(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0016175
(43) 공개일자 2023년02월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/11 (2006.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
C07K 14/515 (2006.01) *C12N 15/113* (2010.01)
C12N 9/22 (2006.01) *C12N 9/64* (2006.01)
C12N 9/78 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/111 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7038926
(22) 출원일자(국제) 2021년04월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/026729
(87) 국제공개번호 WO 2021/207710
국제공개일자 2021년10월14일
(30) 우선권주장
63/007,797 2020년04월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
버브 테라퓨틱스, 인크.
미국 매사추세츠 (우편번호 02215) 보스턴 브룩클린 애비뉴 201 스위트 601
(72) 발명자
체드윅 알렉산드라
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 901
라지브 칼란토타틸 지
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 901
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

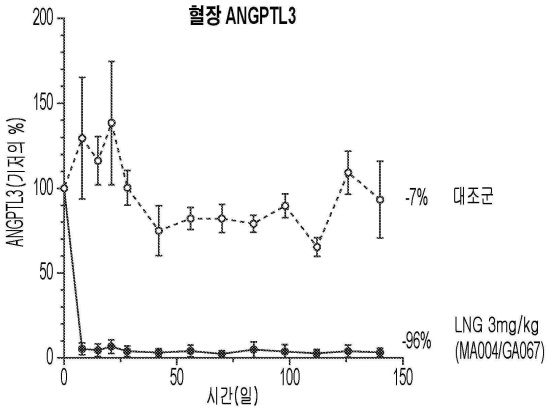
전체 청구항 수 : 총 225 항

(54) 발명의 명칭 **ANGPTL3의 염기 편집 및 질환 치료를 위한 이의 사용 방법**

(57) 요 약

유전자 변형 또는 편집을 위한 조성물 및 특정 병태를 치료 또는 예방하기 위해 이를 사용하는 방법이 본원에 제공된다. LDL-C를 지속적으로 낮추기 위해 간에서 발현되는 유전자 표적을 안전하고 효과적으로 편집하여 심혈관 질환의 주요 원인을 치료할 수 있는 특정 조성물 및 방법이 개시된다.

대 표 도 - 도49a



(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07K 14/515 (2013.01)
C12N 15/113 (2013.01)
C12N 9/22 (2013.01)
C12N 9/6454 (2013.01)
C12N 9/78 (2013.01)
C12N 2310/20 (2017.05)
C12N 2310/315 (2013.01)

(72) 발명자
로드 앨런
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 901
챙 크리스토퍼
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 901
레이스 캐롤라인
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 500 스위트 901

(30) 우선권주장
63/007,803 2020년04월09일 미국(US)
63/045,032 2020년06월26일 미국(US)
63/045,033 2020년06월26일 미국(US)
63/136,087 2021년01월11일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

(ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

가이드 RNA 및 mRNA가 약 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

가이드 RNA 및 mRNA가 약 3 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 시노몰구스 원숭이의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 20%의 감소를 초래하는 것인 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 시노몰구스 원숭이의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 50%의 감소를 초래하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 프로토스페이서는 스플라이스 부위에 위치하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 프로토스페이서 상보적 서열은 ANGPTL3 유전자의 안티센스 가닥에 있는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 프로토스페이서 상보적 서열은 ANGPTL3 유전자의 센스 가닥에 있는 것인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염기 변경은 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 외부(오프 타겟 부위)에서 일어나며, 표 14에 제시된 오프 타겟 부위의 편집 백분율은 각각 표 14에 제시된 편집 백분율 이하인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이며 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 뉴클레아제 불활성 Cas9 또는 Cas9 닉카아제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위에 있는 것인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있는 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 스플라이스 도너 부위는 서열 번호 7에 참조된 바와 같이 ANGPTL3 인트론 6의 5' 말단에 있는 것인 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있는 것인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래하는 것인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성하는 것인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된 것인 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 가이드 RNA의 tracr 서열은 도 7에 도시된 도식에 따라 화학적으로 변형된 것인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 스페이서 서열은 표 1에 제시된 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 스페이서 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 가이드 RNA는 표 1에 제시된 GA067, GA091, GA098, GA099, GA100, GA101, GA102, GA103, GA347, GA441, GA442, GA472, GA473, GA474, GA475, GA476, GA517 또는 GA547의 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 프로토스페이서 서열은 표 1에 제시된 ANGPTL3 ABE 프로토스페이서 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 프로토스페이서는 서열 5' AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14), 5'-AAGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 15), 5'- GATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 1606), 5'-AGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 248), 또는 5'- GATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 249)

를 포함하는 것인 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염기 에디터 융합 단백질은 서열 번호 2137의 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 하나의 항에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 50% 초과인 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 56% 초과인 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 63% 이상인 조성물.

청구항 28

제25항에 있어서, mRNA는 아데닌 tTNA 데아미나아제(TadA) 영역, Cas9 영역 및 핵 국소화 서열(NLS) 영역을 포함하는 것인 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, mRNA는 TadA 영역과 Cas9 영역을 연결하는 제1 링커 영역, 및 Cas9 영역과 NLS 영역을 연결하는 제2 링커 영역을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과인 조성물.

청구항 31

제28항 또는 제29항에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 70% 이상인 조성물.

청구항 32

제28항 또는 제29항에 있어서, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과인 조성물.

청구항 33

제28항 또는 제29항에 있어서, Cas9 영역의 GC% 함량은 62% 이상인 조성물.

청구항 34

제28항 또는 제29항에 있어서, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과인 조성물.

청구항 35

제28항 또는 제29항에 있어서, NLS 영역의 GC% 함량은 63% 이상인 조성물.

청구항 36

제29항에 있어서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과인 조성물.

청구항 37

제29항에 있어서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 79% 이상인 조성물.

청구항 38

제29항에 있어서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과인 조성물.

청구항 39

제29항에 있어서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 83% 이상인 조성물.

청구항 40

제29항에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과이고, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과이고, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과이고, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과이고, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과인 조성물.

청구항 41

제25항에 있어서, mRNA는 표 23으로부터 선택된 mRNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, mRNA는 서열 번호 2136의 mRNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 43

제25항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 있어서, mRNA는 폴리 A 꼬리를 포함하는 것인 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, (i)를 둘러싸는 지질 나노입자(LNP)를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, LNP는 (ii)를 추가로 둘러싸는 것인 조성물.

청구항 46

제44항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:10 내지 약 10:1인 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 또는 1:4인 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1인 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 하나의 항의 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 51

병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항의 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 투여는 정맥 내 주입을 통해 이루어지는 것인 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 순차적 투여를 포함하는 방법.

청구항 54

제51항 또는 제52항에 있어서, (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 동시 투여를 포함하는 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 1일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 2일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 57

제53항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 3일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

제53항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 4일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 59

제53항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 5일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 60

제53항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 6일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 61

제53항에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 7일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 62

제51항 또는 제52항에 있어서, (i) 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, LNP의 단일 용량은 약 0.3 내지 약 3 mg/kg인 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하고, 하나 이상의 치료 각각은 하나 이상의 단일 용량의 LNP를 포함하는 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 2 내지 10회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 2 내지 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 67

제64항에 있어서, 2회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 68

제64항에 있어서, 3회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 69

제64항에 있어서, 4회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 70

제62항에 있어서, 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 71

제51항 내지 제70항 중 어느 하나의 항에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 심혈관 질환인 방법.

청구항 72

제51항 내지 제70항 중 어느 하나의 항에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환인 방법.

청구항 73

제51항 내지 제72항 중 어느 하나의 항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

청구항 74

(i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

(ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

가이드 RNA는 표 1에 제시된 바와 같은 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 75

(i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하

는 mRNA,

(ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

mRNA는 표 23으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 76

죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

(i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

(ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제1 조성물로서,

가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제1 조성물; 및

(i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

(ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제2 조성물로서,

가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제2 조성물

의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 순차적 투여를 포함하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 80

제76항에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 동시 투여를 포함하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 1회 이상의 용량을 포함하는 방법.

청구항 82

(i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

(ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

가이드 RNA는 시험관 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 40%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 84

제82항에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 45%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 85

제82항에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 86

제82항에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 55%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 87

제82항에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 3 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 60%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

청구항 88

(a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA, 및

(b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

를 포함하는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물로서,

스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 조성물.

청구항 89

제83항에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의

프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위를 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 90

제88항에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론의 영역을 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 91

제88항에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론 1, 인트론 3 또는 인트론 4의 영역을 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 92

제88항에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론 1의 영역을 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 93

제88항에 있어서, 스페이서 서열은 GA067, GA100 및 GA574로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 스페이서 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 94

제88항에 있어서, tracr 서열은 GA067, GA091, GA098, GA099, GA100, GA101, GA102, GA103, GA347, GA441, GA442, GA472, GA473, GA474, GA475, GA476, GA517 및 GA547로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 tracr 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 95

제88항에 있어서, mRNA는 MA002, MA004, MA040, MA0041, 또는 MA045로 식별된 mRNA 서열에 대해 80-100% 서열 동일성을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 96

제88항에 있어서, mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물:

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	67-73%
389-661	67-71%
735-829	63-74%
4207-4286	67-70%
4537-4569	65-73%
4683-4741	62- 67%

청구항 97

제88항에 있어서, mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물:

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	적어도 73%
389-661	적어도 71%
735-829	적어도 74%
4207-4286	적어도 70%
4537-4569	적어도 73%
4683-4741	적어도 67%

청구항 98

제88항에 있어서, mRNA 및 gRNA는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 99

제88항에 있어서, mRNA 및 gRNA는 하기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물:

LNP 조성(몰%):

40-65% iLipid

2-20% DSPC

1-5% PEG

나머지 몰%는 콜레스테롤;

LNP 입자 크기: 55-120 nm Z 평균 유체역학적 직경; 및

동적 광산란에 의해 결정된 <0.2의 다분산 지수.

청구항 100

제88항에 있어서, mRNA 및 gRNA는 50-70 nm Z 평균 유체역학적 직경의 LNP 입자 크기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 101

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 102

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 103

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 30% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 104

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 105

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 106

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 107

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 108

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 109

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 110

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 111

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 112

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 113

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 114

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 115

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 116

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 117

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 118

제87항 내지 제117항 중 어느 하나의 항에 있어서, 퍼센트 편집율은 원숭이의 간 생검 또는 부검을 통해 투여된 시노몰구스 원숭이 간의 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 119

제87항 내지 제117항 중 어느 하나의 항에 있어서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 168일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 120

제87항 내지 제117항 중 어느 하나의 항에 있어서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 300일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 121

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 122

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 123

제88항에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 124

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 125

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 126

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 127

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 128

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 129

제88항에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 130

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 131

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 132

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 133

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 134

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 135

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 136

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 137

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 138

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 139

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 140

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 141

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 142

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 143

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 144

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 145

제121항 내지 제144항 중 어느 하나의 항에 있어서, 혈장 단백질의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 146

제88항에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 147

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 148

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 149

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 150

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 151

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 152

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 153

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 154

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 155

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 156

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 157

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 158

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 159

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 160

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 161

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 162

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 163

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트

리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 164

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 165

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 166

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 167

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 168

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 169

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 170

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 171

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 172

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 173

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 174

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 175

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 176

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 177

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 178

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 179

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 180

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 181

제148항 내지 제180항 중 어느 하나의 항에 있어서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 182

제148항 내지 제180항 중 어느 하나의 항에 있어서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 168일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 183

제148항 내지 제180항에 있어서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 184

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a)를 기준선과 비교하여 평균 10% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 185

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 15% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 186

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 187

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 188

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 189

제88항에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의

용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 대략 35% 감소시킬 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 190

제184항 내지 제189항 중 어느 하나의 항에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 191

제184항 내지 제189항 중 어느 하나의 항에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 224일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 192

제184항 내지 제189항 중 어느 하나의 항에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 193

제101항 내지 제192항 중 어느 하나의 항에 있어서, 시노몰구스 원숭이의 투여가 AST, ALT, 또는 사이토카인의 상승을 초래하는 경우, 조성물의 투여로 인한 상승은 일시적이고 투여 후 3-15일 이내에 대략 기준선 수준으로 다시 해소되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 194

제101항 내지 제103항, 제121항 내지 제126항, 제148항 내지 제153항 중 어느 하나의 항에 있어서, ANGPTL3의 퍼센트 편집율은 도 27에 예시된 바와 같이 간, 비장 및 부신 조직 외부에서 무시할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 195

제101항 내지 제107항, 제121항 내지 제132항, 제148항 내지 제162항 중 어느 하나의 항에 있어서, 반복 투여 결과는 ANGPTL3 편집 백분율의 편집 백분율과 관련하여 부가적인 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 196

제195항에 있어서, 반복 투여는 사이토카인 활성화 또는 면역 반응을 유도하지 않는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 197

제88항에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%의 뉴클레오티드 상관관계를 가지며, 스페이서 서열 상의 RNA 뉴클레오티드는 동일한 순서의 DNA 뉴클레오티드와 동일한 뉴클레오티드를 가질 경우 프로토스페이서의 DNA 뉴클레오티드와 상관관계에 있고 우라실 및 티민 염기는 상관관계를 결정하기 위해 동일한 뉴클레오티드로 간주되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 198

제197항에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 85%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 199

제197항에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어

도 90%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 200

제197항에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 95%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 201

제197항에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 99%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 202

제197항에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 100%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

청구항 203

죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

(a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA,

(b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제1 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제1 가이드 RNA; 및

(c) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제2 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제2 가이드 RNA

의 치료 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 204

제203항에 있어서, (a)를 둘러싸는 제1 LNP를 추가로 포함하는 방법.

청구항 205

제204항에 있어서, 제1 LNP는 (b) 및 (c)를 둘러싸는 것인 방법.

청구항 206

제204항에 있어서, 제1 LNP는 반복적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 207

제204항에 있어서, 제1 LNP는 1 내지 60일의 간격으로 반복적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 208

제204항에 있어서, 제1 LNP는 7일의 간격으로 반복적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 209

제204항에 있어서, 제1 LNP는 (b)를 추가로 둘러싸는 것인 방법.

청구항 210

제209항에 있어서, (a) 및 (c)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함하는 방법.

청구항 211

제210항에 있어서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 212

제211항에 있어서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 1일 내지 12개월의 간격으로 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 213

제212항에 있어서, 간격은 1일인 방법.

청구항 214

제212항에 있어서, 간격은 5일인 방법.

청구항 215

제212항에 있어서, 간격은 10일인 방법.

청구항 216

제212항에 있어서, 간격은 15일인 방법.

청구항 217

제212항에 있어서, 간격은 20일인 방법.

청구항 218

제212항에 있어서, 간격은 25일인 방법.

청구항 219

제212항에 있어서, 간격은 1개월인 방법.

청구항 220

제212항에 있어서, 간격은 2개월인 방법.

청구항 221

제212항에 있어서, 간격은 3개월인 방법.

청구항 222

제212항에 있어서, 간격은 5개월인 방법.

청구항 223

제212항에 있어서, 간격은 8개월인 방법.

청구항 224

제212항에 있어서, 간격은 10개월인 방법.

청구항 225

제212항에 있어서, 간격은 12개월인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. §119 하에 2020년 4월 9일자로 출원된 가출원 일련 번호 63/007,803; 2020년 4월 9일자로 출원된 가출원 일련 번호 63/007,797; 2021년 1월 11일자로 출원된 가출원 일련 번호 63/136,087; 2020년 6월 26일자로 출원된 가출원 일련 번호 63/045,032; 2020년 6월 26일자로 출원된 가출원 일련 번호 63/045,033의 이익을 주장하며, 그 개시 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원에는 ASCII 형식으로 전자 제출된 서열 목록이 포함되어 있으며 이에 의해 그 전체가 참고로 포함된다. 2021년 4월 8일자로 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 53989_711_601_SL.txt이며 크기는 1,105,762바이트이다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본원에서는 심혈관 질환 및 병태 또는 이와 관련된 질환, 예컨대 당뇨병과 같은 특정 병태를 치료 또는 예방할 수 있는 유전자 변형 또는 편집용 조성물, 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0007] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다. 본원에 구체적으로 또는 암시적으로 참조된 어떠한 간행물이나 정보가 선행 기술이거나 청구된 주제와 반드시 관련이 있다고 인정하는 것은 아니다. 참고로 포함된 간행물, 특허 또는 특허 출원이 명세서에 포함된 개시 내용과 모순되거나 일치하지 않을 경우, 그러한 인용 또는 포함된 참고 문헌은 명세서가 양립할 수 없는 불일치 또는 모순되는 자료를 대체하고/거나 그에 우선하도록 의도된 것이라는 이해하면서 본 개시 내용을 보충하는 것으로 간주되어야 한다.

발명의 내용

[0008] **요약**

[0009] 본 출원에 개시된 본 발명의 주제는 폴리뉴클레오티드 또는 표적 유전자를 편집할 수 있는 조성물 및 이러한 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 조성물 및 이의 구성성분은 개별적으로 및 조합하여 본 발명의 주제의 별개의 측면으로 간주되며, 이는 제한 없이 임의의 조합으로 본원에 기재된 각각의 물리적 및/또는 기능적 속성에 의해 정의 및 청구될 수 있다. 본 발명의 주제의 폭, 특이성 및 변형은 여기에 요약된 특정 측면에 의해 추가로 예시된다.

[0010] 본원에 기재된 본 발명의 주제의 한 가지 중요한 측면은 세계 보건 기구에 따르면 3건의 사망 중 거의 1건의 원인이 되는 전 세계 주요 사망 원인인 심혈관 질환(CVD: cardiovascular disease)의 치료에 관한 것이다. CVD는 또한 기대 수명 감소의 주요 원인이며 관리하기에 비용이 가장 큰 건강 상태 중 하나이다. 질환 통제 예방 센터(CDC: Centers for Disease Control and Prevention)에 따르면 CVD는 상당한 경제적 부담으로 미국 의료 시스템에 연간 3,200억 달러 이상의 비용과 생산성 손실을 초래한다. CVD는 특히 죽상동맥경화성 심혈관 질환(ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease) 또는 심근병증 등으로 진단되는 심장 및 혈관 질환을 총칭한다. ASCVD는 콜레스테롤이 동맥 경화를 초래하는 혈관벽의 콜레스테롤, 세포 및 세포 파편의 혼합물인 죽상동맥경화반의 발생을 유도하는 CVD의 큰 하위 집합이다. ASCVD 치료 및 예방의 현재 초석은 혈중 지질에 대한 누적 노출을 낮추어 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C, 일반적으로 "나쁜" 콜레스테롤로 알려짐) 및/또는 트리글리세리드를 가능한 한 낮게 가능한 한 오랫동안 유지하는 것이다. 예를 들어, 충분히 장기간에 걸쳐 LDL-C를 충분히 낮은 수준으로 유지하는 개인은 ASCVD가 발생할 가능성이 상당히 낮다는 것을 보여주는 중요한 증거가 있다. LDL-C의 저하와 ASCVD의 감소 사이의 관계는 의학의 모든 관계 중에서 가장 잘 알려져 있다. ASCVD가 확립된 환자에서 5년 동안 LDL-C를 39 mg/dL 낮추면 ASCVD 위험이 21% 감소하는 한편 평생 동안 LDL-C를 동일한 39 mg/dL 수준으로 감소하면 첫 번째 ASCVD 이벤트의 위험이 88% 감소하는 것으로 나타났다. 현재의 치료 표준은 일반적으로 매일 수많은 알약 및/또는 간헐적 주사를 필요로 하고 종종 LDL-C에 대한 누적 노출을 불충분하게 제어하는 만성 치료 모델이다. 이러한 만성 치료 요법의 이용 가능성에도 불구하고, 많은 ASCVD 환자에서 LDL-C에 대한 누적 노출이 종종 불충분하게 조절되고, ASCVD가 확립된 개인의 상당수가 권장 목표보다 높은 LDL-C 수준을 나타낸다. 더 높은 누적 LDL-C 노출은 심장 또는 경부 동맥에 콜레스테롤 플라크 축적을 가속화하고 파열로 인해 심장 마비, 심장 사망, 뇌졸중 및 관상동맥 스텐트 삽입 및 관상동맥 우회로술과 같은 침습적 의료 절차의 요구를 초래할 수 있다.

[0011] 본원에 개시된 한 측면은 LDL-C 및/또는 트리글리세리드를 지속적으로 낮추기 위해 간에서 발현된 유전자 표적을 안전하고 효과적으로 편집하여 ASCVD와 같은 CVD를 치료할 수 있는 조성물 및 방법이다.

[0012] 본원에 개시된 또 다른 측면은 단일 코스 또는 용량(일회성) 요법으로서 반복 또는 연속 용량 및 조합 유전자 편집 요법 용량으로 투여되는 경우 본원에 기재된 유전자 편집 조성물의 효능 및 안전성이다. 본원에 기재된 조성물의 효능 및 안전성은 마우스 및 비인간 영장류 실험을 비롯한 다양한 세포 및 동물 실험을 포함하는 본원에 기재된 시험관 내 및 생체 내 연구, 및 각각이 본 발명의 측면을 구성하는 이들 연구에서 제시된 본원에 개시된 조성물의 결과 또는 성과로 보여준다.

[0013] 본원에 개시된 조성물 및 방법의 또 다른 측면은 예를 들어 스플라이스 부위에서 유전자를 편집하도록 지시된 조성물 및 방법을 포함하는 유전자의 편집이 이루어지는 위치에 관한 것이다.

[0014] 본원에 개시된 조성물 및 방법의 또 다른 측면은 표적 유전자에 이중 가닥 파손을 부여하지 않고 단일 염기쌍에서 유전자를 정확하게 편집할 수 있는 조성물을 포함하는, 구성성분이 되는 가이드 RNA(gRNA) 및 염기 에디터이다. 염기 에디터를 발현하고 코딩하는 뉴클레오티드 또는 mRNA 서열을 포함하는 이러한 gRNA 및 염기 에디터의 사용 방법 및 조성물은 또 다른 측면을 구성한다.

[0015] 본원에 개시된 또 다른 측면은 gRNA 및 염기 에디터 원료 의약품을 캡슐화하는 지질 나노입자(LNP: lipid nanoparticle) 제제, LNP의 선택, 및 단독으로 및 LNP의 일부로서 원료 의약품 조성물의 다양한 성분 사이의 상대 비율이다.

[0016] 본원에 개시된 또 다른 측면은 본원에 기재된 것과 같은 유전자 편집 조성물의 투여, 및 효능 및 안전성 프로파일 지표에 대한 투여 및 반복 투여의 영향에 관한 것이다.

[0017] 본원에 개시된 또 다른 측면은 조성물 및 사용 방법이 PCSK9, ANGPTL3, APOC3 및/또는 Lp(a)와 같은 특정 유전자를 표적화 또는 편집하고/거나 해당 유전자에 의해 발현되는 단백질 수준에 영향을 주도록 설계된 구현을 포함한다는 것이다.

[0018] 한 측면에서, (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA, (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며, 여기서 가이드 RNA 및 mRNA가 약 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며, 여기서 가이드 RNA 및 mRNA가 약 3 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 시노몰구스 원숭이의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 20%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 시노몰구스 원숭이의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 50%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서는 스플라이스 부위에 위치한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 상보적 서열은 ANGPTL3 유전자의 안티센스 가닥에 있다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 상보적 서열은 ANGPTL3 유전자의 센스 가닥에 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 외부(오프 타겟 부위)에서 일어나며, 여기서 표 14에 제시된 오프 타겟 부위의 편집 백분율은 각각 표 14에 제시된 편집 백분율 이하이다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이며 여기서 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경이다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 뉴클레아제 불활성 Cas9 또는 Cas9 닉카아제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 부위는 서열 번호 7에 참조된 바와 같이 ANGPTL3 인트론 6의 5' 말단에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA의 tracr 서열은 [도 7]에 도시된

도식에 따라 화학적으로 변형된다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 표 1에 제시된 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표 1에 제시된 GA067, GA091, GA098, GA099, GA100, GA101, GA102, GA103, GA347, GA441, GA442, GA472, GA473, GA474, GA475, GA476, GA517 또는 GA547의 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 표 1에 제시된 ANGPTL3 ABE 프로토스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서는 서열 5'-AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14), 5'-AAGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 15), 5'-GATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 1606), 5'- AGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 248), 또는 5'-GATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 249)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질은 서열 번호 2137의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA 서열의 GC% 함량은 50% 초과이다. 일부 실시 양태에서, mRNA 서열의 GC% 함량은 56% 초과이다. 일부 실시 양태에서, mRNA 서열의 GC% 함량은 63% 이상이다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 아데닌 tTNA 데아미나아제(TadA) 영역, Cas9 영역 및 핵 국소화 서열(NLS) 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 TadA 영역과 Cas9 영역을 연결하는 제1 링커 영역, 및 Cas9 영역과 NLS 영역을 연결하는 제2 링커 영역을 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과이다. 일부 실시 양태에서, TadA 영역의 GC% 함량은 70% 이상이다. 일부 실시 양태에서, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과이다. 일부 실시 양태에서, Cas9 영역의 GC% 함량은 62% 이상이다. 일부 실시 양태에서, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과이다. 일부 실시 양태에서, NLS 영역의 GC% 함량은 63% 이상이다. 일부 실시 양태에서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과이다. 일부 실시 양태에서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 79% 이상이다. 일부 실시 양태에서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과이다. 일부 실시 양태에서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 83% 이상이다. 일부 실시 양태에서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과이며, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과이며, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과이며, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과이며, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과이다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 표 23으로부터 선택된 mRNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 서열 번호 2136의 mRNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 폴리 A 꼬리를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 (i)를 둘러싸는 지질 나노입자(LNP)를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP는 (ii)를 추가로 둘러싼다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 (ii)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:10 내지 약 10:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 또는 1:4이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1이다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공한다.

[0020] 또 다른 측면에서, 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 제공된 바와 같은 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 투여는 정맥 내 주입을 통해 이루어진다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 순차적 투여를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 동시 투여를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 1일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 2일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 3일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 4일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 5일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 6일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 7일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (i) 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP의 단일 용량은 약 0.3 내지 약 3mg/kg이다. 일부 실시 양태에서, 방법은 대상체에게 하나 이상의 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하고, 여기서 하나 이상의 치료 각각은 하나 이상의 단일 용량의 LNP를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 2 내지 10회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 2 내지 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 2회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방

법은 3회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 4회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 심혈관 질환이다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0021] 또 다른 측면에서, (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA, (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA는 표 1에 제시된 바와 같은 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA, (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, mRNA는 표 23으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0022] 또 다른 측면에서, 죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA, (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제1 조성물로서, 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제1 조성물; 및 (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA, (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제2 조성물로서, 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제2 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 제1 조성물 및 제2 조성물의 순차적 투여를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 제1 조성물 및 제2 조성물의 동시 투여를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 제1 조성물 및 제2 조성물의 1회 이상의 용량을 포함한다.

[0023] 또 다른 측면에서, (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA, (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 가이드 RNA는 시험관 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 40%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 45%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 55%에서 염기 변경이 발생한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 3 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간

세포의 적어도 60%에서 염기 변경이 발생한다.

[0024] 또 다른 측면에서, (a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA, 및 (b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론의 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론 1, 인트론 3 또는 인트론 4의 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론 1의 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 GA067, GA100 및 GA574로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 스페이서 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시 양태에서, tracr 서열은 GA067, GA091, GA098, GA099, GA100, GA101, GA102, GA103, GA347, GA441, GA442, GA472, GA473, GA474, GA475, GA476, GA517 또는 GA547로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 tracr 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 MA002, MA004, MA040, MA0041, 또는 MA045로 식별된 mRNA 서열에 대해 80-100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는다:

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	67-73%
389-661	67-71%
735-829	63-74%
4207-4286	67-70%
4537-4569	65-73%
4683-4741	62- 67%

[0025]

[0026] 일부 실시 양태에서, mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는다:

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	적어도 73%
389-661	적어도 71%
735-829	적어도 74%
4207-4286	적어도 70%
4537-4569	적어도 73%
4683-4741	적어도 67%

[0027]

[0028] 일부 실시 양태에서, mRNA 및 gRNA는 지질 나노입자 내에 캡슐화된다. 일부 실시 양태에서, mRNA 및 gRNA는 하기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된다:

[0029] LNP 조성(몰%):

[0030] 40-65% iLipid

[0031] 2-20% DSPC

[0032] 1-5% PEG

[0033] 나머지 몰%는 콜레스테롤;

[0034] LNP 입자 크기: 55-120 nm Z 평균 유체역학적 직경; 및

[0035] 동적 광산란에 의해 결정된 <0.2의 다분산 지수.

[0036] 일부 실시 양태에서, mRNA 및 gRNA는 50-70 nm Z 평균 유체역학적 직경의 LNP 입자 크기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 30% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이

군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 퍼센트 편집율은 원숭이의 간 생검 또는 부검을 통해 투여된 시노몰구스 원숭이 간의 분석을 통해 투여 후 15일에 결정된다. 일부 실시 양태에서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 168일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정된다. 일부 실시 양태에서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 300일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg

당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 혈장 단백질의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에

서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시

노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정된다. 일부 실시 양태에서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 168일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정된다. 일부 실시 양태에서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a)를 기준선과 비교하여 평균 10% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 15% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 대략 35% 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정된다. 일부 실시 양태에서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 224일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정된다. 일부 실시 양태에서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정된다. 일부 실시 양태에서, 시노몰구스 원숭이의 투여가 AST, ALT, 또는 사이토카인의 상승을 초래하는 경우, 조성물의 투여로 인한 상승은 일시적이고 투여 후 3-15일 이내에 대략 기준선 수준으로 다시 해소된다. 일부 실시 양태에서, ANGPTL3의 퍼센트 편집율은 [도 27]에 예시된 바와 같이 간, 비장 및 부신 조직 외부에서 무시할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 반복 투여 결과는 ANGPTL3 편집 백분율의 편집 백분율과 관련하여 부가적이다. 일부 실시 양태에서, 반복 투여는 사이토카인 활성화 또는 면역 반응을 유도하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%의 뉴클레오티드 상관관계를 가지며, 여기서 스페이서 서열 상의 RNA 뉴클레오티드는 동일한 순서의 DNA 뉴클레오티드와 동일한 뉴클레오티드를 가질 경우 프로토스페이서의 DNA 뉴클레오티드와 상관관계에 있고 우라실 및 티민 염기는 상관관계를 결정하기 위해 동일한 뉴클레오티드로 간주된다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 85%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 90%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 95%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자

상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 99%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 100%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는다.

[0037] 또 다른 측면에서, 죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA, (b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제1 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제1 가이드 RNA; 및 (c) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제2 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제2 가이드 RNA의 치료 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (a)를 둘러싸는 제1 LNP를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 LNP는 (b) 및 (c)를 둘러싼다. 일부 실시 양태에서, 제1 LNP는 반복적으로 투여되었다. 일부 실시 양태에서, 제1 LNP는 1 내지 60일의 간격으로 반복적으로 투여되었다. 일부 실시 양태에서, 제1 LNP는 7일의 간격으로 반복적으로 투여되었다. 일부 실시 양태에서, 제1 LNP는 (b)를 추가로 둘러싼다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (a) 및 (c)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 순차적으로 투여된다. 일부 실시 양태에서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 1일 내지 12개월의 간격으로 순차적으로 투여된다. 일부 실시 양태에서, 간격은 1일이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 5일이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 10일이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 15일이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 20일이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 25일이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 1개월이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 2개월이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 3개월이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 5개월이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 8개월이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 10개월이다. 일부 실시 양태에서, 간격은 12개월이다.

도면의 간단한 설명

[0038] 본 출원의 주제의 특징, 원리, 이점, 및 예시적인 실시 양태, 구현, 분석 및 예는 다음의 첨부된 도면에 예시된 측면과 함께 첨부된 청구범위를 포함하여 본원에 제시된다.

[**도 1a-1c**]는 "프로토스페이서", "PAM", "스페이서"(Mali, P. et al 2013 *Nat Methods* 10, 957-963; Anzalone, AV. 2020 *Nat Biotechnol 38*, 824-844)를 포함하는 본 출원에 사용된 해당 용어와 함께 Cas9, 시티딘 염기 에디터(CBE), 및 아데닌 염기 에디터(ABE) 각각의 작동 방식을 예시한다. [**도 1d**]는 본원에 개시된 mcPCSK9 가이드 RNA(gRNA)-Tracr이 어떻게 설계되었는지를 도식적으로 나타낸 것이다. 줄기-루프 가이드 분자 내 상호작용(줄기에서 W-C 염기쌍)과 리보핵단백질(RNP)-단일 가이드 RNA(sgRNA) 정렬을 보여준다. gRNA의 tracrRNA 서열은 cas 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 한다. gRNA를 설계할 때, 루프 뉴클레오티드는 단백질과 정렬될 수 있고, 염기의 상호작용(H-결합), 당 모이어티의 2'-히드록실(2'-OH), 4'-산소(고리-산소), 단백질의 아미노산 측쇄에 대한 각 뉴클레오티드의 포스페이트 결합이 gRNA-Tracr의 설계에서 고려될 수 있다. RNP-입체 상호작용 내에서 뉴클레오티드의 공간적 배열, 2'-O-메틸(2'-OMe) 및 포스포로티오에이트(PS)와 같은 부피가 큰 치환을 수용할 수 있는 공간도 고려될 수 있다. [도 1d]는 출현 순서대로 각각 서열 번호 70-71을 개시한다.

[**도 2**]는 구조를 기반으로 본원에 개시된 gRNA를 설계하는 것과 관련하여 SpCas9 결정 구조가 어떻게 선택되었는지를 설명하는 2개의 표이다. 상단 패널은 단백질 데이터 뱅크(PDB: Protein Data Bank) ID 및 상태와 함께 CRISPR/Cas 시스템의 다양한 구성요소를 요약한 표이다. 하단 패널은 각 구조의 단백질 사슬 사이의 정렬 후 평균 제곱근 편차(RMSD: root mean square deviation) 값을 보여준다. RNP 상태(4ZT0)와 촉매전 삼원 복합체(pre-catalytic ternary complex)(5F9R)가 RNP 형성과 관련된 접촉 및 촉매작용과 관련된 접촉을 결정하는 데 가장 관련이 있다. 이 두 상태 사이에서 단백질의 일부 재배열이 발생한다. apo 상태와 RNP 사이의 단백질에서 대규모 재배열이 발생할 수 있다.

[**도 3**]은 4ZT0 및 5F9R 결정 구조에 기반한 sgRNA의 gRNA 2차 구조를 도시하며, 여기서 sgRNA는 RNP 단독으로 또는 DNA와의 삼원 복합체의 일부로서 SpCas9에 결합된다. 2차 구조 관계는 Leontis 및 Westhof 명명법(RNA, 2001, 7, 499-512)(서열 번호 72)에 나와 있다.

[**도 4**]는 RNP PDB 4ZT0(sgRNA + SpCas9 RNP)에 기초하여 예측된 접촉을 보여주는 PCSK9 스페이서를 갖는 gRNA 2차 구조를 도시한다. 위치 1-10 및 위치 83-100은 명확한 전자 밀도(서열 번호 73)의 부족으로 인해 이 결정

구조에서 모델링되지 않았다. 흰색 문자 표시가 있는 검은색 원: 단백질 접촉, 검은색 문자가 있는 밝은 회색: 2'-O-Me가 혼입되거나 원거리 접촉일 경우 입체 클래쉬(clash), 검은색 문자가 있는 짙은 회색: RNA 접촉. 당업자가 이해하는 바와 같이, 본원에 사용되는 용어 "클래쉬"는 구조에서 물리적으로 가능성이 없는 중첩 원자 부피를 지칭한다. 이러한 상황에서 2'O-Me 변형이 혼입되면 잠재적으로 RNP 기능에 해로울 수 있는 구조적 재배열(들)이 발생할 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 본원에 사용되는 용어 "접촉"은 2개의 작용기 사이의 안정한 비공유 상호작용, 예를 들어, 수소 결합을 의미한다.

[**도 5**]는 PDB 5F9R(촉매전 삼원 복합체)(서열 번호 74)에 기초하여 예측된 접촉을 나타내는 PCSK9 스페이서를 갖는 gRNA 2차 구조를 도시한다. 흰색 문자 표시가 있는 검은색 원: 단백질 접촉, 검은색 문자가 있는 밝은 회색: 2'-O-Me가 혼입되거나 근거리 접촉인 경우 입체 클래쉬, 검은색 문자가 있는 짙은 회색: RNA 접촉.

[**도 6**]은 구조 기반 설계(서열 번호 73)에 의해 결정된 2'-OMe 치환의 타당한 위치를 도시한다. 흰색 문자 표시가 있는 검은색 원: 2'-OMe 및 포스포로티오에이트 치환, 검은색 문자 표시가 있는 밝은 회색 원: 2'-OMe 치환만, 검은색 문자 표시가 있는 흰색 원: 비변형된 뉴클레오티드.

[**도 7a**]는 생체 내에서 강력한 편집을 생성하는 2'-O-메틸리보당 변형의 구조 가이드된 혼입으로부터 단일 가이드 RNA의 tracr 영역에서 식별된 2'-OMe 위치의 3가지 패턴을 도시한다: (1) 마우스: [도 16], GA054(tracr1) 및 GA055(tracr2) 및 (2) NHP: [도 28], GA096(tracr1), GA097(tracr2) 및 GA346(tracr3). 흰색 문자 표시가 있는 검은색 원: 2'-OMe 및 포스포로티오에이트 치환, 검은색 문자 표시가 있는 밝은 회색 원: 2'-OMe 치환만, 검은색 문자 표시가 있는 흰색 원: 비변형된 뉴클레오티드. (서열 번호 73) [**도 7b**]는 비변형된 서열 번호 61, 참조 tracrRNA 서열("Lit Tracr"), tracr1, tracr2, 및 tracr3의 서열 정렬을 도시한다. (서열 번호 73)

[**도 8**]은 1차 인간 간세포에서 *PCSK9*를 변형할 때 아데노신 염기 에디터 시스템에 의한 표적 스플라이스 부위의 염기 편집율을 나타낸다. 진한 선은 GA066으로 식별된 gRNA를 사용하여 얻은 스플라이스 부위 편집율 퍼센트를 나타낸다.

[**도 9**]는 *PCSK9* 엑손 1(2500-ng/mL 용량으로 형질감염된 세포의 게놈 DNA로부터 PCR 증폭)의 말단에서 스플라이스 도너의 안티센스 가닥에서 아데닌 염기의 편집율을 나타내는 생어 시퀀싱 크로마토그램을 도시하며, 스플라이스 부위 파괴가 어떻게 프레임 내 정지 코돈을 생성하는지를 보여준다. 편집 부위 하류에서 자연 발생 단일 염기 다형성(SNP: single nucleotide polymorphism)에 대한 이형접합이 명백하다. 이 계획은 1차 인간 간세포에서 *PCSK9*를 녹아웃시키기 위한 아데노신 염기 에디터 시스템에 의한 A에서 G로의 염기 편집율을 보여준다. [도 9]는 서열 번호 75를 개시한다.

[**도 10**]은 *ANGPTL3* 엑손 6(2500-ng/mL 용량으로 형질감염된 세포의 게놈 DNA로부터 PCR 증폭)의 말단에서 스플라이스 도너의 안티센스 가닥에서 아데닌 염기의 편집을 입증하는 생어 시퀀싱 크로마토그램을 도시하며, 스플라이스 부위 파괴가 어떻게 프레임 내 정지 코돈을 생성하는지 보여준다. A에서 G로의 염기 편집은 1차 인간 간세포에서 *ANGPTL3*을 변형할 때 아데노신 염기 에디터 시스템에 의해 수행된다. [도 10]은 서열 번호 76을 개시한다.

[**도 11**]은 1) 미처리된 1차 간세포(상부 패널); 2) SpCas9 mRNA/PCSK9 gRNA GA097 처리된 1차 간세포(중간 패널); 3) ABE8.8 mRNA/PCSK9 gRNA 처리된 1차 간세포(하부 패널)로부터 단리된 PCR 증폭된 게놈 DNA로부터의 3개의 생어 시퀀싱 크로마토그램을 나타낸다. PCSK9-gRNA GA097 프로토스페이서 서열은 회색으로 강조 표시되어 있다. 화살표는 ABE8.8 에디터에 의해 A에서G로의 염기 편집을 위해 표적화되는 프로토스페이서의 위치 6을 가리킨다. 가위는 이 표적 부위에서 SpCas9 뉴클레아제에 의해 절단될 때 발생하는 이중 가닥 파손의 일반적인 부위를 도시한다. 세포에서 SpCas9 mRNA 및 GA097 전달은 이중 가닥 파손 부위에서 상당한 유전자 편집을 초래했지만(가위로 표시됨) 이것은 세포에서 ABE8.8 및 GA097 전달에서 보이지 않았다. 대신, ABE8.8 mRNA와 조합된 동일한 gRNA GA097은 강력한 A에서G로의 염기 편집을 초래하였다. [도 11]은 출현 순서대로 각각 서열 번호 77-79를 개시한다.

[**도 12**]는 스플라이스 도너 또는 스플라이스 억셉터 서열의 파괴로 인한 잠재적인 스플라이싱 결과를 보여주는 개략도를 도시한다. 스플라이싱 생성물에 인트론 1의 일부를 포함하는 것과 같은 다른 결과도 가능하다. 스플라이스 도너 또는 스플라이스 억셉터 부위의 변경을 나타낸다(상단 패널). 1차 인간 간세포에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집으로 인한 *PCSK9* 인트론 1 내의 대체 스플라이스 도너 부위를 하단 패널에 보여준다. * 대조군/처리된 샘플의 RT-PCR에 4개의 상이한 프라이머 쌍(표 9)을 사용하였다.

[**도 13**]은 1차 인간 간세포에서 가이드 RNA 의존적 DNA 오프 타겟 편집의 결여를 보여준다. 인간 1차 간세포를

실시예 4에 기재된 바와 같이 gRNA(GA097 또는 GA346) 및 ABE8.8 mRNA와 함께 인큐베이션하였다. 오프 타겟 판독은 4명의 개별 기증자로부터의 1차 인간 간세포에서 온 타겟 *PCSK9* 부위에서 순 아데닌 편집율(미처리 세포에 비해 LNP 처리된 세포에서 하나 이상의 아데닌 염기의 변경을 갖는 시퀀싱 리드(read)의 비율) 및 50개 초과의 후보 오프 타겟 *PCSK9* 부위로서 계산하였다.

[**도 14**]는 2일 후(n = 4개의 생물학적 복제물) SpCas9 처리 또는 ABE8.8 처리 간세포에서 평가된 가이드 RNA 비의존적 RNA 편집율을 도시한다. 각 복제물을 4개의 미처리된 간세포 샘플 각각에 대해 비교하여 두 조건에 공통적인 편집이 있는 모든 위치를 제거하였다. jitter 플롯은 처리된 샘플에서 편집이 있는 트랜스크립톰 유전자좌를 나타낸다(숫자는 처리된 샘플에서 식별된 총 편집된 유전자좌를 나타내고, 상자 플롯은 샘플의 편집된 모든 유전자좌에서 편집된 리드의 비율의 중앙값 ± 사분위수 범위를 나타냄). 이 연구에서 gRNA GA097, SpCas9 mRNA MS010 및 ABE8.8 mRNA MA004를 실시예 4에 기재된 바와 같이 사용하였다.

[**도 15**]는 1차 인간 간세포 및 1차 비인간 영장류(NHP: non-human primate) 간세포에서 염기 에디터 시스템, ABE mRNA 및 가이드 RNA의 한 실시 양태로 제제화된 지질 나노입자(LNP)를 사용한 *PCSK9* 및 *ANGPTL3* 염기 편집율을 나타낸다. 인간 특이적 ANGPTL3 가이드 RNA는 평가된 농도 내에서 NHP 간세포에서 낮은 편집 효율을 보인 반면, 인간 및 NHP 둘 다에 교차 반응성인 PCSK9 가이드 RNA는 두 세포주 모두에서 높은 편집 효율을 나타냈다.

[**도 16**]은 1:1 중량비로 SpCas9 mRNA MS002(TriLink Biotechnologies) 및 상이한 tracr 설계(GA052, GA053, GA054, 및 GA055)를 이용한 마우스 *Pcsk9*-표적화 gRNA를 함유하는 LNP를 통한 마우스(n=2-5마리 마우스)에서 *Pcsk9*의 유전자 편집율을 보여준다. 야생형 C57BL/6 마우스에 2 mg/kg의 LNP 테스트 물품을 투여하였다. mg/kg 용량은 총 RNA를 기준으로 계산하였으며 총 RNA는 제제화 후 LNP에 존재하는 mRNA와 gRNA의 정량화된 합계이다. 투여 7일 후, 마우스를 안락사시키고 마우스 간에서 게놈 DNA를 수거한 다음, 차세대 시퀀싱으로 표적 부위의 염기 편집을 평가하였다. 평가된 4개의 가이드 RNA는 모두 5'-말단으로부터의 처음 20개 뉴클레오티드 내에서 동일한 스페이서 및 동일한 화학적 변형 패턴을 가지고 있지만, 4개 모두 100-mer 가이드 RNA의 위치 21과 위치 100의 뉴클레오티드 사이의 tracr 내 화학적 변형 패턴이 상이하다.

[**도 17**]은 염기 에디터 시스템, ABE mRNA MA004 및 PCSK9 가이드 RNA GA256(마우스 인트론 1 스플라이스 도너를 표적화함)의 실시 양태를 포함한 LNP를 통한 마우스(n=5)에서 *PCSK9*의 염기 편집율을 나타낸다. 야생형 C57BL/6 마우스에 LNP 테스트 물품의 총 RNA 2 mg/kg을 투여하였다. 투여 7일 후, 마우스를 안락사시키고 마우스 간에서 게놈 DNA를 수거한 다음 차세대 시퀀싱으로 표적 부위의 염기 편집에 대해 평가하였다.

[**도 18**]은 ABE8.8 mRNA MA004 및 Pcsk9 gRNA GA256(투여군당 n = 4 내지 5마리 마우스, 막대는 군의 평균 편집율을 나타냄)를 포함한 동일한 LNP 제제의 다양한 용량으로 투여 1주일 후에 평가한 야생형 마우스 간에서 *Pcsk9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집율을 도시한다.

[**도 19**]는 상이한 비율의 gRNA GA256 및 mRNA MA002를 함유하는 0.05mg/kg 총 RNA 용량의 LNP를 투여한 후, 야생형 마우스 간에서 Pcsk9 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집율을 도시한다. 상이한 화학적 변형을 가진 추가 가이드 GA255 및 GA257도 mRNA 대 gRNA 1:1 중량비에서 염기 편집 효율성에 대해 평가하였다.

[**도 20**]은 ABE8.8 mRNA 및 마우스 *Angpt13*-표적화 gRNA(GA258, GA259, GA260, GA349, GA353)를 1:1 중량비로 함유하는 LNP를 0.05 mg/kg 총 RNA 용량으로 마우스에 투여한 결과를 나타낸다. GA258, GA259 및 GA260은 세 가지 상이한 구조 가이드된 tracr 설계를 포함한다. GA349 및 GA353 tracr 설계는 공개된 문헌(Cell Reports, 2018 22, 2227-2235)에서 유래하였다. 나중에 마우스를 안락사시키고 마우스 간으로부터 게놈 DNA를 수거한 다음 차세대 시퀀싱으로 표적 스플라이스 부위의 염기 편집에 대해 평가하였다.

[**도 21**]은 염기 에디터 시스템, ABE mRNA 및 가이드 RNA의 실시 양태로 제제화된 LNP를 통해 NHP에서 표적 유전자의 아데닌 염기 편집을 도입하기 위한 일반적인 투여 전략 및 2주 후 후속 분석을 나타내는 개략도이다.

[**도 22**]는 염기 에디터 시스템, ABE mRNA MA002 및 PCSK9 가이드 RNA GA066의 실시 양태로 제제화된 LNP를 1mg/kg 및 3mg/kg 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이에게 투여하여 시노몰구스 원숭이의 간의 *PCSK9* 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도하였음을 보여준다.

[**도 23**]은 염기 에디터 시스템, ABE mRNA MA004 및 PCSK9 가이드 RNA GA066의 실시 양태로 제제화된 LNP를 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이에게 투여한 결과 투여 후 2주에 투여 전 수준과 비교하여 혈중 PCSK9 단백질 수준이 감소되었음을 보여준다.

[**도 24**]는 염기 에디터 시스템, ABE mRNA MA002 및 PCSK9 가이드 RNA GA066의 실시 양태로 제제화된 3mg/kg의

LNP를 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이에게 투여한 결과 투여 후 1주 및 2주에 투여 전 수준과 비교하여 혈중 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수준이 감소되었음을 보여준다.

[**도 25a-25c**]는 비인간 영장류에서 *PCSK9*의 단기 아데닌 염기 편집율을 보여준다. [도 25a]는 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA097을 포함한 1 mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입하고 처리 후 2주(3마리 동물) 또는 24시간(2마리 동물)에 부검한 시노몰구스 원숭이의 간에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집율을 도시한다. 각 동물에 대해 간 전체에 분포된 부위로부터 수집한 샘플에서 편집율을 평가하였다(n = 8 샘플, 막대는 동물의 평균 편집율을 나타냄). 기준선 처리 전 수준(동물당 n = 1 혈액 샘플)에 대해 2주에서의 수준을 비교하여 처리 후 2주에 부검한 3마리의 동물에서 혈중 PCSK9 단백질 수준(도 25b) 또는 혈액 LDL-C 수준(도 25c)의 감소가 나타난다.

[**도 26a-26c**]는 비인간 영장류에서 *PCSK9*의 아데닌 염기 편집율을 보여준다. [도 26a]는 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA346을 포함한 0.5, 1.0, 또는 1.5 mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입한 시노몰구스 원숭이의 간에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집율을 도시한다. 동물에 대한 혈중 PCSK9 단백질 수준(도 26b) 또는 혈액 LDL-C 수준(도 26c)의 감소가 나타난다.

[**도 27**]은 처리 후 2주에 부검한 3마리의 동물에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기 편집율의 조직 분포를 도시한다(간을 제외한 각각의 표시된 기관에 대해 동물당 n = 1 샘플; 간 데이터는 각각 8개의 간 샘플로부터 계산하여 평균으로 나타냄). 본 연구에서는 ABE mRNA MA004 및 가이드 RNA GA346으로 구성된 LNP를 사용하였으며, 투여된 양은 0.5 mg/kg이었다.

[**도 28**]은 ABE mRNA MA004 및 동일한 스페이서를 갖지만 상이한 tracer 변형을 갖는 상이한 가이드 RNA로 구성된 개별 지질 나노입자(LNP)의 정맥 내 주입 후 시노몰구스 원숭이의 간에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기 편집의 편집율을 예시한다. 이 연구에 사용된 가이드 RNA는 GA066, GA096, GA097 및 GA346이었다. 두 가지 상이한 공급원으로부터의 gRNA GA097을 동일한 연구에 사용하였으며 공급원은 (1) 및 (2)로 식별한다. tracr 비교 연구를 위해 LNP는 가이드 RNA와 mRNA가 1:1 중량비로 혼합된 1 mg/kg 총 RNA 용량으로 투여하였다. tracr 설계가 공개된 GA066(Cell Reports, 2018 22, 2227-2235)은 동일한 실험 조건에서 다른 모든 tracr 설계(도 7)(GA095, GA097 및 GA346)에 비해 원숭이에서 더 낮은 염기 편집율을 생성하였다.

[**도 29**]는 비인간 영장류에서 SpCas9 뉴클레아제 대 *PCSK9*의 아데닌 염기 편집율을 보여준다. SpCas9 mRNA 및 PCSK9 gRNA(MS010/GA097) 또는 ABE8.8 mRNA 및 PCSK9 gRNA(MA004/GA097)를 포함하는 LNP를 시노몰구스 원숭이에게 정맥 내 주입하였다. MS010/GA097 LNP는 0.75 및 1.5 mg/kg으로 투여하였고 MA004/GA097 LNP는 1 mg/kg 총 RNA 투여량으로 투여하였다. 1.5 mg/kg의 MS010/GA097 LNP 테스트 물품은 NHP에서 낮은 한 자리 수 유전자 편집율을 생성한 반면 ABE/GA097 테스트 물품은 1 mg/kg에서 약 40% 아데닌 염기 편집율을 생성하여 SpCas9 시스템에 대한 ABE 염기 에디터의 견고성을 보여준다. 이 연구에 사용된 모든 LNP는 동일한 부형제 및 조성을 사용하여 제조하였다.

[**도 30**]은 비인간 영장류에서 *PCSK9*의 아데닌 염기 편집율을 보여준다. 이 그래프는 0.5, 1.0, 1.5, 또는 3 mg/kg LNP#1의 총 RNA 용량을 정맥 내 주입한 시노몰구스 원숭이(각 막대는 개별 동물이며 편집율은 여러 샘플링 영역에 대해 기록됨)의 간에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집율을 나타낸다. 3mg/kg 총 RNA의 LNP#2는 이전 연구의 벤치마크로 투여하였다. 두 LNP 제제 모두 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA346을 포함한다.

[**도 31**]은 [도 30]에 기재된 동일한 실험으로부터 제15일에 기저로부터 PCSK9 단백질 수준의 감소를 나타낸다.

[**도 32**]는 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA066을 포함한 LNP 제제의 3 mg/kg 총 RNA 용량을 정맥 내 주입한 4마리의 시노몰구스 원숭이의 간에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집율을 도시한다. 각 동물에 대해 처리 후 2주에 간 생검 샘플에서 편집율을 평가하였다(동물당 샘플 n = 1).

[**도 33**]은 [도 32]의 4마리 동물(ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA066을 포함하는 3mg/kg 총 RNA 용량의 LNP 제제를 받은 동물) 및 포스페이트 완충 식염수를 받은 2마리의 동시 대조군 동물에서 처리 후 다양한 시점에서의 수준 대 기준선 처리 전 수준(각 군에 대한 평균 ± 표준 편차, 각 시점에서 n = 4 또는 n = 2)을 비교하여 혈중 PCSK9 단백질 수준의 감소를 도시한다. 점선은 각각 기준선 수준의 100% 및 10%를 나타낸다.

[**도 34**]는 [도 32]의 4마리 동물(ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA066을 포함하는 3mg/kg 총 RNA 용량의 LNP 제제를 받은 동물) 및 포스페이트 완충 식염수를 받은 2마리의 동시 대조군 동물에서 처리 후 다양한 시점에서의 수준 대 기준선 처리 전 수준(각 군에 대한 평균 ± 표준 편차, 각 시점에서 n = 4 또는 n = 2)을 비교

하여 혈중 LDL-C 수준의 감소를 도시한다. 점선은 각각 기준선 수준의 100% 및 40%를 나타낸다(상단 패널). 개별 동물의 절대값이 하단 패널에 표시되어 있다.

[**도 35**]는 [도 32]의 4마리 동물 및 포스페이트 완충 식염수를 받은 2마리의 동시 대조군 동물에서 처리 후 다양한 시점에서의 수준 대 기준선 처리 전 수준(각 군에 대한 평균 ± 표준 편차, 각 시점에서 n = 4 또는 n = 2)을 비교하여 지단백질(a)의 감소를 도시한다

[**도 36**]은 비인간 영장류에서 간 *PCSK9* 염기 편집의 장기 표현형 효과를 보여준다. 처리 후 다양한 시점에서 [도 32]에 도시된 개별 동물(ABE8.8 mRNA 및 PCSK9-gRNA가 포함된 3 mg/kg 용량의 LNP 제제로 처리한 동물 n =4, 및 포스페이트 완충 식염수로 처리된 동물 n = 2)에서 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)(상부 패널) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)(하부 패널)의 절대값.

[**도 37a-37g**]는 개별 동물의 간 기능 마커를 보여준다. ABE8.8 mRNA 및 PCSK9 gRNA를 포함하는 0.5, 1.0, 또는 1.5 mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입한 시노몰구스 원숭이로부터의 투여 후 15일 까지의 AST(도 37a, 도 37b), ALT(도 37a, 도 37c), 알칼리 포스페이트(도 37a, 도 37d), 감마-글루타밀트랜스퍼라제(도 37a, 도 37e), 총 빌리루빈(도 37a, 도 37e), 및 알부민(도 37a, 도 37g).

[**도 38**]은 시노몰구스 게놈에 대해 설계된 특정 라이브러리를 사용한 대표적인 후보 ONE-seq 부위의 개략도이다. PCSK9 프로토스페이서는 1.00의 ONE-seq 점수로 상단에 표시되어 있다. 나열된 모든 부위는 감소하는 ONE-seq 점수에 의해 순위가 매겨져 있으며, 프로토스페이서 서열에 대한 미스매치가 식별되어 있다. [도 38]은 출현 순서대로 각각 서열 번호 80, 2193-2196, 566, 2197-2205, 675, 2206-2220, 564, 2221-224, 638, 644, 506, 621, 2225-2226, 681, 및 2227-2230를 개시한다.

[**도 39**]는 [도 38]에서 식별된 부위의 gRNA 의존적, DNA 오프 타겟 분석을 보여준다. 시노몰구스 1차 간세포(상단 패널) 또는 시노몰구스 원숭이 간(하단 패널)의 샘플을 순 A>G 염기 편집율에 대해 평가하였다(처리된 샘플 n=3, 미처리된 샘플 n=3).

[**도 40**]은 0.5, 1.0, 또는 1.5 mg/kg LNP를 받은 NHP의 간으로부터의 [도 39]에서 식별된 하나의 오프 타겟 부위(C5)에서의 순 A>G% 염기 편집율을 나타낸다.

[**도 41**]은 염기 에디터 시스템, ABE mRNA MA004 및 ANGPTL3 가이드 RNA GA067의 실시 양태로 제제화된 LNP를 통한 NHP에서 *ANGPTL3*의 염기 편집율을 보여준다. 3개의 NHP에 대해 간 편집율(왼쪽 패널), ANGPTL3 단백질 수준(중간 패널), 및 트리글리세리드 수준(오른쪽 패널)을 보여준다.

[**도 42**]는 인간 1차 간세포에서 염기 에디터 시스템, ABE mRNA MA002 및 이중 가이드 RNA GA095(hcPCSK9) 및 GA098(hANGPTL3)의 실시 양태로 제제화된 지질 나노입자(LNP)를 0-2500 ng/테스트 물품/mL 범위의 농도에서 사용한 동시 ANGPTL3 및 PCSK9 염기 편집율을 나타낸다.

[**도 43**]은 제15일 및 제44일 간 생검 아데노신 염기 편집율 결과를 나타낸다. NHP에 ABE8.8 mRNA MA004 및 *PCSK9*(GA346)를 표적화하는 gRNA 또는 *ANGPTL3*(GA347)을 표적화하는 gRNA로 제제화된 LNP를 0.5-2mg/kg 범위의 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 투여하였다. 테스트 물품 투여 후 2주에, 염기 편집율을 평가하기 위해 생검을 수행하였다. 연구 개시로부터 30일 후, 반대의 LNP를 투여하였다. 추가 2주 후 두 번째 생검 후 gDNA를 추출하고 차세대 시퀀싱을 사용하여 염기 편집율을 평가하였다. *PCSK9* 염기 편집율(상단 패널) 및 *ANGPTL3* 염기 편집율(하단 패널)에 대한 결과를 나타낸다. ABE8.8 mRNA, PCSK9 gRNA GA346 및 ANGPTL3 gRNA GA347을 1:0.5:0.5 중량비로 캡슐화하는 LNP의 2 mg/kg 총 RNA 용량은 강력한 동기화된 PCSK9 및 ANGPTL3 유전자 편집율을 생성하였다(실시예 10).

[**도 44**]는 [도 43]에 도시된 NHP로부터의 PCSK9(상부 패널) 및 ANGPTL3(하부 패널) 단백질 수준의 상응하는 변화율%를 예시한다.

[**도 45**]는 NHP에서 반복적인 LNP 투여가 제14일, 제46일, 및 제75일 간 생검 후 간에서 부가적인 아데노신 염기 편집을 유발한다는 것을 예시한다. NHP에 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9(GA097)를 표적화하는 gRNA로 제제화된 LNP#1 또는 LNP#2를 0.5mg/kg의 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 투여하였다(투여 간격에 대한 자세한 내용 및 관련 세부 사항은 실시예 10를 참조).

[**도 46**]은 NHP에서 반복적인 LNP 투여가 간에서 부가적인 염기 편집을 유발하고 90일에 걸쳐 혈장 PCSK9 단백질 수준의 용량 의존적 부가적 감소로 해석된다는 것을 예시한다. [도 45]에 도시된 바와 같이, NHP에 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9(GA097)를 표적화하는 gRNA로 제제화된 LNP로 반복 투여하였다. NHP에 제0일, 제30일 및 제60일

에 0.5mg/kg의 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 투여하였다(화살표를 그래프에 표시하여 투여를 나타냄). PCSK9 단백질 수준 분석에 대한 설명은 자세한 방법 섹션을 참조한다.

[**도 47**]은 NHP에서 반복적인 LNP 투여가 간에서 단지 일시적인 간 마커 증가와 함께 부가적인 염기 편집을 유발하고, 일시적인 간 마커의 증가가 각 용량이 투여된 날과 매우 상관된다는 것을 예시한다. 데이터는 제1 용량 후 ALT, AST, 총 빌리루빈 및 크레아틴 키나아제의 간 마커 수준의 71일을 보여준다(상세한 내용은 실시예 10, [도 45] 참조).

[**도 48**]은 NHP에서 반복적인 LNP 투여가 간에서 부가적인 염기 편집을 유발하고, NHP에서 LDH, GLDH, GGT 및 ALP의 간 효소 수준의 투여 후 71일까지 일시적인 간 마커 증가만 나타냄을 예시한다(자세한 내용은 실시예 10, [도 45] 참조).

[**도 49a 및 49b**]는 ANGPTL3의 염기 편집이 ABE8.8 mRNA MA004 및 ANGPTL3 gRNA GA067로 구성된 LNP의 단일 용량 후 장기간 감소된 ANGPTL3 단백질 및 트리글리세리드 수준을 초래한다는 것을 예시한다. 결과는 6개월에 걸쳐 비인간 영장류에서 ANGPTL3 단백질(**도 49a**) 및 트리글리세리드(**도 49b**)에 대한 ANGPTL3의 장기간 아데닌 염기 편집 효과를 예시한다. ANGPTL3 단백질(96% 감소) 및 트리글리세리드 수준은 LNP의 단일 용량 투여 시 실질적으로 감소되었으며, 170일 이상 동안 안정적으로 감소된 상태를 유지하였다(자세한 내용은 실시예 10 참조).

[**도 50a-50e**]는 사이토카인 활성화 및 면역 반응에 대한 NHP에서 LNP 투여의 효과를 예시한다. 시노몰구스 원숭이에 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA346을 포함한 0.5 mg/kg 용량의 LNP 제제를 지정된 시점(**도 50a** 및 **도 50b**)에서 정맥 내 주입하였다. 그래프에 지정된 시점에 채혈하여, IP-10 및 MCP-1을 분석하였다. 추가 연구에서, IL-6, MCP-1, 및 SC5b-9(각각 **도 50c**, **도 50d** 및 **도 50e**)는 MA004 및 PCSK9 gRNA GA346으로 제제화된 LNP의 1.0 mg/kg의 총 RNA 용량을 정맥 내 주입한 NHP로부터 수집된 혈액으로부터 상이한 시점에서 분석하였다.

[**도 51**]은 SpCas9 mRNA/gRNA를 함유하는 LNP로 처리한 후 15일에 NHP에서 간 편집율을 예시한다. [**도 51**]은 비인간 영장류에서 ANGPTL3 또는 PCSK9의 유전자 편집 결과를 보여준다. 시노몰구스 원숭이에 SpCas9 mRNA MS004 및 ANGPTL3(GA261-GA263) 또는 PCSK9(GA266-GA271)를 표적화하는 하나의 gRNA를 포함하는 1.5 mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입하였다. 2주 후 부검 시 각 간엽에서 2조각(총 8조각)를 단리하고 gDNA를 추출하였다. 샘플은 자세한 방법 섹션에 설명된 대로 처리하였다. 각 개별 조각에 대해 삽입-결실%를 분석하였으며 개별 포인트로 그래프로 표시한다. 대부분의 NHP 간에서 높은 편집 효율이 관찰되었다.

[**도 52**]는 SpCas9/gRNA로 처리한 후 15일에 NHP에서 LDL-C 수준을 예시한다. [**도 52**]는 비인간 영장류에서 ANGPTL3 또는 PCSK9의 유전자 편집율로부터 LDL-C의 감소를 보여준다. 시노몰구스 원숭이에 SpCas9 mRNA MS004 및 ANGPTL3(GA261-GA263) 또는 PCSK9(GA266-GA271)를 표적화하는 하나의 gRNA를 포함한 1.5mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입하였다. 샘플은 상세한 방법 섹션에 설명된 대로 처리하였다. SpCas9 mRNA/PCSK9 gRNA를 포함한 LNP를 받은 모든 NHP는 순환 LDL-C 수준이 35% 이상 감소하였다. 더 크지 않긴 하지만, SpCas9 mRNA/ANGPTL3 gRNA를 포함한 LNP는 순환 LDL-C 수준이 10-25% 감소하였다.

[**도 53**]은 SpCas9/gRNA로 처리한 후 15일에 NHP에서 트리글리세리드 수준을 예시한다. [**도 53**]은 비인간 영장류에서 ANGPTL3 또는 PCSK9의 유전자 편집으로부터의 트리글리세리드 수준을 보여준다. 시노몰구스 원숭이에 SpCas9 mRNA MS004 및 ANGPTL3(GA261-GA263) 또는 PCSK9(GA266-GA271)를 표적화하는 하나의 gRNA를 포함한 1.5 mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입하였다. 샘플은 상세한 방법 섹션에 설명된 대로 처리하였다. SpCas9 mRNA/ANGPTL3 gRNA를 포함한 LNP를 받은 NHP는 트리글리세리드 수준이 약 10-50% 감소하였다. SpCas9 mRNA/PCSK9 gRNA를 포함한 LNP를 받은 NHP는 트리글리세리드 수준에서 유의한 감소를 나타내지 않았다.

[**도 54a 및 54b**]는 gRNA에 대한 PACE-변형이 오프 타겟 편집 효율을 감소시킨다는 것을 예시한다. 인간 1차 간세포를 2500, 1250, 500 및 250 ng/테스트 물품/mL에서 SpCas9 mRNA(Trilink에서 상업적으로 구입) 및 tracr에 대한 변형이 있는 PCSK9를 표적화하는 gRNA로 형질감염시켰다. 게놈 DNA는 상세한 방법 섹션에 설명된 대로 처리, 시퀀싱 및 분석하였다. GA156을 형질감염시켜 양성 대조군으로 사용하였다. GA248 및 GA249에는 이전에 오프 타겟 편집 효율성을 감소시키는 것으로 입증된 gRNA에 대한 PACE 변형이 포함되어 있다. 실제로, GA248 및 GA249가 비변형된 gRNA에 비해 더 낮은 온 타겟 편집을 보였음에도 불구하고, GA156(**도 54a**), GA248 및 GA249는 식별된 오프 타겟 부위에서 감소된 오프 타겟 편집율을 나타냈다(**도 54b**).

[**도 55a**]는 ABE 코딩 뉴클레오티드, MA004, MA019, MA020, MA021, 및 ABE8.8m(표 23)의 GC 비교 뿐만 아니라 MA004(도 55a, 하단 패널)에 대한 보다 상세한 보기를 예시한다. [**도 55b**]는 ABE 코딩 뉴클레오티드, MA004, MA019, MA020, 및 MA021을 사용하여 얻은 편집율%을 예시한다(표 23).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 다양한 실시 양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 이 설명의 특정의 구체적인 세부사항이 설명된다. 그러나, 당업자는 본 개시 내용이 이러한 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우에, 잘 알려진 구조는 실시 양태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 상세히 도시되거나 설명되지 않았다.

[0040] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시 내용이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 개시 내용의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 하기에 기재되어 있다. 또한, 본원에 제공된 제목은 단지 편의를 위한 것이며 청구된 개시 내용의 범위 또는 의미를 해석하지 않는다. 본 명세서에서 논의된 임의의 실시 양태는 본 개시 내용의 임의의 방법 또는 조성물과 관련하여 구현될 수 있고, 그 반대도 마찬가지인 것으로 고려된다. 또한, 본 개시 내용의 조성물은 본 개시 내용의 방법을 달성하기 위해 사용될 수 있다.

[0041] **정의**

[0042] 본 개시 내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 문구가 하기에 정의된다.

[0043] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 내용이 달리 명시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다.

[0044] 또한 "또는"이라는 용어는 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 일반적으로 사용된다는 점에 유의해야 한다. 용어 본원에 사용되는 바와 같이 "및/또는" 및 "이들의 임의의 조합" 및 이들의 문법적 동의어는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이러한 용어는 임의의 조합이 구체적으로 고려됨을 전달할 수 있다. 단지 예시 목적으로, 다음 문구 "A, B, 및/또는 C" 또는 "A, B, C, 또는 이들의 임의의 조합"은 "A 개별적으로; B 개별적으로; C 개별적으로; A 및 B; B 및 C; A 및 C; 그리고 A, B, 및 C"를 의미할 수 있다. "또는"이라는 용어는 문맥이 구체적으로 분리 사용을 언급하지 않는 한 결합적으로 또는 분리적으로 사용될 수 있다.

[0045] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내를 의미할 수 있으며, 이는 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 결정될 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 관행에 따라 1 또는 1 이상의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 최대 10%, 최대 5%, 또는 최대 1%의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 상기 용어는 값의 10배 이내, 5배 이내, 보다 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 특정 값이 출원 및 청구범위에 기재된 경우, 달리 언급되지 않는 한 "약"이라는 용어는 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하는 것으로 가정해야 한다.

[0046] 본 명세서 및 청구항(들)에서 사용되는 바와 같이, 단어 "포함하는(comprising)"(및 "포함하다" 및 "포함한다"와 같은 "포함하는"의 모든 형태), "가지는"(및 "가지다"와 "갖다"같은 "갖는"의 모든 형태), "포함하는(including)"(및 "포함하다" 및 "포함한다"와 같은 "포함하는"의 모든 형태) 또는 "함유하는(containing)"(및 "함유하다" 및 "함유한다"와 같은 "함유하는"의 모든 형태)은 포괄적이거나 개방적이며 추가의 나열되지 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.

[0047] 본원에 사용되는 바와 같이, "일부 실시 양태", "한 실시예 양태", "일 실시 양태", "실시 양태" 또는 "다른 실시 양태"는 실시 양태와 관련하여 기재된 특정 특징, 구조, 또는 특성이 적어도 일부 실시 양태에 포함됨을 의미하지만, 본 개시 내용의 모든 실시 양태가 반드시 그런 것은 아니다.

[0048] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "핵산"은 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태로 2개 이상의 뉴클레오티드(즉, 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드)를 함유하는 중합체를 지칭하며 DNA 및 RNA를 포함한다. "뉴클레오티드"는 당 데옥시리보스(DNA) 또는 리보스(RNA), 염기 및 포스페이트 기를 포함한다. 뉴클레오티드는 포스페이트 기를 통해 함께 연결된다. "염기"는 퓨린 및 피리미딘을 포함하며, 이는 천연 화합물인 아데닌, 티민, 구아닌, 시토신, 우라실, 이노신, 및 천연 유사체, 및 아민, 알코올, 티올, 카르복실레이트 및 알킬할라이드와 같은 그러나 이에 제한되지 않는 새로운 반응기를 배치하는 변형을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 퓨린 및 피리미딘의 합성 유도체를 추가로 포함한다. 핵산은 임의의 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 60개 이하의 뉴클레오티드를 포함하는 단편을 일반적으로 올리고뉴클레오티드라고 하고, 더 긴 단편을 폴리뉴클레오티드라고 한다. 데옥시리보올리고뉴클레오티드는 데옥시리보스라고 하는 5탄당으로 이루어지는데, 이는

이 당의 5' 및 3' 탄소에서 포스페이트에 공유 결합되어 교대로 분지되지 않은 중합체를 형성한다. DNA는 예를 들어 안티센스 분자, 플라스미드 DNA, 사전 축합된 DNA, PCR 생성물, 벡터, 발현 카세트, 키메라 서열, 염색체 DNA, 또는 이들 군의 유도체 및 조합의 형태일 수 있다. 리보올리고뉴클레오티드는 5탄당이 리보스인 유사한 반복 구조로 이루어진다. 따라서, 용어 "폴리뉴클레오티드" 및 "올리고뉴클레오티드"는 자연 발생 염기, 당 및 당간(백본) 결합으로 이루어진 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 단량체의 중합체 또는 올리고머를 지칭할 수 있다. 추가로, 핵산은 합성, 비표준 및/또는 비-자연 발생이고 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖는 알려진 뉴클레오티드 유사체 또는 변형된 백본 잔기 또는 결합을 함유하는 핵산을 포함한다. 핵산은 염기 모이어티(예를 들어, 상보적 뉴클레오티드와 수소 결합을 형성하기 위해 전형적으로 이용 가능한 하나 이상의 원자 및/또는 상보적 뉴클레오티드와 전형적으로 수소 결합을 형성할 수 없는 하나 이상의 원자에서), 당 모이어티, 또는 포스페이트 백본에서 변형될 수 있다. 백본 변형은 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포라닐라데이트, 포스포라미데이트, 및 포스포로디아미데이트 결합을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 포스포로티오에이트 결합은 포스페이트 백본에서 비-가교 산소를 황 원자로 대체하고 올리고뉴클레오티드의 뉴클레아제 분해를 지연시킨다. 포스포로디아미데이트 결합(N3'→P5')은 뉴클레아제 인식 및 분해를 방지할 수 있다. 백본 변형은 백본 구조에서 인 대신에 펩티드 결합을 갖는 것(예를 들어, 펩티드 핵산에서 펩티드 결합에 의해 연결된 N-(2-아미노에틸)-글리신 단위), 또는 카르바메이트, 아미드 및 선형 및 고리형 탄화수소기를 포함하는 연결기를 갖는 것을 포함한다. 변형된 백본을 가진 올리고뉴클레오티드는 문헌[Micklefield, Backbone modification of nucleic acids: synthesis, structure and therapeutic applications, Curr. Med. Chem., 8 (10): 1157-79, 2001 및 Lyer et al., Modified oligonucleotides-synthesis, properties and applications, Curr. Opin. Mol. Ther., 1 (3): 344-358, 1999]에서 검토되어 있다. 본원에 기재된 핵산 분자는 자연 발생 뉴클레오티드에 존재하는 리보스 또는 데옥시리보스를 포함하는 당 모이어티, 또는 변형된 당 모이어티 또는 당 유사체를 함유할 수 있다. 변형된 당 모이어티의 예는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸, 2'-O-아미노에틸, 2'-플루오로, N3'→P5' 포스포라미데이트, 2' 디메틸아미노옥시에톡시, 2' 2'디메틸아미노에톡시에톡시, 2'-구아니디니듐, 2'-O-구아니디늄 에틸, 카바메이트 변형 당, 및 이환 변형 당을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 2'-O-메틸 또는 2'-O-메톡시에틸 변형은 올리고뉴클레오티드에서 A-형태 또는 RNA-유사 형태를 촉진하고, RNA에 대한 결합 친화성을 증가시키며, 향상된 뉴클레아제 내성을 갖는다. 변형된 당 모이어티는 또한 여분의 가교 결합(예를 들어, 잠긴 핵산에서 리보스의 2'-O 및 4'-C 원자를 연결하는 메틸렌 가교) 또는 모르폴린 고리와 같은 당 유사체(예를 들어, 포스포로디아미데이트 모르폴리노에서와 같이)를 갖는 것을 포함한다. 이러한 유사체 및/또는 변형된 잔기의 예는 디아미노퓨린, 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-요오도우라실, 하이포잔틴, 잔틴, 4-아세틸시토신, 5-(카르복시히드록실메틸)우라실, 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸우라실, 디히드로우라실, 베타-D-갈락토실퀘오신, 이노신, N6-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2- 메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N6-아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실퀘오신, 5'-메톡시카르복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산(v), 와이부톡소신, 슈도우라실, 퀘오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 5-메틸-2-티오우라실, 3-(3-아미노-3-N-2-카르복시프로필) 우라실, (acp3)w, 2,6-디아미노퓨린, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2'-O-메틸 리보뉴클레오티드, 펩티드-핵산(PNA) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 뉴클레오티드는 트리포스페이트 모이어티에 대한 변형을 포함하여 포스페이트 모이어티에서 변형을 포함할 수 있다. 이러한 변형의 비제한적 예에는 더 긴 길이의 포스페이트 사슬(예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스페이트 모이어티를 갖는 포스페이트 사슬) 및 티올 모이어티를 사용한 변형(예를 들어, 알파-티오트리포스페이트 및 베타-티오트리포스페이트)이 포함된다. 이러한 변형 또는 치환된 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 향상된 세포 흡수, 감소된 면역원성 및 뉴클레아제의 존재 하에 증가된 안정성과 같은 특성 때문에 종종 천연 형태보다 선호된다. 따라서, 용어 "폴리뉴클레오티드" 및 "올리고뉴클레오티드"는 유사하게 기능을 하는 비-자연 발생 단량체, 또는 이의 부분을 포함하는 중합체 또는 올리고머를 또한 포함할 수 있다.

