334	ZN250_인간	AAARLLPVPAGPQPLSFQAKLTFEDVAVLLSQDEWDRLCPAQRGL YRNVMMETYGNVVSLGLPGSKPDIISQLERGEDPW
335	ZN570_인간	AVGLLKAMYQELVTFRDVAVDFSQEEWDCLDSSQRHLYSNVMLEN YRILVSLGLCFSKPSVILLLEQGKAPWMVKRELTK
336	ZN675_인간	GLLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYKNVILENYRNLVFLGIA VSKQDLITCLEQEKEPLTVKRHEMVNEPPVMCSHF
337	ZN695_인간	GLLAFRDVALEFSPEEWECLDPAQRSLYRDVMLENYRNLISLGED SFNMQFLFHSLAMSKPELIICLEARKEPWNVNTEK
338	ZN548_인간	NLTEGRVVFEDVAIYFSQEEWGHLDEAQRLLYRDVMLENLALLSS LGSWHGAEDEEAPSQQGFSVGVSEVTASKPCLSSQ
339	ZN132_인간	GPAQHTSWPCGSAVPTLKSMVTFEDVAVYFSQEEWELLDAAQRHL YHSVMLENLELVTSLGSWHGVEGEGAHPKQNVSVE
340	ZN738_인간	SGYPGAERNLLEYSYFEKGPLTFRDVVIEFSQEEWQCLDTAQQDL YRKVMLENFRNLVFLGIDVSKPDLITCLEQGKDPW
341	ZN420_인간	ARKLVMFRDVAIDFSQEEWECLDSAQRDLYRDVMLENYSNLVSLD LPSRCASKDLSPEKNTYETELSQWEMSDRLENCDL

SEQ	설명	서열
342	ZN626_인간	GPLQFRDVAIEFSLEEWHCLDTAQRNLYRNVMLENYSNLVFLGIT VSKPDLITCLEQGRKPLTMKRNEMIAKPSVMCSHF
343	ZN559_인간	VAGWLTNYSQDSVTFEDVAVDFTQEEWTLLDQTQRNLYRDVMLEN YKNLVAVDWESHINTKWSAPQQNFLQGKTSSVVEM
344	ZN460_인간	AAAWMAPAQESVTFEDVAVTFTQEEWGQLDVTQRALYVEVMLETC GLLVALGDSTKPETVEPIPSHLALPEEVSLQEQLA
345	ZN268_인간	VLEWLFISQEQPKITKSWGPLSFMDVFVDFTWEEWQLLDPAQKCL YRSVMLENYSNLVSLGYQHTKPDIIFKLEQGEELC
346	ZN304_인간	AAAVLMDRVQSCVTFEDVFVYFSREEWELLEEAQRFLYRDVMLEN FALVATLGFWCEAEHEAPSEQSVSVEGVSQVRTAE
347	ZIM2_인간	AGSQFPDFKHLGTFLVFEELVTFEDVLVDFSPEELSSLSAAQRNL YREVMLENYRNLVSLGHQFSKPDIISRLEEEESYA
348	ZN605_인간	IQSQISFEDVAVDFTLEEWQLLNPTQKNLYRDVMLENYSNLVFLE VWLDNPKMWLRDNQDNLKSMERGHKYDVFGKIFNS
349	ZN844_인간	DLVAFEDVAVNFTQEEWSLLDPSQKNLYREVMQETLRNLASIGEK WKDQNIEDQYKNPRNNLRSLLGERVDENTEENHCG
350	SUMO5_인간	KDEDIKLRVIGQDSSEIHFKVKMTTPLKKLKKSYCQRQGVPVNSL RFLFEGQRIADNHTPEELGMEEEDVIEVYQEQIGG
351	ZN101_인간	DSVAFEDVAVNFTQEEWALLSPSQKNLYRDVTLETFRNLASVGIQ WKDQDIENLYQNLGIKLRSLVERLCGRKEGNEHRE
352	ZN783_인간	RNFWILRLPPGSKGEAPKVPVTFDDVAVYFSELEWGKLEDWQKEL YKHVMRGNYETLVSLDYAISKPDILTRIERGEEPC
353	ZN417_인간	AAAAPRRPTQQGTVTFEDVAVNFSQEEWCLLSEAQRCLYRDVMLE NLALISSLGCWCGSKDEEAPCKQRISVQRESQSRT
354	ZN182_인간	SGEDSGSFYSWQKAKREQGLVTFEDVAVDFTQEEWQYLNPPQRTL YRDVMLETYSNLVFVGQQVTKPNLILKLEVEECPA
355	ZN823_인간	DSVAFEDVAVNFTQEEWALLGPSQKSLYRNVMQETIRNLDCIEMK WEDQNIGDQCQNAKRNLRSHTCEIKDDSQCGETFG
356	ZN177_인간	AAGWLTTWSQNSVTFQEVAVDFSQEEWALLDPAQKNLYKDVMLEN FRNLASVGYQLCRHSLISKVDQEQLKTDERGILQG
357	ZN197_인간	ENPRNQLMALMLLTAQPQELVMFEEVSVCFTSEEWACLGPIQRAL YWDVMLENYGNVTSLEWETMTENEEVTSKPSSSQR
358	ZN717_인간	LETYNSLVSLQELVSFEEVAVHFTWEEWQDLDDAQRTLYRDVMLE TYSSLVSLGHCITKPEMIFKLEQGAEPWIVEETPN
359	ZN669_인간	RHFRRPEPCREPLASPIQDSVAFEDVAVNFTQEEWALLDSSQKNL YREVMQETCRNLASVGSQWKDQNIEDHFEKPGKDI
360	ZN256_인간	AAAELTAPAQGIVTFEDVAVYFSWKEWGLLDEAQKCLYHDVMLEN LTLTTSLGGSGAGDEEAPYQQSTSPQRVSQVRIPK
361	ZN251_인간	AATFQLPGHQEMPLTFQDVAVYFSQAEGRQLGPQQRALYRDVMLE NYGNVASLGFPVPKPELISQLEQGKELWVLNLLGA
362	CBX4_인간	RSEAGEPPSSLQVKPETPASAAVAVAAAAAPTTTAEKPPAEAQDE PAESLSEFKPFFGNIIITDVTANCLTVTFKEYVTV
363	PCGF2_인간	HRTTRIKITELNPHLMCALCGGYFIDATTIVECLHSFCKTCIVRY LETNKYCPMCDVQVHKTRPLLSIRSDKTLQDIVYK
364	CDY2_인간	ASQEFEVEAIVDKRQDKNGNTQYLVRWKGYDKQDDTWEPEQHLMN CEKCVHDFNRRQTEKQKKLTWTTTSRIFSNNARRR
365	CDYL2_인간	ASGDLYEVERIVDKRKNKKGKWEYLIRWKGYGSTEDTWEPEHHLL HCEEFIDEFNGLHMSKDKRIKSGKQSSTSKLLRDS
366	HERC2_인간	TLIRKADLENHNKDGGFWTVIDGKVYDIKDFQTQSLTGNSILAQF AGEDPVVALEAALQFEDTRESMHAFCVGQYLEPDQ
367	ZN562_인간	EKTKIGTMVEDHRSNSYQDSVTFDDVAVEFTPEEWALLDTTQKYL YRDVMLENYMNLASVDFFFCLTSEWEIQPRTKRSS
368	ZN461_인간	AHELVMFRDVAIDVSQEEWECLNPAQRNLYKEVMLENYSNLVSLG LSVSKPAVISSLEQGKEPWMVVREETGRWCPGTWK

[0526]

SEQ	설명	서열
369	Z324A_인간	AFEDVAVYFSQEEWGLLDTAQRALYRRVMLDNFALVASLGLSTSR PRVVIQLERGEEPWVPSGTDTTLSRTTYRRRNPGS
370	ZN766_인간	AQLRRGHLTFRDVAIEFSQEEWKCLDPVQKALYRDVMLENYRNLV SLGICLPDLSIISMMKQRTEPWTVENEMKVAKNPD
371	ID2_인간	SDHSLGISRSKTPVDDPMSLLYNMNDCYSKLKELVPSIPQNKKVS KMEILQHVIDYILDLQIALDSHPTIVSLHHQRPGQ
372	TOX_인간	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWD GLGEEQKQVYKKKTEAAKKEYLKQLAAYRASLVSK
373	ZN274_인간	QEEKQEDAAICPVTVLPEEPVTFQDVAVDFSREEWGLLGPTQRTE YRDVMLETFGHLVSVGWETTLENKELAPNSDIPEE
374	SCMH1_인간	DASRLSGRDPSSWTVEDVMQFVREADPQLGPHADLFRKHEIDGKA LLLLRSDMMMKYMGLKLGPALKLSYHIDRLKQGKF
375	ZN214_인간	AVTFEDVTIIFTWEEWKFLDSSQKRLYREVMWENYTNVMSVENWN ESYKSQEEKFRYLEYENFSYWQGWWNAGAQMYENQ
376	CBX7_인간	ELSAIGEQVFAVESIRKKRVRKGKVEYLVKWKGWPPKYSTWEPEE HILDPRLVMAYEEKEERDRASGYRKRGPKPKRLLL
377	ID1_인간	GGAGARLPALLDEQQVNVLLYDMNGCYSRLKELVPTLPQNRKVSK VEILQHVIDYIRDLQLELNSESEVGTPGGRGLPVR
378	CREM_인간	VVMAASPGSLHSPQQLAEEATRKRELRLMKNREAAKECRRRKKEY VKCLESRVAVLEVQNKKLIEELETLKDICSPKTDY
379	SCX_인간	GGGPGGRPGREPRQRHTANARERDRTNSVNTAFTALRTLIPTEPA DRKLSKIETLRLASSYISHLGNVLLAGEACGDGQP
380	ASCL1_인간	SGFGYSLPQQQPAAVARRNERERNRVKLVNLGFATLREHVPNGAA NKKMSKVETLRSAVEYIRALQQLLDEHDAVSAAFQ
381	ZN764_인간	APLPPRDPNGAGPEWREPGAVSFADVAVYFCREEWGCLRPAQRAL YRDVMRETYGHLSALGIGGNKPALISWVEEEAELW
382	SCML2_인간	KQGFSKDPSTWSVDEVIQFMKHTDPQISGPLADLFRQHEIDGKAL FLLKSDVMMKYMGLKLGPALKLCYYIEKLKEGKYS
383	TWST1_인간	SGGGSPQSYEELQTQRVMANVRERQRTQSLNEAFAALRKIIPTLP SDKLSKIQTLKLAARYIDFLYQVLQSDELDSKMAS
384	CREB1_인간	IAPGVVMASSPALPTQPAEEAARKREVRLMKNREAARECRRKKKE YVKCLENRVAVLENQNKTLIEELKALKDLYCHKSD
385	TERF1_인간	SRIPVSKSQPVTPEKHRARKRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGEGNWS KILLHYKFNNRTSVMLKDRWRTMKKLKLISSDSED
386	ID3_인간	SLAIARGRGKGPAAEEPLSLLDDMNHCYSRLRELVPGVPRGTQLS QVEILQRVIDYILDLQVVLAEPAPGPPDGPHLPIQ
387	CBX8_인간	GSGPPSSGGGLYRDMGAQGGRPSLIARIPVARILGDPEEESWSPS LTNLEKVVVTDVTSNFLTVTIKESNTDQGFFKEKR
388	CBX4_인간	ELPAVGEHVFAVESIEKKRIRKGRVEYLVKWRGWSPKYNTWEPEE NILDPRLLIAFQNRERQEQLMGYRKRGPKPKPLVV
389	GSX1_인간	VDSSSNQLPSSKRMRTAFTSTQLLELEREFASNMYLSRLRRIEIA TYLNLSEKQVKIWFQNRRVKHKKEGKGSNHRGGGG
390	NKX22_인간	TPGGGGDAGKKRKRRVLFSKAQTYELERRFRQQRYLSAPEREHLA SLIRLTPTQVKIWFQNHRYKMKRARAEKGMEVTPL
391	ATF1_인간	QTVVMTSPVTLTSQTTKTDDPQLKREIRLMKNREAARECRRKKKE YVKCLENRVAVLENQNKTLIEELKTLKDLYSNKSV
392	TWST2_인간	KGSPSAQSFEELQSQRILANVRERQRTQSLNEAFAALRKIIPTLP SDKLSKIQTLKLAARYIDFLYQVLQSDEMDNKMTS
393	ZNF17_인간	NLTEDYMVFEDVAIHFSQEEWGILNDVQRHLHSDVMLENFALLSS VGCWHGAKDEEAPSKQCVSVGVSQVTTLKPALSTQ
394	TOX3_인간	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWD SLGEEQKQVYKRKTEAAKKEYLKALAAYRASLVSK
395	TOX4_인간	KDPNEPQKPVSAYALFFRDTQAAIKGQNPNATFGEVSKIVASMWD SLGEEQKQVYKRKTEAAKKEYLKALAAYKDNQECQ

[0527]

SEQ	설명	서열
396	ZMYM3_인간	LDGSTWDFCSEDCKSKYLLWYCKAARCHACKRQGKLLETIHWRGQ IRHFCNQQCLLRFYSQQNQPNLDTQSGPESLLNSQ
397	I2BP1_인간	ASVQASRRQWCYLCDLPKMPWAMVWDFSEAVCRGCVNFEGADRIE LLIDAARQLKRSHVLPEGRSPGPPALKHPATKDLA
398	RHXF1_인간	MEGPQPENMQPRTRRTKFTLLQVEELESVFRHTQYPDVPTRRELA ENLGVTEDKVRVWFKNKRARCRRHQRELMLANELR
399	SSX2_인간	PKIMPKKPAEEGNDSEEVPEASGPQNDGKELCPPGKPTTSEKIHE RSGPKRGEHAWTHRLRERKQLVIYEEISDPEEDDE
400	I2BPL_인간	SAAQVSSSRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFSEPVCRGCVNYEGADR IEFVIETARQLKRAHGCFQDGRSPGPPPPVGVKTV
401	ZN680_인간	PGPPGSLEMGPLTFRDVAIEFSLEEWQCLDTAQRNLYRKVMFENY RNLVFLGIAVSKPHLITCLEQGKEPWNRKRQEMVA
402	CBX1_인간	NKKKVEEVLEEEEEEYVVEKVLDRRVVKGKVEYLLKWKGFSDEDN TWEPEENLDCPDLIAEFLQSQKTAHETDKSEGGKR
403	TRI68_인간	LANVVEKVRLLRLHPGMGLKGDLCERHGEKLKMFCKEDVLIMCEA CSQSPEHEAHSVVPMEDVAWEYKWELHEALEHLKK
404	HXA13_인간	VVSHPSDASSYRRGRKKRVPYTKVQLKELEREYATNKFITKDKRR RISATTNLSERQVTIWFQNRRVKEKKVINKLKTTS
405	PHC3_인간	ENSDLLPVAQTEPSIWTVDDVWAFIHSLPGCQDIADEFRAQEIDG QALLLLKEDHLMSAMNIKLGPALKICARINSLKES
406	TCF24_인간	AGPGGGSRSGSGRPAAANAARERSRVQTLRHAFLELQRTLPSVPP DTKLSKLDVLLLATTYIAHLTRSLQDDAEAPADAG
407	CBX3_인간	QNGKSKKVEEAEPEEFVVEKVLDRRVVNGKVEYFLKWKGFTDADN TWEPEENLDCPELIEAFLNSQKAGKEKDGTKRKSL
408	HXB13_인간	QHPPDACAFRRGRKKRIPYSKGQLRELEREYAANKFITKDKRRKI SAATSLSERQITIWFQNRRVKEKKVLAKVKNSATP
409	HEY1_인간	SMSPTTSSQILARKRRRGIIEKRRRDRINNSLSELRRLVPSAFEK QGSAKLEKAEILQMTVDHLKMLHTAGGKGYFDAHA
410	PHC2_인간	LVGMGHHFLPSEPTKWNVEDVYEFIRSLPGCQEIAEEFRAQEIDG QALLLLKEDHLMSAMNIKLGPALKIYARISMLKDS
411	ZNF81_인간	PANEDAPQPGEHGSACEVSVSFEDVTVDFSREEWQQLDSTQRRLY QDVMLENYSHLLSVGFEVPKPEVIFKLEQGEGPWT
412	FIGLA_인간	GYSSTENLQLVLERRRVANAKERERIKNLNRGFARLKALVPFLPQ SRKPSKVDILKGATEYIQVLSDLLEGAKDSKKQDP
413	SAM11_인간	EEAPAPEDVTKWTVDDVCSFVGGLSGCGEYTRVFREQGIDGETLP LLTEEHLLTNMGLKLGPALKIRAQVARRLGRVFYV
414	KMT2B_인간	GGTLAHTPRRSLPSHHGKKMRMARCGHCRGCLRVQDCGSCVNCLD KPKFGGPNTKKQCCVYRKCDKIEARKMERLAKKGR
415	HEY2_인간	LNSPTTTSQIMARKKRRGIIEKRRRDRINNSLSELRRLVPTAFEK QGSAKLEKAEILQMTVDHLKMLQATGGKGYFDAHA
416	JDP2_인간	QPVKSELDEEEERRKRRREKNKVAAARCRNKKKERTEFLQRESER LELMNAELKTQIEELKQERQQLILMLNRHRPTCIV
417	HXC13_인간	LQPEVSSYRRGRKKRVPYTKVQLKELEKEYAASKFITKEKRRRIS ATTNLSERQVTIWFQNRRVKEKKVVSKSKAPHLHS
418	ASCL4_인간	LPVPLDSAFEPAFLRKRNERERQRVRCVNEGYARLRDHLPRELAD KRLSKVETLRAAIDYIKHLQELLERQAWGLEGAAG
419	HHEX_인간	SPFLQRPLHKRKGGQVRFSNDQTIELEKKFETQKYLSPPERKRLA KMLQLSERQVKTWFQNRRAKWRRLKQENPQSNKKE
420	HERC2_인간	IAIATGSLHCVCCTEDGEVYTWGDNDEGQLGDGTTNAIQRPRLVA ALQGKKVNRVACGSAHTLAWSTSKPASAGKLPAQV
421	GSX2_인간	GGSDASQVPNGKRMRTAFTSTQLLELEREFSSNMYLSRLRRIEIA TYLNLSEKQVKIWFQNRRVKHKKEGKGTQRNSHAG
422	BIN1_인간	RLDLPPGFMFKVQAQHDYTATDTDELQLKAGDVVLVIPFQNPEEQ DEGWLMGVKESDWNQHKELEKCRGVFPENFTERVP

[0528]

[0529]

SEQ	설명	서열
423	ETV7_인간	GICKLPGRLRIQPALWSREDVLHWLRWAEQEYSLPCTAEHGFEMN GRALCILTKDDFRHRAPSSGDVLYELLQYIKTQRR
424	ASCL3_인간	PNYRGCEYSYGPAFTRKRNERERQRVKCVNEGYAQLRHHLPEEYL EKRLSKVETLRAAIKYINYLQSLLYPDKAETKNNP
425	PHC1_인간	LHGINPVFLSSNPSRWSVEEVYEFIASLQGCQEIAEEFRSQEIDG QALLLLKEEHLMSAMNIKLGPALKICAKINVLKET
426	OTP_인간	QAGQQQGQQKQKRHRTRFTPAQLNELERSFAKTHYPDIFMREELA LRIGLTESRVQVWFQNRRAKWKKRKKTTNVFRAPG
427	I2BP2_인간	AAAVAVAAASRRQSCYLCDLPRMPWAMIWDFTEPVCRGCVNYEGA DRVEFVIETARQLKRAHGCFPEGRSPPGAAASAAA
428	VGLL2_인간	FSSQTPASIKEEEGSPEKERPPEAEYINSRCVLFTYFQGDISSVV DEHFSRALSQPSSYSPSCTSSKAPRSSGPWRDCSF
429	HXA11_인간	DKAGGSSGQRTRKKRCPYTKYQIRELEREFFFSVYINKEKRLQLS RMLNLTDRQVKIWFQNRRMKEKKINRDRLQYYSAN
430	PDLI4_인간	GAPLSGLQGLPECTRCGHGIVGTIVKARDKLYHPECFMCSDCGLN LKQRGYFFLDERLYCESHAKARVKPPEGYDVVAVY
431	ASCL2_인간	RRPATAETGGGAAAVARRNERERNRVKLVNLGFQALRQHVPHGGA SKKLSKVETLRSAVEYIRALQRLLAEHDAVRNALA
432	CDX4_인간	TVQVTGKTRTKEKYRVVYTDHQRLELEKEFHCNRYITIQRKSELA VNLGLSERQVKIWFQNRRAKERKMIKKKISQFENS
433	ZN860_인간	EEAAQKRKEKEPGMALPQGHLTFRDVAIEFSLEEWKCLDPTQRAL YRAMMLENYRNLHSVDISSKCMMKKFSSTAQGNTE
434	LMBL4_인간	DIRASQVARWTVDEVAEFVQSLLGCEEHAKCFKKEQIDGKAFLLL TQTDIVKVMKIKLGPALKIYNSILMFRHSQELPEE
435	PDIP3_인간	LSPLEGTKMTVNNLHPRVTEEDIVELFCVCGALKRARLVHPGVAE VVFVKKDDAITAYKKYNNRCLDGQPMKCNLHMNGN
436	NKX25_인간	DNAERPRARRRRKPRVLFSQAQVYELERRFKQQRYLSAPERDQLA SVLKLTSTQVKIWFQNRRYKCKRQRQDQTLELVGL
437	CEBPB_인간	SQVKSKAKKTVDKHSDEYKIRRERNNIAVRKSRDKAKMRNLETQH KVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQLPE
438	ISL1_인간	KRDYIRLYGIKCAKCSIGFSKNDFVMRARSKVYHIECFRCVACSR QLIPGDEFALREDGLFCRADHDVVERASLGAGDPL
439	CDX2_인간	SLGSQVKTRTKDKYRVVYTDHQRLELEKEFHYSRYITIRRKAELA ATLGLSERQVKIWFQNRRAKERKINKKKLQQQQQQ
440	PROP1_인간	QGGQRGRPHSRRRHRTTFSPVQLEQLESAFGRNQYPDIWARESLA RDTGLSEARIQVWFQNRRAKQRKQERSLLQPLAHL
441	SIN3B_인간	DALTYLDQVKIRFGSDPATYNGFLEIMKEFKSQSIDTPGVIRRVS QLFHEHPDLIVGFNAFLPLGYRIDIPKNGKLNIQS
442	SMBT1_인간	RLHLDSNPLKWSVADVVRFIRSTDCAPLARIFLDQEIDGQALLLL TLPTVQECMDLKLGPAIKLCHHIERIKFAFYEQFA
443	HXC11_인간	AKGAAPNAPRTRKKRCPYSKFQIRELEREFFFNVYINKEKRLQLS RMLNLTDRQVKIWFQNRRMKEKKLSRDRLQYFSGN
444	HXC10_인간	TTGNWLTAKSGRKKRCPYTKHQTLELEKEFLFNMYLTRERRLEIS KTINLTDRQVKIWFQNRRMKLKKMNRENRIRELTS
445	PRS6A_인간	YLVSNVIELLDVDPNDQEEDGANIDLDSQRKGKCAVIKTSTRQTY FLPVIGLVDAEKLKPGDLVGVNKDSYLILETLPTE
446	VSX1_인간	KASPTLGKRKKRRHRTVFTAHQLEELEKAFSEAHYPDVYAREMLA VKTELPEDRIQVWFQNRRAKWRKREKRWGGSSVMA
447	NKX23_인간	EESERPKPRSRRKPRVLFSQAQVFELERRFKQQRYLSAPEREHLA SSLKLTSTQVKIWFQNRRYKCKRQRQDKSLELGAH
448	MTG16_인간	VVPGSRQEEVIDHKLTEREWAEEWKHLNNLLNCIMDMVEKTRRSL TVLRRCQEADREELNHWARRYSDAEDTKKGPAPAA
449	HMX3_인간	ESPEKKPACRKKKTRTVFSRSQVFQLESTFDMKRYLSSSERAGLA ASLHLTETQVKIWFQNRRNKWKRQLAAELEAANLS