[0049] 달리 표시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 그의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴 코돈 치환), 대립유전자, 오솔로그, SNP, 및 상보적 서열 뿐만 아니라 명시적으로 표시된 서열을 암시적으로 포함한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 세 번째 위치가 혼합 염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res., 19: 5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem., 260:2605-2608 (1985); Rossolini et al., Mol. Cell. Probes,

8:91-98 (1994)).

[0050] 본 개시 내용은 단리되거나 실질적으로 정제된 핵산 분자 및 이러한 분자를 함유하는 조성물을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, "단리된" 또는 "정제된" DNA 분자 또는 RNA 분자는 그의 천연 환경과 별도로 존재하는 DNA 분자 또는 RNA 분자이다. 단리된 DNA 분자 또는 RNA 분자는 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 트랜스제닉 숙주 세포와 같은 비-천연 환경에 존재할 수 있다. 예를 들어, "단리된" 또는 "정제된" 핵산 분자 또는 이의 생물학적 활성 부분은 재조합 기술에 의해 생산될 때 다른 세포 물질 또는 배양 배지가 실질적으로 없거나, 화학적으로 합성될 때 화학적 전구체 또는 기타 화학물질이 실질적으로 없다. 한 실시 양태에서, "단리된" 핵산에는 핵산이 유래된 유기체의 게놈 DNA에서 핵산에 자연적으로 측면에 위치하는 서열(즉, 핵산의 5' 및 3' 말단에 위치하는 서열)이 없다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 단리된 핵산 분자는 핵산이 유래된 세포의 게놈 DNA에서 핵산 분자의 측면에 자연적으로 위치하는 약 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0.5 kb, 또는 0.1 kb 미만의 뉴클레오티드 서열을 함유할 수 있다.

[0051] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "벡터"는 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 일부 예에서, 벡터는 작동적으로 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있는 발현 벡터이다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "작동 가능하게 연결된"은 관심 뉴클레오티드 서열이 뉴클레오티드 서열의 발현을 허용하는 방식으로 조절 서열(들)에 연결됨을 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "조절 서열"은 프로모터, 인핸서 및 기타 발현 제어 요소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 조절 서열은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)]에 설명되어 있다. 발현 벡터의 예는 플라스미드 벡터, 백시니아 바이러스, 폴리오바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, SV40, 단순 포진 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 레트로바이러스(예를 들어, 뮤린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스, 및 Rous 육종 바이러스, Harvey 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 렌티바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스 및 유선 종양 바이러스와 같은 레트로바이러스로부터 유래된 벡터)에 기반한 바이러스 벡터 및 기타 재조합 벡터를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0052] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "단백질", "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 상호교환적으로 사용되며 펩티드 결합을 통해 연결되고 2개 이상의 폴리펩티드 사슬로 구성될 수 있는 아미노산 잔기의 중합체를 지칭한다. 용어 "폴리펩티드", "단백질" 및 "펩티드"는 아미드 결합을 통해 함께 연결된 2개 이상의 아미노산 단량체의 중합체를 지칭한다. 아미노산은 L-광학 이성질체 또는 D-광학 이성질체일 수 있다. 보다 구체적으로, 용어 "폴리펩티드", "단백질" 및 "펩티드"는 특정 순서로 2개 이상의 아미노산으로 구성된 분자를 지칭하며, 예를 들어, 순서는 단백질을 코딩하는 유전자 또는 RNA의 뉴클레오티드 염기서열에 의해 결정된다. 단백질은 신체의 세포, 조직 및 기관의 구조, 기능 및 조절에 필수적이며 각 단백질은 고유한 기능을 가지고 있다. 예는 호르몬, 효소, 항체 및 이들의 임의의 단편이다. 일부 경우에, 단백질은 단백질의 일부, 예를 들어 단백질의 도메인, 서브도메인, 또는 모티프일 수 있다. 일부 경우에, 단백질은 단백질의 변이체(또는 돌연변이)일 수 있으며, 여기서 하나 이상의 아미노산 잔기는 단백질의 자연 발생(또는 적어도 알려진) 아미노산 서열 내에 삽입되고/거나, 그로부터 결실되고/거나 그에 치환된다. 단백질 또는 이의 변이체는 자연 발생 또는 재조합일 수 있다. 생물학적 물질에서 폴리펩티드의 검출 및/또는 측정 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며 웨스턴 블롯팅, 유세포 분석, ELISA, RIA, 및 다양한 단백질체학 기술을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 폴리펩티드를 측정하거나 검출하는 예시적인 방법은 ELISA와 같은 면역분석이다. 이러한 유형의 단백질 정량은 특정 항원을 포획할 수 있는 항체 및 포획된 항원을 검출할 수 있는 2차 항체를 기반으로 할 수 있다. 폴리펩티드의 검출 및/또는 측정을 위한 예시적인 분석은 문헌[Harlow, E. and Lane, D. Antibodies: A Laboratory Manual, (1988), Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 설명되어 있다.

[0053] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "서열 동일성"은 2개의 상이한 서열 사이에 정확히 일치하는 뉴클레오티드의 양을 지칭한다. RNA와 DNA 서열을 비교할 때 우라실과 티민 염기는 동일한 염기로 간주된다. 갭은 계산되지 않으며 측정은 일반적으로 두 서열 중 더 짧은 서열과 관련하여 이루어진다.

[0054] 예를 들어:

[0055] A: AAGGCTT

[0056] B: AAGGC

[0057] C: AAGGCAT

[0058] 여기서 동일성 (A,B)=100% (5개의 동일한 뉴클레오티드/min(길이(A),길이(B))).

[0059] 동일성(B,C)=100%, 그러나 동일성(A,C)=85% ((6개의 동일한 뉴클레오티드 / 7). 따라서 100% 동일성이 두 개의 서열이 동일하다는 것을 의미하지는 않는다.

[0060] 본원에 사용되는 바와 같이 "서열 유사성"이라는 용어는 한 서열을 정렬되는 다른 서열(편집 거리)의 정확한 사본으로 변환하기 위해 최소 횟수의 편집 작업(삽입, 결실 및 치환)을 찾는 최적의 일치 문제로 설명될 수 있다. 이를 사용하여 위 예의 백분율 서열 유사성은 sim(A,B)=60%, sim(B,C)=60%, sim(A,C)=86%(세미 글로벌, sim=1-(편집 거리/짧은 서열의 정렬되지 않은 길이)).

[0061] 이를 필요로 하는 "대상체"는 질환, 질환의 증상, 또는 질환에 대한 소인을 치유, 힐링, 완화, 경감, 변경, 치료, 개선, 향상하거나, 이들에 영향을 미칠 목적을 가진 질환, 질환의 증상 또는 질환에 대한 소인이 있는 개인을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 고콜레스테롤혈증이 갖는다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 죽상동맥경화성 혈관 질환을 갖는다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 고트리글리세리드혈증을 갖는다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 당뇨병을 갖는다. 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 부류의 임의의 일원: 인간, 침팬지와 같은 비인간 영장류, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축; 래트, 마우스, 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험 동물 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0062] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "병태"는 질환, 장애 및 감수성을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환이다. 일부 실시 양태에서, 병태는 고트리글리세리드혈증이다. 일부 실시 양태에서, 병태는 당뇨병이다.

[0063] 본원에 사용되는 바와 같이 "죽상동맥경화증" 또는 "죽상동맥경화성 혈관 질환"은 플라크(plaque)의 축적으로 인해 동맥 내부가 좁아지는 질환을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 이는 관상 동맥 질환, 뇌졸중, 말초 동맥 질환, 또는 신장 문제를 유발할 수 있다.

[0064] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "고트리글리세리드혈증"은 대부분의 유기체에서 가장 풍부한 지방 분자인 트리글리세리드의 높은(고-) 혈액 수준(-혈증)을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 트리글리세리드의 상승된 수준은 심지어 고콜레스테롤혈증(높은 콜레스테롤 수준)이 없는 경우에도 죽상동맥경화증과 연관되고 심혈관 질환의 소인이 된다. 일부 실시 양태에서, 매우 높은 트리글리세리드 수준은 급성 췌장염의 위험을 증가시킨다. 일부 실시 양태에서, 고트리글리세리드혈증은 과식, 비만, 진성 당뇨병 및 인슐린 저항성, 과도한 알코올 소비, 신부전, 신증후군, 유전적 소인(예를 들어, 가족성 복합 고지혈증, 즉, II형 고지혈증), 지단백질 리파아제 결핍, 리소좀 산 리파아제 결핍, 콜레스테릴 에스테르 축적 질환, 특정 약물(예를 들어, 이소트레티노인, 히드로클로로티아지드 이뇨제, 베타 차단제, 프로테아제 억제제), 갑상선 기능 저하증(갑상선 저하증), 전신 홍반성 루푸스 및 관련 자가 면역 반응, 글리코겐 축적 질환 유형 1, 프로포폴, 또는 HIV 약물과 관련된다.

[0065] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "당뇨병"은 장기간에 걸친 고혈당 수준을 특징으로 하는 대사 장애 군을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 당뇨병은 베타 세포의 손실로 인해 췌장이 충분한 인슐린을 생성하지 못함으로써 발생하는 제1형 당뇨병이다. 일부 실시 양태에서, 당뇨병은 세포가 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 상태인 인슐린 저항성을 특징으로 하는 제2형 당뇨병이다. 일부 실시 양태에서, 당뇨병은 당뇨병의 이전 병력이 없는 임산부가 고혈당 수준을 나타낼 때 발생하는 임신성 당뇨병이다.

[0066] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "저밀도 지단백질(LDL)"은 지단백질의 바깥쪽 테두리와 콜레스테롤 중심으로 구성된 미세한 덩어리를 지칭한다. 일부 실시 양태에서, LDL은 리놀레에이트로 알려진 다중불포화 지방산 및 수백 내지 수천 개의 에스테르화 및 비에스테르화 콜레스테롤 분자로 구성된 고도로 소수성인 코어를 갖는다. 일부 실시 양태에서, LDL의 코어는 또한 트리글리세리드 및 기타 지방을 운반하고 인지질 및 에스테르화되지 않은 콜레스테롤의 껍질로 둘러싸여 있다.

[0067] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "고밀도 지단백질(HDL)"은 가장 작은 지단백질 입자를 지칭한다. 실시 양태에서, 혈장 효소 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼라제(LCAT)는 유리 콜레스테롤을 콜레스테릴로 전환하고, 콜레스테릴은 그 후 지단백질 입자의 코어 내로 격리되어 결국 새로 합성된 HDL이 구형을 취하도록 한다. 실시 양태에서, HDL 입자는 혈류를 통해 순환하고 세포 및 기타 지단백질로부터 더 많은 콜레스테롤 및 인지질 분자를 통합함에 따라 크기가 증가한다.

[0068] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "콜레스테롤"은 부피가 큰 스테로이드 구조를 형성하는 4개의 연결된 탄화수소

고리로 구성된 독특한 구조를 갖는 지질을 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "트리글리세리드"는 3개의 지방산 분자에 결합된 글리세롤로 구성된 트리-에스테르를 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 지방산은 포화 또는 불포화 지방산이다.

[0069] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 그의 문법적 동의어는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화, 약화 또는 개선하거나, 추가 증상을 예방하거나, 질환 또는 병태를 억제하거나, 예를 들어 질환 또는 병태의 발달 또는 진행을 지연, 감소, 억제, 약화, 감소, 저지 또는 안정화하거나, 질환 또는 병태를 완화하거나, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 병태에 의해 유발된 상태를 완화하거나, 질환 중증도를 감소시키거나, 질환 또는 병태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중단시키는 것을 포함할 수 있다. "치료"는 또한 질환 또는 병태와 관련된 임의의 증상 또는 다른 유해 효과 및/또는 질환 또는 병태와 관련된 부작용의 발생 또는 재발의 빈도, 또는 중증도를 줄이는 것을 포함한다. "치료"는 반드시 치료 결과를 요구하는 것은 아니다. 배제되지는 않지만, 장애 또는 병태를 치료하는 것이 또한 장애, 병태 또는 이와 관련된 증상이 완전히 제거되는 것을 요구하지 않는 것으로 이해된다. 용어 "치료"는 환자의 특정 질환 또는 장애의 중증도를 감소시키거나 재발을 지연시키는 것, 예를 들어 질환을 앓았던 환자의 관해 기간을 연장하는 것을 지칭하는 "관리"의 개념을 포함한다. "치료"는 질환 또는 병태의 발병 또는 발병 의심 후 대상체에 대한 조성물의 적용 또는 투여를 지칭할 수 있다.

[0070] "치료"라는 용어는 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"의 개념을 추가로 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 병태는 없지만 발병할 위험이 있거나 발병하기 쉬운 대상체에서 병태의 병리 발생의 감소를 지칭한다. 예방은 완전할 수 있으며, 예를 들어 대상체의 병태의 병리의 완전한 부재일 수 있다. 예방은 또한 대상체에서 병태의 병리 발생이 본 개시 내용 없이 발생했을 것보다 적은 것과 같이 부분적일 수 있다.

[0071] 예를 들어, 동등한 치료되지 않은 대조군과 비교하여 "병태를 치료하거나 예방"함으로써, 장애의 증상 완화는 임의의 표준 기술로 측정되는 바와 같이 적어도 3%, 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 100%의 감소 또는 예방 정도를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 장애의 증상 완화는 동등한 치료되지 않은 대조군과 비교하여 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 또는 10000배의 감소 또는 예방 정도를 포함할 수 있다.

[0072] 본원에 사용되는 바와 같이, 질환 발달의 "지연"은 질환 진행의 연기, 저해, 지연, 늦춤, 안정화, 및/또는 미룸을 의미한다. 이 지연은 질환의 병력 및/또는 치료를 받는 개인에 따라 다양한 시간 길이가 될 수 있다. 질환 발달의 "지연" 또는 완화 또는 질환 발병의 지연 방법은 방법을 사용하지 않는 것과 비교할 때 주어진 기간에 질환의 하나 이상의 증상이 발달할 확률을 감소시키고/거나 주어진 기간에 증상의 정도를 줄이는 방법이다. 이러한 비교는 일반적으로 통계적으로 유의한 결과를 제공하기에 충분한 수의 대상체를 사용한 임상 연구를 기반으로 한다.

[0073] 질환의 "발달" 또는 "진행"은 질환의 초기 징후 및/또는 뒤이은 진행을 의미한다. 질환의 발병은 당업계에 잘 알려진 표준 임상 기술을 사용하여 탐지 가능하고 평가할 수 있다. 그러나 발달은 감지할 수 없는 진행을 지칭하기도 한다. 본 개시 내용의 목적을 위해, 발병 또는 진행은 증상의 생물학적 과정을 지칭한다. "발달"에는 발생, 재발, 및 발병이 포함된다.

[0074] 본원에 사용되는 바와 같이, 질환의 "발병" 또는 "발생"은 초기 발병 및/또는 재발을 포함한다.

[0075] 본원에 사용되는 바와 같이 "투여" 및 그의 문법적 동의어는 본원에 기재된 약학 조성물을 대상체 또는 환자에게 제공하는 것을 지칭할 수 있다. 치료할 질환의 유형 또는 질환의 부위에 따라, 의약 분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법을 사용하여 대상체에게 조성물을 투여할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 예를 들어, 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로, 이식된 저장소를 통해, 또는 주입을 통해 투여될 수 있다. 하나 이상의 이러한 경로가 사용될 수 있다.

[0076] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "비경구"는 피하, 피 내, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 피부 내, 동맥 내, 활막 내, 흉골 내, 척추강 내, 혈관 내, 병변 내, 및 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 또한, 1, 3 또는 6개월 데포 주사 가능한 또는 생분해성 물질 및 방법을 사용하는 것과 같은 주사 가능한 데포 투여 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0077] "공동 투여"는 하나 이상의 추가의 치료 요법 또는 작용제 또는 치료 및 본 개시 내용의 조성물을 하나 이상의

추가 치료제의 효과를 향상시키기에 시간상 충분히 근접하여 투여하거나 그 반대의 경우를 의미한다. 이와 관련하여, 본원에 기재된 개시 내용의 조성물은 하나 이상의 추가의 치료 요법 또는 작용제 또는 치료와 상이한 시간에 또는 완전히 상이한 치료 일정으로 동시에 투여될 수 있다(예를 들어, 제1 치료는 매일일 수 있는 반면, 추가 치료는 매주임). 예를 들어, 실시 양태에서, 제2 치료 요법 또는 작용제 또는 치료는 본 개시 내용의 조성물 이전에 또는 이후에 동시 투여된다.

[0078] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "약학 조성물" 및 그의 문법적 동의어는 대상체, 예를 들어 이를 필요로 하는 인간에게 투여될 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 및/또는 치료제와 함께 치료 유효량의 활성 약학 성분을 포함하는 혼합물 또는 용액을 지칭할 수 있다.

[0079] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "약학적으로 허용 가능한" 및 그의 문법적 동의어는 일반적으로 안전하고 비독성이며 생물학적으로나 달리 바람직하지 않지 않으며 수의학적으로 뿐만 아니라 인간 약학 용도에 허용 가능한 약학 조성물을 제조하는 데 유용한 물질의 속성을 지칭할 수 있다. "약학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않고 상대적으로 독성이 없는 담체 또는 희석제와 같은 물질을 나타낼 수 있다. 즉, 물질이 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 함유된 약학적 조성물의 어떠한 성분과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 대상체에게 투여될 수 있다.

[0080] "약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제"는 작용제와 함께 대상체에게 투여될 수 있고 치료량의 작용제를 전달하기 위해 충분한 용량으로 투여될 때 그의 약리학적 활성을 파괴하지 않고 무독성인 부형제, 담체, 또는 희석제를 지칭한다.

[0081] "약학적으로 허용 가능한 염"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 또는 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하다고 당업계에서 일반적으로 고려되는 산 또는 염기 염일 수 있다. 이러한 염은 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산염 및 유기산염뿐만 아니라 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염을 포함한다. 구체적인 약학적 염은 염산, 인산, 브롬화수소산, 말산, 글리콜산, 푸마르산, 황산, 설팜산, 설파닐산, 포름산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 벤젠 설폰산, 에탄 디설폰산, 2-히드록시에틸설폰산, 질산, 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 스테아르산, 살리실산, 글루탐산, 아스코르브산, 파모산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 프로피온산, 히드록시말레산, 요오드화수소산, 페닐아세트산, 알칸산, 예컨대 아세트산, HOOC-(CH_2)n-COOH (여기서 n은 0-4) 등과 같은 산의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유사하게, 약학적으로 허용 가능한 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 당업자는 본 개시 내용 및 당해 분야의 지식으로부터 추가의 약학적으로 허용 가능한 염이 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418(1985)]에 열거된 것들을 포함함을 인식할 것이다. 일반적으로, 약학적으로 허용 가능한 산 또는 염기 염은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 임의의 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 간략하게, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 적절한 용매 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다.

[0082] 용어 "치료제"는 대상체에게 투여될 때 치료, 진단, 및/또는 예방 효과를 갖고/거나 원하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 유발하는 임의의 작용제를 지칭할 수 있다. 치료제는 또한 "활성물질" 또는 "활성제"로 지칭될 수 있다. 이러한 작용제에는 세포독소, 방사성 이온, 화학요법제, 소분자 약물, 단백질 및 핵산이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0083] 본원에 사용되는 바와 같이 "치료 유효량"은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 대상체에 치료 효과를 부여하는 데 필요한 본 개시 내용의 각 조성물의 양을 지칭한다. 따라서, 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 질환, 장애, 및/또는 병태에 걸렸거나 걸리기 쉬운 대상체에게 투여될 때 질환, 장애 및/또는 병태의 치료, 증상 개선, 진단, 예방 및/또는 발병 지연에 충분한 전달될 작용제(예를 들어, 핵산, 조성물, 치료제, 예방제 등)의 양을 의미한다. 치료의 관점에서, "치료 유효량"은 질환 또는 병태, 예를 들어 죽상동맥경화성 혈관 질환, 고트리글리세리드혈증, 또는 당뇨병의 진행을 완화, 개선, 안정화, 역전 또는 지연하기에 충분한 양이다. "치료 유효량"은 당업자에게 인식되는 바와 같이 치료되는 특정 병태, 병태의 중증도, 나이, 신체 상태, 크기, 성별 및 체중을 포함한 개별 대상체 매개변수, 치료 기간, 동시 요법(있는 경우)의 특성, 특정 투여 경로 및 의료 종사자의 지식 및 전문 지식 내에서 유사한 요인에 따라 달라진다. 이러한 요인은 당업자에게 잘 알려져 있으며 단지 일상적인 실험으로 해결될 수 있다. 일반적으로 개별 성분 또는 이들의 조합의 최대 용량은 즉 건전한 의학적 판단에 따른 가장 안전한 용량을 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 당업자는 대상체가 의학적 이유, 심리적 이유 또는 거의 모든 다른 이유로 더 낮은 용량 또는 허용 가능한 용량을 주

장할 수 있음을 이해할 것이다. 추가로, 환자가 받고 있을 수 있는 다른 약물은 투여할 치료제의 치료 유효량의 결정에 영향을 미칠 것이다. 반감기와 같은 경험적 고려 사항은 일반적으로 투여량을 결정하는 데 기여할 것이다. "치료 유효량"은 단독으로 또는 병태를 치료하는 데 사용되는 하나 이상의 작용제와 함께 사용되는 본 개시 내용의 임의의 조성물의 것일 수 있다. 치료 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0084] "치료 유효량"을 결정하기 위한 효과적인 초기 방법은 세포 배양 분석(예를 들어 신경 세포 사용)을 수행하거나 동물 모델(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 개 또는 돼지)을 사용하는 것에 의할 수 있다. 세포 배양에서 결정되는 바와 같은 IC50(즉, 증상의 최대 억제의 절반을 달성하는 조성물의 농도)을 포함하는 농도 범위를 달성하기 위한 용량은 동물 모델에서 공식화될 수 있다. 이러한 정보를 사용하여 인간에서 유용한 용량을 보다 정확하게 결정할 수 있다. 치료적으로 유효하도록 개시 내용의 조성물에 대한 적절한 농도 범위를 결정하는 것 외에도, 동물 모델은 또한 최대 효과를 제공할 바람직한 투여 경로와 같은 기타 관련 정보를 산출할 수 있다. 상기에 기재된 방법 및 기타 방법을 기반으로 인간에서 최대 효능을 달성하기 위한 용량을 조정하는 것은 숙련된 기술자의 능력 범위 내에 있다.

[0085] 본원에 제공된 범위는 범위 내의 모든 값에 대한 약기로 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 50으로 이루어진 군으로부터의 임의의 수, 수의 조합, 또는 하위 범위뿐만 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 중간 소수점 값을 포함하는 것으로 이해된다. 하위 범위와 관련하여, 범위의 어느 한 끝점에서 확장되는 "중첩된 하위 범위"가 구체적으로 고려된다. 예를 들어, 1에서 50까지의 예시적인 범위의 중첩된 하위 범위는 한 방향으로 1에서 10, 1에서 20, 1에서 30, 1에서 40, 또는 다른 방향으로 50에서 40, 50에서 30, 50에서 20 및 50에서 10을 포함할 수 있다.

[0086] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "프로토스페이서" 또는 "표적 서열" 및 이들의 문법적 동의어는 표적 유전자의 DNA 서열을 지칭할 수 있다. 천연 상태에서 프로토스페이서는 PAM(프로토스페이서 인접 모티프)에 인접한다. 용어 "스페이서"는 프로토스페이서의 상보적 가닥에 결합하는 프로토스페이서의 RNA 버전일 수 있다. 스페이서는 가이드 RNA(gRNA) 내에 있을 수 있다. RNA 가이드 뉴클레아제에 의한 절단 부위는 프로토스페이서 서열 내에 있다. 예시를 위한 [도1a]를 참조한다.

[0087] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "염기 편집", "유전자 편집" 또는 "유전자 변형" 및 그의 문법적 동의어는 게놈으로부터 하나 이상의 뉴클레오티드가 삽입, 대체 또는 제거되는 유전 공학을 지칭할 수 있다. 유전자 편집은 뉴클레아제(예를 들어, 자연 존재 뉴클레아제 또는 인공적으로 조작된 뉴클레아제)를 사용하여 수행될 수 있다. 유전자 변형은 이중 가닥 파손, 넌센스 돌연변이, 프레임 이동 돌연변이, 스플라이스 부위 변경, 또는 폴리뉴클레오티드 서열, 예를 들어, 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 역위를 도입하는 것을 포함할 수 있다.

[0088] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "염기 에디터(BE: base editor)" 또는 "핵염기 에디터(NBE: nucleobase editor)"는 폴리뉴클레오티드에 결합하고 핵염기 변형 활성을 갖는 작용제를 지칭할 수 있다. 다양한 실시 양태에서, 염기 에디터는 핵염기 변형 폴리펩티드(예를 들어, 데아미나아제) 및 가이드 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 가이드 RNA)와 결합된 핵산 프로그램 가능한 뉴클레오티드 결합 도메인, 또는 프로그램 가능한 뉴클레오티드 결합 도메인 및 데아미나아제를 코딩하는 핵산을 포함한다. 다양한 실시 양태에서, 작용제는 염기 편집 활성을 갖는 단백질 도메인, 즉 핵산 분자(예를 들어, DNA) 내의 염기(예를 들어, A, T, C, G, 또는 U)를 변형할 수 있는 도메인, 또는 이를 코딩하는 핵산을 포함하는 생물분자 복합체이다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 프로그램 가능 DNA 결합 도메인은 데아미나아제 도메인에 융합되거나 연결되어 염기 에디터 융합 단백질을 생성한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산, 예를 들어 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA를 포함한다. 염기 에디터 융합 단백질은 하나 이상의 링커, 예를 들어 펩티드 링커를 포함할 수 있다. 한 실시 양태에서, 작용제는 염기 편집 활성을 갖는 도메인을 포함하는 융합 단백질이다. 또 다른 실시 양태에서, 염기 편집 활성을 갖는 단백질 도메인은 (예를 들어, 가이드 RNA 상의 RNA 결합 모티프 및 데아미나아제에 융합된 RNA 결합 도메인을 통해) 가이드 RNA에 연결된다. 일부 실시 양태에서, 염기 편집 활성을 갖는 도메인은 핵산 분자 내의 염기를 탈아미노화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 DNA 분자 내의 하나 이상의 염기를 탈아미노화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 DNA 내의 아데노신(A)을 탈아미노화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 아데노신 염기 에디터(ABE)이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 DNA 내의 시토신(C)을 탈아미노화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 시토신 염기 에디터(CBE)이다.

[0089] "염기 편집 시스템"이라는 용어는 표적 뉴클레오티드 서열의 핵염기를 편집하기 위한 시스템을 지칭한다. 다양한 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 (1) 폴리뉴클레오티드 프로그램 가능한 뉴클레오티드 결합 도메인(예를 들어, Cas9); (2) 상기 핵염기를 탈아미노화하기 위한 데아미나아제 도메인(예를 들어, 아데노신 데아미나아제 또는 시티딘 데아미나아제); 및 (3) 하나 이상의 가이드 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 가이드 RNA)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 (1) 및 (2)를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 프로그램 가능한 뉴클레오티드 결합 도메인은 폴리뉴클레오티드 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 아데닌 또는 아데노신 염기 에디터(ABE)이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 시토신 염기 에디터(CBE)이다.>>

[0090] **핵염기 에디터 시스템**

[0091] 일부 측면에서, 핵염기 변형이 가능한 염기 에디터 시스템이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산, 및 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질을 포함한다.일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0092] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 대상체에게 투여될 때 염기 에디터 시스템이 생체 내에서 PCSK9 또는 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시한다.

[0093] 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정된 바와 같이 대상체의 전체 간 세포의 적어도 35%에서 발생한다.

[0094] 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 1%-90%, 5%-85%, 10%-80%, 15%-75%, 20%-70%, 25%-65%, 30%-60%, 35%-55%, 또는 40%-50%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 100%에서 발생한다.

[0095] 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 대상체의 간세포에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 적어도 30%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 대상체의 간세포 간세포에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 적어도 %에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 1%-90%, 5%-85%, 10%-80%, 15%-75%, 20%-70%, 25%-65%, 30%-60%, 35%-55%, 또는 40%-50%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 100%에서 발생한다.

[0096] 일부 실시 양태에서, 대상체의 전체 간 세포에서 발생되는 염기 변경은 차세대 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 대상체의 전체 간 세포에서 발생되는 염기 변경은 생어 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 대상체의 간세포에서 발생되는 염기 변경은 차세대 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 대상체의 간세포에서 발생되는 염기 변경은 생어 시퀀싱에 의해 측정된다.

[0097] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 적어도 35% 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 적어도 35% 감소를 초래한다.

[0098] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 31%-99.9%, 32%-99.9%, 33%-99.9%, 34%-99.9%, 35%-99.9%, 36%-99.9%, 37%-99.9%, 38%-99.9%, 39%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-79%, 1%-78%, 1%-77%, 1%-76%, 1%-75%, 1%-74%, 1%-73%, 1%-72%, 1%-71%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-39%, 1%-38%, 1%-37%, 1%-36%, 1%-35%, 1%-34%, 1%-33%, 1%-32%, 1%-31%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 31%-80%, 32%-79%, 33%-78%, 34%-77%, 35%-76%, 36%-76%, 37%-75%, 38%-74%, 39%-73%, 40%-72%, 45%-71%, 50%-70%, 또는 55%-65%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 100%의 감소를 초래한다.

[0099] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과

비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 PCSK9 단백질 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 PCSK9 단백질 수준을 초래한다.

[0100] 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 PCSK9 단백질 수준의 감소 또는 혈중 PCSK9 단백질 수준은 ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 PCSK9 단백질 수준의 감소 또는 혈중 PCSK9 단백질 수준은 웨스턴 블롯 분석에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 PCSK9 단백질 수준의 감소 또는 혈중 PCSK9 단백질 수준은 LC-MS/MS(액체 크로마토그래피-직렬 질량 분석법)에 의해 측정된다.

[0101] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 31%-99.9%, 32%-99.9%, 33%-99.9%, 34%-99.9%, 35%-99.9%, 36%-99.9%, 37%-99.9%, 38%-99.9%, 39%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-79%, 1%-78%, 1%-77%, 1%-76%, 1%-75%, 1%-74%, 1%-73%, 1%-72%, 1%-71%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-39%, 1%-38%, 1%-37%, 1%-36%, 1%-35%, 1%-34%, 1%-33%, 1%-32%, 1%-31%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 31%-80%, 32%-79%, 33%-78%, 34%-77%, 35%-76%, 36%-76%, 37%-75%, 38%-74%, 39%-73%, 40%-72%, 45%-71%, 50%-70%, 또는 55%-65%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 100%의 감소를 초래한다.

[0102] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 ANGPTL3 단백질 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 ANGPTL3 단백질 수준을 초래한다.

[0103] 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 ANGPTL3 단백질 수준의 감소 또는 혈중 ANGPTL3 단백

질 수준은 ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 ANGPTL3 단백질 수준의 감소 또는 혈중 ANGPTL3 단백질 수준은 웨스턴 블롯 분석에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 ANGPTL3 단백질 수준의 감소 또는 혈중 ANGPTL3 단백질 수준은 LC-MS/MS(액체 크로마토그래피-직렬 질량 분석법)에 의해 측정된다.

[0104] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 적어도 35%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 적어도 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 35%-80%, 40%-75%, 45%-70%, 50%-65%, 또는 55%-60%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 100%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준을 초래한다.

[0105] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 35%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%,

1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 35%-80%, 40%-75%, 45%-70%, 50%-65%, 또는 55%-60%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 100%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 트리글리세리드 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 트리글리세리드 수준을 초래한다.

[0106] 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 트리글리세리드 수준 또는 혈중 트리글리세리드 수준의 감소는 임의의 표준 기술에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수준 또는 혈액 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수준의 감소는 임의의 표준 기술에 의해 측정된다. 예를 들어, 임상 분석 기기를 사용하여 콜레스테롤(총 C), 트리글리세리드(TG) 및 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 효소적으로 직접 측정하는 혈청 샘플의 '지질 패널'을 측정할 수 있다. 각 분석물에 특정한 시약 키트에는 완충액, 캘리브레이터, 블랭크 및 대조군이 포함되어 있다. 본 개시 내용에 사용되는 바와 같이, 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 HDL-C는 특정 효소 반응 생성물의 흡광도 측정을 사용하여 정량화될 수 있다. LDL-C는 간접적으로 측정될 수 있다. 일부 경우에, 순환 콜레스테롤의 대부분이 세 가지 주요 지단백질 분획인 초저밀도 지단백질(VLDL), LDL 및 HDL에서 발견될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 총 순환 콜레스테롤은 [총 C] = [VLDL-C] + [LDL-C] + [HDL-C] 공식으로 추정될 수 있다. 따라서 LDL-C는 [LDL-C] = [총 C] - [HDL-C] - [TG]/5(여기서 [TG]/5는 VLDL-콜레스테롤의 추정치임)의 관계에 따라 총 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 HDL-C의 측정값으로부터 계산될 수 있다. 완충제, 캘리브레이터, 블랭크 및 대조군을 포함하는 트리글리세리드에 특정한 시약 키트가 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 연구로부터의 혈청 샘플을 분석할 수 있고 트리글리세리드를 일련의 결합된 효소 반응을 사용하여 측정할 수 있다. 일부 실시 양태에서, H_2O_2를 사용하여 마지막 생성물의 최종 생성물 및 500nm에서의 그의 흡광도로서 분석물을 정량화할 수 있으며, 색상 강도는 트리글리세리드 농도에 비례한다.

[0107] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이며, 여기서 가이드 RNA는 0, 1 또는 2개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 미스매치 없이 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 1개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 2개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 3개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 4개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 5개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다.

[0108] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이며, 여기서 가이드 RNA는 0, 1 또는 2개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 미스매치 없이 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 1개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 2개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 3개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 4개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 5개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는

스페이서 서열을 포함한다.

[0109] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 전체 간 세포의 1% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 간세포의 1% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 프로토스페이서 서열 내에만 있다.

[0110] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 전체 간 세포의 0.01%. 0.02%, 0.03% 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0% 4.0%, 5.0%, 6.0%, 7.0%, 8.0%, 9.0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 65%, 80%, 85%, 90% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 간세포의 0.01%. 0.02%, 0.03% 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0% 4.0%, 5.0%, 6.0%, 7.0%, 8.0%, 9.0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 65%, 80%, 85%, 90% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 세포의 0.01%. 0.02%, 0.03% 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0% 4.0%, 5.0%, 6.0%, 7.0%, 8.0%, 9.0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 65%, 80%, 85%, 90% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다.

[0111] 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경이다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이고 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경이다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 뉴클레아제 불활성 Cas9 또는 Cas9 닉카아제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 Cas9를 포함한다.

[0112] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 부위는 서열 번호 5에 참조된 바와 같이 PCSK9 인트론 1의 5' 말단에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 tracrRNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 제시된 바와 같이 화학적 변형을 포함한다.

[0113] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 부위는 서열 7에 참조된 바와 같이 ANGPTL3 인트론 6의 5' 말단에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 tracrRNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 제시된 바와 같이 화학적 변형을 포함한다.

[0114] 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 제시된 가이드 RNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 서열 5'-5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu-3' (서열 번호 9), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3' (서열 번호 9), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3' (서열 번호 9) (GA346), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAacAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3' (서열 번호 10) (GA374), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusu

susuuuu-3' (서열 번호 11) (GA385), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuUu-3' (서열 번호 11) (GA386) 또는 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuuuu-3' (서열 번호 12) (GA387)을 포함한다.

[0115] 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 표 1 또는 표 24에 제시된 프로토스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서는 서열 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13), AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14), 및 5'- AAGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 15)을 포함한다.

[0116] 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질은 서열 번호 3의 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본원에서 제공된 아데노신 데아미나아제는 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, 본원에서 제공된 임의의 돌연변이)를 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 본 개시 내용은 특정 퍼센트 동일성을 갖는 임의의 데아미나아제 도메인 및 본원에 기재된 이들의 임의의 돌연변이 또는 조합을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제와 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 21, 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 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제와 비교하여 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 110, 적어도 120, 적어도 130, 적어도 140, 적어도 150, 적어도 160, 또는 적어도 170개의 동일한 연속 아미노산 잔기를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0117] 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산은 mRNA이다. mRNA는 변형, 예를 들어 mRNA의 3' 또는 5' 말단에서의 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 cap 유사체를 포함한다.

[0118] 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 1개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 2개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 3개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 4개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 5개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 6개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 7개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 8개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 9개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 10개의 뉴클레오티드를 포함한다.

[0119] 일부 실시 양태에서, mRNA는 폴리 A 꼬리를 포함한다. 폴리 A mRNA의 3' 말단에 있을 수 있다.

[0120] 일부 실시 양태에서, mRNA 서열의 GC% 함량은 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90% 이상

이다. 일부 실시 양태에서, mRNA 서열의 GC% 함량은 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이상이다.

[0121] 일부 실시 양태에서, mRNA 서열은 아데닌 tTNA 데아미나아제(TadA) 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, TadA 영역의 GC% 함량은 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90% 이상이다. 일부 실시 양태에서, TadA 영역의 GC% 함량은 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이상이다.

[0122] 일부 실시 양태에서, mRNA 서열은 Cas9 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 영역의 GC% 함량은 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90% 이상이다. 일부 실시 양태에서, Cas9 영역의 GC% 함량은 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이상이다.

[0123] 일부 실시 양태에서, mRNA 서열은 NLS 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, NLS 영역의 GC% 함량은 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90% 이상이다. 일부 실시 양태에서, NLS 영역의 GC% 함량은 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이상이다.

[0124] 일부 실시 양태에서, mRNA 서열은 TadA 영역과 Cas9 영역을 연결하는 제1 링커 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 링커 영역의 GC%는 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90% 이상이다. 일부 실시 양태에서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이상이다.

[0125] 일부 실시 양태에서, mRNA 서열은 Cas9 영역과 NLS 영역을 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90% 이상이다. 일부 실시 양태에서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이상이다.

[0126] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산 (i)을 둘러싸는 지질 나노입자(LNP)를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP는 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산 (ii)을 추가로 둘러싼다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산 (ii)을 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함한다.

[0127] 본원에 제공되는 바와 같은 염기 에디터 시스템은 하나 이상의 LNP를 포함할 수 있다. 예를 들어, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드 및 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산, 예를 들어, 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA 둘 다를 둘러싸는 LNP를 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 가이드 RNA를 둘러싸는 LNP, 및 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산, 예를 들어 mRNA를 둘러싸는 LNP를 포함할 수 있다. 가이드 폴리뉴클레오티드 및 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA를 별도로 둘러싸는 LNP는 염기 에디터 시스템의 유연한 투약 및 투여를 허용할 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA를 둘러싸는LNP를 먼저 투여한 다음 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA를 둘러싸는 LNP를 투여할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA를 둘러싸는 LNP 및 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA를 둘러싸는 제2 LNP는 대상체에게 동시에 투여된다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA를 둘러싸는 LNP 및 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA를 둘러싸는 LNP는 대상체에게 순차적으로 투여된다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA를 둘러싸는 LNP를 대상체에게 투여하고, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 이상 후에 가이드 RNA를 둘러싸는 제2 LNP를 다회 투여 또는 용량이 뒤따른다. 제2 LNP의 다회 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20일 이상의 간격으로 투여될 수 있다.

[0128] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1:10 내지 약 10:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4, 또는 4:1 또는 1:4 사이의 임의의 비이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 가이드 폴리뉴클레오티드 및 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 적정에 의해 결정될 수 있다.

[0129] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 500:1 내지 약 1:500이다.

[0130] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1000:1 내지 약 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 최대 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 최대 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다.

[0131] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 10000:1 내지 약 1:10000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1,

180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26,

1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다.

[0132] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 10:1 내지 약 1:10이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 4:1, 3;1, 2:1, 1.5:1, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 또는 1:4이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 중량 기준으로 약 500:1 내지 약 1:500이다.

[0133] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약1000:1 내지 약 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량을 기준으로 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 최대 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 최대 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다.

[0134] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 10000:1 내지 약 1:10000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1,

300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38,

1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다.

[0135] 정밀 게놈 편집은 산업, 농업, 및 생물의학 응용 분야와 에서 성장하는 분야이다. 오늘날 사용 가능한 지배적인 게놈 편집 시스템 중 하나는 클러스터된 규칙적으로 간격을 두고 있는 짧은 회문 반복체(CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeat)-CRISPR 연관 9(Cas9)이다. DNA에서 서열 NGG(N은 임의의 표준 염기)를 포함하는 특정 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)에 인접한 표적 게놈의 DNA 서열(프로토스페이서로 알려짐)과 상동인 서열을 갖는 가이드 RNA(gRNA)의 사용을 통해, Cas9를 사용하여 표적화된 서열에서 이중 가닥 파손(DSB: double-strand break)을 생성할 수 있다. DSB에서 비상동 말단 연결(NHEJ: non-homologous end joining)을 사용하여 유전자좌에서 삽입-결실을 생성하고 유전자를 녹아웃시킬 수 있으며, 유사하게, 도입된 주형 DNA와 함께 상동성 유도 복구(HDR: homology-directed repair)를 사용하여 유전자를 삽입하거나 표적화된 서열을 변형할 수 있다. DNA를 메틸화하거나 더 넓은 서열 공간을 인식하거나, 단일 가닥 닉을 생성하는 도구를 포함하여 다양한 Cas9 기반 도구가 최근 몇 년 동안 개발되었다. 2016년에 Komor 연구자들은 CRISPR-Cas9를 사용하여 주형 DNA 가닥을 도입하지 않고 DSB를 필요로 하지 않고 시토신 염기를 티민 염기로 전환하는 방법을 기술하였다(Komor AC, Kim YB, Packer MS, et al. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*, 2016, 533: 420-4, 전체 내용이 본원에 참고로 포함됨). 래트 APOBEC1의 시티딘 데아미나아제 도메인이 링커 XTEN을 사용하여 촉매적으로 죽은 Cas9(dCas9)의 N-말단에 융합된 후(염기 에디터 1 또는 BE1이라고 하는 융합 단백질 생성), DNA의 20-nt 프로토스페이서 영역 내의 위치 4와 위치 8(또는 이를 다른 방식으로 표현하자면, PAM 상류의 13~17개 뉴클레오티드) 사이에서 시토신에서 우라실로의 전환이 관찰되었다. 중요하게는, 이 "창" 내의 모든 시토신 염기는 편집이 가능하여 편집된 시토신의 수와 종류에 따라 다양한 결과가 나타났다. DNA 복제 또는 복구 후, 각 우라실은 티민으로 대체되어 C->T 염기 편집을 완료하였다.3 염기 에디터(BE2)의 다음 버전은 시티딘 데아미나아제 활성으로 인한 우라실 염기의 염기 절제 복구(그렇지 않으면 원래의 시토신 염기를 복원하는 작용을 함)를 억제하는 데 도움이 되도록 dCas9의 C-말단에 융합된 우라실 글리코실라제 억제제를 포함하였다. 이것은 C->T 염기 편집의 효율성을 향상시켰다. 최종 버전인 BE3은 dCas9 대신 Cas9 닉카아제를 사용하였으며, 닉카아제는 편집된 C->T 염기 맞은편 편집되지 않은 가닥을 절단하여 진핵생물의 미스매치 복구를 통한 맞은편 구아니딘의 제거를 자극하였다. BE2 및 BE3 염기 편집은 인간 및 뮤린 세포주 모두에서 관찰되었다. 염기 편집의 특이성은 Cas9 닉카아제에 돌연변이를 추가하여 더욱 향상되었다. 유사한 방식으로, Cas9는 편집 창의 너비를 약 5개 뉴클레오티드에서 1-2개 뉴클레오티드로 좁히도록 돌연변이되었다(Rees HA, Komor AC, Yeh WH, et al. Improving the DNA specificity and applicability of base editing through protein engineering and protein delivery. Nat Commun, 2017, 8: 15790, Kim YB, Komor AC, Levy JM, et al. Increasing the genome-targeting scope and precision of base editing with engineered Cas9-cytidine deaminase fusions. Nat Biotechnol, 2017, 35: 371-6, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0136] 대안적인 시토신 염기 편집 플랫폼은 활성화 유도 시토신 데아미나아제 도메인 PmCDA1을 dCas9(Target-AID)에 연결함으로써 효모에서 표적화된 C->T 염기 편집을 입증할 수 있었다. 또한, 대안적인 C->T 편집 전략도 Cas9에 데아미나아제 도메인을 융합하지 않고 입증되었다. 대신 SH3(Src 3 상동성) 도메인이 dCas9의 C-말단에 추가되는 한편 SHL(SH3 상호작용 리간드)이 PmCDA1에 추가되었다.6 dCas9 대신 Cas9 닉카아제를 사용하여 효율을 최적화하였다. 또한, 포유동물 CHO 세포주에서 염기 편집을 향상시키기 위해 우라실 DNA 글리코실라제 억제제를 첨가하였다. 생성된 플랫폼은 PAM 서열의 상류 18번째 뉴클레오티드의 3 내지 5개 염기 내의 염기를 일관성 있게 편집할 수 있었다(Nishida K, Arazoe T, Yachie N, et al. Targeted nucleotide editing using hybrid prokaryotic and vertebrate adaptive immune systems. Science, 2016, 353: aaf8729, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0137] 별개의 시토신 염기 편집 플랫폼은 RNA 가이드 엔도뉴클레아제로 Cas9 대신 Cpf1(Cas12a라고도 함)을 사용하였다. 촉매적으로 불활성화된 Cpf1은 APOBEC1에 융합되어(dLbCpf1-BE0) 인간 세포주에서 C에서 T로의 전환을 유도하였다. Cas9 염기 에디터 변이체 BE3 및 Target-AID는 PAM 서열 NGG를 인식하는 반면 dLbCpf1-BE0은 T 풍부 PAM 서열 TTTV를 인식한다. dLbCpf1-BE0로 프로토스페이서 서열의 위치 8과 13 사이에서 염기 편집이 관찰되었지만, Cpf1에 추가 돌연변이를 도입하면 창을 위치 10 내지 12로 줄일 수 있었다. 그러나 염기 편집 창의 축소는 편집 효율 감소와 상관관계가 있었다(Li X, Wang Y, Liu Y, et al. Base editing with a Cpf1-cytidine deaminase fusion. Nat Biotechnol, 2018, 36: 324-7, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0138] 시토신 염기 편집은 완전히 예측할 수 없다. C에서 T로의 편집 에디터에서 관찰된 빈도보다 낮은 빈도이긴 하지만 표적 부위에서 삽입-결실이 발생할 수 있다. 또한, 시토신 염기 에디터는 때때로 예상되는 C에서 T 편집보다 C에서 A 또는 C에서 G 편집을 유발할 수 있다. Cas9 닉카아제와 래트 APOBEC1 시토신 데아미나제 도메인 사이의 링커 길이를 16개 아미노산에서 32개 아미노산으로, Cas9 닉카아제와 우라실 글리코실라제 억제제 사이의 링커를 4개 아미노산에서 9개 아미노산으로 추가하고 두 번째 우라실 글리코실라제 억제제를 사용하여 또 다른 9개 아미노산 링커를 사용하여 새로운 시토신 염기 에디터의 C-말단에 추가하여 "BE4"라고 하는 시토신 염기 에디터를 개선하였다(Komor AC, Zhao KT, Packer MS, et al. Improved base excision repair inhibition and bacteriophage Mu Gam protein yields C:G-to-T:A base editors with higher efficiency and product purity. Sci Adv, 2017, 3: eaao4774. 전체 내용이 본원에 참고로 포함됨).

[0139] 에쉐리키아 콜라이(Escherichia coli) 아데닌 tTNA 데아미나아제 TadA(ecTadA)를 dCas9에 융합하고 편집 활성을 위한 선별과 함께 ecTadA 도메인의 돌연변이유발을 통해 A106V 및 D108N 돌연변이가 ABE7.10이라고 하는 DNA에서 아데닌을 구아닌으로 편집할 수 있는 염기 에디터를 생성함을 보여주었다(Caudelli NM, Komor AC, Rees HA, et al. Programmable base editing of A뷫 to G뷖 in genomic DNA without DNA cleavage. Nature, 2017, 551: 464-71, 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함됨). Koblanet 연구자들은 핵 국소화 신호 및 코돈 최적화의 변형을 통해 ABE7.10의 효율성을 개선하여, ABEmax라고 불리는 버전을 생성하였으며, 유사한 접근법으로 시토신 염기 에디터 BE4.의 효율을 개선하였다.10 Huang 연구자들은 대체 PAM을 사용하고 편집 창을 확장하기 위해 아데닌 및 시토신 염기 에디터의 추가 개발을 수행하여 표적화 범위를 증가시켰다(Improving cytidine and adenine base editors by expression optimization and ancestral reconstruction. Nat Biotechnol, 2018, 36: 843-6, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0140] 동일한 gRNA를 사용하는 Cas9, 시토신 염기 에디터, 및 아데닌 염기 에디터의 비교가 별개의 오프 타겟 프로파일을 보여주긴 했지만 염기 에디터에 대해 동일한 것이 적용되는 것으로 입증되었다.12-14

[0141] 다양한 연구에서 (Cas9-gRNA 복합체에 의한 DNA의 관여를 필요로 하지 않으면서) 따로 작용하는 데아미나아제 도메인에 의해서 유발된 gRNA 비의존적 오프 타겟 염기 편집에 대한 우려가 제기되었다. 추가 연구에서 염기 에디터의 gRNA 비의존적 오프 타겟 효과는 DNA에만 국한되지 않는 것으로 나타났다. 시토신 염기 에디터 또는 아데닌 염기 에디터로 처리된 세포의 RNA 시퀀싱으로 RNA의 트랜스크립톰 전체 오프 타겟 편집을 밝혔고, 아데닌 염기 에디터의 데아미나아제 도메인에 아미노산 치환(예를 들어, R106W)의 도입은 온 타겟 DNA 염기 편집 효율을 실질적으로 감소시키지 않으면서RNA의 오프 타겟 편집을 감소시켰다(Zuo E, Sun Y, Wei W, et al. Cytosine base editor generates substantial off-target single-nucleotide variants in mouse embryos. Science, 2019, 364: 289-92; Jin S, Zong Y, Gao Q, et al. Cytosine, but not adenine, base editors induce genome-wide off-target mutations in rice. Science, 2019, 364: 292-5; Grünewald J, Zhou R, Garcia SP, et al. Transcriptome-wide off-target RNA editing induced by CRISPR-guided DNA base editors. Nature, 2019, 569: 433-7; Grünewald J, Zhou R, Iyer S, et al. CRISPR DNA base editors with reduced RNA off-target and self-editing activities. Nat Biotechnol, 2019, 37: 1041-8; Zhou C, Sun Y, Yan R, et al. Off-target RNA mutation induced by DNA base editing and its elimination by mutagenesis. Nature, 2019, 571: 275-8; Rees HA, Wilson C, Doman JL, et al. Analysis and minimization of cellular RNA editing by DNA adenine base editors. Sci Adv, 2019, 5: eaax5717, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0142] 표준 Cas9 게놈 편집을 이용한 정밀 편집을 통한 질환 유발 돌연변이의 교정에는 주로 HDR이 필요하였다. HDR은 유사 분열의 S 또는 G2 단계의 세포에 국한되기 때문에 비-유사 분열 세포의 정밀 편집이 어렵다. 그러나 염기 에디터는 HDR에 의존하지 않는다. 마우스에서 유사분열 후 달팽이관 세포의 편집은 시토신 염기 에디터 BE3으로 가능하다. 양이온성 리포솜을 통해 사전 조립된 리보핵단백질 형태의 BE3 및 gRNA를 주입함으로써, 베타-카테닌의 세린-33이 페닐알라닌으로 편집되어(TCT 코돈이 TTT로 편집됨) 지지 세포가 유모 세포로 전환분화를 가능하게 하였다. 달팽이관 조직의 염기 편집을 시퀀싱을 통해 확인하였으며, 달팽이관 부위에 따라 0.7 내지 3.0%의 편집율을 보였다. 대조적으로, HDR을 통한 표준 Cas9 편집은 달팽이관 세포에서 무시할 만한 효능의 징후를 보여주었다. AAV(아데노 관련 바이러스) 벡터를 통해 간으로 전달된 SaBE3의 변이체는 Pah 유전자의 병원성 T에서 C로의 돌연변이를 29%의 높은 편집율로 직접 교정함으로써 성체 마우스에서 페닐케톤뇨증 질환을 치료하는 것으로 보고되었다. 아데닌 염기 편집은 또한 마우스에서 돌연변이를 생성하는 것으로 입증되었다(Yeh WH, Chiang H, Rees HA, et al. In vivo base editing of post-mitotic sensory cells. Nat Commun, 2018, 9: 2184; Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H, et al. Treatment of a metabolic liver disease by in vivo genome

base editing in adult mice. Nat Med, 2018, 24: 1519-25; Ryu SM, Koo T, Kim K, et al. Adenine base editing in mouse embryos and an adult mouse model of Duchenne muscular dystrophy. Nat Biotechnol, 2018, 36: 536-9; Song CQ, Jiang T, Richter M, et al. Adenine base editing in an adult mouse model of tyrosinaemia. Nat Biomed Eng, 2020, 4: 125-30; Pisciotta L, Favari E, Magnolo L, et al. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. Circ Cardiovasc Genet, 2012, 5: 42-50, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0143] 본원에서는 표적 뉴클레오티드 서열 내에서 핵염기(예를 들어, A, T, C, G 또는 U)로 변형 또는 전환할 수 있는 핵염기 에디터 단백질, 복합체, 또는 화합물을 포함하는 핵염기 에디터 시스템의 조성물이 제공된다.

[0144] 핵염기 에디터 또는 염기 에디터(BE)는 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA) 내의 염기(예를 들어, A, T, C, G, 또는 U)에 변형을 만들 수 있는 폴리펩티드를 포함하는 작용제를 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 핵산 내의 염기를 탈아미노화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 DNA 분자 내의 염기를 탈아미노화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 DNA에서 아데닌(A)을 탈아미노화할 수 있다.

[0145] 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 아데노신 데아미나아제에 융합된 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 Cas9 단백질 및 아데노신 데아미나아제를 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 아데노신 데아미나아제에 융합된 Cas9 닉카아제(nCas9)이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 아데노신 데아미나아제에 융합된 뉴클레아제 불활성 Cas9(dCas9)이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 시티딘 데아미나아제에 융합된 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 Cas9 단백질 및 시티딘 데아미나아제를 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 시티딘 데아미나아제에 융합된 Cas9 닉카아제(nCas9)이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 시티딘 데아미나아제에 융합된 뉴클레아제 불활성 Cas9(dCas9)이다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 염기 절제 복구의 억제제, 예를 들어 UGI 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 데아미나아제에 융합된 Cas9 닉카아제 및 UGI 또는 dISN 도메인과 같은 염기 절제 복구의 억제제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질의 dCas9 도메인은 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D10A 및 H840A 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, UGI는 하기 아미노산 서열을 포함한다:

[0146] >sp|P14739|UNGI_BPPB2 우라실-DNA 글리코실라제 억제제

[0147] MTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLT S D APE YKPW ALVIQDS NGENKIKML (서열 번호 16)

[0148] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 염기 에디터 시스템은 염기 에디터 융합 단백질을 포함한다. 예를 들어, 염기 에디터 융합 단백질은 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질 및 데아미나아제, 예를 들어 아데노신 데아미나아제를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 융합 단백질은 염기 에디터이다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 Cas9 도메인, Cpf1 도메인, CasX 도메인, CasY 도메인, Cas12b 도메인, C2c2 도메인, C2c3 도메인, 또는 Argonaute 도메인이다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 Cas9 도메인이다. Cas9 도메인은 본원에 제공된 임의의 Cas9 도메인 또는 Cas9 단백질(예를 들어, 임의의 종으로부터의 뉴클레아제 불활성 Cas9 또는 Cas9 닉카아제, 또는 Cas9 변이체)일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 Cas9 도메인 또는 Cas9 단백질은 본원에 제공된 임의의 데아미나아제와 융합될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 데아미나아제, 예를 들어, 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 예를 들어 링커를 통해 연결된 Cas9 도메인을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 데아미나아제, 예를 들어, 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 예를 들어 링커를 통해 연결된 Cas9 도메인을 포함하는 융합 단백질을 포함한다 일부 실시 양태에서, 링커는 펩티드 링커이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 데아미나아제 도메인과 Cas9 도메인 사이에 존재한다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 본원에 제공된 임의의 펩티드 링커를 통해 융합된다. 예를 들어, 아데노신 데아미나아제 및 Cas9 도메인은 1 내지 200개의 아미노산을 포함하는 링커를 통해 융합될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 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, or 150 내지 200개의 아미노산 길이를 포함하는 링커를 통해 융합된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 4, 16, 32 또는 104개의 아미노산 길이를 포함하는 링커를 통해 융합된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 SGSETPGTSESATPES (서열 번호 17), SGGS (서열 번호 18), SGGSSGSETPGTSESATPESSGGS (서열 번호 19), SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS (서열 번호 20), 또는 GGSGGSPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTE PSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGGSGGS (서열 번호 21)의 아미노산 서열을 포함하는 링커를 통해 융합된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 XTEN 링커로도 지칭될 수 있는 아미노산 서열 SGSETPGTSESATPES (서열 번호 17)를 포함하는 링커를 통해 융합된다. 일부 실시 양태에서, 링커는 24개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 SGGSSGGSSGSETPGTSESATPES (서열 번호 23)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 40개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGS (서열 번호 24)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 64개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS (서열 번호 25)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 92개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 PGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATS (서열 번호 26)를 포함한다.

[0149] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 염기 에디터 시스템은 염기 복구 억제제를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 염기 에디터를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 시티딘 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인, 예를 들어 Cas9 도메인을 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인, 예를 들어, Cas9 도메인을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 또는 융합 단백질은 염기 복구의 억제제(IBR)를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, IBR은 이노신 염기 복구의 억제제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, IBR은 이노신 염기 절제 복구의 억제제이다. 일부 실시 양태에서, 이노신 염기 절제 복구의 억제제는 촉매적으로 불활성인 이노신 특이적 뉴클레아제(dISN)이다. 일부 실시 양태에서, dISN은 (예를 들어, 입체 장애에 의해) 이노신 제거 효소가 DNA로부터 이노신 잔기를 절제하는 것을 억제할 수 있다. 예를 들어, 촉매적으로 죽은 이노신 글리코실라제(예를 들어, 알킬 아데닌 글리코실라제[AAG])는 이노신에 결합하지만 무염기 부위를 생성하거나 이노신을 제거하지 않아 잠재적인 DNA 손상/복구 메커니즘으로부터 새로 형성된 이노신 모이어티를 입체적으로 차단한다. 따라서, 본 개시 내용은 dISN에 추가로 융합된 아데노신 데아미나아제 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 고려한다. 본 개시 내용은 임의의 Cas9 도메인, 예를 들어 Cas9 닉카아제(nCas9) 도메인, 촉매적으로 불활성인 Cas9(dCas9) 도메인, 고충실도 Cas9 도메인, 또는 PAM 배타성이 감소된 Cas9 도메인을 포함하는 융합 단백질을 고려한다. dISN의 사용은 A에서 I로의 변화를 촉매할 수 있는 아데노신 데아미나아제의 편집 효율을 증가시킬 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, dISN 도메인을 포함하는 융합 단백질은 A 잔기를 탈아미노화하는 데 더 효율적일 수 있다.

[0150] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 염기 에디터는 하나 이상의 핵 표적화 서열, 예를 들어 핵 국소화 서열(NLS)을 추가로 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 다중 NLS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 융합 단백질의 N-말단 및 C-말단에 NLS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, NLS는 NLS를 포함하는 단백질의 세포 핵 내로의 도입을 촉진하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, NLS는 융합 단백질의 N-말단에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 융합 단백질의 C-말단에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 예를 들어 Cas9의 N-말단에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질의 C-말단에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 아데노신 데아미나아제의 N-말단에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 아데노신 데아미나아제의 C-말단에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 하나 이상의 링커를 통해 융합 단백질에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 링커 없이 융합 단백질에 융합된다. 일부 실시 양태에서, NLS는 본원에서 제공되거나 참조된 NLS 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, NLS는 아미노산 서열 PKKKRKV (서열 번호 27) 또는 MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC (서열 번호 28)를 포함한다. 추가적인 핵 국소화 서열은 당업계에 공지되어

있으며 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, NLS 서열은 Plank et al, PCT/EP2000/011690에 기술되어 있으며, 그 내용은 예시적인 핵 국소화 서열의 개시 내용에 대해 본원에 참고로 포함된다.

[0151] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 융합 단백질은 링커를 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 링커는 하나 이상의 도메인 또는 단백질(예를 들어, 아데노신 데아미나아제, napDNAbp, NLS, 및/또는 IBR) 사이에 존재한다. 일부 실시 양태에서, 상기 일반 아키텍처에서 사용된 "-"는 선택적 링커의 존재를 나타낸다.

[0152] 본 개시 내용의 일부 측면은 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질 및 적어도 2개의 아데노신 데아미나아제 도메인을 포함하는 염기 에디터 또는 융합 단백질을 제공한다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 아데노신 데아미나아제의 이량체화(예를 들어, 시스 또는 트랜스로)는 핵산 염기를 변형하는, 예를 들어 아데닌을 탈아미노화하는 융합 단백질의 능력(예를 들어, 효율)을 개선할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 임의의 융합 단백질은 2, 3, 4 또는 5개의 아데노신 데아미나아제 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 융합 단백질은 2개의 아데노신 데아미나아제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 융합 단백질은 2개의 아데노신 데아미나아제만을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 동일하다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 상이하다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제이고, 제2 아데노신은 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제이지만, 제1 아데노신 데아미나아제와 동일하지 않다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 넘버링된 바와 같이 본원에 제공된 돌연변이 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제2 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 넘버링된 바와 같이 본원에 제공된 돌연변이 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 넘버링된 바와 같이 본원에 제공된 돌연변이 중 어느 하나를 포함하고, 제2 아데노신 데아미나아제는 야생형 아데노신 데아미나아제 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제2 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 넘버링된 바와 같이 본원에 제공된 돌연변이 중 어느 하나를 포함하고, 제1 아데노신 데아미나아제는 야생형 아데노신 데아미나아제 서열을 포함한다. 하나의 예로서, 융합 단백질은 둘 다 ecTadA(서열 번호 1)로부터의 A106V, D108N, D147Y, 및 E155V 돌연변이를 포함하는 제1 아데노신 데아미나아제 및 제2 아데노신 데아미나아제를 포함할 수 있다. 다른 예로서, 융합 단백질은 ecTadA(서열 번호 1)로부터의 A106V, D108N, D147Y, 및 E155V 돌연변이를 포함하는 제1 아데노신 데아미나아제 도메인, 및 ecTadA(서열 번호 1)로부터의 L84F, A106V, D108N, H123Y, D147Y, E155V, 및 I156F 돌연변이를 포함하는 제2 아데노신 데아미나아제를 포함할 수 있다.

[0153] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 다음 아미노산 서열을 포함한다:

MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRAWDEREVPVGAVLVHNNRVIGEGWNRPIGRHDPT
AHAEIMALRQGGLVMQNYRLIDATLYVTLEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGARDAKT
GAAGSLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLSDFFRMRRQEIKAQKKAQSSTD

[0154] (서열 번호 1)

[0155] 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 2개의 아데노신 데아미나아제(예를 들어, 제1 아데노신 데아미나아제 및 제2 아데노신 데아미나아제)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 융합 단백질에서 제2 아데노신 데아미나아제의 N-말단이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 융합 단백질에서 제2 아데노신 데아미나아제의 C-말단이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제 및 제2 데아미나아제는 직접적으로 또는 링커를 통해 융합된다. 일부 실시 양태에서, 링커는 본원에 제공된 임의의 링커, 예를 들어 "링커" 섹션에 기재된 임의의 링커이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 제2 아데노신 데아미나아제와 동일하다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제 및 제2 아데노신 데아미나아제는 본원에 기재된 임의의 아데노신 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제 및 제2 아데노신 데아미나아제는 상이하다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, 제2 아데노신 데아미나아제는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제이지만 제1 아데노신 데아미나아제와 동일하지 않다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 아데노신 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제2 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제에 대해 적어도 60%, 적

어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제2 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함한다.

[0156] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 융합 단백질은 링커를 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 링커는 하나 이상의 도메인 또는 단백질(예를 들어, 제1 아데노신 데아미나아제, 제2 아데노신 데아미나아제, 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 및/또는 NLS) 사이에 존재한다.

[0157] 본 개시 내용의 융합 단백질은 하나 이상의 추가 특징을 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 세포질 국소화 서열, 핵 유출 서열과 같은 유출 서열, 또는 다른 국소화 서열, 뿐만 아니라 융합 단백질의 가용화, 정제 또는 검출에 유용한 서열 태그를 포함할 수 있다. 본원에서 제공되는 적합한 단백질 태그에는 비오틴 카르복실라제 운반 단백질(BCCP) 태그, myc-태그, 칼모듈린-태그, FLAG-태그, 헤마글루티닌(HA)-태그, 폴리히스티딘 태그(히스티딘 태그 또는 His-태그라고도 함), 말토스 결합 단백질(MBP)-태그, nus-태그, 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST)-태그, 녹색 형광 단백질(GFP)-태그, 티오레독신-태그, S-태그, Softag(예를 들어, Softag 1, Softag 3), strep-태그, 비오틴 리가제 태그, FlAsH 태그, V5 태그 및 SBP-태그가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 추가의 적합한 서열은 당업자에게 명백할 것이다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 하나 이상의 His 태그를 포함한다.

[0158] 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질의 서열은 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나이다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 2188, 2140, 40, 2146, 2152, 2156, 및 2160의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 2188, 2140, 40, 2146, 2152, 2156, 및 2160의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질의 서열은 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 및 2188의 아미노산 서열 중 어느 하나이다

[0159] 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 및 2190의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 및 2190의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 및 2189의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 2190, 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열

에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 2190, 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 융합 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 및 2189의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 서열 번호 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 서열 번호 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 추가로 포함한다.

[0160] 일부 실시 양태에서, 핵염기 에디터 ABE8.8은 하기 제공된 바와 같은 서열을 포함하는 융합 단백질을 포함한다:

MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNNRVIGEGWNRAIGLHDPT
AHAEIMALRQGGLVMQNYRLIDATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKT
GAAGSLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRRVFNAQKKAQSSTD
SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVP
SKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF
SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLV
DSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPI
NASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLA
EDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPL
SASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYK
FIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFL
KDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSF
IERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAI
VDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDF
LDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLS
RKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLH
EHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSR
ERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSD
YDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAK
LITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEND
KLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKL
ESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPL
IETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLI
ARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK
NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYV
NFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVL
SAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIH
QSITGLYETRIDLSQLGGD (서열 번호 3)

[0161]

[0162] 일부 실시 양태에서, 핵염기 에디터는 하기 제공된 바와 같은 폴리뉴클레오티드(본원에서 MA002로도 참조됨) 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 포함한다:

[0163]

ATGAGCGAGGTCGAGTTCTCTCACGAATATTGGATGAGACACGCTCTCACCCTGG
CTAAGAGAGCCAGGGACGAAAGAGAGGTGCCAGTTGGCGCTGTCCTGGTGTTGA
ACAATCGCGTCATCGGAGAAGGATGGAATCGCGCCATTGGCCTGCACGATCCAA
CCGCACATGCCGAAATTATGGCTCTGCGGCAAGGCGGCCTCGTGATGCAAAATT
ACAGACTGATCGATGCTACCCTCTACGTCACCTTCGAGCCCTGTGTCATGTGTGC
TGGGGCAATGATTCACTCCCGGATTGGCCGCGTGGTGTTTGGAGTGCGGAATGCC
AAGACTGGCGCCGCTGGATCTCTGATGGACGTCCTGCACcatCCTGGGATGAACCA
CCGGGTCGAGATCACAGAGGGAATTCTGGCTGACGAGTGCGCTGCCCTGCTGTG
CaggTTCTTTAGAATGCCtAGAaggGTGTTCAACGCCCAGAAAAAAGCTCAGAGCAG
CACCGATTCCGGCGGAAGCAGCGGAGGATCTTCTGGAAGCGAAACCCCAGGCAC
CAGCGAGTCTGCCACACCAGAATCATCTGGCGGTAGCTCCGGCGGCAGCGACAA
GAAGTATTCTATCGGACTGGCCATCGGCACCAACTCTGTTGGATGGGCCGTGATC
ACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC
AGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCACTGCTGTTCGACTCTGGCGAA
ACAGCCGAGGCCACCAGACTGAAGAGAACAGCCCGCAGACGGTACACCAGAAG
AAAGAACCGGATCTGCTACCTCCAAGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGT
GGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGACAA
GAAGCACGAGAGACACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCA
CGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGA
CAAGGCCGACCTGAGACTGATCTATCTGGCCCTGGCTCACATGATCAAGTTCCGG
GGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAATCCTGACAACAGCGACGTGGACAAG
CTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATCA
ACGCCAGCGGAGTGGATGCCAAGGCCATCCTGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCA
GACGGCTGGAAAATCTGATCGCCCAGCTGCCTGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGT
TCGGCAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACACCTAACTTCAAGAGCAACTT
CGACCTGGCCGAGGACGCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGA
CCTGGACAATCTGCTGGCCCAGATCGGCGATCAGTACGCCGACTTGTTTCTGGCC
GCCAAGAATCTGAGCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGAGAGTGAACACC
GAGATCACCAAGGCACCTCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAGCAC

CACCAGGATCTGACCCTGCTGAAGGCCCTCGTTAGACAGCAGCTGCCAGAGAAG
TACAAAGAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATTGAT
GGCGGAGCCAGCCAAGAGGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTCGAGAAG
ATGGACGGCACCGAGGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGAGA
AAGCAGAGAACCTTCGACAACGGCAGCATCCCTCACCAGATCCACCTGGGAGAA
CTGCACGCCATTCTGCGGAGACAAGAGGACTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACC
GGGAAAAGATCGAGAAAATCCTGACCTTCAGGATCCCCTACTACGTGGGACCAC
TGGCCAGAGGCAATAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACC
ATCACTCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCTCAGTCC
TTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGATAAGAACCTGCCTAACGAGAAGGTGCTG
CCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAA
GTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGCCCGCCTTTCTGAGCGGCGAGCAG
AAAAAGGCCATCGTGGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTGAAG
CAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGTGCTTCGACAGCGTCGAGATC
TCCGGCGTGGAAGATCGGTTCAATGCCAGCCTGGGCACATACCACGATCTGCTG
AAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAGAACGAGGACATCCTT
GAGGACATCGTGCTGACACTGACCCTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAA
CGGCTGAAAACATACGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATGAAGCAACTGAAG
CGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCAGACTGTCTCGGAAGCTGATCAACGGCATC
CGGGATAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTTCTGAAGTCCGACGGCTTC
GCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATTCACGACGACAGCCTCACCTTCAAAGAG
GATATCCAGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATTCTCTGCATGAGCACATT
GCCAACCTGGCCGGCTCTCCCGCCATTAAGAAAGGCATCCTGCAGACAGTGAAG
GTGGTGGACGAGCTTGTGAAAGTGATGGGCAGACACAAGCCCGAGAACATCGTG
ATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCCG
CGAGAGAATGAAGCGGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCC
TGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGT
ACTACCTGCAGAATGGACGGGATATGTACGTGGACCAAGAGCTGGACATCAACA
GACTGTCCGACTACGATGTGGACCATATCGTGCCCCAGTCTTTTCTGAAGGACGA
CTCCATCGACAACAAGGTCCTGACCAGATCCGACAAGAATCGGGGCAAGAGCGA
CAACGTGCCCTCCGAAGAGGTGGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGACAGCT
GCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGCGGAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGA
AAGAGGCGGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGT
[0164] GGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCACAGATTCTGGACTCTCGGATGAA

CACTAAGTACGACGAGAACGACAAACTGATCCGCGAAGTGAAAGTCATCACCCT
GAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATTTCCAGTTCTACAAAGTGCGC
GAGATCAACAACTACCATCACGCCCACGACGCCTACCTGAATGCCGTTGTTGGA
ACAGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGAGTTCGTGTACGGCGAC
TACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAAGAGATTGGC
AAGGCAACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTTTTCAAGACAG
AGATCACCCTCGCCAACGGCGAGATCAGAAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACG
GCGAAACCGGCGAGATTGTGTGGGATAAGGGCAGAGACTTTGCCACAGTGCGGA
AAGTGCTGAGCATGCCCCAAGTGAATATCGTGAAGAAAACCGAGGTGCAGACAG
GCGGCTTCAGCAAAGAGTCTATCCTGCCTAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATCG
CCAGAAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGATTCTCCTACCG
TGGCCTATAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAAAC
TCAAGAGCGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATCATGGAAAGAAGCAGCTTCG
AGAAGAATCCGATCGATTTCCTCGAGGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGG
ACCTGATCATCAAGCTCCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAAAACGGCCGGA
AGAGAATGCTGGCCTCTGCTGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGC
CTAGCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGAGAAGCTGAAGG
GCAGCCCCGAGGACAATGAGCAAAAGCAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACT
ACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTTAGCAAGAGAGTGATTCTGG
CCGACGCCAATCTGGACAAAGTGCTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGC
CTATCAGAGAGCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAACCTGGG
AGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACC
TCCACCAAAGAGGTGCTGGACGCCACTCTGATCCACCAGTCTATCACCGGCCTGT
ACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAACTCGGAGGCGACGAAGGCGCCGATAAGA
GAACCGCCGATGGCTCTGAGTTCGAGAGCCCCAAGAAAAAGCGCAAAGTG

(서열 번호 4)

[0165]

[0166] 한 측면에서, 본원에서 제공된 핵염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 염기 에디터 융합 단백질에 결합하고 이와 복합체를 형성한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 염기 에디터 융합 단백질이 표적 서열에서 변형을 수행하도록 지시한다. 가이드 폴리뉴클레오티드는 단일 핵산 서열 또는 2개의 별개의 핵산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 단일 가이드, 예를 들어, 단일 가이드 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 단일 가이드 RNA는 표적 서열과 혼성화할 수 있는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 단일 가이드 RNA는 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 예를 들어, 염기 에디터 융합 단백질의 Cas9 단백질에 결합하는 tracrRNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 단일 가이드 RNA는 줄기 루프 구조, tracrRNA 서열, crRNA 서열, 동향(direct) 반복부 및/또는 안티-반복부를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 단일 가이드 RNA는 화학적 변형을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 "가이드 폴리뉴클레오티드" 섹션에 기재된 바와 같이, 본원에 제공된 가이드 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나이다.

[0167] *데아미나아제 도메인*

[0168] 폴리뉴클레오티드의 표적 뉴클레오티드 서열을 편집, 변형 또는 변경하기 위한 염기 에디터 시스템이 본원에 개시된다.

[0169] 본원에서 제공되는 염기 에디터 시스템은 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질 및 데아미나아제를 포함할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 데아미나아제는 분자로부터 아민 기의 제거, 또는 예를 들어 가수분해를 통한 탈아미노화를 촉매하는 효소를 지칭할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 시티딘 데아미나아제이며, 시티딘(C)에서 우리딘(U)으로, 데옥시시티딘(dC)에서 데옥시우리딘(dU)으로, 또는 5-메틸-시티딘에서 티미딘(T, 5-메틸-U) 각각으로 탈아미노화를 촉매한다. 후속 DNA 복구 메커니즘은 문헌[Komor et al, Nature,

Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage, 533, 420-424 (2016), 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함됨]에 기술된 바와 같이 dU가 T로 대체되도록 보장한다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 시토신 데아미나아제이며, 시토신에서 우라실(예를 들어, RNA에서) 또는 티민(예를 들어, DNA에서)으로의 전환을 촉매하고 촉진한다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 아데노신 데아미나아제이며, 아데닌의 구아닌으로의 전환을 촉매하고 촉진한다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 인간, 침팬지, 고릴라, 원숭이, 소, 개, 래트, 또는 마우스와 같은 유기체로부터의 자연 발생 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 유기체로부터의 자연 발생 데아미나아제의 변이체이고, 변이체는 자연에서 발생하지 않는다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 데아미나아제 또는 데아미나아제 도메인은 유기체로부터의 자연 발생 데아미나아제에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75% 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일하다.

[0170] 시티딘 데아미나아제(또는 시토신 데아미나아제)는 화학 반응 "시토신 + H2O -> 우라실 + NH3" 또는 "5-메틸-시토신 + H2O -> 티민 + NH3"을 촉매하는 효소를 포함한다. 유전자의 맥락에서, 이러한 뉴클레오티드 변화, 또는 돌연변이는 차례로 단백질의 아미노산 변화로 이어질 수 있으며, 이는 단백질의 기능, 예를 들어 기능 상실 또는 기능 획득에 영향을 미칠 수 있다. 후속 DNA 복구 메커니즘은 문헌[Komor et al. Nature, Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage, 533, 420-424 (2016), 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같이 DNA의 우라실 염기가 T로 대체되도록 보장한다.

[0171] 시토신 데아미나아제의 하나의 예시적인 적합한 부류는 제어되고 유익한 방식으로 돌연변이유발을 개시하는 역할을 하는 11개의 단백질을 포함하는 시토신 데아미나아제의 아포지단백질 B mRNA 편집 복합체(APOBEC) 패밀리이다. 아포지단백질 B 편집 복합체 3(APOBEC3) 효소는 역전사된 바이러스 ssDNA에서 시토신의 탈아미노화를 통해 특정 HIV-1 균주에 대해 인간 세포를 보호한다. 이들 시토신 데아미나아제는 모두 촉매 활성을 위해 Zn-배위 모티프(His-X-Glu-X23_26-Pro-Cys-X2_4-Cys(서열 번호 29)) 및 결합된 물 분자를 필요로 한다. 글루탐산 잔기는 탈아미노화 반응에서 친핵성 공격을 위해 물 분자를 수산화아연으로 활성화시키는 역할을 한다. 각 패밀리 구성원은 hAID의 경우 WRC(W는 A 또는 T, R은 A 또는 G임) 또는 hAPOBEC3F의 경우 TTC와 같이 고유한 특정 "핫스팟"에서 우선적으로 탈아미노화한다. APOBEC3G의 촉매 도메인의 최근 결정 구조는 6개의 α-나선이 측면에 있는 5가닥 β-시트 코어를 포함하는 2차 구조를 밝혀냈으며, 이는 전체 패밀리에 걸쳐 보존되는 것으로 여겨진다. 활성 중심 루프는 ssDNA 결합과 "핫스팟" 식별을 모두 담당하는 것으로 나타났다. 이러한 효소의 과발현은 게놈 불안정성 및 암과 관련이 있어 서열 특이적 표적화의 중요성을 강조한다. 또 다른 적합한 시토신 데아미나아제는 활성화 유도 시티딘 데아미나아제(AID)이며, 이는 전사 의존적, 가닥 편향 방식으로 ssDNA의 시토신을 우라실로 전환함으로써 항체의 성숙을 담당한다.

[0172] 아데노신 데아미나아제(또는 아데닌 데아미나아제)는 각각 이노신 또는 데옥시이노신으로의 아데노신 또는 데옥시 아데노신의 가수분해적 탈아미노화를 촉매하는 효소를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 데옥시리보핵산(DNA)에서 아데닌 또는 아데노신의 가수분해적 탈아미노화를 촉매한다. 본원에서 제공되는 아데노신 데아미나아제(예를 들어, 조작된 아데노신 데아미나아제, 진화된 아데노신 데아미나아제)는 박테리아와 같은 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제 또는 데아미나아제 도메인은 유기체로부터의 자연 발생 데아미나아제의 변이체이다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제 또는 데아미나아제 도메인은 자연에서 발생하지 않는다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 데아미나아제 또는 데아미나아제 도메인은 자연 발생 데아미나아제에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75% 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일하다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 박테리아, 예컨대 이. 콜라이, 에스. 아우레우스(S. aureus), 에스. 타이피(S. typhi), 에스. 푸트레파시엔스(S. putrefaciens), 에이치. 인플루엔자(H. influenza), 또는 씨. 크레센투스(C. crescentus)로부터 유래된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 TadA 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, TadA 데아미나아제는 이. 콜라이 TadA 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, TadA 데아미나아제는 절두된(trundcated) 이. 콜라이 TadA 데아미나아제이다. 예를 들어, 절두된 ecTadA는 전장 ecTadA에 비해 하나 이상의 N-말단 아미노산이 누락될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 절두된 ecTadA는 전장 ecTadA에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 6, 17, 18, 19 또는 20개의 N-말단 아미노산 잔기가 누락될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 절두된 ecTadA는 전장 ecTadA에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 6, 17, 18, 19 또는 20개의 C-말단 아미노산 잔기가 누락될 수 있다. 일부 실시 양태에서, ecTadA 데아미나아제는 N-말단 메티오닌을 포함하지 않는다.

[0173] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본원에서 제공되는 아데노신 데아미나아제는 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, 본원에서 제공되는 임의의 돌연변이)를 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 본 개시 내용은 특정 퍼센트 동일성을 가진 임의의 데아미나아제 도메인 및 본원에 기재된 이들의 임의의 돌연변이 또는 조합을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제와 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 21, 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 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제와 비교하여 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 110, 적어도 120, 적어도 130, 적어도 140, 적어도 150, 적어도 160, 또는 적어도 170개의 동일한 연속 아미노산 잔기를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 D108X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 D108G, D108N, D108V, D108A, 또는 D108Y 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 그러나, 본원에 제공된 바와 같이 돌연변이될 수 있는 상동 아미노산 잔기를 확인하기 위해 추가의 데아미나아제가 유사하게 정렬될 수 있음을 이해해야 한다.

[0175] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 A106X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 A106V 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0176] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 E155X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X의 존재는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 E155D, E155G, 또는 E155V 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0177] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 D147X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X의 존재는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 D147Y 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0178] 본원에 제공된 임의의 돌연변이(예를 들어, 서열 번호 1의 ecTadA 아미노산 서열을 기반으로 함)는 에스. 아우레우스 TadA(saTadA) 또는 다른 아데노신 데아미나아제(예를 들어, 세균성 아데노신 데아미나아제)와 같은 다른 아데노신 데아미나아제 내로 도입될 수 있음을 이해해야 한다. ecTadA에서 돌연변이된 잔기와 어떻게 상동성을 갖는지는 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, ecTadA에서 확인된 임의의 돌연변이는 상동 아미노산 잔기를 갖는 다른 아데노신 데아미나아제에서 만들어질 수 있다. 또한 본원에 제공된 임의의 돌연변이가 ecTadA 또는 다른 아데노신 데아미나아제에서 개별적으로 또는 임의의 조합으로 만들어질 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 D108N, A106V, E155V, 및/또는 D147Y 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 하기 돌연변이 군(돌연변이 군은 ";"로 구분됨), 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다: D108N 및 A106V; D108N 및 E155V; D108N 및 D147Y; A106V 및 E155V; A106V 및 D147Y; E155V 및 D147Y; D108N, A106V, 및 E55V; D108N, A106V, 및 D147Y; D108N, E55V, 및 D147Y; A106V, E55V, 및 D147Y; 및 D108N, A106V, E55V, 및 D147Y. 그러나, 본원에 제공된 상응하는 돌연변이의 임의의 조합이 아데노신 데아미나아제(예: ecTadA)에서 만들어질 수 있음을 이해해야 한다.

[0179] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, T17X, L18X, W23X, L34X, W45X, R51X, A56X, E59X, E85X, M94X, I95X, V102X, F104X, A106X, R107X, D108X, K110X, M118X, N127X, A138X, F149X, M151X, R153X, Q154X, I156X, 및/또는 K157X 돌연변이 중 하나 이상은 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나

이상의 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X의 존재는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, T17S, L18E, W23L, L34S, W45L, R51H, A56E, 또는 A56S, E59G, E85K, 또는 E85G, M94L, 1951, V102A, F104L, A106V, R107C, 또는 R107H, 또는 R107P, D108G, 또는 D108N, 또는 D108V, 또는 D108A, 또는 D108Y, K1101, M118K, N127S, A138V, F149Y, M151V, R153C, Q154L, I156D, 및/또는 K157R 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 상응하는 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 상응하는 표 23에 나타낸 임의의 구축물에서의 돌연변이 또는 돌연변이들, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, D108X, 및/또는 N127X 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, D108N, 및/또는 N127S 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0180] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, R26X, M61X, L68X, M70X, A106X, D108X, A109X, N127X, D147X, R152X, Q154X, E155X, K161X, Q163X, 및/또는 T166X 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, R26W, M61I, L68Q, M70V, A106T, D108N, A109T, N127S, D147Y, R152C, Q154H 또는 Q154R, E155G 또는 E155V 또는 E155D, K161Q, Q163H, 및/또는 T166P 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0181] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, D108X, N127X, D147X, R152X, 및 Q154X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 H8X, M61X, M70X, D108X, N127X, Q154X, E155X, 및 Q163X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, D108X, N127X, E155X, 및 T166X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 H8X, A106X, D108X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, R126X, L68X, D108X, N127X, D147X, 및 E155X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, D108X, A109X, N127X, 및 E155X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다.

[0182] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, D108N, N127S, D147Y, R152C, 및 Q154H로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, M61I, M70V, D108N, N127S, Q154R, E155G 및 Q163H로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, D108N, N127S, E155V, 및 T166P로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서

H8Y, A106T, D108N, N127S, E155D, 및 K161Q로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, R126W, L68Q, D108N, N127S, D147Y, 및 E155V로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, D108N, A109T, N127S, 및 E155G로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다.

[0183] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 D108N, D108G, 또는 D108V 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 A106V 및 D108N 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서에 R107C 및 D108N 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, D108N, N127S, D147Y, 및 Q154H 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, R24W, D108N, N127S, D147Y, 및 E155V 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 D108N, D147Y, 및 E155V 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, D108N, 및 S127S 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 A106V, D108N, D147Y 및 E155V 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0184] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 S2X, H8X, I49X, L84X, H123X, N127X, I156X 및/또는 K160X 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X의 존재는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 S2A, H8Y, I49F, L84F, H123Y, N127S, I156F 및/또는 K160S 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 하나 이상의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 상응하는 클론 중 어느 하나의 돌연변이 또는 돌연변이들, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다.

[0185] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 L84X 돌연변이 아데노신 데아미나아제를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 L84F 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0186] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 H123X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H123Y 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0187] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 I157X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 I157F 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0188] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 L84X, A106X, D108X, H123X, D147X, E155X, 및 I156X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 S2X, I49X, A106X, D108X, D147X, 및 E155X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다. 일부

실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8X, A106X, D108X, N127X, 및 K160X로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산의 존재를 나타낸다.

[0189] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 L84F, A106V, D108N, H123Y, D147Y, E155V, 및 I156F로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 S2A, I49F, A106V, D108N, D147Y, 및 E155V로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H8Y, A106T, D108N, N127S, 및 K160S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 E25X, R26X, R107X, A142X, 및/또는 A143X 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X의 존재는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 E25M, E25D, E25A, E25R, E25V, E25S, E25Y, R26G, R26N, R26Q, R26C, R26L, R26K, R107P, R07K, R107A, R107N, R107W, R107H, R107S, A142N, A142D, A142G, A143D, A143G, A143E, A143L, A143W, A143M, A143S, A143Q 및/또는 A143R 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 상응하는 표 23에 제공된 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에 상응하는 표 23에 나타낸 어느 하나의 돌연변이 또는 돌연변이들, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이 또는 돌연변이들을 포함한다.

[0190] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 E25X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 E25M, E25D, E25A, E25R, E25V, E25S, 또는 E25Y 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0191] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 R26X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 R26G, R26N, R26Q, R26C, R26L, 또는 R26K 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0192] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 R107X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 R107P, R107K, R107A, R107N, R107W, R107H, 또는 R107S 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0193] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 A142X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 A142N, A142D, A142G 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0194] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 A143X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 A143D, A143G, A143E, A143L, A143W, A143M, A143S, A143Q 및/또는 A143R 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0195] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H36X, N37X, P48X, I49X, R51X, M70X, N72X, D77X, E134X, S146X, Q154X, K157X, 및/또는 K161X 돌연변이 중 하나 이상, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아

제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X의 존재는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H36L, N37T, N37S, P48T, P48L, I49V, R51H, R51L, M70L, N72S, D77G, E134G, S146R, S146C, Q154H, K157N, 및/또는 K161T 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 하나 이상의 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0196] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 H36X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 H36L 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 N37X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 N37T, 또는 N37S 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0197] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 P48X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 P48T, 또는 P48L 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0198] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 R51X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 R51H, 또는 R51L 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0199] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 S146X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 S146R, 또는 S146C 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0200] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 K157X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 K157N 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0201] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 P48X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 P48S, P48T, 또는 P48A 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0202] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 A142X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 A142N 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0203] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 W23X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 W23R, 또는 W23L 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0204] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 ecTadA 서열 번호 1에서 R152X 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 야생형 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 1에서 R152P, 또는 R52H 돌연변이, 또는 또 다른 아데노신 데아미나아제에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0205] 추가적인 아데노신 데아미나아제 돌연변이 및 변이체가 특허 출원 WO2018119354에 기술되어 있으며, 이는 그 전

체가 본원에 참고로 포함된다.

[0206] 본 출원에서 유용한 추가의 아데노신 데아미나아제는 당업자에게 명백할 것이며 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 예를 들어, 아데노신 데아미나아제는 AD AT의 상동체일 수 있다. 예시적인 AD AT 상동체는 제한 없이 다음을 포함한다:

[0207] 스태필로코커스 아우레우스(Staphylococcus aureus) TadA:

[0208] MGSHMTNDIYFMTLAIEEAKKAAQLGEVPIGAIITKDDEVIARAHNLRETLQQPTAH AEHIAIERAAKVLGSWRLEGCTLYVTLEPCVMCAGTIVMSRIPRVVYGADDPKGGCS GS LMNLLQQS NFNHRAIVDKG VLKE AC S TLLTTFFKNLRANKKS TN (서열 번호 30)

[0209] 바실러스 섭틸러스(Bacillus subtilis) TadA:

[0210] MTQDELYMKEAIKEAKKAEEKGEVPIGAVLVINGEIIARAHNLRETEQRSIAHAEML VIDE AC KALGT WRLEG ATLY VTLEPCPMC AG A V VLS R VEK V VFG AFDPKGGC S GTLMN LLQEERFNHQ AE V VS G VLEEEC GGMLS AFFRELRKKKK A ARKNLS E (서열 번호 31)

[0211] 살로넬라 타이피뮤리움(Salmonella typhimurium)(에스. 타이피뮤리움) TadA:

[0212] MPPAFITGVTSLSDVELDHEYWMRHALTLAKRAWDEREVPVGAVLVHNHRVIGEG WNRPIGRHDPTAHAEIMALRQGGLVLQNYRLLDTTLYVTLEPCVMCAGAMVHSRIG RVVFGARDAKTGAAGSLIDVLHHPGMNHRVEIIEGVLRDECATLLSDFFRMRRQEIK ALKKADRAEGAGPAV (서열 번호 32)

[0213] 쉬와넬라 푸트레파시엔스(Shewanella putrefaciens)(에스. 푸트레파시엔스) TadA:

[0214] MDEYWMQVAMQMAEKAEAAGEVPVGAVLVKDGQQIATGYNLSISQHDPTAHAEI LCLRSAGKKLENYRLLDATLYITLEPCAMCAGAMVHSRIARVVYGARDEKTGAAGT VVNLLQHPAFNHQVEVTSGVLAEACSAQLSRFFKRRRDEKKALKLAQRAQQGIE (서열 번호 33)

[0215] 헤모필루스 인플루엔제 F3031 (에이치. 인플루엔제) TadA:

[0216] MDAAKVRSEFDEKMMRYALELADKAEALGEIPVGAVLVDDARNIIGEGWNLSIVQS DPTAHAEIIALRNGAKNIQNYRLLNSTLYVTLEPCTMCAGAILHSRIKRLVFGASDYK TGAIGSRFHFFDDYKMNHTLEITSGVLAEECSQKLSTFFQKRREEKKIEKALLKSLSD K (서열 번호 34)

[0217] 카울로박터 크레센투스(Caulobacter crescentus) (씨. 크레센투스) TadA:

[0218] MRTDESEDQDHRMMRLALDAARAAAEAGETPVGAVILDPSTGEVIATAGNGPIAAH DPTAHAEIAAMRAAAAKLGNYRLTDLTLVVTLEPCAMCAGAISHARIGRVVFGADD PKGGAVVHGPKFFAQPTCHWRPEVTGGVLADESADLLRGFFRARRKAKI (서열 번호 35)

[0219] 지오박터 설퍼레두센스(Geobacter sulfurreducens)(지. 설퍼레두센스) TadA:

MSSLKKTPIRDDAYWMGKAIREAAKAAARDEVPIGAVIVRDGAVIGRGHNLREGSN
DPSAHAEMIAIRQAARRSANWRLTGATLYVTLEPCLMCMGAIILARLERVVFGCYDP
KGGAAGSLYDLSADPRLNHQVRLSPGVCQEECGTMLSDFFRDLRRRKKAKATPALF
IDERKVPPEP (서열 번호 36)

[0220]

[0221] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제의 서열은 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나이다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 2188, 2140, 40, 2146, 2152, 2156, 및 2160의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 2188, 2140, 40, 2146, 2152, 2156, 및 2160의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제의 서열은 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 및 2188의 아미노산 서열 중 어느 하나이다.

[0222] 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나와 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 표 23에 열거된 서열 중 어느 하나에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 및 2190의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 및 2190의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 및 2189의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 2190, 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 2190, 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 및 2189의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 서열 번호 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도

99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 서열 번호 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 추가로 포함한다.

[0223] *프로그램 가능한 DNA 결합 단백질*

[0224] 게놈 내의 임의의 원하는 뉴클레오티드 서열 내 DNA 서열에 결합하는 것을 목표로 하도록 프로그램될 수 있는 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질이 본원에서 제공된다. DNA 결합 단백질이 원하는 뉴클레오티드 서열에 결합하도록 프로그래밍하기 위해, DNA 결합 단백질, 예를 들어, 징크 핑거 DNA 결합 도메인, 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN), CRISPR-Cas9 단백질, 또는 전사 활성화제 유사 이펙터 단백질(TALE)은 그의 결합 특이성을 변경하도록 변형될 수 있다. ZFN은 징크 핑거 DNA 결합 도메인을 DNA 절단 도메인에 융합하여 생성된 인공 제한 효소이다. 징크 핑거 도메인은 원하는 특정 DNA 서열을 표적화하도록 조작될 수 있으며 이를 통해 징크 핑거가 복잡한 게놈 내에서 고유한 서열에 결합할 수 있다. 전사 활성화 인자 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN)는 DNA의 특정 서열을 절단하도록 조작될 수 있는 조작된 제한 효소이다. 이들은 TAL 이펙터 DNA 결합 도메인을 뉴클레아제 도메인(예를 들어, FokI)에 융합하여 만들어진다. 전사 활성화 인자 유사 이펙터(TALE)는 임의의 원하는 DNA 서열에 실질적으로 결합하도록 조작될 수 있다. ZFN 및 TALE를 프로그래밍하는 방법은 당업자에게 익숙하다. 예를 들어, 이러한 방법은 문헌[Maeder, et al, Mol. Cell 31 (2): 294-301, 2008; Carroll et al, Genetics Society of America, 188 (4): 773-782, 2011; Miller et al., Nature Biotechnology 25 (7): 778-785, 2007; Christian et al, Genetics 186 (2): 757-61, 2008; Li et al, Nucleic Acids Res. 39 (1): 359-372, 2010; 및 Moscou et al, Science 326 (5959): 1501, 2009, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨]에 기술되어 있다.

[0225] 본원에서 제공되는 염기 에디터 시스템 내 CRISPR/Cas 시스템 또는 Cas 단백질은 리보핵산 단백질 복합체를 비롯한 클래스 1 또는 클래스 2 시스템 구성요소를 포함할 수 있다. 클래스 2 Cas 뉴클레아제 단백질 패밀리는 DNA 엔도뉴클레아제 활성을 갖는 효소이며, 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적절한 가이드 RNA를 설계함으로써 원하는 핵산 표적을 절단하도록 지시될 수 있다. 클래스 2 CRISPR/Cas 시스템 구성요소는 II형, IIA형, IIB형, IIC형, V형 또는 VI형 시스템에서 유래될 수 있다. 클래스 2 Cas 뉴클레아제에는 예를 들어 Cas9(Csn1 또는 Csx12로도 알려짐), Csn2, Cas4, Cas12a(Cpf1), Cas12b(C2c1), Cas12c(C2c3), Cas13a(C2c2), Cas13b, Cas13c, 및 Cas13d 단백질이 포함된다. 일부 실시 양태에서, Cas 단백질은 II형 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래되며, 즉 CRISPR/Cas9 시스템으로부터의 Cas9 단백질이거나, V형 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래되며, 예를 들어 Cas12a 단백질이다. 일부 실시 양태에서, Cas 단백질은 클래스 2 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래되며, 즉 단일 단백질 Cas 뉴클레아제, 예컨대 Cas9 단백질 또는 Cas12a 단백질이다.

[0226] Cas 단백질의 다른 비제한적인 예는 Cas1, Cas1B, Cas2, Cas3, Cas4, Cas5, Cas6, Cas7, Cas8, Cas10, 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, Cpf1, Cas9HiFi, 이들의 상동체, 또는 이들의 변형된 버전을 포함할 수 있다.

[0227] 일부 실시 양태에서, DNA에 결합할 수 있는 가이드 뉴클레오티드 서열 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질 또는 RNA 가이드 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질이 본원에 제공되며, 그의 표적 DNA 서열에 대한 결합은 가이드 뉴클레오티드 서열에 의해 매개된다. 따라서, 가이드 뉴클레오티드 서열 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 가이드 뉴클레오티드 서열에 결합하는 것으로 이해된다. 가이드 뉴클레오티드는 표적 서열에 상보적이고 DNA 결합 단백질을 표적 서열로 안내할 수 있는 RNA 또는 DNA 분자(예를 들어, 단일 가닥 DNA 또는 ssDNA 분자)일 수 있다. 이와 같이, 가이드 뉴클레오티드 서열 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 RNA 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질(예를 들어, Cas9 단백질), 또는 ssDNA 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질(예를 들어, Argonaute 단백질)일 수 있다. "프로그램 가능한"은 DNA 결합 단백질이 가이드 뉴클레오티드가 표적화하는 임의의 DNA 서열에 결합하도록 프로그램될 수 있음을 의미한다. 예시적인 가이드 뉴클레오티드 서열 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 Cas9(예를 들어, dCas9 및 nCas9), saCas9(예를 들어, saCas9d, saCas9d, saKKH Cas9) CasX, CasY, Cpf1, C2c1, C2c2, C2c3, Argonaute, 및 본원에 기재된 임의의 다른 적합한 단백질, 또는 이들의 변이체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0228] 일부 실시 양태에서, 가이드 뉴클레오티드 서열은 단일 뉴클레오티드 분자로 존재하고 2개의 도메인 (1) 표적 핵산에 대한 상동성을 공유하(고, 예를 들어, 가이드 뉴클레오티드 서열 프로그램 가능한 DNA결합 단백질의 결합을 지시하)는 도메인; 및 (2) 가이드 뉴클레오티드 서열 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질에 결합하는 도메인을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 도메인 (1)은 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 도메인 (2)는 tracrRNA 서열로 지칭된다. 일부 실시 양태에서, 도메인 (2)는 tracrRNA로 공지된 서열에 상응하고, 줄기-루프

구조를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 도메인 (2)는 문헌[Jinek et al., Science 337:816-821(2012), 이는 본원에 참고로 포함됨]에 제공된 바와 같은 tracrRNA와 동일하거나 상동성이다. gRNA(예를 들어, 도메인 2를 포함하는 것들)의 다른 예는 미국 특허 출원 공보 US20160208288 및 U.S. 특허 출원 공보 US20160200779에서 찾을 수 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0229] 부위 특이적 절단(예를 들어, 게놈을 변형하기 위해)을 위해 Cas9와 같은 가이드 뉴클레오티드 서열-프로그램 가능한 DNA 결합 단백질을 사용하는 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Cong, L. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science 339, 819-823 (2013); Mali, P. et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. Science 339, 823-826 (2013); Hwang, W.Y. et al. Efficient genome editing in zebrafish using a CRISPR-Cas system. Nature biotechnology 31, 227-229 (2013); Jinek, M. et al. RNA-programmed genome editing in human cells. eLife 2, e00471 (2013); Dicarlo, J.E. et al. Genome engineering in Saccharomyces cerevisiae using CRISPR-Cas systems. Nucleic acids research (2013); Jiang, W. et al. RNA-guided editing of bacterial genomes using CRISPR-Cas systems. Nature biotechnology 31, 233-239 (2013)를 참조하며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨).

[0230] CRISPR은 이동성 유전 요소(바이러스, 전이성 요소 및 접합 플라스미드)에 대한 보호를 제공하는 적응 면역 시스템이다. CRISPR 클러스터는 스페이서, 선행 이동 요소에 상보적인 서열, 및 표적 침입 핵산을 포함한다. CRISPR/Cas 시스템은 DNA(예를 들어, 표적 DNA 서열) 및 뉴클레아제 기능성(예를 들어, 2개의 뉴클레아제 도메인)을 갖는 Cas 단백질(예를 들어, Cas9)에 결합하는 비코딩 RNA 분자(예를 들어, 가이드 RNA)를 포함한다. 예를 들어 문헌[Sander, et al., Nature Biotechnology, 32:347-355(2014)]을 참조하며, 또한 예를 들어 문헌[Hsu, et al., Cell 157(6):1262-1278 (2014)]을 참조한다. CRISPR 시스템의 일반적인 메커니즘과 최근의 발전은 문헌[Cong, et al., Science, 339(6121): 819-823 (2013); Fu, et al., Nature Biotechnology, 31, 822-826 (2013); Chu, et al., Nature Biotechnology 33, 543-548 (2015); Shmakov, et al., Molecular Cell, 60, 1-13 (2015); Makarova, et al., Nature Reviews Microbiology, 13, 1-15 (2015)]에 논의되어 있다. CRISPR/Cas 시스템은 표적 DNA의 부위 특이적 절단을 도입하는 데 사용될 수 있다. 부위 특이적 절단을 위한 위치는 1) 가이드 RNA(gRNA)와 표적 DNA(프로토스페이서) 사이의 염기 페어링 상보성과 2) 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)라고 하는 표적 DNA 내 짧은 모티프에 의해 결정된다. CRISPR/Cas 시스템(예를 들어, II형 CRISPR/Cas 시스템)은 예를 들어 표적 유전자가 파괴되거나 돌연변이된 조작된 세포를 생성하는 데 사용될 수 있다. Cas 효소(예를 들어, Cas9)를 사용하여 DNA 절단을 촉매할 수 있다. Cas9 단백질(예를 들어, 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) Cas9 또는 임의의 밀접하게 연관된 Cas9)은 가이드 서열(예를 들어, gRNA)의 약 20개 뉴클레오티드에 혼성화하고 표적 서열 다음에 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)를 갖는 표적 부위 서열에서 이중 가닥 파손을 생성하는 효소 작용을 유도할 수 있다.

[0231] CRISPR/Cas 시스템은 리보핵산 단백질 복합체를 포함한 클래스 1 또는 클래스 2 시스템 구성요소를 포함한다. 클래스 2 Cas 뉴클레아제 단백질 패밀리는 DNA 엔도뉴클레아제 활성을 갖는 효소이며, 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적절한 가이드 RNA를 설계함으로써 원하는 핵산 표적을 절단하도록 지시될 수 있다. 클래스 2 CRISPR/Cas 시스템 구성요소는 II형, IIA형, IIB형, IIC형, V형 또는 VI형 시스템으로부터 유래할 수 있다. 클래스 2 Cas 뉴클레아제에는 예를 들어 Cas9(Csn1 또는 Csx12로도 알려짐), Csn2, Cas4, Cas12a(Cpf1), Cas12b(C2c1), Cas12c(C2c3), Cas13a(C2c2), Cas13b, Cas13c, 및 Cas13d 단백질이 포함된다. 일부 실시 양태에서, Cas 단백질은 II형 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래되며, 즉 CRISPR/Cas9 시스템으로부터의 Cas9 단백질이거나, V형 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래되며, 예를 들어 Cas12a 단백질이다. 일부 실시 양태에서, Cas 단백질은 클래스 2 CRISPR/Cas 시스템으로부터 유래되며, 즉 단일 단백질 Cas 뉴클레아제, 예컨대 Cas9 단백질 또는 Cas12a 단백질이다.

[0232] Cas 단백질의 다른 비제한적인 예는 Cas1, Cas1B, Cas2, Cas3, Cas4, Cas5, Cas6, Cas7, Cas8, Cas10, 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, Cpf1, Cas9HiFi, 이들의 상동체, 또는 이들의 변형된 버전을 포함할 수 있다.

[0233] 본원에서 제공되는 염기 에디터 시스템은 Cas9 또는 Cas9 뉴클레아제를 포함할 수 있다. Cas9 단백질 또는 Cas9 뉴클레아제는 Cas9 단백질, 이의 단편 또는 변이체를 포함하는 RNA 가이드 뉴클레아제를 지칭한다. Cas9 뉴클레아제는 때때로 casn1 뉴클레아제 또는 CRISPR(클러스터된 규칙적으로 간격을 두고 있는 짧은 회문 반복체) 관련 뉴클레아제라고도 한다. CRISPR은 이동성 유전 요소(바이러스, 전이 요소 및 접합 플라스미드)에 대한 보호를 제공하는 적응 면역 시스템이다. CRISPR 클러스터는 스페이서, 선행 이동 요소에 상보적인 서열, 및 표적 침입

핵산을 포함한다. CRISPR 클러스터는 전사되어 CRISPR RNA(crRNA)로 처리된다. II형 CRISPR 시스템에서 pre-crRNA의 올바른 처리에는 트랜스 코딩된 작은 RNA(tracrRNA), 내인성 리보뉴클레아제 3(rnc) 및 Cas9 단백질이 필요하다. tracrRNA는 pre-crRNA의 리보뉴클레아제 3-지원 처리를 위한 가이드로서 역할을 한다. 후속적으로, Cas9/crRNA/tracrRNA는 스페이서에 상보적인 선형 또는 원형 dsDNA 표적을 엔도뉴클레오절단 방식으로 절단한다. crRNA에 상보적이지 않은 표적 가닥은 먼저 엔도뉴클레오절단 방식으로 절단된 다음 3'-5' 엑소뉴클레오절단 방식으로 트리밍된다. 자연에서, DNA 결합 및 절단에는 일반적으로 단백질과 두 RNA 모두가 필요하다. 그러나, 단일 가이드 RNA("sgRNA", 또는 간단히 "gRNA")는 crRNA 및 tracrRNA 둘 모두의 측면을 단일 RNA 종으로 통합하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jinek et al., Science 337:816-821(2012), 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함됨]을 참조한다.

[0234] 용어 "Cas9"는 Cas9 단백질, 또는 이의 단편(예를 들어, Cas9의 활성, 불활성 또는 부분 활성 DNA 절단 도메인, 및/또는 Cas9의 gRNA 결합 도메인을 포함하는 단백질)을 포함하는 RNA 가이드 뉴클레아제를 지칭한다. Cas9 뉴클레아제는 또한 Casnl 뉴클레아제 또는 CRISPR(클러스터된 규칙적으로 간격을 두고 있는 짧은 회문 반복체) 관련 뉴클레아제라고도 한다. Cas9는 야생형의 예시적인 Cas9 폴리펩티드(예를 들어, 에스. 피오게네스의 Cas9)에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 서열 동일성 및/또는 서열 유사성을 갖는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. Cas9는 야생형의 예시적인 Cas9 폴리펩티드(예를 들어, 에스. 피오게네스의 Cas9)에 대해 최대 또는 최대 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 서열 동일성 및/또는 서열 유사성을 갖는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. Cas9는 결실, 삽입, 치환, 변이, 돌연변이, 융합, 키메라 또는 이들의 임의의 조합과 같은 아미노산 변화를 포함할 수 있는 야생형 또는 변형된 형태의 Cas9 단백질을 지칭할 수 있다.

[0235] Cas9 뉴클레아제 서열 및 변이체 Cas9 오솔로그의 구조는 다양한 종에서 기술되었다. Cas9 단백질 또는 기타 구성요소가 유래될 수 있는 예시적인 종은 스트렙토코커스 피오게네스, 스트렙토코커스 써모필루스(Streptococcus thermophilus), 스트렙토코커스 종, 스태필로코커스 아우레우스, 리스테리아 이노쿠아(Listeria innocua), 락토바실러스 가세리(Lactobacillus gasseri), 프란시엘라 노비시다(Francisella novicida), 울리넬라 숙시노게네스(Wolinella succinogenes), 수테렐라 와즈워텐시스(Sutterella wadsworthensis), 감마 프로테오박테리움(Gamma proteobacterium), 나이세리아 메닝기티디스(Neisseria meningitidis), 캄필로박터 제주니(Campylobacter jejuni), 파스퇴렐라 멀토시다(Pasteurella multocida), 피브로박터 숙시노게네스(Fibrobacter succinogenes), 로도스피릴룸 루브룸(Rhodospirillum rubrum), 노카르디옵시스 다손빌레이(Nocardiopsis dassonvillei), 스트렙토마이세스 프리스티네스피랄리스(Streptomyces pristinaespiralis), 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스(Streptomyces viridochromogenes), 스트렙토마이세스 비리도크로모게네스, 스트렙토스포란지움 로세움(Streptosporangium roseum), 알리시클로바실러스 아시도칼다리우스(Alicyclobacillus acidocaldarius), 바실러스 슈도마이코이데스(Bacillus pseudomycoides), 바실러스 셀레니티레두센스(Bacillus selenitireducens), 엑시구오박테리움 시비리쿰(Exiguobacterium sibiricum), 락토바실러스 델브루엑키이(Lactobacillus delbrueckii), 락토바실러스 살리바리우스(Lactobacillus salivarius), 락토바실러스 부크네리(Lactobacillus buchneri), 트레포네마 덴티콜라(Treponema denticola), 마이크로실라 마리나(Microscilla marina), 부르크홀데리알레스 박테리움(Burkholderiales bacterium), 폴라로모나스 나프탈레니보란스(Polaromonas naphthalenivorans), 폴라로모나스 종, 크로코스파에라 와트소니이(Crocosphaera watsonii), 시아노테세 종(Cyanothece sp.), 마이크로시스티스 에루지노사(Microcystis aeruginosa), 시네코코커스 종(Synechococcus sp.), 아세토할로비움 아라바티쿰(Acetohalobium arabaticum), 암모니펙스 데겐시이(Ammonifex degensii), 칼디셀룰로시럽터 베시이(Caldicellulosiruptor bescii), 칸디다투스 데술포루디스(Candidatus Desulforudis), 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium botulinum), 클로스트리디움 디피실리(Clostridium difficile), 피네골디아 마그나(Finegoldia magna), 나트라나에로비우스 써모필루스(Natranaerobius thermophilus), 펠로토마쿨룸 써모프로피오니쿰(Pelotomaculum thermopropionicum), 아시디티오바실러스 칼두스(Acidithiobacillus caldus), 아시디티오바실러스 페로옥시단스(Acidithiobacillus ferrooxidans), 알로크로마티움 비노숨(Allochromatium vinosum), 마리노박터 종(Marinobacter sp.), 니트로소코커스 할로필루스(Nitrosococcus halophilus), 니트로소코커스 와트소니(Nitrosococcus watsoni), 슈도알테로모나스 할로프란크티스(Pseudoalteromonas haloplanktis), 크테도노박터 라세미페르(Ktedonobacter racemifer), 메타노할로비움 에베스티가툼(Methanohalobium evestigatum), 아나바에나 바리아빌리스(Anabaena variabilis), 노둘라리아 스푸미게나(Nodularia spumigena), 노스톡 종(Nostoc sp.), 아트로스피라 막시마(Arthrospira maxima), 아트로스피라 플라텐시스(Arthrospira platensis), 아트로스피라 종, 린그비아 종(Lyngbya sp.), 마이크로콜레우스 크토노프라스테스(Microcoleus chthonoplastes), 오실라토리아 종(Oscillatoria sp.), 페트로토가 모빌리스(Petrotoga mobilis), 써모시포 아프리카누스(Thermosipho africanus), 스트렙토코커스 파스퇴리아누스

(Streptococcus pasteurianus), 나이세리아 시네레아(Neisseria cinerea), 캄필로박터 라리(Campylobacter lari), 파르비바쿨룸 라바멘티보란스(Parvibaculum lavamentivorans), 코리네 박테리움 디프테리아(Coryne bacterium diphtheria), 또는 아카리오클로리스 마리나(or Acaryochloris marina)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 스트렙토코커스 피오게네스로부터 유래한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 스트렙토코커스 써모필루스로부터 유래할 수 있다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 스태필로코커스 아우레우스로부터 유래할 수 있다.

[0236] 추가의 적합한 Cas9 뉴클레아제 및 서열은 본 개시 내용에 기반하여 당업자에게 명백할 것이며, 이러한 Cas9 뉴클레아제 및 서열은 문헌[Chylinski et al., (2013) RNA Biology 10:5, 726-737; 이는 본원에 참고로 포함됨]에 개시된 유기체 및 유전자좌로부터의 Cas9 서열을 포함한다.

[0237] 일부 실시 양태에서, 야생형 Cas9는 스태필로코커스 피오게네스로부터의 Cas9(NCBI 참조 서열: NC_002737.2 (다음과 같은 뉴클레오티드 서열); 및 Uniprot 참조 서열: Q99ZW2 (다음과 같은 아미노산 서열)에 해당한다:

ATGGATAAGAAATACTCAATAGGCTTAGATATCGGCACAAATAGCGTCGGATGG
GCGGTGATCACTGATGAATATAAGGTTCCGTCTAAAAAGTTCAAGGTTCTGGGAA
ATACAGACCGCCACAGTATCAAAAAAAATCTTATAGGGGCTCTTTTATTTGACAG
TGGAGAGACAGCGGAAGCGACTCGTCTCAAACGGACAGCTCGTAGAAGGTATAC
ACGTCGGAAGAATCGTATTTGTTATCTACAGGAGATTTTTTCAAATGAGATGGCG
AAAGTAGATGATAGTTTCTTTCATCGACTTGAAGAGTCTTTTTTGGTGGAAGAAG
ACAAGAAGCATGAACGTCATCCTATTTTTGGAAATATAGTAGATGAAGTTGCTTA
TCATGAGAAATATCCAACTATCTATCATCTGCGAAAAAAATTGGTAGATTCTACT
GATAAAGCGGATTTGCGCTTAATCTATTTGGCCTTAGCGCATATGATTAAGTTTC
GTGGTCATTTTTTGATTGAGGGAGATTTAAATCCTGATAATAGTGATGTGGACAA
ACTATTTATCCAGTTGGTACAAACCTACAATCAATTATTTGAAGAAAACCCTATT
AACGCAAGTGGAGTAGATGCTAAAGCGATTCTTTCTGCACGATTGAGTAAATCA
AGACGATTAGAAAATCTCATTGCTCAGCTCCCCGGTGAGAAGAAAAATGGCTTA
TTTGGGAATCTCATTGCTTTGTCATTGGGTTTGACCCCTAATTTTAAATCAAATTT
TGATTTGGCAGAAGATGCTAAATTACAGCTTTCAAAAGATACTTACGATGATGAT
TTAGATAATTTATTGGCGCAAATTGGAGATCAATATGCTGATTTGTTTTTGGCAG
CTAAGAATTTATCAGATGCTATTTTACTTTCAGATATCCTAAGAGTAAATACTGA
AATAACTAAGGCTCCCCTATCAGCTTCAATGATTAAACGCTACGATGAACATCAT
CAAGACTTGACTCTTTTAAAAGCTTTAGTTCGACAACAACTTCCAGAAAAGTATA
AAGAAATCTTTTTTGATCAATCAAAAAACGGATATGCAGGTTATATTGATGGGGG
AGCTAGCCAAGAAGAATTTTATAAATTTATCAAACCAATTTTAGAAAAAATGGAT
GGTACTGAGGAATTATTGGTGAAACTAAATCGTGAAGATTTGCTGCGCAAGCAA
CGGACCTTTGACAACGGCTCTATTCCCCATCAAATTCACTTGGGTGAGCTGCATG
CTATTTTGAGAAGACAAGAAGACTTTTATCCATTTTTAAAAGACAATCGTGAGAA
GATTGAAAAAATCTTGACTTTTCGAATTCCTTATTATGTTGGTCCATTGGCGCGTG
GCAATAGTCGTTTTGCATGGATGACTCGGAAGTCTGAAGAAACAATTACCCCATG
GAATTTTGAAGAAGTTGTCGATAAAGGTGCTTCAGCTCAATCATTTATTGAACGC
ATGACAAACTTTGATAAAAATCTTCCAAATGAAAAAGTACTACCAAAACATAGT
TTGCTTTATGAGTATTTTACGGTTTATAACGAATTGACAAAGGTCAAATATGTTA
CTGAAGGAATGCGAAAACCAGCATTTCTTTCAGGTGAACAGAAGAAAGCCATTG
TTGATTTACTCTTCAAAACAAATCGAAAAGTAACCGTTAAGCAATTAAAAGAAG
ATTATTTCAAAAAAATAGAATGTTTTGATAGTGTTGAAATTTCAGGAGTTGAAGA
TAGATTTAATGCTTCATTAGGTACCTACCATGATTTGCTAAAAATTATTAAAGAT

[0238] AAAGATTTTTTGGATAATGAAGAAAATGAAGATATCTTAGAGGATATTGTTTTAA

CATTGACCTTATTTGAAGATAGGGAGATGATTGAGGAAAGACTTAAAACATATG
CTCACCTCTTTGATGATAAGGTGATGAAACAGCTTAAACGTCGCCGTTATACTGG
TTGGGGACGTTTGTCTCGAAAATTGATTAATGGTATTAGGGATAAGCAATCTGGC
AAAACAATATTAGATTTTTTGAAATCAGATGGTTTTGCCAATCGCAATTTTATGC
AGCTGATCCATGATGATAGTTTGACATTTAAAGAAGACATTCAAAAAGCACAAG
TGTCTGGACAAGGCGATAGTTTACATGAACATATTGCAAATTTAGCTGGTAGCCC
TGCTATTAAAAAAGGTATTTTACAGACTGTAAAAGTTGTTGATGAATTGGTCAAA
GTAATGGGGCGGCATAAGCCAGAAAATATCGTTATTGAAATGGCACGTGAAAAT
CAGACAACTCAAAAGGGCCAGAAAAATTCGCGAGAGCGTATGAAACGAATCGA
AGAAGGTATCAAAGAATTAGGAAGTCAGATTCTTAAAGAGCATCCTGTTGAAAA
TACTCAATTGCAAAATGAAAAGCTCTATCTCTATTATCTCCAAAATGGAAGAGAC
ATGTATGTGGACCAAGAATTAGATATTAATCGTTTAAGTGATTATGATGTCGATC
ACATTGTTCCACAAAGTTTCCTTAAAGACGATTCAATAGACAATAAGGTCTTAAC
GCGTTCTGATAAAAATCGTGGTAAATCGGATAACGTTCCAAGTGAAGAAGTAGT
CAAAAAGATGAAAAACTATTGGAGACAACTTCTAAACGCCAAGTTAATCACTCA
ACGTAAGTTTGATAATTTAACGAAAGCTGAACGTGGAGGTTTGAGTGAACTTGAT
AAAGCTGGTTTTATCAAACGCCAATTGGTTGAAACTCGCCAAATCACTAAGCATG
TGGCACAAATTTTGGATAGTCGCATGAATACTAAATACGATGAAAATGATAAAC
TTATTCGAGAGGTTAAAGTGATTACCTTAAAATCTAAATTAGTTTCTGACTTCCG
AAAAGATTTCCAATTCTATAAAGTACGTGAGATTAACAATTACCATCATGCCCAT
GATGCGTATCTAAATGCCGTCGTTGGAACTGCTTTGATTAAGAAATATCCAAAAC
TTGAATCGGAGTTTGTCTATGGTGATTATAAAGTTTATGATGTTCGTAAAATGATT
GCTAAGTCTGAGCAAGAAATAGGCAAAGCAACCGCAAAATATTTCTTTTACTCTA
ATATCATGAACTTCTTCAAAACAGAAATTACACTTGCAAATGGAGAGATTCGCA
AACGCCCTCTAATCGAAACTAATGGGGAAACTGGAGAAATTGTCTGGGATAAAG
GGCGAGATTTTGCCACAGTGCGCAAAGTATTGTCCATGCCCCAAGTCAATATTGT
CAAGAAAACAGAAGTACAGACAGGCGGATTCTCCAAGGAGTCAATTTTACCAAA
AAGAAATTCGGACAAGCTTATTGCTCGTAAAAAAGACTGGGATCCAAAAAAATA
TGGTGGTTTTGATAGTCCAACGGTAGCTTATTCAGTCCTAGTGGTTGCTAAGGTG
GAAAAAGGGAAATCGAAGAAGTTAAAATCCGTTAAAGAGTTACTAGGGATCACA
ATTATGGAAAGAAGTTCCTTTGAAAAAAATCCGATTGACTTTTTAGAAGCTAAAG
GATATAAGGAAGTTAAAAAAGACTTAATCATTAAACTACCTAAATATAGTCTTTT
TGAGTTAGAAAACGGTCGTAAACGGATGCTGGCTAGTGCCGGAGAATTACAAAA
[0239] AGGAAATGAGCTGGCTCTGCCAAGCAAATATGTGAATTTTTTATATTTAGCTAGT

CATTATGAAAAGTTGAAGGGTAGTCCAGAAGATAACGAACAAAAACAATTGTTT
GTGGAGCAGCATAAGCATTATTTAGATGAGATTATTGAGCAAATCAGTGAATTTT
CTAAGCGTGTTATTTTAGCAGATGCCAATTTAGATAAAGTTCTTAGTGCATATAA
CAAACATAGAGACAAACCAATACGTGAACAAGCAGAAAATATTATTCATTTATT
TACGTTGACGAATCTTGGAGCTCCCGCTGCTTTTAAATATTTTGATACAACAATTG
ATCGTAAACGATATACGTCTACAAAAGAAGTTTTAGATGCCACTCTTATCCATCA
ATCCATCACTGGTCTTTATGAAACACGCATTGATTTGAGTCAGCTAGGAGGTGAC
TGA (서열 번호 37)

MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE
TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHE
RHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEG
DLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP
GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYA
DLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPE
KYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQ
RTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRF
AWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFT
VYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECF
DSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE
RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFAN
RNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDEL
VKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENT
QLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS
DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAG
FIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY
KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI
GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVL
SMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVL
VVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYS
LFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLF
VEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTN
LGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD (서열 번호
38)

[0240]

[0241] 일부 실시 양태에서, Cas9는 코리네박테리움 울세란스(Corynebacterium ulcerans)(NCBI Ref: NC_015683.1, NC_017317.1); 코리네박테리움 디프테리아(Corynebacterium diphtheria)(NCBI Ref. NC 016782.1, NC_016786.1); 시피로플라스마 시르피디콜라(Spiroplasma syrphidicola)(NCBI Ref: NC_021284.1); 프레보텔라 이테르메디아(Prevotella intermedia)(NCBI Ref: NC_017861.1); 시피로플라스마 타이와넨스(Spiroplasma taiwanense)(NCBI Ref: NC_021846.1); 스트렙토코커스 이니에(Streptococcus iniae)(NCBI Ref: NC_021314.1); 벨리엘라 발티카(Belliella baltica)(NCBI Ref: NC_018010.1); 사이크로플렉수스 토르키스(Psychroflexus torquis)(NCBI Ref: NC_018721.1); 리스테리아 이노쿠아(Listeria innocua)(NCBI Ref: NP_472073.1), 캄필로박터 제주니 (NCBI Ref: YP_002344900.1) 또는 나이세리아 메닝기티디스 (NCBI Ref: YP_002342100.1)의 종으로부터의 Cas9 단백질이다.

[0242] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 염기 에디터는 뉴클레아제 활성이 감소 또는 제거된 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 예를 들어 Cas 뉴클레아제를 포함한다. 예를 들어, Ca9 단백질은 뉴클레아제 불활성일 수 있거나 Cas9 닉카아제일 수 있다. 불활성 DNA 절단 도메인을 갖는 Cas9 단백질(또는 이의 단편)을 생성하는 방법은 공지되어 있다(예를 들어, Jinek et al., Science. 337:816-821(2012); Qi et al., (2013) Cell. 28; 152(5): 1173-83을 참조하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어, Cas9의 DNA 절단 도메인은 HNH

뉴클레아제 서브도메인 및 RuvC1 서브도메인의 2개의 서브도메인을 포함하는 것으로 알려져 있다. HNH 서브도메인은 gRNA에 상보적인 가닥을 절단하는 반면 RuvC1 서브도메인은 비-상보적 가닥을 절단한다. 이러한 서브도메인 내의 돌연변이는 Cas9의 뉴클레아제 활성을 침묵시킬 수 있다. 예를 들어 돌연변이 D10A 및 H840A는 에스. 피오게네스 Cas9의 뉴클레아제 활성을 완전히 불활성화한다(Jinek et al., Science. 337:816-821(2012); Qi et al, Cell. 28;152(5):1173-83 (2013)). 본 개시 내용에 따라 사용하기에 적합한 Cas9 닉카아제는 활성 HNH 도메인과 불활성 RuvC 도메인을 가지며 gRNA에 의해 결합된 표적 DNA의 가닥(시티딘 탈아미노화에 의해 편집된 가닥의 반대 가닥임)만 절단할 수 있다. 본 개시 내용의 Cas9 닉카아제는 RuvC 도메인을 불활성화하는 돌연변이, 예를 들어 D10A 돌연변이를 포함할 수 있다. RuvC 도메인을 불활성화하는 임의의 돌연변이, 예를 들어 RuvC 도메인에서 삽입, 결실, 또는 단일 또는 다중 아미노산 치환이 Cas9 닉카아제에 포함될 수 있음을 이해해야 한다. 본원에 기재된 Cas9 닉카아제에서, RuvC 도메인이 불활성화되는 동안, HNH 도메인은 활성화된 상태로 유지된다. 따라서, Cas9 닉카아제는 RuvC 도메인을 불활성화하는 것(예를 들어, D10A) 이외의 돌연변이를 포함할 수 있지만, 이러한 돌연변이는 HNH 도메인의 활성에 영향을 미치지 않는다. 비제한적인 Cas9 닉카아제 예에서 위치 840의 히스티딘은 변경되지 않은 상태로 유지된다.

[0243] 일부 실시 양태에서, 뉴클레아제 불활성 Cas9는 아래에 제공된 dCas9(D10A 및 H840A)의 아미노산 서열을 포함한다:

MDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGE
TAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHE
RHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEG
DLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP
GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYA
DLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPE
KYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQ
RTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRF
AWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFT
VYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECF
DSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE
RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFAN
RNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDEL
VKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENT
QLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDAIVPQSFLKDDSIDNKVLTRS
DKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAG
FIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY
KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEI
GKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVL
SMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVL
VVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYS
LFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLF
VEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTN
LGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD (서열 번호
39)

[0244]

[0245] 일부 실시 양태에서, Cas9 닉카아제는 다음과 같은 예시적인 촉매적 Cas9 닉카아제(nCas9)의 아미노산 서열을 포함한다:

DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETA
EATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERH
PIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDL
NPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGE
KKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADL
FLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKY
KEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTF
DNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAW
MTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVY
NELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDS
VEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERL
KTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRN
FMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVK
VMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQL
QNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDK
NRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIK
RQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKV
REINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGK
ATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM
PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVV
AKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFE
LENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQ
HKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGA
PAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD (서열 번호 40)

[0246]

[0247] Cas9를 불활성화하는 추가의 적합한 돌연변이는 본 개시 내용 및 당해 분야의 지식에 기반하여 당업자에게 명백할 것이며, 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 이러한 추가의 예시적인 적합한 뉴클레아제 불활성 Cas9 도메인에는 D839A 및/또는 N863A(예를 들어, Prashant et al, Nature Biotechnology. 2013; 31(9): 833-838 참조, 이들은 본원에 참고로 포함됨), 또는 K603R(예를 들어, Chavez et al., Nature Methods 12, 326-328, 2015 참조, 이는 본원에 참고로 포함됨)가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. Cas9, dCas9, 또는 Cas9 변이체는 또한 임의의 유기체로부터의 Cas9, dCas9, 또는 Cas9 변이체를 포함한다. 또한, 임의의 유기체로부터의 dCas9, Cas9 닉카아제, 또는 다른 적절한 Cas9 변이체가 본 개시 내용에 따라 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0248] 일부 실시 양태에서, Cas9는 단세포 원핵 미생물의 역 및 계를 구성하는 고세균(예를 들어, 나노알케아(nanoarchaea)로부터의 Cas9를 지칭한다.

[0249] 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 예를 들어 문헌[Burstein et al., "New CRISPR-Cas systems from uncultivated microbes" Cell Res. 2017 Feb 21. doi: 10.1038/cr.2017.21, 이의 전체 내용은 이로써 참고로 포함됨]에 기재된 CasX 또는 CasY, 또는 이의 변이체를 포함한다. 게놈 분석 메타게노믹스를 사용하여 생명체의 고세균 역에서 처음 보고된 Cas9를 포함하여 많은 CRISPR-Cas 시스템이 확인되었다. 이 다양한 Cas9 단백질은 활성 CRISPR-Cas 시스템의 일부로서 거의 연구되지 않은 나노알케아에서 발견되었다. 박테리아에서 이전에 알려지지 않은 두 시스템인 CRISPR-CasX와 CRISPR-CasY가 발견되었는데, 이는 현재까지 발견된 가장 컴팩트한 시스템 중 하나이다.

[0250] 본 개시 내용의 일부 측면은 본원에 제공된 핵염기 에디터의 고충실도 Cas9 도메인을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 고충실도 Cas9 도메인은 상응하는 야생형 Cas9 도메인과 비교하여 Cas9 도메인과 DNA의 당-포스페이트 백본 사이의 정전기적 상호작용을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 조작된 Cas9 도메인이다. 특정 이

론에 구속되기를 바라지 않고, DNA의 당-포스페이트 백본과의 정전기적 상호작용이 감소된 고충실도 Cas9 도메인은 오프 타겟 효과가 적을 수 있다. 일부 실시 양태에서, Cas9 도메인은 Cas9 도메인과 DNA의 당-포스페이트 백본 사이의 회합을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 도메인은 Cas9 도메인과 DNA의 당-포스페이트 백본 사이의 회합을 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 또는 그 이상 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 Cas9 융합 단백질은 야생형 Cas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 N497X, R661X, Q695X, 및/또는 Q926X 돌연변이 중 하나 이상 또는 또 다른 Cas9에서 상응하는 아미노산을 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 Cas9 또는 Cas9 융합 단백질은 야생형 Cas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 야생형 Cas9 서열에서 제공된 아미노산 서열의 N497A, R661A, Q695A, 및/또는 Q926A 돌연변이, 또는 상응하는 돌연변이 중 하나 이상 또는 또 다른 Cas9에서 상응하는 아미노산을 포함한다. 충실도가 높은 Cas9 도메인은 문헌[Kleinstiver, B.P., et al. "High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects." Nature 529, 490-495 (2016); 및 Slaymaker, I.M., et al. "Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity." Science 351, 84-88 (2015); 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함됨]에 기술되었다.

[0251] 본원에 제공된 임의의 염기 에디터, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제 염기 에디터는 본원에 기재된 바와 같은 Cas9 도메인을 변형하여 고충실도 염기 에디터를 생성함으로써 고충실도 염기 에디터, 예를 들어 고충실도 아데노신 염기 에디터로 전환될 수 있음을 이해해야 한다. 일부 실시 양태에서, 고충실도 Cas9 도메인은 뉴클레아제 불활성 Cas9 도메인이다. 일부 실시 양태에서, 고충실도 Cas9 도메인은 Cas9 닉카아제 도메인이다.

[0252] 일부 실시 양태에서, Cas 단백질은 예를 들어 문헌[Burstein et al., "New CRISPR-Cas systems from uncultivated microbes" Cell Res. 2017 Feb 21. doi: 10.1038/cr.2017.21, 이의 전체 내용은 이로써 참고로 포함됨]에 기재된 CasX 또는 CasY, 또는 이의 변이체를 포함한다. 게놈 분석 메타게노믹스를 사용하여 생명체의 고세균 역에서 처음 보고된 Cas9를 포함하여 많은 CRISPR-Cas 시스템이 확인되었다. 이 다양한 Cas9 단백질은 활성 CRISPR-Cas 시스템의 일부로 거의 연구되지 않은 나노알케아에서 발견되었다. 박테리아에서 이전에 알려지지 않은 두 시스템인 CRISPR-CasX와 CRISPR-CasY가 발견되었는데, 이는 현재까지 발견된 가장 컴팩트한 시스템 중 하나이다.

[0253] 에스. 피오게네스 Cas9에 대한 대안은 포유동물 세포에서 절단 활성을 나타내는 Cpf1 패밀리의 RNA 가이드 엔도뉴클레아제를 포함할 수 있다. Cpf1 매개 DNA 절단은 Cas9 매개 DNA 절단과 상이한 짧은 3' 돌출부가 있는 이중 가닥 파손이다. Cpf1의 엇갈린 절단 패턴은 종래의 제한 효소 클로닝과 유사한 방향성 유전자 전달의 가능성을 열 수 있으며, 이는 유전자 편집의 효율성을 높일 수 있다. 상기에 기재된 Cas9 변이체 및 오솔로그와 마찬가지로 Cpf1은 CRISPR에 의해 표적화될 수 있는 부위의 수를 SpCas9가 선호하는 NGG PAM 부위가 없는 AT-풍부 영역 또는 AT-풍부 게놈으로 확장할 수도 있다.

[0254] 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질의 서열은 표 23에 열거된 아미노산 서열 중 어느 하나이다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 2188, 2140, 40, 2146, 2152, 2156, 및 2160의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 2188, 2140, 40, 2146, 2152, 2156, 및 2160의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질의 서열은 서열 번호 2137, 2149, 2154, 2158, 및 2188의 아미노산 서열 중 어느 하나이다.

[0255] 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적

어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 표 23에 열거된 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 및 2190의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 및 2190의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 및 2189의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 2190, 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 2189, 2139, 2142, 2145, 2151, 2155, 2159, 2162, 2164, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2183, 2185, 2187, 2190, 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 서열 번호 2192, 2148, 2153, 2157, 2161, 2168, 2174, 2180, 2186, 및 2189의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 의해 발현된다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 서열 번호 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드 서열은 서열 번호 2138, 2147, 2158, 또는 이들의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열 중 어느 하나를 추가로 포함한다.

[0256] **링커**

[0257] 본원에 제공된 염기 에디터는 염기 에디터의 하나 이상의 구성요소를 연결하는 링커를 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 링커를 사용하여 본원에 기재된 임의의 단백질 또는 단백질 도메인을 연결할 수 있다. 링커는 공유 결합만큼 단순하거나, 많은 원자 길이의 중합체 링커일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 링커는 폴리펩티드이거나 아미노산을 기반으로 한다. 다른 실시양태에서, 링커는 펩티드와 유사하지 않다. 일부 실시 양태에서, 링커는 탄소 결합, 이황화 결합, 탄소-헤테로원자 결합 등이다. 특정 실시 양태에서, 링커는 아미드 결합의 탄소-질소 결합이다. 특정 실시 양태에서, 링커는 환형 또는 비환형, 치환 또는 비치환, 분지형 또는 비분지형 지방족 또는 헤테로지방족 링커이다. 특정 실시 양태에서, 링커는 중합체성(예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아미드, 폴리에스테르 등)이다. 특정 실시 양태에서, 링커는 아미노알칸산의 단량체, 이량체 또는 중합체를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 링커는 아미노알칸산(예를 들어, 글리신, 에탄산, 알라닌, 베타-알라닌, 3-아미노프로판산, 4-아미노부탄산, 5-펜탄산 등)을 포함한다. 특정 실시 양태에서, 링커는 아미노헥산산(Ahx)의 단량체, 이량체 또는 중합체를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 링커는 카르보시클릭 모이어티(예를 들어, 시클로펜탄, 시클로헥산)를 기반으로 한다. 다른 실시 양태에서, 링커는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티(PEG)를 포함한다. 다른 실시 양태에서, 링커는 아미노산을 포함한다. 특정 실시 양태에서, 링커는 펩티드를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 링커는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 링커는 페닐 고리를 기반으로 한다. 링커는 펩티드로부터의 친핵체(예를 들어, 티올, 아미노)의 링커로의 부착을 용이하게 하는 작용화된 모이어티를 포함할 수 있다. 임의의 친전자체를 링커의 일부로 사용할 수 있다. 예시적인 친전자체는 활성화된 에스테르, 활성화된 아미드, 알킬 할라이드, 아릴 할라이드, 아실 할라이드, 및 이소티오시아네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0258] 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 또는 복수의 아미노산(예를 들어, 펩티드 또는 단백질)이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 결합(예를 들어, 공유 결합), 유기 분자, 기, 중합체, 또는 화학적 모이어티이다. 일부 실시

양태에서, 링커는 5-100개 아미노산 길이, 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, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110- 120, 120-130, 130-140, 140-150, 또는 150-200개 아미노산 길이이다. 더 길거나 더 짧은 링커도 고려된다. 일부 실시 양태에서, 링커는 XTEN 링커라고도 하는 아미노산 서열 SGSETPGTSESATPES (서열 번호 17)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 SGGS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 (SGGS)n (서열 번호 41), (GGGS)n (서열 번호 42), (GGGGS)n (서열 번호 43), (G)n (서열 번호 44), (EAAAK)n (서열 번호 45), (GGS)n (서열 번호 46), SGSETPGTSESATPES (서열 번호 17), 또는 (XP)n (서열 번호 47) 모티프, 이들 중 임의의 조합을 포함하며, 여기서 n은 독립적으로 1 내지 30의 정수이고, X는 임의의 아미노산이다. 일부 실시 양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 SGSETPGTSESATPES (서열 번호 17), SGGSSGSETPGTSESATPESSGGS (서열 번호 19)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS (서열 번호 20)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는GGSGGSPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGGSGGS (서열 번호 21)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 24개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 SGGSSGGSSGSETPGTSESATPES (서열 번호 23)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 40개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGS (서열 번호 24)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는 64개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGSSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS (서열 번호 25)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 링커는92개 아미노산 길이이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 아미노산 서열 PGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATS (서열 번호 26)를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 링커는 제1 아데노신 데아미나아제와 제2 아데노신 데아미나아제; 데아미나아제(예를 들어, 제1 또는 제2 아데노신 데아미나아제)와 RNA 가이드 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질; RNA 가이드 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질과 NLS; 또는 데아미나아제(예를 들어, 제1 또는 제2 아데노신 데아미나아제)와 NLS을 연결할 수 있음을 알아야한다.

[0259] 특정 적용을 위한 데아미나아제 활성을 위한 최적의 길이를 달성하기 위해 데아미나아제(예를 들어, 조작된 ecTadA)와 RNA 가이드 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질(예를 들어, Cas9 도메인) 사이, 및/또는 제1 아데노신 데아미나아제와 제2 아데노신 데아미나아제 사이에서 다양한 링커 길이 및 가요성이 사용될 수 있다(예를 들어, (GGGGS)n(서열 번호 22), (GGGGS)n(서열 번호 22) 및 (G)n 형태의 매우 가요성인 링커에서 (EAAAAK)n(서열 번호 48), (SGGS)n (서열 번호 49), 및 (XP)n 형태의 강성이 큰 링커의 범위). 일부 실시 양태에서, n은 3 내지 30 사이의 임의의 정수이다. 일부 실시 양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 양태에서, 링커는 (GGS)n(서열 번호 51) 모티프를 포함하며, 여기서 n은 1, 3, 또는 7이다.

[0260] **프로토스페이서 인접 모티프**

[0261] CRISPR 클러스터는 스페이서, 선행 이동 요소에 상보적인 서열, 및 표적 침입 핵산을 포함한다. CRISPR 클러스터는 전사되어 CRISPR RNA(crRNA)로 처리된다. 예를 들어, II형 CRISPR 시스템에서 pre-crRNA의 올바른 처리에는 트랜스 코딩된 작은 RNA(tracrRNA), 내인성 리보뉴클레아제 3(rnc) 및 Cas9 단백질이 필요하다. tracrRNA는 pre-crRNA의 리보뉴클레아제 3-지원 처리를 위한 가이드로서 역할을 한다. Cas9는 CRISPR 반복 서열에서 짧은 모티프(PAM 또는 프로토스페이서 인접 모티프)를 인식한다(예를 들어, "Complete genome sequence of an M1 strain of Streptococcus pyogenes." Ferretti et ah, J.J., McShan W.M., Ajdic D.J., Savic D.J., Savic G., Lyon K., Primeaux C, Sezate S., Suvorov A.N., Kenton S., Lai H.S., Lin S.P., Qian Y., Jia H.G., Najar F.Z., Ren Q., Zhu H., Song L., Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98:4658-4663(2001); "CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III." Deltcheva E., Chylinski K., Sharma CM., Gonzales K., Chao Y., Pirzada Z.A., Eckert M.R., Vogel J., Charpentier E., Nature 471:602-607(2011); 및 "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity." Jinek M., Chylinski K., Fonfara I., Hauer M., Doudna J.A., Charpentier E. Science 337:816-821(2012)를 참조하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함됨). Cas9 오솔로그는 에스. 피오게네스 및 에스. 써모필루스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 종에서 설명되었다.