SEQ	설명	서열
450	HMX1_인간	RGGVGVGGGRKKKTRTVFSRSQVFQLESTFDLKRYLSSAERAGLA ASLQLTETQVKIWFQNRRNKWKRQLAAELEAASLS
451	KIF22_인간	ELLAHGRQKILDLLNEGSARDLRSLQRIGPKKAQLIVGWRELHGP FSQVEDLERVEGITGKQMESFLKANILGLAAGQRC
452	CSTF2_인간	ESPYGETISPEDAPESISKAVASLPPEQMFELMKQMKLCVQNSPQ EARNMLLQNPQLAYALLQAQVVMRIVDPEIALKIL
453	CEBPE_인간	AGPLHKGKKAVNKDSLEYRLRRERNNIAVRKSRDKAKRRILETQQ KVLEYMAENERLRSRVEQLTQELDTLRNLFRQIPE
454	DLX2_인간	IRIVNGKPKKVRKPRTIYSSFQLAALQRRFQKTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNRRSKFKKMWKSGEIPSEQH
455	ZMYM3_인간	TVYQFCSPSCWTKFQRTSPEGGIHLSCHYCHSLFSGKPEVLDWQD QVFQFCCRDCCEDFKRLRGVVSQCEHCRQEKLLHE
456	PPARG_인간	TMVDTEMPFWPTNFGISSVDLSVMEDHSHSFDIKPFTTVDFSSIS TPHYEDIPFTRTDPVVADYKYDLKLQEYQSAIKVE
457	PRIC1_인간	GRHHAELLKPRCSACDEIIFADECTEAEGRHWHMKHFCCLECETV LGGQRYIMKDGRPFCCGCFESLYAEYCETCGEHIG
458	UNC4_인간	DPDKESPGCKRRRTRTNFTGWQLEELEKAFNESHYPDVFMREALA LRLDLVESRVQVWFQNRRAKWRKKENTKKGPGRPA
459	BARX2_인간	TEQPTPRQKKPRRSRTIFTELQLMGLEKKFQKQKYLSTPDRLDLA QSLGLTQLQVKTWYQNRRMKWKKMVLKGGQEAPTK
460	ALX3_인간	SMELAKNKSKKRRNRTTFSTFQLEELEKVFQKTHYPDVYAREQLA LRTDLTEARVQVWFQNRRAKWRKRERYGKIQEGRN
461	TCF15_인간	GGGGGAGPVVVVRQRQAANARERDRTQSVNTAFTALRTLIPTEPV DRKLSKIETVRLASSYIAHLANVLLLGDSADDGQP
462	TERA_인간	IDDTVEGITGNLFEVYLKPYFLEAYRPIRKGDIFLVRGGMRAVEF KVVETDPSPYCIVAPDTVIHCEGEPIKREDEEESL
463	VSX2_인간	SALNQTKKRKKRRHRTIFTSYQLEELEKAFNEAHYPDVYAREMLA MKTELPEDRIQVWFQNRRAKWRKREKCWGRSSVMA
464	HXD12_인간	DGLPWGAAPGRARKKRKPYTKQQIAELENEFLVNEFINRQKRKEL SNRLNLSDQQVKIWFQNRRMKKKRVVLREQALALY
465	CDX1_인간	GGGGSGKTRTKDKYRVVYTDHQRLELEKEFHYSRYITIRRKSELA ANLGLTERQVKIWFQNRRAKERKVNKKKQQQQQPP
466	TCF23_인간	TRAGGLALGRSEASPENAARERSRVRTLRQAFLALQAALPAVPPD TKLSKLDVLVLAASYIAHLTRTLGHELPGPAWPPF
467	ALX1_인간	KCDSNVSSSKKRRHRTTFTSLQLEELEKVFQKTHYPDVYVREQLA LRTELTEARVQVWFQNRRAKWRKRERYGQIQQAKS
468	HXA10_인간	NAANWLTAKSGRKKRCPYTKHQTLELEKEFLFNMYLTRERRLEIS RSVHLTDRQVKIWFQNRRMKLKKMNRENRIRELTA
469	RX_인간	LSEEEQPKKKHRRNRTTFTTYQLHELERAFEKSHYPDVYSREELA GKVNLPEVRVQVWFQNRRAKWRRQEKLEVSSMKLQ
470	CXXC5_인간	HMAGLAEYPMQGELASAISSGKKKRKRCGMCAPCRRRINCEQCSS CRNRKTGHQICKFRKCEELKKKPSAALEKVMLPTG
471	SCML1_인간	SITKHPSTWSVEAVVLFLKQTDPLALCPLVDLFRSHEIDGKALLL LTSDVLLKHLGVKLGTAVKLCYYIDRLKQGKCFEN
472	NFIL3_인간	ACRRKREFIPDEKKDAMYWEKRRKNNEAAKRSREKRRLNDLVLEN KLIALGEENATLKAELLSLKLKFGLISSTAYAQEI
473	DLX6_인간	EIRFNGKGKKIRKPRTIYSSLQLQALNHRFQQTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNKRSKFKKLLKQGSNPHESD
474	MTG8_인간	GLHGTRQEEMIDHRLTDREWAEEWKHLDHLLNCIMDMVEKTRRSL TVLRRCQEADREELNYWIRRYSDAEDLKKGGGSSS
475	CBX8_인간	ELSAVGERVFAAEALLKRRIRKGRMEYLVKWKGWSQKYSTWEPEE NILDARLLAAFEERERERMELYGPKKRGPKPKTFLL
476	CEBPD_인간	AREKSAGKRGPDRGSPEYRQRRERNNIAVRKSRDKAKRRNQEMQQ KLVELSAENEKLHQRVEQLTRDLAGLRQFFKQLPS

[0530]

[0531]

SEQ	설명	서열
477	SEC13_인간	SGGCDNLIKLWKEEEDGQWKEEQKLEAHSDWVRDVAWAPSIGLPT STIASCSQDGRVFIWTCDDASSNTWSPKLLHKFND
478	FIP1_인간	VKGVDLDAPGSINGVPLLEVDLDSFEDKPWRKPGADLSDYFNYGF NEDTWKAYCEKQKRIRMGLEVIPVTSTTNKITAED
479	ALX4_인간	KADSESNKGKKRRNRTTFTSYQLEELEKVFQKTHYPDVYAREQLA MRTDLTEARVQVWFQNRRAKWRKRERFGQMQQVRT
480	LHX3_인간	TAKQREAEATAKRPRTTITAKQLETLKSAYNTSPKPARHVREQLS SETGLDMRVVQVWFQNRRAKEKRLKKDAGRQRWGQ
481	PRIC2_인간	GRHHAECLKPRCAACDEIIFADECTEAEGRHWHMKHFCCFECETV LGGQRYIMKEGRPYCCHCFESLYAEYCDTCAQHIG
482	MAGI3_인간	IIGGDRPDEFLQVKNVLKDGPAAQDGKIAPGDVIVDINGNCVLGH THADVVQMFQLVPVNQYVNLTLCRGYPLPDDSEDP
483	NELL1_인간	CCPECDTRVTSQCLDQNGHKLYRSGDNWTHSCQQCRCLEGEVDCW PLTCPNLSCEYTAILEGECCPRCVSDPCLADNITY
484	PRRX1_인간	LNSEEKKKRKQRRNRTTFNSSQLQALERVFERTHYPDAFVREDLA RRVNLTEARVQVWFQNRRAKFRRNERAMLANKNAS
485	MTG8R_인간	GLNGGYQDELVDHRLTEREWADEWKHLDHALNCIMEMVEKTRRSM AVLRRCQESDREELNYWKRRYNENTELRKTGTELV
486	RAX2_인간	GPGEEAPKKKHRRNRTTFTTYQLHQLERAFEASHYPDVYSREELA AKVHLPEVRVQVWFQNRRAKWRRQERLESGSGAVA
487	DLX3_인간	VRMVNGKPKKVRKPRTIYSSYQLAALQRRFQKAQYLALPERAELA AQLGLTQTQVKIWFQNRRSKFKKLYKNGEVPLEHS
488	DLX1_인간	EVRFNGKGKKIRKPRTIYSSLQLQALNRRFQQTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNKRSKFKKLMKQGGAALEGS
489	NKX26_인간	GRSEQPKARQRRKPRVLFSQAQVLALERRFKQQRYLSAPEREHLA SALQLTSTQVKIWFQNRRYKCKRQRQDKSLELAGH
490	NAB1_인간	LPRTLGELQLYRILQKANLLSYFDAFIQQGGDDVQQLCEAGEEEF LEIMALVGMASKPLHVRRLQKALRDWVTNPGLFNQ
491	SAMD7_인간	NLSLDEDIQKWTVDDVHSFIRSLPGCSDYAQVFKDHAIDGETLPL LTEEHLRGTMGLKLGPALKIQSQVSQHVGSMFYKK
492	PITX3_인간	SPEDGSLKKKQRRQRTHFTSQQLQELEATFQRNRYPDMSTREEIA VWTNLTEARVRVWFKNRRAKWRKRERSQQAELCKG
493	WDR5_인간	SNLLVSASDDKTLKIWDVSSGKCLKTLKGHSNYVFCCNFNPQSNL IVSGSFDESVRIWDVKTGKCLKTLPAHSDPVSAVH
494	MEOX2_인간	GNYKSEVNSKPRKERTAFTKEQIRELEAEFAHHNYLTRLRRYEIA VNLDLTERQVKVWFQNRRMKWKRVKGGQQGAAARE
495	NAB2_인간	LPRTLGELQLYRVLQRANLLSYYETFIQQGGDDVQQLCEAGEEEF LEIMALVGMATKPLHVRRLQKALREWATNPGLFSQ
496	DHX8_인간	PEEPTIGDIYNGKVTSIMQFGCFVQLEGLRKRWEGLVHISELRRE GRVANVADVVSKGQRVKVKVLSFTGTKTSLSMKDV
497	FOXA2_인간	YAFNHPFSINNLMSSEQQHHHSHHHHQPHKMDLKAYEQVMHYPGY GSPMPGSLAMGPVTNKTGLDASPLAADTSYYQGVY
498	CBX6_인간	TAAAGPAPPTAPEPAGASSEPEAGDWRPEMSPCSNVVVTDVTSNL LTVTIKEFCNPEDFEKVAAGVAGAAGGGGSIGASK
499	EMX2_인간	FLLHNALARKPKRIRTAFSPSQLLRLEHAFEKNHYVVGAERKQLA HSLSLTETQVKVWFQNRRTKFKRQKLEEEGSDSQQ
500	CPSF6_인간	KRIALYIGNLTWWTTDEDLTEAVHSLGVNDILEIKFFENRANGQS KGFALVGVGSEASSKKLMDLLPKRELHGQNPVVTP
501	HXC12_인간	SGAPWYPINSRSRKKRKPYSKLQLAELEGEFLVNEFITRQRRREL SDRLNLSDQQVKIWFQNRRMKKKRLLLREQALSFF
502	KDM4B_인간	SDNLYPESITSRDCVQLGPPSEGELVELRWTDGNLYKAKFISSVT SHIYQVEFEDGSQLTVKRGDIFTLEEELPKRVRSR
503	LMBL3_인간	GIPASKVSKWSTDEVSEFIQSLPGCEEHGKVFKDEQIDGEAFLLM TQTDIVKIMSIKLGPALKIFNSILMFKAAEKNSHN

SEQ	설명	서열
504	PHX2A_인간	EPSGLHEKRKQRRIRTTFTSAQLKELERVFAETHYPDIYTREELA LKIDLTEARVQVWFQNRRAKFRKQERAASAKGAAG
505	EMX1_인간	LLLHGPFARKPKRIRTAFSPSQLLRLERAFEKNHYVVGAERKQLA GSLSLSETQVKVWFQNRRTKYKRQKLEEEGPESEQ
506	NC2B_인간	SSGNDDDLTIPRAAINKMIKETLPNVRVANDARELVVNCCTEFIH LISSEANEICNKSEKKTISPEHVIQALESLGFGSY
507	DLX4_인간	ERRPQAPAKKLRKPRTIYSSLQLQHLNQRFQHTQYLALPERAQLA AQLGLTQTQVKIWFQNKRSKYKKLLKQNSGGQEGD
508	SRY_인간	NVQDRVKRPMNAFIVWSRDQRRKMALENPRMRNSEISKQLGYQWK MLTEAEKWPFFQEAQKLQAMHREKYPNYKYRPRRK
509	ZN777_인간	EITRLAVWAAVQAVERKLEAQAMRLLTLEGRTGTNEKKIADCEKT AVEFANHLESKWVVLGTLLQEYGLLQRRLENMENL
510	NELL1_인간	CEKDIDECSEGIIECHNHSRCVNLPGWYHCECRSGFHDDGTYSLS GESCIDIDECALRTHTCWNDSACINLAGGFDCLCP
511	ZN398_인간	AAISLWTVVAAVQAIERKVEIHSRRLLHLEGRTGTAEKKLASCEK TVTELGNQLEGKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENLEN
512	GATA3_인간	GQNRPLIKPKRRLSAARRAGTSCANCQTTTTTLWRRNANGDPVCN ACGLYYKLHNINRPLTMKKEGIQTRNRKMSSKSKK
513	BSH_인간	HAELPGKHCRRRKARTVFSDSQLSGLEKRFEIQRYLSTPERVELA TALSLSETQVKTWFQNRRMKHKKQLRKSQDEPKAP
514	SF3B4_인간	QDATVYVGGLDEKVSEPLLWELFLQAGPVVNTHMPKDRVTGQHQG YGFVEFLSEEDADYAIKIMNMIKLYGKPIRVNKAS
515	TEAD1_인간	PIDNDAEGVWSPDIEQSFQEALAIYPPCGRRKIILSDEGKMYGRN ELIARYIKLRTGKTRTRKQVSSHIQVLARRKSRDF
516	TEAD3_인간	GLDNDAEGVWSPDIEQSFQEALAIYPPCGRRKIILSDEGKMYGRN ELIARYIKLRTGKTRTRKQVSSHIQVLARKKVREY
517	RGAP1_인간	DSVGTPQSNGGMRLHDFVSKTVIKPESCVPCGKRIKFGKLSLKCR DCRVVSHPECRDRCPLPCIPTLIGTPVKIGEGMLA
518	PHF1_인간	SAPHSMTASSSSVSSPSPGLPRRSAPPSPLCRSLSPGTGGGVRGG VGYLSRGDPVRVLARRVRPDGSVQYLVEWGGGGIF
519	FOXA1_인간	GDPHYSFNHPFSINNLMSSSEQQHKLDFKAYEQALQYSPYGSTLP ASLPLGSASVTTRSPIEPSALEPAYYQGVYSRPVL
520	GATA2_인간	GQNRPLIKPKRRLSAARRAGTCCANCQTTTTTLWRRNANGDPVCN ACGLYYKLHNVNRPLTMKKEGIQTRNRKMSNKSKK
521	FOXO3_인간	DSLSGSSLYSTSANLPVMGHEKFPSDLDLDMFNGSLECDMESIIR SELMDADGLDFNFDSLISTQNVVGLNVGNFTGAKQ
522	ZN212_인간	TEISLWTVVAAIQAVEKKMESQAARLQSLEGRTGTAEKKLADCEK MAVEFGNQLEGKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENVEN
523	IRX4_인간	MDSGTRRKNATRETTSTLKAWLQEHRKNPYPTKGEKIMLAIITKM TLTQVSTWFANARRRLKKENKMTWPPRNKCADEKR
524	ZBED6_인간	NIEKQIYLPSTRAKTSIVWHFFHVDPQYTWRAICNLCEKSVSRGK PGSHLGTSTLQRHLQARHSPHWTRANKFGVASGEE
525	LHX4_인간	AKQNDDSEAGAKRPRTTITAKQLETLKNAYKNSPKPARHVREQLS SETGLDMRVVQVWFQNRRAKEKRLKKDAGRHRWGQ
526	SIN3A_인간	DALSYLDQVKLQFGSQPQVYNDFLDIMKEFKSQSIDTPGVISRVS QLFKGHPDLIMGFNTFLPPGYKIEVQTNDMVNVTT
527	RBBP7_인간	DDHTVCLWDINAGPKEGKIVDAKAIFTGHSAVVEDVAWHLLHESL FGSVADDQKLMIWDTRSNTTSKPSHLVDAHTAEVN
528	NKX61_인간	GSILLDKDGKRKHTRPTFSGQQIFALEKTFEQTKYLAGPERARLA YSLGMTESQVKVWFQNRRTKWRKKHAAEMATAKKK
529	TRI68_인간	DPTALVEAIVEEVACPICMTFLREPMSIDCGHSFCHSCLSGLWEI PGESQNWGYTCPLCRAPVQPRNLRPNWQLANVVEK
530	R51A1_인간	QSLPKKVSLSSDTTRKPLEIRSPSAESKKPKWVPPAASGGSRSSS SPLVVVSVKSPNQSLRLGLSRLARVKPLHPNATST

[0532]

SEQ	설명	서열
531	MB3L1_인간	AKSSQRKQRDCVNQCKSKPGLSTSIPLRMSSYTFKRPVTRITPHP GNEVRYHQWEESLEKPQQVCWQRRLQGLQAYSSAG
532	DLX5_인간	VRMVNGKPKKVRKPRTIYSSFQLAALQRRFQKTQYLALPERAELA ASLGLTQTQVKIWFQNKRSKIKKIMKNGEMPPEHS
533	NOTC1_인간	LQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSQC NSAGCLFDGFDCQRAEGQCNPLYDQYCKDHFSDGH
534	TERF2_인간	ETWVEEDELFQVQAAPDEDSTTNITKKQKWTVEESEWVKAGVQKY GEGNWAAISKNYPFVNRTAVMIKDRWRTMKRLGMN
535	ZN282_인간	AEISLWTVVAAIQAVERKVDAQASQLLNLEGRTGTAEKKLADCEK TAVEFGNHMESKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENLEN
536	RGS12_인간	LEKRTLFRLDLVPINRSVGLKAKPTKPVTEVLRPVVARYGLDLSG LLVRLSGEKEPLDLGAPISSLDGQRVVLEEKDPSR
537	ZN840_인간	PNCLSSSMQLPHGGGRHQELVRFRDVAVVFSPEEWDHLTPEQRNL YKDVMLDNCKYLASLGNWTYKAHVMSSLKQGKEPW
538	SPI2B_인간	DDYKEGDLRIMPESSESPPTEREPGGVVDGLIGKHVEYTKEDGSK RIGMVIHQVEAKPSVYFIKFDDDFHIYVYDLVKKS
539	PAX7_인간	SEPDLPLKRKQRRSRTTFTAEQLEELEKAFERTHYPDIYTREELA QRTKLTEARVQVWFSNRRARWRKQAGANQLAAFNH
540	NKX62_인간	AGGVLDKDGKKKHSRPTFSGQQIFALEKTFEQTKYLAGPERARLA YSLGMTESQVKVWFQNRRTKWRKRHAVEMASAKKK
541	ASXL2_인간	DVMSFSVTVTTIPASQAMNPSSHGQTIPVQAFSEENSIEGTPSKC YCRLKAMIMCKGCGAFCHDDCIGPSKLCVSCLVVR
542	FOXO1_인간	GGYSSVSSCNGYGRMGLLHQEKLPSDLDGMFIERLDCDMESIIRN DLMDGDTLDFNFDNVLPNQSFPHSVKTTTHSWVSG
543	GATA3_인간	GGSPTGFGCKSRPKARSSTGRECVNCGATSTPLWRRDGTGHYLCN ACGLYHKMNGQNRPLIKPKRRLSAARRAGTSCANC
544	GATA1_인간	GQNRPLIRPKKRLIVSKRAGTQCTNCQTTTTTLWRRNASGDPVCN ACGLYYKLHQVNRPLTMRKDGIQTRNRKASGKGKK
545	ZMYM5_인간	PVALLRKQNFQPTAQQQLTKPAKITCANCKKPLQKGQTAYQRKGS AHLFCSTTCLSSFSHKRTQNTRSIICKKDASTKKA
546	ZN783_인간	TEITLWTVVAAIQALEKKVDSCLTRLLTLEGRTGTAEKKLADCEK TAVEFGNQLEGKWAVLGTLLQEYGLLQRRLENVEN
547	SPI2B_인간	KKQRGRPSSQPRRNIVGCRISHGWKEGDEPITQWKGTVLDQVPIN PSLYLVKYDGIDCVYGLELHRDERVLSLKILSDRV
548	LRP1_인간	WTCDLDDDCGDRSDESASCAYPTCFPLTQFTCNNGRCININWRCD NDNDCGDNSDEAGCSHSCSSTQFKCNSGRCIPEHW
549	MIXL1_인간	PKGAAAPSASQRRKRTSFSAEQLQLLELVFRRTRYPDIHLRERLA ALTLLPESRIQVWFQNRRAKSRRQSGKSFQPLARP
550	SGT1_인간	KIKYDWYQTESQVVITLMIKNVQKNDVNVEFSEKELSALVKLPSG EDYNLKLELLHPIIPEQSTFKVLSTKIEIKLKKPE
551	LMCD1_인간	DPSKEVEYVCELCKGAAPPDSPVVYSDRAGYNKQWHPTCFVCAKC SEPLVDLIYFWKDGAPWCGRHYCESLRPRCSGCDE
552	CEBPA_인간	GSGAGKAKKSVDKNSNEYRVRRERNNIAVRKSRDKAKQRNVETQQ KVLELTSDNDRLRKRVEQLSRELDTLRGIFRQLPE
553	GATA2_인간	GPASSFTPKQRSKARSCSEGRECVNCGATATPLWRRDGTGHYLCN ACGLYHKMNGQNRPLIKPKRRLSAARRAGTCCANC
554	SOX14_인간	KPSDHIKRPMNAFMVWSRGQRRKMAQENPKMHNSEISKRLGAEWK LLSEAEKRPYIDEAKRLRAQHMKEHPDYKYRPRRK
555	WTIP_인간	LYSGFQQTADKCSVCGHLIMEMILQALGKSYHPGCFRCSVCNECL DGVPFTVDVENNIYCVRDYHTVFAPKCASCARPIL
556	PRP19_인간	HPSQDLVFSASPDATIRIWSVPNASCVQVVRAHESAVTGLSLHAT GDYLLSSSDDQYWAFSDIQTGRVLTKVTDETSGCS
557	CBX6_인간	ELSAVGERVFAAESIIKRRIRKGRIEYLVKWKGWAIKYSTWEPEE NILDSRLIAAFEQKERERELYGPKKRGPKPKTFLL

[0533]