[0262] 본 개시 내용의 일부 측면은 프로그램된 DNA 결합 단백질 도메인, 예를 들어 PAM 특이성이 변경된 Cas9 도메인을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 에스. 피오게네스로부터 유래된 Cas9(spCas9)는 표준 NGG PAM 서열(여기서 "NGG"의 "N"은 아데닌(A), 티민(T), 구아닌(G), 또는 시토신(C)이고, G는 구아닌임)을 인식한다. 일부 실시 양

태에서, 본원에 제공된 염기 편집 융합 단백질은 PAM의 상류 대략 15개 염기인 4개 염기 영역(예를 들어, "탈아미노화 창") 내의 표적 핵염기를 탈아미노화함으로써 기능을 한다. 일부 실시 양태에서, 탈아미노화 창은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개 염기이다. 따라서, 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 융합 단백질은 표준(예를 들어, NGG) PAM 서열을 함유하지 않는 뉴클레오티드 서열에 결합할 수 있는 Cas9 도메인을 함유할 수 있다. 비표준 PAM 서열에 결합하는 Cas9 도메인은 당업계에 기술되었으며 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 비표준 PAM 서열에 결합하는 Cas9 도메인은 문헌 [Kleinstiver, B. P., et al., "Engineered CRISPR-Cas9 nucleases with altered PAM specificities" Nature 523, 481-485 (2015); and Kleinstiver, B. P., et ah, "Broadening the targeting range of Staphylococcus aureus CRISPR-Cas9 by modifying PAM recognition" Nature Biotechnology 33, 1293-1298 (2015); 각각의 전체 내용은 이로써 참고로 포함됨]에 기술되었다. 일부 실시 양태에서, Cas9 도메인은 스태필로코커스 아우레우스로부터의 Cas9 도메인(SaCas9)이다. 일부 실시 양태에서, SaCas9 도메인은 뉴클레아제 활성 SaCas9, 뉴클레아제 불활성 SaCas9(SaCas9d), 또는 SaCas9 닉카아제(SaCas9n)이다. 야생형 SaCas9 아미노산 서열은 아래에 제공된다:

KRNYILGLDIGITSVGYGIIDYETRDVIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRR
RRHRIQRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEFSAALLHLAKRR
GVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISRNSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKT
SDYVKEAKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSPFGWKDIKEW
YEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIEN
VFKQKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKDITARKEIIENA
ELLDQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDE
LWHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVKRSFIQSIKVINAIIK
KYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIK
LHDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVLVKQEENSKK
GNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFI
NRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGGFTSFLRRKWKFKKERNKG
YKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIF
ITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNLNGLYDK
DNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTK
YSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKVVKLSLKPYRFDVYLDNGVY
KFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYR
VIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDILGNLY
EVKSKKHPQIIKKG (서열 번호 52)

[0263]

[0264] 일부 실시 양태에서, SaCas9는 N579X 돌연변이, 또는 야생형 SaCas9 서열에서 넘버링된 바와 같이 임의의 아미노산 서열에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 N을 제외한 임의의 아미노산이다. 일부 실시 양태에서, SaCas9는 야생형 SaCas9 서열에서 넘버링된 바와 같이N579A돌연변이 또는 또 다른 SaCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0265] 일부 실시 양태에서, SaCas9 도메인, 뉴클레아제 불활성 SaCas9 도메인, 또는 SaCas9 닉카아제 도메인은 비표준 PAM을 갖는 핵산 서열에 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, SaCas9 도메인, SaCas9d 도메인, 또는 SaCas9n 도메인은 NNGRRT PAM 서열을 갖는 핵산 서열에 결합할 수 있으며, 여기서 N = A, T, C, 또는 G이고, R = A 또는 G이다. 실시 양태에서, SaCas9 도메인은 야생형 SaCas9 서열에서 넘버링된 바와 같이 E781X, N967X, 및 R1014X 중 하나 이상 또는 또 다른 SaCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 일부 실시 양태에서, SaCas9 도메인은 야생형 SaCas9 서열에서 넘버링된 바와 같이 E781K, N967K, 및 R1014H 돌연변이 중 하나 이상 또는 또 다른 SaCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, SaCas9 도메인은 야생형 SaCas9 서열에서 넘버링된 바와 같이 E781K, N967K, 또는 R1014H 돌연변이

또는 또 다른 SaCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0266] 일부 실시 양태에서, Cas9 도메인은 스트렙토코커스 피오게네스로부터의 Cas9 도메인(SpCas9)이다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 뉴클레아제 활성 SpCas9, 뉴클레아제 불활성 SpCas9(SpCas9d), 또는 SpCas9 닉카아제(SpCas9n)이다. 일부 실시 양태에서, SpCas9는 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D10X 돌연변이 또는 또 다른 SapCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 D를 제외한 임의의 아미노산이다. 일부 실시 양태에서, SpCas9는 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D10A 돌연변이 또는 또 다른 SpCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인, 뉴클레아제 불활성 SpCas9 도메인, 또는 SpCas9 닉카아제 도메인은 비-NGG PAM을 갖는 핵산 서열에 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인, SpCas9 도메인, 뉴클레아제 불활성 SpCas9 도메인, 또는 SpCas9 닉카아제 도메인은 NGG, NGA, 또는 NGCG PAM 서열을 갖는 핵산 서열에 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D1135X, R1335X, 및 T1337X 돌연변이 중 하나 이상 또는 또 다른 SpCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D1135E, R1335Q, 및 T1337R 돌연변이 중 하나 이상 또는 또 다른 SpCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 야생형 Cas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같은 D1134V, R1334Q, 및 T1336R 돌연변이 중 하나 이상, 또는 이들의 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D1135V, R1335Q, 및 T1337R 돌연변이 또는 또 다른 SpCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D1135X, G1218X, R1335X, 및 T1337X 돌연변이 중 하나 이상 또는 또 다른 SpCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D1135V, G1218R, R1335Q, 및 T1337R 돌연변이 중 하나 이상 또는 또 다른 SpCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, SpCas9 도메인은 야생형 SpCas9 아미노산 서열에서 넘버링된 바와 같이 D1135V, G1218R, R1335Q, 및 T1337R 돌연변이 또는 또 다른 SpCas9 단백질에서 상응하는 돌연변이를 포함한다.

[0267] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 임의의 융합 단백질의 Cas9 도메인은 본원에 제공된 Cas9 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0268] 일부 실시 양태에서, 본원에서 제공되는 염기 에디터는 특정 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA) 서열을 표적화하고 변형하는데 사용될 수 있는 RNA 가이드 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질을 포함한다. 핵산 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 Cas9(예를 들어, 뉴클레아제 불활성 Cas9 및 Cas9 닉카아제), CasX, CasY, Cas12a(Cpf1), Cas12b, C2c1, C2c2, C2C3, 및 Argonaute를 제한 없이 포함한다. Cas9와 상이한 PAM 특이성을 갖는 핵산 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질의 한 예는 프로보텔라 및 프란시셀라 1(Cpf1)의 클러스터된 규칙적으로 간격을 두고 있는 짧은 회문 반복체이다. Cas9와 유사하게 Cpf1도 클래스 2 CRISPR 이펙터이다. Cpf1은 Cas9와 구별되는 특징으로 강력한 DNA 간섭을 매개하는 것으로 나타났다. Cpf1은 tracrRNA가 없는 단일 RNA 가이드 엔도뉴클레아제이며 T 풍부 프로토스페이서 인접 모티프(TTN, TTTN, 또는 YTN)를 사용한다. Cpf1 단백질은 문헌[Yamano et ah, "Crystal structure of Cpf1 in complex with guide RNA and target DNA." Cell (165) 2016, p. 949-962; 그 전체 내용은 이로써 참고로 포함됨]에 기술되었다.

[0269] 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 염기 에디터는 뉴클레아제 불활성 Cpf1 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다. Cpf1 단백질은 Cas9의 RuvC 도메인과 유사하지만 HNH 엔도뉴클레아제 도메인이 없는 RuvC 유사 엔도뉴클레아제 도메인을 가지고 있으며, Cpf1의 N-말단에는 Cas9의 알파 나선 인식 엽이 없다. 일부 실시 양태에서, Cpf1 닉카아제는 프란시셀라 노비시다 Cpf1 단백질에서 넘버링된 바와 같이 D917A, E1006A, 또는 D1255A에 상응하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0270] 야생형 프란시셀라 노비시다 Cpf1 아미노산 서열은 하기에 제공된다:

MSIYQEFVNKYSLSKTLRFELIPQGKTLENIKARGLILDDEKRAKDYKKAKQIIDKYH
QFFIEEILSSVCISEDLLQNYSDVYFKLKKSDDDNLQKDFKSAKDTIKKQISEYIKDSE
KFKNLFNQNLIDAKKGQESDLILWLKQSKDNGIELFKANSDITDIDEALEIIKSFKGWT
TYFKGFHENRKNVYSSNDIPTSIIYRIVDDNLPKFLENKAKYESLKDKAPEAINYEQIK
KDLAEELTFDIDYKTSEVNQRVFSLDEVFEIANFNNYLNQSGITKFNTIIGGKFVNGEN
TKRKGINEYINLYSQQINDKTLKKYKMSVLFKQILSDTESKSFVIDKLEDDSDVVTTM
QSFYEQIAAFKTVEEKSIKETLSLLFDDLKAQKLDLSKIYFKNDKSLTDLSQQVFDDY
SVIGTAVLEYITQQIAPKNLDNPSKKEQELIAKKTEKAKYLSLETIKLALEEFNKHRDI
DKQCRFEEILANFAAIPMIFDEIAQNKDNLAQISIKYQNQGKKDLLQASAEDDVKAIK
DLLDQTNNLLHKLKIFHISQSEDKANILDKDEHFYLVFEECYFELANIVPLYNKIRNYI
TQKPYSDEKFKLNFENSTLANGWDKNKEPDNTAILFIKDDKYYLGVMNKKNNKIFD
DKAIKENKGEGYKKIVYKLLPGANKMLPKVFFSAKSIKFYNPSEDILRIRNHSTHTKN
GSPQKGYEKFEFNIEDCRKFIDFYKQSISKHPEWKDFGFRFSDTQRYNSIDEFYREVE
NQGYKLTFENISESYIDSVVNQGKLYLFQIYNKDFSAYSKGRPNLHTLYWKALFDER
NLQDVVYKLNGEAELFYRKQSIPKKITHPAKEAIANKNKDNPKKESVFEYDLIKDKR
FTEDKFFFHCPITINFKSSGANKFNDEINLLLKEKANDVHILSIDRGERHLAYYTLVDG
KGNIIKQDTFNIIGNDRMKTNYHDKLAAIEKDRDSARKDWKKINNIKEMKEGYLSQV
VHEIAKLVIEYNAIVVFEDLNFGFKRGRFKVEKQVYQKLEKMLIEKLNYLVFKDNEF
DKTGGVLRAYQLTAPFETFKKMGKQTGIIYYVPAGFTSKICPVTGFVNQLYPKYESV
SKSQEFFSKFDKICYNLDKGYFEFSFDYKNFGDKAAKGKWTIASFGSRLINFRNSDKN
HNWDTREVYPTKELEKLLKDYSIEYGHGECIKAAICGESDKKFFAKLTSVLNTILQM
RNSKTGTELDYLISPVADVNGNFFDSRQAPKNMPQDADANGAYHIGLKGLMLLGRI
KNNQEGKKLNLVIKNEEYFEFVQNRNN (서열 번호 53)

[0271]

[0272] 일부 실시 양태에서, 염기 에디터는 Cpf1 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cpf1 단백질은 Cpf1 닉카아제이다. 일부 실시 양태에서, Cpf1 단백질은 뉴클레아제 불활성 Cpf1이다. 일부 실시 양태에서, Cpf1 단백질은 본원에 제공된 FnCpf1 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cpf1 단백질은 본원에 제공된 야생형 FnCpf1 서열에서 넘버링된 바와 같이 D917A, E1006A, D1255A, D917A/E1006A, D917A/D1255A, E1006A/D1255A, 또는 D917A/E1006A/D1255A에 상응하는 돌연변이를 포함한다. 다른 박테리아 종으로부터의 Cpf1이 또한 본 개시 내용에 따라 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0273] 일부 실시 양태에서, 핵산 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 Cas12b(C2c1), C2c2, 또는 C2c3 단백질 또는 이들의 변이체를 포함한다. 클래스 2 CRISPR-Cas 시스템에서 Cas 단백질의 추가적인 특징은 문헌[Shmakov et al., "Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR Cas Systems", Mol. Cell, 2015 Nov 5; 60(3): 385-397, 그 전체 내용은 이로써 참고로 포함됨]에 기술되었다. 시스템 중 둘, C2c1 및 C2c3의 이펙터는 Cpf1과 관련된 RuvC 유사 엔도뉴클레아제 도메인을 포함한다. 세 번째 시스템인 C2c2는 2개의 예측된 HEPN RNase 도메인을 가진 이펙터를 포함한다. 성숙 CRISPR RNA의 생산은 C2c1에 의한 CRISPR RNA의 생산과 달리 tracrRNA 비의존적이다. C2c1은 DNA 절단을 위해 CRISPR RNA와 tracrRNA 모두에 의존한다. 키메라 단일 분자 가이드 RNA(sgRNA)와 복합체를 형성하는 알리시클로바실러스 아시도테라트리스(Alicyclobacillus acidoterratris C2c1(AacC2c1)의 결정 구조는 문헌[Liu et al., "C2c1-sgRNA Complex Structure Reveals RNA-Guided DNA Cleavage Mechanism", Mol. Cell, 2017 Jan 19;65(2):310-322; Yang et al., "PAM-dependent Target DNA Recognition and Cleavage by C2C1 CRISPR-Cas, 그 전체 내용은 이로써 참고로 포함됨]에 기술되어

있다.

[0274] 예시적인 Cas12b 아미노산 서열(바실러스 히사시(Bacillus hisashii) Cas12b)은 하기에 제공된다:

[0275] BhCas12b (바실러스 히사시) NCBI 참조 서열: WP_095142515

MAPKKKRKVGIHGVPAAATRSFILKIEPNEEVKKGLWKTHEVLNHGIAYYMNILKLI
RQEAIYEHHEQDPKNPKKVSKAEIQAELWDFVLKMQKCNSFTHEVDKDEVFNILRE
LYEELVPSSVEKKGEANQLSNKFLYPLVDPNSQSGKGTASSGRKPRWYNLKIAGDPS
WEEEKKKWEEDKKKDPLAKILGKLAEYGLIPLFIPYTDSNEPIVKEIKWMEKSRNQS
VRRLDKDMFIQALERFLSWESWNLKVKEEYEKVEKEYKTLEERIKEDIQALKALEQY
EKERQEQLLRDTLNTNEYRLSKRGLRGWREIIQKWLKMDENEPSEKYLEVFKDYQR
KHPREAGDYSVYEFLSKKENHFIWRNHPEYPYLYATFCEIDKKKKDAKQQATFTLA
DPINHPLWVRFEERSGSNLNKYRILTEQLHTEKLKKKLTVQLDRLIYPTESGGWEEK
GKVDIVLLPSRQFYNQIFLDIEEKGKHAFTYKDESIKFPLKGTLGGARVQFDRDHLRR
YPHKVESGNVGRIYFNMTVNIEPTESPVSKSLKIHRDDFPKVVNFKPKELTEWIKDSK
GKKLKSGIESLEIGLRVMSIDLGQRQAAAASIFEVVDQKPDIEGKLFFPIKGTELYAVH
RASFNIKLPGETLVKSREVLRKAREDNLKLMNQKLNFLRNVLHFQQFEDITEREKRV
TKWISRQENSDVPLVYQDELIQIRELMYKPYKDWVAFLKQLHKRLEVEIGKEVKHW
RKSLSDGRKGLYGISLKNIDEIDRTRKFLLRWSLRPTEPGEVRRLEPGQRFAIDQLNH
LNALKEDRLKKMANTIIMHALGYCYDVRKKKWQAKNPACQIILFEDLSNYNPYEER
SRFENSKLMKWSRREIPRQVALQGEIYGLQVGEVGAQFSSRFHAKTGSPGIRCSVVT
KEKLQDNRFFKNLQREGRLTLDKIAVLKEGDLYPDKGGEKFISLSKDRKCVTTHADI
NAAQNLQKRFWTRTHGFYKVYCKAYQVDGQTVYIPESKDQKQKIIEEFGEGYFILK
DGVYEWVNAGKLKIKKGSSKQSSSELVDSDILKDSFDLASELKGEKLMLYRDPSGN
VFPSDKWMAAGVFFGKLERILISKLTNQYSISTIEDDSSKQSMKRPAATKKAGQAKK
KK (서열 번호 54)

[0276]

[0277] 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질은 argonaute 단백질을 포함한다. 이러한 핵산 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질의 한 예는 나트로노박테리움 그레고리(Natronobacterium gregoryi)(NgAgo)의 Argonaute 단백질이다. NgAgo는 ssDNA 가이드 엔도뉴클레아제이다. NgAgo는 ~24개 뉴클레오티드(gDNA)의 5' 인산화된 ssDNA에 결합하여 이를 표적 부위로 안내하고 gDNA 부위에서 DNA 이중 가닥 파손을 만들 것이다. Cas9와 대조적으로, NgAgo-gDNA 시스템에는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM)가 필요하지 않다. 뉴클레아제 불활성 NgAgo(dNgAgo)를 사용하면 표적화될 수 있는 염기가 크게 확장될 수 있다. NgAgo의 특성화 및 사용은 문헌[Gao et al., Nat Biotechnol., 2016 Jul;34(7):768-73. PubMed PMID: 27136078; Swarts et al., Nature. 507(7491) (2014):258-61; 및 Swarts et al., Nucleic Acids Res. 43(10) (2015):5120-9, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨]에 기술되었다.

[0278] 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 표 1 또는 표 24에 열거된 프로토스페이서 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 표 1 또는 표 24에 열거된 프로토스페이서 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 표 1 또는 표 24에 열거된 프로토스페이서 서열 중 어느 하나이다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 서열 번호 13-15, 50, 66-69, 81-252, 및 1594-1617의 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 서열 번호 13-15, 50, 66-69, 81-252, 및 1594-1617의 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태

에서, 프로토스페이서 서열은 서열 번호 13-15, 50, 66-69, 81-252, 및 1594-1617의 서열 중 어느 하나이다.

[0279] **가이드 폴리뉴클레오티드**

[0280] 본 개시 내용의 일부 측면은 본원에서 제공되는 임의의 융합 단백질, 및 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 예를 들어, 염기 에디터 또는 융합 단백질의 Cas9 도메인에 결합된 가이드 폴리뉴클레오티드를 포함하는 복합체를 제공한다.

[0281] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 폴리뉴클레오티드, 가이드 RNA(gRNA), 또는 이를 코딩하는 핵산이다.

[0282] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 단일 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 2개의 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 핵산(예를 들어, 가이드 RNA)은 15-100개 뉴클레오티드 길이이고 표적 서열에 상보적인 적어도 10개의 연속 뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 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 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표적 서열에 상보적인 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, 또는 40개의 연속 뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 표적 서열은 DNA 서열이다. 일부 실시 양태에서, 표적 서열은 포유동물의 게놈 내의 서열이다. 일부 실시 양태에서, 표적 서열은 인간의 게놈 내 서열이다. 일부 실시 양태에서, 표적 서열의 3' 말단은 표준 PAM 서열(NGG)에 바로 인접한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 핵산(예를 들어, 가이드 RNA)은 질환 또는 장애와 관련된 서열에 상보적이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 핵산(예를 들어, 가이드 RNA)은 PCSK9 유전자, ANGPTL3 유전자, 또는 APOC3 유전자에 돌연변이를 갖는 질환 또는 장애와 관련된 서열에 상보적이다.

[0283] 본 개시 내용의 일부 측면은 본원에 제공된 가이드 핵산(예를 들어, gRNA) 및 핵염기 에디터를 포함하는 융합 단백질, 또는 복합체를 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 개시 내용의 일부 측면은 DNA, 또는 RNA 분자를 본원에 제공된 임의의 융합 단백질, 및 적어도 하나의 가이드 핵산(예를 들어, 가이드 RNA)과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서 가이드 핵산(예를 들어, 가이드 RNA)는 약 15-100개 뉴클레오티드 길이이고 표적 서열에 상보적인 적어도 10개의 연속 뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 표적 서열의 3' 말단은 표준 PAM 서열(NGG)에 바로 인접한다. 일부 실시 양태에서, 표적 서열의 3' 말단은 표준 PAM 서열(NGG)에 바로 인접하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 표적 서열의 3' 말단은 AGC, GAG, TTT, GTG, 또는 CAA 서열에 바로 인접한다.

[0284] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 DNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 변형된 인공 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 단일 또는 단일 분자 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 이중 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 링커에 의해 연결된 이중 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 비핵산 링커에 의해 연결된 이중 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 펩티드 링커 또는 화학적 링커에 의해 연결된 이중 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 단일 가이드 RNA이다. 가이드 RNA(gRNA)는 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질, 예를 들어 클래스 2 Cas 뉴클레아제, 예를 들어, Cas9를 표적 핵산 분자 상의 표적 서열에 안내할 수 있으며, 여기서 gRNA는 프로그램 가능한 DNA 결합 단백질과 혼성화하고 표적 서열을 변형시킨다. 일부 실시 양태에서, gRNA 및 염기 에디터 융합 단백질은 리보핵단백질(RNP), 예를 들어 CRISPR/Cas 복합체를 형성할 수 있다. 일부 실시 양태에서, CRISPR 복합체는 II형 CRISPR/Cas9 복합체일 수 있다. 일부 실시 양태에서, CRISPR/Cas 복합체는 Cpf1/가이드 RNA 복합체와 같은 V형 CRISPR/Cas 복합체일 수 있다.

[0285] gRNA는 적어도 3개의 영역을 포함할 수 있다: 염색체 서열에서 표적 부위의 상보적 가닥에 결합할 수 있는 5' 말단의 제1 영역(스페이서 영역), 줄기 루프 구조를 형성할 수 있는 제2 내부 영역, 및 단일 가닥일 수 있는 제3의 3' 영역. 각각의 가이드 RNA의 제1 영역은 또한 각각의 gRNA가 단백질, 예를 들어 Cas9를 특정 표적 부위로 가이드하도록 상이할 수 있다. 또한, 각 gRNA의 제2 및 제3 영역은 모든 gRNA에서 동일할 수 있다. gRNA의 제2 영역은 이차 구조를 형성할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA에 의해 형성된 2차 구조는 줄기(또는 머리핀) 및 루프를 포함할 수 있다. 루프와 줄기의 길이는 변화를 줄 수 있다. 일부 실시 양태에서, 루프는 약 3 내지 약 10개 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 줄기는 약 6 내지 약 20개 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있다. 줄기는 1 내지 10개 뉴클레오티드 또는 약 10개 뉴클레오티드의 하나 이상의 돌출부를 포

함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 제2 영역의 전체 길이는 약 16 내지 60개 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 루프는 약 4개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 줄기는 약 12개 길이일 수 있다. 3' 말단에 있는 gRNA의 제3 영역은 본질적으로 단일 가닥일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 제3 영역은 때로는 관심 세포의 염색체 서열에 전혀 상보적이지 않고 때로는 gRNA의 나머지 부분에 상보적이지 않다. 또한 제3 영역의 길이는 변화를 줄 수 있다. 일부 실시 양태에서, 제3 영역은 3개 초과 또는 4개 초과의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 예를 들어, 제3 영역의 길이는 약 5 내지 60개 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있다.

[0286] 염기 에디터 시스템을 위한 gRNA는 CRISPR RNA(crRNA) 및 트랜스-활성화 crRNA(tracrRNA)를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 표적 핵산 분자 상의 표적 서열의 상보적 가닥과 혼성화하는 표적화 서열(또는 스페이서 서열)을 포함할 수 있다. crRNA는 또한 tracrRNA의 일부에 상보적이고 혼성화하는 깃대를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 박테리아의 CRISPR 유전자좌로부터 전사된 자연 발생 crRNA의 구조와 평행할 수 있으며, 여기서 표적화 서열은 염기 에디터 시스템에서 Cas9의 프로토스페이서로서 작용한다. gRNA는 crRNA의 표적화 서열을 통해 임의의 관심 서열을 표적화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA의 표적화 서열과 표적 핵산 분자 상의 표적 서열 사이의 상보성 정도는 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%이다. 일부 실시 양태에서, gRNA의 표적화 서열 및 표적 핵산 분자 상의 표적 서열은 100% 상보적일 수 있다. 다른 실시 양태에서, gRNA의 표적화 서열 및 표적 핵산 분자 상의 표적 서열은 적어도 하나의 미스매치를 포함할 수 있다. 예를 들어, gRNA의 표적화 서열 및 표적 핵산 분자 상의 표적 서열은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 미스매치를 포함할 수 있다.

[0287] 일부 실시 양태에서, 표적화 서열의 길이는 염기 에디터 시스템의 CRISPR/Cas 구성요소 및 사용된 구성요소에 따라 결정된다. 예를 들어, 상이한 박테리아 종의 상이한 Cas 단백질은 다양한 최적의 표적화 서열 길이를 갖는다. 따라서, 표적화 서열은 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 50개 이상의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 표적화 서열은 18-24개 뉴클레오티드 길이를 포함하였다. 일부 실시 양태에서, 표적화 서열은 19-21개의 뉴클레오티드 길이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 표적화 서열은 20개의 뉴클레오티드 길이를 포함한다.

[0288] 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 "이중 가이드 RNA" 또는 "dgRNA"이다. 일부 실시 양태에서, dgRNA는 crRNA를 포함하는 제1 RNA 분자, 및 tracrRNA를 포함하는 제2 RNA 분자를 포함한다. 제1 및 제2 RNA 분자는 crRNA와 tracrRNA(예를 들어, 반복체 및 안티-반복체) 사이의 염기 페어링에 의해 RNA 이중체를 형성할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 "단일 가이드 RNA" 또는 "sgRNA"이다. 일부 실시 양태에서, sgRNA는 tracrRNA에 공유적으로 연결된 crRNA를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA 및 tracrRNA는 링커를 통해 공유적으로 연결될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 단일 분자 가이드 RNA는 crRNA와 tracrRNA 사이의에서 염기 페이링에 의한 줄기-루프 구조를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, sgRNA는 Cas9 단백질을 지시할 수 있는 "Cas9 sgRNA"이다. 특정 실시 양태에서, 가이드 RNA는 Cas9 단백질과 활성 복합체를 형성하고 RNA 가이드 DNA 변형을 매개하기에 충분한 crRNA 및 tracrRNA를 포함한다. 용어 "gRNA" 및 "sgRNA"는 본 출원 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시 양태에서, 하나 초과의 가이드 RNA가 사용될 수 있고; 각 가이드 RNA는 염기 에디터 시스템이 하나 초과의 표적 서열을 변형하도록 서로 다른 표적화 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 가이드 RNA는 염기 에디터 복합체 내의 활성 또는 안정성과 같은 동일하거나 상이한 특성을 가질 수 있다. 하나 초과의 가이드 RNA가 사용되는 경우, 각 가이드 RNA는 동일하거나 상이한 발현 카세트에 코딩될 수 있다. 하나 초과의 가이드 RNA의 발현을 유도하는 데 사용되는 프로모터는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0289] 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 Cas 단백질을 코딩하는 mRNA는 변형된다. 변형은 화학적 변경, 합성 변형, 뉴클레오티드 추가 및/또는 뉴클레오티드 빼기를 포함할 수 있고 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드는 gRNA에 존재할 수 있다. 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드를 포함하는 gRNA 또는 Cas 단백질 코딩 mRNA는 표준 A, G, C 및 U 잔기 대신에 또는 그에 추가로 사용되는 하나 이상의 비천연 및/또는 자연 발생 구성요소 또는 구성의 존재를 설명하기 위해 "변형된" RNA라고 한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 RNA는 비표준 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드로 합성된다. 변형된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드는 다음 중 하나를 포함할 수 있다: (i) 포스포디에스테르 백본 결합에서 비-연결 포스페이트 산소 및/또는 하나 이상의 연결 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 다의 변경, 예를 들어 대체(예시적인 백본 변형); (ii) 리보스 당의 구성성분, 예를 들어 리보스 당의 2' 히드록실의 변경, 예를 들어 대체(예시적인 당 변형); (iii) "데포스포" 링커로 포스페이트 모이어티의 대규모 대체(예시적인 백본 변형); (iv) 비표준 핵염기를 포함하는 자연 발생 핵염기의 변형 또는 대

체(예시적인 염기 변형); (v) 리보스-포스페이트 백본의 대체 또는 변형(예시적인 백본 변형); (vi) 올리고뉴클레오티드의 3' 말단 또는 5' 말단의 변형, 예를 들어 말단 포스페이트 기의 제거, 첨가, 변형 또는 대체 또는 모이어티, 캡 또는 링커의 접합(이러한 3' 또는 5' 캡 변형은 당 및/또는 백본 변형을 포함할 수 있음); 및 (vii) 당의 변형 또는 대체(예시적인 당 변형). 변형은 CRISPR/Cas에 의한 게놈 편집을 향상시킬 수 있다. 변형은 gRNA의 키랄성을 변경할 수 있다. 일부 경우에, 변형 후 키랄성이 균일하거나 입체순수적일 수 있다. 가이드 RNA도 절두될 수 있다. 절두는 원하지 않는 오프 타겟 돌연변이 유발을 줄이는 데 사용될 수 있다. 절두는 임의의 개수의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다. 예를 들어, 절두는 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50개 이상의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "cap"은 하나 이상의 특별히 변경된 또는 변형된 뉴클레오티드, 예를 들어 mRNA의 5' 말단 상의 특별히 변경된 또는 변형된 뉴클레오티드를 지칭하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, cap은 변형된 구아닌(G) 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, cap은 7-메틸구아노신(N7-메틸 구아노신 또는 m7G)의 첨가에 의한 mRNA의 5' 말단 변형을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, mRNA 구조의 "캡핑"은 번역 개시, 스플라이싱, 세포내 수송, 및 전환율을 포함하는 다양한 세포 과정에서 중요한 역할을 한다. 일부 실시 양태에서, 5' cap은 mRNA 안정성 및 번역 효율을 향상시킨다. 예시적인 cap 유사체는 표준 cap 유사체 m7G(5')ppp(5')G, 안티-역전 cap 유사체(ARCA) m7,3'-OGpppG(또는 3-O-Me-m7G(5') ppp(5')G), 비메틸화된 cap 유사체 G(5')ppp(5')G, A+1 부위에 대한 메틸화된 cap 유사체 m7G(5')ppp(5')A, 및 A+1 부위에 대한 비메틸화된 cap 유사체 G(5')ppp(5')A를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. mRNA cap 유사체를 얻는 추가 방법은 문헌[Kowalska et al., RNA 2008 14(6): 1119-1131]에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 포함된다.

[0290] 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 서열은 표 1 또는 표 24에 열거된 가이드 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드RNA 서열은 표 1 또는 표 24에 열거된 가이드 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 서열은 표 1 또는 표 24에 열거된 가이드 서열 중 어느 하나이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 서열은 서열 번호 9-11, 55, 59, 253-452, 1618-1635, 1637-1800, 1802-2135, 및 2191의 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드RNA 서열은 서열 번호 9-11, 55, 59, 253-452, 1618-1635, 1637-1800, 1802-2135, 및 2191의 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 서열은 서열 번호 9-11, 55, 59, 253-452, 1618-1635, 1637-1800, 1802-2135, 및 2191의 서열 중 어느 하나이다.

[0291] **오프 타겟 효과**

[0292] 표준 CRISPR-Cas9 게놈 편집을 사용하면 gRNA에 코딩된 프로토스페이서 서열과 높은 수준의 서열 유사성을 공유하는 부위에서 오프 타겟 돌연변이 유발(즉, 의도된 표적 부위 이외의 게놈 부위에서의 편집)이 발생할 수 있다.

[0293] 본원에 사용되는 바와 같이, 오프 타겟 효과는 의도된 표적 부위 이외의 게놈 부위, 예를 들어 가이드 RNA 서열에 의해 인식되는 프로토스페이서 서열에서 삽입-결실을 포함하는 변형을 지칭하는 데 사용될 수 있다. 염기 편집의 맥락에서, 오프 타겟 편집은 의도된 표적 부위에서 멀리 떨어진 게놈 부위에서 또는 의도된 표적 부위에 매우 근접하여 발생할 수 있다. 예를 들어, 염기 편집 창에서 표적 핵염기 이외의 하나 이상의 염기가 편집될 수 있다("방관자 편집"). 특정 실시 양태에서, 오프 타겟 염기 편집, 예를 들어 방관자 편집은 표적 유전자의 발현이나 기능에 영향을 미치지 않는다.

[0294] 게놈의 잠재적인 오프 타겟 서열 후보는 예를 들어 MIT 특이성 점수(http://crispor.tefor.net/에 의해 계산됨, 최소 점수 50)를 사용하는 인간 게놈의 생물정보학 분석에 의해 또는 시험관 내 생화학적 분석, 예를 들어 ONE-seq 에 의해 예측할 수 있다.

[0295] 오프 타겟 편집은 시퀀싱 분석에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 오프 타겟 편집은 게놈의 잠재적 오프 타겟 부위에서 순 핵염기 편집을 사용하여 계산된다. 예를 들어, 순 핵염기 편집 효율은 무염기 에디터 또는 무가이드 RNA를 대조군으로 사용하여 결정될 수 있으며, 여기서 순 핵염기 편집 효율은 예측된 오프 타겟 부위에서 대조군 세포에서 관찰된 편집 비율에 의해 영향을 받는 염기 에디터 mRNA 및 가이드 RNA를 둘러싸는 LNP와 접촉된 세포에서 관찰된 편집 비율에 의해 얻어진다. 오프 타겟 편집을 추정하고 줄이기 위한 추가 방법은

문헌[Rees et al., Nat. Rev. Genet. 2018 19(12): 770-788, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함됨]에 기재되어 있다.

[0296] gRNA 및 표적화 서열(또는 스페이서 서열)을 선택, 설계, 및 검증하는 방법은 본원에 기재되어 있고 당업자에게 공지되어 있다. 소프트웨어 도구를 사용하여 표적 핵산 서열에 상응하는 gRNA를 최적화할 수 있다. 예를 들어, 에스. 피오게네스 Cas9를 사용한 각각의 가능한 표적화 도메인 선택에 대해, 특정 수(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10) 이하의 미스매치 염기쌍을 포함하는 (선택된 PAM, 예를 들어, NAG 또는 NGG에 선행하는) 모든 오프 타겟 서열이 게놈에 걸쳐 확인될 수 있다. 표적 부위에 상보적인 gRNA의 제1 영역이 확인될 수 있고, 모든 제1 영역(예를 들어, crRNA)은 그의 총 예측된 오프 타겟 점수에 따라 순위 매겨질 수 있고; 최상위 표적화 도메인은 가장 큰 온 타겟 활성과 가장 적은 오프 타겟 활성을 가질 가능성이 있는 도메인을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, DNA 서열 검색 알고리즘을 사용하여 Cas9와 함께 사용하기 위한 gRNA의 crRNA에서 표적 서열을 확인할 수 있다. 게놈 전체의 오프 타겟 성향을 계산한 후 가이드를 채점하는 공개 도구 cas-offinder를 기반으로 하는 맞춤형 gRNA 설계 소프트웨어도 gRNA를 설계하는 데 사용될 수 있다(Bae, et al., Cas-OFFinder: A fast and versatile algorithm that searches for potential off-target sites of Cas9 RNA-guided endonucleases. Bioinformatics 30, 1473-1475 (2014)). 일부 실시 양태에서, RepeatMasker 프로그램을 사용하여 입력 DNA 서열에서 반복 인자 및 복잡성이 낮은 영역을 스크리닝할 수 있다. 또한, 의도하지 않게 표적화될 수 있는 잔기의 수(예를 들어, 표적 핵산 유전자좌 내의 ssDNA에 잠재적으로 존재할 수 있는 오프 타겟 잔기)를 최소화하여 핵염기 에디터 시스템에서 데아미나아제 도메인의 잠재적 기질 난잡성의 영향을 줄일 수 있다. 후보 gRNA는 당업계에 공지된 방법 및/또는 본원에 제시된 방법을 사용하여 기능적으로 평가될 수 있다.

[0297] 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템에서 Cas9 단백질에 대한 표적 서열은 하나 이상의 종에서 관심 유전자의 표적 서열의 존재에 기초하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 서열이 관심 유전자의 인간 및 시노몰구스 원숭이 오솔로그 둘 다의 표적 서열과 일치하는 경우 서열은 표적 서열로서 선택될 수 있다. 일부 실시 양태에서, Cas9 뉴클레아제에 대한 표적 서열은 MIT 특이성 점수(http://crispor.tefor.net/에 의해 계산됨)에 의해 판단되는 바와 같이 예측된 오프 타겟 프로파일에 기초하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 서열이 유리한 예측 오프 타겟 프로파일(예를 들어, MIT 특이성 점수에 의해 판단될 때 50의 최소 점수)을 갖는 경우 서열은 표적 서열로서 선택될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터(ABE)에 대한 표적 서열은 표적 유전자의 스플라이스 도너 부위 또는 스플라이스 억셉터 부위 내의 아데닌 염기를 편집하는 능력에 기초하여 선택될 수 있다. 일부 실시 양태에서, ABE에 대한 표적 서열은 예를 들어 아데닌이 ABE의 편집 창 내에 있는 경우 아데닌의 위치에 기초하여 선택될 수 있다.

[0298] 본원에 기재된 gRNA는 화학적으로, 효소적으로, 또는 이들의 조합으로 합성될 수 있다. 예를 들어, gRNA는 표준 포스포라미다이트 기반 고체상 합성 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 대안적으로, gRNA는 gRNA를 코딩하는 DNA를 파지 RNA 폴리머라제에 의해 인식되는 프로모터 제어 서열에 작동 가능하게 연결함으로써 시험관 내에서 합성될 수 있다. 적합한 파지 프로모터 서열의 예는 T7, T3, SP6 프로모터 서열, 또는 이들의 변이체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시 양태에서, gRNA는 2개의 개별 분자(예를 들어, crRNA 및 tracrRNA)를 포함하고, 한 분자(예를 들어, crRNA)는 화학적으로 합성될 수 있고 다른 분자(예를 들어, tracrRNA)는 효소적으로 합성될 수 있다.

[0299] 일부 측면에서, 본원에 기재된 단일 가이드 RNA(sgRNA) 및 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 유전자 변형을 위한 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질은 Cas9 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9 단백질은 스트렙토코커스 피오게네스 Cas9인 Cas9 단백질이다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 담체의 비제한적인 예는 본 출원의 "약학 조성물 및 치료 방법" 섹션에 나열되어 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 조성물은 지질 나노입자로 제공될 수 있다.

[0300] **화학적으로 변형된 가이드 RNA(gRNA)**

[0301] 본원에 제공된 본 개시 내용은 임의의 일반적인 CRISPR/Cas 시스템, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 염기 에디터 시스템과 관련하여 사용될 수 있는 화학적으로 변형된 CRISPR 가이드 RNA(gRNA)에 관한 것이다. gRNA(예를 들어, sgRNA, 짧은-sgRNA, crRNA, tracrRNA, 또는 dgRNA)는 다양한 뉴클레오티드 위치에서 변형을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, (i) 뉴클레오티드에서의 화학적 변형 및 (ii) 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 가이드 RNA(gRNA) 또는 단일 가이드 RNA(sgRNA)가 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 특정

뉴클레오티드 위치에서 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 하나 이상의 특정 위치에서 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다.

[0302] 한 측면에서, 본원에 제공된 화학적으로 변형된 CRISPR 가이드 RNA는 결정 구조에 기반한 변형을 포함한다. 특정 이론에 얽매이지 않고, X선 결정 구조 기반 가이드 설계를 사용하여 Cas 단백질, 예를 들어 Cas9와 복합체에서 gRNA 변형을 최적화할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-OH가 Cas9-gRNA 복합체에서 Cas9 단백질과 매우 근접한 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 2'-OH가 Cas9-gRNA 복합체에서 Cas9 단백질과 접촉하는 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 2'-OH가 Cas9-gRNA 복합체에서 수소 결합을 갖는 Cas9 단백질과 접촉하는 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, Cas9-gRNA 복합체는 촉매전 삼원 복합체이다. 일부 실시 양태에서, 2'-OH가 Cas9-gRNA 복합체에서 gRNA의 다른 부분과 매우 근접한 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 2'-OH가 Cas9-gRNA 복합체에서 gRNA의 다른 부분과 접촉하는 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 2'-OH가 Cas9-gRNA 복합체에서 수소 결합을 갖는 gRNA의 다른 부분과 접촉하는 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, Cas9-gRNA 복합체는 촉매전 삼원 복합체이다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 본원에 사용되는 용어 "클래쉬"는 구조에서 물리적으로 가능성이 거의 없는 중첩 원자 부피를 지칭한다. 이러한 상황에서 2'O-Me 변형을 혼입하면 잠재적으로 RNP 기능에 해로울 수 있는 구조적 재배열(들)이 발생할 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 본원에 사용되는 용어 "접촉"은 2개의 작용기, 사이의 안정한 비공유 상호작용, 예를 들어 수소 결합을 의미한다. 일부 실시 양태에서, Cas9-gRNA 복합체에서 2'-OH가 2'-OMe로 대체되는 경우 gRNA의 다른 부분과의 클래쉬가 예측되는 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, Cas9-gRNA 복합체에서 2'-OH가 2'-OMe로 대체되는 경우 gRNA에서 또 다른 2'-OH와의 클래쉬가 예측되는 뉴클레오티드는 변형되지 않는다. 일부 실시 양태에서, Cas9-gRNA 복합체는 촉매전 삼원 복합체이다. 일부 실시 양태에서, Cas9-gRNA 복합체에서 용매-노출되거나 그렇지 않으면 Cas 단백질 잔기로부터 떨어져 있는 뉴클레오티드는 화학적 변형을 포함한다. 일부 실시 양태에서, Cas9-gRNA 복합체에서 gRNA에서 용매-노출되거나 그렇지 않으면 다른 뉴클레오티드로부터 떨어져 있는 뉴클레오티드는 화학적 변형을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적 변형은 2'-OM 변형이다. Cas9-gRNA 결정 구조에 대한 추가 설명은 문헌[Jiang F, Taylor DW, Chen JS, Kornfeld JE, Zhou K, Thompson AJ, Nogales E, Doudna JA. Structures of a CRISPR-Cas9 R-loop complex primed for DNA cleavage. Science. 2016 Feb 19;351(6275):867-71, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨]에 포함되어 있다.

[0303] 가이드 RNA 뉴클레오티드에 대한 변형은 2'-O-메틸 변형, 2'-O-(2-메톡시에틸) 변형, 2'-플루오로 변형, 포스포로티오에이트 변형, 역전 무염기 변형, 데옥시리보뉴클레오티드, 비시클릭 리보스 유사체(예를 들어, 잠금 핵산(LNA), C-에틸렌 가교 핵산(ENA), 가교 핵산(BNA), 비잠금 핵산(UNA)), 염기 또는 핵염기 변형, 뉴클레오시드간 결합 변형, 리보네불라린, 2'-O-메틸네불라린, 또는 2'-데옥시네불라린을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 변형의 다른 예는 5'아데닐레이트, 5' 구아노신-트리포스페이트 cap, 5'N7-메틸구아노신-트리포스페이트 cap, 5'트리포스페이트 cap, 3'포스페이트, 3'티오포스페이트, 5'포스페이트, 5'티오포스페이트, Cis-Syn 티미딘 이량체, 삼량체, C12 스페이서, C3 스페이서, C6 스페이서, dSpacer, PC 스페이서, rSpacer, Spacer 18, Spacer 9, 3'-3' 변형, 5'-5' 변형, 무염기, 아크리딘, 아조벤젠, 비오틴, 비오틴 BB, 비오틴 TEG, 콜레스테릴 TEG, 데스티오비오틴 TEG, DNP TEG, DNP-X, DOTA, dT-비오틴, 듀얼 비오틴, PC 비오틴, 소랄렌 C2, 소랄렌 C6, TINA, 3'DABCYL, 블랙홀 소광제 1, 블랙홀 소광제 2, DABCYL SE, dT-DABCYL, IRDye QC-1, QSY-21, QSY-35, QSY-7, QSY-9, 카르복실 링커, 티올 링커, 2' 데옥시리보뉴클레오시드 유사체 퓨린, 2' 데옥시리보뉴클레오시드 유사체 피리미딘, 리보뉴클레오시드 유사체, 2'-O-메틸 리보뉴클레오시드 유사체, 당 변형 유사체, 워블/보편 염기, 형광 염료 표지, 2'플루오로 RNA, 2'O-메틸 RNA, 메틸포스포네이트, 포스포디에스테르 DNA, 포스포디에스테르 RNA, 포스포티오에이트 DNA, 포스포로티오에이트 RNA, UNA, 슈도우리딘-5'-트리포스페이트, 5-메틸시티딘-5'-트리포스페이트, 2-O-메틸 3포스포로티오에이트 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0304] 일부 실시 양태에서, 리보스 기(또는 당)가 변형될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형된 리보스 기는 상보적 가닥에 대한 올리고뉴클레오티드 결합 친화성, 이중체 형성, 또는 뉴클레아제와의 상호작용을 제어할 수 있다. 리보스 기에 대한 화학적 변형의 예에는 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-플루오로(2'-F), 2'-데옥시, 2'-O-(2-메톡시에틸)(2'-MOE), 2'-NH2, 2'-O-알릴, 2'-O-에틸아민, 2'-O-시아노에틸, 2'-O-아세탈에스테르, 또는 비시클릭 뉴클레오티드, 예를 들어 잠금 핵산(LNA), 2'-(5-구속 에틸(S-cEt)), 구속 MOE 또는 2'-O,4'-C-아미노메틸렌 가교 핵산(2',4'-BNANC)이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸 변형은 올리고뉴클레오티드의 결합 친화성을 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸 변형은 올리고뉴클레오티드의 뉴클레아제 안정성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-플루오로 변형은 올리고뉴클레오티드 결합 친화성 및 뉴클레아제 안정성을 증가시킬 수 있다. 본 출원에서, gRNA 서열의 소문자 리보뉴클레오티드는 2'-OMe 변형

을 나타낸다(예를 들어, 표 1 또는 표 24)(소문자 s는 포스포로티오에이트 결합을 나타냄).

[0305] 일부 실시 양태에서, 포스페이트 기는 화학적으로 변형될 수 있다. 포스페이트기에 대한 화학적 변형의 예는 포스포로티오에이트(PS), 포스포노아세테이트(PACE), 티오포스포노아세테이트(thioPACE), 아미드, 트리아졸, 포스포네이트, 또는 포스포트리에스테르 변형을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, PS 결합은 예를 들어 뉴클레오티드 사이의 포스포디에스테르 결합에서 황이 하나의 비가교 포스페이트 산소에 치환된 결합을 지칭할 수 있다. "s"는 본 출원에서 gRNA 서열에서 PS 변형을 나타내는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 표 1 또는 표 24). 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단 및 3' 말단에 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 1, 2, 또는 3개, 또는 3개 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 3개의 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 3개의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 2개 및 2개 이하(즉, 단지 2개) 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 3개의 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단 또는 5' 말단에 서열 5'-UsUsU-3'를 포함할 수 있으며, 여기서 U는 우리딘을 나타내고 s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단 또는 5' 말단에 서열 5'-ususu-3'를 포함할 수 있으며, 여기서 u는 2'-O-메틸우리딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단 또는 5' 말단에 서열 5'-ususuUUU-3'를 포함할 수 있으며, 여기서 U 및 u는 각각 우리딘 및 2'-O-메틸우리딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단 또는 5' 말단에 서열 5'-ususuUuU-3'를 포함할 수 있으며, 여기서 U 및 u는 각각 우리딘 및 2'-O-메틸우리딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 서열 5'- ususususUuU-3'를 포함할 수 있으며, 여기서 U 및 u는 각각 우리딘 및 2'-O-메틸우리딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 서열 5'- ususuuuu -3'를 포함할 수 있으며, 여기서 u는 2'-O-메틸우리딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0306] 일부 실시 양태에서, 핵염기는 화학적으로 변형될 수 있다. 핵염기에 대한 화학적 변형의 예는 2-티오우리딘, 4-티오우리딘, N6-메틸아데노신, 슈도우리딘, 2,6-디아미노퓨린, 이노신, 티미딘, 5-메틸시토신, 5-치환된 피리미딘, 이소구아닌, 이소시토신, 또는 할로겐화 방향족 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0307] 일부 실시 양태에서 화학적으로 변형된 gRNA는 네불라린을 포함한다. 네불라린은 베타-D-리보스에서 유도된 퓨린 리보뉴클레오시드이며 글리코시드 (N-글리코실) 결합을 통해 위치 9의 베타-D-리보푸라노실 잔기에 부착된 9H-퓨린이다. 네불라린은 외환 작용 모이어티 또는 치환이 없는 퓨린 리보뉴클레오시드다. 일부 실시 양태에서, 이는 퓨린 리보뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 이는 퓨린 D-리보뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 네불라린은 화학적으로 추가로 변형된다. 본 출원에서, "X", "x" 및 "dX"는 gRNA 서열에서 각각 리보네불라린 변형, 2'-O-메틸네불라린 변형, 및 2'-데옥시네불라린 변형을 나타내는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 표 1 또는 표 24). 일부 실시 양태에서, gRNA 서열(예를 들어, 스페이서 영역 또는 tracr 영역)의 뉴클레오티드(예를 들어, A)를 네불라린으로 치환하면 gRNA 활성에 영향을 미치지 않으면서 오프 타겟 효과를 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린, 데옥시네불라린, 또는 2'-O-메틸네불라린은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA에서 아데닌을 대체한다. 일부 실시 양태에서, 네불라린, 데옥시네불라린, 또는 2'-O-메틸네불라린은 스페이서 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린, 데옥시네불라린, 또는 2'-O-메틸네불라린은 tracrRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린, 데옥시네불라린, 또는 2'-O-메틸네불라린은 tracrRNA 서열의 tracrRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린, 데옥시네불라린, 또는 2'-O-메틸네불라린은 tracrRNA 서열의 crRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린, 데옥시네불라린, 또는 2'-O-메틸네불라린은 tracrRNA 서열의 줄기 루프 구조에 있다.

[0308] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 50-150개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114,

115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 또는 150개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 50 내지 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 50 내지 약 140, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 60 내지 약 140, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약 110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 70 내지 약 140, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 80 내지 약 140, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 90 내지 약 140, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 100 내지 약 140, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 약 110 내지 약 140, 약 120 내지 약 130, 약 120 내지 약 140, 또는 약 130 내지 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 적어도 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 최대 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 100개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 103개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다.

[0309] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 1 내지 150개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 또는 150개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 1 내지 약 45개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 30, 약 1 내지 약 35, 약 1 내지 약 40, 약 1 내지 약 45, 약 3 내지 약 5, 약 3 내지 약 10, 약 3 내지 약 15, 약 3 내지 약 20, 약 3 내지 약 25, 약 3 내지 약 30, 약 3 내지 약 35, 약 3 내지 약 40, 약 3 내지 약 45, 약 5 내지 약 10, 약 5 내지 약 15, 약 5 내지 약 20, 약 5 내지 약 25, 약 5 내지 약 30, 약 5 내지 약 35, 약 5 내지 약 40, 약 5 내지 약 45, 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 10 내지 약 35, 약 10 내지 약 40, 약 10 내지 약 45, 약 15 내지 약 20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 15 내지 약 35, 약 15 내지 약 40, 약 15 내지 약 45, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30, 약 20 내지 약 35, 약 20 내지 약 40, 약 20 내지 약 45, 약 25 내지 약 30, 약 25 내지 약 35, 약 25 내지 약 40, 약 25 내지 약 45, 약 30 내지 약 35, 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 45, 약 35 내지 약 40, 약 35 내지 약 45, 약 40 내지 약 45, 또는 약 45 내지 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 1, 약 3, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 적어도 약 1, 약 3, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 최대 약 3, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 50 내지 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 50 내지 약 140, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 60 내지 약 140, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약

110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 70 내지 약 140, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 80 내지 약 140, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 90 내지 약 140, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 100 내지 약 140, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 약 110 내지 약 140, 약 120 내지 약 130, 약 120 내지 약 140, 또는 약 130 내지 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 적어도 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 최대 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 54개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 총 62개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0310] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 약 1% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 100%, 또는 약 95% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 적어도 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 95% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 최대 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0311] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 gRNA 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 또는 150 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0312] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 gRNA 서열의 5' 말단으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또

는 149개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다

[0313] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 gRNA 서열의 3' 말단으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다

[0314] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 sgRNA일 수 있다. 용어 "gRNA" 및 "sgRNA"는 본 출원에서 상호 교환적으로 사용된다. 일부 실시 양태에서, sgRNA는 하나 이상의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 50-150개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 또는 150개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 50 내지 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 50 내지 약 140, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 60 내지 약 140, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약 110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 70 내지 약 140, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 80 내지 약 140, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 90 내지 약 140, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 100 내지 약 140, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 약 110 내지 약 140, 약 120 내지 약 130, 약 120 내지 약 140, 또는 약 130 내지 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 적어도 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 최대 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 100개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 103개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다.

[0315] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 1 내지 150개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 또는 150개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 1 내지 약 45개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 30, 약 1 내지 약 35, 약 1 내지 약 40, 약 1 내지 약 45, 약 3 내지 약 5, 약 3 내지 약 10, 약 3 내지 약 15, 약 3 내지 약 20, 약 3 내지 약 25, 약 3 내지 약 30, 약 3 내지 약 35, 약 3 내지 약 40, 약 3 내지 약 45, 약 5 내지 약 10, 약 5 내지 약 15, 약 5 내지 약 20, 약 5 내지 약 25, 약 5 내지 약 30, 약 5 내지 약 35, 약 5 내지 약 40, 약 5 내지 약 45, 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 10 내지 약 35, 약 10 내지 약 40, 약 10 내지 약 45, 약 15 내지 약

20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 15 내지 약 35, 약 15 내지 약 40, 약 15 내지 약 45, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30, 약 20 내지 약 35, 약 20 내지 약 40, 약 20 내지 약 45, 약 25 내지 약 30, 약 25 내지 약 35, 약 25 내지 약 40, 약 25 내지 약 45, 약 30 내지 약 35, 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 45, 약 35 내지 약 40, 약 35 내지 약 45, 약 40 내지 약 45, 또는 약 45 내지 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 1, 약 3, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 적어도 약 1, 약 3, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 최대 약 3, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 50 내지 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 50 내지 약 140, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 60 내지 약 140, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약 110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 70 내지 약 140, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 80 내지 약 140, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 90 내지 약 140, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 100 내지 약 140, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 약 110 내지 약 140, 약 120 내지 약 130, 약 120 내지 약 140, 또는 약 130 내지 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 적어도 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 최대 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 또는 약 140개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 54개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 총 62개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0316] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 약 1% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 100%, 또는 약 95% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 적어도 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 95% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 최대 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0317] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 sgRNA 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 또는 150 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0318] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 sgRNA 서열의 5' 말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149개 염기쌍 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0319] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 sgRNA는 sgRNA 서열의 3' 말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 또는 149개 염기쌍 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0320] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 스페이서 또는 프로토스페이서 영역, 즉 표적 서열에서 하나 이상의 화학적 변형을 가질 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 10 내지 30개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 10 내지 약 30개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30, 또는 약 25 내지 약 30개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 적어도 약 10, 약 15, 약 20, 또는 약 25개 염기쌍 길이 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 최대 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 18개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 22개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 바람직한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 20개 염기쌍 길이의 스페이서 서열을 포함할 수 있다.

[0321] 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 1 내지 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 영역은 총 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, 또는 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 약 1 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 약 1 내지 약 2, 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 4, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 6, 약 1 내지 약 7, 약 1 내지 약 8, 약 1 내지 약 9, 약 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 3, 약 2 내지 약 4, 약 2 내지 약 5, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 7, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 9, 약 2 내지 약 10, 약 3 내지 약 4, 약 3 내지 약 5, 약 3 내지 약 6, 약 3 내지 약 7, 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 9, 약 3 내지 약 10, 약 4 내지 약 5, 약 4 내지 약 6, 약 4 내지 약 7, 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 9, 약 4 내지 약 10, 약 5 내지 약 6, 약 5 내지 약 7, 약 5 내지 약 8, 약 5 내지 약 9, 약 5 내지 약 10, 약 6 내

지 약 7, 약 6 내지 약 8, 약 6 내지 약 9, 약 6 내지 약 10, 약 7 내지 약 8, 약 7 내지 약 9, 약 7 내지 약 10, 약 8 내지 약 9, 약 8 내지 약 10, 또는 약 9 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 최대 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 약 10 내지 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30, 또는 약 25 내지 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 적어도 약 10, 약 15, 약 20, 또는 약 25개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 최대 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 한 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 3개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 스페이서 서열은 총 5개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0322] 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 1% 내지 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 약 1% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 100%, 또는 약 95% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 적어도 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 95% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 서열은 최대 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0323] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 스페이서 서열은 스페이서 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 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, 또는 30 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0324] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 스페이서 영역은 스페이서 서열의 5' 말단으로부터 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, 또는 29개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0325] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 스페이서 영역은 스페이서 서열의 3' 말단으로부터 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, 또는 29개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0326] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 tracrRNA 서열에서 하나 이상의 화학적 변형을 가질 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 30 내지 100개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서

열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 또는 130개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 30 내지 약 130개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 50, 약 30 내지 약 60, 약 30 내지 약 70, 약 30 내지 약 75, 약 30 내지 약 80, 약 30 내지 약 90, 약 30 내지 약 100, 약 30 내지 약 110, 약 30 내지 약 120, 약 30 내지 약 130, 약 40 내지 약 50, 약 40 내지 약 60, 약 40 내지 약 70, 약 40 내지 약 75, 약 40 내지 약 80, 약 40 내지 약 90, 약 40 내지 약 100, 약 40 내지 약 110, 약 40 내지 약 120, 약 40 내지 약 130, 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 75, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 75, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 70 내지 약 75, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약 110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 75 내지 약 80, 약 75 내지 약 90, 약 75 내지 약 100, 약 75 내지 약 110, 약 75 내지 약 120, 약 75 내지 약 130, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 또는 약 120 내지 약 130개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 적어도 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 또는 약 120개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 최대 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 70개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 73개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 68개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 71개 염기쌍 길이의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다.

[0327] 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 1 내지 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 또는 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드의 tracrRNA 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 1 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 1 내지 약 2, 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 4, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 6, 약 1 내지 약 7, 약 1 내지 약 8, 약 1 내지 약 9, 약 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 3, 약 2 내지 약 4, 약 2 내지 약 5, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 7, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 9, 약 2 내지 약 10, 약 3 내지 약 4, 약 3 내지 약 5, 약 3 내지 약 6, 약 3 내지 약 7, 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 9, 약 3 내지 약 10, 약 4 내지 약 5, 약 4 내지 약 6, 약 4 내지 약 7, 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 9, 약 4 내지 약 10, 약 5 내지 약 6, 약 5 내지 약 7, 약 5 내지 약 8, 약 5 내지 약 9, 약 5 내지 약 10, 약 6 내지 약 7, 약 6 내지 약 8, 약 6 내지 약 9, 약 6 내지 약 10, 약 7 내지 약 8, 약 7 내지 약 9, 약 7 내지 약 10, 약 8 내지 약 9, 약 8 내지 약 10, 또는 약 9 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은

총 최대 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 10 내지 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30, 또는 약 25 내지 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 적어도 약 10, 약 15, 약 20, 또는 약 25개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 영역은 총 최대 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 30 내지 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 50, 약 30 내지 약 60, 약 30 내지 약 70, 약 30 내지 약 75, 약 30 내지 약 80, 약 30 내지 약 90, 약 30 내지 약 100, 약 30 내지 약 110, 약 30 내지 약 120, 약 30 내지 약 130, 약 40 내지 약 50, 약 40 내지 약 60, 약 40 내지 약 70, 약 40 내지 약 75, 약 40 내지 약 80, 약 40 내지 약 90, 약 40 내지 약 100, 약 40 내지 약 110, 약 40 내지 약 120, 약 40 내지 약 130, 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 75, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 75, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 70 내지 약 75, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약 110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 75 내지 약 80, 약 75 내지 약 90, 약 75 내지 약 100, 약 75 내지 약 110, 약 75 내지 약 120, 약 75 내지 약 130, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 또는 약 120 내지 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 적어도 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 또는 약 120개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 최대 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 한 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 51개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 총 59개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0328] 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 1% 내지 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 약 1% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 100%, 또는 약 95% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 적어도 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 95% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA 서열은 최대 약 10%, 약 20%, 약 30%,

약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0329] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA 서열은 tracrRNA 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 또는 130 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0330] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracr 영역은 tracrRNA 서열의 5' 말단으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 또는 129개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0331] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracr 영역은 tracrRNA 서열의 3' 말단으로부터 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 또는 129개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0332] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 gRNA 서열의 5' 말단에서 하나 이상의 화학적 변형을 가질 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 gRNA 서열의 5' 말단에서 하나 이상의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 gRNA 서열의 3' 말단에서 하나 이상의 화학적 변형을 가질 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 gRNA 서열의 3' 말단에서 하나 이상의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0333] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 crRNA를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 하나 이상의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 30 내지 50개 염기쌍 길이일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개 염기쌍 길이일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 약 30 내지 약 50개 염기쌍 길이일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 약 30 내지 약 32, 약 30 내지 약 34, 약 30 내지 약 36, 약 30 내지 약 38, 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 42, 약 30 내지 약 44, 약 30 내지 약 46, 약 30 내지 약 48, 약 30 내지 약 50, 약 32 내지 약 34, 약 32 내지 약 36, 약 32 내지 약 38, 약 32 내지 약 40, 약 32 내지 약 42, 약 32 내지 약 44, 약 32 내지 약 46, 약 32 내지 약 48, 약 32 내지 약 50, 약 34 내지 약 36, 약 34 내지 약 38, 약 34 내지 약 40, 약 34 내지 약 42, 약 34 내지 약 44, 약 34 내지 약 46, 약 34 내지 약 48, 약 34 내지 약 50, 약 36 내지 약 38, 약 36 내지 약 40, 약 36 내지 약 42, 약 36 내지 약 44, 약 36 내지 약 46, 약 36 내지 약 48, 약 36 내지 약 50, 약 38 내지 약 40, 약 38 내지 약 42, 약 38 내지 약 44, 약 38 내지 약 46, 약 38 내지 약 48, 약 38 내지 약 50, 약 40 내지 약 42, 약 40 내지 약 44, 약 40 내지 약 46, 약 40 내지 약 48, 약 40 내지 약 50, 약 42 내지 약 44, 약 42 내지 약 46, 약 42 내지 약 48, 약 42 내지 약 50, 약 44 내지 약 46, 약 44 내지 약 48, 약 44 내지 약 50, 약 46 내지 약 48, 약 46 내지 약 50, 또는 약 48 내지 약 50개 염기쌍 길이일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 약 30, 약 32, 약 34, 약 36, 약 38, 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 약 48, 또는 약 50개 염기쌍 길이일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 적어도 약 30, 약 32, 약 34, 약 36, 약 38, 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 또는 약 48개 염기쌍 길이일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 최대 약 32, 약 34, 약 36, 약 38, 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 약 48, 또는 약 50개 염기쌍 길이일 수 있다.

[0334] 일부 실시 양태에서, crRNA는 총 1 내지 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 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 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 1 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 1 내지 약 2, 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 4, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 6, 약 1 내지 약 7, 약 1 내지 약 8, 약 1 내지 약 9, 약 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 3, 약 2 내지 약 4, 약 2 내지 약 5, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 7, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 9, 약 2 내지 약 10, 약 3 내지 약 4, 약 3 내지 약 5, 약 3 내지 약 6, 약 3 내지 약 7, 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 9, 약 3 내지 약 10, 약 4 내지 약 5, 약 4 내지 약 6, 약 4 내지 약 7, 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 9, 약 4 내지 약 10, 약 5 내지 약 6, 약 5 내지 약 7, 약 5 내지 약 8, 약 5 내지 약 9, 약 5 내지 약 10, 약 6 내지 약 7, 약 6 내지 약 8, 약 6 내지 약 9, 약 6 내지 약 10, 약 7 내지 약 8, 약 7 내지 약 9, 약 7 내지 약 10, 약 8 내지 약 9, 약 8 내지 약 10, 또는 약 9 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 최대 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 10 내지 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30, 또는 약 25 내지 약 30 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 적어도 약 10, 약 15, 약 20, 또는 약 25 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 최대 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 30 내지 약 50 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 30 내지 약 32, 약 30 내지 약 34, 약 30 내지 약 36, 약 30 내지 약 38, 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 42, 약 30 내지 약 44, 약 30 내지 약 46, 약 30 내지 약 48, 약 30 내지 약 50, 약 32 내지 약 34, 약 32 내지 약 36, 약 32 내지 약 38, 약 32 내지 약 40, 약 32 내지 약 42, 약 32 내지 약 44, 약 32 내지 약 46, 약 32 내지 약 48, 약 32 내지 약 50, 약 34 내지 약 36, 약 34 내지 약 38, 약 34 내지 약 40, 약 34 내지 약 42, 약 34 내지 약 44, 약 34 내지 약 46, 약 34 내지 약 48, 약 34 내지 약 50, 약 36 내지 약 38, 약 36 내지 약 40, 약 36 내지 약 42, 약 36 내지 약 44, 약 36 내지 약 46, 약 36 내지 약 48, 약 36 내지 약 50, 약 38 내지 약 40, 약 38 내지 약 42, 약 38 내지 약 44, 약 38 내지 약 46, 약 38 내지 약 48, 약 38 내지 약 50, 약 40 내지 약 42, 약 40 내지 약 44, 약 40 내지 약 46, 약 40 내지 약 48, 약 40 내지 약 50, 약 42 내지 약 44, 약 42 내지 약 46, 약 42 내지 약 48, 약 42 내지 약 50, 약 44 내지 약 46, 약 44 내지 약 48, 약 44 내지 약 50, 약 46 내지 약 48, 약 46 내지 약 50, 또는 약 48 내지 약 50 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 약 30, 약 32, 약 34, 약 36, 약 38, 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 약 48, 또는 약 50 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 적어도 약 30, 약 32, 약 34, 약 36, 약 38, 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 또는 약 48 개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 총 최대 약 32, 약 34, 약 36, 약 38, 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 약 48, 또는 약 50개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0335] 일부 실시 양태에서, crRNA는 1% 내지 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 약 1% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약

100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 100%, 또는 약 95% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 적어도 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 95% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, crRNA는 최대 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0336] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 crRNA 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 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 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0337] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는crRNA 서열의 5' 말단으로부터 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, 또는 49개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0338] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 crRNA는 crRNA 서열의 3' 말단부터 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, 또는 49개 염기쌍인 위치 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 가질 수 있다.

[0339] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA는 tracrRNA를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, tracrRNA는 하나 이상의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총50 내지 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 또는 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 30 내지 약 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 50, 약 30 내지 약 60, 약 30 내지 약 70, 약 30 내지 약 75, 약 30 내지 약 80, 약 30 내지 약 90, 약 30 내지 약 100, 약 30 내지 약 110, 약 30 내지 약 120, 약 30 내지 약 130, 약 40 내지 약 50, 약 40 내지 약 60, 약 40 내지 약 70, 약 40 내지 약 75, 약 40 내지 약 80, 약 40 내지 약 90, 약 40 내지 약 100, 약 40 내지 약 110, 약 40 내지 약 120, 약 40 내지 약 130, 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 75, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 75, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 70 내지 약 75, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약 110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 75 내지 약 80, 약 75 내지 약 90, 약 75 내지 약 100, 약 75 내지 약 110, 약 75 내지 약 120, 약 75 내지 약 130, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 또는 약 120 내지 약 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된

tracrRNA는 총 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 적어도 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 또는 약 120개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 최대 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개 염기쌍 길이를 포함할 수 있다.

[0340] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 1 내지 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 또는 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 1 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 1 내지 약 2, 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 4, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 6, 약 1 내지 약 7, 약 1 내지 약 8, 약 1 내지 약 9, 약 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 3, 약 2 내지 약 4, 약 2 내지 약 5, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 7, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 9, 약 2 내지 약 10, 약 3 내지 약 4, 약 3 내지 약 5, 약 3 내지 약 6, 약 3 내지 약 7, 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 9, 약 3 내지 약 10, 약 4 내지 약 5, 약 4 내지 약 6, 약 4 내지 약 7, 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 9, 약 4 내지 약 10, 약 5 내지 약 6, 약 5 내지 약 7, 약 5 내지 약 8, 약 5 내지 약 9, 약 5 내지 약 10, 약 6 내지 약 7, 약 6 내지 약 8, 약 6 내지 약 9, 약 6 내지 약 10, 약 7 내지 약 8, 약 7 내지 약 9, 약 7 내지 약 10, 약 8 내지 약 9, 약 8 내지 약 10, 또는 약 9 내지 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 최대 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 또는 약 10개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 10 내지 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 10 내지 약 15, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 25, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 20, 약 15 내지 약 25, 약 15 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 30, 또는 약 25 내지 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 적어도 약 10, 약 15, 약 20, 또는 약 25개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스페이서 영역은 총 최대 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 30 내지 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 50, 약 30 내지 약 60, 약 30 내지 약 70, 약 30 내지 약 75, 약 30 내지 약 80, 약 30 내지 약 90, 약 30 내지 약 100, 약 30 내지 약 110, 약 30 내지 약 120, 약 30 내지 약 130, 약 40 내지 약 50, 약 40 내지 약 60, 약 40 내지 약 70, 약 40 내지 약 75, 약 40 내지 약 80, 약 40 내지 약 90, 약 40 내지 약 100, 약 40 내지 약 110, 약 40 내지 약 120, 약 40 내지 약 130, 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 70, 약 50 내지 약 75, 약 50 내지 약 80, 약 50 내지 약 90, 약 50 내지 약 100, 약 50 내지 약 110, 약 50 내지 약 120, 약 50 내지 약 130, 약 60 내지 약 70, 약 60 내지 약 75, 약 60 내지 약 80, 약 60 내지 약 90, 약 60 내지 약 100, 약 60 내지 약 110, 약 60 내지 약 120, 약 60 내지 약 130, 약 70 내지 약 75, 약 70 내지 약 80, 약 70 내지 약 90, 약 70 내지 약 100, 약 70 내지 약 110, 약 70 내지 약 120, 약 70 내지 약 130, 약 75 내지 약 80, 약 75 내지 약 90, 약 75 내지 약 100, 약 75 내지 약 110, 약 75 내지 약 120, 약 75 내지 약 130, 약 80 내지 약 90, 약 80 내지 약 100, 약 80 내지 약 110, 약 80 내지 약 120, 약 80 내지 약 130, 약 90 내지 약 100, 약 90 내지 약 110, 약 90 내지 약 120, 약 90 내지 약 130, 약 100 내지 약 110, 약 100 내지 약 120, 약 100 내지 약 130, 약 110 내지 약 120, 약 110 내지 약 130, 또는 약 120 내지 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약

80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 적어도 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 또는 약 120개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 총 최대 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 75, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120, 또는 약 130개의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0341] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 약 1% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 60%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 90%, 약 1% 내지 약 95%, 약 1% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 95%, 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 95%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 95%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 100%, 또는 약 95% 내지 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 적어도 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 95% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 최대 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0342] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 tracrRNA 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 또는 130 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0343] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 tracrRNA 서열의 5' 말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 또는 129개 염기쌍 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0344] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 tracrRNA는 tracrRNA 서열의 3' 말단으로부터 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 또는 129개 염기쌍 중 하나 이상에 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0345] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 서열의 5' 또는 3' 말단에 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5'

말단에 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 3' 말단에 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 및 3' 말단 각각에 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 PS 결합, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 및 3' 말단 각각에 0, 1, 2 또는 3개의 PS 결합, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 및 3' 말단 각각에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 및 3' 말단 각각에 2개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 및 3' 말단 각각에 3개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 및 3' 말단 각각에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 및 3' 말단 각각에 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 0개의 PS 결합(즉, 변형 없음)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 2개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 0개의 PS 결합(즉, 변형 없음)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 3개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 5개의 PS 결합을 포함한다.

[0346] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 2개 및 2개 이하의 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 2개 및 2개 이하의 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 3개의 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 3개의 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단 또는 5' 말단에 서열 5'-UsUsU-3'을 포함하고, 여기서 U는 우리딘을 나타내고 s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 3개의 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 3개의 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 2개의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 여기서 2개의 포스포로티오에이트(PS) 결합은 5' 말단의 처음 2개의 뉴클레오티드 위치에서 2개의 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합이다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 2개의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 여기서 2개의 포스포로티오에이트(PS) 결합은 5' 말단의 처음 3-10개 뉴클레오티드 내에 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 2개의 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함하고, 여기서 2개의 포스포로티오에이트(PS) 결합은 3' 말단의 처음 2개의 뉴클레오티드 위치에서 2개의 연속적인 포스포로티오에이트(PS) 결합이다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 2개의 포스포로티오에이트(PS) 결합을 포함하고, 여기서 2개의 포스포로티오에이트(PS) 결합은 3' 말단의 처음 3-10개 뉴클레오티드 내에 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 서열 5'-UsUsUs-3'를 포함하며, 여기서 U는 우리딘을 나타내고 s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 서열 5'-UsUsU-3'을 포함하며, 여기서 U는 우리딘을 나타내고 s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0347] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는

sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 2개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 3개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 6개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 7개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 8개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 9개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 10개의 PS 결합을 포함한다.

[0348] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단, 3' 말단, 또는 내부 위치, 또는 이들의 임의의 조합에 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단, 3' 말단, 또는 내부 위치, 또는 이들의 임의의 조합에 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 PS 결합을 포함한다.

[0349] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 0개의 PS 결합(즉, 변형 없음)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 2개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 3개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 6개의 PS 결합을 포함한다.

[0350] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 0개의 PS 결합(즉, 변형 없음)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 2개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 3개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 6개의 PS 결합을 포함한다.

[0351] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합, 3' 말단에 2개의 PS 결합, 및 내부 위치에 0개의 PS 결합(즉, 변형 없음)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 2개의 PS 결합 및 내부 위치에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 2개의 PS 결합 및 내부 위치에 2개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 2개의 PS 결합 및 내부 위치에 3개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 2개의 PS 결합 및 내부 위치에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 2개의 PS 결합 및 내부 위치에 5개의 PS 결합을 포함한

다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2개의 PS 결합 및 3' 말단에 2개의 PS 결합 및 내부 위치에 6개의 PS 결합을 포함한다.

[0352] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합, 3' 말단에 3개의 PS 결합, 및 내부 위치에 0개의 PS 결합(즉, 변형 없음)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 3개의 PS 결합 및 내부 위치에 1개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 3개의 PS 결합 및 내부 위치에 2개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 3개의 PS 결합 및 내부 위치에 3개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 3개의 PS 결합 및 내부 위치에 4개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 3개의 PS 결합 및 내부 위치에 5개의 PS 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 3개의 PS 결합 및 3' 말단에 3개의 PS 결합 및 내부 위치에 6개의 PS 결합을 포함한다.

[0353] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 추가의 변형된 또는 비변형된 뉴클레오티드(N)를 포함하며, 여기서 N은 A, C, G, U, dA(데옥시A), dC(데옥시C), dG(데옥시G), 또는 T, 및 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가 N을 포함하며, 여기서 N은 A, G, U, dA, dG, dC 또는 T, 및 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 또는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 추가 N을 포함한다. 한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 추가 N을 포함한다. 바람직한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 추가 N을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가 N을 포함하며 각각의 N은 동일한 변형된 또는 비변형된 뉴클레오티드이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 4개의 추가 N을 포함할 수 있고 4개의 추가 N의 각각의 N은 A, C, G, U, dA, dC, dG, 또는 T이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA는 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 4개의 추가 N을 포함할 수 있고 4개의 추가 N의 각각의 N은 A이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 A, C, G, U, dA, dC, dG, 또는 T 이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 A이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 C이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 G이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 U이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 dA이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 dC이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 dG이다. 예를 들어, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 N을 포함할 수 있고 3개의 추가 N의 각각의 N은 T이다.

[0354] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 또는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 추가의 우라실(U)을 포함한다. 한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 추가 U를 포함한다. 바람직한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 또는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 1개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 1개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 2개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 2개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또

는 sgRNA는 5' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 U를 포함한다. 바람직한 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 3개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 4개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 4개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 5개의 추가 U를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3' 말단에 포스포디에스테르 결합을 갖는 5개의 추가 U를 포함한다.

[0355] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 리보네불라린(본 출원에서, 예를 들어, 표 1 또는 표 24에서 "X"로 도시됨)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 리보네불라린을 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 1개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 4개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 6개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 7개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 8개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 9개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 10개의 리보네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 네불라린은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA 또는 sgRNA 또는 sgRNA에서 아데닌을 대체한다. 일부 실시 양태에서, 네불라린은 스페이서 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린은 tracrRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린은 tracrRNA 서열의 crRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린은 tracrRNA 서열의 줄기 루프 구조에 있다.

[0356] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2'-O-메틸네불라린(본 출원에서, 예를 들어, 표 1 또는 표 24에서 "x"로 도시됨)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2'-O-메틸네불라린을 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 1개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 4개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 6개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 7개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 8개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 9개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 10개의 2'-O-메틸네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸네불라린은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA 또는 sgRNA 또는 sgRNA에서 아데닌을 대체한다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸네불라린은 스페이서 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸네불라린은 tracrRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸네불라린은 tracrRNA 서열의 crRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸네불라린은 tracrRNA 서열의 줄기 루프 구조에 있다.

[0357] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2'-데옥시네불라린(본 출원에서, 예를 들어, 표 1 또는 표 24에서 "dX"로 도시됨)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2'-데옥시네불라린을 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 1개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 3개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 4개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 5개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 6개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 7개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적

으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 8개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 9개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 10개의 2'-데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 2'-데옥시네불라린은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA 또는 sgRNA 또는 sgRNA에서 아데닌을 대체한다. 일부 실시 양태에서, 2'-데옥시네불라린은 스페이서 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-데옥시네불라린은 tracrRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-데옥시네불라린은 tracrRNA 서열의 crRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 2'-데옥시네불라린은 tracrRNA 서열의 줄기 루프 구조에 있다.

[0358] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2'-O-메틸리보뉴클레오티드(2'-OMe)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 0 내지 약 70개의 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 또는 70개의 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 0 내지 약 70개의 2'-OMe를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 0 내지 약 10, 약 0 내지 약 20, 약 0 내지 약 30, 약 0 내지 약 35, 약 0 내지 약 40, 약 0 내지 약 45, 약 0 내지 약 50, 약 0 내지 약 55, 약 0 내지 약 60, 약 0 내지 약 65, 약 0 내지 약 70, 약 10 내지 약 20, 약 10 내지 약 30, 약 10 내지 약 35, 약 10 내지 약 40, 약 10 내지 약 45, 약 10 내지 약 50, 약 10 내지 약 55, 약 10 내지 약 60, 약 10 내지 약 65, 약 10 내지 약 70, 약 20 내지 약 30, 약 20 내지 약 35, 약 20 내지 약 40, 약 20 내지 약 45, 약 20 내지 약 50, 약 20 내지 약 55, 약 20 내지 약 60, 약 20 내지 약 65, 약 20 내지 약 70, 약 30 내지 약 35, 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 45, 약 30 내지 약 50, 약 30 내지 약 55, 약 30 내지 약 60, 약 30 내지 약 65, 약 30 내지 약 70, 약 35 내지 약 40, 약 35 내지 약 45, 약 35 내지 약 50, 약 35 내지 약 55, 약 35 내지 약 60, 약 35 내지 약 65, 약 35 내지 약 70, 약 40 내지 약 45, 약 40 내지 약 50, 약 40 내지 약 55, 약 40 내지 약 60, 약 40 내지 약 65, 약 40 내지 약 70, 약 45 내지 약 50, 약 45 내지 약 55, 약 45 내지 약 60, 약 45 내지 약 65, 약 45 내지 약 70, 약 50 내지 약 55, 약 50 내지 약 60, 약 50 내지 약 65, 약 50 내지 약 70, 약 55 내지 약 60, 약 55 내지 약 65, 약 55 내지 약 70, 약 60 내지 약 65, 약 60 내지 약 70, 또는 약 65 내지 약 70개의 2'-OMe를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 약 0, 약 10, 약 20, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 또는 약 70개의 2'-OMe를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 적어도 약 0, 약 10, 약 20, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 또는 약 65개의 2'-OMe를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 최대 약 10, 약 20, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 또는 약 70개의 2'-OMe를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 2'-OMe를 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 62개의 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 54개의 2'-OMe를 포함한다.

[0359] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단에 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 3' 말단에 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 내부 위치에 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단, 3' 말단, 또는 내부 위치에 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열의 5' 말단, 3' 말단, 및 내부 위치에 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 2, 3, 4, 23, 24, 25, 27, 31, 또는 42, 또는 이들의 임의의 조합에서 2'-OMe를 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 gRNA 또는 sgRNA 서열에서 5'-3' 방향으로 위치 2, 3, 4, 23, 24, 25, 27, 31, 및 42에서 2'-OMe를 포함하지 않는다.

[0360] 예시적인 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0361] 5' - csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu - 3 (서열 번호 55)

[0362] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문

자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0363] 예시적인 화학적으로 변형된 스페이서 서열은 하기에 나타낸다:

[0364] 5' - csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU - 3' (서열 번호 56)

[0365] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0366] 예시적인 화학적으로 변형된 tracrRNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0367] 5' - gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu - 3' (서열 번호 57)

[0368] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0369] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0370] 5' - csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu - 3' (서열 번호 55)

[0371] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0372] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 tracrRNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0373] 5'-gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3' (서열 번호 57)

[0374] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0375] 5' - cscscsGCACCTTGGCGCAGCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu -3' (서열 번호 58), 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0376] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0377] 5' - asasgsAUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3' (서열 번호 59) (GA091)

[0378] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0379] 5' - asasgsAUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu 3' (서열 번호 60) (GA098)

[0380] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0381] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0382] 5' -

asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususu-3' (서열 번호 59) (GA099)

[0383] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0384] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0385] 5' - asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3' (서열 번호 59) (GA100)

[0386] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0387] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0388] 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususususuuu-3' (서열 번호 11) (GA385)

[0389] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0390] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0391] 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususususuUu-3' (서열 번호 11) (GA386),

[0392] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0393] 또 다른 예시적인 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열은 하기에 나타낸다:

[0394] 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuuuu-3' (서열 번호 12), (GA387)

[0395] 여기서 대문자 A, U, G, 또는 C는 리보뉴클레오티드 아데노신, 우리딘, 구아닌, 또는 시티딘을 나타내고, 소문자 a, u, g, 및 c는 2'-O-메틸 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, "s"는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0396] 추가로 화학적으로 변형된 가이드 RNA 서열 및 표적 유전자 정보는 표 1 또는 표 24에 제공되어 있다.

[0397] 일부 실시 양태에서, 화학적 변형은 포스포로티오에이트 결합(PS)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 포스포로티오에이트 결합(PS)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 2개 이하의 연속적인 포스포로티오에이트 결합(PS)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, sgRNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 3개의 연속적인 포스포로티오에이트 결합(PS)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, sgRNA는 3' 말단 또는 5' 말단에 서열 5'-UsUsU-3'을 포함하고, 여기서 U는 우리딘을 나타내고 s는 포스포로티오에이트 결합(PS)을 나타낸다.

[0398] 일부 측면에서, (i) 스페이서 서열 및 (ii) tracrRNA 서열을 포함하는 sgRNA가 본원에 제공되며, 여기서 스페이서 서열은 표적 폴리뉴클레오티드와 접촉될 때 PCSK9 유전자 또는 ANGPTL3 유전자 내 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 혼성화하고. tracrRNA 서열은 염기 에디터 시스템과 접촉될 때 염기 에디터 시스템에서 Cas 단백질에 결합하고, sgRNA는 네불라린 또는 데옥시네불라린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 네불라린 또는 데옥시네불라린

은 비변형된 sgRNA에서 아데닌을 대체한다. 일부 실시 양태에서, 네불라린 또는 데옥시네불라린은 스페이서 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린 또는 데옥시네불라린은 tracrRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린 또는 데옥시네불라린은 tracrRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린 또는 데옥시네불라린은 tracrRNA 서열의 crRNA 서열에 있다. 일부 실시 양태에서, 네불라린 또는 데옥시네불라린은 tracrRNA 서열의 줄기 루프 구조에 있다.

[0399] 일부 측면에서, 표 1 또는 표 24로부터 선택된 서열을 포함하는 단일 가이드 RNA가 본원에 제공되며, 여기서 a, u, g, 및 c는 2'-OMe 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, 여기서 s는 포스포로티오에이트(PS) 결합을 나타낸다.

[0400] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 비변형된 tracrRNA 서열

[0401] GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (서열 번호 61)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 tracrRNA 서열

[0402] GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (서열 번호 61)를 포함하며, 이는 하나 이상의 변형을 포함한다.

[0403] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 열거된 화학적으로 변형된 가이드 RNA 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 열거된 화학적으로 변형된 가이드 RNA 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 열거된 화학적으로 변형된 가이드 RNA 중 어느 하나이다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 서열 번호 9-11, 55, 59, 253-452, 1618-1635, 1637-1800, 1802-2135, 및 2191에 열거된 화학적으로 변형된 가이드 RNA 중 어느 하나에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.7%, 또는 적어도 99.9% 동일한 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 서열 번호 9-11, 55, 59, 253-452, 1618-1635, 1637-1800, 1802-2135, 및 2191의 화학적으로 변형된 가이드 RNA 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 가이드 RNA는 서열 번호 9-11, 55, 59, 253-452, 1618-1635, 1637-1800, 1802-2135, 및 2191의 화학적으로 변형된 가이드 RNA 중 어느 하나이다.

[0404] **스플라이스 부위에서 염기 편집**

[0405] 한 측면에서, 표적 유전자의 스플라이스 부위에서 엑손 및 인트론의 경계(스플라이스 부위)에서 발생하는 DNA 서열의 유전적 변경을 생성함으로써 표적 유전자를 변형시키기 위한 염기 에디터 시스템 및 이를 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 표적 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에서 핵염기를 변형시킨다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 표적 유전자의 스플라이스 도너 부위에서 핵염기를 변형시킨다. 스플라이스 도너 또는 스플라이스 억셉터 부위에서의 변형은 대체된 전사체를 생성할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 또는 스플라이스 억셉터 부위에서의 변형은 비정상 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 또는 스플라이스 억셉터 부위에서의 변형은 전사 시 분해의 대상이 되는 불안정한 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 또는 스플라이스 억셉터 부위에서의 변형은 전사체에서 조기 정지 코돈을 생성한다. 특정 실시 양태에서, 방법은 스플라이스 억셉터-스플라이스 도너(SA-SD) 부위 또는 조기 정지(pmSTOP) 부위를 표적화함으로써 유전자를 녹아웃 또는 녹다운시키는 단계를 포함한다. 이러한 방법의 경우, 가이드 폴리뉴클레오티드는 표적 뉴클레오티드 서열 내의 하나 이상의 스플라이스 억셉터/도너 부위를 파괴하도록 설계된다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, 단일 가이드 RNA는 유기체의 게놈에서 표적 서열에 상보적이고 표적 염기쌍을 포함하는 적어도 10개의 연속 뉴클레오티드의 서열 또는 17-23개의 연속 뉴클레오티드의 서열을 포함한다.

[0406] SA-SD 부위의 파괴는 정지 코돈 번역초과(read thorugh) 없이 코딩 서열 및 비코딩 RNA(ncRNA)를 녹아웃시킬 수 있기 때문에 특히 유리하다. 염기 편집의 효율성은 생어 시퀀싱 트레이스의 EditR 분석 또는 차세대 시퀀싱(NGS)에 의해 게놈 수준에서, 또한 유세포 분석에 의해 단백질 수준에서 결정될 수 있다. 스플라이스 도너 영역과 스플라이스 억셉터 영역을 표적화하는 스플라이스 억셉터-스플라이스 도너 염기 편집 gRNA는 적어도 5%, 일부 경우에 적어도 80% 이상(예를 들어, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%,

70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%)의 염기 전환 효율을 나타낸다. 일부 경우에, SA-SD gRNA가 조기 정지 코돈 파괴를 도입하는 gRNA보다 C에서 T로의 전환에서 훨씬 더 효율적이다.

[0407] SA-SD 부위를 표적화하기 위한 가이드 RNA는 모든 ncRNA 및 단백질 코딩 유전자 SA-SD 부위를 표적화하는 gRNA를 식별하는 R 기반 프로그램을 사용하여 설계될 수 있다. 일부 경우에, 사용자는 참조 게놈, 참조 서열의 Ensembl 전사체 ID, 프로토스페이서 인접 모티프(PAM) 부위, 엑손-인트론 경계의 상류 및 하류 서브셋까지의 거리를 제공한다. 프로그램은 엑손-인트론 경계의 상류 20개 염기쌍 + PAM 길이 및 하류 15개 염기쌍의 서열과 스플라이스 부위 모티프를 추출한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 분자는 길이가 20 내지 120개 이상의 염기일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 가이드 분자는 길이가 20 내지 60개 염기, 또는 20 내지 50개 염기, 또는 30 내지 50개 염기, 또는 39 내지 46개 염기일 수 있다.

[0408] 일부 경우에, 포유동물 세포 내로 형질감염될 때 안정성이 증가된 화학적으로 변형된 gRNA를 사용하는 것이 유리하다. 예를 들어, gRNA는 각 gRNA의 적어도 하나의 5' 뉴클레오티드 및 적어도 하나의 3' 뉴클레오티드에 2'-O-메틸 포스포티오에이트 변형을 포함하도록 화학적으로 변형될 수 있다. 일부 경우에, 3개의 말단 5' 뉴클레오티드 및 3개의 말단 3' 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 포스포티오에이트 변형을 포함하도록 화학적으로 변형된다.

[0409] 한 측면에서, 염기 편집 파괴를 위해 질환을 표적화하기 위한 염기 편집 시스템 및 방법이 본원에 제공된다. 표적 서열은 당업계에 확립된 바와 같이 임의의 질환 관련 폴리뉴클레오티드 또는 유전자일 수 있다.

[0410] 특정 이론에 얽매이지 않고, 치료 목적을 위해 생체 내에서 유전자를 파괴하는 것이 목표인 경우, 시토신 염기 에디터를 사용하여 글루타민(CAG-TAG, CAA-TAA), 아르기닌(CGA-TGA), 및 트립토판(TGG-TAG/TAA/TGA, 안티센스 가닥의 시토신 편집으로)에 대한 특정 코돈을 변경함으로써 정지 코돈을 유전자의 코딩 서열에 직접 도입할 수 있다(넌센스 돌연변이). 특정 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터를 사용하여 표적 유전자의 스플라이스 부위에서 핵염기를 변형함으로써 유전자 기능 및/또는 발현을 파괴할 수 있다. 특히 gRNA 비의존적 오프 타겟 DNA 염기 편집과 관련하여, 아데닌 염기 에디터의 더 유리한 오프 타겟 프로파일은 치료 목적으로 시토신 염기 에디터보다 아데닌 염기 에디터의 사용을 권장한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터, 예를 들어 본원에 기재된 아데노신 핵염기 에디터는 인트론의 5' 말단에서 스플라이스 도너 또는 인트론의 3' 말단에서 스플라이스 억셉터를 파괴하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 부위 파괴는 전령 RNA(mRNA)에서 인트론 서열의 포함(단백질 활성을 파괴하는 조기 정지 코돈 또는 아미노산의 삽입/결실을 초래하는 넌센스, 프레임 이동 또는 프레임 내 삽입-결실 돌연변이의 잠재적으로 도입) 또는 넌센스, 프레임 이동 또는 프레임 내 삽입-결실 돌연변이를 또한 도입할 수 있는 엑손 서열의 배제를 초래한다.

[0411] 표준 스플라이스 도너는 센스 가닥의 DNA 서열 GT를 포함하는 반면, 표준 스플라이스 억셉터는 DNA 서열 AG를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 아데노신 핵염기 에디터를 사용하여 서열의 변경이 정상적인 스플라이싱을 방해하는 서열 변경을 생성할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 염기 에디터는 안티센스 가닥의 제2 위치에서 상보적 염기를 파괴한다(GT-GC). 일부 실시 양태에서, 아데노신 염기 에디터는 센스 가닥의 제1 위치를 파괴한다(AG-GG).

[0412] 질환과 관련된 표적 유전자의 발현을 감소시키거나 없애는 내인성 유전자 서열의 돌연변이 또는 파괴의 유용한 적용의 예는 오프 타겟 효과, 삽입-결실빈도, 및/또는 종래의 CRISPR-Cas9 뉴클레아제 변형으로 인한 이중 가닥 파손과 관련된 기타 의도하지 않은 유전자 중단을 현저하게 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 표적 유전자는 PCSK9 유전자이다. 일부 실시 양태에서, 표적 유전자는 ANGPTL3 유전자이다.

[0413] 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 융합 단백질의 프로그램 가능한 DNA 결합 구성요소, 예컨대 Cas 단백질(예를 들어, Cas9 단백질, 뉴클레아제 불활성 Cas9 단백질, Cas9 닉카아제)과 가이드 RNA(예를 들어, gRNA 또는 sgRNA) 사이의 결합 친화성을 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 Cas 단백질과 gRNA 또는 sgRNA 사이의 결합 친화성을 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 Cas 단백질, 예를 들어 Cas9 단백질, 뉴클레아제 불활성 Cas9 단백질, Cas9 닉카아제와 gRNA 또는 sgRNA 사이의 결합 친화성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약

200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질과 gRNA 또는 sgRNA 사이의 결합 친화성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 Cas 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질의 구성요소와 gRNA 또는 sgRNA 사이의 결합 친화성을 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 향상 또는 증가시킬 수 있다.

[0414] 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 융합 단백질, 예컨대 Cas 단백질의 프로그램 가능한 DNA 결합 구성요소 (예를 들어, Cas9 단백질, 뉴클레아제 불활성 Cas9 단백질, Cas9 닉카아제)과 가이드 RNA 서열(예를 들어, gRNA 또는 sgRNA)의 tracrRNA 서열 사이의 결합 친화성을 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질과 gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열 사이의 결합 친화성을 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질과 gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열 사이의 결합 친화성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질과 gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열 사이의 결합 친화성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질과 gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열 사이의 결합 친화성을 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 향상 또는 증가시킬 수 있다.

[0415] 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열은 비변형된 sgRNA의 tracrRNA 서열과 비교하여 염기 에디터 융합 단백질의 프로그램 가능한 DNA 결합 구성요소, 예컨대 Cas 단백질에 증가된 결합 친화성으로 결합할 수 있다. II형 Cas 단백질은 본원에 기재된 바와 같은 시스템 또는 염기 에디터로서 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열은 비변형된 sgRNA의 tracrRNA 서열과 비교하여 II형 Cas 단백질에 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 증가된 결합 친화성으로 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열은 비변형된 sgRNA의 tracrRNA 서열과 비교하여 II형 Cas 단백질을 포함하는 염기 에디터에 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상

증가된 결합 친화성으로 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열은 비변형된 sgRNA의 tracrRNA 서열과 비교하여 Cas9 단백질을 포함하는 염기 에디터 융합 단백질에 증가된 결합 친화성으로 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열은 비변형된 sgRNA의 tracrRNA 서열과 비교하여 Cas9 단백질에 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 또는 300% 증가된 결합 친화성으로 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA의 tracrRNA 서열은 비변형된 sgRNA의 tracrRNA 서열과 비교하여 Cas9 단백질을 포함하는 염기 에디터 융합 단백질에 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 증가된 결합 친화성으로 결합할 수 있다.

[0416] 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 표적 서열의 유전자 변형(예를 들어, 유전자 또는 게놈 편집)에서 오프 타겟 효과를 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 표적 서열의 유전자 변형에서 오프 타겟 효과를 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 표적 서열의 유전자 변형에서 오프 타겟 효과를 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 표적 서열의 유전자 변형에서 오프 타겟 효과를 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 감소시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 표적 서열의 유전자 변형에서 오프 타겟 효과를 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 감소시킬 수 있다.

[0417] 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 게놈 내에 있으며, 여기서 gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 융합 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 더 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 II형 Cas 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 II형 Cas 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 융합 단백질의 II형 Cas 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 게놈 내에 있으며, 여기서 gRNA 또는 sgRNA는 Cas9 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 더 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 Cas9 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 적어도 1%, 2%,

3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 Cas9를 지시할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 게놈 내에 있으며, 여기서 gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 융합 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 더 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 융합 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 융합 단백질이 표적 폴리뉴클레오티드 서열에서 변형을 수행하도록 지시할 수 있으며, 여기서 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 게놈에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA를 사용한 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 더 적은 오프 타겟 효과를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA를 사용한 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 적은 오프 타겟 효과를 초래한다.일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA를 사용한 변형은 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 오프 타겟 효과를 초래한다.

[0418] 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 유전자 변형(예를 들어, 유전자 또는 게놈 편집) 효율을 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 유전자 변형(예를 들어, 유전자 또는 게놈 편집) 효율을 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 유전자 변형(예를 들어, 유전자 또는 게놈 편집) 효율을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 유전자 변형(예를 들어, 유전자 또는 게놈 편집) 효율을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 유전자 변형(예를 들어, 유전자 또는 게놈 편집) 효율을 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 향상 또는 증가시킬 수 있다.

[0419] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 단백질 또는 구성요소(예를 들어, Cas9 단백질)와 가이드 RNA(예를 들어, gRNA 또는 sgRNA)의 복합체의 안정성, 예를 들어 염기 에디

터 복합체의 안정성을 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 Cas 단백질-gRNA 복합체의 안정성을 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질-gRNA 복합체의 안정성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질-gRNA 복합체의 안정성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 융합체 또는 Cas 단백질-gRNA 복합체의 안정성을 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 향상 또는 증가시킬 수 있다

[0420] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 복합체의 안정성을 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 복합체의 안정성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터 복합체의 안정성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 염기 에디터-sgRNA 또는 Cas9-sgRNA 복합체의 안정성을 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 향상 또는 증가시킬 수 있다.

[0421] 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 시험관 내, 생체 내, 및/또는 생체 외 가이드 RNA(예를 들어, gRNA 또는 sgRNA)의 안정성을 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 시험관 내, 생체 내, 및/또는 생체 외 gRNA 또는 sgRNA의 안정성을 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%,

200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 시험관 내, 생체 내, 및/또는 생체 외 gRNA 또는 sgRNA의 안정성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 시험관 내, 생체 내, 및/또는 생체 외 gRNA 또는 sgRNA의 안정성을 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 시험관 내, 생체 내, 및/또는 생체 외 gRNA 또는 sgRNA의 안정성을 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 향상 또는 증가시킬 수 있다.

[0422] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 증가된 안정성을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 더 높거나 증가된 안정성을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 더 높거나 증가된 안정성을 나타낸다.

[0423] 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA의 안정성은 세포에서 gRNA 또는 sgRNA의 반감기로 측정된다. 일부 실시 양태에서, 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 증가된 반감기를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 증가된 반감기를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 증가된 반감기를 나타낸다. 일부 실시 양태에서, gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 세포에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 증가된 반감기를 나타낸다.

[0424] 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 분해에 대한 내성이 더 클 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 분해에 대한 내성이 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 더 클 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 분해에 대한 내성이 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약

300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 더 클 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 분해에 대한 내성이 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 더 클 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA는 비변형된 gRNA 또는 sgRNA와 비교하여 분해에 대한 내성이 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 더 클 수 있다.

[0425] **표적 유전자 변형**

[0426] 일부 측면에서, 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본원에 기재된 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA를 포함하는 조성물 또는 지질 나노입자를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 gRNA 또는 sgRNA는 염기 에디터 단백질이 대상체의 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 변형을 수행하도록 지시함으로써, 병태를 치료하거나 예방한다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드는 PCSK9 유전자에 있다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드는 ANGPTL3 유전자에 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 표적 폴리뉴클레오티드의 스플라이스 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 표적 폴리뉴클레오티드의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 표적 폴리뉴클레오티드의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 대상체에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 대상체에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환이다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환, 고트리글리세리드혈증 또는 당뇨병이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 투여 전과 비교하여 감소된 혈중 LDL 콜레스테롤 수준 및/또는 감소된 혈중 트리글리세리드 수준을 나타낸다.

[0427] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 아포지단백질 C3(APOC3) 단백질 및 이의 변이체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 편집하기 위한 염기 편집 시스템, 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9) 및 이의 변이체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 편집하기 위한 게놈/염기 편집 시스템, 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 안지오포이에틴 유사 3(ANGPTL3) 및 이의 변이체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 편집하기 위한 게놈/염기 편집 시스템, 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 표적 유전자를 편집하기 위해, 표적 유전자 폴리뉴클레오티드는 sgRNA 및 아데노신 염기 에디터 단백질을 포함하는 본원에 개시된 조성물과 접촉할 수 있고, 여기서 sgRNA는 스페이서 서열 및 tracrRNA 서열을 포함하고, 여기서 스페이서 서열은 PCSK9 또는 ANGPTL3 유전자에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 혼성화하고 tracrRNA 서열은 아데노신 염기 에디터 단백질(예를 들어, 아데노신 염기 에디터의 Cas9 구성요소)에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 따라서 sgRNA는 염기 에디터 단백질을 표적 폴리뉴클레오티드 서열로 안내하여 표적 유전자에서 G로의 변형을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 표적 유전자 또는 표적 폴리뉴클레오티드는 PCSK9, APOC3, LPA, 및 ANGPTL3을 코딩하는 유전자로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 PCSK9 유전자에 있다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 ANGPTL3 유전자에 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 감소 또는 제거한다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 감소 또는 제거한다. 일부 실시 양태에서, 도입은 조성물을 포함하는 지질 나노입자를 통해 수행된다.

[0428] 예를 들어, sgRNA 및 아데노신 염기 에디터 단백질은 표적 유전자 편집이 요구되는 세포(예를 들어, 간 세포)에서 발현되어 표적 유전자와 본원에 개시된 조성물(예를 들어, sgRNA 및 아데노신 염기 에디터 단백질)의 접촉을 허용할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 염기 에디터 단백질의 표적 유전자 내 그의 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 결합은 본원에 개시된 단일 가이드 RNA, 예를 들어 (i) 스페이서 서열 및 (ii) tracrRNA를 포

함하는 단일 가이드 RNA에 의해 지시되며, 여기서 스페이서 서열은 표적 유전자 내 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 혼성화한다. 따라서, 가이드 RNA 서열을 설계함으로써, 아데노신 염기 에디터 단백질은 표적 유전자(예를 들어, PCSK9, APOC3 및 ANGPTL3을 코딩하는 표적 유전자) 내 임의의 표적 폴리뉴클레오티드 서열을 편집하도록 지시될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 서열은 편집이 요구되는 세포에서 아데노신 염기 에디터 단백질과 공동 발현된다.

[0429] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 하나 초과의 돌연변이를 포함하는 표적 유전자가 고려된다. 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 돌연변이를 포함하는 변이 단백질을 코딩하는 표적 유전자는 본원에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 표적 유전자에서 다중 돌연변이를 만들기 위해, 복수의 가이드 RNA 서열이 사용될 수 있으며, 각각의 가이드 RNA 서열은 표적 유전자에서 하나의 표적 폴리뉴클레오티드 서열을 표적화한다. 아데노신 염기 에디터 단백질은 가이드 RNA 서열이 지시하는 모든 표적 폴리뉴클레오티드 서열을 편집할 수 있다. 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 가이드 RNA 서열이 유전자 편집 반응에 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 사용된 바와 같은 가이드 RNA 서열(예를 들어, gRNA). 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA 서열을 코딩하는 DNA 분자가 또한 사용될 수 있다.

[0430] 일부 실시 양태에서, 하나 초과의 표적 유전자(예를 들어, LDL-매개 콜레스테롤 제거 경로에서 하나 초과의 표적 유전자) 내로 동시 변형이 또한 본원에서 고려된다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 변형은 PCSK9 및 APOC3 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 PCSK9 및 LDL-R 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 PCSK9 및 IODL 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 PCSK9 및 LPA 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 APOC3 및 IODL 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 LDL-R 및 APOC3 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 LDL-R 및 IDOL 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 PCSK9, APOC3, LDL-R 및 IDOL 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 PCSK9 및 ANGPTL3 유전자 내로 동시에 도입될 수 있다. 하나 초과의 표적 유전자 내로 변형을 동시에 도입하기 위해 다중 가이드 뉴클레오티드 서열이 사용된다.

[0431] PCSK9 또는 ANGPTL3 단백질을 코딩하는 유전자를 편집하기 위해, 유전자는 본원에 기재된 조성물과 접촉된다. 일부 실시 양태에서, 표적 유전자 내 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 본원에 개시된 단일 가이드 RNA 및 아데노신 염기 에디터 단백질 또는 아데노신 염기 에디터 단백질을 코딩하는 핵산 서열과 접촉되며, 여기서 단일 가이드 RNA는 아데노신 염기 에디터 단백질이 표적 유전자(예를 들어, PCSK9, APOC3 및 ANGPTL3을 코딩하는 표적 유전자)에서 변형을 수행하도록 지시한다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 세포의 게놈 DNA 내의 유전자좌다. 일부 실시 양태에서, 세포는 배양된 세포이다. 일부 실시 양태에서, 세포는 생체 내에 있다. 일부 실시 양태에서, 세포는 시험관 내에 있다. 일부 실시 양태에서, 세포는 생체 외에 있다.

[0432] 일부 실시 양태에서, 세포는 포유동물로부터 유래한다. 일부 실시 양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시 양태에서, 포유동물은 설치류이다. 일부 실시 양태에서, 설치류는 마우스이다. 일부 실시 양태에서, 설치류는 래트이다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 코딩 가닥 및 상보적 가닥, 예를 들어 게놈 내의 PCSK9 또는 ANGPTL3 유전자좌를 포함하는 DNA 분자일 수 있다. 이와 같이, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 또한 코딩 영역(예를 들어, 엑손) 및 비-코딩 영역(예를 들어, 인트론 또는 스플라이싱 부위)을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 표적 유전자(예를 들어, PCSK9 또는 ANGPTL3 유전자좌)의 코딩 영역(예를 들어, 엑손)에 위치한다. 이와 같이, 코딩 영역에서의 변형은 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 아미노산 변화, 즉 돌연변이를 초래할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 돌연변이는 기능 상실 돌연변이이다. 일부 실시 양태에서, 기능 상실 돌연변이는 자연 발생 기능 상실 돌연변이이다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 표적 유전자의 비-코딩 영역, 예를 들어 인트론 또는 스플라이싱 부위에 위치한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 염기 에디터 시스템은 PCSK9 유전자 또는 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위에서 A·T에서 G·C로의 변경을 초래한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 비정상 PCSK9 전사체를 초래한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 세포에서 발현될 때 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 비기능적 PCSK9 폴리펩티드를 생성한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 PCSK9 유전자의 인트론 1의 스플라이스 도너 부위의 5' 말단에 있다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 PCSK9 유전자의 인트론 4의 스플라이스 도너 부위의 5' 말단에 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 염기 에디터 시스템은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위에서 A·T에서 G·C로의 변경을 초래하거나, 두 번째 A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G

·C로의 변경 또는 두 번째 A·T에서 G·C로의 변경은 ANTPTL3 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경 또는 두 번째 A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비정상 ANGPTL3 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경 또는 두 번째 A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비기능적 ANGPTL3 폴리펩티드를 생성한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경 또는 두 번째 A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPLT3 유전자의 인트론 6의 스플라이스 도너 부위의 5' 말단에 있다.

[0433] 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 스플라이싱 부위에 위치하고 이러한 서열의 편집은 표적 유전자의 mRNA의 대체 스플라이싱을 야기한다. 일부 실시 양태에서, 대체 스플라이싱은 기능 상실 돌연변이를 유도한다. 일부 실시 양태에서, 대체 스플라이싱은 표적 유전자에 의해 코딩되는 mRNA에 조기 정지 코돈의 도입을 유도하여 절두되고 불안정한 단백질을 생성한다. 일부 실시 양태에서, 폴딩에 결함이 있는 돌연변이체가 생성된다. 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 변형된 유전자에 의해 생성된 기능 상실 변이체는 비변형된 표적 유전자에 의해 코딩되는 야생형 단백질과 비교하여 감소된 활성을 가질 수 있다. 활성은 당해 기술분야에서 야생형 단백질의 임의의 공지된 생물학적 활성을 지칭한다.

[0434] 일부 실시 양태에서, 기능 상실 변이체의 활성은 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 이상 감소될 수 있다 일부 실시 양태에서, 기능 상실 변이체는 야생형 단백질과 비교하여 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 1% 이하의 활성을 가진다.

[0435] 일부 실시 양태에서, 적절하게 폴딩되고 활성인 단백질의 수준을 감소시킴으로써 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 세포 활성이 감소될 수 있다. 야생형 단백질에 불안정화 돌연변이를 도입하면 단백질이 잘못 폴딩되거나 비활성화될 수 있다. 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 표적 유전자를 변형함으로써 생성된 변이체는 비변형된 표적 유전자에 의해 코딩되는 야생형 단백질과 비교하여 감소된 활성을 가질 수 있는 하나 이상의 불안정화 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 불안정화 돌연변이를 포함하는 변이체의 활성은 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% 이상 감소될 수 있다.

[0436] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현 및/또는 기능을 감소 또는 제거한다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 대조군에 비해 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현 및/또는 기능을 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 감소시킨다.

[0437] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 대조군에 비해 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현 및/또는 기능을 적어도 2배 감소시키거나 제거한다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 대조군에 비해 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현 및/또는 기능을 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 감소시키거나 제거한다.

[0438] 본 개시 내용의 일부 측면은 생산되는 전장의 기능적 단백질의 양을 감소시키기 위해 표적 유전자를 편집하는 전략을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 정지 코돈은 정상 정지 코돈의 상류에 있는 표적 유전자의 코딩 서열 내로 도입될 수 있다("조기 정지 코돈"으로 지칭됨). 조기 정지 코돈은 조기 번역 종결을 일으키고, 결국 절두되고 비기능적인 단백질을 초래하고 넌센스 매개 mRNA 붕괴 경로를 통해 mRNA의 빠른 분해를 유도한다. 예를 들어, 문헌[Baker et al., Current Opinion in Cell Biology 16 (3): 293-299, 2004; Chang et al, Annual Review of Biochemistry 76: 51-74, 2007; 및 Behm-Ansmant et ah, Genes & Development 20 (4): 391-398, 2006, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨]을 참조한다.

[0439] *전구단백질 전환효소 서브틸리신-켁신 9형(PCSK9)*

[0440] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용한 변형을 위한 표적 유전자는 PCSK9를 코딩하는 유전자이다. 신경 아폽토시스 제어 전환효소 1(NARC-I: neural apoptosis-controlled convertase 1)로도 알려진 전구단백질 전환효소 서브틸리신-켁신 9형(PCSK9)은 분비성 서브틸라제 패밀리의 9번째 구성원으로 확인된 프로테이나제 K 유사 서브틸라제이다. " 전구단백질 전환효소 서브틸리신-켁신 9형(PCSK9)"은 PCSK9 유전자에 의해 코딩된 효소를 지칭한다. PCSK9는 저밀도 지단백질(LDL) 입자에 대한 억셉터에 결합한다. 간에서, LDL 억셉터는 엔도시토시스 경로를 통해 혈액으로부터 LDL 입자를 제거한다. PCSK9가 LDL 억셉터에 결합하면, 억셉터는 리소좀 경로로 보내지고 단백질 분해 효소에 의해 분해되어 주어진 LDL 억셉터가 혈액으로부터 LDL 입자를 흡수할

수 있는 횟수를 제한한다. 따라서, PCSK9 활성을 차단하면 더 많은 LDL 억셉터가 재활용되어 간 세포 표면에 존재할 수 있으며 혈액으로부터 더 많은 LDL 콜레스테롤을 제거할 것이다.

[0441] 따라서, PCSK9를 차단하면 혈중 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있다. PCSK9 오솔로그는 많은 종에서 발견된다. PCSK9는 펩티드 사슬의 일부가 활성을 차단하기 때문에 처음 합성될 때 프리프로 효소로 비활성화된다. 전구단백질 전환효소는 효소를 활성화하기 위해 해당 부분을 제거한다. 프로-PCSK9는 N-말단 프로-도메인을 촉매 부위를 차단하는 PCSK9의 강력한 내인성 억제제로 단백질 분해 자가 처리할 수 있는 분비된 구형 세린 프로테아제이다. 콜레스테롤 항상성에서 PCSK9의 역할은 의학적으로 활용되었다. PCSK9를 차단하는 약물은 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 혈중 수준을 낮출 수 있다. 최초 두 가지 PCSK9 억제제인 알리로쿠맙과 에볼로쿠맙은 2015년 미국 식품의약국(FDA)에서 스타틴 및 기타 약물로 불충분한 콜레스테롤 저하를 위해 승인되었다.

[0442] PCSK9에 대한 인간 유전자는 인간 염색체 Ip33-p34.3에 위치한다. PCSK9는 예를 들어 간세포, 신장 중간엽 세포, 장 회장, 및 결장 상피뿐만 아니라 배아 뇌 종뇌 뉴런을 비롯한 증식 및 분화가 가능한 세포에서 발현된다. 예를 들어, 문헌[Seidah et al., 2003 PNAS 100:928-933, 이는 본원에 참고로 포함됨]을 참조한다.

[0443] PCSK9의 원래 합성은 기능을 활성화하기 위해 소포체(ER)에서 자가 촉매, 분자 내 처리를 거치는 72 kDa의 비활성 효소 전구체, 또는 자이모겐 형태이다. 이 내부 처리 이벤트는 SSVFAQ jSIP 모티프에서 발생하는 것으로 보고되었으며, ER로부터 탈출 요건으로 보고되었다. "j"는 절단 부위를 나타낸다. 문헌[Benjannet et al., 2004 J. Biol. Chem. 279:48865-48875, 및 Seidah et al, 2003 PNAS 100:928-933, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨]을 참조한다. 그런 다음 절단된 단백질이 분비된다. 절단된 펩티드는 활성화되고 분비된 효소와 결합된 상태로 유지된다.

[0444] 인간 PCSK9의 유전자 서열은 692개 아미노산 단백질을 코딩하는 12개의 엑손이 있으며 ~22 kb 길이이다. 인간 PCSK9의 단백질 서열은 예를 들어, 기탁 번호 NP_777596.2에서 찾을 수 있으며, 이 서열은 그 전체가 본원에 포함된다. 인간, 마우스 및 래트 PCSK9 핵산 서열이 기탁되었다. 예를 들어, GenBank 등록 번호 AX127530(또한 AX207686), AX207688, 및 AX207690을 각각 참조하며, 이들 서열 각각은 그 전체가 본원에 포함된다. 마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis)의 유전자 서열은 예를 들어 NCBI 유전자 ID: 102142788에서 공개적으로 찾을 수 있으며, 이 서열은 그 전체가 본원에 포함된다. 마카카 파시쿨라리스 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형 아이소형 X2 서열은 예를 들어 NCBI 참조 서열: XP_005543317.1에서 공개적으로 찾아볼 수 있으며, 이 서열은 그 전체가 본원에 포함된다.

[0445] 번역된 단백질은 NH2-말단에 신호 펩티드를 포함하고, 세포와 조직에서 약 74kDa 자이모겐(전구체) 형태의 전장 단백질은 소포체에서 발견된다. 세포에서 초기 처리 동안, 약 14 kDa 프로도메인 펩티드는 자가촉매적으로 절단되어 촉매 도메인 및 종종 시스테인-히스티딘 풍부 도메인(CHRD)으로 지칭되는 C-말단 도메인을 함유하는 성숙한 약 60 kDa 단백질을 생성한다. 이 약 60 kDa 형태의 PCSK9는 간 세포로부터 분비된다. 분비된 형태의 PCSK9는 생리학적으로 활성 종인 것으로 보이지만, 약 60 kDa 형태의 세포 내 기능적 역할이 배제되지는 않았다.

[0446] 수많은 PCSK9 변이체가 다음을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 여러 특허 공보에 개시 및/또는 청구되어 있다: PCT 공개 번호 WO2001031007, WO2001057081, WO2002014358, WO2001098468, WO2002102993, WO2002102994, WO2002046383, WO2002090526, WO2001077137, 및 WO2001034768; 미국 공개 번호. US 2004/0009553 및 US 2003/0119038, 및 유럽 공개 번호 EP 1 440 981, EP 1 067 182, 및 EP 1 471 152, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0447] S127R, N157K, F216L, R218S, 및 D374Y를 비롯한 여러 돌연변이 형태의 PCSK9가 잘 특성화되어 있으며 S127R, F216L, 및 D374Y는 상염색체 우성 고콜레스테롤혈증(ADH)과 연관된다. 문헌[Benjannet et al. J. Biol. Chem., 279(47):48865-48875 (2004)]은 S127R 및 D374Y 돌연변이가 활성의 분비된 자이모겐을 형성하기 위해 ER에서 처리되는 프로-PCSK9 수준의 상당한 감소를 초래한다는 것을 입증하였다. 결과적으로, 야생형 PCSK9는 LDL 제거를 억제하는 LDL 억셉터의 전환율을 증가시키는 한편(Maxwell et al, PNAS, 102(6):2069-2074 (2005); Benjannet et al, 및 Lalanne et al), PCSK9 상염색체 우성 돌연변이는 LDLR 수준 증가, 순환 LDL 제거 증가, 및 이에 상응하는 혈장 콜레스테롤 수준 감소를 초래한다고 여겨진다. 문헌[Rashid et al, PNAS, 102(15):5374-5379 (2005); Abifadel et al, 2003 Nature Genetics 34: 154-156; Timms et al, 2004 Hum. Genet. 114:349-353; 및 Leren, 2004 Clin. Genet. 65:419-422, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨]을 참조한다.

[0448] 문헌[Abifadel et al]의 S127R 돌연변이에 대한 나중에 발표된 연구에 따르면 이러한 돌연변이를 보유하는 환자는 (1) 저밀도 지단백질(LDL), 초저밀도 지단백질(VLDL) 및 중간 밀도 지단백질(IDL)과 같은 apoB 100 함유 지

단백질의 과잉 생산, 및 (2) 상기 지단백질의 제거 또는 전환에 있어 관련 감소로 인해 혈장에서 더 높은 총 콜레스테롤과 apoB 100을 나타냈다고 보고하였다. 동시에, 위에서 참조된 연구는 PCSK9가 LDL 생산 조절에 역할을 한다는 사실을 입증한다. PCSK9의 발현 또는 상향조절은 LDL 콜레스테롤의 증가된 혈장 수준과 연관되고, PCSK9의 발현 억제 또는 결핍은 낮은 LDL 콜레스테롤 혈장 수준과 연관된다. 중요하게는, PCSK9의 서열 변이와 관련된 낮은 수준의 LDL 콜레스테롤은 관상 동맥 심장 질환에 대한 보호를 제공하였다(Cohen et al, 2006 N. Engl. J. Med. 354: 1264-1272).

[0449] 문헌[Lalanneet al.]은 PCSK9에 S127R 돌연변이를 보유한 2명의 환자에서 LDL 이화작용이 손상되고 아포지단백질 B 함유 지단백 합성이 향상되었음을 입증하였다(J. Lipid Research, 46: 1312-1319 (2005)). 문헌[Sun et al.]은 또한 PCSK9의 돌연변이 형태가 아포지단백질 B 분비를 증가시키는 효과의 결과로서 비정상적으로 심각한 우성 고콜레스테롤혈증의 원인이라는 증거도 제공하였다(Sun et al, Hum. Mol. Genet, 14(9): 1161-1169 (2005)). 이러한 결과는 PCSK9의 돌연변이 형태가 LDL 억셉터의 수준도 감소시킨다는 것을 입증한 결과(Park et al., J. Biol. Chem., 279:50630-50638 (2004))에 더하여, 마우스에서 PCSK9의 아데노바이러스 매개 과발현이 LDL 억셉터 양의 급격한 감소로 인해 심각한 고콜레스테롤혈증을 초래한다는 것을 입증한 초기 결과 (Dubuc et al., Thromb. Vase. Biol., 24: 1454-1459 (2004)) 와 일치하였다. 간 유래 세포를 포함한 세포주 및 생체 내 마우스 간에서 PCSK9의 과발현은 LDLR mRNA 수준에서 변화 없이 LDLR 단백질 수준 및 LDLR 기능 활성의 현저한 감소를 초래한다(Maxwell et al., Proc. Nat. Amer. Set, 101:7100-7105 (2004); Benjannet S. et al, J. Bio. Chem. 279: 48865-48875 (2004)).

[0450] 유전자 침묵제, 예를 들어 RNAi에 의한 PSCK9 합성의 억제; 단클론 항체, 작은 펩티드 또는 애드넥틴에 의한 LDLR에 대한 PCSK9 결합의 억제; 및 소분자 억제제에 의한 PCSK9 자가촉매 처리의 억제를 비롯한PSCK9의 억제에 대한 다양한 치료적 접근이 제안되었다. 이들 전략은 문헌[Hedrick et al., Curr Opin Investig Drugs 2009;10:938-46; Hooper et al, Expert Opin Biol Ther, 2013;13:429-35; Rhainds et al, Clin Lipid, 2012;7:621-40; Seidah et al;, Expert Opin Ther Targets 2009;13:19-28; 및 Seidah et al, Nat Rev Drug Discov 2012; 11:367-83, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨]에 기술되었다.

[0451] 일부 실시 양태에서, 기능 상실 돌연변이는 PCSK9, 예를 들어 G106R, L253F, A443T, R93C 등에서 유도되었다. 일부 실시 양태에서, 기능 상실 돌연변이, 예를 들어 G24D, S47F, R46H, S153N, H193Y가 조작된다(즉, 자연 발생이 아님).

[0452] 본 개시 내용에서 유용할 수 있는 PCSK9 변이체는 단독으로 또는 경로에 관여하는 다른 유전자, 예를 들어, APOC3, LDL-R, 또는 Idol과 함께 LDL 콜레스테롤의 LDL 억셉터 매개 제거를 촉진할 수 있는 기능 상실 변이체이다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 방법을 사용하여 생성된 PCSK9 기능 상실 변이체는 세포에서 효율적으로 발현된다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 방법을 사용하여 생성된 PCKS9 기능 상실 변이체는 활성화되고 유출되어 주변분비 기전에서 비변형된 세포로부터의 클라트린 코팅된 피트(pit)와 맞물려서, 야생형 PCSK9 단백질과 경쟁한다. 일부 실시 양태에서, PCSK9 기능 상실 변이체는 LDL-R 단백질과 직접 접촉하는 LDL-R 결합 영역 내 잔기에서의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시 양태에서, LDL-R 단백질과 직접 접촉하는 LDL-R 결합 영역 내 잔기는 R194, R237, F379, S372, D374, D375, D378, R46, R237, 및 A443으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0453] 본원에 기재된 바와 같이, 기능 상실 PCSK9 변이체는 야생형 PCSK9 단백질과 비교하여 감소된 활성을 가질 수 있다. PCSK9 활성은 당업계에서 PCSK9 단백질의 임의의 공지된 생물학적 활성을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, PCSK9 활성은 그의 프로테아제 활성을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, PCSK9 활성은 세포 분비 경로를 통해 분비되는 그의 능력을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, PCSK9 활성은 클라트린 코팅된 소포에서 단백질 결합 어댑터로서 작용하는 그의 능력을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, PCSK9 활성은 LDL 억셉터와 상호작용하는 그의 능력을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, PCSK9 활성은 LDL 억셉터 재순환을 방지하는 그의 능력을 지칭한다. 이러한 예는 제한적임을 의도하는 것은 아니다.

[0454] 일부 실시 양태에서, 기능 상실 PCSK9 변이체의 활성은 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 99% 이상 감소될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 기능 상실 PCSK9 변이체는 야생형 PCSK9 단백질과 비교하여 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 1% 이하의 활성을 갖는다. PCSK9 활성을 결정하기 위한 비제한적이고 예시적인 분석은 당업계에, 예를 들어 미국 특허 공보 US20120082680에 기술되었으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0455] 일부 실시 양태에서, 적절하게 폴딩되고 활성인 PCSK9 단백질의 수준을 감소시킴으로써 세포 PCSK9 활성이 감소

될 수 있다. 야생형 PCSK9 단백질에 불안정화 돌연변이를 도입하면 단백질이 잘못 폴딩되거나 비활성화될 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 불안정화 돌연변이를 포함하는 PCSK9 변이체는 야생형 PCSK9 단백질과 비교하여 감소된 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 불안정화 돌연변이를 포함하는 PCSK9 변이체의 활성은 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% 이상 감소될 수 있다.

[0456] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 표적 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현 및/또는 그의 기능을 감소 또는 제거한다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 대조군에 비해 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 PCSK9 단백질의 발현 및/또는 기능을 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 감소시킨다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 대조군에 비해 APOC3 유전자에 의해 코딩되는 APOC3 단백질의 발현 및/또는 기능을 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 대조군에 비해 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 감소시킨다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 대조군에 비해 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 ANGPTL3 단백질의 발현 및/또는 기능을 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 또는 적어도 10배 감소시킨다.

[0457] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 유전자 변형 방법 및 조성물은 세포에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9%, 또는 100% 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000배 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 제거한다.

[0458] 본 개시 내용의 일부 측면은 PCSK9 mRNA 성숙 및 생성을 방지함으로써 세포 PCSK9 활성을 감소시키는 전략을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 이러한 전략은 PCSK9 유전자에서 스플라이싱 부위의 변경을 포함한다. 변경된 스플라이싱 부위는 PCSK9 mRNA의 변경된 스플라이싱 및 성숙으로 이어질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 변경된 스플라이싱 부위는 엑손의 건너뛰기를 유도할 수 있고, 이는 차례로 절두된 단백질 생성물 또는 변경된 판독 프레임을 유도할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 변경된 스플라이싱 부위는 인트론 서열의 번역 및 인트론에서 번역 리보솜이 프레임 내 정지 코돈을 만날 때 조기 번역 종결을 초래할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 개시 코돈이 편집되고 단백질 번역은 정확한 코딩 프레임에 있지 않을 수 있는 다음 ATG 코돈에서 개시된다.

[0459] 스플라이싱 부위는 일반적으로 인트론 도너 부위, Lariat 분기점, 및 인트론 억셉터 부위를 포함한다. 스플라이싱의 메커니즘은 당업자에게 친숙하다. 비제한적 예로서, 인트론 도너 부위는 GGGTRAGT의 컨센서스 서열을 가지며, 인트론 도너 부위 컨센서스 서열의 G 염기와 쌍을 이루는 C 염기는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 표적화됨으로써 인트론 도너 부위를 변경할 수 있다. Lariat 분기점에는 YTRAC와 같은 컨센서스 서열을 가지며, 여기서 Y는 피리미딘이고 R은 퓨린이다. Lariat 분기점 컨센서스 서열의 C 염기는 본원에 기재된 핵염기 에디터에 의해 표적화되어 다음 엑손을 건너뛸 수 있다. 인트론 억셉터 부위는 YNCAGG의 컨센서스 서열을 가지며, 여기서 Y는 피리미딘이고 N은 임의의 뉴클레오티드이다. 인트론 억셉터 부위의 컨센서스 서열의 C 염기, 및 인트론 억셉터 부위의 컨센서스 서열의 G 염기와 쌍을 이루는 C 염기는 본원에 기재된 핵염기 에디터에 의해 표적화됨으로써 인트론 억셉터 부위를 변경하고, 차례로 엑손의 건너뛰기를 유도한다. 본원에 기재된 바와 같이, 인간 PCSK9에 대한 유전자 서열은 ~22 kb 길이이고 12개의 엑손 및 11개의 인트론을 함유한다. 각각의 엑손-인트론 접합이 변경되어 PCSK9 mRNA의 처리 및 성숙을 방해할 수 있다.

[0460] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 염기 에디터 시스템에 의해 생성된 스플라이스 부위 파괴는 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 전령 RNA(mRNA)에 인트론 서열의 포함을 초래할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 부위 파괴는 단백질 활성을 파괴하는 조기 정지 코돈 또는 아미노산의 삽입/결실을 초래하는 넌센스, 프레임 이동, 또는 프레임 내 삽입-결실 돌연변이를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 부위 파괴는 엑손 서열의 배제를 일으킨다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 부위 파괴는 PCSK9 전사체에서 넌센스, 프레임 이동 또는 프레

임 내 삽입-결실 돌연변이를 초래하는 엑손 서열의 배제를 일으킨다. 표준 스플라이스 도너는 센스 가닥의 DNA 서열 GT를 포함하는 반면, 표준 스플라이스 억셉터는 DNA 서열 AG를 포함한다. 서열의 변경은 정상적인 스플라이싱을 방해한다. 스플라이스 도너는 안티센스 가닥(GT에서 GC로)의 두 번째 위치에 있는 상보적 염기의 아데닌 염기 편집에 의해 파괴될 수 있고, 스플라이스 억셉터는 센스 가닥(AG에서 GG로)의 첫 번째 위치의 아데닌 염기 편집에 의해 파괴될 수 있다. .

[0461] 추가로, 본 개시 내용은 또한 기능 획득 PCSK9 변이체의 효과를 상쇄하기 위한 불안정화 돌연변이의 사용을 고려한다. 기능 획득 PCSK9 변이체(예를 들어, 기능 획득 변이체)는 당업계에 기술되어 있으며 고콜레스테롤혈증과 관련된 것으로 밝혀져 있다(예를 들어, Peterson et al., J Lipid Res. 2008 Jun; 49(6): 1152-1156; Benjannet et al., J Biol Chem. 2012 Sep 28;287(40):33745-55; Abifadel et al, Atherosclerosis. 2012 Aug;223(2):394-400; 및 Cameron et al, Hum. Mol. Genet. (1 May 2006) 15(9): 1551-1558, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨). 이러한 기능 획득 PCSK9 변이체에 불안정화 돌연변이를 도입하면 이들 기능 획득 변이체의 폴딩 오류 및 비활성화가 발생함으로써, 기능 획득 돌연변이에 의해 야기된 과잉 활성을 상쇄할 수 있다. 또한, LDL-R 매개 콜레스테롤 제거 경로의 몇 가지 다른 주요 인자, 예를 들어, LDL- R, APOB, 또는 APOC에서의 기능 획득 돌연변이도 당업계에 기술되었다. 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 기능 획득 돌연변이의 해로운 효과를 상쇄하기 위해 이들 인자에서 불안정화 돌연변이를 만드는 것 또한 본 개시 내용의 범위 내에 있다. 이와 같이, 본 개시 내용은 PCSK9 단백질의 폴딩 오류 또는 PCSK9 단백질의 구조적 불안정화를 야기하는 돌연변이를 추가로 제공한다.

[0462] PCSK9 및 인간 기원의 패밀리의 다른 구성원의 폴리펩티드 및 코딩 핵산 서열 및 많은 동물의 폴리펩티드 및 코딩 핵산 서열은 예를 들어 NCBI 웹사이트 또는 ENSEMBL 웹사이트로부터 공개적으로 이용 가능하다. 예로는 다음 서열이 포함되지만 이에 제한되지는 않으며, 이들 서열 각각은 그 전체가 본원에 포함된다;

[0463] 야생형 PCSK9 유전자(NG_009061.1), 호모 사피엔스(Homo sapiens) 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9), 염색체 1의 RefSeqGene (LRG_275)

[0464]

GTCCGATGGGGCTCTGGTGGCGTGATCTGCGCGCCCCAGGCGTCAAGCACCCAC
ACCCTAGAAGGTTTCCGCAGCGACGTCGAGGCGCTCATGGTTGCAGGCGGGCGC
CGCCGTTCAGTTCAGGGTCTGAGCCTGGAGGAGTGAGCCAGGCAGTGAGACTGG
CTCGGGCGGGCCGGGACGCGTCGTTGCAGCAGCGGCTCCCAGCTCCCAGCCAGG
ATTCCGCGCGCCCCTTCACGCGCCCTGCTCCTGAACTTCAGCTCCTGCACAGTCCT
CCCCACCGCAAGGCTCAAGGCGCCGCCGGCGTGGACCGCGCACGGCCTCTAGGT
CTCCTCGCCAGGACAGCAACCTCTCCCCTGGCCCTCATGGGCACCGTCAGCTCCA
GGCGGTCCTGGTGGCCGCTGCCACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTCCTGGGTCC
CGCGGGCGCCCGTGCGCAGGAGGACGAGGACGGCGACTACGAGGAGCTGGTGC
TAGCCTTGCGTTCCGAGGAGGACGGCCTGGCCGAAGCACCCGAGCACGGAACCA
CAGCCACCTTCCACCGCTGCGCCAAGGTGCGGGTGTAGGGATGGGAGGCCGGGG
CGAACCCGCAGCCGGGACGGTGCGGTGCTGTTTCCTCTCGGGCCTCAGTTTCCCC
CCATGTAAGAGAGGAAGTGGAGTGCAGGTCGCCGAGGGCTCTTCGCTTGGCACG
ATCTTGGGGACTGCAGGCAAGGCGGCGGGGGAGGACGGGTAGTGGGGAGCACG
GTGGAGAGCGGGGACGGCCGGCTCTTTGGGGACTTGCTGGGGCGTGCGGCTGCG
CTATTCAGTGGGAAGGTTCGCGGGGTTGGGAGACCCGGAGGCCGAGGAAGGGCG
AGCAGAGCACTGCCAGGATATCCTGCCCAGATTTCCCAGTTTCTGCCTCGCCGCG
GCACAGGTGGGTGAAGGAGTGAATGCCTGGAACGTACTGGGAACTGCACCAGGC
ACAGAGAAAGCGGGCTTGCCATTATAGTGGGTTCCGATTTGGTTTGGAAAACATG
GGCAGCGGAGGGTGGAGGGCCTGGAGAGAAGGCCCTACCCGAGACAGGGGCGG
GGTGGGAAGGACGGCAGATGCTGGGAGCACGAGGCAATTTCTTTATGACACAGA
ACTCATGCTCTAGTATTCCATCTGTTTCAGCCGAAGAAAAGAACCAGCTGAAGGG
GCAGGGGAGAAGGGGCGGAGGTATTCTCGAGGCCCATTGGCGTCCTTTAGGACT
CAGGCAGGGAAGGGCCCTTGGTGCTCTGGAGCCGGAGGTGGTGCGCCTGGTACT
GGGACCCCGGAGCTGAGCCCGGCGCCTCAGCCCACCTGGCTGTCTGCCGACCGT
GTGCGGGGCGAGTTTGCTCAACAACTCTGCCAGCTTCTGGCCCTCAGGCTGTGGG
AAGCTTCTTCCCGGGGCGAGACCACTAGCTTTTTCTAAGTATTACCAGCCCAGGA
CTTGGCTGAGGTTCTGTGTCCCCCAGCTTGGAGTCAGATGTGGGGTTGAATCTTG

[0465]

GCTTCCTCTCACTAGCTGTGGTGCTTGACAAGTCACTTATCCTTGAGCCTCCATTG
CCTAATCTTTAAAAGGGAGGTGACAATCGTCCCTACGGCTCAGTGGCAGCAGAT
GGGGAGATGAAGGGAAAGTTCTGTTGACCATGAGTGAACTTACAATGCAAGCCC
CGGGGGGATCACTTGCAGTTTTGTCCCTGTCTGCAGTGTGACCTGTTGGTGACAT
TGTCTTTGCTCCAAACCACAGCTCCTGGGGCAGAGGGGAAAATTCTGCCACTCAC
AGCTGCCTGCCCACGCTTCTGTCTGAGTGTGCTGGGTGGCAGGATGGCAAGTCCT
TACTCAGCTCAGTATAGCCCTCTTCCTTGTTCCCTGAGCCTTTGACTTTCTCGAGG
GATGTTGTGGGGTTGTGGCCAGGATAAGAAAGGGCATTTCAAGTTACCACTGCTC
CAAAACAACTGTTCTGGAAATAGTGAGTACCCCATCCTGAGAGGTGAGTAAGCA
GAGGCTGTATGACCACCTGAACCAAGCCCTTGAGGATGTTTCTTCTCTGGTGGAA
GTTTGGAACAGGAGCCTCCTCAAGTTCATTTATTCATTCATTCAATGGTTATTTTG
TGGGAATCGAATTTAGAATGAAAATATTTTTTGGCAAGCAGAAAATAATTTTTAG
ACCAATCCTTTTCTTTTAGTCATGAGAAACTGAGGCCCAGAGAGAGGAGGTCACC
CCAGGTGCATTAGAACTGGGTTTCCAGAACTGACACTCCACTGCACAGAGTACTC
TCCCAATTCATTCAATTTTTATTTAGCGGAAGGCATTTTCAGATGGGTCTTTGAAG
CATTAGTAGGAGTTCAGCGATGATGGTGTCATGAGAATTTTATTCTAGGATTAGG
AGGTACCATGAACAAAGATACAGAGCTGGGAAAACCAGAGGTGGAAGATAAGG
AGCACATGTCCACAGTTCTTTTTCTTTTTTTTTTGAGATGGAGTTTCGCTCTTGTTG
CCCAGGCTGGAGTGCAATGGTGCAGTCTCAGCTCACTGCAACATCTGTCTCCCGG
GTTCAAGTGGTTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGAAGCTGGGATTACAGGTACCTG
CCACCACGCCCGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGAAGGGGTTTCACCACGTT
GGCCAGGCTAGTCGCAAACTCCTGACCTCCTCAGTGGATCCGAGGAGGTGATCCT
CCCGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTCGAATTACAGGTGTGAGCCACCACGCCTGGC
CTCCACAGTTCTTTATCCACCGTCTGAAATGTAAAATGTTACGAAAACCAAAAGT
TTTTTTTGTGATTTATTTGATGGTAGCACCTGACGTGAACTGACATGAGATTATTT
TTAATTTAGTTGTGTGAATATGCATATTCATATATTTTGCTGCATAGATTACAGTA
TGCAGCTCCAGATTCTTCCAAGCAGACTCTGATTGCCCATTACTGCCTTTCTAAA
ATCCAAACAAGTTCTGAGGTTCAAAACCGTTTTGGCCCTAAGGCTTTGGGTAAAG
GGGGTGGACTCTGTTCTACTCTGACTGGAGTCCAAGATGCATATATACAGAGATA
TGGGTGATGGGGCTGCAAGGTAGGTTGAGGTAGGGGCCAAGGAGGAGCATGGA
GTTTGGACTTGATTCATGAGGCTGTGGGGAGCCAGTGAAGGTTCTTAAGCAGGTA
TGTCTGCCTGAGAGCAGTTGGAGCAGACAAGAGCTAAAAACCAAACAAATCACC
ATAGATAGTGGCTGCTATAATTTGTTTGTCCCCTCCAAATCTCATGTGGAAATTTG
GTCCTCAGTGTTGGAAGTGGGGCCTAATGGGAGGTGTTTGGGTCATGGGGGAGG

AACCCCTGTGAAAGGCTTGGTGCCGTCCTTGTGATAATGAGTAAGTTCTCCCGCT
ATGATTTCCCTTGAAGGCTGATTATTAAAAAGAGCTTGGCACCTCCCTCTCTTCTC
TCTTGCTTCTTCTCTTGCCATGTGATTGATCTCTGCACATGTAGGCTCCCCTTCAC
CTTCTGCCATCAGTGAAAGCAGCTTAAGGCCCTCACCAGAAGCAGATGCTGGTG
CCATGCTTCCTGGAGAGCTTGCAGAATCATGAGCTGAATAAATCCCTTTTCCTTG
TAAATTACTCACCTTCAGGTATTCCTTTATATAGCAACACAAAAGGACTAAGACA
GTGGCCTTGACTTTTCTCTCTCTTTAAGAAGTGTTGCCTTTGCTCACTTAGTCATC
CCTTCTGCCTGCATTTGTAGAGCATCTGGATGGGAGATTTATATAACCGTCACTC
TTGACTTTCCCAGCAGGCCTATGTCATAGGTACTGTGGTCTCTACAATACAGCAG
AGGTATCTGAGGCTCCGAGAGGTTGAGTGACTTGCTCATGGCTGCACAACCAGT
AAATATTGGAGCTGGAATTCAGGTCCACGGTTTCCTGGCTCCAAAGCCCATGATT
TTTTCCCTCAATTTATTCTGACTGGGGCATGGGGGAGGGGGTGGCCTTTGGGCAG
GGCCACCAGGAGCGACCAGGCCCGTAGAGAGCTGGGTGCAGGTACAGAGGAAA
ACCTGTTGTCGAGTGTGGCCCGTAGTTCCCATTTTTGCCTGAATGGCACATTTGA
AAGTGTTATATAACCATGTGAATAATAATAGTTGGCCTATATGAGTTCTTTAATTT
GCTTTTTGGTCCGCATTTGGTAACTTCTTTATCATCTACTATACTCTGTTGTGTCTC
TTTTGTTGTAATTTGTAAGTAGGGGTGAGATAAAGTACACCTAGGGTTTGCTGGG
TTTCTTCCATGTCATCATGTTCCTCCTTGCATGGGGCCAGGATCCGTGGAGGTTGC
CTGGCACCTACGTGGTGGTGCTGAAGGAGGAGACCCACCTCTCGCAGTCAGAGC
GCACTGCCCGCCGCCTGCAGGCCCAGGCTGCCCGCCGGGGATACCTCACCAAGA
TCCTGCATGTCTTCCATGGCCTTCTTCCTGGCTTCCTGGTGAAGATGAGTGGCGAC
CTGCTGGAGCTGGTGAGCCACCCTTTTTGGGAATGGCACTTCCTGATAGGGCTGG
GCCACTGCATATACACTGGGGACTGTGCTTAGTAGGCCCATTGCTGAAAATCAGA
AGGGGACAGCAAGTATGTATTGAGCACTTATCGGGTACCAAGCACAGTAACTAC
TGGCTTTCTGTATAGAATTCCCTTTAAGCCTGGCCATGCCCCAGTGGTACGTCTAT
CTTCATTTGAAAGACGAGGAGACTGAAGTTCAGAGGGGACCACACAGACAGCTA
GGGGTAGAGCCTGGATCAAACCCATTGGTCTGCCTGCCAGCCATTCTTGTGCCAA
TGCATCTGCTGCCTACGGAAACCTGTAGGGACAAGGCCCTGGGATGTTCAGTGG
AGCCTGAGTCATTTTATAAAAAAGCATGACTCTAGGGTCCAAAATTCCTTTGAAG
CTGTTGCTATCCAGAGTGAAGTCCCTTCTTTAGGACAGGGTGGCCCTCCTCCCTC
CTGGATGTCACATCTTCGGTGGAGGGGCAGAAAGGGGACTGGGTATTCTCCTCA
CCCTGGCCCTAGTGCTTCAAATCTTAAAAAAACGTTTTTATTTGTGCTTCTGCACC
ACCTTCTAGCCCACCTCGTTTCCTGGCCTCTAACTTGATGAGAGCGTGTGTCATTT
[0466] TCACACTGATTCTCCACATGGCAGGCGGTGCTTCTTAGCCTCCTGCAGACAGTGA

GGCCCCACGGTCTTGTCCAAGGTCACACAGCGTGTAATGGGCAGGGTCAGAGTC
TGGAGTCTGGACCTGGGTCTCCTAGCTGCACTGCACTGCTGCCCCATGGGTTAAT
CAGCTCAGCATACCGTGGCTGAACAGCTACCTCATACCAAGGCCTGTGGCGCCAT
GACAGGGATTGACAGGGTCCCTGCCTTGGAAACCCGTAGTCTAAGTAGAGGAGA
CTGACAAGTCAATGCCTTCCATCAGTCTGCTCAACACACGTTTACCAAGTGCCTA
CTGTGTGCTGCAGAGGCGAAGATGACACAGCTCAGGCCTTTCCCTTGAGCTTACA
GTTCAGGAGGAGAGACTGACCAGTGACTGCCAGTACAGTTGACTATGGGACAAT
GTGCTCAGCCTTGGGGAGAGACGAAGAAGGTACCCGTATAGCACCAGATGACAG
GCACGAGCCCCACAGGCCAGGGCAGCTGCTCAGAGGAGAGTAGGCCAAGCAGA
AGGCAAACAGAAGGCTGCAGGCATTTGCCATCGAGAGCTGGACTTCAAACTGGG
CATCATACCAGCCTGGGTTCGAGTCCTGCCCAGCCCCTTATTGGCTGTCTAACCC
TGAGCAAATCCCTTCACCTCTCTGAGCCTCATTCCTCTATCTGTAAACCAGTTATA
ATAATTGGAACATTCATTTAAGGACTAAATGAGGTCGTGAAGCATTCAGCAGAT
GCTAGGTACGGAAACTCGCTGAAGTGGGGGCAGGTTAAGAAGCCTCTGGGGATA
CGAAGGCATCCAGGGACTAGTTGTGGCAGGAGGCTGTTACCACTTAGGTCTGAA
GGGTAAGGAGAGGGAATAGCTTTCCCTCTGCCCAGTTGGAGCCGGTGGCATGGA
GGAGAGGCTGCCTGTGGGGAATCACCCGAGGGTTCACCGCTGCCATGCGCAGGG
AGTCAGGAGGTAGGGAGGGAGTGGGGCAGATGCACACCATTTTTTTTTTTTTTTG
AGACTCTGTTGCCCAGACTGGAGTGCAGTGGTGCCATATCTGCACCTCTGCCTCC
CGGGTTCAAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCT
CAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGTGTGTGCCACCATGCCTGGCTAATTTT
TGTATTTTTAATAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTC
TCGACCTCAGGTGATCCCCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGT
GAGTCACCGCTCCCAGCTGCTGATGCACTCTTGTCCTTCTAACTCCTGCTAGTGCC
TCCCATTGGCTGAGCCCAACTGGAAGCTTTGCAAGGGAGCTGGTGCTGCAGTTTG
CACTGAGCAGGCTGGAGAAGGCTGGAGAATAGACTAGGGGACAAACCGAATTG
CCAGTGCTGTTATGTCATGATTTAGGCATGGAGTCCAGGGCCTGAGCTTCACTCC
ATGTCCATCCTGCCCAGAGCCTTGGCACAGCCTGGCTCCCAGACAAGATGTCAAG
TTCAGAATCCTTCCTAAAAGGAATCCTCTATGCCAGACCGTGTTGCAGGGATATG
GGAGTGCTGGGCTCCCAGCCTGATCAAGGAGCGAGAAAACTCAGGCTCCTAGTC
TGTCCTCCGGGGCACTAGCAGGGACAAGGTGGGAGGCTGCTGGGCTGGGATGTG
GGGACAGGTTTGATCAGGTAAGGCCAGGCTGTGGCTGTGTTTGCTGCTGTCCAAA
TGGCTTAAGCAGAGTCCCCCGGCCTCTCTGGCTTCTGCAGGCCTTGAAGTTGCCC
[0467] CATGTCGACTACATCGAGGAGGACTCCTCTGTCTTTGCCCAGAGCATCCCGTGGA

ACCTGGAGCGGATTACCCCTCCACGGTACCGGGCGGATGAATACCAGCCCCCCG
GTAAGACCCCCATCTGTGCCCTGCCCCACCCCATCTGAGCTGAATCCATTTGCTC
TGCCCTGGCCTGGCCTCCCTGCTGGTGGTTTCCACTTCTCGGGGGGCTTTGGGACT
CAGCACCTCCACTGACCCCTTTTTTTCTGTCCCATCCCCATCCCCTGCAGCCCCCA
CTGCCTGCCTTCCTGTTGCCCCACAAATGCAAAAGTCTTGCCTTAAATGATCCTCT
TTTCCTTCTTTTCTCTTGTTTTCCTTTTCTCACCATTTGGAATGGCCCAGCAGGCTG
CACTTACCTTGGAAGGAGGGTTCATCTGATGGTGACTCTACCTAGGGCCCCCAGG
CCTCTATAACTCCCAGTGCCCTGCAGACTGGACCAGATCCTTTAATGGGATAGAC
ACAACCCTGTCTGGGATGCCTCTGCCTACCTTCCTGTTTTGCTGCTCCACCTGCCT
CCAGCTCCGTTTGGCTTCCTGGGGCTCCCTGCCTGGGCCACTTTGTGTCTTCCCTC
TAGGCCTTTCTTTCCACTGTTCCCTCTGCCTGGTGTGGCCTGGCTATGGAAGGGA
GGGAGGAGGAGCGGCCATGGAAAACGGTCTGCATTCTAGCAGGGACTTGCAGGT
GGCAATTCAGTCGGGGAAGACTCTAGATGCACCTGGCCTGAGGAGAGAATGAAG
GGTTCTAGTTGGACTGTGTTAAGTTTGAGGTGCCCATGGTGTGAGGTCTGGAGCT
CAGCGCAGAGATGATGCAATGTGGTGGGTCCATGCAACATGGTGCCAGGACGCA
GAGCTTGGGGTGAACTCAGCTTTCACCCCTTACCGGTTCTCGTGGGATCTTGGGA
AGCCACTTTCTTCTATGAGCTTTGTCGTTCTTGTCTGTAAAATGGGCACATAACCC
TGTCCCTGTCCTTCTCACAGGTTGCTGTGAGACTCCAATGAGTTGAAGGATGTGC
AGATGCTTTTGGAAGTGAAAAGTTGGGGGGCTACTGTGTGACTTTGCATACACCC
AAACTGTGTGACCTTGCATATGTCTGAGTTGCTGCCATTGCAACAGATCAGAGCT
GGTGGGCTGGGTGTGGAGAAAGGGTTTGTGTGGGGGACATCCTCTGGCAAGGGT
GGCAGCAGCAGAAGTGAGGGGCCTGGTCGGTCATGTGTGCTGACCCGGCCTGGG
CAGCCTGTGGCCAGGGAGAGGACAGCTCCTCTGTAGGAAGAGCCTGTTCCTTTCC
AACCAGGTGAGACCTCTTCAGTGGAGCCCTGGAGCCCCCTGTACTCCACATCAGT
GCCTCAGGGACCTCCCGGAGCAGGCTAATATCAGAGACCAAGAGGGACACTGGC
AGAGGATCACAGAGACCCCAGTCCAGGCAGGGACTGAGAAGATCTTGCCCCCTA
AGTTAGTTTCCTAGCACTGCTGTGACAAATTACCACCCCCTCGGTTGGAACAAGT
TGATTCTCTGCAGTCCTGGAGGCCAGAAGCCTGAATCAGTGTCGGCAGGACCACT
TTCTCCCGGGGGGCTCCAGGGAGAAGCTTCTCTTGCCTCTTCCGTGTCCCAACAG
CGGCAGCACACCAATCCCAGCCTCTGTCTTCACACAGCCTTCTCTGTGTCTCTCTC
CTCTTCATTGTCTCATAAGGACACTTGTCATTGGATTTAGGGCCCACTGGATCCTC
CAGGATGATCTCATGTGGGGAACCTTAACCACATCTGCAAGGACCCTTTTTCCAA
ATAAGGTCACAGCCACAGGTTGTGGGGGTTAGGATGTGAGTGTATCTCTTTGGCA
[0468] GCCACTGTTCCCTCCTCTCCCTTGGGCCAGAAGCAGACGTGGGGCCCTTTCTTCC