SEQ	설명	서열
558	NKX11_인간	RTGSDSKSGKPRRARTAFTYEQLVALENKFKATRYLSVCERLNLA LSLSLTETQVKIWFQNRRTKWKKQNPGADTSAPTG
559	RBBP4_인간	VWDLSKIGEEQSPEDAEDGPPELLFIHGGHTAKISDFSWNPNEPW VICSVSEDNIMQVWQMAENIYNDEDPEGSVDPEGQ
560	DMRT2_인간	ERCTPAGGGAEPRKLSRTPKCARCRNHGVVSCLKGHKRFCRWRDC QCANCLLVVERQRVMAAQVALRRQQATEDKKGLSG
561	SMCA2_인간	SQPGALIPGDPQAMSQPNRGPSPFSPVQLHQLRAQILAYKMLARG QPLPETLQLAVQGKRTLPGLQQQQQQQQQQQQQQQ
562	ZNF10	MDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLE NYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETA FEIKSSVSSRSIFKDKQSCDIKMEGMARNDLWYLSLEEVWKCRDQ LDKYQENPERHLRQVAFTQKKVLTQERVSESGKYGGNCLLPAQLV LREYFHKRDSHTKSLKHDLVLNGHQDSCASNSNECGQTFCQNIHL IQFARTHTGDKSYKCPDNDNSLTHGSSLGISKGIHREKPYECKEC GKFFSWRSNLTRHQLIHTGEKPYECKECGKSFSRSSHLIGHQKTH TGEEPYECKECGKSFSWFSHLVTHQRTHTGDKLYTCNQCGKSFVH SSRLIRHQRTHTGEKPYECPECGKSFRQSTHLILHQRTHVRVRPY ECNECGKSYSQRSHLVVHHRIHTGLKPFECKDCGKCFSRSSHLYS HQRTHTGEKPYECHDCGKSFSQSSALIVHQRIHTGEKPYECCQCG KAFIRKNDLIKHQRIHVGEETYKCNQCGIIFSQNSPFIVHQIAHT GEQFLTCNQCGTALVNTSNLIGYQTNHIRENAY
563	EED_인간	MSEREVSTAPAGTDMPAAKKQKLSSDENSNPDLSGDENDDAVSIE SGTNTERPDTPTNTPNAPGRKSWGKGKWKSKKCKYSFKCVNSLKE DHNQPLFGVQFNWHSKEGDPLVFATVGSNRVTLYECHSQGEIRLL QSYVDADADENFYTCAWTYDSNTSHPLLAVAGSRGIIRIINPITM QCIKHYVGHGNAINELKFHPRDPNLLLSVSKDHALRLWNIQTDTL VAIFGGVEGHRDEVLSADYDLLGEKIMSCGMDHSLKLWRINSKRM MNAIKESYDYNPNKTNRPFISQKIHFPDFSTRDIHRNYVDCVRWL GDLILSKSCENAIVCWKPGKMEDDIDKIKPSESNVTILGRFDYSQ CDIWYMRFSMDFWQKMLALGNQVGKLYVWDLEVEDPHKAKCTTLT HHKCGAAIRQTSFSRDSSILIAVCDDASIWRWDRLR
564	RCOR1_인간	MPAMVEKGPEVSGKRRGRNNAAASASAAAASAAASAACASPAATA ASGAAASSASAAAASAAAAPNNGQNKSLAAAAPNGNSSSNSWEEG SSGSSSDEEHGGGGMRVGPQYQAVVPDFDPAKLARRSQERDNLGM LVWSPNQNLSEAKLDEYIAIAKEKHGYNMEQALGMLFWHKHNIEK SLADLPNFTPFPDEWTVEDKVLFEQAFSFHGKTFHRIQQMLPDKS IASLVKFYYSWKKTRTKTSVMDRHARKQKREREESEDELEEANGN NPIDIEVDQNKESKKEVPPTETVPQVKKEKHSTQAKNRAKRKPPK GMFLSQEDVEAVSANATAATTVLRQLDMELVSVKRQIQNIKQTNS ALKEKLDGGIEPYRLPEVIQKCNARWTTEEQLLAVQAIRKYGRDF QAISDVIGNKSVVQVKNFFVNYRRRFNIDEVLQEWEAEHGKEETN GPSNQKPVKSPDNSIKMPEEEDEAPVLDVRYASAS
565	KOX1/ZNF10 KRAB 1	TGRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSL GYQLTKPDVILRLEKGEEPLEINLWITKFVKD
566	KOX1/ZNF10 KRAB 2	MYPYDVPDYASPKKKRKVGGGASMDAKSLTAWS*RTLVTFKDVFVD FTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLE KGEEPWLV*EREIHQETHPDSETAFEIKSSV
567	KOX1/ZNF10 KRAB 3	ALSPQHSAVTQGSIIKNKEGMDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTR EEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGE EPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV
568	KOX1/ZNF10 (aa 11-72)	RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEP
569	KOX1/ZNF10 (aa 11-108)	RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVSSR SIFKDKQS

[0534]

SEQ	설명	서열
570	KOX1/ZNF10 변이체	RTLVTFKDVAVDFTQEEWQQLDPAQKIVYRDVMLENYSNLVSVGY QLTKPDVILRLEQKGEEPWLVEEEIHQETHPDSETAFEIKSSVSS RSIFKDKQS
571	KOX1 KRAB-ZIM3 키메라	RTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEPWLEEEEVLGSGRAEKNGDIGGQIWKPKD VKESL
572	ZIM3-KOX1 KRAB 키메라	MNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVMLENYSNLV SVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSSRSIFKDKQS
573	인간 DNMT1	MPARTAPARVPTLAVPAISLPDDVRRRLKDLERDSLTEKECVKEK LNLLHEFLQTEIKNQLCDLETKLRKEELSEEGYLAKVKSLLNKDL SLENGAHAYNREVNGRLENGNQARSEARRVGMADANSPPKPLSKP RTPRRSKSDGEAKPEPSPSPRITRKSTRQTTITSHFAKGPAKRKP QEESERAKSDESIKEEDKDQDEKRRRVTSRERVARPLPAEEPERA KSGTRTEKEEERDEKEEKRLRSQTKEPTPKQKLKEEPDREARAGV QADEDEDGDEKDEKKHRSQPKDLAAKRRPEEKEPEKVNPQISDEK DEDEKEEKRRKTTPKEPTEKKMARAKTVMNSKTHPPKCIQCGQYL DDPLKYGQHPPDAVDEPQMLTNEKLSIFDANESGFESYEALPQHK LTCFSVYCKHGHLCPIDTGLIEKNIELFFSGSAKPIYDDDPSLEG GVNGKNLGPINEWWITGFDGGEKALIGFSTSFAEYILMDPSPEYA PIFGLMQEKIYISKIVVEFLQSNSDSTYEDLINKIETTVPPSGLN LNRFTEDSLLRHAQFVVEQVESYDEAGDSDEQPIFLTPCMRDLIK LAGVTLGQRRAQARRQTIRHSTREKDRGPTKATTTKLVYQIFDTF FAEQIEKDDREDKENAFKRRRCGVCEVCQQPECGKCKACKDMVKF GGSGRSKQACQERRCPNMAMKEADDDEEVDDNIPEMPSPKKMHQG KKKKQNKNRISWVGEAVKTDGKKSYYKKVCIDAETLEVGDCVSVI PDDSSKPLYLARVTALWEDSSNGQMFHAHWFCAGTDTVLGATSDP LELFLVDECEDMQLSYIHSKVKVIYKAPSENWAMEGGMDPESLLE GDDGKTYFYQLWYDQDYARFESPPKTQPTEDNKFKFCVSCARLAE MRQKEIPRVLEQLEDLDSRVLYYSATKNGILYRVGDGVYLPPEAF TFNIKLSSPVKRPRKEPVDEDLYPEHYRKYSDYIKGSNLDAPEPY RIGRIKEIFCPKKSNGRPNETDIKIRVNKFYRPENTHKSTPASYH ADINLLYWSDEEAVVDFKAVQGRCTVEYGEDLPECVQVYSMGGPN RFYFLEAYNAKSKSFEDPPNHARSPGNKGKGKGKGKGKPKSQACE PSEPEIEIKLPKLRTLDVFSGCGGLSEGFHQAGISDTLWAIEMWD PAAQAFRLNNPGSTVFTEDCNILLKLVMAGETTNSRGQRLPQKGD VEMLCGGPPCQGFSGMNRFNSRTYSKFKNSLVVSFLSYCDYYRPR FFLLENVRNFVSFKRSMVLKLTLRCLVRMGYQCTFGVLQAGQYGV AQTRRRAIILAAAPGEKLPLFPEPLHVFAPRACQLSVVVDDKKFV SNITRLSSGPFRTITVRDTMSDLPEVRNGASALEISYNGEPQSWF QRQLRGAQYQPILRDHICKDMSALVAARMRHIPLAPGSDWRDLPN IEVRLSDGTMARKLRYTHHDRKNGRSSSGALRGVCSCVEAGKACD PAARQFNTLIPWCLPHTGNRHNHWAGLYGRLEWDGFFSTTVTNPE PMGKQGRVLHPEQHRVVSVRECARSQGFPDTYRLFGNILDKHRQV GNAVPPPLAKAIGLEIKLCMLAKARESASAKIKEEEAAKD
574	인간 DNMT3A	MPAMPSSGPGDTSSSAAEREEDRKDGEEQEEPRGKEERQEPSTTA RKVGRPGRKRKHPPVESGDTPKDPAVISKSPSMAQDSGASELLPN GDLEKRSEPQPEEGSPAGGQKGGAPAEGEGAAETLPEASRAVENG CCTPKEGRGAPAEAGKEQKETNIESMKMEGSRGRLRGGLGWESSL RQRPMPRLTFQAGDPYYISKRKRDEWLARWKREAEKKAKVIAGMN AVEENQGPGESQKVEEASPPAVQQPTDPASPTVATTPEPVGSDAG DKNATKAGDDEPEYEDGRGFGIGELVWGKLRGFSWWPGRIVSWWM TGRSRAAEGTRWVMWFGDGKFSVVCVEKLMPLSSFCSAFHQATYN KQPMYRKAIYEVLQVASSRAGKLFPVCHDSDESDTAKAVEVQNKP MIEWALGGFQPSGPKGLEPPEEEKNPYKEVYTDMWVEPEAAAYAP

[0535]

SEQ	설명	서열
		PPPAKKPRKSTAEKPKVKEIIDERTRERLVYEVRQKCRNIEDICI SCGSLNVTLEHPLFVGGMCQNCKNCFLECAYQYDDDGYQSYCTIC CGGREVLMCGNNNCCRCFCVECVDLLVGPGAAQAAIKEDPWNCYM CGHKGTYGLLRRREDWPSRLQMFFANNHDQEFDPPKVYPPVPAEK RKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMV RHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPAR KGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSD KRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVN DKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEK EDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRH LFAPLKEYFACV
575	인간 DNMT3A 촉매 도메인	NHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVLSLFDGIATGLLVLKDLGIQ VDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIMYVGDVRSVTQKHIQEWGPF DLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGTGRLFFEFYRLLHDARPKEG DDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRFLESNPVMIDAKEVSAAHRA RYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQECLEHGRIAKFSKVRTITTR SNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCTEMERVFGFPVHYTDVSNMS RLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKEYFACV
576	인간 DNMT3B	MKGDTRHLNGEEDAGGREDSILVNGACSDQSSDSPPILEAIRTPE IRGRRSSSRLSKREVSSLLSYTQDLTGDGDGEDGDGSDTPVMPKL FRETRTRSESPAVRTRNNNSVSSRERHRPSPRSTRGRQGRNHVDE SPVEFPATRSLRRRATASAGTPWPSPPSSYLTIDLTDDTEDTHGT PQSSSTPYARLAQDSQQGGMESPQVEADSGDGDSSEYQDGKEFGI GDLVWGKIKGFSWWPAMVVSWKATSKRQAMSGMRWVQWFGDGKFS EVSADKLVALGLFSQHFNLATFNKLVSYRKAMYHALEKARVRAGK TFPSSPGDSLEDQLKPMLEWAHGGFKPTGIEGLKPNNTQPVVNKS KVRRAGSRKLESRKYENKTRRRTADDSATSDYCPAPKRLKTNCYN NGKDRGDEDQSREQMASDVANNKSSLEDGCLSCGRKNPVSFHPLF EGGLCQTCRDRFLELFYMYDDDGYQSYCTVCCEGRELLLCSNTSC CRCFCVECLEVLVGTGTAAEAKLQEPWSCYMCLPQRCHGVLRRRK DWNVRLQAFFTSDTGLEYEAPKLYPAIPAARRRPIRVLSLFDGIA TGYLVLKELGIKVGKYVASEVCEESIAVGTVKHEGNIKYVNDVRN ITKKNIEEWGPFDLVIGGSPCNDLSNVNPARKGLYEGTGRLFFEF YHLLNYSRPKEGDDRPFFWMFENVVAMKVGDKRDISRFLECNPVM IDAIKVSAAHRARYFWGNLPGMNRPVIASKNDKLELQDCLEYNRI AKLKKVQTITTKSNSIKQGKNQLFPVVMNGKEDVLWCTELERIFG FPVHYTDVSNMGRGARQKLLGRSWSVPVIRHLFAPLKDYFACE
577	마우스 DNMT3C	MRGGSRHLSNEEDVSGCEDCIIISGTCSDQSSDPKTVPLTQVLEA VCTVENRGCRTSSQPSKRKASSLISYVQDLTGDGDEDRDGEVGGS SGSGTPVMPQLFCETRIPSKTPAPLSWQANTSASTPWLSPASPYP IIDLTDEDVIPQSISTPSVDWSQDSHQEGMDTTQVDAESRDGGNI EYQVSADKLLLSQSCILAAFYKLVPYRESIYRTLEKARVRAGKAC PSSPGESLEDQLKPMLEWAHGGFKPTGIEGLKPNKKQPENKSRRR TTNDPAASESSPPKRLKTNSYGGKDRGEDEESREQMASDVTNNKG NLEDHCLSCGRKDPVSFHPLFEGGLCQSCRDRFLELFYMYDEDGY QSYCTVCCEGRELLLCSNTSCCRCFCVECLEVLVGAGTAEDVKLQ EPWSCYMCLPQRCHGVLRRRKDWNMRLQDFFTTDPDLEEFEPPKL YPAIPAAKRRPIRVLSLFDGIATGYLVLKELGIKVEKYIASEVCA ESIAVGTVKHEGQIKYVDDIRNITKEHIDEWGPFDLVIGGSPCND LSCVNPVRKGLFEGTGRLFFEFYRLLNYSCPEEEDDRPFFWMFEN VVAMEVGDKRDISRFLECNPVMIDAIKVSAAHRARYFWGNLPGMN RPVMASKNDKLELQDCLEFSRTAKLKKVQTITTKSNSIRQGKNQL FPVVMNGKDDVLWCTELERIFGFPEHYTDVSNMGRGARQKLLGRS WSVPVIRHLFAPLKDHFACE

[0536]

[0537]

SEQ	설명	서열
578	인간 DNMT3L	MAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKAN QRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDD GYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVH AMSNWVCYLCLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFE TVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVT DTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYA RPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGG SLQNAVRVWSNIPAIRSSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKW PTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
579	인간 DNMT3L 촉매 도메인	NPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQL KHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQF HRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVT IPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSS KLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
580	마우스 DNMT3L	MGSRETPSSCSKTLETLDLETSDSSSPDADSPLEEQWLKSSPALK EDSVDVVLEDCKEPLSPSSPPTGREMIRYEVKVNRRSIEDICLCC GTLQVYTRHPLFEGGLCAPCKDKFLESLFLYDDDGHQSYCTICCS GGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMACWVCFLCL PFSRSGLLQRRKRWRHQLKAFHDQEGAGPMEIYKTVSAWKRQPVR VLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEK WGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRP FFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEAVTLQDVRGRDYQNAMRVW SNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRSRSKLDAPKVDLLVKNCLL PLREYFKYFSQNSLPL
581	마우스 DNMT3L 촉매 도메인	GPMEIYKTVSAWKRQPVRVLSLFRNIDKVLKSLGFLESGSGSGGG TLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLLTEDDQETTTRFLQTEA VTLQDVRGRDYQNAMRVWSNIPGLKSKHAPLTPKEEEYLQAQVRS RSKLDAPKVDLLVKNCLLPLREYFKYFSQNSLPL
582	*Ailuropoda melanoleuca* DNMT3L	MALSPTGTLSVETLDRSDPDPLDEGPWQATCEILLEPDAEHSTDV ILVGSSELSAPASPGPRRDLLAYEVKVNQRDIEDVCICCGSLRVH TQHPLFEGGMCAPCKDKFLDCLFLYDDDGYQSYCSICCAGETLLI CENPDCTRPSLMMKLRLFRECACLIFPSEGMLLQTVWFWKMTVVW QPGLRHLPQENPLETYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIRRELMSLGF LESGSAPGRLKHLDDVTDVVRKDVEGWGPFDLVYGSTPPIGHACD HPPVWYLLQFHRILQYARPRPGSQQPFFWMFVDNLVLSQDDQTAA TRFLEADPVTIQDVCGRAVRNTVHVWSNIPAVRSRHSALALCEEL SLLAQDRQRTKPPAQGPAQLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
583	*Ailuropoda melanoleuca* DNMT3L 촉매 도메인	NPLETYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIRRELMSLGFLESGSAPGRL KHLDDVTDVVRKDVEGWGPFDLVYGSTPPIGHACDHPPVWYLLQF HRILQYARPRPGSQQPFFWMFVDNLVLSQDDQTAATRFLEADPVT IQDVCGRAVRNTVHVWSNIPAVRSRHSALALCEELSLLAQDRQRT KPPAQGPAQLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
584	*Carlito syrichta* DNMT3L	MALSCRRTLPLESLHSSNSDLASQLDKEQWRPPCETHGIPVAAAP VLDLEAECSLDVILVGSSELSTSSSPRLGRDHIAYEVKVNQRNIE DICLCCGSFLVHTQHPLFEGGMCAPCKDKFLDTLFLYDEDGYQSY CSICCSGETLLICENPDCTRCYCFECLDTLVSPGTSEKVHAMSNW VCFLCLPFTRSGLLQRRRKWRGQLKAFYDRESESSLEMYKTVPVW KREPVRVLSLFGDIKKELMSLGFVETGSDPGRLRHLDDTTNIVRR NVEEWGPFHLLYGATPPLGHTCDRPPGWYLFQFHRLLQYARPQPG SPQPFFWMFVDNVMLTREDRAIASRFLETEPVTIPDIHGRALQNA VCVWSNIPAVRSKHSALVSEEELSLLAQDRQRAKLPTQGPTKLVK NCFLPLREYFKYFSTELTSFL

SEQ	설명	서열
585	*Carlito syrichta* DNMT3L 촉매 도메인	SSLEMYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIKKELMSLGFVETGSDPGRL RHLDDTTNIVRRNVEEWGPFHLLYGATPPLGHTCDRPPGWYLFQF HRLLQYARPQPGSPQPFFWMFVDNVMLTREDRAIASRFLETEPVT IPDIHGRALQNAVCVWSNIPAVRSKHSALVSEEELSLLAQDRQRA KLPTQGPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSFL
586	*Meriones unguiculatus* DNMT3L	MGSQETPSTRAKTPGTWNLESTDSSSPESLGHLEEQWANSSPDLK DEHSKDVEPEDSKELISSASPPSGREIIRYEISVNQRNIEDICLC CGTLQVYKQHPLFEGGICAPCKDKFLETFFLYDEDGHQSYCSICC SGGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMPCWVCFLC LPFTRSGLLQRRRKWRHQLKAFFDEGGASPLEMYKTVSAWKRKPM RVLSLFKNIDKELKNLGFLESGSGSEEERLKYLEDVTNVVRRDVE KWGPFDLVYGSTRPRGSSCDHCPAWYMFQFHRILQYARPPSGSEQ PFFWVFVDNLLMTEDDQITADRFLQMKAVTLQDVRGRVLQNAVRV WSNIPGVKSKHMALTEKEEQSLEAQAGTRTKLSAQKVDPLVKNCL LPLREYFKFFSQNSLPLDK
587	*Meriones unguiculatus* DNMT3L 촉매 도메인	SPLEMYKTVSAWKRKPMRVLSLFKNIDKELKNLGFLESGSGSEEE RLKYLEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTRPRGSSCDHCPAWYMF QFHRILQYARPPSGSEQPFFWVFVDNLLMTEDDQITADRFLQMKA VTLQDVRGRVLQNAVRVWSNIPGVKSKHMALTEKEEQSLEAQAGT RTKLSAQKVDPLVKNCLLPLREYFKFFSQNSLPLDK
588	*Ochotona princeps* DNMT3L	MALPSPETLDSLDRVPASHPDEQHWTVCDNSDPILEVEAEGSMDV ILVDDSPAPSGRDRIELEVKVNQRSIEDLCLCCGSSQVHRQHPLF QGGLCAPCKDKFLEALFLYDEDGYQSYCSICGLGDTLLVCESPDC TRGYCFACVDGLVGAGSSGHMHTVSPWVCFLCVPGSRHGLLQRRR RWRTQLKVFHEQEAAQPLEIYETVPACRRKPLRVLSLFEHIEKEL ASLGFLETGSSPGRIRHLDDVTDVVRRDVEQWGPFDLVYGSTPPL GHASPRSPGWYLFQFHRMLQYTQPTASTQRPFFWMFVDNLLLTRD DLVTATRFLEVEPATLQDVRGRVLQGAMRVWSNIPAVNSRHTELA PEAETALLAQSCRRAKASGEGLARLLKSCFLPLREYFKYFPQSPL PLRK
589	*Ochotona princeps* DNMT3L 촉매 도메인	QPLEIYETVPACRRKPLRVLSLFEHIEKELASLGFLETGSSPGRI RHLDDVTDVVRRDVEQWGPFDLVYGSTPPLGHASPRSPGWYLFQF HRMLQYTQPTASTQRPFFWMFVDNLLLTRDDLVTATRFLEVEPAT LQDVRGRVLQGAMRVWSNIPAVNSRHTELAPEAETALLAQSCRRA KASGEGLARLLKSCFLPLREYFKYFPQSPLPLRK
590	*Neosciurus carolinensis* DNMT3L	MGGPRPAAVEESPHEIYKTVPAWKREPMRVLSLFGDIGKELTSLG FLETGSEAGRLKHLEDVTDTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPALGHSC DRSPGWYLFQFHRLLQYARPRLGSPKPFFWMFVDNLLLTKDDQAI ASRFLEMEPVTLQDVHGRVLQNAVRVWTNVPAVKSRHSALASEEE LLLVQDGQRGRLPAQGPAALVKHCFLPLREYFKYFSQNTLPLYK
591	*Neosciurus carolinensis* DNMT3L 촉매 도메인	SPHEIYKTVPAWKREPMRVLSLFGDIGKELTSLGFLETGSEAGRL KHLEDVTDTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPALGHSCDRSPGWYLFQF HRLLQYARPRLGSPKPFFWMFVDNLLLTKDDQAIASRFLEMEPVT LQDVHGRVLQNAVRVWTNVPAVKSRHSALASEEELLLVQDGQRGR LPAQGPAALVKHCFLPLREYFKYFSQNTLPLYK
592	*Bison bison* DNMT3L	MARSSPGTLNLEIMDGSDPDPALPPDREQWPPPCEILLDPEPEHS LDIILVGSSELSSPPSPGPRRDFIAYEVKVNQRDIEDVCICCGSL QLHTQHPLFEGGMCAPCKDKFLECLFLYDDDGYQSYCSICCAGET LLICENPDCTRCYCFECVDTLVGPGTSGKVHAMSNWVCFLCLPFP RSGLLQRRRKWRTWLKAFYDREAESPLVMYKTVPVWKREPIRVLS LFGDIKKELTSLGFLEDGSKPGRLKHLDDVTNIVRRDIDEWGPFD LTYGSTPTLGHTCDHPPGWYVYQFHRILQYARPLPGSPQPFFWMF VDNLVLTEEDLDVATRFLETDPVTIQDVRGRTVQNAVHVWSNIPA VKSRHSALVSQEELSLLAQDRQRVKSPVQGPATLVKNCFLPLREY FKYFSTELTSSL

[0538]

[0539]