CCATAGGATGCCCATGGATTGCCCCCCTTCCCGCTTCCCCCGAGTGTCTGTGGGA
GGTGGCAGGAATGGCAGGCAGGGGTGTGGAACCCCTTCTGGAGTCATATCAAGG
GCTTGGCTGGAGGAAGTCCTCCTGGAGCTGTTGGGCTGGCATGGGGCAGGCTGG
CTGGGCCCAGCAGCAGCTTCTTCATTCATGGGGAGGCCACAAGCATGGGCCCTA
GAGCTGGCTGCCGCCCTCAAACCCAGACCCTGCACTCTTAACTGTGTGACCTTGC
ATACGTCACTCACCCTCTCTGATCTTCAGGTTCCTCTGCAAAAGGGAGGTAATGA
TAACCCTCACTCTGGGGGGCTGTTTGGAGGGTTAAATCAGTTATTGCTGTAGCAT
GCATTTCTCTGTCAGGTATTGAGTGAGGTGCTGTGATTTTAGCCCTGCATTTTTCT
TTTCTTACCATTCAATAATAACGTTTTGAGCACCCACTGTGCGCCAGGCACCATA
TTAGGTGCTGGGGATACAAATGTGAATGAAATGAATGTGGTCTCTTCCCCCAACA
GTGTATCCAGAAGATTAATCCATTCCTTAAACAAATGCTACTTGACACAGATTAG
TTCTGGATAGGCTGAGAGCTCTGAAGGAGTGCAGGCAGCTGCGAGCCTGTGTAT
CCAGCAGAAGGATCAGGAAAGGATTCCTGGAGGAAGCGCTGTTCTAGCCAAGAC
CTACGGGGGCATTATTAACCAGGCAAAGGGGACGGTGTCCAAGCAGTGGAATGA
ACGTGGATTGAAGCTGTGAGGCAGGAGGGAGTGTGGCCTGTGCAGAAGGGACCG
AGGCTGGTGAGACCAGGAGGGCCTGGGTGGCCTCCAGGTCAGATGTGAAAGGAA
GAACTTGGCCACAGTCTGAGCTTCTCAGGCGTATGGCAGGGCTGCCTGGTGAGA
GGGAATGAGCTCCCTGCTCTGGAGGTATGCAAGCAGGACTGGGCTCTCACCTGC
CAGAGGCCACAGAGCTTTCCAGAGGCTGGAAGAGGCCACTCCAAGGCCTCTTTG
CCCCTGAGAGTGGTGGCTCTTCTTGAGGCCACCTTGCCACGCTGTCACAGGGAAC
TAGCAGCCCCTGCCTCACCCGGGGGTTTGGAAGATAGAGGGAGGCCTAGGAAGG
GCCCTGTGTCTCATCCGAGCTGGGCCCCTTTCCAGCCTCTCACTGGAAGGAAGCC
CAAGGATGTTCCTGTGGGGGCTTTTACCAGGCCCACCTGCCCTCTGCTGGCCATG
CTTGCAGCCTCCTGACCCTGTCCCAGCAGGACAGTGGGCTGGTGTGAGCGGGCA
GGAACCGCCTGCACTTAGAAGGTGTGGGGCTGCCTCCCCGAGCTTCCATCTGCCG
CTGGGGCCACACCCCAGGCCCAGGGATGGGACCCCACAGTGGTCACATCATCTT
GCAGCAGAACCCAGGTACAGCTCCTGGAGCAGATGGTGGTCCCAAGCACGGGTG
GGACCAGAAAGGACTCTCACCTGGGCTAACTCAGCTGCAGCCTCAGTTCCCTCCT
CACACACGACGAGGAACATGGACTGGAAGCCTGCCCAGCAGGCCTTCTGCTCGA
TGTGCGTTGTGTGGCTTACGTCCAGGGAGGGAAGCAGCCTCTGTGCTGTCTTCTA
GATAAGCCTGTATTCCCCGGGCTGTCTGCCAATGTATCCAGTTGTCCCGTCAGCC
TGGAAGCTCTGAGGGAAAACCTTGGGCTGCTTCCTGAGCACCTGTATCCCCTGCA
GCCAGCCCGGGGCCTCTGCTAGGAGCAGACTGAGCATGGCTTATGGGCCTGGCA
[0469] CCATCTGGCCTCTGCCCACCTTGCTGGCCTTGTCTTGTGTCTGCCCCTTCGACATT

CCATAGCCCAGCTCAATATCTAGTGGTTCCTCTAGGGTGGCGAGCACTGTTTGGT
CTCCAGATGTCTTCAGGTCGGAGCTCACAGCGCTCTCAGCCACCCCTTCCCAGTG
TAGCACCGGGCACATGGTAGATGCCTATTGATGAGTGAAAGCTCCTAACACACT
CAGAGAGCAAGGACTCCGCCTCATCCCACAGCCTGGGAGGAGAGGCAGACTGCC
AAGGACCTGCTCAGCATGCTACAGAAGAAACCAAAGTGCCCACGGGACTGATCA
GTGGAGCTTCCTGCCGAGACTGGAGGCCTTAGGGCAGGGTAGACAGTGTGTGTG
CAGGCTGGGGACTCACAGTTCGGACTGTGCCCAGACCTACTAGCATAGTGGGTG
GGTGGGAGGATGCGGGACTGGGGGCCGACCTTGCCTGAAATTCATGTGGGATCT
CAGAGCAGCCACTGAATTGCTCTGTAGGGGGCTAAATAGTGGCCCCCACAGATA
CACACACCCAGACAGAGCCTGTGAGCCAGACCTTATTTGGAGAAAAGGTCTTTG
TAGATGTAATTAAGCATCTCAAGATGGCATCATCTGGATTATGCGGTGGGCTGTA
AGTCCTGTGATGTGTCTTTATGAGAGAAAGGCAGAGGGAGATTTGACACACACA
GGAGGGGCCACGTGGAGACAGAGGTGGAGATTGGAGAAATGTGGCCACAAGCC
AGGGAACACCAGCAGCCACCAGAAGCCGGAAGACGTGAGGCAGGGTTCTTCCCA
GAGCCTTCGCTGCTGAGTCTGGGAATTTGTGACCGAAGCCATAAGAAGTGGGTA
CACGCCCTGAGCCTCCCACACTTGCTCACCTGTCCTGAGATGAGAATCTCTACTC
TGCAGCATATTTGGAGGATCACTGCGGGGGCCACAGAGGTGCTGTTCAGATGGC
ACTTCAGAAGACTCAGGAGACCCTGGGGCAGGAGCAGTTTGACTGACAGCCCAG
AGGGCTGCCCTCTGATTCCACCTGAGGCCCTGCTTTTCCTGGCTGCAGGGGTTCC
AGGGCCAGGCCATTTCCGCTGGCGCAGGACTCTGCTAGCAGCAACCTGCCTGAA
GTCTTCCTTTGGCCTGGCTGAGAGTTTCTGAGACCTGCGCTGGAGCGGAGGTGCT
TCCTTCCTTGCTTCCTTTCTTCCTCTCTCCCTTCTCCATCCAGCAGGCTGGACCTGC
CTGGCATCTGTGAGCTCTCCCTACTTTCTCCTATACCCTAACCTTTGTCCTGCATG
GGCGACTCCCCCAGTGAGTCTCTTGCAGCTTTTACCCCAGTGCCTGCTTCTTGGA
GAATCCAAACTGATCCAGTTAGGGATGATAAAGTGTAGGGTAGGCGCTCGGTGA
CTGTTTTCTCTGAGGTTGTGACTCGTGTGAGGCAGAAGCAGTCCCCGTGAGCCCT
CCTGGTATCTTGTGGAGTGGAGAACGCTTGGACCTGGAGCCAGGAGGCCCAGAC
ATACATCCTGTCCGAGCTGCAGCTTCCTGTCTCTAAAATGAGCCGGCCAGCGCAG
GTGGCCAGACATCACTGTTATTCTCCTTTGAGTCTTTAAATCTTGTTGTCTTTCTTG
CAGACTCGGTGAGCTGTGAAAGGCTATAATAGGGGCTTTATTTTACACTTTGATA
CTATTTTTTGAACATTCATATTATTGTTAGATATTGATATTCATATGAAGGAGCAG
GATGACTTGGGTCCTTCTTGGCAGTAGCATTGCCAGCTGATGGCCTTGGACAGTT
ACCTGCCCTCTCTAGGCCTCCCTTTCCTTGTCTATGAAATACATTATAGAATAGGA
[0470] TGTAGTGTGTGAGGATTTTTTGGAGGTTAAACGAGTGAATATATTTAAGGCGCTT

TCACCAGTGCCTGGGATGTGCTCTGTAGTTTCTGTGTGTTAACTATAAGGTTGACT
TTATGCTCATTCCCTCCTCTCCCACAAATGTCGCCTTGGAAAGACGGAGGCAGCC
TGGTGGAGGTGTATCTCCTAGACACCAGCATACAGAGTGACCACCGGGAAATCG
AGGGCAGGGTCATGGTCACCGACTTCGAGAATGTGCCCGAGGAGGACGGGACCC
GCTTCCACAGACAGGTAAGCACGGCCGTCTGATGGGAGGGCTGCCTCTGCCCAT
ATCCCCATCCTGGAGGTGGGTGGGGACTGCCACCCCAGAGCGTTGCAGCTGTACT
CCTGGGTTGCACCCCCCCCAGCTGTCACTGTCCCCTCCCTGCCATCAGTTGTGGG
AAGGGCGTTCATCCATCCAGCCACCTGCTGATTTGTTATAGGGTGGAGGGGGGGT
CTTTCTCATGTGGTCCTTGTGTTCGTCGAGCAGGCCAGCAAGTGTGACAGTCATG
GCACCCACCTGGCAGGGGTGGTCAGCGGCCGGGATGCCGGCGTGGCCAAGGGTG
CCAGCATGCGCAGCCTGCGCGTGCTCAACTGCCAAGGGAAGGGCACGGTTAGCG
GCACCCTCATAGGTAAGTGATGGCCCCAGACGCTGGTCTCTCTCCATCTGGACCT
GGCCTGGGAGGTGGCTTGGGCTGGGCCCAGGGAGAGCTAATGTCTCCTAACCAA
GAATGCTGTGGCAGCCTCTGCCGCAGAGCCAGAGAACCAGAGTGCCAAGGCTGG
CAGGGTTCCCAGTGGCCACGAGTGCAGATGAAGAAACCCAGGCCCCAAGAGGGT
CATGCAGGTAGCCCAGGGAGTTCAGCCTTGACCCTGGGTCAATGACCTTTCCACA
GTTCCACACTGCTCCCCTTTTAAAATCCGGTGATGTCTTTATGTCTTTTGTTATGTT
ATCTTCAATGTGGAGGGACTCGAGGTGATCTAAGCAAACTTTTTCTATCTTCTGCT
TGCATACCTCTGAGACCAGGGGACTCACTCACTTGCATGACTGGGCCCTGCAGGT
CACACTGGCCAGGCAGATGTGGTGGAGGAACTGGCAGAGGACTTTTTCTAGACT
GTGACTACATTTAGTCCACCCAGCGGCCCCCCTATGAAGTCCAGTTGAGAACTAG
GACTCTGGGGGCCGGTGGACAGAGAAGAGGGAGGGTTCTCTCCCTTACTGACTT
CCTTCTGTGGCCAGACATTGAGCAAGGCCTCTGTACAGCATGTCCTGGGGCTGGC
CTTGCCGTAGCTGCTAAATAGTTGACGAAACCAGTCCAGAGAGGGGAGGTGACT
GCCAGGGTCGCACAGCTCAAGCTGGGGAACTCGCTGGGAAAACTGTCAGCTCTG
GGCAGCAGCTTGACTTCCACTGTAAGCCCCAGCCCCCAGGGTCAAACACTGGCTC
TGGTGCTGGCAGAGGCAGCCCACTAGCCTGTTTCAAAGGCTGAGAAGGCCCAGG
AGTCTGCCCTGTGCTCCACCAGTTCTGCCCTGAGACTTTCCTACAGAGTACAGGT
TTTGATGTTCAGTTTTAAAGGCAAGAATCAATAACCTTCTGCCCCATCAGGTGAC
CCCTTGTGCCTGTCCCACCCCTTTATTGACTGACCTCGGCTCAGTCAGGTCAGTTC
CTGAAGGTCAGTGTGTGGAGGGGAGGCTGTTCTTTCCCAGAAAGGCCTTCCCCAG
GCCTGGTGCTCTGGCCTCTGGAGGACTTCCTGGAGAAGTCCCTTCTTTGGGGTCC
CAGTCAGTGTATGGGAAGCCCTTATTGCATGACCTGGCACGGGGCAGGGGCTCA
[0471] ACAGTCACTATTGCCTTCCTTGCCACTGCCATTTCCTCCTCTGTAAGCAGGTGATT

GTGTGTCCAGTCTGAGCACAGAGATAAGCACACAGCAGGTGCTTAATAACTAGC
AGCTGTAGGCTGGGCGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCC
GAGGTGGGCAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGTTCAACATGG
TGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCATGGTGGTGGGTG
TCTGTATCCCAGCTACTTGGGAGGCTAAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGA
GGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCGTGCCACTGCAATCCAGCCTGAGTGATA
GAGCGAGATTCCATCTCAAAAATAAATAAGTAAATAACTAGCAGCTGTAAATGT
GGCTGTTGTTCTTCACCTCCACACTCAGTGCCACTCCACTCCCTCCCTCCGTGGTG
TGAGGGGCCTCACTAGCTGTCTCCTAGGAGGAGCATGGCTGTGAGATTCCAGCTC
CATCCTTGGCCACGGCTCCTGGAGACATCTTAGAGGCCAGGATCCAGAAGGCTC
CCACACCTCATTTGACAGGGGAGAAGCTGTCAGTTCCAGGTCCCCTTGCACATCA
GGGCCAGAGCTGCGTTAGGCCTCCAGTCTCCAGGCCACTGGGCCAGAGCTCACA
GGCTGGCAGAGGGTTAGAACTGTTACTGGTGGCTGGGTGCAGTGGCTCACGCCT
GTAATCTTAGCACTTTGGGAGGGCAAGGCGGGAGGATCATGAGGTCAGGACATC
GAGACCATCCTTGCTAACACGGTGAAGCCCCGTCTCTACTAAAACTACAAAAAA
TTAGCCGGGCGTGGTGGCAGGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGG
CAGGAGAATGGCGTGAACCCGGGAGGCGGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATTGCGC
CACTGCACTCCAGCCTGGGCAATAGAGCGAGACTCCGTCTGGAAAGAAAAAAAA
AAAAAAGAGCTGTTACTGTTGACAGTAGCATGAGGTAGACCATGGCCTGCACCA
AAATGGGGGAGTGGAGTGCCACTGAGGCCAGAAGGAACCACACCCTCAAGGGT
GGGGAGTTATGGTATGGGGGGTCCTAGGCATGGAGTCTTTTAATTCTTTAGACAA
TCCTGGGAGCAACTGTCCCTGTTTCACAGAGGGCGGGGCCACACAGCTGGTGAG
TGGGCAGCCAAGACTCTGTTCAAGTTTGTGTGGGTCCAACACTTGCGGCCACGGT
GGAGGGGCATCTGAGCCAGGCCTCAGAGAGTGGCGGGGGAAGTTGGGTGGGGA
AGTGTGCCCTTCTCATTCCTCTGAGGCTCATCCTCTTGGTGCCTCTCTTTCATGGA
AAGGGATAATAAGGTTATTGTGAGGATCCCCTGAGTTCGTATATTCAGACGCTTA
GACAGAGCCAGGCACAGAGAAGGGCCCGGGGTTGGCTAGTTTGATTGCTGGTGT
AATTGCTAATATCTTCCAGTTTGTATTGGTCAAGGTTCTGCAGAGAAGCAGAACC
AGTAGGATGTATATATTAAGAGTTTCAAGCTCATGTGACCGTGCGGGCTGGCAAG
TCTGAAATCCGCAGGGCAGGCCAGGCAGGCTGGCAATTCCTGCAGAATTTGATG
TTGCAATACTGAGTCCTAAGGCAGTCCTGGGGCAGAATTCCTTCTTCCCTGGGAG
GCCTCAGTCTGTTCTCTTAAGGCCTTCAACTGATTAAATGAGGCCTGCCCAAGTT
ATAGAGAGTAACCTGCCTTACTCCGTCTTCTGATTTAAATGTTAGTCACATCTAA
[0472] AAAATATTTTCGCAGCAGCATTTCCACTGGCTTTTGACCAAACATCAGGCCACAA

AGTTGATCCCCAAAATTAACCATCACTCTGTGCCTGTAAGGGAGGGGCTGGGAA
AGGGGAGCAGGTCTCCCCAAGGGGTGACCTTGGCTTTGTTCCTCCCAGGCCTGGA
GTTTATTCGGAAAAGCCAGCTGGTCCAGCCTGTGGGGCCACTGGTGGTGCTGCTG
CCCCTGGCGGGTGGGTACAGCCGCGTCCTCAACGCCGCCTGCCAGCGCCTGGCG
AGGGCTGGGGTCGTGCTGGTCACCGCTGCCGGCAACTTCCGGGACGATGCCTGC
CTCTACTCCCCAGCCTCAGCTCCCGAGGTAGGTGCTGGGGCTGCTGCCCCAAGGC
GCGGGTAGGGGGCGGAGGGCGGAGGGCGGAGGGAGGGCGGGCGGGCAGGCGG
GCTTCTTGTGGCACGTGGGCTTCTTGTGGCACGTTCCTGGAGGCCGAACCCTTCT
GGCTTTGGAAGGAGTCGTCAGAGACCCCCGCCATGCGGGAGGCTGGGGAGGAAG
GGGCTCGAAACCTCCATCATCGCAGAGTCTGAATAGCAGTGGCCCCGCCATGCG
CCCACGTAGCGGCGCCTACGTAGCCACGCCCCCACACCCCGTCCTGGCCACTCTC
CCTCCTGAAGGTCTTCTGGTACCCGCCCCCTCCCCATCTCCATCCCCAGGCCCTGC
GTCCTCTGCCCAATACTCTTTGGGCCTCCCTGTTGTCCAGCTCTCTCCGCGGCTCC
ATGACTGACAACTTGAGCAAGGCTAATGTGAATGGGAGCGGTTGAGGGCTCAGA
CCTCTCACCCGAGGAACATCCACAGAGTGTGCCGCATGCCCGGTGCAGTGTGGCT
GCGGGGACACAGACACGGAGCCTCGGCCCTGAGGAGCTGGGGGGCAGTGACCG
TCCCTCCTCTGACCCACCACTCCTCCAGTGTCAGGACACTGCGGGTATCTAGGGG
AAGGAATCTTGTTCCACTTCAAGTCTGGAACTTCAAGTCTGTGTGTGTGCGTGCG
CGCGCGCGCGTTGGGGGTGGGGGTTGCAGAGCAGATGCGTACCTGACAGCGGTA
ACCTAGGTCCCCCCTGGCCTATCAAGGCTTCCCTGGCGGCCGAATTTAAAGGCAT
CAAGCAAACAAAGCCCAACACATCTCTGCCTTGTCCTCTCAGTTTCCCCCCGTGG
CACTTAGAACCACTTGATACACCGAATAGTTTCCTATCTCCCCCACTAGGATGTA
AACTCCACAGGGGCATTGGGAATGCTGCCTGGCTATGGTAGGGACAGAGGGGAG
CACCAGGGCGGGGCAGGGGTGCCAGAGTTCTGCCTGGGCAGTCAGATTTTCCTT
AGGAGGGGACATTTGAGTGGGACCCAAACAGGTGTATAGCAGTTGTCCAGCCCA
GCTGGCAAGGCCTGAGTCTGCCTCTGCAACCCCTCTCTTGGGCTCCTTTCTCTGCC
ACCCACCTCCTCACCTTTCCAGGTCATCACAGTTGGGGCCACCAATGCCCAAGAC
CAGCCGGTGACCCTGGGGACTTTGGGGACCAACTTTGGCCGCTGTGTGGACCTCT
TTGCCCCAGGGGAGGACATCATTGGTGCCTCCAGCGACTGCAGCACCTGCTTTGT
GTCACAGAGTGGGACATCACAGGCTGCTGCCCACGTGGCTGGTAAGTCACCACC
CCACTGCCTCGGCCACCGTGATGCTAACAGCCCCTTTGGCAGTCAGGGTCTGTGC
CGGGACCTCCAGTGCCAGGCTCTGTGCAGGGGGACCAGAGATGAAGTAGGCCTG
ATGGTGCCTTCAAGGACACTCAGTCTGATGAGGGAGGCGAGTGCACAGAGGAAA
[0473] CACGAGGTCAGGGCTGTATTAGAGGGAGCCCAGAGGAGGCACCTGCCCAGCCCG

AGGGTCAGAGAAGGCATCTTGGAGGAGGGACATTTGATCGGGAGCTTGATGGAT
GAATAGGAGTTCACCTGGCCGATAAGACAGCAACTACCAAGGCTTAGAGGTGTG
AGAGGAGGCTGTCTTACCTCACTGAGTAAGGACTGCAGGCGGCTTACCTTCGAG
AAGAGAGCTTAGTGTCTGTGTGCACGTGTGTTTGTGTGTATGTGTGTGCGTGTGT
GCACTGGCAGGAGTCCCCTGCTGGGGCAGGAGGGCCGGGCCATCACCATCTTTC
ACCATTCACCCCTGCACCAGGCATTGCAGCCATGATGCTGTCTGCCGAGCCGGAG
CTCACCCTGGCCGAGTTGAGGCAGAGACTGATCCACTTCTCTGCCAAAGATGTCA
TCAATGAGGCCTGGTTCCCTGAGGACCAGCGGGTACTGACCCCCAACCTGGTGG
CCGCCCTGCCCCCCAGCACCCATGGGGCAGGTAAGCAGGATGGCAGGGTGGGCA
AGTCCAGGCTGGGGCTTGGGAGGTCTGTGTGACCTTGACAGTCTCTCCCTTCTCC
CTTGTCTGTGTAAGGAGGATGACGCCACCTTAAATAGGATTAAATGAGAATGGG
GCTCTGAAAGGGCTGTGCAATATTTTCATAACGTGTTTTTATAGAGACAGTTGAG
TATGTTCTTTAAGCCCTCCTCTCTCCTACCATGAACTAAAGATTTCTGTGGAGGTC
CCCTCACTCCCAGCACCCCCTCCTCATCCCAGGCCCTTTTTGCAGGTTGGCAGCTG
TTTTGCAGGACTGTATGGTCAGCACACTCGGGGCCTACACGGATGGCCACAGCC
GTCGCCCGCTGCGCCCCAGATGAGGAGCTGCTGAGCTGCTCCAGTTTCTCCAGGA
GTGGGAAGCGGCGGGGCGAGCGCATGGAGGTGACTGTACCCCTCCTTCGTGTGT
GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCAGTGCTGGG
CCCTCAGGGACCCCCAGCAAGCCCCTCCATCCTCCAGACTCCAGCTCTTCTGTAA
GCTTACAGGGCTGGCCAGACCAGGAGTGGGGCACTCCTCACTTCACGCGGCTGG
GGGCTGCTGGAGAGAGCCACAGCGGGAAGGGTTTCCTAGAGGCTGCAGGACAGT
GCTGGATGGATTTTCAATGCTCACCTGGGTGTGAGCGTGCGGCAGGGCCGCGTG
AGGGTCAGCGATCTGCTACTCTGGACTCAGCCATCTCTAGGCCCCTCTCACTCAG
GTGCTCCATGGTTCTGGGAGCTGAGAAATCTCAAACCAGCAAAAAAGTGGAATT
GATGTTGATGCTACAGGATAGTGCACAGATGCCATCTGGTTGCAGCATTTTGGTG
GAAGGGCAGTGCCCAGCTAGGAGAGTGAGGAGGGGCAGGCATTTCTGGCTTGAG
GAGATGGGGTCTTAATGCTCGTGTGAGAGGCAGAGTGGGTGGAGTGGAGCTGGC
TGGATCCTTGCTTTGGCCTCCTGGATTTCTCTCTATCTCCATTTTGAAACCACTCT
GTGTTTGGAAGAACTTTTGAGTATTCAGAGCTGCCCACTGGCAGAACAGTCTTCC
TTGGGCAGGAGTGAGCTCCTTGTCCCCAGAAGGCTGGGTCTGGCTGGCCCCTGGC
AGGGACACTGATGAGGGTGCTTGAGTTGATCCTGTCTAGTCCCTTTCTGTGTTTTC
AAAGCCCATTCTAAAGCAGATTCCCATTTCCGTCTTTGACTCTAAGGCCCAAGGG
GGCAAGCTGGTCTGCCGGGCCCACAACGCTTTTGGGGGTGAGGGTGTCTACGCC
[0474] ATTGCCAGGTGCTGCCTGCTACCCCAGGCCAACTGCAGCGTCCACACAGCTCCAC

CAGCTGAGGCCAGCATGGGGACCCGTGTCCACTGCCACCAACAGGGCCACGTCC
TCACAGGTAGGAGGCTGGGCTTGCCCTGGGGTGAGGAGGGGTCTCTTTCTCCTTA
TGCACCCACTGCCCGCGAGGCTTGGTCCTCACAAGTGTGATCCATGAGACTCAAG
CCTGACTTGCAGTTCCATACTCTGGTTCTGCCACTTCCATGCCCTTTGAGCCTGGG
CAGGTGACCTTACTTCTCCTCATCTCAGCTTCCTCCTCCATAAGAGGGAAAAAGG
TATTACCTGCCTCATTGTGTTGCAAGGAGATGGGCAGCATCTAGGGCACTGGCCT
GGAGTATCGCAGGTGCTTTGCCTAAGGTGGTGCAGTCCAGGAGAGGCAGCTCCA
GAGAGAGGCCCCCGGCTGGGGCTGAAAGGAGGGCAGACCTCGGTTTGAATTTCA
CCCTGCCGCTCTATAGCTGTGTGACTTGGGCAAATTACTTAACATCTCTGTATGA
GGAAATGATGAGTGCTAAGCACTTAGCTTAGTGCCGGGACAATATAAATTCTAG
CTATCGTTACTATTGTTTTCATCACCCGTTGCTTTAAAATCCAGCCTCTGGTATAG
GCAACTATTGACGGGCTACCCTGTGTCGAAAACATGCCCAGGCAGGTAGCAGGA
AGTCACAGATGGGGACCTCTTGGGGCATCAAGGGATGGTGCCCTGAGGCTGAGC
TGTTCTGGTTGGGTGGAGCATGAGAGGTCTGGGAAGACAGTGGGACTCCAGCCT
GGAATAAGAGGCTCAGAGTTGATTCTCGTCTGAGCACGTCCAGGGGAACCACTG
AGGGTTTGGGAACAGGAGAGTGAGGGTGAGAACCTGGTTCTGGGCACAGCAGGC
TGGCATGTAGGATGGATGTTCAGGAAAGATGAGCATAGTCAGGTGGCTGGTGCC
CTTGTCCAGGGGAGAGGCTCCGTCAGGTTCAGGGGTCCTGGCTTGGAGGGAAGT
CCGCCATGCTCTAATCACGCTCCCCTTTGGAAGTGCTCAGCCGATGAGCTCACAG
GCACATGTCAGTTTGAAGTCATGGAATCTGACTCCATGAAGCGCACCTCAAAGA
GCACCATTTTGCAGCTAAGGGAACTGCAGGCTGGACATGCTGAGTGGCTGCCCC
GAGCCCTTGCAGCTAGGACATAGAGAATGCTAGTAACCACAACCCTACCATGTT
CAGAGCACATGCCAGGCTCCATGCTGGGGCTTCGCACGTGTCATCTTCACAGTGT
CCCTGTGAGTAGGTGTGGTTTCTCTTTCCATCTTACAAATGAGTAAACAGAGCCT
CAGTGTAGCTAAGTAACCACTATTTTAGGTTTCTTAGCCAATGGGTGTGTCTGAC
TCCTAAGCCCATGGAGGGCATTCTGAGGTGGTTCAGACAGACCCCGGCTTACCCT
TGAACTTCTGCCTGCTGGCTGCATAGGGAGGGGCTGGGGGGAGTTTGAGCATCTC
AGGCCATAGAGCCCCTGCCTCACTGTCTCCATCTCTGGGTGGAAAGATGGTGTTT
TCCCTGAGAAACTAAGGCTCAGAGAGGTTGAATGGCTCTCCCAAGGTCACACAG
CTGGTCAGCTGCAGAGTTGAGAACACAGGAGTCCTGGTGCTCAGGCCAGCATCT
CTTTTTTTCTTTGAGTTGTTTCTAGGTTTCCTAGCTCTTGCCTCAGACCTTAAAGAG
AGAGGGTCTGATGGGGATGGGCACTGGAGACGGAGCATCCCAGCATTTCACATC
TGAGCTGGCTTTCCTCTGCCCCAGGCTGCAGCTCCCACTGGGAGGTGGAGGACCT
[0475] TGGCACCCACAAGCCGCCTGTGCTGAGGCCACGAGGTCAGCCCAACCAGTGCGT

GGGCCACAGGGAGGCCAGCATCCACGCTTCCTGCTGCCATGCCCCAGGTCTGGA
ATGCAAAGTCAAGGAGCATGGAATCCCGGCCCCTCAGGAGCAGGTGAAGAGGCC
CGTGAGGCCGGGTGGGTGGGGTGCTGCGTGTCTCTCCTGCACAGCTTTTCTGTGT
CAGTTTGTGCCACCACCATACCGCCATGCATCAGGGTGGCGGTTTGCCAGGTAGA
TGCTGTGGGCAGCTTCCGCCATTGTGTGGACAGCATGTATATGTGTCTCTGTGTG
GCTGGGTCTGTTTTTGCTTTTGTCCAGATCAGTAAGGTTTGCTACCTGGGTACCCC
ACTCCACTTGGAGTAGAATGTGCATAAATATGGCATAAAGAAATGCAATATGCA
TGCATTTATTGATTGATCTATTTTTTTCTGAGATGGGGTCTTGCTGTGTTGCCCAG
GCTGGTCTCAAATTCCTGGGCTCAAGCAATCCTCTGGTCTCAGCCTCCCCAAGTG
TTGGGATTATAGGCATGAGCCGCTGCACCTGGCCTCTCTGATCTATTTAACAAAC
CTGCTGGGAGGGTCTCAGGGTCAGGAGCAGCACTGGGCTCTGAGGACACAGAGC
TCACTCAGCCGTGACCCAGAGGGGGTGCCTGAGCTGCATGCTGAAGGTTGTTAG
CATGACCAGCAAGGCAAGAAAAGGCCCTGCCGAGATTAGCAAGGCATGTGCCAA
GCCCTGGAATGTGACAGCCGGGCCTTCTAGAAACCTGAGTGTATAACTCTCCTTA
AAAGCCAGTAGGAGCTCCTCAAAAGGCAGCCCTAAGGAGTCCACTCTTAAATGA
ACTCAGAGTCAGTTTTAAAATGCAAGTCTGTGTTGATTCTGGTCTGGATGGTGCA
TTCCTCGAGAGCAAAAGACAGTCTTGGTCTTGGATCCACTTGCCCTGGGTACACT
GAGGGCTGCTAGGTTCCAGGTGCTCTTCCTGGCACTGGGGAGGGATACAGGCCC
AAGAGACATGCTGTTCTCCCTCCTGGAGCATCTATTTTAGTGGAGGAAGACAGAA
AACAAACCATTAATATAGAGTACTGAAAAGATGCGATGGAGAAAACTATAGCAA
GGAAGGGAATGGGGTGGGAGAGAGGTCAGGAGAGGTCTCGCTGACAAGGTGGA
CGAAACAGGCCATGAGGCAGAGAACATGTTCCAGGCAAAGCAAAGGCCCCCAG
GTGGGGATGTGCAGGGAGTACCAGGAAACCAGAGAGGTGGGAATAGTTATGAG
ATGGGGGGTGCCTCAGAGGGGACAGGGCCAAGTCAGGTGAGACCTGAGGGTCA
CAGTCAGCAGTGAGCTGGGGCCATGCAGGGGTCTGGCCTCAGAGGAGTGTGGTC
TGGCCTGGATCTGAACCTCTCACTGTGGCCTAGCTGCTGAGCTGAGAAGAGATGA
CAAGGACCTTGGGCAGAAGCAGGGAGACTGGAGGGAGGCGGTGGAGGGTCCAG
GCGTTGGGGCGGGGCTCAGGCTGGAGTCTGAAGGGAGCCTGCAGGCCTGGTGGG
TGGATGTGGGTGGGAGAGGGGGAGGATGGCACCAAGGCTCGGGCCCCTGGACA
GATGGAGTTGCCATTAAGTGGGATGGGGCAGGCTATGGGGCCATCAGTTTCAGA
GGGATGAGTTTGGCACTGGCATGGTAGGCATCTGTCTATCTCCACGGCCCTCAAA
CCAGGCATGAAGCAGGAGCTCACGTGTTTGGTCAGCCATGGTGCAGAACCGCCT
GGGTGGGAGGTGCGGGGTGGGAGATACACGGTTGTGTCCCAAATGGGCTCTGAG
[0476] CCAGCGAGGGCCGTCTGCACTTTGGCCTCACAGAAGGATGTCGGAGGGAGAAAT

GAAGTGTGGGTGGGGGTCCCGGGCCACGCTAGACATGTGCTTTCTTTTCCTCGGG
CTCTGGCAGGTGACCGTGGCCTGCGAGGAGGGCTGGACCCTGACTGGCTGCAGT
GCCCTCCCTGGGACCTCCCACGTCCTGGGGGCCTACGCCGTAGACAACACGTGTG
TAGTCAGGAGCCGGGACGTCAGCACTACAGGCAGCACCAGCGAAGGGGCCGTG
ACAGCCGTTGCCATCTGCTGCCGGAGCCGGCACCTGGCGCAGGCCTCCCAGGAG
CTCCAGTGACAGCCCCATCCCAGGATGGGTGTCTGGGGAGGGTCAAGGGCTGGG
GCTGAGCTTTAAAATGGTTCCGACTTGTCCCTCTCTCAGCCCTCCATGGCCTGGC
ACGAGGGGATGGGGATGCTTCCGCCTTTCCGGGGCTGCTGGCCTGGCCCTTGAGT
GGGGCAGCCTCCTTGCCTGGAACTCACTCACTCTGGGTGCCTCCTCCCCAGGTGG
AGGTGCCAGGAAGCTCCCTCCCTCACTGTGGGGCATTTCACCATTCAAACAGGTC
GAGCTGTGCTCGGGTGCTGCCAGCTGCTCCCAATGTGCCGATGTCCGTGGGCAGA
ATGACTTTTATTGAGCTCTTGTTCCGTGCCAGGCATTCAATCCTCAGGTCTCCACC
AAGGAGGCAGGATTCTTCCCATGGATAGGGGAGGGGGCGGTAGGGGCTGCAGG
GACAAACATCGTTGGGGGGTGAGTGTGAAAGGTGCTGATGGCCCTCATCTCCAG
CTAACTGTGGAGAAGCCCCTGGGGGCTCCCTGATTAATGGAGGCTTAGCTTTCTG
GATGGCATCTAGCCAGAGGCTGGAGACAGGTGCGCCCCTGGTGGTCACAGGCTG
TGCCTTGGTTTCCTGAGCCACCTTTACTCTGCTCTATGCCAGGCTGTGCTAGCAAC
ACCCAAAGGTGGCCTGCGGGGAGCCATCACCTAGGACTGACTCGGCAGTGTGCA
GTGGTGCATGCACTGTCTCAGCCAACCCGCTCCACTACCCGGCAGGGTACACATT
CGCACCCCTACTTCACAGAGGAAGAAACCTGGAACCAGAGGGGGCGTGCCTGCC
AAGCTCACACAGCAGGAACTGAGCCAGAAACGCAGATTGGGCTGGCTCTGAAGC
CAAGCCTCTTCTTACTTCACCCGGCTGGGCTCCTCATTTTTACGGGTAACAGTGA
GGCTGGGAAGGGGAACACAGACCAGGAAGCTCGGTGAGTGATGGCAGAACGAT
GCCTGCAGGCATGGAACTTTTTCCGTTATCACCCAGGCCTGATTCACTGGCCTGG
CGGAGATGCTTCTAAGGCATGGTCGGGGGAGAGGGCCAACAACTGTCCCTCCTT
GAGCACCAGCCCCACCCAAGCAAGCAGACATTTATCTTTTGGGTCTGTCCTCTCT
GTTGCCTTTTTACAGCCAACTTTTCTAGACCTGTTTTGCTTTTGTAACTTGAAGAT
ATTTATTCTGGGTTTTGTAGCATTTTTATTAATATGGTGACTTTTTAAAATAAAAA

[0477] CAAACAAACGTTGTCCTAAC (서열 번호 5)

[0478] 인간 PCSK9 아미노산 서열 (NP_777596.2)

MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLGPAGARAQEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAP
EHGTTATFHRCAKDPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKIL
HVFHGLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADE
YQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTDFENVPEEDGTRFHRQASKCDSHG

[0479]

THLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNCQGKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPL
VVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGAT
NAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIA
AMMLSAEPELTLAELRQRLIHFSAKDVINEAWFPEDQRVLTPNLVAALPPSTHGAGW
QLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVC
RAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSH
WEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQ
VTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAI

[0480] CCRSRHLAQASQELQ (서열 번호 6)

[0481] *아포지단백질 C3 (APOC3)*

[0482] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용한 변형을 위한 표적 유전자는 APOC3을 코딩하는 유

전자이다. LDL-R 매개 콜레스테롤 제거 경로에는 여러 참여인자가 포함된다. 이 경로에 관련된 단백질 인자의 비제한적 예는 아포지단백질 C3(APOC3), LDL 억셉터(LDL-R), 및 LDL 억셉터 단백질의 분해 증가(IDOL)를 포함한다. 이들 단백질 인자 및 각각의 기능은 당업계에 기술되어 있다. 또한, 이러한 인자의 기능 상실 변이체가 확인 및 특성화되었으며 심장 보호 기능이 있는 것으로 결정되어 있다. 예를 들어, 문헌[Jorgensen et al., N Engl J Med 2014; 371:32-41 July 3, 2014; Scholtzl et al, Hum. Mol. Genet. (1999) 8 (11): 2025-2030; De Castro-Oros et al., BMC Medical Genomics, 20147: 17; and Gu et al., J Lipid Res. 2013, 54(12):3345-57, 이들 각각은 본원에 참고로 포함됨]을 참조한다. 따라서, 본 개시 내용의 일부 측면은 본원에 개시된 방법 및 조성물을 사용하여 APOC3(예를 들어, A43T 및 R19X), LDL-R, 및 IDOL(예를 들어, R266X)의 기능 상실 변이체의 생성을 제공한다.

[0483] 아포지단백 C-III(APOC3)은 인간에서 APOC3 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. APOC3는 초저밀도 지단백질(VLDL)의 구성요소이다. APOC3은 지단백 리파아제와 간 리파아제를 억제한다. 또한 트리글리세리드가 풍부한 입자의 간 흡수를 억제하는 것으로 생각된다. APOC3의 수준 증가는 고트리글리세리드혈증의 발병을 유도한다. 최근 증거는 지질이 풍부한 조건에서 간 세포로부터 트리글리세리드가 풍부한 VLDL 입자의 조립 및 분비를 촉진하는 데 있어 APOC3의 세포 내 역할을 시사한다. 그러나 인간 apoC3 코딩 서열에서 2가지 자연 발생 점 돌연변이인 A23T 및 K58E는 간 세포로부터 트리글리세리드가 풍부한 VLDL 입자의 세포 내 조립 및 분비를 제거하는 것으로 나타났다.

[0484] 본원에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 APOC3 유전자에서 만들어질 수 있는 기능 상실 돌연변이가 또한 제공된다. 기능 상실 돌연변이를 생성하는 전략은 PCSK9 또는 ANGPTL3에 사용되는 전략과 유사하다(예를 들어, 조기 정지 코돈, 불안정화 돌연변이, 스플라이싱 변경 등).

[0485] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 유전자 변형 방법 및 조성물은 세포에서 APOC3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 APOC3 단백질의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 코딩된 기능적 APOC3 단백질의 발현을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9%, 또는 100% 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 APOC3 또는 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000배 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 APOC3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 APOC3 단백질의 발현을 제거한다.

[0486] 인간 APOC3의 단백질 서열은 예를 들어, 기탁 번호 NP_000031.1에서 찾을 수 있으며, 이 참고는 그 전체가 본원에 포함된다. 인간 핵산 서열은 예를 들어 GenBank 등록 번호 NG_008949.1에서 찾을 수 있으며, 이 서열은 그 전체가 본원에 포함된다. 마우스, 래트 및 원숭이 APOC3 핵산 서열은 기탁되었다. 예를 들어, Ensembl 등록 번호 ENSMUSG00000032081, ENSRNOG00000047503, 및 ENSMFAG00000001837을 각각 참조하고, 이들 각각의 서열은 그 전체가 본원에 포함된다.

[0487] APOC3 및 인간 기원 패밀리의 다른 구성원 및 다수의 동물의 폴리펩티드 및 코딩 핵산 서열은 예를 들어 NCBI 웹사이트 또는 ENSEMBL 웹사이트에서 공개적으로 이용 가능하다. 예는 하기 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 서열의 각각은 그 전체가 본원에 포함된다;

[0488] NG_008949.1:5000-8165 호모 사피엔스 아포지단백질 C3 (APOC3), 염색체 11의 RefSeqGene

CTGCTCAGTTCATCCCTAGAGGCAGCTGCTCCAGGTAATGCCCTCTGGGGAGGGG
AAAGAGGAGGGGAGGAGGATGAAGAGGGGCAAGAGGAGCTCCCTGCCCAGCCC
AGCCAGCAAGCCTGGAGAAGCACTTGCTAGAGCTAAGGAAGCCTCGGAGCTGGA
CGGGTGCCCCCCACCCCTCATCATAACCTGAAGAACATGGAGGCCCGGGAGGGG
TGTCACTTGCCCAAAGCTACACAGGGGGTGGGGCTGGAAGTGGCTCCAAGTGCA
GGTTCCCCCCTCATTCTTCAGGCTTAGGGCTGGAGGAAGCCTTAGACAGCCCAGT
CCTACCCCAGACAGGGAAACTGAGGCCTGGAGAGGGCCAGAAATCACCCAAAG
ACACACAGCATGTTGGCTGGACTGGACGGAGATCAGTCCAGACCGCAGGTGCCT
TGATGTTCAGTCTGGTGGGTTTTCTGCTCCATCCCACCCACCTCCCTTTGGGCCTC
GATCCCTCGCCCCTCACCAGTCCCCCTTCTGAGAGCCCGTATTAGCAGGGAGCCG
GCCCCTACTCCTTCTGGCAGACCCAGCTAAGGTTCTACCTTAGGGGCCACGCCAC
CTCCCCAGGGAGGGGTCCAGAGGCATGGGGACCTGGGGTGCCCCTCACAGGACA
CTTCCTTGCAGGAACAGAGGTGCCATGCAGCCCCGGGTACTCCTTGTTGTTGCCC
TCCTGGCGCTCCTGGCCTCTGCCCGTAAGCACTTGGTGGGACTGGGCTGGGGGCA
GGGTGGAGGCAACTTGGGGATCCCAGTCCCAATGGGTGGTCAAGCAGGAGCCCA
GGGCTCGTCCAGAGGCCGATCCACCCCACTCAGCCCTGCTCTTTCCTCAGGAGCT
TCAGAGGCCGAGGATGCCTCCCTTCTCAGCTTCATGCAGGGTTACATGAAGCACG
CCACCAAGACCGCCAAGGATGCACTGAGCAGCGTGCAGGAGTCCCAGGTGGCCC
AGCAGGCCAGGTACACCCGCTGGCCTCCCTCCCCATCCCCCCTGCCAGCTGCCTC
CATTCCCACCCGCCCCTGCCCTGGTGAGATCCCAACAATGGAATGGAGGTGCTCC
AGCCTCCCCTGGGCCTGTGCCTCTTCAGCCTCCTCTTTCCTCACAGGGCCTTTGTC
AGGCTGCTGCGGGAGAGATGACAGAGTTGAGACTGCATTCCTCCCAGGTCCCTC
CTTTCTCCCCGGAGCAGTCCTAGGGCGTGCCGTTTTAGCCCTCATTTCCATTTTCC
TTTCCTTTCCCTTTCTTTCTCTTTCTATTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTC
TTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCCTTTCTTTCTTTCCTTTCTTTCTT
TCCTTTCTTTCTTTCTTTCCTTTCTTTCTCTTTCTTTCTTTCTTTCCTTTTTCTTTCTTT
CCCTCTCTTCCTTTCTCTCTTTCTTTCTTCTTCTTTTTTTTTTAATGGAGTCTCCCTC
TGTCACCTAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCCATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGTCT
CCCGGGTTCAACCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGC
ACGCGCCACCACACCCAGCTAATTTTTGTATTTTTAGCAGAGATGGGGTTTCACC
ATGTTGGCCAGGTTGGTCTTGAATTCCTGACCTCAGGGGATCCTCCTGCCTCGGC
CTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACTGCGCCTGGCCCCATTTTCCT
TTTCTGAAGGTCTGGCTAGAGCAGTGGTCCTCAGCCTTTTTGGCACCAGGGACCA
GTTTTGTGGTGGACAATTTTTCCATGGGCCAGCGGGGATGGTTTTGGGATGAAGC
[0489] TGTTCCACCTCAGATCATCAGGCATTAGATTCTCATAAGGAGCCCTCCACCTAGA

TCCCTGGCATGTGCAGTTCACAATAGGGTTCACACTCCTATGAGAATGTAAGGCC
ACTTGATCTGACAGGAGGCGGAGCTCAGGCGGTATTGCTCACTCACCCACCACTC
ACTTCGTGCTGTGCAGCCCGGCTCCTAACAGTCCATGGACCAGTACCTATCTATG
ACTTGGGGGTTGGGGACCCCTGGGCTAGGGGTTTGCCTTGGGAGGCCCCACCTG
ACCCAATTCAAGCCCGTGAGTGCTTCTGCTTTGTTCTAAGACCTGGGGCCAGTGT
GAGCAGAAGTGTGTCCTTCCTCTCCCATCCTGCCCCTGCCCATCAGTACTCTCCTC
TCCCCTACTCCCTTCTCCACCTCACCCTGACTGGCATTAGCTGGCATAGCAGAGG
TGTTCATAAACATTCTTAGTCCCCAGAACCGGCTTTGGGGTAGGTGTTATTTTCTC
ACTTTGCAGATGAGAAAATTGAGGCTCAGAGCGATTAGGTGACCTGCCCCAGAT
CACACAACTAATCAATCCTCCAATGACTTTCCAAATGAGAGGCTGCCTCCCTCTG
TCCTACCCTGCTCAGAGCCACCAGGTTGTGCAACTCCAGGCGGTGCTGTTTGCAC
AGAAAACAATGACAGCCTTGACCTTTCACATCTCCCCACCCTGTCACTTTGTGCC
TCAGGCCCAGGGGCATAAACATCTGAGGTGACCTGGAGATGGCAGGGTTTGACT
TGTGCTGGGGTTCCTGCAAGGATATCTCTTCTCCCAGGGTGGCAGCTGTGGGGGA
TTCCTGCCTGAGGTCTCAGGGCTGTCGTCCAGTGAAGTTGAGAGGGTGGTGTGGT
CCTGACTGGTGTCGTCCAGTGGGGACATGGGTGTGGGTCCCATGGTTGCCTACAG
AGGAGTTCTCATGCCCTGCTCTGTTGCTTCCCCTGACTGATTTAGGGGCTGGGTG
ACCGATGGCTTCAGTTCCCTGAAAGACTACTGGAGCACCGTTAAGGACAAGTTCT
CTGAGTTCTGGGATTTGGACCCTGAGGTCAGACCAACTTCAGCCGTGGCTGCCTG
AGACCTCAATACCCCAAGTCCACCTGCCTATCCATCCTGCGAGCTCCTTGGGTCC
TGCAATCTCCAGGGCTGCCCCTGTAGGTTGCTTAAAAGGGACAGTATTCTCAGTG
CTCTCCTACCCCACCTCATGCCTGGCCCCCCTCCAGGCATGCTGGCCTCCCAATA
[0490] AAGCTGGACAAGAAGCTGCTATGA (서열 번호 62)

[0491] NP_000031.1 인간 아포지단백질 C-III 전구체

MQPRVLLVVALLALLASARASEAEDASLLSFMQGYMKHATKTAKDALSSVQESQV
[0492] AQQARGWVTDGFSSLKDYWSTVKDKFSEFWDLDPEVRPTSAVAA (서열 번호 63)

[0493] *안지오포이에틴 유사 3(ANGPTL3)*

[0494] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용한 변형을 위한 표적 유전자는 ANGPTL3을 코딩하는 유전자이다. ANGPTL3은 동맥경화증, 죽상동맥경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 심장병, 당뇨병, 진성 당뇨병, 인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 지방간, 고인슐린증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 저베타지단백혈증, 염증, 인슐린 저항성, 대사 질환, 비만, 구강의 악성 신생물, 지질 대사 장애, 입술 및 구강 암종, 이상지질혈증, 대사 증후군 X, 저트리글리세리드혈증, 오피츠 삼두증 증후군, 허혈성 뇌졸중, 고트리글리세리드혈증 결과, 저베타지단백혈증 가족성 2, 가족성 저베타지단백혈증, 및 허혈성 뇌혈관 사고와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 질환 및 장애와 관련되어 왔다. 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 ANGPTL3 유전자를 편집하는 것은 본원에 기재된 질환 및 장애의 증상을 치료, 예방 및/또는 완화하는데 사용될 수 있다.

[0495] ANGPTL3 유전자는 인간의 고밀도 지단백질(HDL) 수준을 결정하는 인자인 안지오포이에틴 유사 3 단백질을 코딩한다. 이는 혈장 중성지방 및 HDL 콜레스테롤과 양의 상관관계가 있다. ANGPTL3의 활성은 주로 간에서 발현된다. ANGPTL3은 이상지질혈증과 관련이 있다. 이상지질혈증은 막힌 동맥(죽상동맥경화증)의 발병에 기여하는 혈액 내 지질 수준 상승을 특징으로 하는 유전 질환이다. 이러한 지질에는 혈장 콜레스테롤, 트리글리세리드, 또는 고밀도 지단백질이 포함된다. 이상지질혈증은 심장마비, 뇌졸중, 또는 기타 순환기 문제의 위험을 증가시킨다. 현재 관리에는 운동 및 식이 요법과 같은 생활 방식 변화와 스타틴과 같은 지질 저하제 사용이 포함된다. 비스타틴 지질 저하 약물에는 담즙산 격리제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 동형 가족성 고콜레스테롤혈증 약물, 피브레이트, 니코틴산, 오메가-3 지방산 및/또는 복합 산물이 포함된다. 다양한 지질 이상이 종종 공존하지만 치료 옵션은 일반적으로 특정 지질 이상에 따라 결정된다. 어린이 치료는 식이 변화를 시행하기 어렵고 지질 저하 요법이 효과적임이 입증되지 않았기 때문에 더 어렵다.

[0496] ANGPTL3은 또한 저베타지단백혈증을 유발하는 것으로 알려져 있다. 저베타지단백혈증은 전 세계적으로 1000명

중 1명 내지 3000명 중 1명 사이에서 발생하는 유전 질환(상염색체 열성)이다. 저베타지단백혈증의 일반적인 증상에는 5백분위수 미만의 LDL 콜레스테롤 또는 아포지단백질 B의 혈장 수준이 포함되며, 이는 신체의 지방 흡수 및 수송 능력을 손상시키고 망막 변성, 신경병증, 응고 장애, 또는 간 지방증이라고 하는 간의 비정상적인 지방 축적을 유발할 수 있다. 심하게 병에 걸린 환자에서 간 지방증은 만성 간 질환(간경변)으로 진행될 수 있다. 저베타지단백혈증의 현재 치료에는 지방 흡수를 개선하기 위해 장쇄 지방산을 하루 15 g으로 엄격하게 제한하는 것이 포함된다. 저베타지단백혈증이 있는 영아의 경우 중쇄 트리글리세리드를 단기간 보충하는 것이 효과적일 수 있지만 간 독성을 피하기 위해 양을 면밀히 모니터링해야 한다. 저베타지단백혈증을 치료하기 위한 또 다른 옵션은 신경학적 합병증을 예방하기 위해 고용량의 비타민 E를 투여하는 것이다. 또는 비타민 A(10,000-25,000 IU/d) 보충은 프로트롬빈 시간의 증가가 비타민 K 고갈을 시사하는 경우 효과적일 수 있다.

[0497] 한 예에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법에 대한 표적 조직은 간 조직이다. 한 예에서, 유전자는 안지오포이에틴 5, ANGPT5, ANG-5, 안지오포이에틴 유사 단백질 3, 안지오포이에틴-5, FHBL2, 및 ANL3으로도 지칭될 수 있는 ANGPTL3이다. ANGPTL3은 1p31.3의 세포유전학적 위치를 가지며 게놈 좌표는 위치 62,597,487-62,606,159에서 정방향 가닥의 염색체 1에 있다.

[0498] 본원에 기재된 방법 및 조성물을 사용하여 ANGPTL3 유전자에서 만들어질 수 있는 기능 상실 돌연변이가 또한 제공된다. 기능 상실 돌연변이를 생성하기 위한 전략은 PCSK9에 사용된 것과 유사하다(예를 들어, 조기 정지 코돈, 불안정화 돌연변이, 스플라이싱 변경 등을 포함하지만 이에 제한되지 않음).

[0499] 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 코딩된 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9%, 또는 100% 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000 배 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 변형은 세포에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 제거한다.

[0500] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 염기 에디터 시스템에 의해 생성된 스플라이스 부위 파괴는 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 전령 RNA(mRNA)에 인트론 서열의 포함을 초래할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 부위 파괴는 조기 정지 코돈 또는 단백질 활성을 방해하는 아미노산의 삽입/결실을 초래하는 넌센스, 프레임 이동, 또는 프레임 내 삽입-결실 돌연변이를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 부위 파괴는 엑손 서열의 배제를 일으킨다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 부위 파괴는 ANGPTL3 전사체에서 넌센스, 프레임 이동 또는 프레임 내 삽입-결실 돌연변이를 초래하는 엑손 서열의 배제를 일으킨다. 표준 스플라이스 도너는 센스 가닥의 DNA 서열 GT를 포함하는 반면, 표준 스플라이스 억셉터는 DNA 서열 AG를 포함한다. 서열의 변경은 정상적인 스플라이싱을 방해한다. 스플라이스 도너는 안티센스 가닥의 두 번째 위치에 있는 상보적 염기의 아데닌 염기 편집(GT에서 GC로)에 의해 파괴될 수 있고, 스플라이스 억셉터는 센스 가닥의 첫 번째 위치의 아데닌 염기 편집(AG에서 GG로)에 의해 파괴될 수 있다. .

[0501] 일부 실시 양태에서, 본원에서 제공되는 염기 에디터 시스템은 ANGPTL3 유전자와 접촉될 때 ANGPTL3 유전자에서 A·T에서 G·C로의 변경을 수행한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 ANTPTL3 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비정상 ANGPTL3 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비기능적 ANGPTL3 폴리펩티드를 생성한다. 일부 실시 양태에서, A·T에서 G·C로의 변경은 ANGPLT3 유전자의 인트론 6의 스플라이스 도너 부위의 5' 말단에 있다.

[0502] 인간 ANGPTL3의 뉴클레오티드 서열은 예를 들어 NG_028169.1에 제공되며, 이는 그 전체가 본원에 포함된다. 인간 ANGPTL3의 단백질 서열, 예를 들어 AAD34156.1이 제공되며, 이는 그 전체가 본원에 포함된다.

[0503] 마우스, 래트 및 원숭이 ANGPTL3 핵산 서열은 기탁되었다. 예를 들어, Ensembl 등록 번호 ENSMUSG00000028553,

ENSRNOG00000008638 및 ENSMFAG00000007083을 각각 참조하며, 이들 서열 각각은 그 전체가 본원에 포함된다.

[0504] ANGPTL3 및 인간 기원의 패밀리의 다른 구성원의 폴리펩티드 및 코딩 핵산 서열 및 많은 동물의 폴리펩티드 및 코딩 핵산 서열은 예를 들어 NCBI 웹사이트 또는 ENSEMBL 웹사이트로부터 공개적으로 이용 가능하다. 예로는 다음 서열이 포함되지만 이에 제한되지는 않으며, 이들 서열 각각은 그 전체가 본원에 포함된다; NG_028169.1 인간 안지오포이에틴 유사 3(ANGPTL3), 염색체 1의 RefSeqGene

[0505]
AATGACAAACTGAAAAAATCTATTGTTTGTTATATATATAACAAAGAATTAGTAT
CCACAATATGTAAATAATTCCTAAAATTAGTCAGAAAGAGACAAACTTAAAAAG
AGGGTAACAAGGAGGGGAGCAAATTATGTACATAACCAGATGATTCGCAAAGAC
GGCAACAGAGATGGCCAGCAAAACAAACTAGATATATACTTGTCTATTAGATTT
ATCAACATTTTTTGCCTTTTTCATTAAAAGCATTTGTAAAAGGATATAGGAAAAG

[0506]
AGGAACTCTCATATACTCCTGGCAGGGATGTAAATTGGTACAACCCTTTTGAAGG
ACAATCTGACAAAAGCAATCGTAAGTTACAAGTCAACATCTATGAATGTATATG
AAAATATTTATATACATACATCACCACCATAAAAGCATTTTCTATACATACTGTTT
ATAATTAGAAAATTGGAAACAAATGATTAAAAGGGGGCTGATTAAATTAAGGTT
CATCTATATAACAGGATTATGCAGCTATTAAAAAGGACGTGGTAACTCTATAGAC
ATTCATAGGAAAATAAATTTTAAAATACTAAGATCCTGAATGATATATATATCAT
GAGCTATTATACATAACAAGATCCCACTTGTGTTATAAAAAATTATGTTTAGTCA
TTCAAAGGGTCTGGTATGATAGACCCAAAATGTTAATAGAGTCGAGATTTTTATT
TTTTATAGGTTTTTGAAATACCTGAATTTTCACAATAAGTACTTTGCACATTAAAA
ATCTTAGCTGGGCATGGTGGCTCACGCTTGTAATCCCAGCACTCTGGGAGGCCAA
GGTAGGCAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGTCTGGCCAACATGGTG
AAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCTTGGTTGGGGGTGCCT
GTAATTCCAGATACTCGGGAAGCTGAGACAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGG
GGGAAGTTGCAGTGAGCTGAGATCACGACGCTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAA
GAGCAAAACTCCGTCTCAAAAATAAATAAAGAAAAAATCTTTACATGTCCAAAG
ATACGGCTGTTCAACTAAAAAATATATATGTATAAAACTTAACATGTTAATAGTG
AACACACAAAACAGTAAGATAGATAAAATTATTCCTTCAAAGCTCACTTAACCTC
TGGATCTACACTGTCCAAAAAGACGGTCTAATGAGACAATTGAGCACTTGATAG
GTGAGTGGTTCTAACTGAGATATGTTCTCAGTATAAAACATACAATAGGATCTTC
CTATACAACATTAATTAAAAAACAAACTATTGTAGTTAAAAAGGAAAAAATTAG
AGATACTATGTAAAAAAGAGCCAAAATACCTTGTATTTTATTTGAAAGACATATC
TCCATAAGATTACACAACCTCGTGTAGGATAAAGGACTTTGCTTTGCTTGGAATT
TAAACAATTTAGGCTCTTAAATGTCCTAAAATTCTCTGTAGCTAAGAAATTTTTAT
ATTGGTTCCTAGGAACTAGGAATCCTTAAATTAGGCCCTACATTTGCTTACAAGT
TTATTTTCCTTGGCATAAAATTTTTTAGTTTTTACATTACTGGTTATATTTGATCAG
GGTTCTATTTAAATAGGCACAAGTTCAAGCAAAGATCAGATTCTGCTTTTAGCAG
TGTGTACTCAGACAGGAAGTATTAAAAGGCAGGCAGAAAATCCTTTATAAAATT
ACTACTTTCAATGCATTTTCCCACGTTGAAATGCTTCTGCAGTTTATAATTAGGCA
AATTACTTTAATTATAATCAATAATGCTGTTCAAATTACTATAAGAATTATACAG
ATATTTATACCAAGAGACAATATACTAGAAACCAAGACTACGTGACCATTACCTC
TACTCTGTCAGTGTTATTTGTGAGAAATTGCACAAATTTTGCAAAAAGTGTTAGT
ATCCTACTACAGTAGGATATAATATAGAAGGAAATAATTTCATAAAGCCTGTCTT
TGGTACTAGTGCTCAGTTACTTTCATTAACTAAAAAAGGGGCTACTCTTCAAATT
CCCTTCTCTAAAAAGAATGTACTATATCAAAAGGGGGTAAACACTACTACGTATA

CATTCTGCACTTAGAAATCCCTATATGTTGATTTTATCATTCTCTTATTCAATAAA
TATTGTTTCTACAATGTGTAAGGCATTACTGTACTAAAGCATTATAAGGAATATA
AGTTAAAAACACATACAAATCTTGCCAATCAACAGCTTATAGTGTAATAGGGGA
GAGAAGCTGGCCCATCTATATTCTCCCTCAACTAGCAAGTGGATGAAATATCAGG
GTCAATAGTTATAAGCCACAAAAGCTGACAGCTTAATTAAGAGAAGTTTTGAAA
TATGTATTTCATGACCAATAATTACAACTGTAACTTTTCTATTTAAAGAAGGAGA
AAATTTGAATTTCTTCTCTAGCTCAACATACACTTCTATAATTCCATTACATGAAC
CAGAGTAAAGGGTAAGATGGAAATGAAGAATATTTTCTTACCCTTTTGTGGTTCT
ATATTGGACACTTAAAAATCATACACAACCTAATCAAAAGATGTAATTCTTTAAA
AAGGTACGAGACCAAAATTCAGAAAATCTAGACTATAACAAAATTTCTCAATTT
ACATTATCTTAATATGCAATTAATTTTCACCAGTAAAATACTATAGTATGGGTAC
AAATGCATTGATTAGTTCTAATTACAAAAATGGCTAATATATAATACTGTGTAGT
GTTTATGATACATCAGATAATGTTCTAAGTGCTCTGAAAATATAAACTTTTAATCT
TTTATACGACCCTATAAAATAGGTGTTATTCTCACTGGAGAGATGAGAAAACAGG
GGTTCAGAGATGTGAAGTAATTTGACCAAAGGTCACAAAGCTGAAGAATATGAA
ATCCGGGATTCTGATTCAGGCAGTCTTATTCCAGAATCATGCTCTTAACCACTAT
GGAATACTGCCTCTACTGTAACTATTATACCCAAAACCCTTAATCCTAAGTCATC
AAAAGGAAGAGCCTCTATTTTACACAATGAAGAGGCATTTCTAAGAATAGAAAT
TTAGGGACGAGCACAGTGGCTTACTCCTTTAATATCAGCACTTTGAGAGGCTGAT
ATGGGAGGTTCACTTGAAGTCAGGAGTTCAAGGTCAGCTTGGGCAACATAGTGA
AACACAGTCTCTACAAAATATTTAAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCATGCATCTA
TAGTCTCAGCTACTTGGGAGACAGAGGGAGGAGGCTTGCTCGAGCCCAGGAGTT
CGTGGCTATAGTGAGCTATGATCATGCCACTGCACTCCAGCCTGGACAACAGAG
CAAGACCCTGTCTCTAAAAAAGAAAAGAAATTTGGAAATGGTTTATTTTGTATTA
ACAATTTATAATTTACACTGAAATTTATTATGATAAAACTTTTCCCTGTGTTAAAA
AGCTATTAACTTTATGAAAAATTTCTTTTAGGTAAGGTTGATTATATATACCCACA
CACATACACAGGTTAAAAGTTAGTTTCATGTGACATAATAACTAGCATTTTGAGC
ACTACCTGTTTGCCCAGCACTGTTCTAAGTGCTCTACATGTATTATTGTTAAATTA
TCATAACACTATGAATTATGTACTATAATTACCCCAGCTTTACAGATGAGGAGAC
TAATCCATGGGGAGGTTAAGTAACTTGTCCAAGGCCAGACAGCTAGAGCCGGCT
TTTGGACCCACACCACAGTCTGACTCCAGCACCCATATTCTTAACAATTTCACCA
TATTAATATGTCAAGATTAAGCAGTTTTAAAGGATGCTATTTTCTCACAAATTTCT
TAATATGAACACTCAATAAGAATAATCACTAATATAAGCATTTAGTATTTTTTTA
[0507] ACACTAAGTTGGAAGCATAGTGGAACATTTATTTTTAGAAATATTATTAATTGGC

TGGGCTCACGCTTGTAATCGGCTGGGCTCATGCCTGTAAATTTTGGGAGGCCAAG
GTAAAAGAATTGCTTGAGCCCAGTATTTCCAGACCAGCATGGGCAATACATTAA
GACATCATCTTTAAAAAAAAAATGTTATTAATCTCCTCTTTTTGTTAAATGTATAT
TATCAAAATTGTTACTAAGCTAACAAACTTCAGAAAAACTTATGATGGGCAAGCT
GCTTGTGACATTGAAGGTATTTAAGATTCAATTCTAGTTTGGTCCTAGATGACCA
CATATCCATTGTTCCTTCAACGAGCACATGGTAAAGAGCCTAGAACACAGAGAC
ACAGAACACAGTGGAGAAAAGGGAGTGAAATGTCTTTAATGACACTTACTATAT
ATGGGATTTTGTGACAATATACAAGGATGGTTAAGACATATAAGGTGATGCAAA
AAAACATATTAACAATTATAGTGACAAAAAATGAGGAGCATATAATTATACATT
GATTTATACAGAGTACCAGAGGAACACAGCATTGAGAGCCGTAACACCACCTGA
GGGAGTGGAGAAAGGCTTCAGAGAGAAAGTGTTTTTTGGAATGGATCACTGTTT
CCAAAAGAACTAAAGTACAGTTTGAGAAATGCATACTTAATTCATTACTTTTTTC
CCCTCAACTTTAATAATAAATTTACCCAACAAAAAAGTTTATTTTTGACTTGTAA
ATCTCTTAAAATCATAAAAAAAGTAAAATTAGCTTTTAAAAACAGGTAGTCACCAT
AGCATTGAATGTGTAGTTTATAATACAGCAAAGTTAAATACAATTTCAAATTACC
TATTAAGTTAGTTGCTCATTTCTTTGATTTCATTTAGCATTGATCTAACTCAATGT
GGAAGAAGGTTACATTCGTGCAAGTTAACACGGCTTAATGATTAACTATGTTCAC
CTACCAACCTTACCTTTTCTGGGCAAATATTGGTATATATAGAGTTAAGAAGTCT
AGGTCTGCTTCCAGAAGAAAACAGTTCCACGTTGCTTGAAATTGAAAATCAAGA
TAAAAATGTTCACAATTAAGCTCCTTCTTTTTATTGTTCCTCTAGTTATTTCCTCCA
GAATTGATCAAGACAATTCATCATTTGATTCTCTATCTCCAGAGCCAAAATCAAG
ATTTGCTATGTTAGACGATGTAAAAATTTTAGCCAATGGCCTCCTTCAGTTGGGA
CATGGTCTTAAAGACTTTGTCCATAAGACGAAGGGCCAAATTAATGACATATTTC
AAAAACTCAACATATTTGATCAGTCTTTTTATGATCTATCGCTGCAAACCAGTGA
AATCAAAGAAGAAGAAAAGGAACTGAGAAGAACTACATATAAACTACAAGTCA
AAAATGAAGAGGTAAAGAATATGTCACTTGAACTCAACTCAAAACTTGAAAGCC
TCCTAGAAGAAAAAATTCTACTTCAACAAAAAGTGAAATATTTAGAAGAGCAAC
TAACTAACTTAATTCAAAATCAACCTGAAACTCCAGAACACCCAGAAGTAACTTC
ACTTAAAGTAAGTAGAAAATAAAGAGGGTTCATGTTTATGTTTTCAATGTGGATC
TTTTAAAAAAAATATTTCTAAGGCATGCCATTTGAAATACTTTGTTGCATTGTTGA
AATACTTTTTTTTCCAAGAAAAATAATCTCCAGAAAATAAAATTTCCTATTATAA
TTTCAAGTTAGTTTTTTGTTTCCCTAATGTTATATATGAAAACACTGAAAATTTGC
ATTTTATATGAAAATTACAAATCGGTTAAATTATACAATCTAGAACACTATGTCA
[0508] TTACACTATTGTAAATTACTGAAGGTAAGTAAAAAGTTAAAAAAAATTTAAAACT

ATTCTCCAGTGTTTAAAACAGATTAAATAATACAGTAAATGGAAAAGATTTATTC
ATATGAAAATATGCTGGGCTTTTTCTTTTAATTGAAGTTCAGAAAATCAAATTTTA
GAGATAGTACAATTTAAATAAAATGTTAAGGACAAAAATATGTGCTATTTGAAA
GAAGCATACAAGGGGAAGGAATTGCCAATATTCATTTTTCAAATCCATTATTAGT
TTAAAAATTTAGATTATGATAGTGTTACAGGAAATTAATAGAAAAGAAAGAGGA
AAGCAACTTATAACCAACCTACTCTCTATATCCAGACTTTTGTAGAAAAACAAGA
TAATAGCATCAAAGACCTTCTCCAGACCGTGGAAGACCAATATAAACAATTAAA
CCAACAGCATAGTCAAATAAAAGAAATAGAAAATCAGGTAAGTCAGTATTTTAA
TGGTATGTCCCATCTTTCACACAGGTCTGTAAAAACACTGAATCCTAAAATTATT
TACAAGCTTTAACTGGATCATGAGTAAAATTATCACATCAGCATAACTGTTAAAA
TTGCAGGCTCTGAAGCTAATAAACTACCTGCATTTAAACCATGGCTCTAAAACTT
TGTGTGACCTTGAATAAATTACTTCACCCCTTTATCTCTCAGTTTCCTCACATATA
CTACAAAGATAATAACAGAACTTATAGGATTATTGTAAGAAAAAAAATTAATTC
ATAGCAGCCAATGTCATCTTACTAAAATTCAAATTAGATCATGTTTCTCTTTGCTC
AAAACCACACAATAGCTTTCCATTTCACTCATATTGGCTCTTTAGACCAAGATTA
CCCAACCCTTCGTCATCTCACTGACTTCACCTCCTCTACTCTAGTTATTCTGACCG
CTTTACCAGTATTCAAACACATCAAACATACTGCCACCTCAAAGCCTTTGCCCTT
GTTGTTTCCTCTAACTGGAACGCTCTTCTGCCCTGGTATCTACGTGGCCCACTCTC
TGATTTCCCTTAGGGTCGTTATCAAACAAAAAATTCCCAATGAAGACTTACAAGG
TCACTTAACCAAAAATCACAACCGCCTGGTCCCATCCCTGAAAACTTCTACTTCC
TTAGCTACTTTTCTCCTGCACACTCACCTTTATTTAACATAACATAAATTTTAGTT
ATTTATCTCTTCTATTCCTGCACTAAAATGTAAGCTCTGTGAATACAGGGATTTTT
TCCATTATCTTCATATTTTCCATTATTTGTATATACTCCAGAATATAGAATACTGT
ATGGCACACAGTAGGCATTTCTGTTGAATTAATAAATGTAATGTCATATTCACAC
AGAAGCGTGTGCTATGATTATTATTACTTGGATTACTAGAAATAGTGTGCCTCAT
AATTAAAGGTCAACATTCAACAATGTAATTAATCTACAATGTAAACATCTGGTGA
AGTGACAGAGGGAAGCACTTGTTTAGAAAAAAGCTATGTCAGAATCCATGTATT
CTAATATGCAGTACAATAGTTTAAAAATATTAATAATACTCTCAAACAGCTATTC
AAGAGGATTCAAAAAACATAATATAAACTCAGAGAAACTGGTAAACAAAATCAT
TTTCAAGAGATATAAAACAAATATTATTACCAATTTCCACTAAACAAACATAATG
TTAGTAGTGCTGCTAAAAGGTTTTTTATCAACTACTTTTGGTTTCCATACTTTCCTT
CTTATGATGTTATTATTCTAAATTCTTTTCAATTATATCTTTTACTATGATTAAATG
AACCTGCTCCCCAAAGCAAAATGTTACTATAGTAATATACATTGTGTCTAAAAAT
[0509] AAAAATGTGTGAAGAAACCAAAACAATGAATTTCTGAGTTGGAAGAAGAGTTAG