SEQ	설명	서열
593	*Bison bison* DNMT3L 촉매 도메인	SPLVMYKTVPVWKREPIRVLSLFGDIKKELTSLGFLEDGSKPGRL KHLDDVTNIVRRDIDEWGPFDLTYGSTPTLGHTCDHPPGWYVYQF HRILQYARPLPGSPQPFFWMFVDNLVLTEEDLDVATRFLETDPVT IQDVRGRTVQNAVHVWSNIPAVKSRHSALVSQEELSLLAQDRQRV KSPVQGPATLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
594	*Equus przewalskii* DNMT3L	MALSSPGTLSLETLDSWDPDVAGQLDEERWQPSSEIVGRPMAAAP VLDLEEEPSMDIILVDSSELSSPPSPGPSRDMCICCGSFQVHTQH PLFEGGMCAACKDKFLSCLFLYDDDGNQSYCSICCSGETLLICEN PDCTRCYCFECVDTLVSPRTSEKVQAMSNWVCFLCLPFPRSGLLQ RRRKWRGWLKAFYDQEAVRSRSAWGRRMRSGPHLVGFLWLLVAKC PSALESPLEMYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIKKELTTLGFLENGS DPGRLKHLDDVTNTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPPLGHACDHPPGW YLFQFHRVLQYARPRPGSPQAFFWMFVDNLVLTEDDRAVATRFLE TDPVTIQDVCGRAVRNAVHVWSNIPAVKSRHSALFSQEESFLRAQ DRQRAKPPARGPAKLVKNCFLPLREYFKYFSTEFTSSL
595	*Equus przewalskii* DNMT3L 촉매 도메인	SPLEMYKTVPVWKREPVRVLSLFGDIKKELTTLGFLENGSDPGRL KHLDDVTNTVRRDVEEWGPFDLVYGSTPPLGHACDHPPGWYLFQF HRVLQYARPRPGSPQAFFWMFVDNLVLTEDDRAVATRFLETDPVT IQDVCGRAVRNAVHVWSNIPAVKSRHSALFSQEESFLRAQDRQRA KPPARGPAKLVKNCFLPLREYFKYFSTEFTSSL
596	*Mus caroli* DNMT3L	MGSRETPSSFSKTLETLDLETSDSSSPDADSPLEEQWLKSSPALK EDNVDMVLEDCKEPLSPSSPPTGREMIRYEVKVNRRSIEDICLCC GTLQVYTQHPLFEGGICAPCKDKFLESLFLYDDDGHQSYCTICCS GGTLFICESPDCTRCYCFECVDILVGPGTSERINAMACWVCFLCL PFSRSGLLQRRKRWRHQLKAFHDQEGAGPMEIYKTVSTWKRQPVR VLSLFGNIDKVLKSLGFLESGSGSGGGTLKYVEDVTNVVRRDVEK WGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMFQFHRILQYALPRQESQRP FFWIFMDNLLMTEDDQETTARFLQTEAVTLQDVRGRDYQNVMRVW SNIPGLKSKHVPLTPKEEEYLQAQVRTRSKLDAQKVDLLVKNCLL PLREYFKYFS
597	*Mus caroli* DNMT3L 촉매 도메인	GPMEIYKTVSTWKRQPVRVLSLFGNIDKVLKSLGFLESGSGSGGG TLKYVEDVTNVVRRDVEKWGPFDLVYGSTQPLGSSCDRCPGWYMF QFHRILQYALPRQESQRPFFWIFMDNLLMTEDDQETTARFLQTEA VTLQDVRGRDYQNVMRVWSNIPGLKSKHVPLTPKEEEYLQAQVRT RSKLDAQKVDLLVKNCLLPLREYFKYFS
598	*Pan troglodytes* DNMT3L	MAAIPALDPEAEPSMDVILVGSSELSSSISPRTGRDLIAYEVKAN QRNIEDICICCGSLQVHTQHPLFEGGICAPCKDKSLDALFLYDDD GYQSYCSICCSGETLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVH AMSNWVCYLCLPSSRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFE TVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVT DTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYA RPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGG SLQNAVRVWSNIPAIRSSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKW PTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
599	*Pan troglodytes* DNMT3L 촉매 도메인	NPLEMFETVPVWRRQPVRVLSLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQL KHVVDVTDTVRKDVEEWGPFDLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQF HRLLQYARPKPGSPRPFFWMFVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVT IPDVHGGSLQNAVRVWSNIPAIRSSRHWALVSEEELSLLAQNKQS SKLAAKWPTKLVKNCFLPLREYFKYFSTELTSSL
600	인간 TRDMT1 (DNMT2)	MEPLRVLELYSGVGGMHHALRESCIPAQVVAAIDVNTVANEVYKY NFPHTQLLAKTIEGITLEEFDRLSFDMILMSPPCQPFTRIGRQGD MTDSRTNSFLHILDILPRLQKLPKYILLENVKGFEVSSTRDLLIQ TIENCGFQYQEFLLSPTSLGIPNSRLRYFLIAKLQSEPLPFQAPG QVLMEFPKIESVHPQKYAMDVENKIQEKNVEPNISFDGSIQCSGK DAILFKLETAEEIHRKNQQDSDLSVKMLKDFLEDDTDVNQYLLPP

SEQ	설명	서열
		KSLLRYALLLDIVQPTCRRSVCFTKGYGSYIEGTGSVLQTAEDVQ VENIYKSLTNLSQEEQITKLLILKLRYFTPKEIANLLGFPPEFGF PEKITVKQRYRLLGNSLNVHVVAKLIKILYE
601	*M. bacterium* 메틸전이효소	MAEWYIPAIVSYQAIHNGFTLNKINHKIELQTMIDYLESKTLSMN SKEPVKRGFWYKKHLDEIRIVYTAVKMSEQEGNIFDVRTLFERGL SDIDLLTYSFPCQDLSQQGKQKGMGRDSQTRSGLLWEIEKALDTS KKEDLPKYLLMENVVALTHKVNAEELDEWMMKLESLGYKNDLRIL NAGDFGSSQARRRTFMISTLNEKVELPVGNKKPKSMNKILNDEPT RKDFLPALDKFDLTEYKWTKSNINKAKLINYSTFNSEAYVYDSNF TGPTLTASGANSRIKFEYNGKIRKIGAEEAYAYMGFKKSDYIKVN KLNYLNETKMIYTCGNSISVEVLRSIMTNINNNFKENK
602	*M. marinum* 메틸전이효소	MLFLIGTFKYVLIYITKVIRIFEAFAGIGAQRKALRNIKSNYEVS GMAEWYIPAIVSYQAIHNGFTLSRVDKKTKLTEMIKYLESKTLSM DSKEPVRTGYWFKKHKDMVRIVYSAVKLSEAEGNIFDVRTLHERK LEDIDLLTYSFPCQDLSQQGKQRGMKKDSGTRSGLLWEIEKALEA TPKDKLPKYLLMENVVALTHKTNKKDLDNWKRKLRSLGYYNDINV LNAGDFGSSQARRRAFMISTLDSKVTLPLGDKKPQAISKILNKET RSQDFMPALDEYEKTDFKRTLSNIKKCKLIDYTSFNSEAYVYDPK YTGPTLTASGANSRIKFTHQGKMRKINAEEAYRYMGFSTNDYKKV NNLNFLSETKMIYTCGNSISVEVLEEIMLKIIREDNNG
603	*S. chinense* 메틸전이효소	MKKIRLFEAFAGIGSQRRALKSVVGNNFEIAGLAEWYVPAIVMYQ IINNDFSKKNVLDNVPRDEVIDYLNSKCLSWDSKKPVSKNFWNRK SQDILNVIYSAVKKSEEEGNIFDVRTLHERTLESIDILTYSFPCQ DLSQQGIQKGMKKNSGTRSGLLWEIEKAIDNTPKNNLPKILLMEN VPALLNKTNELELKEWLIKLENMGYKNSIGILNAADFGSPQARRR VFMISSRNKKIELPVGKSKPGKLNDILEKNVEDKFIMTNLEKYDF SEFSLTKSNIKKCSLINYTKFNSEAYVYDPDFTGPTLTASGANSR IKIYDKGFIRRMSPLESFRYMGFDDEDYKKIDEFEFLTDTQKIFV CGNSISIEVLKAIFERIDSNE
604	*M. penetrans M MpeI*	MNSNKDKIKVIKVFEAFAGIGSQFKALKNIARSKNWEIQHSGMVE WFVDAIVSYVAIHSKNFNPKIEQLDKDILSISNDSKMPISEYGIK KINNTIKASYLNYAKKHFNNLFDIKKVNKDNFPKNIDIFTYSFPC QDLSVQGLQKGIDKELNTRSGLLWEIERILEEIKNSFSKEEMPKY LLMENVKNLLSHKNKKNYNTWLKQLEKFGYKSKTYLLNSKNFDNC QNRERVFCLSIRDDYLEKTGFKFKELEKVKNPPKKIKDILVDSSN YKYLNLNKYETTTFRETKSNIISRSLKNYTTFNSENYVYNINGIG PTLTASGANSRIKIETQQGVRYLTPLECFKYMQFDVNDFKKVQST NLISENKMIYIAGNSIPVKILEAIFNTLEFVNNEE
605	*S. monobiae M SssI*	MSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYV PAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVS NGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLL TYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLP KYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFG SSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLT ASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLT ENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGG
606	*H. parainfluenzae M HpaII*	MKDVLDDNLLEEPAAQYSLFEPESNPNLREKFTFIDLFAGIGGFR IAMQNLGGKCIFSSEWDEQAQKTYEANFGDLPYGDITLEETKAFI PEKFDILCAGFPCQAFSIAGKRGGFEDTRGTLFFDVAEIIRRHQP KAFFLENVKGLKNHDKGRTLKTILNVLREDLGYFVPEPAIVNAKN FGVPQNRERIYIVGFHKSTGVNSFSYPEPLDKIVTFADIREEKTV PTKYYLSTQYIDTLRKHKERHESKGNGFGYEIIPDDGIANAIVVG GMGRERNLVIDHRITDFTPTTNIKGEVNREGIRKMTPREWARLQG FPDSYVIPVSDASAYKQFGNSVAVPAIQATGKKILEKLGNLYD

[0540]

SEQ	설명	서열
607	*A. luteus M AluI*	MSKANAKYSFVDLFAGIGGFHAALAATGGVCEYAVEIDREAAAVY ERNWNKPALGDITDDANDEGVTLRGYDGPIDVLTGGFPCQPFSKS GAQHGMAETRGTLFWNIARIIEEREPTVLILENVRNLVGPRHRHE WLTIIETLRFFGYEVSGAPAIFSPHLLPAWMGGTPQVRERVFITA TLVPERMRDERIPRTETGEIDAEAIGPKPVATMNDRFPIKKGGTE LFHPGDRKSGWNLLTSGIIREGDPEPSNVDLRLTETETLWIDAWD DLESTIRRATGRPLEGFPYWADSWTDFRELSRLVVIRGFQAPERE VVGDRKRYVARTDMPEGFVPASVTRPAIDETLPAWKQSHLRRNYD FFERHFAEVVAWAYRWGVYTDLFPASRRKLEWQAQDAPRLWDTVM HFRPSGIRAKRPTYLPALVAITQTSIVGPLERRLSPRETARLQGL PEWFDFGEQRAAATYKQMGNGVNVGVVRHILREHVRRDRALLKLT PAGQRIINAVLADEPDATVGALGAAE
608	*H. aegyptius M HaeIII*	MNLISLFSGAGGLDLGFQKAGFRIICANEYDKSIWKTYESNHSAK LIKGDISKISSDEFPKCDGIIGGPPCQSWSEGGSLRGIDDPRGKL FYEYIRILKQKKPIFFLAENVKGMMAQRHNKAVQEFIQEFDNAGY DVHIILLNANDYGVAQDRKRVFYIGFRKELNINYLPPIPHLIKPT FKDVIWDLKDNPIPALDKNKTNGNKCIYPNHEYFIGSYSTIFMSR NRVRQWNEPAFTVQASGRQCQLHPQAPVMLKVSKNLNKFVEGKEH LYRRLTVRECARVQGFPDDFIFHYESLNDGYKMIGNAVPVNLAYE IAKTIKSALEICKGN
609	*H. haemolyticus M HhaI*	MIEIKDKQLTGLRFIDLFAGLGGFRLALESCGAECVYSNEWDKYA QEVYEMNFGEKPEGDITQVNEKTIPDHDILCAGFPCQAFSISGKQ KGFEDSRGTLFFDIARIVREKKPKVVFMENVKNFASHDNGNTLEV VKNTMNELDYSFHAKVLNALDYGIPQKRERIYMICFRNDLNIQNF QFPKPFELNTFVKDLLLPDSEVEHLVIDRKDLVMTNQEIEQTTPK TVRLGIVGKGGQGERIYSTRGIAITLSAYGGGIFAKTGGYLVNGK TRKLHPRECARVMGYPDSYKVHPSTSQAYKQFGNSVVINVLQYIA YNIGSSLNFKPY
610	*Moraxella M MspI*	MKPEILKLIRSKLDLTQKQASEIIEVSDKTWQQWESGKTEMHPAY YSFLQEKLKDKINFEELSAQKTLQKKIFDKYNQNQITKNAEELAE ITHIEERKDAYSSDFKFIDLFSGIGGIRQSFEVNGGKCVFSSEID PFAKFTYYTNFGVVPFGDITKVEATTIPQHDILCAGFPCQPFSHI GKREGFEHPTQGTMFHEIVRIIETKKTPVLFLENVPGLINHDDGN TLKVIIETLEDMGYKVHHTVLDASHFGIPQKRKRFYLVAFLNQNI HFEFPKPPMISKDIGEVLESDVTGYSISEHLQKSYLFKKDDGKPS LIDKNTTGAVKTLVSTYHKIQRLTGTFVKDGETGIRLLTTNECKA IMGFPKDFVIPVSRTQMYRQMGNSVVVPVVTKIAEQISLALKTVN QQSPQENFELELV
611	*Ascobolus* Masc1	MSERRYEAGMTVALHEGSFLKIQRVYIRQYHADNRREHMLVGPLF RRTKYLKALSKKVNEVAIVHESIHVPVQDVIGVRELIITNRPFPE CRKGDEHTGRLVCRWVYNLDERAKGREYKKQRYIRRITEAEADPE YRVEDRVLRRRWFQEGYIGDEISYKEHGNGDIVDIRSESPLQVLD GWGGDLVDLENGEETSIPGPCRSASSYGRLMKPPLAQAADSNTSR KYTFGDTFCGGGGVSLGARQAGLEVKWAFDMNPNAGANYRRNFPN TDFFLAEAEQFIQLSVGISQHVDILHLSPPCQTFSRAHTIAGKND ENNEASFFAVVNLIKAVRPRLFTVEETDGIMDRQSRQFIDTALMG ITELGYSFRICVLNAIEYGVCQNRKRLIIIGAAPGEELPPFPLPT HQDFFSKDPRRDLLPAVTLDDALSTITPESTDHHLNHVWQPAEWK TPYDAHRPFKNAIRAGGGEYDIYPDGRRKFTVRELACIQGFPDEY EFVGTLTDKRRIIGNAVPPPLSAAIMSTLRQWMTEKDFERME
612	*Arabidopsis* MET1	MVENGAKAAKRKKRPLPEIQEVEDVPRTRRPRRAAACTSFKEKSI RVCEKSATIEVKKQQIVEEEFLALRLTALETDVEDRPTRRLNDFV LFDSDGVPQPLEMLEIHDIFVSGAILPSDVCTDKEKEKGVRCTSF GRVEHWSISGYEDGSPVIWISTELADYDCRKPAASYRKVYDYFYE KARASVAVYKKLSKSSGGDPDIGLEELLAAVVRSMSSGSKYFSSG

[0541]

SEQ	설명	서열
		AAIIDFVISQGDFIYNQLAGLDETAKKHESSYVEIPVLVALREKS SKIDKPLQRERNPSNGVRIKEVSQVAESEALTSDQLVDGTDDDRR YAILLQDEENRKSMQQPRKNSSSGSASNMFYIKINEDEIANDYPL PSYYKTSEEETDELILYDASYEVQSEHLPHRMLHNWALYNSDLRF ISLELLPMKQCDDIDVNIFGSGVVTDDNGSWISLNDPDSGSQSHD PDGMCIFLSQIKEWMIEFGSDDIISISIRTDVAWYRLGKPSKLYA PWWKPVLKTARVGISILTFLRVESRVARLSFADVTKRLSGLQAND KAYISSDPLAVERYLVVHGQIILQLFAVYPDDNVKRCPFVVGLAS KLEDRHHTKWIIKKKKISLKELNLNPRAGMAPVASKRKAMQATTT RLVNRIWGEFYSNYSPEDPLQATAAENGEDEVEEEGGNGEEEVEE EGENGLTEDTVPEPVEVQKPHTPKKIRGSSGKREIKWDGESLGKT SAGEPLYQQALVGGEMVAVGGAVTLEVDDPDEMPAIYFVEYMFES TDHCKMLHGRFLQRGSMTVLGNAANERELFLTNECMTTQLKDIKG VASFEIRSRPWGHQYRKKNITADKLDWARALERKVKDLPTEYYCK SLYSPERGGFFSLPLSDIGRSSGFCTSCKIREDEEKRSTIKLNVS KTGFFINGIEYSVEDFVYVNPDSIGGLKEGSKTSFKSGRNIGLRA YVVCQLLEIVPKESRKADLGSFDVKVRRFYRPEDVSAEKAYASDI QELYFSQDTVVLPPGALEGKCEVRKKSDMPLSREYPISDHIFFCD LFFDTSKGSLKQLPANMKPKFSTIKDDTLLRKKKGKGVESEIESE IVKPVEPPKEIRLATLDIFAGCGGLSHGLKKAGVSDAKWAIEYEE PAGQAFKQNHPESTVFVDNCNVILRAIMEKGGDQDDCVSTTEANE LAAKLTEEQKSTLPLPGQVDFINGGPPCQGFSGMNRFNQSSWSKV QCEMILAFLSFADYFRPRYFLLENVRTFVSFNKGQTFQLTLASLL EMGYQVRFGILEAGAYGVSQSRKRAFIWAAAPEEVLPEWPEPMHV FGVPKLKISLSQGLHYAAVRSTALGAPFRPITVRDTIGDLPSVEN GDSRTNKEYKEVAVSWFQKEIRGNTIALTDHICKAMNELNLIRCK LIPTRPGADWHDLPKRKVTLSDGRVEEMIPFCLPNTAERHNGWKG LYGRLDWQGNFPTSVTDPQPMGKVGMCFHPEQHRILTVRECARSQ GFPDSYEFAGNINHKHRQIGNAVPPPLAFALGRKLKEALHLKKSP QHQP
613	*Ascobolus* Masc2	MELTPELSGVSTDLGGGGSIFAHWRMKEESPAPTEILDDLNVLEW EKTTRDYSKEDLRIADQLFSIEDEHQSLPFETADAEDGTPTEEEE EKELPMRTLDNFVLYDASDLELAALDLIGTELNIHAVGTVGPIYT EGEEDEQEDEDEDVSPPVRTGTQATSASVTQMTVELYIRNIVQYE FCFNDDGTVETWIQTTNAHYKLLQPAKCYTSLYRPVNDCLNVITA IITLAPESTTMSLKDLLKVMDDKAQAVSYEEVERMSEFIVQHLDQ WMETAPKKKSKLIEKSKVYIDLNNLAGIDMVSGVRPPPVRRVTGR SSAPKKRIVRNMNDAVLLHQNETTVTNWIHQLSAGMFGRALNVLG AETADVENLTCDPASAKFVVPQRRLHKRLKWETRGHIPVSEEEYK HIYQGKKYAKFFEAVRAVDESKLTIKLGDLVYVLDQDPKVTQTQF ATAGREGRKKGAEKEKIQVRFGRVLSIRQPDSNSKDAQNVFIHVQ WLVLGCDTILQEMASRRELFLTDSCDTVFADVIYGVAKLTPLGAK DIPTVEFHESMATMMGENEFFVRFKYNYQDGSFTDLKDVDAEQIG TLQPRVNTHRNPGYCSNCRIKYDNERTGDKWIYENDTEGEPRLFR SSKGWCIYAQEFVYLQPVEKQPGTTFRVGYISEINKSSVIVELLA RVDDDDKSGHISYSDPRHLYFTGTDIKVTFDKIIRKCFVFHDSGD QKAKAPLMYGTLQRDLYYYRYEKRKGKAELVPVREIRSIHEQTLN DWESRTQIERHGAVSGKKLKGLDIFAGCGGLTLGLDLSGAVDTKW DIEFAPSAANTLALNFPDAQVFNQCANVLLSRAIQSEDEGSLDIE YDLQGRVLPDLPKKGEVDFIYGGPPCQGFSGVNRYKKGNDIKNSL VATFLSYVDHYKPRFVLLENVKGLITTKLGNSKNAEGKWEGGISN GVVKFIYRTLISMNYQCRIGLVQSGEYGVPQSRPRVIFLAARMGE RLPDLPEPMHAFEVLDSQYALPHIKRYHTTQNGVAPLPRITIGEA VSDLPKFQYANPGVWPRHDPYSSAKAQPSDKTIEKFSVSKATSFV GYLLQPYHSRPQSEFQRRLRTKLVPSDEPAEKTSLLTTKLVTAHV

[0542]

SEQ	설명	서열
		TRLFNKETTQRIVCVPMWPGADHRSLPKEMRPWCLVDPNSQAEKH RFWPGLFGRLGMEDFFSTALTDVQPCGKQGKVLHPTQRRVYTVRE LARAQGFPDWFAFTDGDADSGLGGVKKWHRNIGNAVPVPLGEQIG RCIGYSVWWKDDMIAQLREDGADEDEEMIDGNDQWVEELNTQMAA DMPGLPLLVTHLLNLCVYRRLYGPNAKEFLPARVYDKKLEGGRRR LVWAML
614	*Neurospora* Dim2	MDSPDRSHGGMFIDVPAETMGFQEDYLDMFASVLSQGLAKEGDYA HHQPLPAGKEECLEPIAVATTITPSPDDPQLQLQLELEQQFQTES GLNGVDPAPAPESEDEADLPDGFSDESPDDDFVVQRSKHITVDLP VSTLINPRSTFQRIDENDNLVPPPQSTPERVAVEDLLKAAKAAGK NKEDYIEFELHDFNFYVNYAYHPQEMRPIQLVATKVLHDKYYFDG VLKYGNTKHYVTGMQVLELPVGNYGASLHSVKGQIWVRSKHNAKK EIYYLLKKPAFEYQRYYQPFLWIADLGKHVVDYCTRMVERKREVT LGCFKSDFIQWASKAHGKSKAFQNWRAQHPSDDFRTSVAANIGYI WKEINGVAGAKRAAGDQLFRELMIVKPGQYFRQEVPPGPVVTEGD RTVAATIVTPYIKECFGHMILGKVLRLAGEDAEKEKEVKLAKRLK IENKNATKADTKDDMKNDTATESLPTPLRSLPVQVLEATPIESDI VSIVSSDLPPSENNPPPLTNGSVKPKAKANPKPKPSTQPLHAAHV KYLSQELVNKIKVGDVISTPRDDSSNTDTKWKPTDTDDHRWFGLV QRVHTAKTKSSGRGLNSKSFDVIWFYRPEDTPCCAMKYKWRNELF LSNHCTCQEGHHARVKGNEVLAVHPVDWFGTPESNKGEFFVRQLY ESEQRRWITLQKDHLTCYHNQPPKPPTAPYKPGDTVLATLSPSDK FSDPYEVVEYFTQGEKETAFVRLRKLLRRRKVDRQDAPANELVYT EDLVDVRAERIVGKCIMRCFRPDERVPSPYDRGGTGNMFFITHRQ DHGRCVPLDTLPPTLRQGFNPLGNLGKPKLRGMDLYCGGGNFGRG LEEGGVVEMRWANDIWDKAIHTYMANTPDPNKTNPFLGSVDDLLR LALEGKFSDNVPRPGEVDFIAAGSPCPGFSLLTQDKKVLNQVKNQ SLVASFASFVDFYRPKYGVLENVSGIVQTFVNRKQDVLSQLFCAL VGMGYQAQLILGDAWAHGAPQSRERVFLYFAAPGLPLPDPPLPSH SHYRVKNRNIGFLCNGESYVQRSFIPTAFKFVSAGEGTADLPKIG DGKPDACVRFPDHRLASGITPYIRAQYACIPTHPYGMNFIKAWNN GNGVMSKSDRDLFPSEGKTRTSDASVGWKRLNPKTLFPTVTTTSN PSDARMGPGLHWDEDRPYTVQEMRRAQGYLDEEVLVGRTTDQWKL VGNSVSRHMALAIGLKFREAWLGTLYDESAVVATATATATTAAAV GVTVPVMEEPGIGTTESSRPSRSPVHTAVDLDDSKSERSRSTTPA TVLSTSSAAGDGSANAAGLEDDDNDDMEMMEVTRKRSSPAVDEEG MRPSKVQKVEVTVASPASRRSSRQASRNPTASPSSKASKATTHEA PAPEELESDAESYSETYDKEGFDGDYHSGHEDQYSEEDEEEEYAE PETMTVNGMTIVKL
615	*Drosophila* dDnmt2	MVFRVLELFSGIGGMHYAFNYAQLDGQIVAALDVNTVANAVYAHN YGSNLVKTRNIQSLSVKEVTKLQANMLLMSPPCQPHTRQGLQRDT EDKRSDALTHLCGLIPECQELEYILMENVKGFESSQARNQFIESL ERSGFHWREFILTPTQFNVPNTRYRYYCIARKGADFPFAGGKIWE EMPGAIAQNQGLSQIAEIVEENVSPDFLVPDDVLTKRVLVMDIIH PAQSRSMCFTKGYTHYTEGTGSAYTPLSEDESHRIFELVKEIDTS NQDASKSEKILQQRLDLLHQVRLRYFTPREVARLMSFPENFEFPP ETTNRQKYRLLGNSINVKVVGELIKLLTIK
616	*S. pombe* Pmt1	MLSTKRLRVLELYSGIGGMHYALNLANIPADIVCAIDINPQANEI YNLNHGKLAKHMDISTLTAKDFDAFDCKLWTMSPSCQPFTRIGNR KDILDPRSQAFLNILNVLPHVNNLPEYILIENVQGFEESKAAEEC RKVLRNCGYNLIEGILSPNQFNIPNSRSRWYGLARLNFKGEWSID DVFQFSEVAQKEGEVKRIRDYLEIERDWSSYMVLESVLNKWGHQF DIVKPDSSSCCCFTRGYTHLVQGAGSILQMSDHENTHEQFERNRM ALQLRYFTAREVARLMGFPESLEWSKSNVTEKCMYRLLGNSINVK VVSYLISLLLEPLNF

[0543]

SEQ	설명	서열
617	*Arabidopsis* DRM1	MVMSHIFLISQIQEVEHGDSDDVNWNTDDDELAIDNFQFSPSPVH ISATSPNSIQNRISDETVASFVEMGFSTQMIARAIEETAGANMEP MMILETLFNYSASTEASSSKSKVINHFIAMGFPEEHVIKAMQEHG DEDVGEITNALLTYAEVDKLRESEDMNININDDDDDNLYSLSSDD EEDELNNSSNEDRILQALIKMGYLREDAAIAIERCGEDASMEEVV DFICAAQMARQFDEIYAEPDKKELMNNNKKRRTYTETPRKPNTDQ LISLPKEMIGFGVPNHPGLMMHRPVPIPDIARGPPFFYYENVAMT PKGVWAKISSHLYDIVPEFVDSKHFCAAARKRGYIHNLPIQNRFQ IQPPQHNTIQEAFPLTKRWWPSWDGRTKLNCLLTCIASSRLTEKI REALERYDGETPLDVQKWVMYECKKWNLVWVGKNKLAPLDADEME KLLGFPRDHTRGGGISTTDRYKSLGNSFQVDTVAYHLSVLKPLFP NGINVLSLFTGIGGGEVALHRLQIKMNVVVSVEISDANRNILRSF WEQTNQKGILREFKDVQKLDDNTIERLMDEYGGFDLVIGGSPCNN LAGGNRHHRVGLGGEHSSLFFDYCRILEAVRRKARHMRR
618	*Arabadopsis* DRM2	MVIWNNDDDDFLEIDNFQSSPRSSPIHAMQCRVENLAGVAVTTSS LSSPTETTDLVQMGFSDEVFATLFDMGFPVEMISRAIKETGPNVE TSVIIDTISKYSSDCEAGSSKSKAIDHFLAMGFDEEKVVKAIQEH GEDNMEAIANALLSCPEAKKLPAAVEEEDGIDWSSSDDDTNYTDM LNSDDEKDPNSNENGSKIRSLVKMGFSELEASLAVERCGENVDIA ELTDFLCAAQMAREFSEFYTEHEEQKPRHNIKKRRFESKGEPRSS VDDEPIRLPNPMIGFGVPNEPGLITHRSLPELARGPPFFYYENVA LTPKGVWETISRHLFEIPPEFVDSKYFCVAARKRGYIHNLPINNR FQIQPPPKYTIHDAFPLSKRWWPEWDKRTKLNCILTCTGSAQLTN RIRVALEPYNEEPEPPKHVQRYVIDQCKKWNLVWVGKNKAAPLEP DEMESILGFPKNHTRGGGMSRTERFKSLGNSFQVDTVAYHLSVLK PIFPHGINVLSLFTGIGGGEVALHRLQIKMKLVVSVEISKVNRNI LKDFWEQTNQTGELIEFSDIQHLTNDTIEGLMEKYGGFDLVIGGS PCNNLAGGNRVSRVGLEGDQSSLFFEYCRILEVVRARMRGS
619	Arabadopsis CMT1	MAARNKQKKRAEPESDLCFAGKPMSVVESTIRWPHRYQSKKTKLQ APTKKPANKGGKKEDEEIIKQAKCHFDKALVDGVLINLNDDVYVT GLPGKLKFIAKVIELFEADDGVPYCRFRWYYRPEDTLIERFSHLV QPKRVFLSNDENDNPLTCIWSKVNIAKVPLPKITSRIEQRVIPPC DYYYDMKYEVPYLNFTSADDGSDASSSLSSDSALNCFENLHKDEK FLLDLYSGCGAMSTGFCMGASISGVKLITKWSVDINKFACDSLKL NHPETEVRNEAAEDFLALLKEWKRLCEKFSLVSSTEPVESISELE DEEVEENDDIDEASTGAELEPGEFEVEKFLGIMFGDPQGTGEKTL QLMVRWKGYNSSYDTWEPYSGLGNCKEKLKEYVIDGFKSHLLPLP GTVYTVCGGPPCQGISGYNRYRNNEAPLEDQKNQQLLVFLDIIDF LKPNYVLMENVVDLLRFSKGFLARHAVASFVAMNYQTRLGMMAAG SYGLPQLRNRVFLWAAQPSEKLPPYPLPTHEVAKKFNTPKEFKDL QVGRIQMEFLKLDNALTLADAISDLPPVTNYVANDVMDYNDAAPK TEFENFISLKRSETLLPAFGGDPTRRLFDHQPLVLGDDDLERVSY IPKQKGANYRDMPGVLVHNNKAEINPRFRAKLKSGKNVVPAYAIS FIKGKSKKPFGRLWGDEIVNTVVTRAEPHNQCVIHPMQNRVLSVR ENARLQGFPDCYKLCGTIKEKYIQVGNAVAVPVGVALGYAFGMAS QGLTDDEPVIKLPFKYPECMQAKDQI
620	*Arabadopsis* CMT2	MLSPAKCESEEAQAPLDLHSSSRSEPECLSLVLWCPNPEEAAPSS TRELIKLPDNGEMSLRRSTTLNCNSPEENGGEGRVSQRKSSRGKS QPLLMLTNGCQLRRSPRFRALHANFDNVCSVPVTKGGVSQRKFSR GKSQPLLTLTNGCQLRRSPRFRAVDGNFDSVCSVPVTGKFGSRKR KSNSALDKKESSDSEGLTFKDIAVIAKSLEMEIISECQYKNNVAE GRSRLQDPAKRKVDSDTLLYSSINSSKQSLGSNKRMRRSQRFMKG TENEGEENLGKSKGKGMSLASCSFRRSTRLSGTVETGNTETLNRR KDCGPALCGAEQVRGTERLVQISKKDHCCEAMKKCEGDGLVSSKQ ELLVFPSGCIKKTVNGCRDRTLGKPRSSGLNTDDIHTSSLKISKN

[0544]

SEQ	설명	서열
		DTSNGLTMTTALVEQDAMESLLQGKTSACGAADKGKTREMHVNST VIYLSDSDEPSSIEYLNGDNLTQVESGSALSSGGNEGIVSLDLNN PTKSTKRKGKRVTRTAVQEQNKRSICFFIGEPLSCEEAQERWRWR YELKERKSKSRGQQSEDDEDKIVANVECHYSQAKVDGHTFSLGDF AYIKGEEEETHVGQIVEFFKTTDGESYFRVQWFYRATDTIMERQA TNHDKRRLFYSTVMNDNPVDCLISKVTVLQVSPRVGLKPNSIKSD YYFDMEYCVEYSTFQTLRNPKTSENKLECCADVVPTESTESILKK KSFSGELPVLDLYSGCGGMSTGLSLGAKISGVDVVTKWAVDQNTA ACKSLKLNHPNTQVRNDAAGDFLQLLKEWDKLCKRYVFNNDQRTD TLRSVNSTKETSGSSSSSDDDSDSEEYEVEKLVDICFGDHDKTGK NGLKFKVHWKGYRSDEDTWELAEELSNCQDAIREFVTSGFKSKIL PLPGRVGVICGGPPCQGISGYNRHRNVDSPLNDERNQQIIVFMDI VEYLKPSYVLMENVVDILRMDKGSLGRYALSRLVNMRYQARLGIM TAGCYGLSQFRSRVFMWGAVPNKNLPPFPLPTHDVIVRYGLPLEF ERNVVAYAEGQPRKLEKALVLKDAISDLPHVSNDEDREKLPYESL PKTDFQRYIRSTKRDLTGSAIDNCNKRTMLLHDHRPFHINEDDYA RVCQIPKRKGANFRDLPGLIVRNNTVCRDPSMEPVILPSGKPLVP GYVFTFQQGKSKRPFARLWWDETVPTVLTVPTCHSQALLHPEQDR VLTIRESARLQGFPDYFQFCGTIKERYCQIGNAVAVSVSRALGYS LGMAFRGLARDEHLIKLPQNFSHSTYPQLQETIPH
621	*Arabadopsis* CMT3	MAPKRKRPATKDDTTKSIPKPKKRAPKRAKTVKEEPVTVVEEGEK HVARFLDEPIPESEAKSTWPDRYKPIEVQPPKASSRKKTKDDEKV EIIRARCHYRRAIVDERQIYELNDDAYVQSGEGKDPFICKIIEMF EGANGKLYFTARWFYRPSDTVMKEFEILIKKKRVFFSEIQDTNEL GLLEKKLNILMIPLNENTKETIPATENCDFFCDMNYFLPYDTFEA IQQETMMAISESSTISSDTDIREGAAAISEIGECSQETEGHKKAT LLDLYSGCGAMSTGLCMGAQLSGLNLVTKWAVDMNAHACKSLQHN HPETNVRNMTAEDFLFLLKEWEKLCIHFSLRNSPNSEEYANLHGL NNVEDNEDVSEESENEDDGEVFTVDKIVGISFGVPKKLLKRGLYL KVRWLNYDDSHDTWEPIEGLSNCRGKIEEFVKLGYKSGILPLPGG VDVVCGGPPCQGISGHNRFRNLLDPLEDQKNKQLLVYMNIVEYLK PKFVLMENVVDMLKMAKGYLARFAVGRLLQMNYQVRNGMMAAGAY GLAQFRLRFFLWGALPSEIIPQFPLPTHDLVHRGNIVKEFQGNIV AYDEGHTVKLADKLLLKDVISDLPAVANSEKRDEITYDKDPTTPF QKFIRLRKDEASGSQSKSKSKKHVLYDHHPLNLNINDYERVCQVP KRKGANFRDFPGVIVGPGNVVKLEEGKERVKLESGKTLVPDYALT YVDGKSCKPFGRLWWDEIVPTVVTRAEPHNQVIIHPEQNRVLSIR ENARLQGFPDDYKLFGPPKQKYIQVGNAVAVPVAKALGYALGTAF QGLAVGKDPLLTLPEGFAFMKPTLPSELA
622	*Neurospora* Rid	MAEQNPFVIDDEDDVIQIHDEEEVEEEVAEVIDITEDDIEPSELD RAFGSRPKEETLPSLLLRDQGFIVRPGMTVELKAPIGRFAISFVR VNSIVKVRQAHVNNVTIRGHGFTRAKEMNGMLPKQLNECCLVASI DTRDPRP
623	*E. coli* strain 12 hsdM	MNNNDLVAKLWKLCDNLRDGGVSYQNYVNELASLLFLKMCKETGQ EAEYLPEGYRWDDLKSRIGQEQLQFYRKMLVHLGEDDKKLVQAVF HNVSTTITEPKQITALVSNMDSLDWYNGAHGKSRDDFGDMYEGLL QKNANETKSGAGQYFTPRPLIKTIIHLLKPQPREVVQDPAAGTAG FLIEADRYVKSQTNDLDDLDGDTQDFQIHRAFIGLELVPGTRRLA LMNCLLHDIEGNLDHGGAIRLGNTLGSDGENLPKAHIVATNPPFG SAAGTNITRTFVHPTSNKQLCFMQHIIETLHPGGRAAVVVPDNVL FEGGKGTDIRRDLMDKCHLHTILRLPTGIFYAQGVKTNVLFFTKG TVANPNQDKNCTDDVWVYDLRTNMPSFGKRTPFTDEHLQPFERVY GEDPHGLSPRTEGEWSFNAEETEVADSEENKNTDQHLATSRWRKF SREWIRTAKSDSLDISWLKDKDSIDADSLPEPDVLAAEAMGELVQ ALSELDALMRELGASDEADLQRQLLEEAFGGVKE

[0545]

SEQ	설명	서열
624	*E. coli* strain 12 hsdS	MSAGKLPEGWVIAPVSTVTTLIRGVTYKKEQAINYLKDDYLPLIR ANNIQNGKFDTTDLVFVPKNLVKESQKISPEDIVIAMSSGSKSVV GKSAHQHLPFECSFGAFCGVLRPEKLIFSGFIAHFTKSSLYRNKI SSLSAGANINNIKPASFDLINIPIPPLAEQKIIAEKLDTLLAQVD STKARFEQIPQILKRFRQAVLGGAVNGKLTEKWRNFEPQHSVFKK LNFESILTELRNGLSSKPNESGVGHPILRISSVRAGHVDQNDIRF LECSESELNRHKLQDGDLLFTRYNGSLEFVGVCGLLKKLQHQNLL YPDKLIRARLTKDALPEYIEIFFSSPSARNAMMNCVKTTSGQKGI SGKDIKSQVVLLPPVKEQAEIVRRVEQLFAYADTIEKQVNNALAR VNNLTQSILAKAFRGELTAQWRAENPDLISGENSAAALLEKIKAE RAASGGKKASRKKS
625	*T. aquaticus* M TaqI	MGLPPLLSLPSNSAPRSLGRVETPPEVVDFMVSLAEAPRGGRVLE PACAHGPFLRAFREAHGTAYRFVGVEIDPKALDLPPWAEGILADF LLWEPGEAFDLILGNPPYGIVGEASKYPIHVFKAVKDLYKKAFST WKGKYNLYGAFLEKAVRLLKPGGVLVFVVPATWLVLEDFALLREF LAREGKTSVYYLGEVFPQKKVSAVVIRFQKSGKGLSLWDTQESES GFTPILWAEYPHWEGEIIRFETEETRKLEISGMPLGDLFHIRFAA RSPEFKKHPAVRKEPGPGLVPVLTGRNLKPGWVDYEKNHSGLWMP KERAKELRDFYATPHLVVAHTKGTRVVAAWDERAYPWREEFHLLP KEGVRLDPSSLVQWLNSEAMQKHVRTLYRDFVPHLTLRMLERLPV RREYGFHTSPESARNF
626	*E. coli* M EcoDam	MKKNRAFLKWAGGKYPLLDDIKRHLPKGECLVEPFVGAGSVFLNT DFSRYILADINSDLISLYNIVKMRTDEYVQAARELFVPETNCAEV YYQFREEFNKSQDPFRRAVLFLYLNRYGYNGLCRYNLRGEFNVPF GRYKKPYFPEAELYHFAEKAQNAFFYCESYADSMARADDASVVYC DPPYAPLSATANFTAYHTNSFTLEQQAHLAEIAEGLVERHIPVLI SNHDTMLTREWYQRAKLHVVKVRRSISSNGGTRKKVDELLALYKP GVVSPAKK
627	*C. crescentus* M CcrMI	MKFGPETIIHGDCIEQMNALPEKSVDLIFADPPYNLQLGGDLLRP DNSKVDAVDDHWDQFESFAAYDKFTREWLKAARRVLKDDGAIWVI GSYHNIFRVGVAVQDLGFWILNDIVWRKSNPMPNFKGTRFANAHE TLIWASKSQNAKRYTFNYDALKMANDEVQMRSDWTIPLCTGEERI KGADGQKAHPTQKPEALLYRVILSTTKPGDVILDPFFGVGTTGAA AKRLGRKFIGIEREAEYLEHAKARIAKVVPIAPEDLDVMGSKRAE PRVPFGTIVEAGLLSPGDTLYCSKGTHVAKVRPDGSITVGDLSGS IHKIGALVQSAPACNGWTYWHFKTDAGLAPIDVLRAQVRAGMN
628	*C. difficile* CamA	MDDISQDNFLLSKEYENSLDVDTKKASGIYYTPKIIVDYIVKKTL KNHDIIKNPYPRILDISCGCGNFLLEVYDILYDLFEENIYELKKK YDENYWTVDNIHRHILNYCIYGADIDEKAISILKDSLTNKKVVND LDESDIKINLFCCDSLKKKWRYKFDYIVGNPPYIGHKKLEKKYKK FLLEKYSEVYKDKADLYFCFYKKIIDILKQGGIGSVITPRYFLES LSGKDLREYIKSNVNVQEIVDFLGANIFKNIGVSSCILTFDKKKT KETYIDVFKIKNEDICINKFETLEELLKSSKFEHFNINQRLLSDE WILVNKDDETFYNKIQEKCKYSLEDIAISFQGIITGCDKAFILSK DDVKLNLVDDKFLKCWIKSKNINKYIVDKSEYRLIYSNDIDNENT NKRILDEIIGLYKTKLENRRECKSGIRKWYELQWGREKLFFERKK IMYPYKSNENRFAIDYDNNFSSADVYSFFIKEEYLDKFSYEYLVG ILNSSVYDKYFKITAKKMSKNIYDYYPNKVMKIRIFRDNNYEEIE NLSKQIISILLNKSIDKGKVEKLQIKMDNLIMDSLGI
629	KAP1	MAASAAAASAAAASAASGSPGPGEGSAGGEKRSTAPSAAASASAS AAASSPAGGGAEALELLEHCGVCRERLRPEREPRLLPCLHSACSA CLGPAAPAAANSSGDGGAAGDGTVVDCPVCKQQCFSKDIVENYFM RDSGSKAATDAQDANQCCTSCEDNAPATSYCVECSEPLCETCVEA HQRVKYTKDHTVRSTGPAKSRDGERTVYCNVHKHEPLVLFCESCD TLTCRDCQLNAHKDHQYQFLEDAVRNQRKLLASLVKRLGDKHATL

[0546]

SEQ	설명	서열
		QKSTKEVRSSIRQVSDVQKRVQVDVKMAILQIMKELNKRGRVLVN DAQKVTEGQQERLERQHWTMTKIQKHQEHILRFASWALESDNNTA LLLSKKLIYFQLHRALKMIVDPVEPHGEMKFQWDLNAWTKSAEAF GKIVAERPGTNSTGPAPMAPPRAPGPLSKQGSGSSQPMEVQEGYG FGSGDDPYSSAEPHVSGVKRSRSGEGEVSGLMRKVPRVSLERLDL DLTADSQPPVFKVFPGSTTEDYNLIVIERGAAAAATGQPGTAPAG TPGAPPLAGMAIVKEEETEAAIGAPPTATEGPETKPVLMALAEGP GAEGPRLASPSGSTSSGLEVVAPEGTSAPGGGPGTLDDSATICRV CQKPGDLVMCNQCEFCFHLDCHLPALQDVPGEEWSCSLCHVLPDL KEEDGSLSLDGADSTGVVAKLSPANQRKCERVLLALFCHEPCRPL HQLATDSTFSLDQPGGTLDLTLIRARLQEKLSPPYSSPQEFAQDV GRMFKQFNKLTEDKADVQSIIGLQRFFETRMNEAFGDTKFSAVLV EPPPMSLPGAGLSSQELSGGPGDGP
630	MECP2	MVAGMLGLREEKSEDQDLQGLKDKPLKFKKVKKDKKEEKEGKHEP VQPSAHHSAEPAEAGKAETSEGSGSAPAVPEASASPKQRRSIIRD RGPMYDDPTLPEGWTRKLKQRKSGRSAGKYDVYLINPQGKAFRSK VELIAYFEKVGDTSLDPNDFDFTVTGRGSPSRREQKPPKKPKSPK APGTGRGRGRPKGSGTTRPKAATSEGVQVKRVLEKSPGKLLVKMP FQTSPGGKAEGGGATTSTQVMVIKRPGRKRKAEADPQAIPKKRGR KPGSVVAAAAAEAKKKAVKESSIRSVQETVLPIKKRKTRETVSIE VKEVVKPLLVSTLGEKSGKGLKTCKSPGRKSKESSPKGRSSSASS PPKKEHHHHHHHSESPKAPVPLLPPLPPPPPEPESSEDPTSPPEP QDLSSSVCKEEKMPRGGSLESDGCPKEPAKTQPAVATAATAAEKY KHRGEGERKDIVSSSMPRPNREEPVDSRTPVTERVS
631	링커	SGGS
632	링커	SGGSSGSETPGTSESATPESSGGS
633	링커	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS
634	링커	GGSGGSPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGS PAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESG PGSEPATSGGSGGS
635	G 링커	GSGGG
636	GX4 링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
637	W 링커	SSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSH
638	XTEN 링커 (XTEN16)	SGSETPGTSESATPES
639	XTEN 링커	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPES
640	XTEN 링커	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGS
641	XTEN 링커	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGSSGSET PGTSESATPESSGGSSGGS
642	XTEN 링커	PGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPT STEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPA TS
643	XTEN 링커 (XTEN80)	GGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEG SAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSE
644	NLS	PKKKRKV
645	NLS	AVKRPAATKKAGQAKKKKLD
646	NLS	MSRRRKANPTKLSENAKKLAKEVEN
647	NLS	PAAKRVKLD
648	NLS	KLKIKRPVK
649	NLS	MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC
660	융합 단백질 (배열 7)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM

[0547]

[0548]

SEQ	설명	서열
		YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQIVYRNVMLENYKN LVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKK RKV
661	융합 단백질 (배열 9)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE

[0549]

SEQ	설명	서열
		CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESTGNKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEW LNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKEPWSA DYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
662	융합 단백질 (배열 11)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP

[0550]

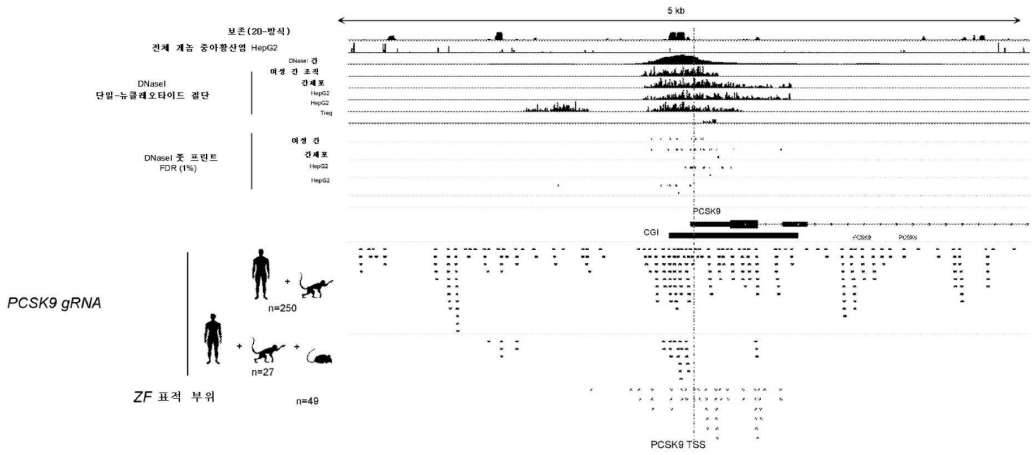
SEQ	설명	서열
		SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESTGDSVAFEDVAVNFTLEEWALLDPSQKNLYRDVMRETFR NLASVGKQWEDQNIEDPFKIPRRNISHIPERLCESKEGGQGEESA DYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
663	융합 단백질 (배열 13)	MGTMPKKKRKVPKKKRKVYNHDQEFDPPKVYPPVPAEKRKPIRVL SLFDGIATGLLVLKDLGIQVDRYIASEVCEDSITVGMVRHQGKIM YVGDVRSVTQKHIQEWGPFDLVIGGSPCNDLSIVNPARKGLYEGT GRLFFEFYRLLHDARPKEGDDRPFFWLFENVVAMGVSDKRDISRF LESNPVMIDAKEVSAAHRARYFWGNLPGMNRPLASTVNDKLELQE CLEHGRIAKFSKVRTITTRSNSIKQGKDQHFPVFMNEKEDILWCT EMERVFGFPVHYTDVSNMSRLARQRLLGRSWSVPVIRHLFAPLKE YFACVSSGNSNANSRGPSFSSGLVPLSLRGSHMAAIPALDPEAEP SMDVILVGSSELSSSVSPGTGRDLIAYEVKANQRNIEDICICCGS LQVHTQHPLFEGGICAPCKDKFLDALFLYDDDGYQSYCSICCSGE TLLICGNPDCTRCYCFECVDSLVGPGTSGKVHAMSNWVCYLCLPS