ATCATTTAACTTTCTCATATTTAAATTAAAAAAACAAAACTCTAAAAATTTAAGT
AACTTTAAGATCACATAGTTACTTAGTAGAAAAGAGTAATACCCAGCAAGCAAA
CTTTACAATAGATCCTTTTAAATAAGGTCCTAGGAAATATCATTCATGCCAGCAT
CAAAAAACTAACACTAATAATGCAAGATATTATATATTCTGCTTTTCTTACTGTC
AATGAGAAAAACTATCATTCAATAAATTGCAAACCCAACACACTTAAATAAAAA
TAAAATGTTACTGCTAAACTAACGATAAACTACTGAATATATAGAAAGTAAGCA
AACAAACTTGCCAACCTGCCAACATCTACAGATATGTTTACAGGTCAAAAATTAT
CAAATTATCAAGAAAGCCTGGTTCAAATTATGTATTATGTCTTTATCACAGGTCT
GAAGATCAGTAAGACCTAAAACTGAAAATTATTAAACTTAAAATCTGAACAGAA
TATCAAATATATTTTATTCATATAAATAAAAGAATACATTACAATATTCTAAGCA
AAGCAGTCTCTACTTTTGGCCTTGCTCTGTTTTCCGACCAATGTCTGCTTTTTTGC
CTTGCTTTATTTTTTTATCTTATTAAATAATGTCCCTGATTAAATATTTTGAGAAC
AGGTAATCTGTACAATCTGAATAACACTGTTTATCTAAATATCAAACACCGTTAT
AACATTATGAACTGAAAGACAAACTGTACTTCTGACATCCTTACTCAGATTTCCC
CTAATTGTATATTCAGTATCATTTTAAAAAACAGATTTATATTCTTTTATCAGCTC
AGAAGGACTAGTATTCAAGAACCCACAGAAATTTCTCTATCTTCCAAGCCAAGA
GCACCAAGAACTACTCCCTTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATG
ATGGTAAGACACTTTGGTGGGTTTCCTTCTTGAAGCTATTATTATCAAATTCCCTA
TTCTTAGGACTTGTTCTAGACTAAAAGATAGTTAAGAGATATCCATCAAATACAA
TGTATCAACCTAAACTGGATGCTGGGGTTCTTTTTACACCCTATAAAAGACATAC
CTAAGACAATCAGAGAAATACAAATATGGACTTGATTATTAGATAATATAGAAG
GTTTATTAATTTTCTTAGATGTGATCATGGTATTGCAGTTTTAAAGGAGAACAATC
TCCTGTTTAAGAGATACATGCTGAAATATTTACGGAGTTAAAGGTCACTGGACTC
CAGACTGGTGATAGAACAAGACTCTGTCTCTAAAAAATAATTAATTTTTTAAAAG
AAAATAGTTTGGTAAGATGATTCTTACATTCTTAAATAACACGCCATCTAAGAAA
AATGCTTTAACATAAACATTACTGAAAAAATGCTACATTTGCCACAACTTCATAA
AATGTCAAGTGAAATCTCAAGCTCCAAAGATATTATTCCTATTACTAAATCTGAT
GTAATAACATTTTATTGATTCTAGGCATTCCTGCTGAATGTACCACCATTTATAAC
AGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTT
TTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAAAACCTGTCTAAGGAGAATAGACA
GTAGTTAGTTCAACTTACTCATTACGTATTAGGAAGATTAACCTGGTTATCATTGT
TTTATACATATATATATGAAATATATATGAGTATTCGTATAAATATAATACTTTTA
CCTTGTTTATGTATTTACTCAATATTCTCCTTTTCCTCTAAAATAATCTGAAGTGA
[0510] CTATTATCAATAAGTTTACTATGCCAAAATTCATTAATTGCCTTTCACTTAACTTT

[0511]

TGGGACCATAATAAATAATAAAATGTATTGCCATAACATTAATAAACTACCTTAC
AAAACCACCAATTAAAATCAAACAAACAAAAAAGTGTTATTTACATCTGTCAAC
ATAAATCTACTAAAAATACATGATTTCATTCATTATATTCAGGTAGTCCATGGAC
ATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACTTCAATGAAACGTGGGAGAA
CTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGTAAGGGGACTACATTCAATCATTCA
TTCACTTGCTAATCTACAAATATTTACTGAGAACCTCTTATGGACCAGGTATTAG
GAAAAGTAGTAACGAACGAGAAGCAGTCTCAGCCTTCATATAATTTATTATCAA
ACAATTACACATTTGTTAGTAAATTACACTTATTACAACTGTTATTATTTGAATTA
TATTTATCACAATTACATGTCTGTTCTTAAATATACTTATCACAATTTAATTCCAC
GGCTTACAATGATCATAACTATAATTATTAAAGACAATTTTGATTAAATGTTATG
TCATAAGTAGTAACTGTTACAAATAAGCTGTGAAAAGAACCACTCCTAGCATTA
GTCACTCTATTCTCTCATTAACGTTTTACATATCAATTAATTGGAAGTTAAAAGGA
CCAGGAAACTCAGACATACAGTATACATTTTAAAATTTCAATTATTTAAATATAA
TATATAGAATGTATGGCTTATAATGAATTAGTTAACTCAATGCAAATTATTCTATT
TTGATTACAAATAGTAAAATAAGCAAGATAAAATAACAGATGTTTAAAATCCAA
AAAGCACATACAAAAATCCATGAATGATGTCTAAGTACTCACTTATAAAGTAGA
AGACATTCATTATTATATCAAATTTTTAAATGCTCAGTACTATTTGACCATTTAAA
AATTTTGTATTCAAACTACCAGTGAAAGCCCTACCTAGAAGGTATACTCAGTGAT
AAGTTTTGTAGCTCCAAATCTTCTAATAGTGAGTGTAACCCCAAAATAAAAGGCT
GACAGGTAAGTCGAGAATACTCACTTAATTCTGGTAAGAAAGCAACCCATTTGT
ACTTGTATTTACCAGCAATCCTTAAAATGAAGCTTCCTACTAACTCAATAGCAAT
AAGACAATAGTGAATGTTTAATGAAAACAGTATTTTATAAATACTTTAATAAAAA
GGATTGTGATGAAGAACAATCTATTTATATTTGTTATTTGTTTTTAATTCCAATAA
AAATAATTTTTAAAATTACAGAAAAAAGTTATTAAGAACCATGCTTTTAAATTTA
AAATGATTTTTTAAATTTATTCCTGTCTTTTTCTACAAAGAAAGCATACATTAAGC
AAATACCAAAGGCCAGGTTTACATTTGAAGAAAGTGACATTATTATTACTCAAGT
CTCTAGGAATACTTAACACATCTCTTGACTGTATATGGATGTTAATAAATAGCTG
ACAGTAAAGTTTATCCATATAAAGACTTGCAAATATTCCTCTACCAATGACGAGA
CTTTAAAATATCTATAATAATGTAACACATTTCACTGGTGAAACATGTCTTGTCAT
ATGCATTATAGAAAGGATAATCAGACTTTCAGTTATATTAATATTTTTAACATTTT
TGTGCACATAGCTATCTTCAATAAAATTGTTTTAAAAGGTATTATTTTAAGATAC
ACTAAAATGATCAAGGGATTCAAGACTAAACAACTCAATTAGTTGCACCAATAA
AAAACACTTAAAAAAACTGTCAGTGTCCAACCTGTACTTAATAACTCACAGATTT
TTAAAACTTTTCTTTTCAGGAGAATTTTGGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCA

TAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAGTTGGAAGACTGGAAAGACA
ACAAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATCACGAAACCAACTATAC
GCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCCGGAAAACAAA
GATTTGGTGTTTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTCAACTGTCCAG
AGGGTTATTCAGGTATCTTTTTCTGATACCAATACTTTATTTTCATATCTTCAAAG
TATCTTCCCACATTATTAGCTATTATCTGCAATGACAACTTTTAAAAATCCGAATC
CCAAATAAGCGTTTTCTCTCTAGACGAAAACCTCTTAACTATAATGAAAGTGTTC
ATTCTAGTTCAATCAGGTATTTTACCTCTAATCTTCCTCAGATTTTCTATTTTTTGG
TAGTGTATAGATTATTTATACAGATTATTTAAAATTGGGACTTATACAGATTATTT
AAAACTGGGATACATGCATCTAAAACACTGTAATATTTATAAGAAAGGAAGATA
AACTTACGGGGAAATACAGTAACAGTAACTACATACGAGTCTGTACCCATTAAA
TTGCATATCTATCTCCTTTAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAAA
CAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAAATCTAAGCCAGAGAGGA
GAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAATCAA
CCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAGAAAGCTTTGAATGAACTGAGGCAA
ATTTAAAAGGCAATAATTTAAACATTAACCTCATTCCAAGTTAATGTGGTCTAAT
AATCTGGTATTAAATCCTTAAGAGAAAGCTTGAGAAATAGATTTTTTTTATCTTA
AAGTCACTGTCTATTTAAGATTAAACATACAATCACATAACCTTAAAGAATACCG
TTTACATTTCTCAATCAAAATTCTTATAATACTATTTGTTTTAAATTTTGTGATGTG
GGAATCAATTTTAGATGGTCACAATCTAGATTATAATCAATAGGTGAACTTATTA
AATAACTTTTCTAAATAAAAAATTTAGAGACTTTTATTTTAAAAGGCATCATATG
AGCTAATATCACAACTTTCCCAGTTTAAAAAACTAGTACTCTTGTTAAAACTCTA
AACTTGACTAAATACAGAGGACTGGTAATTGTACAGTTCTTAAATGTTGTAGTAT
TAATTTCAAAACTAAAAATCGTCAGCACAGAGTATGTGTAAAAATCTGTAATACA
AATTTTTAAACTGATGCTTCATTTTGCTACAAAATAATTTGGAGTAAATGTTTGAT
ATGATTTATTTATGAAACCTAATGAAGCAGAATTAAATACTGTATTAAAATAAGT
TCGCTGTCTTTAAACAAATGGAGATGACTACTAAGTCACATTGACTTTAACATGA
GGTATCACTATACCTTATTTGTTAAAATATATACTGTATACATTTTATATATTTTA
ACACTTAATACTATGAAAACAAATAATTGTAAAGGAATCTTGTCAGATTACAGTA
AGAATGAACATATTTGTGGCATCGAGTTAAAGTTTATATTTCCCCTAAATATGCT
GTGATTCTAATACATTCGTGTAGGTTTTCAAGTAGAAATAAACCTCGTAACAAGT
TACTGAACGTTTAAACAGCCTGACAAGCATGTATATATGTTTAAAATTCAATAAA
CAAAGACCCAGTCCCTAAATTATAGAAATTTAAATTATTCTTGCATGTTTATCGA
[0512] CATCACAACAGATCCCTAAATCCCTAAATCCCTAAAGATTAGATACAAATTTTTT

ACCACAGTATCACTTGTCAGAATTTATTTTTAAATATGATTTTTTAAAACTGCCAG
TAAGAAATTTTAAATTAAACCCATTTGTTAAAGGATATAGTGCCCAAGTTATATG
GTGACCTACCTTTGTCAATACTTAGCATTATGTATTTCAAATTATCCAATATACAT
GTCATATATATTTTTATATGTCACATATATAAAAGATATGTATGATCTATGTGAAT
CCTAAGTAAATATTTTGTTCCAGAAAAGTACAAAATAATAAAGGTAAAAATAAT
CTATAATTTTCAGGACCACAGACTAAGCTGTCGAAATTAACGCTGATTTTTTTAG
GGCCAGAATACCAAAATGGCTCCTCTCTTCCCCCAAAATTGGACAATTTCAAATG
CAAAATAATTCATTATTTAATATATGAGTTGCTTCCTCTATTTGGTTTCCTTAAAA
AAAAAAAAAACTCTCATAGGACATGTTTCATTTTGTTCCTTTCAGGAGTAGTAAA
TTAGACGTTTTCCCCATATAAAGCTTTTTTCTACCAGAAAGATACTTCTGGTAGAA
GAAGAGAAAGGAGCTCTTTATGGTTCACACGACTGTCTCCTGTCCTAACTACTTT
GCTTAAAGTGCTCAAATTCCATCACTACTCACAGTTGTCTAATCTAAGTCTAATC
CCCTTTGATCTCTCAGACTACCTTCCCTTTTATCTCTCTACTACTTAATAATAAGA
ATATCTTTTTTTCAAACTTGACCTTCATTTTGCTTTCACAATACTATACTCTCCATG
GATTATCCCTTATCTGAATCCATCTTTATAACCCTATTCCTTTCTCATATTTAGTAC
TGTGGGCCAATGGACAACCTTCAATCATCTTTTCTACACTGACCCTCAGACATTC
TATCTGCTCTCACGGACTCCTTTATTTACCATGAATAAAGTTCCAAAATCTACATA
TTCATCCCAAGTCTCTTTCCAGTTCCCCTTCTTACATTGCCTATTTGCCATTTCTCC
CTTCAATACCCTATACTTCACTCAAATTCAACATACCAAAAATAAAAGGCCAGGC
ACGGTGGCTCACACCTGTAATCCCAGGACTTTGGGAGGCTGAGGCAGGTGGATC
ACCTGAGGTCAGGAGTCTGACCAGCCTGACCAATATGGTGAAACCCCGTCTCTAC
CTAAAATACAAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGCATGTGCCTACAGTCCCAGCTAC
TCAAGAGGCTGAGACAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTG
AGCTGAGATCACACCAATGCACTGGGTGACAGAACAAGACTGACTCAAAAAAAA
ATAAATAACAAATTCCCCAGCCCCTTACTGCTACTGCTATCCCTTTCTACCCACCT
TTCCCTCCTTTATACTCTTTCACACCATCTTCCTCACTTCTTTATATCCATTAATAT
GACCAGCATGTTCCCAGTCACAGAAGCCTGGAACCCGGAAGACATCTCTGGCTTT
TCACTCAACTTTGTAAACTACCTCTTTTGTATCATAAGCCACCAAGTTCAATACA
ATCTTCTCTTGAAACGTCTCTTAATCTTATAAGCTTTCTTCCCCAAAGACTGTCTT
TAACTTCAGTGCTAGATTATATAAGT (서열 번호 7)

[0513]

[0514] AAD34156.1 인간 안지오포이에틴 관련 단백질 3

MFTIKLLLFIVPLVISSRIDQDNSSFDSLSPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGHGLKD
FVHKTKGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLQTSEIKEEEKELRRTTYKLQVKNEEVKNMS
LELNSKLESLLEEKILLQQKVKYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEVTSLKTFVEKQDNSIK
DLLQTVEDQYKQLNQQHSQIKEIENQLRRTSIQEPTEISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRN
VKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQN
FNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYL
GNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHD
ECGENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE
(서열 번호 8)

[0515]

[0516] *지단백질(a) (LPA)*

[0517] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용한 변형을 위한 표적 유전자는 지단백질 α(LPA)를 코딩하는 유전자이다. LPA는 저밀도 지단백질 변이체이다. 유전 및 역학 연구는 LPA를 죽상동맥경화증 및 관련 질환, 예컨대 관상동맥 심장병 및 뇌졸중의 위험 인자로서 확인하였다. LPA 농도는 개인마다 천 배 이상 다양하

다: <0.2에서 >200 mg/dL. 이 농도 범위는 지금까지 과학자들이 연구한 모든 집단에서 관찰된다. 다양한 세계 인구 사이에서 평균 및 중앙값 농도는 뚜렷한 특이성을 나타내며, 주요한 것은 아시아, 오세아니아, 또는 유럽 인구에 비해 아프리카계 인구의 LPA 혈장 농도가 2~3배 더 높다는 것이다. 혈중 높은 LPA는 관상 동맥 심장 질환(CHD), 심혈관 질환(CVD), 죽상동맥경화증, 혈전증, 및 뇌졸중과 관련이 있다. LPA가 없거나 LPA 수준이 매우 낮은 개인은 건강한 것으로 보인다. 따라서 혈장 LPA는 적어도 정상적인 환경 조건에서는 중요하지 않다. apo(a)/LPA는 포유류 진화에서 비교적 최근에 나타났기 때문에(오직 구세계 원숭이와 인간만이 LPA를 보유하는 것으로 나타났음) 그 기능은 중요하지 않을 수 있지만 단지 특정 환경 조건 하, 특정 전염병에 노출된 경우에 진화적으로 유리할 수 있다.

[0518] 인간 참조 서열 NG_016147.1에 의해 코딩되는 예시적인 LPA 아미노산 서열은 하기에 제공된다:

[0519] >sp|P08519|APOA_인간 아포지단백질(a) OS=호모 사피엔스 OX=9606 GN=LPA PE=1 SV=1

[0520] MEHKEVVLLLLLFLKSAAPEQSHVVQDCYHGDGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSM
TPHQHNRTTENYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEG
TAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWS
SMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAE
GTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQA
WSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCS

[0521]

DAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTC
QAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQ
CSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGR
TCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNL
TQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVT
GRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYC
NLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTT
VTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWE
YCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYS
TTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVR
WEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRG
TYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPG
VRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSY
RGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRD
PGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQ
SYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYT
RDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGN
GQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYC
YTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYH
GNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAP
YCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQEC
YHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAV
AAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGV
QECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPD
AVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRP
GVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCR
NPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTE
QRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNY
CRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAP
TEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIM
NYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQ
APTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGL
IMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPS
EQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNA

GLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEA
PSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEYYP
NAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVPSL
EAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPEY
YPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTPVP
SLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSRTPE
YYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPTVTP
VPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHSHSR
TPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVAPPT
VTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTPHS
HSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTAVA
PPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSSMTP
HSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAEGTA
VAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQAWSS
MTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCSDAE
GTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTCQA
WSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQCS
DAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGRTC
QAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDAVAAPYCYTRDPGVRWEYCNLTQ
CSDAEGTAVAPPTVTPVPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYRGTYSTTVTGR
TCQAWSSMTPHSHSRTPEYYPNAGLIMNYCRNPDPVAAPYCYTRDPSVRWEYCNLT
QCSDAEGTAVAPPTITPIPSLEAPSEQAPTEQRPGVQECYHGNGQSYQGTYFITVTGR
TCQAWSSMTPHSHSRTPAYYPNAGLIKNYCRNPDPVAAPWCYTTDPSVRWEYCNLT
RCSDAEWTAFVPPNVILAPSLEAFFEQALTEETPGVQDCYYHYGQSYRGTYSTTVTG
RTCQAWSSMTPHQHSRTPENYPNAGLTRNYCRNPDAEIRPWCYTMDPSVRWEYCN
LTQCLVTESSVLATLTVVPDPSTEASSEEAPTEQSPGVQDCYHGDGQSYRGSFSTTVT
GRTCQSWSSMTPHWHQRTTEYYPNGGLTRNYCRNPDAEISPWCYTMDPNVRWEYC
NLTQCPVTESSVLATSTAVSEQAPTEQSPTVQDCYHGDGQSYRGSFSTTVTGRTCQS
WSSMTPHWHQRTTEYYPNGGLTRNYCRNPDAEIRPWCYTMDPSVRWEYCNLTQCP
VMESTLLTTPTVVPVPSTELPSEEAPTENSTGVQDCYRGDGQSYRGTLSTTITGRTCQ
SWSSMTPHWHRRIPLYYPNAGLTRNYCRNPDAEIRPWCYTMDPSVRWEYCNLTRCP
VTESSVLTTPTVAPVPSTEAPSEQAPPEKSPVVQDCYHGDGRSYRGISSTTVTGRTCQ
SWSSMIPHWHQRTPENYPNAGLTENYCRNPDSGKQPWCYTTDPCVRWEYCNLTQC
SETESGVLETPTVVPVPSMEAHSEAAPTEQTPVVRQCYHGNGQSYRGTFSTTVTGRT

[0522]

CQSWSSMTPHRHQRTPENYPNDGLTMNYCRNPDADTGPWCFTMDPSIRWEYCNLT
RCSDTEGTVVAPPTVIQVPSLGPPSEQDCMFGNGKGYRGKKATTVTGTPCQEWAAQ
EPHRHSTFIPGTNKWAGLEKNYCRNPDGDINGPWCYTMNPRKLFDYCDIPLCASSSF
DCGKPQVEPKKCPGSIVGGCVAHPHSWPWQVSLRTRFGKHFCGGTLISPEWVLTAA
HCLKKSSRPSSYKVILGAHQEVNLESHVQEIEVSRLFLEPTQADIALLKLSRPAVITDK
VMPACLPSPDYMVTARTECYITGWGETQGTFGTGLLKEAQLLVIENEVCNHYKYIC
AEHLARGTDSCQGDSGGPLVCFEKDKYILQGVTSWGLGCARPNKPGVYARVSRFVT
WIEGMMRNN (서열 번호 64)

[0523]

[0524] **염기 에디터 단백질-gRNA 복합체**

[0525] 또 다른 측면에서, 염기 에디터 융합 단백질, 예를 들어, 아데노신 염기 에디터 융합 단백질과 복합체를 이루는 본원에 제공된 바와 같은 단일 가이드 RNA를 포함하는 복합체가 본원에 제공되며, 여기서 복합체는 비변형된 단

일 가이드 RNA 및 염기 에디터 단백질과의 복합체와 비교하여 증가된 안정성을 포함하고, 안정성은 복합체의 생체 외 또는 시험관 내에서 반감기로 측정된다.

[0526] 일부 실시 양태에서, 복합체는 비변형된 단일 가이드 RNA 및 Cas9 단백질과의 복합체와 비교하여 증가된 안정성을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 복합체는 비변형된 단일 가이드 RNA 및 Cas9 단백질과의 복합체와 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 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 1000%, 적어도 2000%, 적어도 3000%, 적어도 4000%, 적어도 5000%, 적어도 6000%, 적어도 7000%, 적어도 8000%, 적어도 9000%, 적어도 10000%, 적어도 20000%, 적어도 30000%, 적어도 40000%, 적어도 50000%, 적어도 60000%, 적어도 70000%, 적어도 80000%, 적어도 90000%, 또는 적어도 100000% 증가된 안정성을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 복합체는 비변형 단일 가이드 RNA 및 Cas9 단백질과의 복합체와 비교하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000배 증가된 안정성을 포함한다.

[0527] 일부 실시 양태에서, 복합체의 안정성은 복합체의 반감기에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 복합체의 안정성은 생체 외 복합체의 반감기에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 복합체의 안정성은 시험관 내에서 복합체의 반감기에 의해 측정된다.

[0528] 일부 실시 양태에서, 복합체는 비변형된 단일 가이드 RNA 및 Cas9 단백질과의 복합체와 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 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 1000%, 적어도 2000%, 적어도 3000%, 적어도 4000%, 적어도 5000%, 적어도 6000%, 적어도 7000%, 적어도 8000%, 적어도 9000%, 적어도 10000%, 적어도 20000%, 적어도 30000%, 적어도 40000%, 적어도 50000%, 적어도 60000%, 적어도 70000%, 적어도 80000%, 적어도 90000%, 또는 적어도 100000% 증가된 반감기를 포함하며, 여기서 복합체의 반감기는 생체 외에서 측정된다. 일부 실시 양태에서, 단일 가이드 RNA는 비변형된 단일 가이드 RNA 및 Cas9 단백질과의 복합체와 비교하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000배의 복합체의 증가된 반감기를 나타내며, 여기서 복합체의 반감기는 생체 외에서 측정된다.

[0529] 일부 실시 양태에서, 복합체는 시험관 외에서 측정될 때 비변형된 단일 가이드 RNA 및 Cas9 단백질과의 복합체와 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 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 1000%, 적어도 2000%, 적어도 3000%, 적어도 4000%, 적어도 5000%, 적어도 6000%, 적어도 7000%, 적어도 8000%, 적어도 9000%, 적어도 10000%, 적어도 20000%, 적어도 30000%, 적어도 40000%, 적어도 50000%, 적어도 60000%, 적어도 70000%, 적어도 80000%, 적어도 90000%, 또는 적어도 100000% 증가된 반감기를 포함하며, 여기서 복합체의 반감기는 시험관 외에서 측정된다. 일부 실시 양태에서, 단일 가이드 RNA는 비변형된 단일 가이드 RNA 및 Cas9 단백질과의 복합체와 비교하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000배의 복합체의 증가된 반감기를 나타내며, 여기서 복합체의 반감기는 시험관 내에서 측정된다.

[0530] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 복합체를 포함하는 세포가 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 세포는 시험관 내 세포일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 세포는 생체 외 세포일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 세포는 생체 내 세포일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 세포는 단리된 세포일 수 있다.

[0531] **유전자 변형 조성물**

[0532] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 단일 가이드 RNA 및 염기 에디터 단백질 또는 염기 에디터 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 유전자 변형을 위한 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 염기 에디터 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 추가로 포함한다.

[0533] 일부 실시 양태에서, 핵산 서열은 DNA, RNA 또는 mRNA, 또는 변형된 핵산 서열일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 벡터는 발현 벡터일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 핵산은 벡터의 프로모터에 작동적으로 연결된다. 일부 실시 양태에서, 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터이다.

[0534] **치료제 및 치료 방법**

[0535] 일부 측면에서, 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산, 및 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산의 치료 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0536] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 염기 에디터 시스템이 대상체에서 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 일으키도록 지시한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 염기 에디터 시스템이 대상체에서 PCSK9유전자 내 핵염기 변경을 일으키도록 지시한다.

[0537] 일부 실시 양태에서, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하여 대상체의 병태를 치료하거나 예방한다.

[0538] 일부 측면에서, 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산, 및 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 포함하는 제1 조성물로서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 염기 에디터 시스템이 대상체에서 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 일으키도록 지시하며, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제1 조성물; 및 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산, 및 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 포함하는 제2 조성물로서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 염기 에디터 시스템이 대상체에서 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 일으키도록 지시하며, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제2 조성물의 치료 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0539] 일부 실시 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시 양태에서, 제1 조성물은 1회 이상의 용량으로 투여되고, 이어서 제2 조성물은 1회 이상의 용량으로 투여된다. 일부 실시 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 사이사이 배치된다. 일부 실시 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 동시에 투여된다. 일부 실시 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 1회 이상의 용량으로 투여된다. 일부 실시 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 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, 또는 30시간의 간격을 두고 투여된다. 일부 실시 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 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, 또는 30일의 간격을 두고 투여된다. 일부 실시 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물은 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, 또는 30주의 간격을 두고 투여된다.

[0540] 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%,

50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 1%-90%, 5%-85%, 10%-80%, 15%-75%, 20%-70%, 25%-65%, 30%-60%, 35%-55%, 또는 40%-50%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 전체 간 세포의 100%에서 발생한다.

[0541] 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 대상체의 간세포에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 적어도 30%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 대상체의 간세포에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 적어도 35%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 1%-90%, 5%-85%, 10%-80%, 15%-75%, 20%-70%, 25%-65%, 30%-60%, 35%-55%, 또는 40%-50% 에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 염기 변경은 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 간세포의 100% 에서 발생한다.

[0542] 일부 실시 양태에서, 대상체의 전체 간 세포에서 발생되는 염기 변경은 차세대 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 대상체의 전체 간 세포에서 발생되는 염기 변경은 생어 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 대상체의 간세포에서 발생되는 염기 변경은 차세대 시퀀싱에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 대상체의 간세포에서 발생되는 염기 변경은 생어 시퀀싱에 의해 측정된다.

[0543] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 및 (ii) 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 시스템은 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0544] 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산은 mRNA이다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 투여 후 대상체에서 번역시 염기 에디터 융합 단백질을 생성한다. 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질은 대상체에서 RNP 복합체를 형성한다.

[0545] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산 (i)을 둘러싸는 지질 나노입자(LNP)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인

및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산 (ii)을 둘러싸는 제2 LNP를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산 (i) 및 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산 (ii)을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, RNP 복합체는 대상체의 간 세포에 의한 LNP 또는 제2 LNP의 흡수 시에 형성된다.

[0546] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산 (i)과 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산 (ii)의 비는 중량 기준으로 약 1:10 내지 약 10:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 또는 1:4이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 500:1 내지 약 1:500이다.

[0547] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1000:1 내지 약 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 최대 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 최대 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다.

[0548] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 10000:1 내지 약 1:10000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코

딩하는 핵산의 몰비는 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110,

1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다.

[0549] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 10:1 내지 약 1:10이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 4:1, 3;1, 2:1, 1.5:1, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 또는 1:4이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 500:1 내지 약 1:500이다.

[0550] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1000:1 내지 약 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 적어도 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 최대 약 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 17:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2;1, 1.9:1, 1.8:1, 1.7:1, 1.6:1, 1.5:1, 1.4:1, 1.3:1, 1.2:1, 1.1:1, 1.0:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 비는 중량 기준으로 최대 약 1:0.1, 1:0.2, 1:0.3, 1:0.4, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1.0, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:55, 1:60, 1:65, 1:70, 1:75, 1:80, 1:85, 1:90, 1:95, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950, 또는 1:1000이다.

[0551] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의

몰비는 약 10000:1 내지 약 1:10000이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 적어도 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950, 1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 10000:1, 9500:1, 9000:1, 8500:1, 8000:1, 7500:1, 7000:1, 6500:1, 6000:1, 5500:1, 5000:1, 4500:1, 4000:1, 3500:1, 3000:1, 2500:1, 2000:1, 1500:1, 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 69:1, 68:1, 67:1, 66:1, 65:1, 64:1, 63:1, 62:1, 61:1, 60:1, 59:1, 58:1, 57:1, 56:1, 55:1, 54:1, 53:1, 52:1, 51:1, 50:1, 49:1, 48:1, 47:1, 46:1, 45:1, 44:1, 43:1, 42:1, 41:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 0.9:1, 0.8:1, 0.7:1, 0.6:1, 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.2:1, 또는 0.1:1이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산과 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산의 몰비는 최대 약 1:10000, 1:9500, 1:9000, 1:8500, 1:8000, 1:7500, 1:7000, 1:6500, 1:6000, 1:5500, 1:5000, 1:4500, 1:4000, 1:3500, 1:3000, 1:2500, 1:2000, 1:1500, 1:1000, 1:950,

1:900, 1:850, 1:800, 1:750, 1:700, 1:650, 1:600, 1:550, 1:500, 1:450, 1:400, 1:350, 1:300, 1:250, 1:200, 1:190, 1:180, 1:170, 1:160, 1:150, 1:140, 1:130, 1:120, 1:110, 1:100, 1:95, 1:90, 1:85, 1:80, 1:75, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 또는 1:0.1이다.

[0552] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 적어도 35% 감소를 초래한다.

[0553] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다.

[0554] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 31%-99.9%, 32%-99.9%, 33%-99.9%, 34%-99.9%, 35%-99.9%, 36%-99.9%, 37%-99.9%, 38%-99.9%, 39%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-79%, 1%-78%, 1%-77%, 1%-76%, 1%-75%, 1%-74%, 1%-73%, 1%-72%, 1%-71%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-39%, 1%-38%, 1%-37%, 1%-36%, 1%-35%, 1%-34%, 1%-33%, 1%-32%, 1%-31%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 31%-80%, 32%-79%, 33%-78%, 34%-77%, 35%-76%, 36%-76%, 37%-75%, 38%-74%, 39%-73%, 40%-72%, 45%-71%, 50%-70%, 또는 55%-65%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 100%의 감소를 초래한다.

[0555] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 PCSK9 단백질 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 PCSK9 단백질 수준을 초래한다.

[0556] 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 PCSK9 단백질 수준의 감소 또는 혈중 PCSK9 단백질 수준은 ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 PCSK9 단백질 수준의 감소 또는 혈중 PCSK9 단백질 수준은 웨스턴 블롯 분석에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 PCSK9 단백질 수준의 감소 또는 혈중 PCSK9 단백질 수준은 LC-

MS/MS(액체 크로마토그래피-직렬 질량 분석법)에 의해 측정된다.

[0557] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 적어도 35% 감소를 초래한다.

[0558] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다.

[0559] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 31%-99.9%, 32%-99.9%, 33%-99.9%, 34%-99.9%, 35%-99.9%, 36%-99.9%, 37%-99.9%, 38%-99.9%, 39%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-79%, 1%-78%, 1%-77%, 1%-76%, 1%-75%, 1%-74%, 1%-73%, 1%-72%, 1%-71%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-39%, 1%-38%, 1%-37%, 1%-36%, 1%-35%, 1%-34%, 1%-33%, 1%-32%, 1%-31%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 31%-80%, 32%-79%, 33%-78%, 34%-77%, 35%-76%, 36%-76%, 37%-75%, 38%-74%, 39%-73%, 40%-72%, 45%-71%, 50%-70%, 또는 55%-65%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 100%의 감소를 초래한다.

[0560] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 ANGPTL3 단백질 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ELISA, 웨스턴 블롯, 또는 LC-MS/MS에 의해 측정되는 바와 같이 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 ANGPTL3 단백질 수준을 초래한다.

[0561] 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 ANGPTL3 단백질 수준의 감소 또는 혈중 ANGPTL3 단백질 수준은 ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 ANGPTL3 단백질 수준의 감소 또는 혈중 ANGPTL3 단백질 수준은 웨스턴 블롯 분석에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 ANGPTL3 단백질 수준의 감소 또는 혈중 ANGPTL3 단백질 수준은 LC-MS/MS(액체 크로마토그래피-직렬 질량 분석법)에 의해 측정된다.

[0562] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 적어도 35%의 감소를 초래한다.

[0563] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%,

59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 35%-80%, 40%-75%, 45%-70%, 50%-65%, 또는 55%-60%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 100%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준을 초래한다.

[0564] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 35%의 감소를 초래한다.

[0565] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99%의 감소를 초래한다, 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 최대 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.3%, 99.5%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 1%-99.9%, 2%-99.9%, 3%-99.9%, 4%-99.9%, 5%-99.9%, 6%-99.9%, 7%-99.9%, 8%-99.9%, 9%-99.9%, 10%-99.9%, 15%-99.9%, 20%-99.9%, 25%-99.9%, 30%-99.9%, 35%-99.9%, 40%-99.9%, 45%-99.9%, 50%-99.9%, 55%-99.9%, 60%-99.9%, 65%-99.9%, 70%-99.9%, 75%-99.9%, 80%-99.9%, 85%-99.9%, 90%-99.9%, 또는 95-99.9%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 1%-99.5%, 1%-99%, 1%-98%, 1%-97%, 1%-96%, 1%-95%, 1%-90%, 1%-85%, 1%-80%, 1%-75%, 1%-70%, 1%-65%, 1%-60%, 1%-55%, 1%-50%, 1%-45%, 1%-40%, 1%-35%, 1%-30%, 1%-25%, 1%-20%, 1%-15%, 1%-10%, 1%-9%, 1%-8%, 1%-7%, 1%-6%, 1%-5%, 1%-4%, 1%-3%, 또는 1%-2%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 1%-99.9%, 5%-99.5%, 10%-99%, 15%-97%, 20%-95%, 25%-90%, 30%-85%, 35%-80%, 40%-75%, 45%-70%, 50%-65%, 또는 55%-60%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 트리글리세리드 수준에서 100%의 감소를 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%,

7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 75%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240%, 250%, 260%, 270%, 280%, 290%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 적은 혈중 트리글리세리드 수준을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체에서 적어도 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 또는 10배 이상 적은 혈중 트리글리세리드 수준을 초래한다.

[0566] 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 트리글리세리드 수준 또는 혈중 트리글리세리드 수준의 감소는 임의의 표준 기술에 의해 측정된다. 일부 실시 양태에서, 투여 전과 비교하여 대상체에서 혈중 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수준 또는 혈액 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수준의 감소는 임의의 표준 기술에 의해 측정된다. 예를 들어, 임상 분석 기기를 사용하여 콜레스테롤(총 C), 트리글리세리드(TG) 및 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 효소적으로 직접 측정하는 혈청 샘플의 '지질 패널'을 측정할 수 있다. 각 분석물에 특정한 시약 키트에는 완충액, 캘리브레이터, 블랭크 및 대조군이 포함되어 있다. 본 개시 내용에 사용되는 바와 같이, 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 HDL-C는 특정 효소 반응 생성물의 흡광도 측정을 사용하여 정량화될 수 있다. LDL-C는 간접적으로 측정될 수 있다. 일부 경우에, 순환 콜레스테롤의 대부분이 세 가지 주요 지단백질 분획인 초저밀도 지단백질(VLDL), LDL 및 HDL에서 발견될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 총 순환 콜레스테롤은 [총 C] = [VLDL-C] + [LDL-C] + [HDL-C] 공식으로 추정될 수 있다. 따라서 LDL-C는 [LDL-C] = [총 C] - [HDL-C] - [TG]/5(여기서 [TG]/5는 VLDL-콜레스테롤의 추정치임)의 관계에 따라 총 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 HDL-C의 측정값으로부터 계산될 수 있다. 트리글리세리드에 특이적인 시약 키트에는 완충액, 캘리브레이터, 블랭크 및 대조군이 포함되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 연구로부터의 혈청 샘플을 분석할 수 있고 트리글리세리드를 일련의 결합된 효소 반응을 사용하여 측정할 수 있다. 일부 실시 양태에서, H_2O_2를 사용하여 마지막 생성물의 최종 생성물 및 500nm에서의 그의 흡광도로서 분석물을 정량화할 수 있으며, 색상 강도는 트리글리세리드 농도에 비례한다.

[0567] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 0, 1 또는 2개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 미스매치 없이 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 1개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 2개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 3개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 4개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 5개의 미스매치를 가지며 ANGPTL3 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다.

[0568] 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 0, 1 또는 2개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 미스매치 없이 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 1개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 2개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 3개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 4개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 5개의 미스매치를 가지며 PCSK9 유전자의 프로토스페이서 서열의 상보적 가닥에 결합하는 스페이서 서열을 포함한다.

[0569] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 전체 간 세포의 1% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 간세포의 1% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정된 바와 같이 프로토스페이서 서열 내에만 있다.

[0570] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 전체 간 세포의 0.01%. 0.02%, 0.03% 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0% 4.0%, 5.0%, 6.0%, 7.0%, 8.0%, 9.0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 65%, 80%, 85%, 90% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 간세포의 0.01%. 0.02%, 0.03% 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0% 4.0%, 5.0%, 6.0%, 7.0%, 8.0%, 9.0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 65%, 80%, 85%, 90% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 순 핵염기 편집에 의해 측정되는 바와 같이 대상체의 세포의 0.01%. 0.02%, 0.03% 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 2.0%, 3.0% 4.0%, 5.0%, 6.0%, 7.0%, 8.0%, 9.0%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 65%, 80%, 85%, 90% 미만에서 프로토스페이서 서열 외부에 있다.

[0571] 일부 실시 양태에서, 투여는 정맥 내 주입을 통해 이루어진다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP 및 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 제2 LNP의 순차적 투여를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP 및 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 제2 LNP의 동시 투여를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일의 간격에 걸쳐 시차를 둔 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함한다.

[0572] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP, 이어서 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, 또는 30시간의 간격에 걸쳐 시차를 둔 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP, 이어서 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, 또는 30일의 간격에 걸쳐 시차를 둔 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP, 이어서 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, 또는 36개월의 간격에 걸쳐 시차를 둔 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함한다.

[0573] 본원에 기재된 바와 같은 방법은 병태의 치료 또는 예방을 필요로 대상체의 이를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드, 예를 들어, 가이드 RNA, 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP 및 (ii) 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산, 예를 들어 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA를 둘러싸는 LNP의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 방법은 (i) 가이드 RNA 및 (i) 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA를 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. LNP는 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 다른 실시 양태에서, 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP, 및 (ii) 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산을 둘러싸는 제2 LNP를 투여하는 단계를 포함한다. LNP는 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0574] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0575] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을

둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0576] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0577] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코

딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0578] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0579] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0580] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을

둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0581] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 1일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0582] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아

미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 2일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0583] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 3일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0584] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 4일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0585] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을

둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 5일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0586] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 6일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0587] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 1일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 2일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아

미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 3일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 4일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 5일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 6일 간격으로 제공된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 단일 용량의 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계 및 7일 후 다중 용량의 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP를 투여하는 단계를 포함하며, 다중 용량은 7일 간격으로 제공된다.

[0588] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법은 (i) 가이드 폴리뉴클레오티드 또는 가이드 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 핵산 및 (ii) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 핵산을 둘러싸는 LNP의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 단일 용량의 LNP는 0.3 mg/kg이다. 일부 실시 양태에서, 단일 용량의 LNP는 0.5 mg/kg이다. 일부 실시 양태에서, 단일 용량의 LNP는 1 mg/kg이다. 일부 실시 양태에서, 단일 용량의 LNP는 1 mg/kg이다. 일부 실시 양태에서, 단일 용량의 LNP는 약 0.3 내지 약 3 mg/kg이다.

[0589] 본원에 제공된 바와 같은 병태의 치료 방법은 하나 이상의 치료의 치료 과정을 포함할 수 있으며, 각 치료는 단일 용량 또는 다중 용량의 염기 에디터 시스템, 또는 염기 에디터 시스템의 하나 이상의 구성요소를 둘러싸는 LNP를 포함한다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체는 치료를 위한 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA 및 가이드 RNA를 둘러싸는 LNP의 단일 용량을 투여받을 수 있다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 하나 이상의 치료의 치료 과정을 받을 수 있으며, 여기서 각각의 치료는 하나 이상의 단일 용량의 LNP를 포함하고, 예를 들어 대상체는 또한 치료를 위한 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA 및 가이드 RNA를 둘러싸는 LNP의 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, 50회 이상의 용량을 투여받을 수 있다. 대상체는 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, 50가지 이상의 치료의 치료 과정을 받을 수 있으며, 여기서 각각의 용량은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월, 48개월 또는 따로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 치료를 위한 단일 용량은 가이드 RNA 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA, 또는 둘 모두를 둘러싸는 LNP를 포함할 수 있다.

[0590] 일부 실시 양태에서, LNP의 단일 용량은 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.2 mg/kg, 2.3 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.5 mg/kg, 2.6 mg/kg, 2.7 mg/kg, 2.8 mg/kg, 2.9 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.1 mg/kg, 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg, 6.4 mg/kg, 6.5 mg/kg, 6.6 mg/kg, 6.7 mg/kg, 6.8 mg/kg, 6.9 mg/kg, 7.0 mg/kg, 7.1 mg/kg, 7.2 mg/kg, 7.3 mg/kg, 7.4 mg/kg, 7.5 mg/kg, 7.6 mg/kg, 7.7 mg/kg, 7.8 mg/kg, 7.9

mg/kg, 8.0 mg/kg, 8.1 mg/kg, 8.2 mg/kg, 8.3 mg/kg, 8.4 mg/kg, 8.5 mg/kg, 8.6 mg/kg, 8.7 mg/kg, 8.8 mg/kg, 8.9 mg/kg, 9.0 mg/kg, 9.1 mg/kg, 9.2 mg/kg, 9.3 mg/kg, 9.4 mg/kg, 9.5 mg/kg, 9.6 mg/kg, 9.7 mg/kg, 9.8 mg/kg, 9.9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 105 mg/kg, 110 mg/kg, 115 mg/kg, 120 mg/kg, 125 mg/kg, 130 mg/kg, 135 mg/kg, 140 mg/kg, 145 mg/kg, 150 mg/kg, 155 mg/kg, 160 mg/kg, 165 mg/kg, 170 mg/kg, 175 mg/kg, 180 mg/kg, 185 mg/kg, 190 mg/kg, 195 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 또는 500 mg/kg을 포함한다.

[0591] 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 심혈관 질환이다. 일부 실시 양태에서, 병태는 심혈관 질환, 또는 당뇨병이다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환이다.

[0592] 일부 실시 양태에서, 대상체는 비인간 영장류이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 원숭이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경이다. 일부 실시 양태에서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이고 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경이다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 뉴클레아제 불활성 Cas9를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 Cas9 닉카아제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 Cas9를 포함한다.

[0593] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 부위는 서열 번호 5에 참조된 바와 같이 PCSK9 인트론 1의 5' 말단에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 tracrRNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 제시된 바와 같이 화학적 변형을 포함한다.

[0594] 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 스플라이스 도너 부위는 서열 번호 7에 참조된 바와 같이 ANGPTL3 인트론 6의 5' 말단에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래한다. 일부 실시 양태에서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 폴리뉴클레오티드는 가이드 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 tracrRNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 제시된 바와 같이 화학적 변형을 포함한다.

[0595] 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 표 1 또는 표 24에 제시된 가이드 RNA 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 가이드 RNA는 서열 5'-5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu-3' (서열 번호 9), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3' (서열 번호 9), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3' (서열 번호 9) (GA346), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAacAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3' (서열 번호 65) (GA374), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuuuu-3' (서열 번호 11) (GA385), 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuUu-3' (서열 번호 11) (GA386) or 5'-cscscsGCACCUUGGCGCAGCGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuuu-3' (서열 번호 12) (GA387)을 포함한다.

[0596] 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서 서열은 표 1 또는 표 24에 제시된 프로토스페이서 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 프로토스페이서는 서열 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13), AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14) 또는 5'-AAGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 15)을 포함한다.

[0597] 일부 실시 양태에서, 염기 에디터 융합 단백질은 서열 번호 3의 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제에 대해 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본원에 제공된 아데노신 데아미나아제는 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, 본원에 제공된 임의의 돌연변이)를 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 본 개시 내용은 특정 동일성을 가진 임의의 데아미나아제 도메인 및 본원에 기재된 이들의 임의의 돌연변이 또는 조합을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제와 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 21, 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 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아데노신 데아미나아제는 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 본원에 제공된 임의의 아데노신 데아미나아제와 비교하여 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 110, 적어도 120, 적어도 130, 적어도 140, 적어도 150, 적어도 160, 또는 적어도 170개의 동일한 연속 아미노산 잔기를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0598] 일부 실시 양태에서, mRNA는 cpa 유사체를 포함한다.

[0599] 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 1개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 2개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 3개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 4개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 5개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 6개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 7개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 8개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 9개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, mRNA는 2'-히드록실 기, 2'-O-메틸 기, 또는 추가의 2' 화학적 변형 또는 이들의 조합을 포함하는 5' 말단에 적어도 10개의 뉴클레오티드를 포함한다.

[0600] 일부 실시 양태에서, mRNA는 폴리 A 꼬리를 포함한다.

[0601] 높은 순환 콜레스테롤 수준과 관련된 병태를 치료하기 위해 본원에 기재된 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 높은 순환 콜레스테롤 수준과 관련된 병태에는 고콜레스테롤혈증, 상승된 총 콜레스테롤 수준, 상승된 저밀도 지단백질(LDL) 수준, 상승된 혈중 LDL-콜레스테롤 수준, 감소된 혈중 고밀도 지단백질 콜레스테롤 수준, 간 지방증, 관상 동맥 심장 질환, 혈관 질환, 허혈, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 혈전증, 제2형 당뇨병, 고트리글리세리드혈증, 고혈압, 죽상동맥경화증, 비만, 알츠하이머병, 신경변성, 및 이들의 조합이 제한 없이 포함된다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 대상체에서 순환 콜레스테롤 수준을 감소시켜 병태를 치료하는 데 효과적이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 투여 전과 비교하여 혈중 LDL 콜레스테롤 수준을 감소시키고/거나 혈중 트리글리세리드 수준을 감소시키는데 효과적이다.

[0602] 또 다른 측면에서, 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 제공된 바와 같은 복합체, 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 지질 나노입자를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 sgRNA는 아데노신 염기 에디터 단백질이 대상체의 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 변형을 수행하도록 지시함으로써 병태를 치료 또는 예방한다.

[0603] 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 PCSK9 유전자에 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 대상체에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환이다. 일부 실시 양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 ANGPTL3 유전자에 있다. 일부 실시 양태에서, 변형은 대상체에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환, 고트리글리세리드혈증, 또는 당뇨병이다.

[0604] 병태, 질환 또는 장애로 치료를 받고 있는 환자는 의사가 그러한 상태를 가지고 있는 것으로 진단 내린 사람이다. 진단은 적절한 수단에 의해 수행될 수 있다. 진단 및 모니터링에는 예를 들어 생물학적 샘플에서 질환 세포, 죽어가는 세포 또는 죽은 세포의 존재 감지(예를 들어, 조직 생검, 혈액 검사, 또는 소변 검사), 플라크의 존재 감지, 생물학적 샘플에서 대리 마커의 수준 감지, 또는 병태와 관련된 증상 감지가 포함될 수 있다. 질환의 발병이 예방되고 있는 환자는 그러한 진단을 받았을 수도 있고 받지 않았을 수도 있다. 당업자는 이러한 환자가 상기에 기재된 바와 동일한 표준 테스트를 받았거나 검사 없이 하나 이상의 위험 인자(예를 들어, 가족력 또는 유전적 소인)의 존재로 인해 고위험에 있는 환자로 식별될 수 있다.

[0605] 본 개시 내용의 치료 방법은 질환 또는 병태로 인한 병리를 나타내는 대상체, 질환 또는 병태로 인한 병리를 나타내는 것으로 의심되는 대상체, 및 질환 또는 병태로 인한 병리를 나타낼 위험이 있는 대상체에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 질환 또는 병태에 대한 유전적 소인이 있는 대상체는 예방적으로 치료될 수 있다. 병태, 질환 또는 장애와 관련된 증상을 나타내는 대상체는 증상을 감소시키거나 증상의 추가 진행을 늦추거나 예방하기 위해 치료될 수 있다. 질환 또는 병태의 증가하는 중증도와 관련된 신체적 변화는 본원에서 진행성인 것으로 나타낸다. 따라서, 본 개시 내용의 실시 양태에서, 병태 또는 질환과 관련된 병리의 경증 징후를 나타내는 대상체는 증상을 개선하고/거나 증상의 추가 진행을 예방하기 위해 치료될 수 있다.

[0606] 일부 실시 양태에서, 대상체는 투여 전과 비교하여 감소된 혈중 LDL 콜레스테롤 수준 및/또는 감소된 혈중 트리글리세리드 수준을 나타낸다.

[0607] 일부 실시 양태에서, 투여 후 대상체는 투여 전과 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9%, 또는 100% 감소된 혈중 저밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤 수준을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 투여 후 대상체는 투여 전과 비교하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000배 감소된 혈중 저밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤 수준을 나타낸다.

[0608] 일부 실시 양태에서, 투여 후 대상체는 투여 전과 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9%, 또는 100% 감소된 혈중 트리글리세리드 수준을 나타낸다.

[0609] 일부 실시 양태에서, 투여 후 대상체는 투여 전과 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9%, 또는 100% 감소된 혈중 트리글리세리드 수준을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, 투여 후 대상체는 투여 전과 비교하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 200배, 적어도 300배, 적어도 400배, 적어도 500배, 적어도 600배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 적어도 3000배, 적어도 4000배, 적어도 5000배, 적어도 6000배, 적어도 7000배, 적어도 8000배, 적어도 9000배, 또는 적어도 10000배 감소된 혈중 트리

글리세리드 수준을 나타낸다.

[0610] 포유동물에 투여되는 투여량 및 빈도(단일 또는 다중 투여량)는 다양한 인자, 예를 들어 포유동물이 다른 질환을 앓고 있는지 여부, 및 그의 투여 경로; 수여자의 크기, 나이, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 식단; 치료 중인 질환의 증상의 성질 및 정도, 동시 치료의 종류, 치료 중인 질환의 합병증 또는 기타 건강 관련 문제에 따라 달라질 수 있다. 확립된 투여량(예를 들어, 빈도 및 기간)의 조정 및 조작은 완전히 당업자의 능력 내에 있다. 본원에 개시된 것과 같은 치료는 매일 1회, 매일 2회, 격주로, 매월 또는 치료적으로 유효한 임의의 적용 가능한 기준으로 대상체에게 투여될 수 있다. 실시 양태에서, 치료는 단지 필요에 따라, 예를 들어 병태 또는 질환, 예를 들어 죽상동맥경화성 혈관 질환, 고트리글리세리드혈증, 또는 당뇨병의 징후 또는 증상의 출현 시에 이루어진다.

[0611] 본원에 기재된 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 높은 순환 콜레스테롤 수준과 관련된 병태를 치료하기 위해 치료 유효량으로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 높은 순환 콜레스테롤 수준과 관련된 병태에는 고콜레스테롤혈증, 상승된 총 콜레스테롤 수준, 상승된 저밀도 지단백질(LDL) 수준, 상승된 혈중 LDL-콜레스테롤 수준, 감소된 혈중 고밀도 지단백질 콜레스테롤 수준, 간 지방증, 관상 동맥 심장 질환, 혈관 질환, 허혈, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 혈전증, 제2형 당뇨병, 고트리글리세리드혈증, 고혈압, 죽상동맥경화증, 비만, 알츠하이머병, 신경변성 및 이들의 조합이 제한 없이 포함된다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 대상체에서 순환 콜레스테롤 수준을 감소시켜 병태를 치료하는 데 효과적이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 투여 전과 비교하여 혈중 LDL 콜레스테롤 수준을 감소시키고/거나 혈중 트리글리세리드 수준을 감소시키는데 효과적이다.

[0612] 본 개시 내용의 조성물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어 LD50(집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED50(집단의 50%에 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율(LD50/ED50 비율)이 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 작용제가 바람직하다. 작용제의 투여량은 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있는 것이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 작용제가 사용될 수 있지만 감염되지 않은 세포에 대한 잠재적인 손상을 최소화하여 부작용을 줄이기 위해 이러한 작용제를 병에 걸린 조직 부위로 표적화하는 전달 시스템을 설계하는 데 주의를 기울여야 한다.

[0613] 숙련된 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 건강, 성별, 체중 및/또는 나이를 비롯한 대상체의 일반적인 특징, 및 존재하는 기타 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 특정 요인이 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 투여 빈도에 영향을 줄 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 치료 유효량의 조성물로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료를 포함할 수 있거나, 바람직하게는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 또한, 치료에 사용되는 본 개시 내용의 조성물의 유효 투여량은 특정 치료 과정에 걸쳐 증가하거나 감소할 수 있음이 이해될 것이다. 투여량의 변화는 본원에 기재된 바와 같은 진단 분석의 결과로부터 초래하고 그로부터 명백해질 수 있다. 치료 유효 투여량은 일반적으로 투여 당시 환자의 상태에 따라 달라질 것이다. 정확한 양은 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있지만 궁극적으로 예를 들어 질환의 징후에 대해 환자를 모니터링하고 그에 따라 치료를 조정함에 의한 임상의의 판단에 달려 있을 수 있다.

[0614] 투여 빈도는 치료 과정에 걸쳐 결정되고 조정될 수 있으며, 일반적으로 반드시 그런 것은 아니지만 질환의 치료 및/또는 억제 및/또는 개선 및/또는 지연을 기반으로 한다. 대안적으로, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 지속 방출 제제가 적절할 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 다양한 제제 및 장치가 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시 양태에서, 투여량은 매일, 격일로, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 또는 6일마다이다. 일부 실시 양태에서, 투여 빈도는 매주, 2주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 또는 10주마다 1회; 또는 매월, 2개월마다, 또는 3개월마다 1회 또는 그 이상이다. 이 요법의 진행은 종래의 기술과 분석으로 쉽게 모니터링할 수 있다.

[0615] 투여 요법(본원에 개시된 조성물 포함)은 시간 경과에 따라 변할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 정상 체중의 성인 대상체의 경우, 약 0.01 내지 1000 ㎎/㎏ 범위의 용량이 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 용량은 1 내지 200 ㎎이다. 특정 투여 요법, 즉, 용량, 시기 및 반복은 특정 대상체 및 해당 대상체의 병력, 뿐만 아니라 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 특성(예컨대, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 반감기, 및 당업계에 잘 알려진 기타 고려사항)에 따라 결정될 것이다.

[0616] 본 개시 내용의 목적을 위해, 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 적절한 치료 투여량은 사용된 특정 작용제(또는 그의 조성물), 제형 및 투여 경로, 질환의 유형 및 중증도, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드가 예방 또는

치료 목적으로 투여되는 지의 여부, 이전 요법, 대상체의 임상 병력 및 길항제에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 결정될 것이다. 전형적으로, 임상의는 원하는 결과를 달성하는 투여량에 도달할 때까지 폴리펩티드를 투여할 것이다.

[0617] 하나 이상의 조성물의 투여는 예를 들어 수여자의 생리학적 상태, 투여 목적이 치료적 또는 예방적인지 여부, 및 숙련된 의사에게 공지된 기타 요인에 따라 연속적 또는 간헐적일 수 있다. 조성물의 투여는 미리 선택된 기간에 걸쳐 본질적으로 연속적일 수 있거나, 예를 들어 질환이 발병하기 전, 발병 중 또는 발병 후에 일련의 간격을 둔 용량일 수 있다.

[0618] 본원에 기재된 개시 내용의 방법 및 조성물은 그의 실시 양태를 포함하여 포유동물에게 공동-투여될 수 있는 하나 이상의 추가의 치료 요법 또는 작용제 또는 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0619] *대사 증후군 및 심혈관 질환*

[0620] 특히 염기를 직접 편집하는 유전자 변형의 능력은 DSB를 생성할 필요 없이 생체 내에서 유전자의 정확한 편집, 변형, 및/또는 파괴를 허용하고 인간 질환을 치료하는 개선된 방법을 허용한다. 예를 들어, 문헌[Chadwick et. al]은 시토신 염기 편집을 사용하여 성체 마우스의 Pcsk9 유전자에 넌센스 돌연변이를 도입하였다. 아데노바이러스 벡터를 통한 BE3 및 gRNA의 간으로의 전달은 혈장 PCSK9 수준을 56% 감소시켰다. 또한, 염기 편집된 마우스의 콜레스테롤 수준은 대략 30% 감소하였다. 후속 연구에서, 성체 마우스에서 Angptl3 유전자를 파괴하기 위한 시토신 염기 편집은 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준을 상당히 감소시켰고, 태아 마우스에서 Pcsk9 유전자 또는 Hpd 유전자를 파괴하기 위한 시토신 염기 편집은 출생 후 콜레스테롤 수준을 감소시키거나 질환 유전성 티로신혈증 1형을 치료하는 결과를 가져왔다.

[0621] 심혈관 질환, 비만, 제2형 당뇨병, 대사 증후군은 하나 이상의 유사한 기저 병인을 공유할 수 있다. 인간 PCSK9 유전자는 혈류 중 콜레스테롤 양을 조절하는 데 도움이 되는 단백질을 코딩한다. 인간의 간 단백질 전구단백질 전환효소 서브틸리신/켁신 9형(PCSK9)은 분비되는 구형의 자가 활성화 세린 프로테아제로, LDL 입자의 엔도시토시스 동안 저밀도 지단백질 억셉터(LDL-R)와 pH 의존적 상호작용을 연결하는 엔도솜 소포 내에서 단백질 결합 어댑터로 작용하여, LDL-R이 세포 표면으로 재활용되는 것을 방지하고 LDL-콜레스테롤 청소율을 감소시킨다. PCSK9 오솔로그는 많은 종에서 발견된다. PCSK9 단백질은 세포 표면에 도달하기 전에 저밀도 지단백질 억셉터를 분해하여 혈류에 더 많은 콜레스테롤이 남을 수 있다. 결과적으로, PCSK9 유전자와 코딩된 PCSK9 단백질은 특히 혈중 콜레스테롤 수준을 낮추는 콜레스테롤 대사를 조절하는 매력적인 표적이다.

[0622] 트리글리세리드(TG), 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C), 및 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 감소된 혈장 수준과 관련된 다른 표적도 밝혀졌으며, 이는 심혈관 위험에 유의한 감소를 유발한다. 예를 들어, 인간 ANGPTL3은 심혈관 질환 치료를 위한 중요한 새로운 약리학적 표적으로 간주된다. 실험적 증거는 항-ANGPTL3 요법이 중요한 항-죽상동맥경화 효과를 갖는다는 것을 입증한다. 단클론 항-ANGPTL3 항체(에비나쿠맙) 및 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 사용한 1상 임상 시험의 결과는 현저한 지질 저하 효과를 분명히 보여준다.

[0623] 인간 ANGPTL3 유전자는 염색체 1p31에 위치한다. 인간 ANGPTL3 유전자의 유전적 변이체는 다양한 혈장 지질 프로파일과 연관되었다. 예를 들어, ANGPTL3 유전자의 동형접합 기능 상실(LOF: homozygous loss of function) 변이체는 모든 혈장 지단백질 수준을 크게 감소시킨다. ANGPTL3은 간에서만 독점적으로 발현되고 순환계로 분비되어 간 전구단백질 전환효소에 의해 절단된다. ANGPTL3 단백질은 독특한 신호 펩티드 서열, N-말단 나선 도메인 및 C-말단 구형 피브리노겐 상동성 도메인을 갖는 460개 아미노산(aa) 폴리펩티드이다. N-말단 코일드 코일(coiled-coil) 영역(17-207aa)은 LPL의 촉매 활성을 가역적으로 억제함으로써 혈장 TG 수준에 영향을 미치는 반면, 피브리노겐 유사 도메인(207-460aa)은 인테그린 αvβ3 억셉터에 결합하고 안지오포이에틴의 기능과 유사한 혈관신생에 영향을 미친다. N- 및 C-말단 도메인 사이의 짧은 링커 영역(221-222 및 224-225)은 푸린에 의해 분할되는 것으로 확인된 특수 영역이다. 기존 결과는 절단 ANGPTL3의 절두된 형태가 LPL 및 내피 리파아제(EL)의 억제 활성을 강화할 수 있음을 보여주었으며, 이는 절단 유형의 ANGPTL3이 더 효과적으로 기능할 수 있음을 시사한다.

[0624] 더욱이, 인간 아포지단백질 C-III(APOC3)는 잠재적으로 또 다른 치료 표적이 될 수 있다. APOC3은 인간에서 APOC3 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. APOC3은 VLDL의 구성요소이다. APOC3은 지단백 리파아제와 간 리파아제를 억제한다. 또한 트리글리세리드가 풍부한 입자의 간 흡수를 억제하는 것으로 생각된다. APOC3 수준의 증가는 고트리글리세리드혈증의 발병을 유도한다. 최근 증거는 지질이 풍부한 조건에서 간 세포로부터 트리글리세리드가 풍부한 VLDL 입자의 조립 및 분비를 촉진하는 APOC3의 세포 내 역할을 시사한다. 그러나 인간 apoC3 코

딩 서열에서 자연적으로 발생하는 2개의 점 돌연변이인 A23T 및 K58E는 간 세포로부터 트리글리세리드가 풍부한 VLDL 입자의 세포 내 조립 및 분비를 제거하는 것으로 밝혀졌다.

[0625] 표적 유전자를 이용한 표적화된 염기 편집은 문헌[Chadwick AC, Wang X, Musunuru K. In vivo base editing of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) as a therapeutic alternative to genome editing. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37: 1741-7; Chadwick AC, Evitt NH, Lv W, et al. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3. Circulation, 2018, 137: 975-7; Rossidis AC, Stratigis JD, Chadwick AC, et al. In utero CRISPR-mediated therapeutic editing of metabolic genes. Nat Med, 2018, 24: 1513-8, 이들은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨]에 기술된 바와 같이 혈관 질환 및 당뇨병과 관련되었다. CSK9를 포함하여 지질 대사에 관여하는 유전자는 현재 유전자 편집 기술에 의해 표적화되어 편집되었지만 개선된 편집 결과를 위해 이러한 유전자를 표적화하는 정확한 염기 편집이 여전히 필요하다.

[0626] **약학 조성물**

[0627] 일부 측면에서, 본원은 본원에 제공된 바와 같은 염기 에디터 시스템 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0628] 일부 측면에서, 본원은 본원에 기재된 gRNA 또는 sgRNA 및 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산 서열 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 유전자 변형을 위한 약학 조성물을 제공한다. 본원에 기재된 gRNA 또는 sgRNA 및 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 유전자 변형을 위한 조성물은 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 약학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 본 개시 내용에 사용하기에 적합한 제제 및 전달 방법은 일반적으로 당업계에 잘 알려져 있다. 적절한 제제는 선택한 투여 경로에 따라 다르다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999, 이러한 개시 내용을 위한 참고로 본원에 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.

[0629] 약학 조성물은 본원에 기재된 gRNA 또는 sgRNA와 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산 서열과 담체, 부형제, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정제, 침투 촉진제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 방부제, 또는 이들의 하나 이상의 조합과 같은 하나 이상의 다른 화학적 성분(즉, 약학적으로 허용 가능한 성분)의 혼합물일 수 있다. 약학 조성물은 본원에 기재된 gRNA 또는 sgRNA 및 염기 에디터 융합 단백질 또는 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 이를 필요로 하는 유기체 또는 대상체에 투여하는 것을 용이하게 한다.

[0630] 본 개시 내용의 약학 조성물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물은 비경구, 정맥 내, 피 내, 근육 내, 결장 내, 직장 또는 복강 내를 비롯한 다양한 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 약학 조성물은 대상체의 복강 내 주사, 근육 내 주사, 피하 주사, 또는 정맥 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 약학 조성물은 비경구, 정맥 내, 근육 내, 또는 경구 투여될 수 있다.

[0631] 흡입에 의한 투여를 위해, 본원에 기술된 아데노바이러스는 에어로졸, 미스트, 또는 분말로서 사용하기 위해 제제화될 수 있다. 협측 또는 설하 투여를 위해, 약학 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 또는 겔의 형태로 제제화될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 아데노바이러스는 경피 제형으로 제조될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 아데노바이러스는 근육 내, 피하 또는 정맥 내 주사에 적합한 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 아데노바이러스는 국소 투여될 수 있고 다양한 국소 투여 가능한 조성물, 예컨대 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림, 또는 연고로 제제화될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 아데노바이러스는 관장제, 직장 겔, 직장 포말, 직장 에어로졸, 좌약, 젤리 좌약, 또는 정체 관장제와 같은 직장 조성물로 제제화될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 아데노바이러스는 정제, 캡슐, 또는 수성 경구 분산액, 에멀젼, 용액, 엘릭시르, 겔, 및 시럽을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택된 수성 현탁액 또는 용액 형태의 액체와 같이 경구 투여용으로 제제화된다.

[0632] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 gRNA 또는 sgRNA 및 II형 Cas 단백질 또는 II형 Cas 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 유전자 변형을 위한 약학 조성물은 치료제를 추가로 포함한다. 추가 치료제는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 상이한 측면을 조절할 수 있고 복제 적격 재조합 아데노바이러스 또는 치료제 단독의 투여보다 더 큰 전체 이익을 제공할 수 있다. 치료제는 화학 치료제, 방사선 치료제, 호르몬 치료제, 및/또는 면역 치료제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 치료제는 방사선치료제일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 치료제는 호르몬 치료제일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 치료제는 면역치료제일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 치료제는 화학치료제이다. 추가 치료제에 대한 준비 및 투여 일정은 제조업체의 지침에 따라 또는 숙련된 의사가 경험적으로 결정한 대로 사용될 수 있다. 예를 들어, 화학요법에 대한 준비 및 투여 일정은 문헌[The Chemotherapy Source Book, 4th Edition, 2008, M. C. Perry, Editor, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA]에도 설명되어 있다.

[0633] 본원에 기재된 화학적으로 변형된 gRNA 또는 sgRNA 및 II형 Cas 단백질 또는 II형 Cas 단백질을 코딩하는 핵산 서열의 유전자 변형 조성물 및 본원에 기재된 방법으로 치료될 수 있는 대상체는 질환 또는 병태를 갖는 임의의 대상체일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 동물과 같은 진핵생물 대상체일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 비인간 동물이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 태아, 배아, 또는 어린이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 침팬지, 및 기타 유인원 및 원숭이 종과 같은 비인간 영장류; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축; 래트, 마우스, 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험 동물 등이다.

[0634] 일부 실시 양태에서, 대상체는 출산 전(예를 들어, 태아), 어린이(예를 들어, 신생아, 영아, 유아, 사춘기전), 청소년, 사춘기, 또는 성인(예를 들어, 청년, 중년, 노인)이다. 인간 대상체는 약 0개월 내지 약 120세, 또는 그 이상일 수 있다. 인간 대상체는 약 0 내지 약 12개월, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월일 수 있다. 인간 대상체는 약 0 내지 12세, 예를 들어, 약 0 내지 30일;약 1개월 내지 12개월; 약 1세 내지 3세; 약 4세 내지 5세; 약 4세 내지 12세; 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12세일 수 있다. 인간 대상체는 약 13 내지 19세; 예를 들어, 약 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 19세일 수 있다. 인간 대상체는 약 20 내지 약 39세; 예를 들어, 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 또는 39세일 수 있다. 인간 대상체는 약 40 내지 약 59세; 예를 들어, 약 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 또는 59세일 수 있다. 인간 대상체는 59세 초과; 예를 들어, 약 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 또는 120세일 수 있다. 인간 대상체는 남성 대상체 및/또는 여성 대상체를 포함할 수 있다.

[0635] **지질 나노입자(LNP) 조성물**

[0636] 일부 실시 양태에서, LNP는 문헌[Conway, A. et al. 2019 *Mol. Ther.* 27, 866-877, 및 Villiger, L. et al 2021 *Nat. Biomed. Eng.* 5, 179-18, 이는 참고로 포함됨]에 따라 제조된다. 일부 실시 양태에서, LNP는 아미노 지질, PEG-지질로 불리는 지질에 접합된 평균 분자량 2000 Da의 모노메톡시폴리에틸렌 글리콜(또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜), 콜레스테롤 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)으로 구성된다. 일부 실시 양태에서, LNP는 독점 이온화 가능한 양이온성 지질, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 콜레스테롤, 및 PEG-지질로 구성된다.

[0637] 일부 실시 양태에서, LNP는 약 30 - 약 160, 약 35 - 약 160, 약 40 - 약 160, 약 45 - 약 160, 약 50 - 약 160, 약 55 - 약 160, 약 60 - 약 160, 약 65 - 약 160, 약 70 - 약 160, 약 75 - 약 160, 약 80 - 약 160, 약 85 - 약 160, 약 90 - 약 160, 약 95 - 약 160, 약 100 - 약 160, 약 105 - 약 160, 약 110 - 약 160, 약 115 - 약 160, 약 120 - 약 160, 약 125 - 약 160, 약 130 - 약 160, 약 135 - 약 160, 약 140 - 약 160, 약 145 - 약 160, 약 150 - 약 160, 약 30 - 약 155, 약 30 - 약 150, 약 30 - 약 145, 약 30 - 약 140, 약 30 - 약 135, 약 30 - 약 130, 약 30 - 약 125, 약 30 - 약 120, 약 30 - 약 115, 약 30 - 약 110, 약 30 - 약 105, 약 30 - 약 100, 약 30 - 약 95, 약 30 - 약 90, 약 30 - 약 85, 약 30 - 약 80, 약 30 - 약 75, 약 30 - 약 70, 약 30 - 약 65, 약 30 - 약 60, 약 30 - 약 55, 약 30 - 약 50, 약 30 - 약 45, 약 30 - 약 40, 약 30 - 약 45, 약 35 - 약 45, 약 35 - 약 50, 약 40 - 약 50, 약 40 - 약 55, 약 45 - 약 55, 약 45 - 약 60, 약 50 - 약 60, 약 50 - 약 65, 약 55 - 약 60, 약 55 - 약 65, 약 55 - 약 70, 약 60 - 약 70, 약 60 - 약 75, 약 65 - 약 75, 약 65 - 약 80, 약 70 - 약 80, 약 70 - 약 85, 약 75 - 약 85, 약 75 - 약 90, 약 80 - 약 90, 약 80 - 약 95, 약 85 - 약 95, 약 85 - 약 100, 약 90 - 약 100, 약 90 - 약 105, 약 95 - 약 105, 약 95 - 약

110, 약 100 - 약 110, 약 100 - 약 115, 약 105 - 약 115, 약 105 - 약 120, 약 110 - 약 120, 약 110 - 약 125, 약 115 - 약 125, 약 115 - 약 130, 약 120 - 약 130, 약 120 - 약 135, 약 125 - 약 135, 약 125 - 약 140, 약 130 - 약 140, 약 130 - 약 145, 약 35 - 약 140, 약 45 - 약 130, 약 55 - 약 120, 약 65 - 약 110, 약 75 - 약 100, 또는 약 85 - 약 90 nm의 평균 유체역학적 직경을 갖는다.

[0638] 일부 실시 양태에서, LNP는 약 1 - 약 97, 약 5 - 약 97, 약 10 - 약 97, 약 15 - 약 97, 약 20 - 약 97, 약 25 - 약 97, 약 30 - 약 97, 약 35 - 약 97, 약 40 - 약 97, 약 45 - 약 97, 약 50 - 약 97, 약 55 - 약 97, 약 60 - 약 97, 약 65 - 약 97, 약 70 - 약 97, 약 75 - 약 97, 약 80 - 약 97, 약 1 - 약 95, 약 1 - 약 90, 약 1 - 약 85, 약 1 - 약 80, 약 1 - 약 75, 약 1 - 약 70, 약 1 - 약 65, 약 1 - 약 60, 약 1 - 약 55, 약 1 - 약 50, 약 1 - 약 45, 약 1 - 약 40, 약 1 - 약 35, 약 1 - 약 30, 약 1 - 약 25, 약 1 - 약 20, 약 1 - 약 15, 약 1 - 약 10, 약 10 - 약 30, 약 10 - 약 35, 약 15 - 약 35, 약 15 - 약 40, 약 20 - 약 40, 약 20 - 약 45, 약 25 - 약 45, 약 25 - 약 50, 약 30 - 약 50, 약 30 - 약 55, 약 35 - 약 55, 약 35 - 약 60, 약 40 - 약 60, 약 40 - 약 65, 약 45 - 약 65, 약 45 - 약 70, 약 50 - 약 70, 약 50 - 약 75, 약 55 - 약 75, 약 55 - 약 80, 또는 약 60 - 약 80%의 아미노 지질(몰%)을 포함한다.

[0639] 일부 실시 양태에서, LNP는 약 1 - 약 40, 약 1 - 약 38, 약 1 - 약 36, 약 1 - 약 34, 약 1 - 약 32, 약 1 - 약 30, 약 1 - 약 28, 약 1 - 약 26, 약 1 - 약 24, 약 1 - 약 22, 약 1 - 약 20, 약 1 - 약 18, 약 1 - 약 16, 약 1 - 약 14, 약 1 - 약 12, 약 1 - 약 10, 약 1 - 약 8, 약 1 - 약 6, 약 1 - 약 4, 약 1 - 약 2, 약 2 - 약 40, 약 4 - 약 40, 약 6 - 약 40, 약 8 - 약 40, 약 10 - 약 40, 약 12 - 약 40, 약 14 - 약 40, 약 16 - 약 40, 약 18 - 약 40, 약 20 - 약 40, 약 22 - 약 40, 약 24 - 약 40, 약 26 - 약 40, 약 28 - 약 40, 약 30 - 약 40, 약 32 - 약 40, 약 34 - 약 40, 약 36 - 약 40, 약 38 - 약 40, 약 2 - 약 35, 약 2 - 약 30, 약 2 - 약 25, 약 2 - 약 20, 약 2 - 약 15, 약 2 - 약 10, 약 2 - 약 8, 약 2 - 약 6, 또는 약 2 - 약 4% DSPC(몰%)를 포함한다.