SEQ	설명	서열
		SRSGLLQRRRKWRSQLKAFYDRESENPLEMFETVPVWRRQPVRVL SLFEDIKKELTSLGFLESGSDPGQLKHVVDVTDTVRKDVEEWGPF DLVYGATPPLGHTCDRPPSWYLFQFHRLLQYARPKPGSPRPFFWM FVDNLVLNKEDLDVASRFLEMEPVTIPDVHGGSLQNAVRVWSNIP AIRSRHWALVSEEELSLLAQNKQSSKLAAKWPTKLVKNCFLPLRE YFKYFSTELTSSLGGPSSGAPPPSGGSPAGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTE PSELEDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRH SIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQL SKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTE ITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSK NGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTF RIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRK PAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLF EDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIR DKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVI EMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDS IDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRK FDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNT KYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDK GRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIA RKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGI TIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRK RMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQ LFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKP IREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDAT LIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSPKKKRKVGVDGSSGSETPGTSE SATPESTGMNNSQGRVTFEDVTVNFTQGEWQRLNPEQRNLYRDVM LENYSNLVSVGQGETTKPDVILRLEQGKEPWLEEEEVLGSGRAEK NGDIGGQIWKPKDVKESLSADYKDDDDKAPKKKRKVPKKKRKV
664	링커	GGGGS
665	링커	EAAAK
631	링커	SGGS

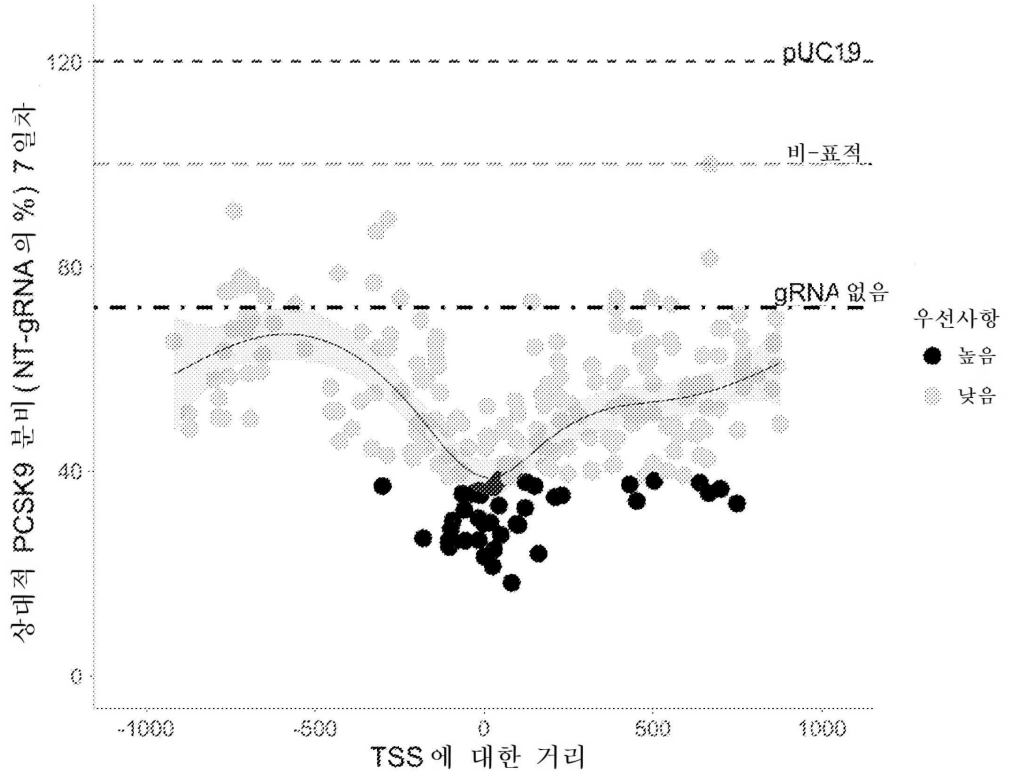
[0551]

도면

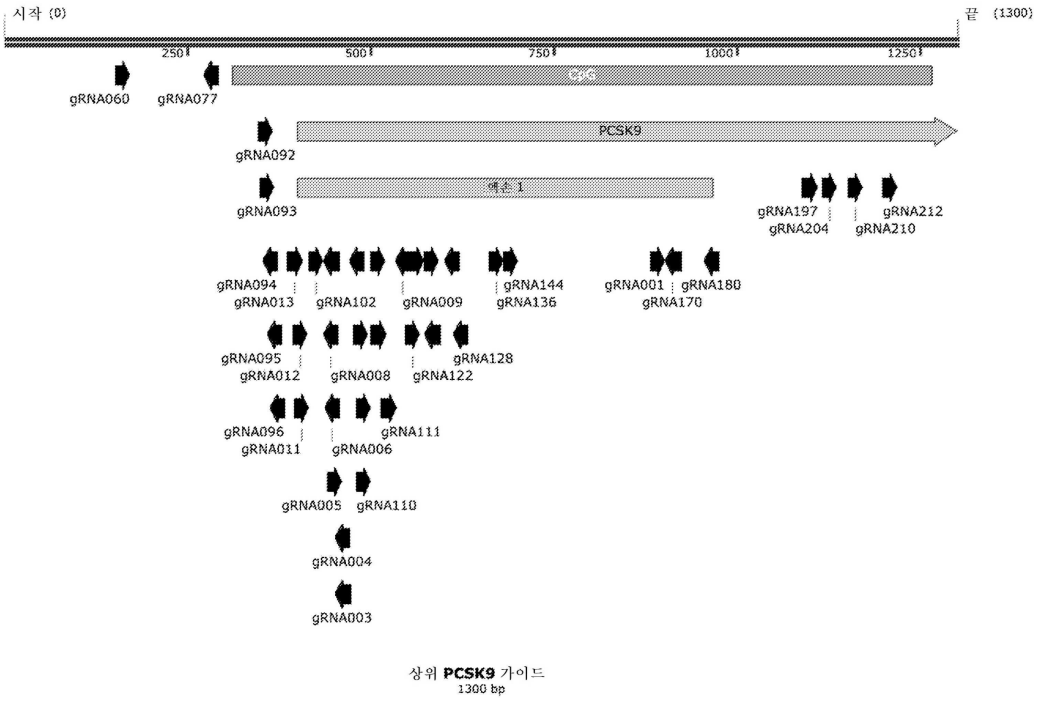
도면1



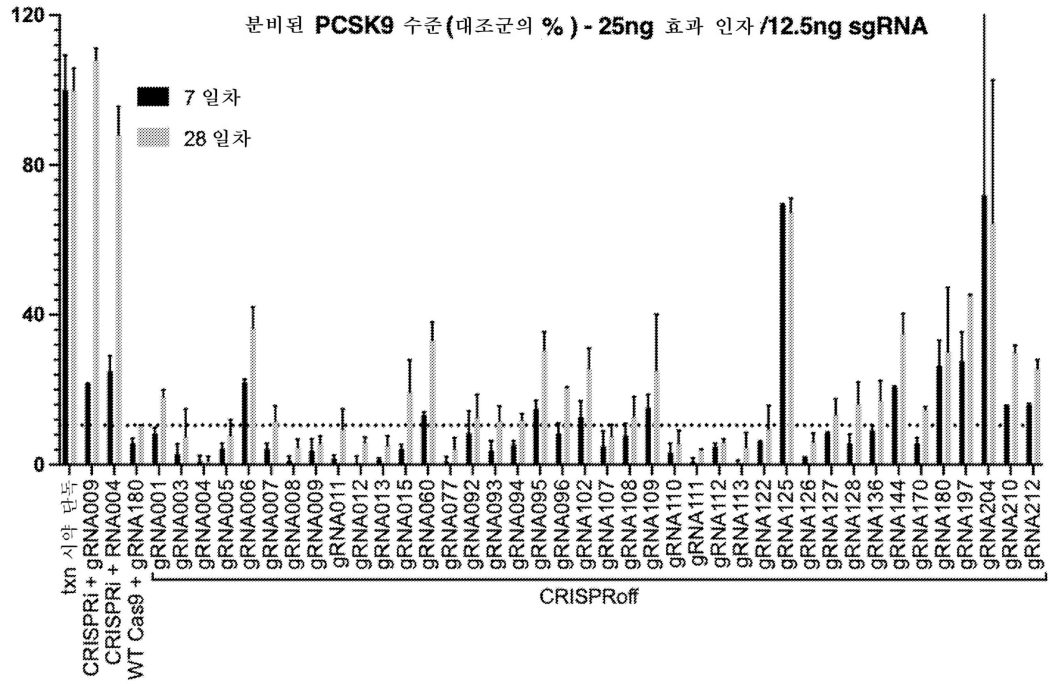
도면2


120
80
40
0
pUC19
비-표적
gRNA 없음
상대적 PCSK9 분비 (NT-gRNA 의 %) 7 일차
-1000
-500
0
500
1000
TSS 에 대한 거리
우선사항
높음
낮음

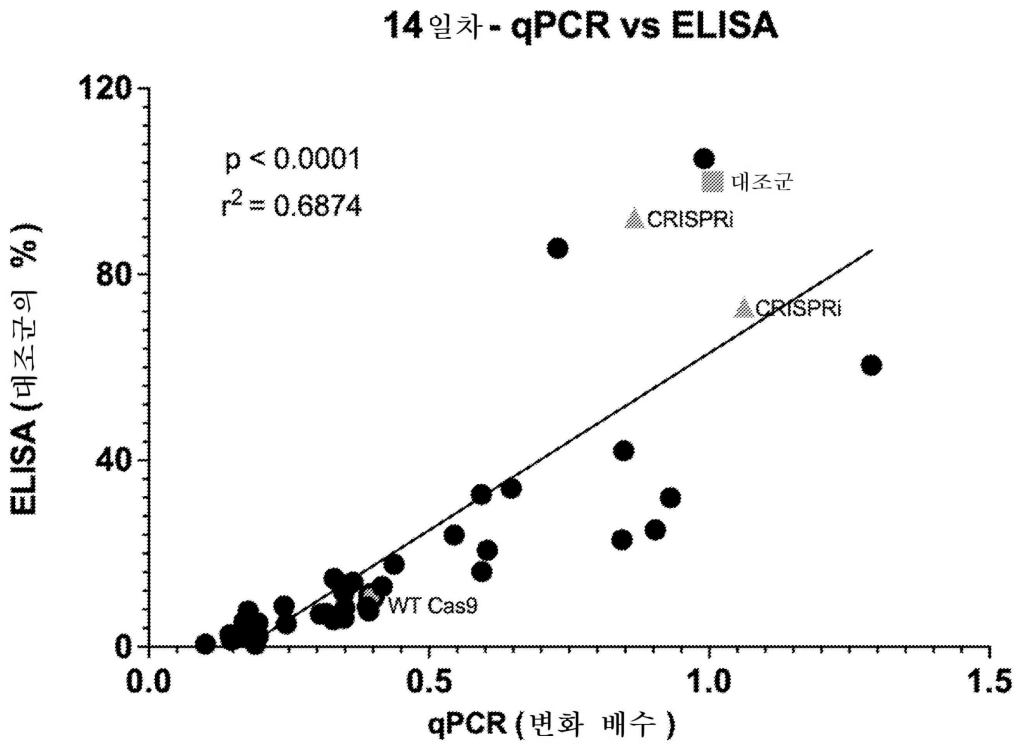
도면3


시작 (0)
끝 (1300)
250
500
750
1000
1250
CDS
PCSK9
엑손 1
gRNA060
gRNA077
gRNA092
gRNA093
gRNA197
gRNA204
gRNA212
gRNA210
gRNA094
gRNA013
gRNA102
gRNA009
gRNA144
gRNA136
gRNA001
gRNA170
gRNA180
gRNA095
gRNA012
gRNA008
gRNA122
gRNA128
gRNA096
gRNA011
gRNA006
gRNA111
gRNA005
gRNA110
gRNA004
gRNA003
상위 PCSK9 가이드
1300 bp

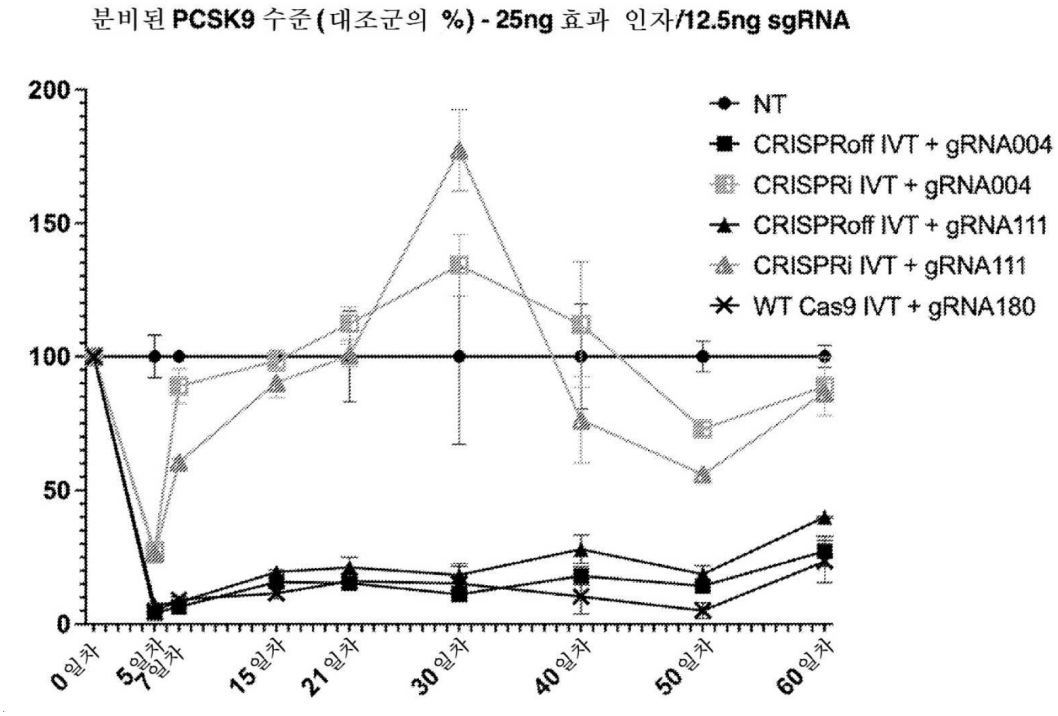
도면4a


분비된 PCSK9 수준(대조군의 %) - 25ng 효과 인자 /12.5ng sgRNA
7 일차
28 일차
120
80
40
0
txn 시약 반복
CRISPRi + gRNA009
CRISPRi + RNA004
WT Cas9 + gRNA180
gRNA001
gRNA003
gRNA004
gRNA005
gRNA006
gRNA007
gRNA008
gRNA009
gRNA011
gRNA012
gRNA013
gRNA015
gRNA060
gRNA077
gRNA092
gRNA093
gRNA094
gRNA095
gRNA096
gRNA102
gRNA107
gRNA108
gRNA109
gRNA110
gRNA111
gRNA112
gRNA113
gRNA122
gRNA125
gRNA126
gRNA127
gRNA128
gRNA136
gRNA144
gRNA170
gRNA180
gRNA197
gRNA204
gRNA210
gRNA212
CRISPRoff

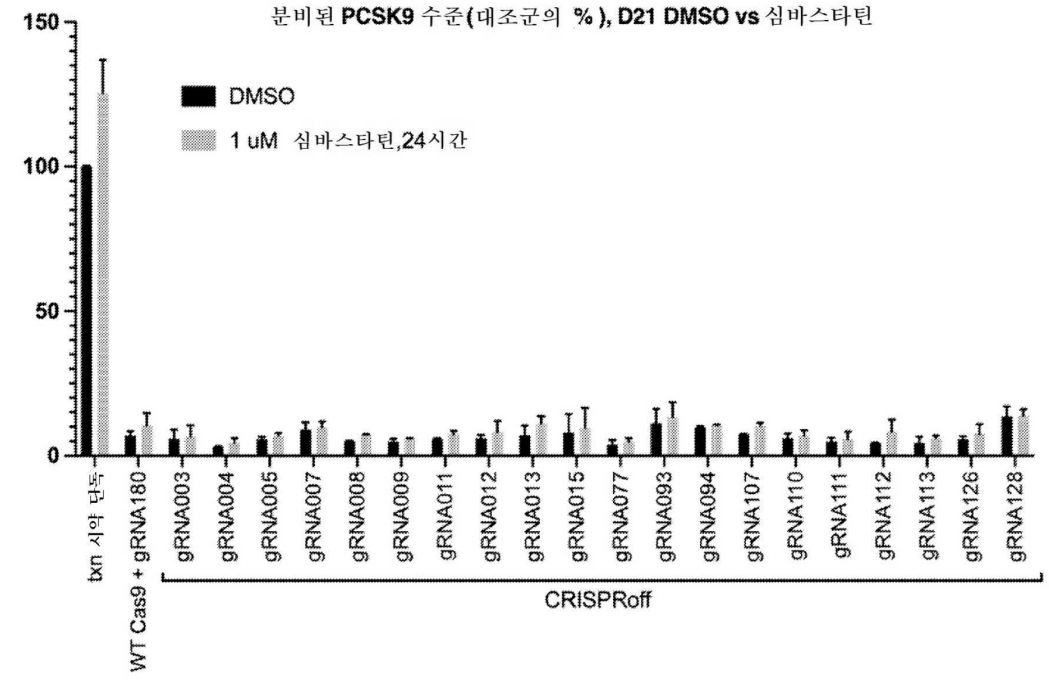
도면4b


14일차 - qPCR vs ELISA
p < 0.0001
r2 = 0.6874
대조군
CRISPRi
CRISPRi
WT Cas9
ELISA (대조군의 %)
qPCR (변화 배수)
120
80
40
0
0.0
0.5
1.0
1.5

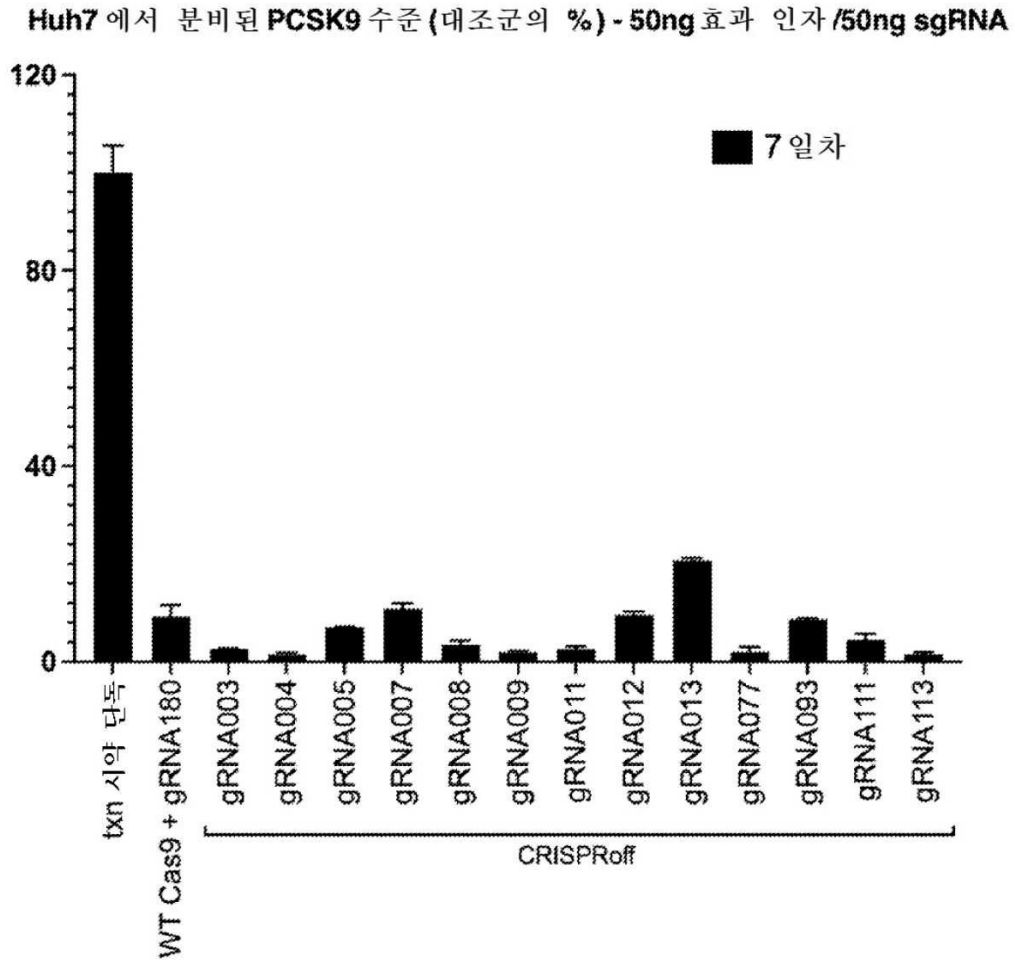
도면5


분비된 PCSK9 수준(대조군의 %) - 25ng 효과 인자/12.5ng sgRNA
200
150
100
50
0
NT
CRISPRoff IVT + gRNA004
CRISPRi IVT + gRNA004
CRISPRoff IVT + gRNA111
CRISPRi IVT + gRNA111
WT Cas9 IVT + gRNA180
0일차
5일차
7일차
15일차
21일차
30일차
40일차
50일차
60일차

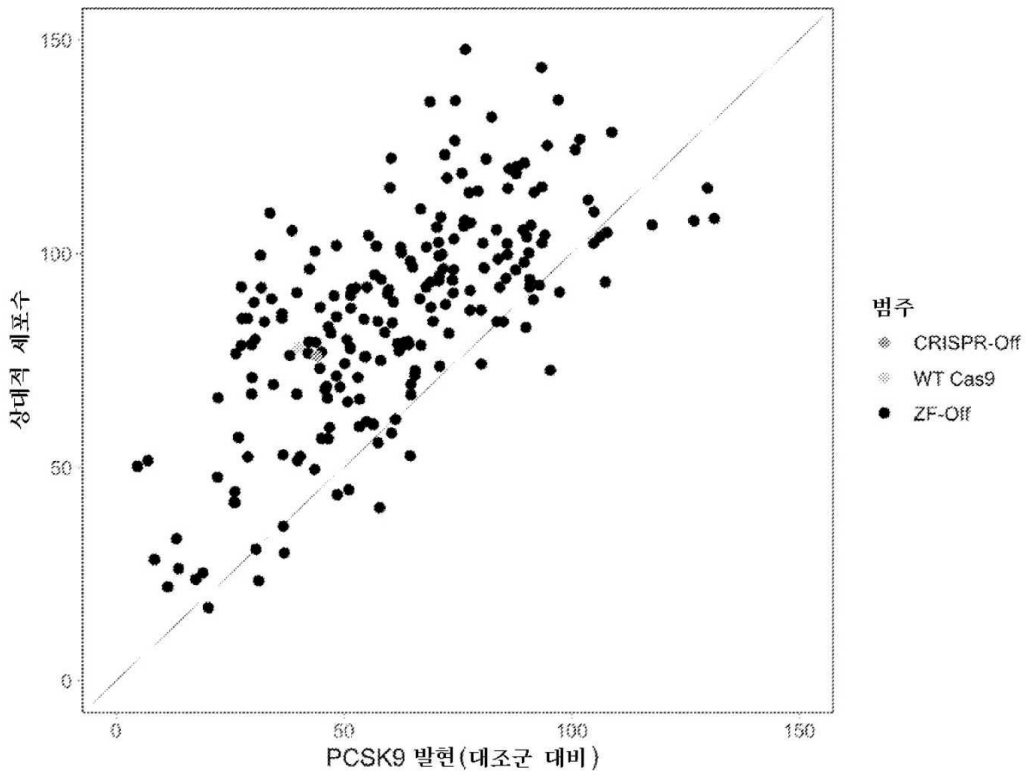
도면6


분비된 PCSK9 수준(대조군의 %), D21 DMSO vs 심바스타틴
150
100
50
0
DMSO
1 uM 심바스타틴,24시간
txn 시약 단독
WT Cas9 + gRNA180
gRNA003
gRNA004
gRNA005
gRNA007
gRNA008
gRNA009
gRNA011
gRNA012
gRNA013
gRNA015
gRNA077
gRNA093
gRNA094
gRNA107
gRNA110
gRNA111
gRNA112
gRNA113
gRNA126
gRNA128
CRISPRoff

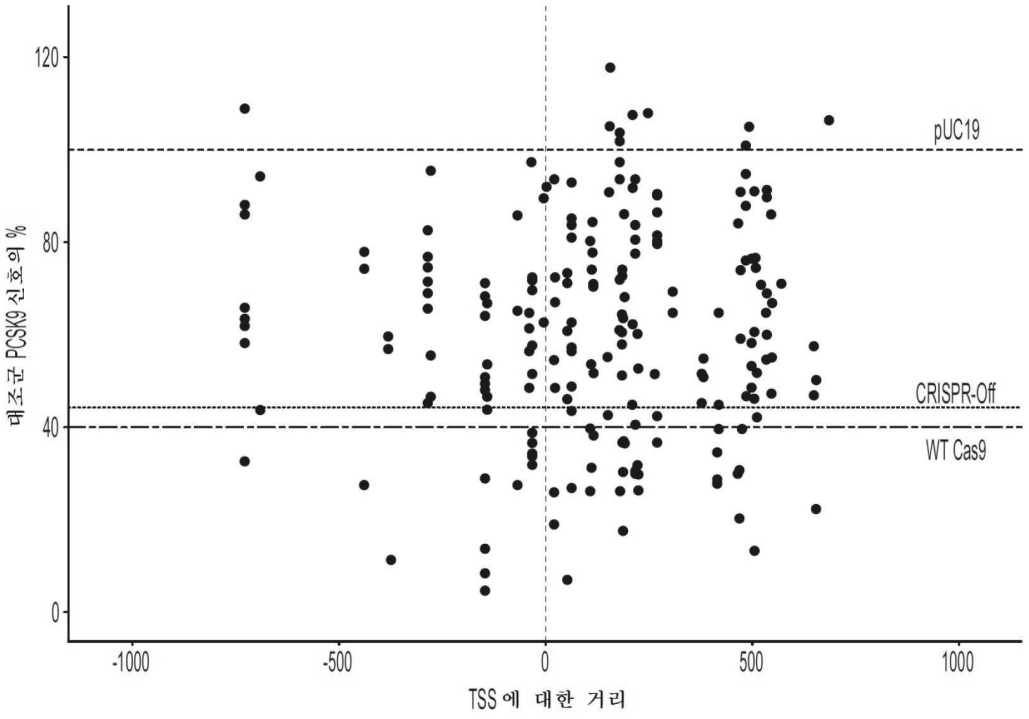
도면7


Huh7 에서 분비된 PCSK9 수준 (대조군의 %) - 50ng 효과 인자 /50ng sgRNA
120
80
40
0
7 일차
txn 시약 단독
WT Cas9 + gRNA180
gRNA003
gRNA004
gRNA005
gRNA007
gRNA008
gRNA009
gRNA011
gRNA012
gRNA013
gRNA077
gRNA093
gRNA111
gRNA113
CRISPRoff

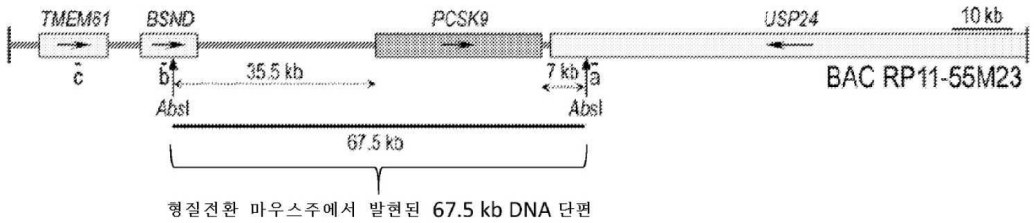
도면8


150
100
50
0
상대적 세포수
0
50
100
150
PCSK9 발현(대조군 대비)
범주
CRISPR-Off
WT Cas9
ZF-Off

도면9

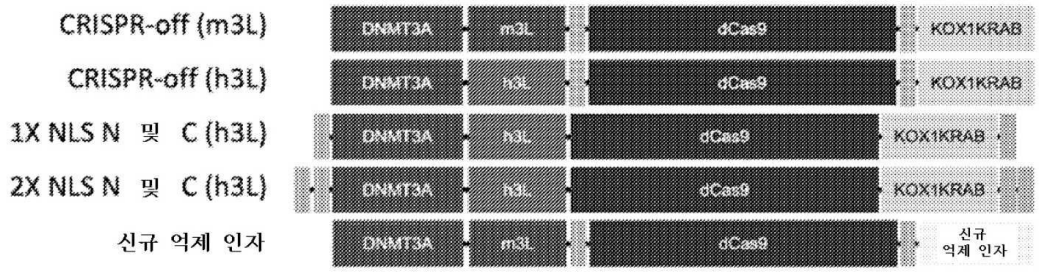

120
80
40
0
대조군 PCSK9 신호의 %
pUC19
CRISPR-Off
WT Cas9
-1000
-500
0
500
1000
TSS에 대한 거리

도면10

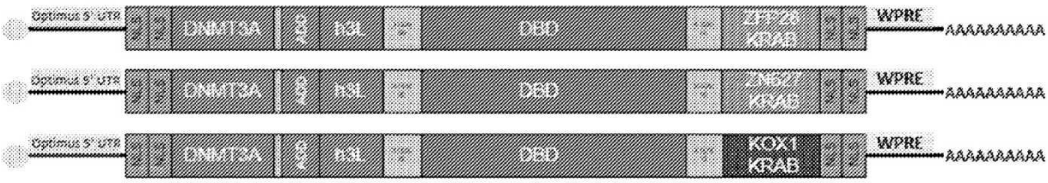


형질전환 마우스주에서 발현된 67.5 kb DNA 단편

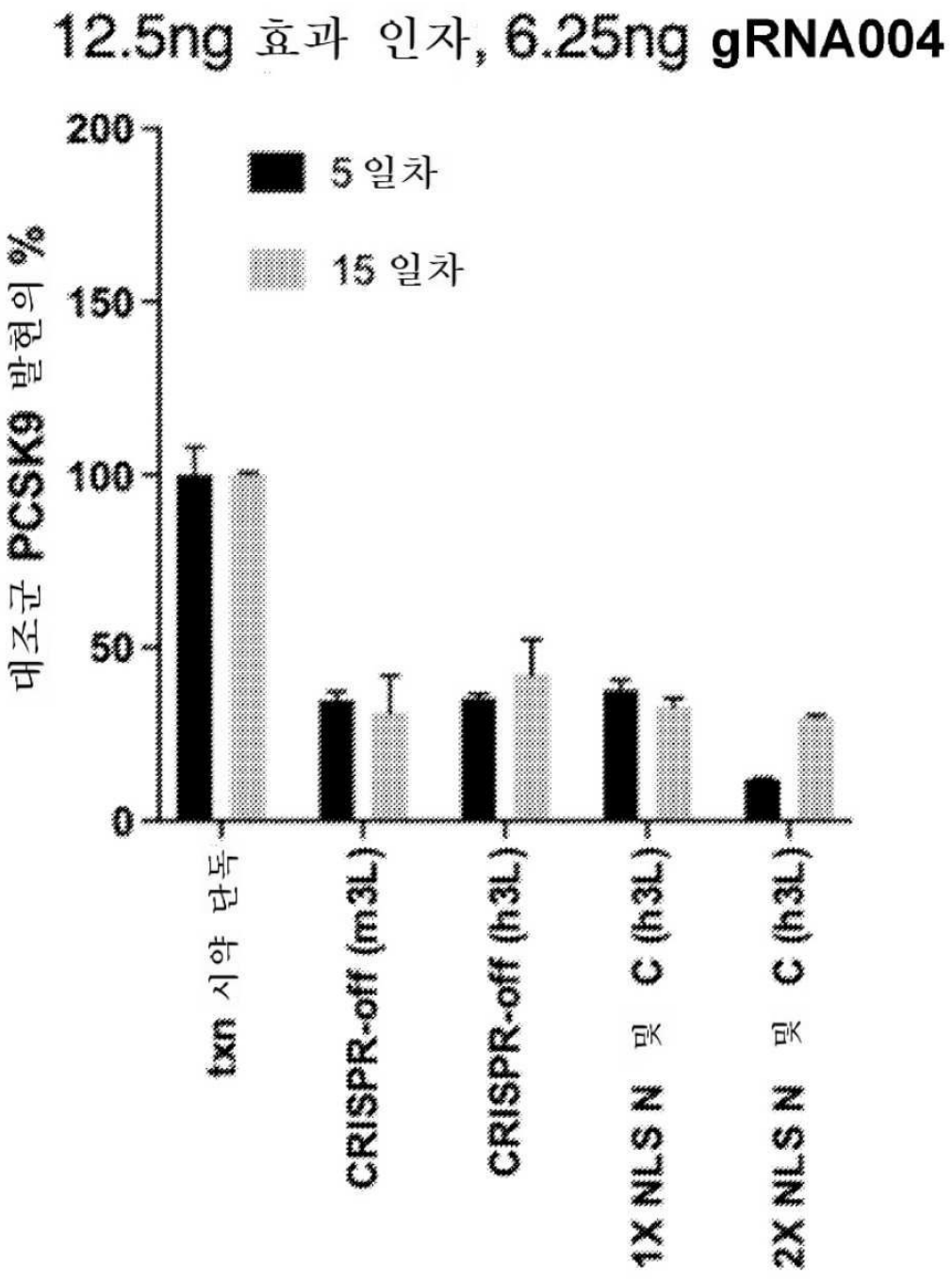
도면11a



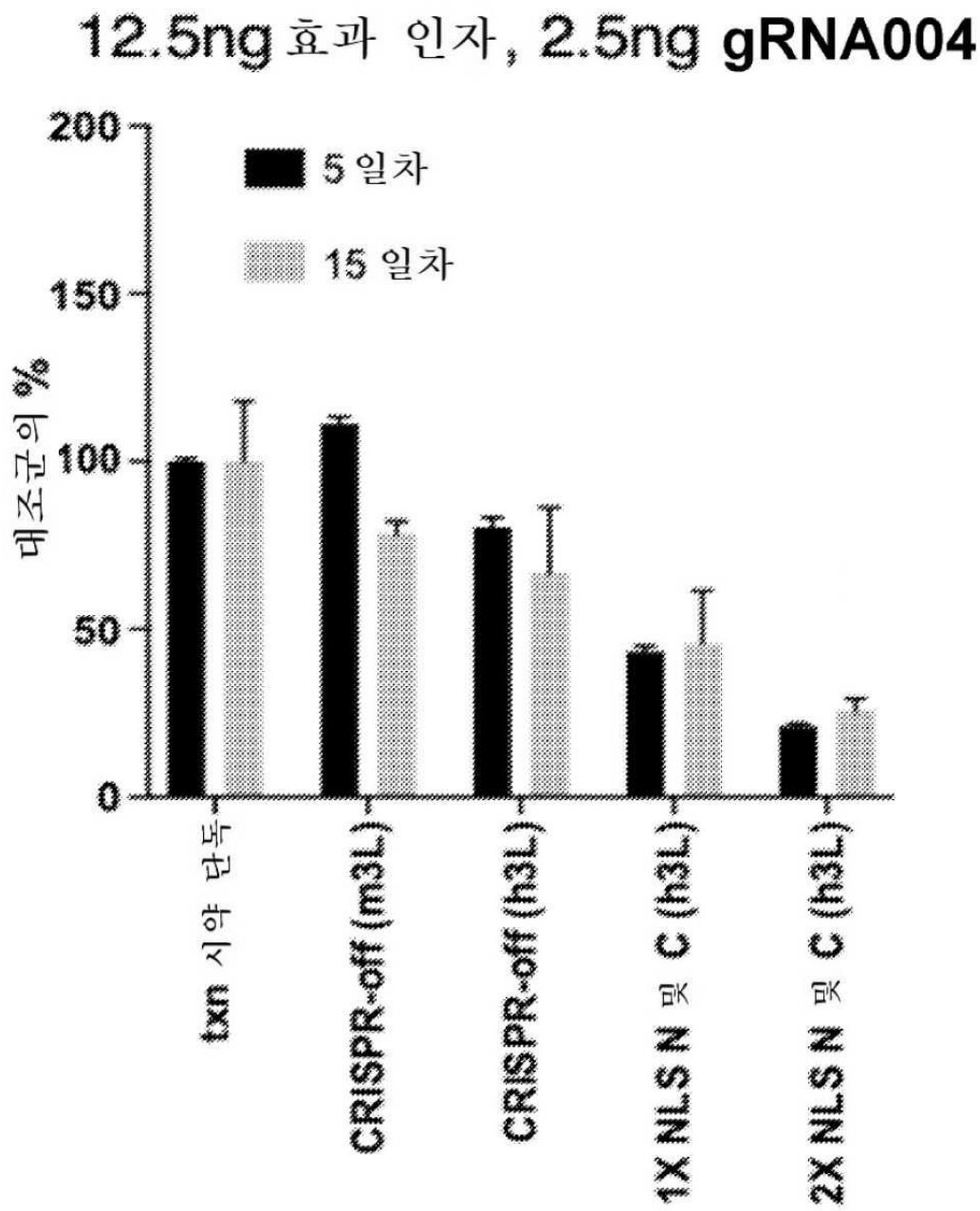
도면11b



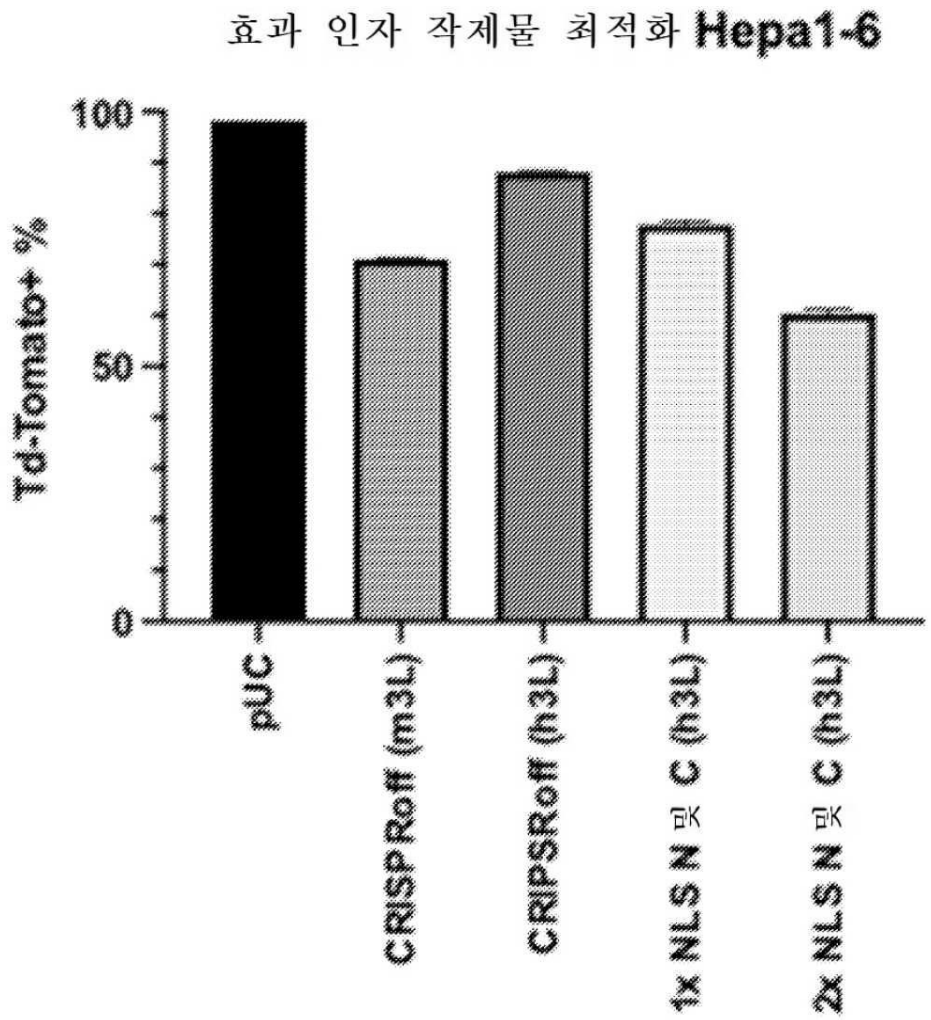
도면12a


12.5ng 효과 인자, 6.25ng gRNA004
대조군 PCSK9 발현의 %
200
150
100
50
0
5 일차
15 일차
txn 시약 단독
CRISPR-off (m3L)
CRISPR-off (h3L)
1X NLS N 및 C (h3L)
2X NLS N 및 C (h3L)

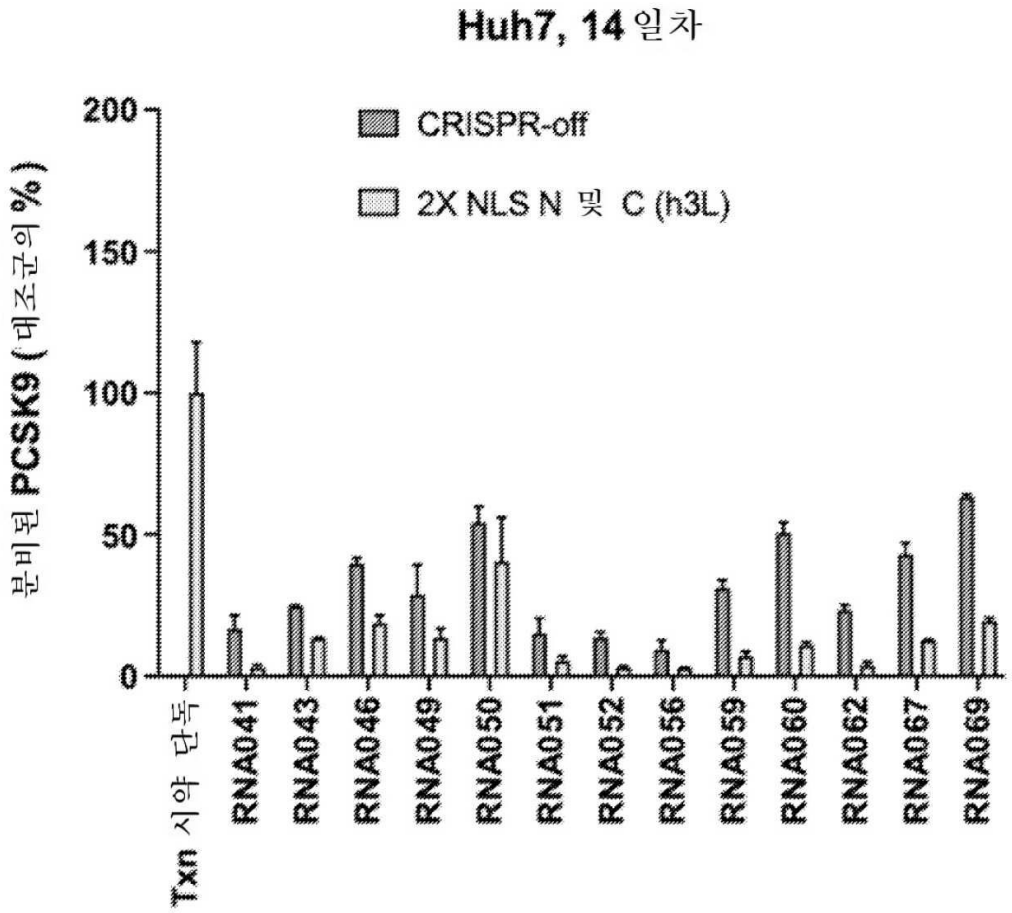
도면12b


12.5ng 효과 인자, 2.5ng gRNA004
5 일차
15 일차
대조군의 %
200
150
100
50
0
txn 시약 단독
CRISPR-off (m3L)
CRISPR-off (h3L)
1X NLS N 및 C (h3L)
2X NLS N 및 C (h3L)

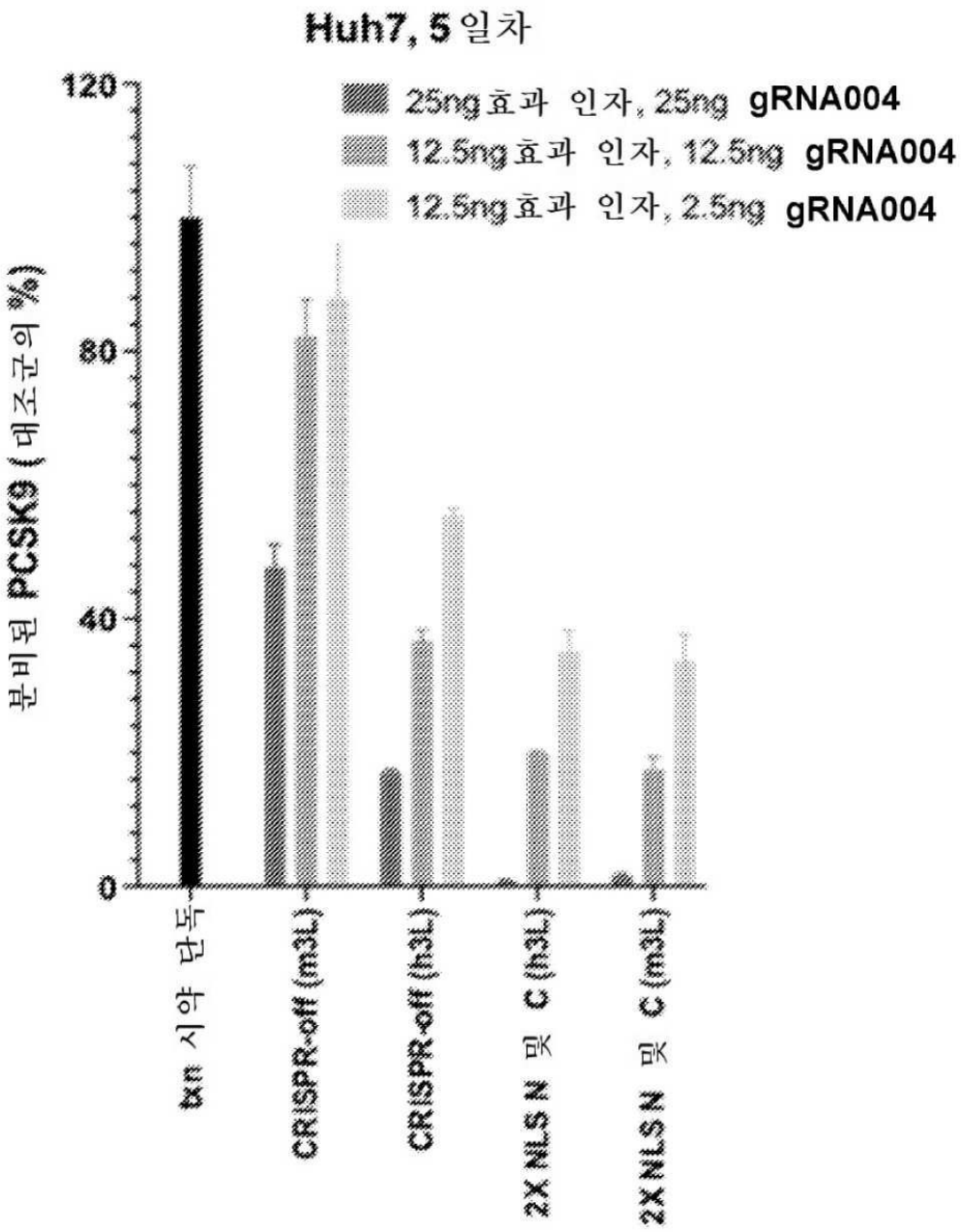
도면13


효과 인자 작제물 최적화 Hepa1-6
Td-Tomato+ %
100
50
0
pUC
CRISPRoff (m3L)
CRIPSRoff (h3L)
1x NLS N 및 C (h3L)
2x NLS N 및 C (h3L)

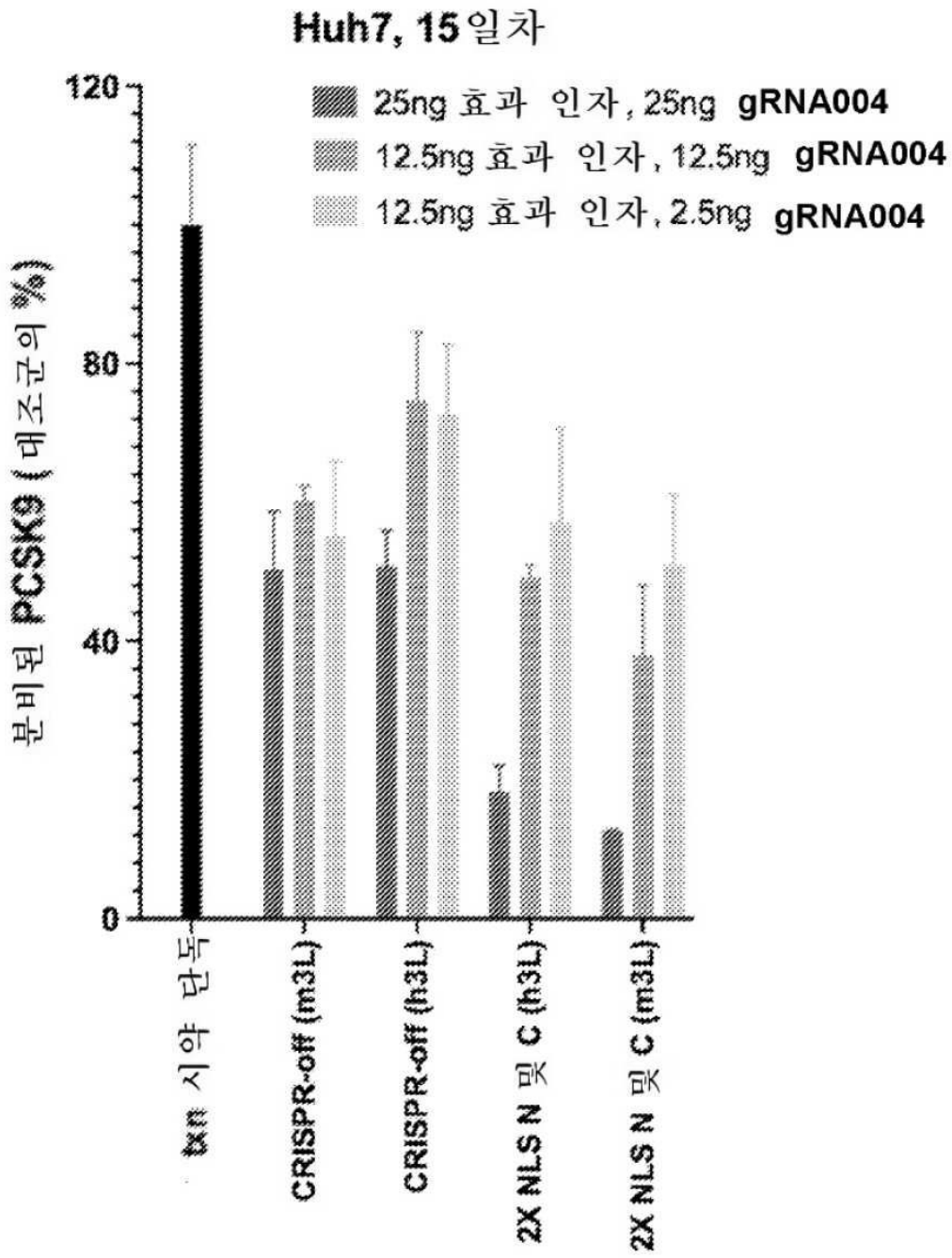
도면14a


Huh7, 14 일차
CRISPR-off
2X NLS N 및 C (h3L)
분비된 PCSK9 (대조군의 %)
200
150
100
50
0
Txn 시약 단독
RNA041
RNA043
RNA046
RNA049
RNA050
RNA051
RNA052
RNA056
RNA059
RNA060
RNA062
RNA067
RNA069

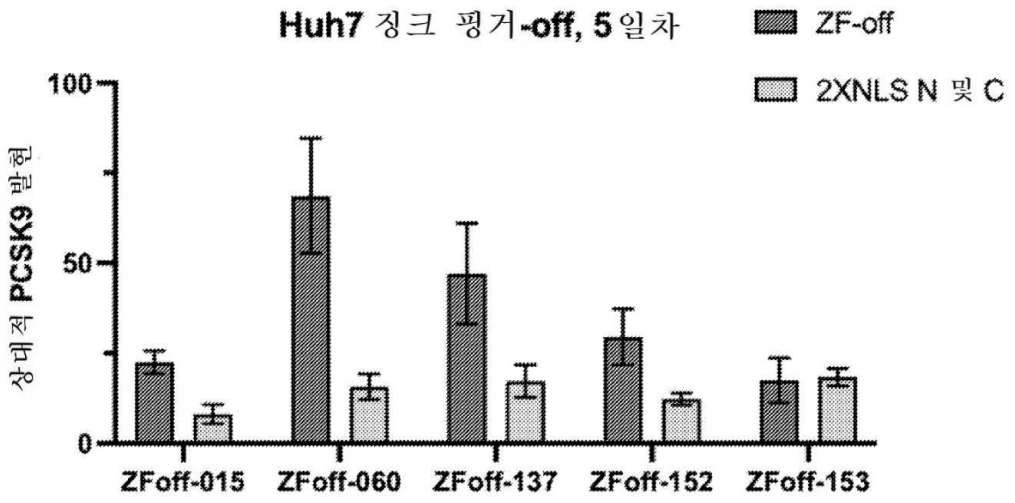
도면14b


Huh7, 5 일차
25ng 효과 인자, 25ng gRNA004
12.5ng 효과 인자, 12.5ng gRNA004
12.5ng 효과 인자, 2.5ng gRNA004
분비된 PCSK9 (대조군의 %)
120
80
40
0
txn 시약 단독
CRISPR-off (m3L)
CRISPR-off (h3L)
2X NLS N 및 C (h3L)
2X NLS N 및 C (m3L)

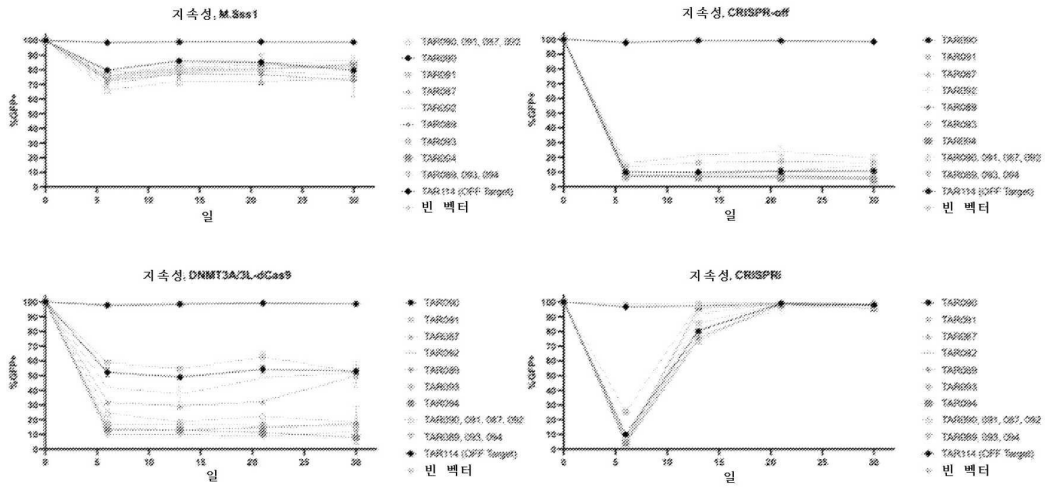
도면14c


Huh7, 15일차
25ng 효과 인자, 25ng gRNA004
12.5ng 효과 인자, 12.5ng gRNA004
12.5ng 효과 인자, 2.5ng gRNA004
분비된 PCSK9 (대조군의 %)
120
80
40
0
txm 시약 단독
CRISPR-off (m3L)
CRISPR-off (h3L)
2X NLS N 및 C (h3L)
2X NLS N 및 C (m3L)

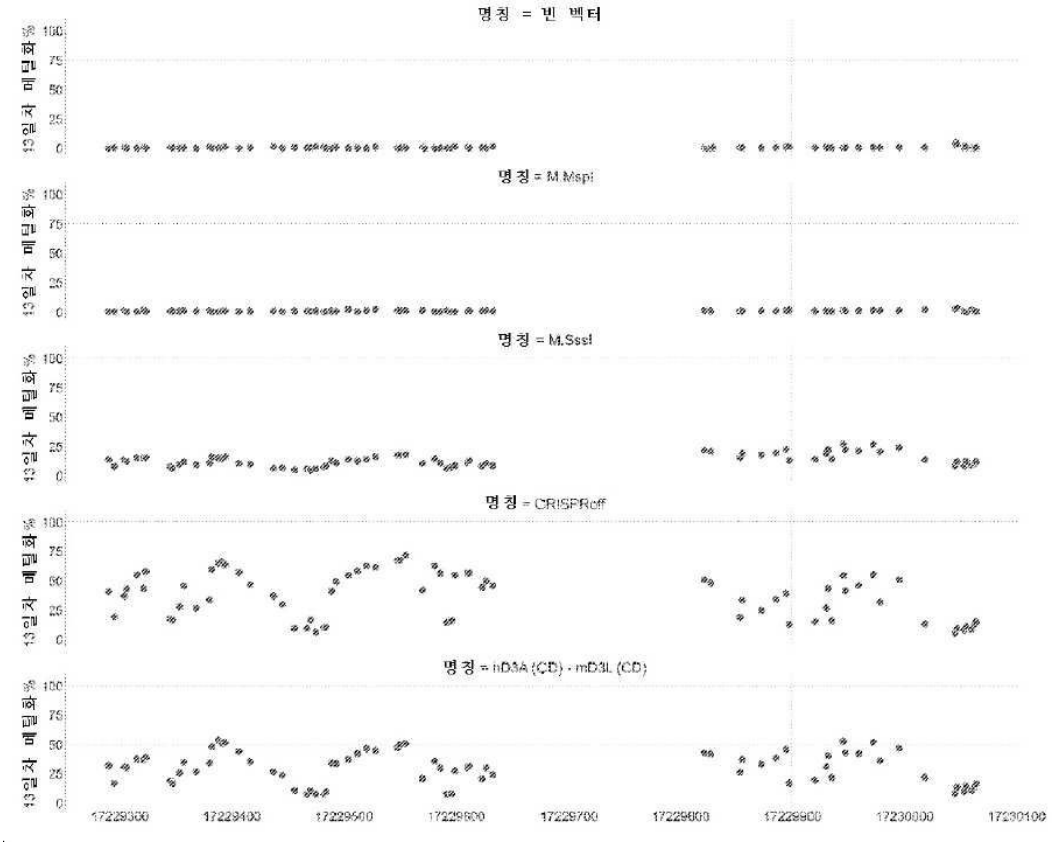
도면15


Huh7 징크 핑거-off, 5일차
ZF-off
2XNLS N 및 C
상대적 PCSK9 발현
100
50
0
ZFoff-015
ZFoff-060
ZFoff-137
ZFoff-152
ZFoff-153

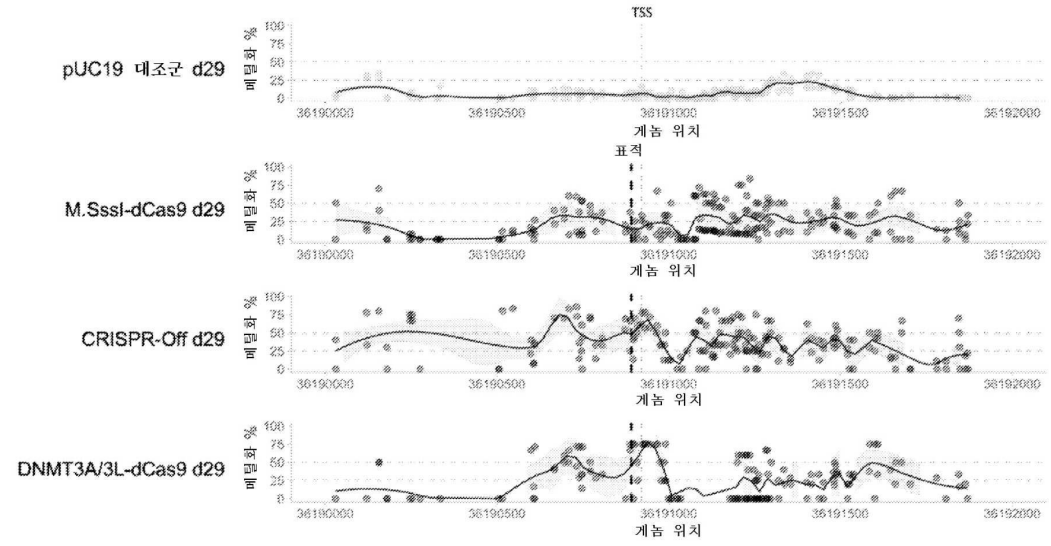
도면16


지속성, M.Sss1
지속성, CRISPR-off
지속성, DNMT3A/3L-dCas9
지속성, CRISPR
%GFP+
일
빈 벡터

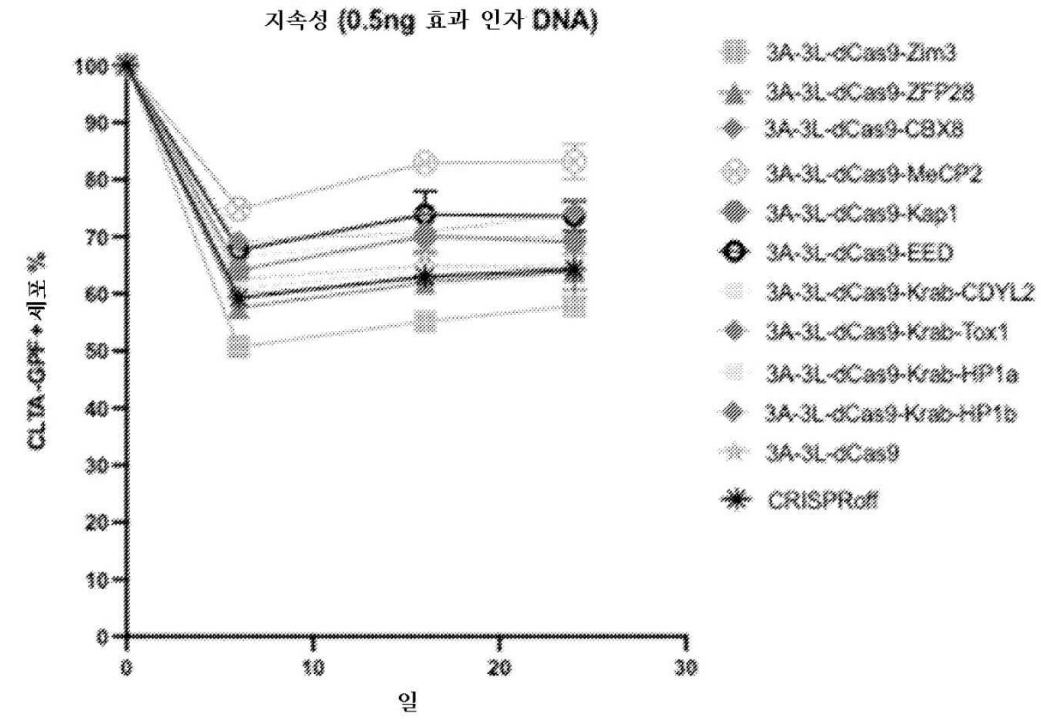
도면17


명칭 = 빈 벡터
명칭 = M.MspI
명칭 = M.SssI
명칭 = CRISPRoff
명칭 = hD3A (CD) - mD3L (CD)
13일차 메틸화 %
17229300
17229400
17229500
17229600
17229700
17229800
17229900
17230000
17230100

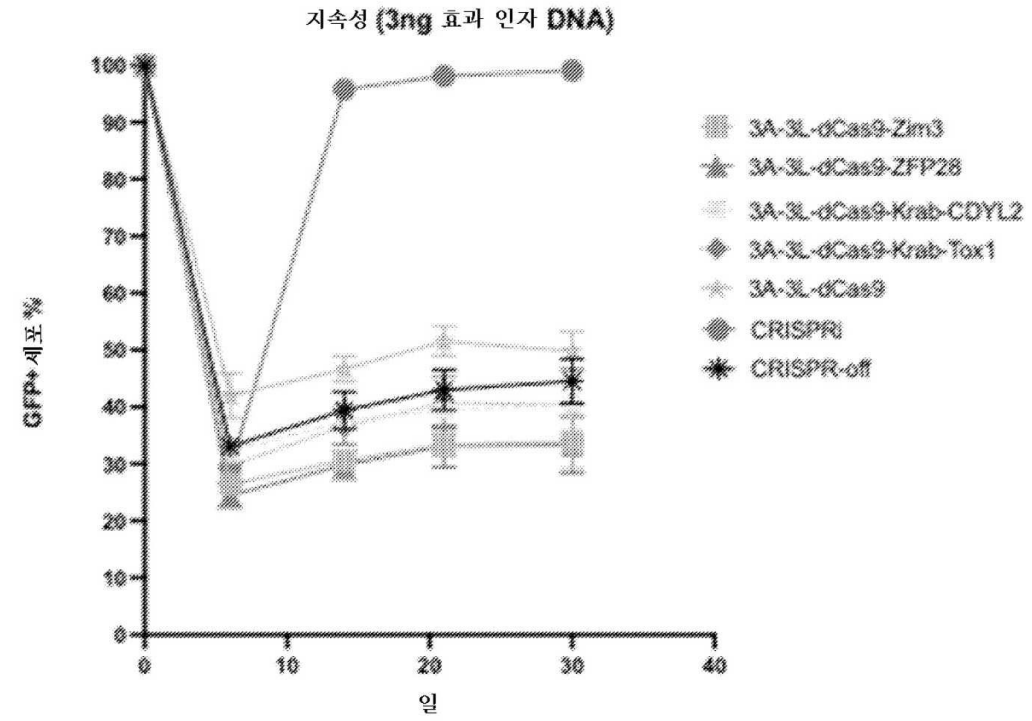
도면18


TSS
pUC19 대조군 d29
M.SssI-dCas9 d29
CRISPR-Off d29
DNMT3A/3L-dCas9 d29
메틸화 %
게놈 위치
표적
36190000
36190500
36191000
36191500
36192000

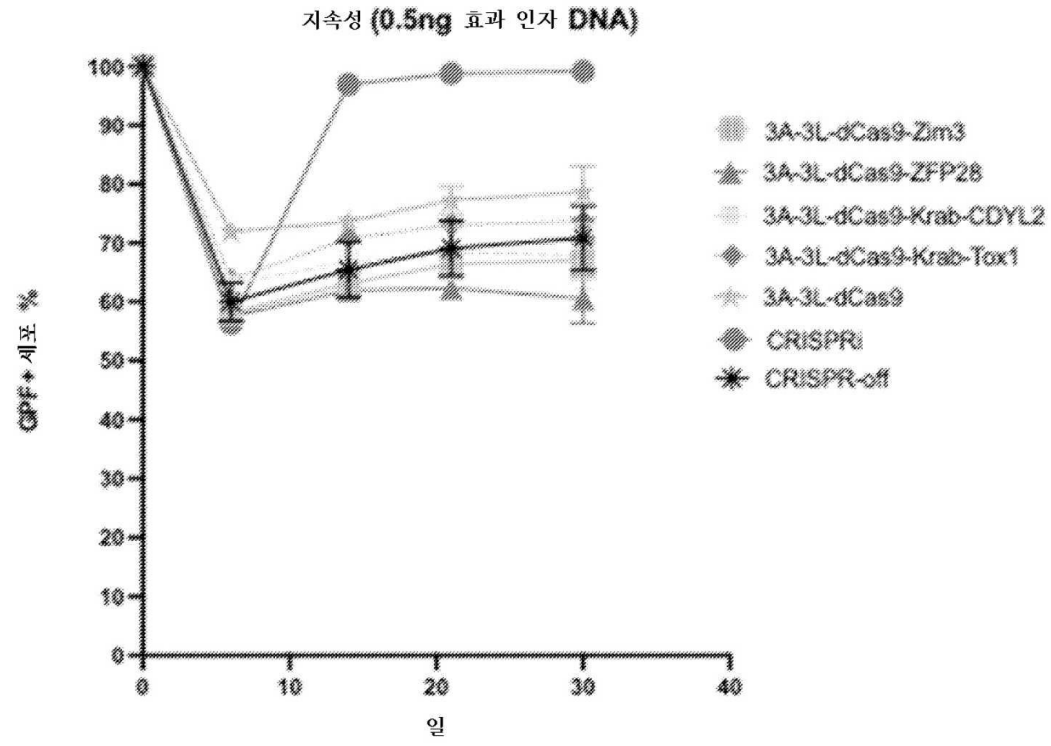
도면19a


지속성 (0.5ng 효과 인자 DNA)
CLTA-GFP+세포 %
일
3A-3L-dCas9-Zim3
3A-3L-dCas9-ZFP28
3A-3L-dCas9-CBX8
3A-3L-dCas9-MeCP2
3A-3L-dCas9-Kap1
3A-3L-dCas9-EED
3A-3L-dCas9-Krab-CDYL2
3A-3L-dCas9-Krab-Tox1
3A-3L-dCas9-Krab-HP1a
3A-3L-dCas9-Krab-HP1b
3A-3L-dCas9
CRISPRoff

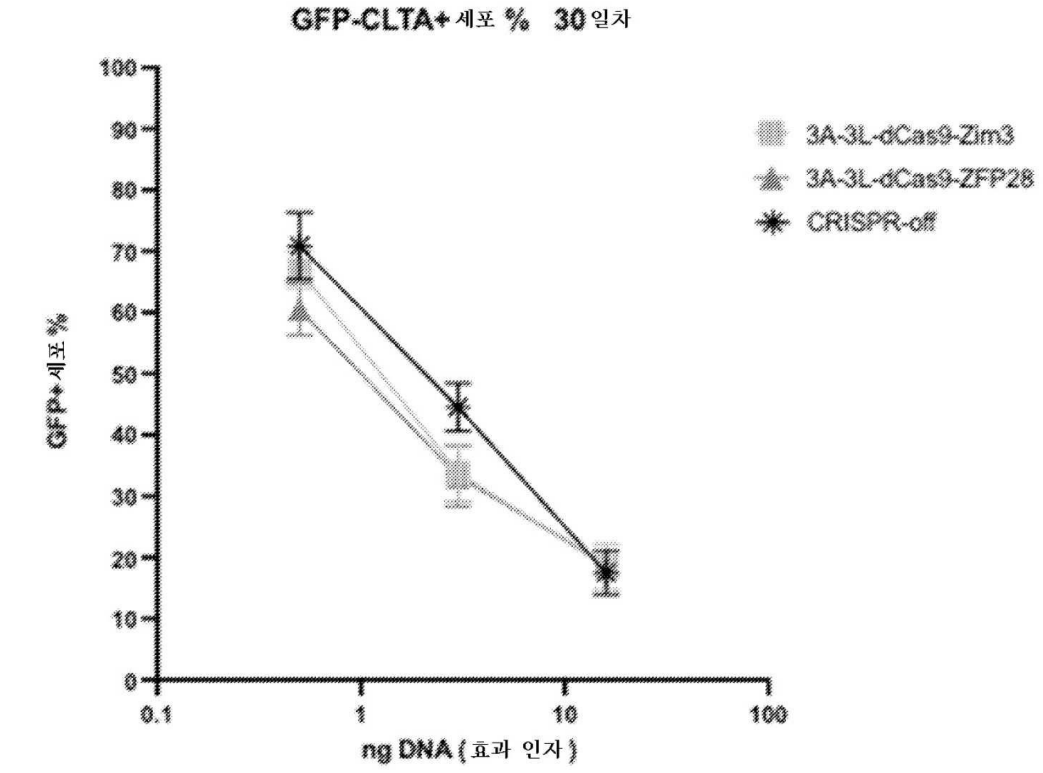
도면19b


지속성 (3ng 효과 인자 DNA)
GFP+세포 %
일
3A-3L-dCas9-Zim3
3A-3L-dCas9-ZFP28
3A-3L-dCas9-Krab-CDYL2
3A-3L-dCas9-Krab-Tox1
3A-3L-dCas9
CRISPRi
CRISPR-off

도면19c


지속성 (0.5ng 효과 인자 DNA)
GPF+ 세포 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
일
3A-3L-dCas9-Zim3
3A-3L-dCas9-ZFP28
3A-3L-dCas9-Krab-CDYL2
3A-3L-dCas9-Krab-Tox1
3A-3L-dCas9
CRISPRi
CRISPR-off

도면19d


GFP-CLTA+ 세포 % 30 일차
GFP+ 세포 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.1
1
10
100
ng DNA (효과 인자)
3A-3L-dCas9-Zim3
3A-3L-dCas9-ZFP28
CRISPR-off

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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