[0640] 일부 실시 양태에서, LNP는 약 1 - 약 20, 약 1 - 약 19, 약 1 - 약 18, 약 1 - 약 17, 약 1 - 약 16, 약 1 - 약 15, 약 1 - 약 14, 약 1 - 약 13, 약 1 - 약 12, 약 1 - 약 11, 약 1 - 약 10, 약 1 - 약 9, 약 1 - 약 8, 약 1 - 약 7, 약 1 - 약 6, 약 1 - 약 5, 약 1 - 약 4, 약 1 - 약 3, 약 2 - 약 6, 약 3 - 약 7, 약 4 - 약 8, 약 5 - 약 9, 약 6 - 약 10, 약 7 - 약 11, 약 8 - 약 12, 약 9 - 약 13, 약 10 - 약 14, 약 11 - 약 15, 약 12 - 약 16, 약 13 - 약 17, 약 14 - 약 18, 약 15 - 약 19, 또는 약 16 - 약 20% PEG-지질(몰%)을 포함한다.

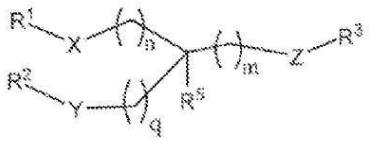
[0641] 일부 실시 양태에서, LNP는 약 1 - 약 97, 약 5 - 약 97, 약 10 - 약 97, 약 15 - 약 97, 약 20 - 약 97, 약 25 - 약 97, 약 30 - 약 97, 약 35 - 약 97, 약 40 - 약 97, 약 45 - 약 97, 약 50 - 약 97, 약 55 - 약 97, 약 60 - 약 97, 약 65 - 약 97, 약 70 - 약 97, 약 75 - 약 97, 약 80 - 약 97, 약 1 - 약 95, 약 1 - 약 90, 약 1 - 약 85, 약 1 - 약 80, 약 1 - 약 75, 약 1 - 약 70, 약 1 - 약 65, 약 1 - 약 60, 약 1 - 약 55, 약 1 - 약 50, 약 1 - 약 45, 약 1 - 약 40, 약 1 - 약 35, 약 1 - 약 30, 약 1 - 약 25, 약 1 - 약 20, 약 1 - 약 15, 약 1 - 약 10, 약 10 - 약 30, 약 10 - 약 35, 약 15 - 약 35, 약 15 - 약 40, 약 20 - 약 40, 약 20 - 약 45, 약 25 - 약 45, 약 25 - 약 50, 약 30 - 약 50, 약 30 - 약 55, 약 35 - 약 55, 약 35 - 약 60, 약 40 - 약 60, 약 40 - 약 65, 약 45 - 약 65, 약 45 - 약 70, 약 50 - 약 70, 약 50 - 약 75, 약 55 - 약 75, 약 55 - 약 80, 또는 약 60 - 약 80%의 콜레스테롤(몰%)을 포함한다

[0642] 일부 실시 양태에서, LNP는 약 1 - 약 97, 5 - 약 97, 10 - 약 97, 15 - 약 97, 20 - 약 97, 25 - 약 97, 30 - 약 97, 35 - 약 97, 40 - 약 97, 45 - 약 97, 50 - 약 97, 55 - 약 97, 60 - 약 97, 65 - 약 97, 70 - 약 97, 75 - 약 97, 80 - 약 97, 1 - 약 95, 1 - 약 90, 1 - 약 85, 1 - 약 80, 1 - 약 75, 1 - 약 70, 1 - 약 65, 1 - 약 60, 1 - 약 55, 1 - 약 50, 1 - 약 45, 1 - 약 40, 1 - 약 35, 1 - 약 30, 1 - 약 25, 1 - 약 20, 1 - 약 15, 1 - 약 10, 10 - 약 30, 10 - 약 35, 15 - 약 35, 15 - 약 40, 20 - 약 40, 20 - 약 45, 25 - 약 45, 25 - 약 50, 30 - 약 50, 30 - 약 55, 35 - 약 55, 35 - 약 60, 40 - 약 60, 40 - 약 65, 45 - 약 65, 45 - 약 70, 50 - 약 70, 50 - 약 75, 55 - 약 75, 55 - 약 80, 또는 60 - 약 80%의 아미노 지질; 1 - 약 40, 1 - 약 38, 1 - 약 36, 1 - 약 34, 1 - 약 32, 1 - 약 30, 1 - 약 28, 1 - 약 26, 1 - 약 24, 1 - 약 22, 1 - 약 20, 1 - 약 18, 1 - 약 16, 1 - 약 14, 1 - 약 12, 1 - 약 10, 1 - 약 8, 1 - 약 6, 1 - 약 4, 1 - 약 2, 2 - 약 40, 4 - 약 40, 6 - 약 40, 8 - 약 40, 10 - 약 40, 12 - 약 40, 14 - 약 40, 16 - 약 40, 18 - 약 40, 20 - 약 40, 22 - 약 40, 24 - 약 40, 26 - 약 40, 28 - 약 40, 30 - 약 40, 32 - 약 40, 34 - 약 40, 36 - 약 40, 38 - 약 40, 2 - 약 35, 2 - 약 30, 2 - 약 25, 2 - 약 20, 2 - 약 15, 2 - 약 10, 2 - 약 8, 2 - 약 6, 또는 2 - 약 4% DSPC; 1 - 약 20, 1 - 약 19, 1 - 약 18, 1 - 약 17, 1 - 약 16, 1 - 약 15, 1 - 약 14, 1 - 약 13, 1 - 약 12, 1 - 약 11, 1 - 약 10, 1 - 약 9, 1 - 약 8, 1 - 약 7, 1 - 약 6, 1 - 약 5, 1 - 약 4, 1

- 약 3, 2 - 약 6, 3 - 약 7, 4 - 약 8, 5 - 약 9, 6 - 약 10, 7 - 약 11, 8 - 약 12, 9 - 약 13, 10 - 약 14, 11 - 약 15, 12 - 약 16, 13 - 약 17, 14 - 약 18, 15 - 약 19, 및 약 16 - 약 20% PEG-지질, 나머지는 콜레스테롤(모두 몰%)을 포함한다.

[0643] *아미노 지질*

[0644] 아미노 지질, 인지질, PEG지질, 콜레스테롤 또는 이의 유도체, 페이로드, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 LNP 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 아미노 지질을 포함한다. 한 측면에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 아미노 지질, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 본원에 개시된다.



[0645] 화학식 (I)

[0646] 여기서

[0647] 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 C_7-C_{22} 알킬, C_7-C_{22} 알케닐, C_3-C_8 시클로알킬,- C_2-C_{10} 알킬렌 -L-R^6, 또는

이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 및 시클로알킬은 독립적으로 치환 또는 비치환되며;

[0648] 각각의 X, Y, 및 Z는 독립적으로 -C(=O)NR^4-, -NR^4C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NR^4C(=O)O-, -OC(=O)NR^4-, -NR^4C(=O)NR^4-, -NR^4C(=NR^4)NR^4-, -C(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)-, -C(=O)O-, -OC(=S)-, OC(=S)O-, -NR^4C(=S)O-, -OC(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)NR^4-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -OC(=O)S-, -NR^4C(=O)S-. -SC(=O)NR^4-, -C(=S)S-, -SC(=S)-, -SC(=S)O-, -NR^4C(=S)S-, -SC(=S)NR^4-, -C(=S)S-, -SC(=S)-, -SC(=O)S-, -SC(=S)S-, -NR^4C(=S)S-, - SC(=S)NR^4- O, S, 또는 결합이며;

[0649] 각각의 L은 독립적으로 -C(=O)NR^4-, -NR^4C(=O)-, -C(=O)O-. -OC(=O)O-, -NR^4C(=O)O-, -OC(=O)NR^4-, -NR^4C(=O)NR^4-, -NR^4C(=NR^4)NR^4-, -C(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)-, -C(=O)O-, -OC(=S)-, OC(=S)O-, -NR^4C(=S)O-, -OC(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)NR^4-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -OC(=O)S-, -NR^4C(=O)S-, -SC(=O)NR^4-, -C(=S)S-, -SC(=S)-, -SC(=S)O-, - NR^4C(=S)S-, -SC(=S)NR^4-, -C(=S)S-, -SC(=S)-, -SC(=O)S-, -SC(=S)S-, -NR^4C(=S)S-, - SC(=S)NR^4-, O, S, -C_1-C_{10} 알킬렌-O-, -C_1-C_{10} 알킬렌-C(=O)O-, -C_1-C_{10} 알킬렌-OC(=O)-, 또는 결합이며, 여기서 알킬렌은 치환 또는 비치환되며;

[0650] R^3은 -C_0-C_{10} 알킬렌-NR^7R^8, -C_0-C_{10} 알킬렌-헤테로시클로알킬, 또는 -C_0-C_{10} 알킬렌-헤테로시킬로아릴이며,

[0651] 여기서 알킬렌, 헤테로시클로알킬 및 헤테로시클로아릴은 독립적으로 치환 또는 비치환되며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[0652] R^5는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[0653] 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{22} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{22} 알케닐이며;

[0654] 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이거나, R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 질소와 함께 취해질 때 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클릴을 형성하며;

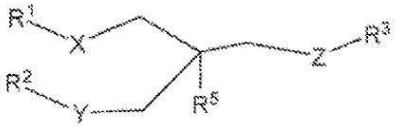
[0655] p는 1 내지 10으로부터 선택된 정수이며;

[0656] 각각의 n, m, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0657] 화학식 (I)의 실시 양태에서, 구조가 하나 초과의 비대칭 C-원자를 보유하는 경우, 각각의 비대칭 C-원자는 독립적으로 라세미, 키랄적으로 순수한 *R* 및/또는 키랄적으로 순수한 *S* 이성질체, 또는 이들의 조합을 나타낸다.

[0658] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I)에서 각각의 n, m, 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I)에서 각각의 n, m, 및 q는 1이다.

[0659] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 갖는다:



화학식 (Ia)

[0660]

[0661] 여기서

[0662] 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 C_7-C_{22} 알킬, C_7-C_{22} 알케닐, C_3-C_8 시클로알킬, -C_2-C_{10} 알킬렌-L-R^6, 또는 이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 및 시클로알킬은 독립적으로 치환 또는 비치환되며;

[0663] 각각의 X, Y, 및 Z는 독립적으로 C(=O)NR^4-, -NR^4C(D)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, - NR^4C(=O)O-, -OC(=O)NR^4-, -NR^4C=O)NR^4-, -NR^4C(=NR^4)NR^4-. -C(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)-, -C(E)O-, -OC(=S)-, OC(=S)O-, -NR^4C(=S)O-, -OC(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)NR^4-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -OC(=O)S-, -NR^4C(=O)S-, -SC(=O)NR^4- -C(=S)S-, -SC(=S)-, -SC(=S)O-, - NR^4C(=S)S-, -SC(=S)NR^4-, -C(=S)S-. -SC(=S)-, -SC(=O)S-, -SC(=S)S-. -NR^4C(=S)S-, - SC(=S)NR^4-, O, S, -C_1-C_{10} 알킬렌-O-, 또는 결합이며, 여기서 알킬렌은 치환 또는 비치환되며;

[0664] 각각의 L은 독립적으로 -C(=O)NR^4-, -NR^4C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, - NR^4C(=O)O-, -OC(=O)NR^4-, -NR^4C(=O)NR^4-, -NR^4C(=NR^4)NR^4-. -C(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)-, -C(=O)O-, -OC(=S)-, OC(=S)O-, -NR^4C(=S)O-, -OC(=S)NR^4-, -NR^4C(=S)NR^4-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -OC(=O)S-, -NR^4C(=O)S-, -SC(=O)NR^4- -C(=S)S-, -SC(=S)-, -SC(=S)O-, -NR^4C(=S)S-, -SC(=S)NR^4-, -C(=S)S-, -SC(=S)-, -SC(=O)S-, -SC(=S)S-, -NR^4C(=S)S-, - SC(=S)NR^4-, O, S. -C_1-C_{10} 알킬렌-O-, -C_1-C_{10} 알킬렌-C(=O)O-, -C_1-C_{10} 알킬렌- OC(=O)-, 또는 결합이며, 여기서 알킬렌은 치환 또는 비치환되며;

[0665] R^3은 - C_0-C_{10} 알킬렌-NR^7R^8, - C_0-C_{10} 알킬렌-헤테로시클로알킬, 또는 - C_0-C_{10} 알킬렌-헤테로시클로아릴이며, 여기서 알킬렌, 헤테로시클로알킬 및 헤테로시킬로아릴은 독립적으로 치환 또는 비치환되며;

[0666] 각각의 R^4는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이며;

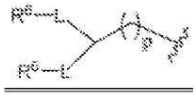
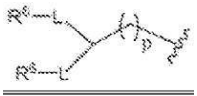
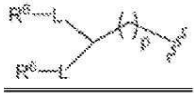
[0667] R^5는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이며;

[0668] 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{22} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{22} 알케닐이며;

[0669] 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이거나, R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 질소와 함께 취해져 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클릴을 형성하며;

[0670] p는 1 내지 10으로부터 선택된 정수이다.

[0671] 화학식 (Ia)의 일부 실시 양태에서, 구조가 하나 초과의 비대칭 C-원자를 보유하는 경우, 각각의 비대칭 C-원자는 독립적으로 라세미, 키랄적으로 순수한 *R* 및/또는 키랄적으로 순수한 *S* 이성질체, 또는 이들의 조합을 나타낸다.

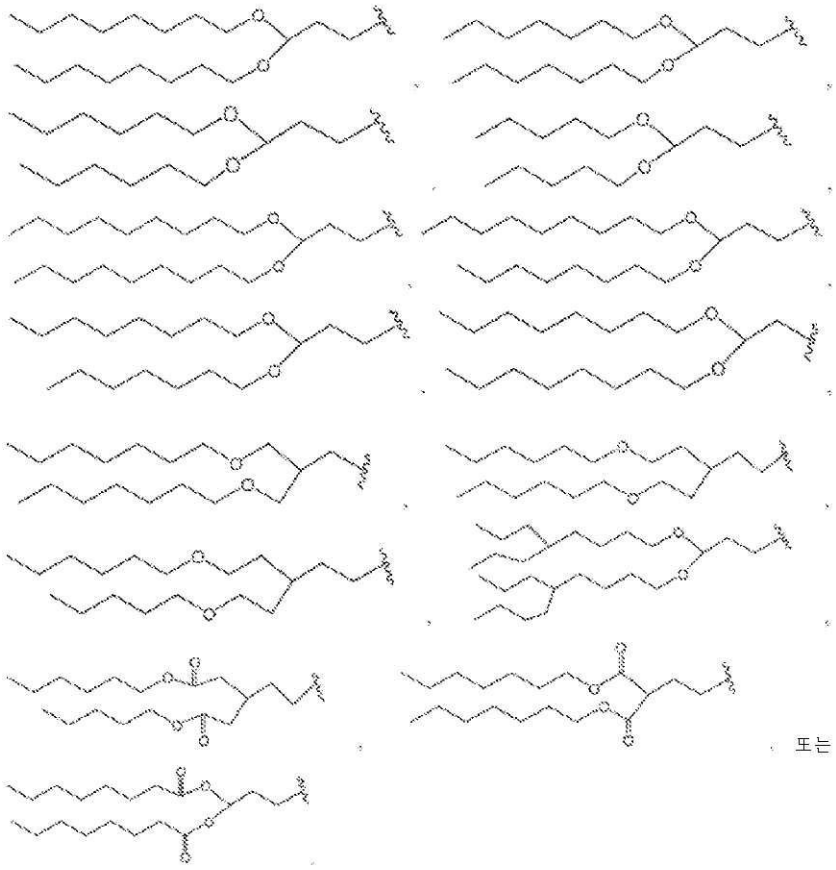
[0672] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^1 및 R^2는 독립적으로 C_7-C_{22} 알킬, C_7-C_{22} 알케닐, -C_2-C_{10} 알킬렌-L- R^6, 또는  이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 및 시클로알킬은 독립적으로 치환 또는 비치환된다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^1 및 R^2는 독립적으로 C_{10}-C_{20} 알킬, C_{10}-C_{20} 알케닐. - C_8-C_7 알킬렌-L- R^6, 또는  이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 및 시클로알킬은 독립적으로 치환 또는 비치환된다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^1은  이다.

[0673] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 L은 독립적으로 O, S, -C_1-C_{10} 알킬렌-O-, - C_1-C_{10} 알킬렌-C(=O)O-, - C_1-C_{10} 알킬렌-OC(=O)-, 또는 결합이며, 여기서 알킬렌은 치환 또는 비치환된다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 L은 독립적으로 O, S, - C_1-C_3 알킬렌-O-, - C_1-C_3 알킬렌-C(=O)O-, - C_1-C_3 알킬렌-OC(=O)-, 또는 결합이며. 여기서 알킬렌은 치환 또는 비치환된다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 L은 독립적으로 O, S, - C_1-C_3 알킬렌-O-, - C_1-C_3 알킬렌-C(=O)O-, -C_1-C_3 알킬렌-OC(=O)-, 또는 결합이며, 여기서 알킬렌은 선형 또는 분지형 비치환된 알킬렌이다.

[0674] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서, 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 선형 C_3-C_{22} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 선형 C_3-C_{22} 알케닐이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 알케닐이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알케닐이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 선형 C_3-C_{10} 알킬이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, 또는 n-도데실이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^6은 독립적으로 치환 또는 비치환된 n-옥틸이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^6은 n-옥틸이다.

[0675] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 L은 독립적으로 -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C_1-C_{10} 알킬렌-O-, 또는 O이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 L은 O이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 L은 -C_1-C_3 알킬렌-O-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 p는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 p는 2이다.

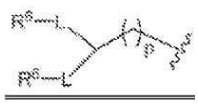
[0676] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^1은 다음이다:



[0677]

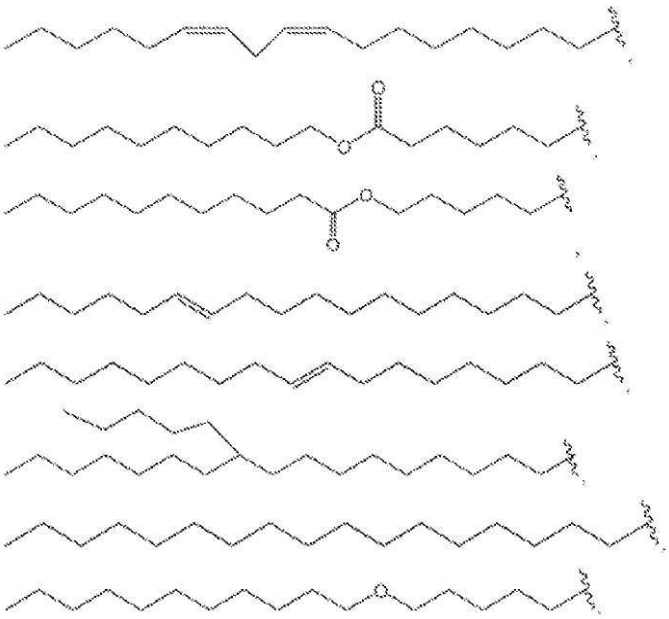
[0678] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^4는 독립적으로 H 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^4는 독립적으로 치환 또는 비치환된 선형 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^4는 H이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^4는 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^4는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$.이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^4는 $-CH_3$이다.

[0679] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 X는 -C(=O)O- 또는 -OC(=O))-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 X는 $-C(=O)NR^4$- 또는 $-NR^4C(=O)$-. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 X는 $-C(=O)N(CH_3)$-, $-N(CH_3)C(=O)$-, -C(=O)NH-, 또는 -NHC(=O)-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 X는 -C(=O))NH-, $-C(=O)N(CH_3)$-. -OC(=O))-, -NHC(=O)-, $-N(CH_3)C(=O))$-, -C(=O)O-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, $-N(CH_3)C(=O)O$-, - OC(=O))NH-, $-OC(=O)N(CH_3)$-, -NHC(=O)NH-, $-N(CH_3)C(=O))NH$-, $-NHC(=O)N(CH_3)$-, - $N(CH_3)C(=O)N(CH_3)$-, NHC(=NH)NH-, $-N(CH_3)C(=NH)NH$-, $-NHC(=NH)N(CH_3)$-, - $N(CH_3)C(=NH)N(CH_3)$-, NHC(=NMe)NH-, $-N(CH_3)C(=NMe)NH$-, $-NHC(=NMe)N(CH_3)$-, 또는 - $N(CH_3)C(=NMe)N(CH_3)$-이다.

[0680] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 C_7-C_{22} 알킬, C_7-C_{22} 알케닐, - C_2-C_{10} 알킬렌-L- R^6, 또는  이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 및 시클로 알킬은 독립적으로 치환 또는 비

치환된다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 치환 또는 비치환된 C_7-C_{22} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_7-C_{22} 알케닐이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 치환 또는 비치환된 선형 C_7-C_{22} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 선형 C_7-C_{22} 알케닐이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 치환 또는 비치환된 C_{10}-C_{20} 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C_{10}-C_{20} 알케닐이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 비치환된 C_{10}-C_{20} 알킬이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 비치환된 C_{10}-C_{20} 알케닐이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 -C_2-C_{10} 알킬렌-L- R^6이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 -C_2-C_{10} 알킬렌- C(=O)O- R^6 또는 -C_2-C_{10} 알킬렌-OC(=O)- R^6이다.

[0681] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^2는 다음이다:



또는

[0682]

[0683] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Y는 -C(=O)O- 또는 -OC(=O)-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Y는 -C(=O)NR^4- 또는 -NR^4C(=O)-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Y는 -C(=O)N(CH_3)-, -N(CH_3)C(=O)-, -C(=O)NH-, 또는 -NHC(=O)-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Y는 -OC(=O)O-, -NR^4C(=O)O-, -OC(=O)NR^4-, 또는 -NR^4C(=O)NR^4-. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Y는 - OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -N(CH_3)C(=O)O-. -OC(=O)N(CH_3)-, - N(CH_3)C(=O)N(CH_3)- 또는 -N(CH_3)C(=O)NH-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Y는 -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, 또는 -NHC(=O)NH-이다.

[0684] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 -C_0-C_{10} 알킬렌-NR^7R^8 또는 -C_0-C_{10} 알킬렌-헤테로시클로알킬이며, 여기서 알킬렌 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 치환 또는 비치환된다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 -C_0-C_{10} 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 -C_1-C_6 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 - C_1-C_4 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 -C_1- 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 -C_2-- 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식

(Ia)에서 R^3은 $-C_3-$ 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 $-C_4-$ 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 $-C_5-$ 알킬렌-NR^7R^8이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 - C_0-C_{10} 알킬렌-헤테로시클로알킬이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 - C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클로알킬이며, 여기서 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 질소 및 0-2개의 산소를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 $-C_1$-C_6 알킬렌-헤테로시클로아릴이다.

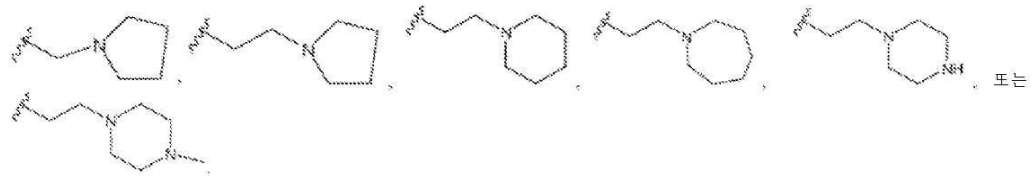
[0685] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬 이다. 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이다. 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^7 및 R^8은 CH_3 이다. 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^7 및 R^8은 $-CH_2CH_3$이다.

[0686] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 질소와 함께 취해져 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 질소와 함께 취해져 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 각각의 R^7 및 R^8은 이들이 부착되는 질소와 함께 취해져 치환 또는 비치환된 3-7원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

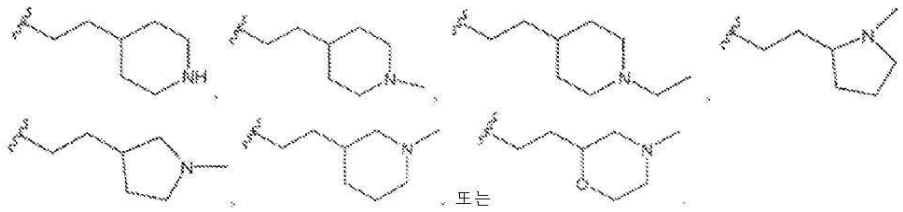
[0687] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 다음이다:

[0688]

[0689] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 다음이다:

[0690] 

[0691] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^3은 다음이다:

[0692] 

[0693] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Z는 $-C(=O)O-$ 또는 $-OC(=O)-$이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Z는 $-C(=O)NR^4-$ 또는 $-NR^4C(=O)-$이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식

(Ia)에서 Z는 -C(=O)N(CH_3)-, -N(CH_3)C(=O)-, -C(=O)NH-, 또는 -NHC(=O)-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Z는 -OC(=O)O-, -NR^4C(=O)O-, -OC(O)NR^4-, 또는 -NR^4C(=O)NR^4-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Z는 -OC(=O)O-, - NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -N(CH_3)C(=O)O-, -OC(=O)N(CH_3)-, - N(CH_3)C(=O)N(CH_3)-, -NHC(=O)N(CH_3)- 또는 -N(CH_3)C(=O)NH-이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 Y는 -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, 또는 -NHC(=O)NH-이다.

[0694] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^5는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^5는 H, -CH_3, - CH-)CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, 또는 -CH(CH_3)$_2$이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 및 화학식 (Ia)에서 R^5는 H이다.

[0695] 일부 실시 양태에서, LNP는 복수의 아미노 지질을 포함한다. 예를 들어, LNP 조성물은 2, 3, 4, 5, 6.7, 8, 9. 10가지 이상의 아미노 지질을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, LNP 조성물은 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 9, 적어도 10, 또는 적어도 20가지 아미노 지질을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, LNP 조성물은 최대 2, 최대 3, 최대 4, 최대 5, 최대 6, 최대 7, 최대 9, 최대 10, 최대 20, 또는 최대 30가지 아미노 지질을 포함할 수 있다.

[0696] 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 제1 아미노 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 제1 아미노 지질 및 제2 아미노 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 제1 아미노 지질, 제2 아미노 지질, 및 제3 아미노 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 제1 아미노 지질, 제2 아미노 지질, 제3 아미노 지질, 및 제4 아미노 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 제4 아미노 지질을 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 제3 아미노 지질을 포함하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질 대 제2 아미노 지질의 몰비는 약 0.1 내지 약 10이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질 대 제2 아미노 지질의 몰비는 약 0.20 내지 약 5이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질 대 제2 아미노 지질의 몰 비는 약 0.25 내지 약 4이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질 대 제2 아미노 지질의 몰비는 약 0.25, 약 0.33, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 3, 또는 약 4이다.

[0697] 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 4:1:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 1:1:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 2:1:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 2:2:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 3:2:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 3:1:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 5:1:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 3:3:1이다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질:제2 아미노 지질: 제3 아미노 지질의 몰비는 약 4:4:1이다.

[0698] 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 하나 이상의 아미노 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 아미노 지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 40 몰% 내지 약 65 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 아미노 지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 40 몰%, 약 41 몰%, 약 42 몰%, 약 43 몰%, 약 44 몰%, 약 45 몰%, 약 46 몰%, 약 47 몰%, 약 48 몰%, 약 49 몰%, 약 50 몰%, 약 51 몰%, 약 52 몰%, 약 53 몰%, 약 54 몰%, 약 55 몰%, 약 56 몰%, 약 57 몰%, 약 58 몰%, 약 59 몰%, 약 60 몰%, 약 61 몰%, 약 62 몰%, 약 63 몰%, 약 64 몰%, 또는 약 65 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질은 입자에 존재하는 총 아미노 지질의 약 1 몰% 내지 약 99 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질은 입자에 존재하는 총 아미노 지질의 약 16.7 몰% 내지 약 66.7 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 제1 아미노 지질은 입자에 존재하는 총 아미노 지질의 약 20 몰% 내지 약 60 몰%를 포함한다.

[0699] 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 이온화 가능한 지질이다. 이온화 가능한 지질은 하나 이상의 이온화 가능한 질소 원자를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 이온화 가능한 질소 원자 중 적어도 하나는 양전하를 띤다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물에서 이온화 가능한 질소 원자의 적어도 10 몰%, 20 몰%, 30 몰%, 40 몰%, 50 몰%, 60 몰%, 70 몰%, 80 몰%. 90 몰%, 95 몰%, 또는 99 몰%는 양전하를 띤다. 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 1차 아민, 2차 아민, 3차 아민, 이민, 아미드, 구아니딘 모이어티, 히스티딘 잔기, 리신 잔기, 아르기닌 잔기, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 1차 아민,

2차 아민, 3차 아민, 구아니딘 모이어티, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 3차 아민을 포함한다.

[0700] 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 양이온성 지질이다. 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 이온화 가능한 지질이다. 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 하나 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 아미노 지질은 하나 이상의 이온화 가능한 질소 원자를 포함한다. 예시적인 양이온성 및/또는 이온화 가능한 지질은 3-(디도데실아미노)-N1,N1,4-트리도데실-1-피페라진에탄 아민(KL10), N142-(디도데실아미노)에틸]-N1,N4,N4-트리도데실-1,4-피페라진디에탄아민(KL22), 14,25-디트리데실-15,18,21,24-테트라아자-옥타트리아콘탄(KL25), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLin-DMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA), 헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(DLin- MC 3-DMA), 2,2-딜리놀레일-4-(2-디메틸아미노에틸)-[1,3]-디옥솔란(DLin-KC2-DMA), 1,2-디올레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DODMA), 2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸1-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA), (2R)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA(2R)), 및 (2S)-2-({8-[(3β)-콜레스트-5-엔-3-일옥시]옥틸}옥시)-N,N-디메틸-3-[(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔-1-일옥시]프로판-1-아민(옥틸-CLinDMA(2S))를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0701] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 아미노 지질은 약학적으로 허용 가능한 염과 같은 염의 형태를 취할 수 있다. 아미노 지질의 모든 약학적으로 허용 가능한 염은 본 개시 내용에 포함된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 아미노 지질은 또한 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태를 포함한다.

[0702] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 아미노 지질은 하나 이상의 입체중심을 보유하고 각각의 입체중심은 R 또는 S 배열로 독립적으로 존재한다. 본원에 제시된 지질은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본원에서 제공되는 지질은 모든 cis, trans, syn, anti, entgegen(E) 및 zusammen(Z) 이성질체 뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 지질은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물/염을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시 양태에서, 거울상이성질체의 분할은 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시 양태에서, 부분입체이성질체는 용해도의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 다른 실시 양태에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체이성질체 염의 형성 및 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981). 한 측면에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 얻어진다.

[0703] 일부 실시 양태에서, 아미노 지질과 같은 지질은 본원에 개시된 구조에 기초하여 치환된다. 일부 실시 양태에서, 아미노 지질과 같은 지질은 치환되지 않는다. 또 다른 실시 양태에서, 본원에 기재된 지질은 동위원소로(예를 들어, 방사성 동위원소로) 또는 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0704] 본원에 기재된 지질은 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 사실을 제외하고는 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에 열거된 것과 동일한 동원원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 지질에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl를 포함한다. 한 측면에서, 본원에 기재된 동위원소 표지된 지질, 예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 지질은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 한 측면에서, 중수소와 같은 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공한다.

[0705] 일부 실시 양태에서, 아미노 지질의 비대칭 탄소 원자는 거울상이성질체적으로 풍부한 형태로 존재한다. 특정 실시 양태에서, 아미노 지질의 비대칭 탄소 원자는 (S)- 또는 (R)-배열에서 적어도 50%의 거울상 이성질체 과잉율, 적어도 60%의 거울상 이성질체 과잉율, 적어도 70%의 거울상 이성질체 과잉율, 적어도 80%의 거울상 이성질체 과잉율, 적어도 90%의 거울상 이성질체 과잉율, 적어도 95% 거울상 이성질체 과잉율, 또는 적어도 99% 거울상 이성질체 과잉율을 갖는다.

[0706] 일부 실시 양태에서, 개시된 아미노 지질은 N-옥시드로 전환될 수 있다. 일부 실시 양태에서, N-옥시드는 산화제(예를 들어, 3-클로로퍼옥시벤조산 및/또는 과산화수소)에 의한 처리에 의해 형성된다. 따라서, 원자가 및 구조에 의해 허용되는 경우, NO 또는 N+-O-로 표시될 수 있는 기재된 아미노 지질의 N-옥시드 화합물이 본원에 개시된다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용의 화합물 중 질소는 N-히드록시 또는 N-알콕시로 전환될 수 있다. 예를 들어, N-히드록시 화합물은 ra-CPBA와 같은 산화제에 의한 모 아민의 산화에 의해 제조될 수 있다. 제시되고 청구된 모든 질소 함유 화합물도 고려된다. 따라서, 기재된 아미노 지질의 N-히드록시 및 N-알콕시(예를 들어, N-OR, 여기서 R은 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, 3-14원 카르보사이클 또는 3-14원 헤테로사이클) 유도체도 본원에 개시된다.

[0707] *PEG-지질*

[0708] 본원에 사용되는 바와 같이, "PEG 지질" 또는 "PEG-지질"은 폴리에틸렌 글리콜 성분을 포함하는 지질을 지칭한다.

[0709] 일부 실시 양태에서, 기재된 LNP 조성물은 PEG-지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 기재된 LNP 조성물은 둘 이상의 PEG-지질을 포함한다. 예시적인 PEG-지질은 지질을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 PEG-지질은 또한 PEG-변형된 포스파티딜에탄올아민, PEG-변형된 포스파티드산, PEG-변형된 세라마이드, PEG-변형된 디알킬아민, PEG-변형된 디아실글리세롤, PEG-변형된 디알킬글리세롤, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 하나 이상의 PEG-지질은 PEG-c-DOMG, PEG-DMG, PEG-DLPE, PEG-DMPE, PEG-DPPC, PEG-DSPE 지질, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, PEG 모이어티는 에틸렌 글리콜 또는 에틸렌 옥시드의 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 중합체이다. 일부 실시 양태에서, PEG 모이어티는 예를 들어 하나 이상의 알킬, 알콕시, 아실, 히드록시, 또는 아릴 기로 치환된다. 일부 실시 양태에서, PEG 모이어티는 PEG-폴리우레탄 또는 PEG-폴리프로필렌과 같은 PEG 공중합체를 포함한다(예를 들어, j. Milton Harris, Poly(ethylene glycol) chemistry: biotechnical and biomedical applications (1992) 참조). 일부 실시 양태에서, PEG 모이어티는 PEG 공중합체를 포함하지 않으며, 예를 들어, PEG 단일중합체일 수 있다. 예시적인 PEG-지질은 PEG-디라우로일글리세롤, PEG-디미리스토일글리세롤(PEG-DMG), PEG-디팔미토일글리세롤, PEG-디스테아로일글리세롤(PEG-DSPE), PEG-디팔미토일글리세롤, PEG-디스테아로일글리세롤, PEG-디라우릴글리카미드, PEG-PEG-디미리스틸글리카미드, PEG-디팔미토일글리카미드, PEG-디스테릴글루카미드, PEG-콜레스테롤 및 PEG-DMB(3,4-디테트라데콕실벤질-[오메가]-메틸-폴리(에틸렌 글리콜)에테르), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000]을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0710] 일부 실시 양태에서, PEG-지질은 PEG-지질 접합체, 예를 들어 디알킬옥시프로필에 커플링된 PEG(예를 들어, PEG-DAA 접합체), 디아실글리세롤에 커플링된 PEG(예를 들어, PEG-DAG 접합체), 콜레스테롤에 커플링된 PEG, 포스파티딜에탄올아민에 커플링된 PEG, 및 세라마이드에 접합된 PEG(예를 들어, 미국 특허 제5,885,613호 참조), 양이온성 PEG 지질, 폴리옥사졸린(POZ)-지질 접합체(예를 들어, POZ-DAA 접합체, 예를 들어 WO 2010/006282 참조), 폴리아미드 올리고머(예를 들어, ATTA-지질 접합체), 및 이들의 혼합물이다.

[0711] PEG-지질은 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위, 예를 들어 적어도 1, 적어도 2, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 20, 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 적어도 120, 또는 적어도 150 에틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질의 평균 수분자량은 약 200 Da 내지 약 5000 Da이다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질의 평균 수분자량은 약 500Da 내지 약 3000 Da이다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질의 평균 수분자량은 약 750 Da 내지 약 2500 Da이다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질의 평균 수분자량은 약 750 Da 내지 약 2500 Da 이다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질의 평균 수분자량은 약 500 Da, 약 750 Da, 약 1000 Da, 약 1250 Da, 약 1500 Da, 약 1750 Da, 또는 약 2000 Da이다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 PEG-지질의 다분산 지수(PD1)는 2보다 작다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 PEG-지질의 PDI는 최대 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3. 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 또는 3.0이다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 PEG-지질의 PDI는 적어도 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 또는 3.0이다.

[0712] 일부 실시 양태에서, PEG-지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 0.1 몰% 내지 약 10 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 0.1 몰% 내지 약 6 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 0.5 몰% 내지 약 5 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 1 몰% 내지 약 3 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 2.0 몰% 내지 약 2.5 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, PEG-지질은 입자에 존재하는 총

지질의 약 1 몰%, 약 1.1 몰%, 약 1.2 몰%, 약 1.3 몰%, 약 1.4 몰%, 약 1.5 몰%, 약 1.6 몰%, 약 1.7 몰%, 약 1.8 몰%, 약 1.9 몰%, 약 2.0 몰%, 약 2.1 몰%, 약 2.2 몰%, 약 2.3 몰%, 약 2.4 몰%, 약 2.5 몰%, 약 2.6 몰%, 약 2.7 몰%, 약 2.8 몰%, 약 2.9 몰%, 또는 약 3.0 몰%를 포함한다.

[0713] 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 복수의 PEG-지질, 예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10가지 이상의 별개 PEG-지질을 포함한다.

[0714] *인지질*

[0715] 본원에 사용되는 바와 같이, "인지질"은 포스페이트 모이어티 및 불포화 지방산 사슬과 같은 하나 이상의 탄소 사슬을 포함하는 지질을 지칭한다. 인지질은 하나 이상의 다중(예를 들어, 이중 또는 삼중) 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 막에 대한 융합을 촉진할 수 있다. 예를 들어, 양이온성 인지질은 막(예를 들어, 세포 또는 세포내 막)의 하나 이상의 음으로 하전된 인지질과 상호작용할 수 있다. 막에 대한 인지질의 융합은 LNP의 하나 이상의 요소가 막을 통과하도록 할 수 있으며, 즉 하나 이상의 요소를 세포로 전달할 수 있다.

[0716] 일부 실시 양태에서, 기재된 LNP 조성물은 인지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민, 글리세로인지질, 스핑고인지질, 구리세로호수호노, 스핑고지질, 포스포노지질, 천연 레시틴, 및 수소화된 인지질로 이루어진 군으로부터 선택된 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 포스파티딜콜린을 포함한다. 예시적인 포스파티딜콜린에는 대두 포스파티딜콜린, 난황 포스파티딜콜린(EPC), 디스테아로일포스파티딜콜린, 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC), 디팔미토일 포스파티딜콜린, 디팔미토일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(DPPC), 2-올레오일-1-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC), 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC), 및 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 특정의 구체적인 실시 양태에서, 인지질은 DSPC이다.

[0717] 일부 실시 양태에서, 인지질은 포스파티딜에탄올아민 아민을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 포스파티딜에탄올아민 아민은 디스테아로일 포스파티딜에탄올아민(DSPE), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE), 디미리스토일 포스포에탄올아민(DMPE), 16-O-Monome Le PE, 16-O-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 팔미토일 올레오일-포스파티딜에탄올아민 (POPE), 또는 1-스테아로일-2- 올레오일-포스파티딜 에탄올아민(SOPE)이다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 글리세로인지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 글리세로인지질은 플라스말로겐, 포스파티데이트, 또는 포스파티딜콜린이다. 일부 실시 양태에서, 글리세로인지질은 포스파티딜세린, 포스파티드산, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 팔미토일 올레오일 포스파티딜글리세롤(POPG), 또는 리소포스파티딜콜린이다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 스핑고인지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 스핑고인지질은 스핑고마이엘린, 세라마이드 포스포에탄올아민, 세라마이드 포스포글리세롤, 또는 세라마이드 포스포글리세로인산이다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 천연 레시틴을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 천연 레시틴은 난황 레시틴 또는 대두 레시틴이다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 수소화 인지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 수소화 인지질은 수소화 대두 포스파티딜콜린이다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티드산, 팔미토일올레오일 포스파티딜콜린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디올레오일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 및 디리놀레오일포스파티딜콜린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0718] 일부 실시 양태에서, 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC). 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE), 1,2- 디리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DLPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-포스포콜린(DMPC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DOPC), 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC), 1,2-디운데카노일-sn-글리세로-포스포콜린(DUPC), 2-올레오일-1-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC), 1,2-디-O-옥타데세닐-sn-글리세로-3-포스포콜린(18:0 디에테르 PC), 1-올레오일-2-콜레스테릴헤미숙시노일-sn-글리세로-3-포스포콜린(OChemsPC), 1-헥사데실-sn-글리세로-3-포스포콜린(C16 리소 PC), 1,2-디리놀레노일-sn-글리세로-3- 포스포콜린, 1,2-디아라키노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디 도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디피타노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(ME 16.0 PE), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-디리놀레일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-디리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-디아라키도노일-sn-글리세로 -3-포스포에탄올 아민, 1,2-디도코사헥사에노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 나트륨염(DOPG), 및 스핑고마이엘린으로부터 선택된 지질을 포함한다.

[0719] 인지질은 인지질 모이어티 및 하나 이상의 지방산 모이어티를 포함할 수 있다. 인지질 모이어티는 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜 세린, 포스파티드산, 2-리소포스파티딜 콜린, 또는 스핑고마이엘린을 포함할 수 있다. 지방산 모이어티는 라우르산, 미리스트산, 미리스톨레산, 팔미트산, 팔미톨레산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 알파-리놀렌산, 에루크산, 피탄산, 아라키드산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 베헨산, 도코사펜타엔산, 또는 도코사헥사엔산을 포함할 수 있다. 일부 특정 실시 양태에서, 인지질은 하나 이상의 알킨으로 작용화되거나 이에 가교될 수 있으며, 이는 아지드에 노출 시 구리-촉매 고리화첨가를 거칠 수 있다.

[0720] 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 복수의 인지질, 예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5가지 이상의 별개의 인지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 입자에 존재하는 총 지질의 1 몰% 내지 20 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 5 몰% 내지 약 15 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 8 몰% 내지 약 12 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 인지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 9 몰%, 10 몰%, 또는 11 몰%를 포함한다.

[0721] *콜레스테롤*

[0722] 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 콜레스테롤 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 구조적 지질을 포함한다. 구조적 지질은 스테로이드, 스테롤, 알킬 레소레이놀, 콜레스테롤 또는 이의 유도체, 페코스테롤, 시토스테롤, 에르고스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 브라시카스테롤, 토마티딘, 토마틴, 우르솔산, 알파토코페롤, 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 구조적 지질은 프레드니솔론, 덱사메타손, 프레드니손, 및 히드로코르티손과 같은 코르티코스테로이드이다. 일부 실시 양태에서, 콜레스테롤 또는 이의 유도체는 콜레스테롤, 5-헵타데실레조르시놀, 또는 콜레스테롤 헤미숙시네이트이다. 일부 실시 양태에서, 콜레스테롤 또는 이의 유도체는 콜레스테롤이다.

[0723] 일부 실시 양태에서, 콜레스테롤 또는 이의 유도체는 콜레스테롤 유도체이다. 일부 실시 양태에서, 콜레스테롤 유도체는 극성 콜레스테롤 유사체이다. 일부 실시 양태에서, 극성 콜레스테롤 유사체는 5α-콜레스탄올, 513-코프로스탄올, 콜레스테릴-(2'-히드록시)-에틸 에테르, 콜레스테릴-(4'-히드록시)-부틸 에테르, 또는 6-케토콜레스탄올이다. 일부 실시 양태에서, 극성 콜레스테롤 유사체는 콜레스테릴-(4'-히드록시)-부틸 에테르이다. 일부 실시 양태에서, 콜레스테롤 유도체는 비극성 콜레스테롤 유사체이다. 일부 실시 양태에서, 비극성 콜레스테롤 유사체는 5아콜레스탄, 콜레스테논, 5α-콜레스타논, 5β-콜레스타논, 또는 콜레스테릴 데카노에이트이다.

[0724] 일부 실시 양태에서, 콜레스테롤 또는 이의 유도체는 입자에 존재하는 총 지질의 20 몰% 내지 50 몰%를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 콜레스테롤 또는 이의 유도체는 입자에 존재하는 총 지질의 약 20 몰%, 약 21 몰%, 약 22 몰%, 약 23 몰%, 약 24 몰%, 약 25 몰%, 약 26 몰%, 약 27 몰%, 약 28 몰%, 약 29 몰%, 약 30 몰%, 약 31 몰%, 약 32 몰%, 약 33 몰%, 약 34 몰%, 약 35 몰%, 약 36 몰%, 약 37 몰%, 약 38 몰%, 약 39 몰%, 약 40 몰%, 약 41 몰%, 약 42 몰%, 약 43 몰%, 약 44 몰%. 약 45 몰%. 약 46 몰%, 약 47 몰%, 약 48 몰%, 또는 약 50 몰%를 포함한다.

[0725] *포스페이트 전하 중화제*

[0726] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 LNP는 포스페이트 전하 중화제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제는 아르기닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히스티딘, 양이온성 덴드리머, 폴리아민, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제는 하나 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제는 폴리아민을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 폴리아민은 1,3-프로판디아민, 스페르민, 스페르미딘, 노르스페르미딘, 트리스(2-아미노에틸)아민, 사이클렌, 1,4,7-트리아자시클로노난, 1,1,1-트리스(아미노메틸)에탄, 디에틸렌트리아민, 트리에틸렌테트라민, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 양태에서, 폴리아민은 1,3-프로판디아민, 1,4-부탄디아민, 스페르민, 스페르미딘, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제에 대한 N/P 비는 약 0.01 내지 약 10이다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제에 대한 N/P 비는 약 0.05 내지 약 2이다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제에 대한 N/P 비는 약 0.1 내지 약 1이다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제에 대한 N/P 비는 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 또는 약 1이다. 일부 실시 양태에서, 포스페이트 전하 중화제에 대한 NIP 비는 약 0.25, 0.5 또는 0.75이다.

[0727] *항산화제*

[0728] 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 LNP는 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의

항산화제는 양이온성 지질, 페이로드, 또는 둘 모두의 분해를 감소시키는 기능을 한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 항산화제는 친수성 항산화제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 항산화제는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 및 시트레이트와 같은 킬레이트제이다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 항산화제는 EDTA이다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 항산화제는 친유성 항산화제를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 친유성 항산화제는 비타민 E 이성질체 또는 폴리페놀을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 항산화제는 LNP 조성물에 적어도 1 mM, 적어도 10 mM, 적어도 20 mM, 적어도 50 mM, 또는 적어도 100 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 항산화제는 입자에 약 20 mM의 농도로 존재한다.

[0729] *페이로드*

[0730] 본원에 기재된 LNP는 치료제, 또는 관심 표적과 같은 페이로드를 전달하도록 설계될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 LNP는 본원에 기재된 바와 같은 염기 에디터 시스템의 하나 이상의 구성요소를 둘러싼다. 예를 들어, LNP는 가이드 RNA, 가이드 RNA를 코딩하는 핵산, 가이드 RNA를 코딩하는 벡터, 염기 에디터 융합 단백질, 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 핵산, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인을 코딩하는 핵산, 데아미나아제, 데아미나아제를 코딩하는 핵산, 또는 이들 모두 또는 임의의 조합 중 하나 이상을 둘러쌀 수 있다. 일부 실시 양태에서, 핵산은 DNA이다. 일부 실시 양태에서, 핵산은 RNA, 예를 들어 mRNA이다.

[0731] 추가의 예시적인 치료제는 항체(예를 들어, 단클론, 키메라, 인간화, 나노바디 및 이의 단편 등), 콜레스테롤, 호르몬, 펩티드, 단백질, 화학치료제 및 기타 유형의 항종양제, 저분자량 약물, 비타민, 보조인자, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 효소 핵산, 안티센스 핵산, 삼중체 형성 올리고뉴클레오티드, 안티센스 DNA 또는 RNA 조성물, 키메라 DNA:RNA 조성물, 알로자임, 앱타머, 리보자임, 유인체 및 이들의 유사체, 플라스미드 및 기타 유형의 발현 벡터, 및 작은 핵산 분자, RNAi 작용제, 짧은 간섭 핵산(siNA), 전령 리보핵산(전령 RNA, mRNA), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 및 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 분자, 펩티드 핵산(PNA), 잠금 핵산 리보뉴클레오티드(LNA), 모르폴리노 뉴클레오티드, 트레오스 핵산(TNA), 글리콜 핵산(GNA), sisiRNA(작은 내부 분절 간섭 RNA), aiRNA(비대칭 간섭 RNA), 및 예를 들어 세포 배양물, 대상체 또는 유기체에서 관련 세포 및/또는 조직에 대한 센스 및 안티센스 가닥 사이에 1, 2개 이상의 미스매치를 가진 siRNA를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 치료제는 정제되거나 부분적으로 정제될 수 있으며, 자연 발생적이거나 합성되거나 화학적으로 변형될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 치료제는 RNAi 작용제, 짧은 간섭 핵산(siNA), 짧은 간섭 RNA(siRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 분자이다. 일부 실시 양태에서, 치료제는 mRNA이다.

[0732] 일부 실시 양태에서, 페이로드는 하나 이상의 핵산(들)(즉, 하나 이상의 핵산 분자체)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 핵산은 단일 가닥 핵산이다. 일부 실시 양태에서, 단일 가닥 핵산은 DNA이다. 일부 실시 양태에서, 단일 가닥 핵산은 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 핵산은 이중 가닥 핵산이다. 일부 실시 양태에서, 이중 가닥 핵산은 DNA이다. 일부 실시 양태에서, 이중 가닥 핵산은 RNA이다. 일부 실시 양태에서, 이중 가닥 핵산은 DNA-RNA 하이브리드이다. 일부 실시 양태에서, 핵산은 전령 RNA(mRNA), 마이크로RNA, 비대칭 간섭 RNA(aiRNA), 소형 헤어핀 RNA(shRNA), 또는 다이서-기질 dsRNA이다.

[0733] *기타 지질*

[0734] 일부 실시 양태에서, 개시된 LNP 조성물은 헬퍼 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 개시된 LNP 조성물은 중성 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 개시된 LNP 조성물은 스텔스 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 개시된 LNP 조성물은 추가 지질을 포함한다.

[0735] 본원에 사용되는 바와 같이, 본 개시 내용의 지질 조성물에 사용하기에 적합한 중성 지질은 예를 들어 다양한 중성, 전하를 띠지 않는 또는 쯔비터이온성 지질을 포함한다. 본 개시 내용에서 사용하기에 적합한 중성 인지질의 예는 5-헵타데실벤젠-1,3-디올(레조르시놀), 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3- 포스포콜린(DSPC), 포스포콜린(DOPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-포스포콜린(DMPC), 포스파티딜콜린(PLPC), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DAPC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 난황 포스파티딜콜린(EPC), 디라우릴로일포스파티딜콜린(DLPC), 1-미리스토일-2-팔미토일 포스파티딜콜린(MPPC), 1-팔미토일-2-미리스토일 포스파티딜콜린(PMPC), 1-팔미토일-2-스테아로일 포스파티딜콜린(PSPC), 1,2-디아라키도일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DBPC), 1-스테아로일-2-팔미토일 포스파티딜콜린(SPPC), 1,2-디에이코세노일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DEPC), 2-올레오일-1-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC), 리소포스파티딜 콜린, 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE), 디리놀레오일포스파티딜콜린 디스테아로일포스파티딜에

탄올아민(DSPE), 디미리스토일 포스파티딜에탄올아민(DMPE), 디팔미토일 포스파티딜에탄올아민(DPPE), 팔미토일 올레오일 포스파티딜에탄올아민(POPE), 리소포스파티딜에탄올아민 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 중성 인지질은 DSPC 및 디미리스토일 포스파티딜 에탄올아민(DMPE)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, 중성 인지질은 DSPC이다. 중성 인지질은 LNP의 처리를 안정화하고 개선하는 기능을 할 수 있다.

[0736] 헬퍼 지질은 형질감염(예를 들어, 생물학적 활성제를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 조성물을 포함하는 나노입자(LNP)의 형질감염)을 향상시키는 지질을 지칭할 수 있다. 헬퍼 지질이 형질감염을 향상시키는 메커니즘은 입자 안정성을 향상시키는 것을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 헬퍼 지질은 막 융합형성을 향상시킨다. 헬퍼 지질에는 스테로이드, 스테롤, 및 알킬 레조르시놀이 포함될 수 있다. 본 개시 내용에서 사용하기에 적합한 헬퍼 지질은 콜레스테롤, 5-헵타데실레조르시놀, 및 콜레스테롤 헤미숙시네이트를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 헬퍼 지질은 콜레스테롤이다. 일부 실시 양태에서, 헬퍼 지질은 콜레스테롤 헤미숙시네이트이다.

[0737] 스텔스 지질은 나노입자가 생체 내(예를 들어, 혈액 내)에 존재할 수 있는 시간의 길이를 변경하는 지질을 지칭할 수 있다. 스텔스 지질은 예를 들어 입자 응집을 줄이고 입자 크기를 제어함으로써 제제화 과정을 지원할 수 있다. 본원에 사용된 스텔스 지질은 LNP의 약동학적 특성을 조절할 수 있다. 본 개시 내용의 지질 조성물에 사용하기에 적합한 스텔스 지질은 지질 모이어티에 연결된 친수성 헤드 기를 갖는 스텔스 지질을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시 내용의 지질 조성물에 사용하기에 적합한 스텔스 지질 및 이러한 지질의 생화학에 대한 정보는 문헌[Romberg et al, Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 1, 2008, pg. 55-71 및 I-Toekstra et al, Biochimica et Biophysica Acta 1660 (2004) 41-52]에서 찾아볼 수 있다. 추가의 적합한 PEG 지질은 예를 들어 WO 2006/007712에 개시되어 있다.

[0738] 일부 실시 양태에서, 스텔스 지질은 PEG-지질이다. 한 실시 양태에서, 스텔스 지질의 친수성 헤드 기는 PEG(때때로 폴리(에틸렌 옥시드)로 지칭됨), 폴리(옥사졸린), 폴리(비닐 알코올), 폴리(글리세롤), 폴리(N-비닐피롤리돈), 폴리아미노산 및 폴리 N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드]에 기반한 중합체로부터 선택된 중합체 모이어티를 포함한다. 스텔스 지질은 지질 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 스텔스 지질의 지질 모이어티는 약 C4 내지 약 C40 포화 또는 불포화 탄소 원자를 독립적으로 포함하는 알킬 사슬 길이를 갖는 디알킬글리세롤 또는 디알킬글리카미드 기를 포함하는 것을 포함하는 디아실글리세롤 또는 디아실글리카미드로부터 유도될 수 있으며, 여기서 사슬은 예를 들어, 아미드 또는 에스테르와 같은 하나 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 디알킬글리세롤 또는 디알킬글리카미드 기는 하나 이상의 치환된 알킬 기를 추가로 포함할 수 있다.

[0739] 헬퍼 지질, 중성 지질, 스텔스 지질 및/또는 기타 지질의 구조 및 특성은 WO2017173054A1, WO2019067999A1, US20180290965A1, US20180147298A1, US20160375134A1, US8236770, US8021686, US8236770B2, US7371404B2, US7780983B2, US7858117B2, US20180200186A1, US20070087045A1, WO2018119514A1, 및 WO2019067992A1에 추가로 기술되어 있으며, 이들 모두는 이로써 그 전체가 참고로 포함된다.

[0740] *LNP 제제*

[0741] 본원에 기재된 LNP는 하나 이상의 특정 적용 또는 표적을 위해 설계될 수 있다. 나노입자(LNP) 조성물 또는 조성물의 요소는 특정 적용 또는 표적에 기초하여, 및/또는 효능, 독성, 비용, 사용 용이성, 및 가용성에 기초하여 선택될 수 있다. 유사하게, 특정 적용 또는 표적을 위해 선택될 수 있는 나노입자 조성물의 특정 제제는 하나 이상의 기재된 지질을 포함하는 조성물이다. 제제에 사용하기에 적합한 포스페이트 전하 중화제는 스페르미딘 및 1,3-프로판디아민을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0742] 기재된 LNP 제제는 하나 이상의 특정 적용 또는 표적을 위해 설계될 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물은 RNA와 같은 치료제를 포유동물의 신체의 특정 세포, 조직, 기관, 또는 시스템 또는 이들의 군에 전달하도록 설계될 수 있다. 나노입자 조성물의 물리화학적 특성은 특정 신체 표적에 대한 선택성을 증가시키기 위해 변경될 수 있다. 예를 들어, 입자 크기는 다양한 기관의 구멍 크기에 따라 조정될 수 있다. 나노입자 조성물에 포함된 치료제는 또한 원하는 전달 표적 또는 표적들에 기초하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 치료제는 특정 적응증, 병태, 질환 또는 장애에 대해 및/또는 특정 세포, 조직, 기관, 시스템 또는 이들의 군으로의 전달(예를 들어, 국부적 또는 특이적 전달)을 위해 선택될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 나노입자 조성물은 관심 폴리펩티드를 생성하기 위해 세포 내에서 번역될 수 있는 관심 폴리펩티드를 코딩하는 mRNA를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 특정 기관에 특이적으로 전달되도록 설계될 수 있다.

[0743] LNP 조성물 중 치료제의 양은 나노입자 조성물의 크기, 조성, 원하는 표적 및/또는 적용, 또는 기타 특성에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 나노입자 조성물에 포함된 RNA의 양은 RNA의 크기, 서열, 및 기타 특성에 따라 달라질 수 있다. 나노입자 조성물 중 치료제 및 기타 요소(예를 들어, 지질)의 상대적인 양은 또한 변할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 나노입자 조성물 중 지질 성분 대 치료제의 중량/중량 비는 약 5:1 내지 약 60:1, 예컨대 약 5:1. 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 및 60:1일 수 있다. 예를 들어, 지질 성분 대 치료제의 중량/중량 비는 약 10:1 내지 약 40:1일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 중량/중량 비는 약 20:1이다. 나노입자 조성물 중 치료제의 양은 흡수 분광법(예를 들어, 자외선-가시광선 분광법)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0744] 일부 실시 양태에서, LNP 조성물은 RNA와 같은 하나 이상의 핵산을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 RNA, 지질, 및 그의 양은 특정 NIP 비를 제공하도록 선택될 수 있다. NIP 비는 약 1 내지 약 30에서 선택될 수 있다. N/P 비는 약 2 내지 약 10에서 선택될 수 있다. 일부 실시 양태에서, NIP 비는 약 0.1 내지 약 50이다. 일부 실시 양태에서, NIP 비는 약 2 내지 약 8이다. 일부 실시 양태에서, NIP 비는 약 2 내지 약 15, 약 2 내지 약 10, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 6, 약 3 내지 약 15, 약 3 내지 약 10, 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 6, 약 4 내지 약 15, 약 4 내지 약 10, 약 4 내지 약 8, 또는 약 4 내지 약 6이다. 일부 실시 양태에서, N/P 비는 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 또는 약 6.5이다. 일부 실시 양태에서, NIP 비는 약 4 내지 약 6이다. 일부 실시 양태에서, NIP 비는 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 또는 약 6이다.

[0745] 일부 실시 양태에서, LNP는 약 50% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100% 범위의 평균 캡슐화 효율로 형성된다. 일부 실시 양태에서, LNP는 약 75% 내지 약 95% 범위의 평균 캡슐화 효율로 형성된다.

[0746] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물을 포함하는 지질 나노입자(LNP)가 본원에 제공된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 지질 나노입자(LNP) 조성물 또는 나노입자 조성물은 하나 이상의 기재된 지질을 포함하는 조성물이다. LNP 조성물은 일반적으로 대략 마이크로미터 이하의 크기이며 지질 이중층을 포함할 수 있다. 나노입자 조성물은 지질 나노입자(LNP), 리포솜(예를 들어,지질 소포), 및 리포플렉스를 포함한다. 일부 실시 양태에서, LNP는 1000 nm, 500 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 또는 25 nm 미만의 직경을 갖는 임의의 입자를 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 나노입자는 1-1000 nm, 1-500 nm, 1-250 nm, 25-200 nm, 25-100 nm, 35-75 nm, 또는 25-60 nm의 크기 범위일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 리포솜은 500 nm 이하의 직경을 갖는 지질 이중층을 갖는다. 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 LNP는 약 1 nm 내지 약 2500 nm, 약 10 nm 내지 약 1500 nm, 약 20 nm 내지 약 1000 nm, 약 30 nm 내지 약 150 nm, 약 40 nm 내지 약 150 nm, 약 50 nm 내지 약 150 nm, 약 60 nm 내지 약 130 nm, 약 70 nm 내지 약 110 nm, 약 70 nm 내지 약 100 nm, 약 80 nm 내지 약 100 nm, 약 90 nm 내지 약 100 nm, 약 70 내지 약 90 nm, 약 80 nm 내지 약 90 nm 또는 약 70 nm 내지 약 80 nm의 평균 직경을 가질 수 있다. 본원에 기재된 LNP는 약 30 nm, 35 nm, 40 nm, 45 nm, 50 nm, 55 nm, 60 nm, 65 nm, 70 nm, 75 nm, 80 nm, 85 nm, 90 nm, 95 nm, 100 nm, 105 nm, 110 nm, 115 nm, 120 nm, 125 nm, 130 nm, 135 nm, 140 nm, 145 nm, 150 nm 이상의 평균 직경을 가질 수 있다. 본원에 기재된 LNP는 실질적으로 무독성일 수 있다.

[0747] 일부 실시 양태에서, LNP는 양이온성, 음이온성, 또는 중성 지질로부터 제조될 수 있다. 일부 실시 양태에서, LNP는 형질감염 활성 및 나노입자 안정성을 향상시키기 위한 헬퍼 지질로서 융합유도성 인지질 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DOPE) 또는 막 성분 콜레스테롤과 같은 중성 지질을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, LNP는 소수성 지질, 친수성 지질, 또는 소수성 및 친수성 지질 둘 다를 포함할 수 있다. 당업계에 공지된 임의의 지질 또는 지질의 조합을 사용하여 LNP를 생성할 수 있다. LNP를 생산하는 데 사용되는 지질의 예에는 DOTMA(N[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드), DOSPA(N,N-디메틸-N-([2-스페르민카르복스아미도]에틸)-2,3-비스(디올레일옥시)-1-프로파니미늄 펜타히드로클로라이드), DOTAP(1,2-디올레오일-3-트리메틸암모늄 프로판), DMRIE(N-(2-히드록시에틸)-N,N-디메틸-2,3-비스(테트라데실옥시-1-프로판암미늄브로마이드), DC-콜레스테롤(3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)- 카르바모일]콜레스테롤), DOTAP- 콜레스테롤, GAP-DMORIE-DPyPE, 및 GL67A-DOPE-DMPE(1,2-비스(디메틸포스피노)에탄)-폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 양이온성 지질의 예로는 98N12-5, C12-200, DLin-KC2-DMA (KC2), DLin-MC3 -DMA (MC3), XTC, MD1, 및 7C1이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 중성 지질의 예에는 DPSC, DPPC(디팔미토일포스파티딜콜린), POPC(1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린), DOPE, 및 SM(스핑고마이엘린)이 포함되지 않지만 이에 제한되지는 않는다. PEG-변형 지질의 예에는 PEG-DMG(디미리스토일 글리세롤), PEG-CerC14, 및 PEG-CerC20이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 지질은 LNP를 생성하기 위해 임의의 수의 몰비로 조합될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 폴리뉴클레오티드는 LNP를 생성하기 위해 광범위한 몰비로

지질(들)과 조합될 수 있다.

[0748] 달리 표시되지 않는 한, 용어 "치환된"은 주어진 구조에서 하나 이상의 수소 라디칼을 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴, 티올, 알킬티오, 옥소, 티옥시, 아릴티오, 알킬티오알킬, 아릴티오알킬, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 아릴설포닐알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 할로알킬 아미노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 알킬 아미노, 아릴아미노, 알킬아미노알킬, 아릴아미노알킬, 아미노알킬아미노, 히드록시, 알콕시알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노카르보닐알킬, 아실, 아르알콕시카르보닐, 카르복실산, 설폰산, 설포닐, 포스폰산, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 지방족 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 지정된 치환체의 라디칼로 대체함을 지칭한다. 치환체는 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 예시적인 치환체는 아미노, 알킬아미노 등을 포함한다.

[0749] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치환체"는 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않고 그 치환이 안정한 화합물을 초래한다면, 지정된 원자 상의 하나 이상의 수소를 대체하여 지정된 원자 위치에서 치환되는 코어 분자의 원자 상의 위치 변수를 의미한다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. 당업자는 본원에 기재되거나 나타낸 바와 같이 충족되지 않은 것으로 보이는 원자가를 갖는 임의의 탄소 및 헤테로원자가 기재되거나 나타낸 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자(들) 수를 가지는 것으로 추정됨을 알아야 한다. 특정 경우에, 부착 지점으로서 이중 결합을 갖는 하나 이상의 치환체(예를 들어, "옥소" 또는 "=O")는 치환 기 내에서 본원에 기재, 표시 또는 나열될 수 있으며, 여기서 구조는 화학식 (I)의 코어 구조에 대한 부착 지점으로서 단일 결합만을 나타낼 수 있다. 당업자는 단일 결합만이 도시되어 있지만 이중 결합이 이러한 치환체에 대해 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0750] 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_{10} 알킬로 지칭되며, 마찬가지로 예를 들어 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 다른 탄소 원자 수를 포함하는 알킬(및 본원에 정의된 다른 모이어티)은 유사하게 표시된다. 알킬 기는 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_9 알킬, C_1-C_8 알킬, C_1-C_7 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_2-C_8 알킬, C_3-C_8 알킬 및 C_4-C_8 알킬을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(i-프로필), n-부틸, i-부틸, s-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 1-에틸-프로필 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 알킬은 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시 양태에서, 알킬은 $-CH(CH_3)_2$또는 $-C(CH_3)_3$이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 알킬기는 하기 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 알킬렌은 -C1-12-, $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$이다. 일부 실시 양태에서, 알킬렌은 $-CH_2-$이다. 일부 실시 양태에서, 알킬렌은 $-CH_2CH_2-$이다. 일부 실시 양태에서, 알킬렌은 $-CH_2CH_2CH_2-$이다.

[0751] "알케닐"이라는 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬 기의 한 형태를 지칭한다. 한 실시 양태에서, 알케닐 기는 화학식 $-C(R)=CR^2$를 가지며, 여기서 R은 동일하거나 상이할 수 있는 알케닐 기의 나머지 부분을 나타낸다. 일부 실시 양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시 양태에서, 알케닐은 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐(즉, 알릴), 부테닐, 펜테닐, 펜타디에닐 등으로부터 선택된다. 알케닐기의 비제한적인 예는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, 및 $-CH_2CH=CH_2$를 포함한다.

[0752] 용어 "시클로알킬"은 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)가 탄소 원자인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 비방향족 라디칼을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 시클로알킬은 포화되거나 부분적으로 불포화된다. 일부 실시 양태에서, 시클로알킬은 스피로시클릭 또는 가교된 화합물이다. 일부 실시 양태에서, 시클로알킬은 방향족 고리와 융합된다(이 경우 시클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합됨). 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자, 3 내지 8개의 탄소 원자, 3 내지 6개의 탄소 원자, 또는 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 모노시클릭 시클로알킬 라디칼은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 모노시클릭 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜

틸 또는 시클로헥실이다. 일부 실시 양태에서, 모노시클릭 시클로알킬은 시클로펜테닐 또는 시클로헥세닐이다. 일부 실시 양태에서, 모노시클릭 시클로알킬은 시클로펜테닐이다. 폴리시클릭 라디칼은 예를 들어, 아다만틸, 1,2-디히드로나프탈레닐, 1,4-디히드로나프탈레닐, 테트라이닐, 데칼리닐, 3,4-디히드로나프탈렌-1(2H)-온, 스피로[2.2]펜틸, 노르보밀 및 비사이클[1.1.1]펜틸을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급하지 않는 한, 시클로알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 구조에 따라, 시클로알킬 기는 1가 또는 2가(즉, 시클로알킬렌기)일 수 있다.

[0753] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 헤테로방향족 고리(헤테로아릴로도 알려짐) 및 헤테로시클로알킬 고리(헤테로지환족 기로도 알려짐)를 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로시클릭 기는 고리 시스템에서 3 내지 12개의 원자를 가지며, 단 어떤 고리도 두 개의 인접한 O 또는 S 원자를 포함하지 않는다. "헤테로시클릴"은 헤테로시클릭 화합물의 임의의 고리 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 형성된 1가 기이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로사이클은 모노시클릭, 비시클릭, 폴리시클릭, 스피로시클릭 또는 가교된 화합물이다. 비방향족 헤테로시클릭 기(헤테로시클로알킬로도 알려짐)은 고리 시스템에 3 내지 12개의 원자를 갖는 고리를 포함하고 방향족 헤테로시클릭 기는 고리 시스템에 5 내지 12개의 원자를 갖는 고리를 포함한다. 헤테로시클릭 기는 벤조융합된 고리 시스템을 포함한다. 비방향족 헤테로시클릭 기의 예는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 옥사졸리디노닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3h-인돌릴, 인돌린-2-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소인돌린-1,3-디오닐, 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-오닐, 이소인돌린-1,3-디티오닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐, 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로시클릭 기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸틸, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐이다. 상기 기는 가능한 경우 C-부착(또는 C-연결)되거나 N-부착된다. 예를 들어, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-부착) 또는 피롤-3-일(C-부착)을 모두 포함한다. 또한, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(모두 N-부착됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착됨)을 포함한다. 헤테로시클릭 기는 벤조융합 고리 시스템을 포함한다. 비방향족 헤테로사이클은 피롤리딘-2-온과 같은 1개 또는 2개의 옥소(=O) 모이어티로 선택적으로 치환된다. 일부 실시 양태에서, 비시클릭 헤테로사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시 양태에서, 비시클릭 헤테로사이클의 두 고리는 모두 방향족이다.

[0754] 용어 "헤테로시클로알킬"은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 시클로알킬기를 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 융합(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합되는 경우, 헤테로시클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리를 포함할 수 있는 모노시클릭 또는 비시클릭 고리 시스템일 수 있다. 헤테로시클릴 라디칼의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있다. 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로시클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화된다. 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 데카히드로퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소티오모르폴리닐, 1,2-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬이라는 용어는 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 고리 형태의 탄수화물을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 고리에 2 내지 12개의 탄소를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소 및 1 또는 2개의 N 원자를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소 및 3 또는 4개의 N 원자를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알

킬은 고리 내에 2 내지 12개의 탄소, 0 내지 2개의 N 원자, 0 내지 2개의 O 원자, 0 내지 2개의 P 원자, 및 0 내지 1개의 S 원자를 갖는다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 12개의 탄소, 1 내지 3개의 N 원자, 0 내지 1개의 O 원자, 및 0 내지 1개의 S 원자를 갖는다. 헤테로시클로알킬의 탄소 원자의 수를 언급할 때, 헤테로시클로알킬의 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬을 구성하는 원자(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)(헤테로원자 포함)의 총 수와 동일하지 않다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "헤테로시클로알킬렌"은 2가 헤테로시클로알킬 기를 지칭할 수 있다.

[0755] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 지칭한다. 헤테로아릴은 모노시클릭 또는 바시클릭이다. 모노시클릭 헤테로아릴의 예시적인 예로는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘이 포함된다. 모노시클릭 헤테로아릴의 예시적인 예로는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 및 푸라자닐이 포함된다. 비시클릭 헤테로아릴의 예시적인 예에는 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘이 포함된다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴은 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴 또는 푸릴이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-6개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개의 N 원자를 함유한다, 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴은 고리에 4-6개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자, 0-1개의 P 원자, 및 0-1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자, 및 0-1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴은 C_1-C_9 헤테로아릴이다. 일부 실시 양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 C_1-C_5 헤테로아릴이다. 일부 실시 양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시 양태에서, 비시클릭 헤테로아릴은 C_6-C_9 헤테로아릴이다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴 기는 부분적으로 환원되어 본원에 정의된 헤테로시클로알킬 기를 형성한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로아릴 기는 완전히 환원되어 본원에 정의된 헤테로시클로알킬 기를 형성한다.

[0756] 본원에 사용되는 바와 같이, "N/P 비"는 지질(또는 지질들) 내의 이온화 가능한(예를 들어, 생리학적 pH 범위에서) 질소 원자 대 예를 들어 지질 성분 및 RNA를 포함하는 나노입자 조성물 중 핵산 분자체(또는 핵산 분자체) 내의 포스페이트 기의 몰비이다. 이온화 가능한 질소 원자는 예를 들어 약 pH 1, 약 pH 2, 약 pH 3, 약 pH 4, 약 pH 5, 약 pH 6, 약 pH 7, 약 pH 7.5, 또는 약 pH8 이상에서 양성자화될 수 있는 질소 원자를 포함할 수 있다. 생리학적 pH 범위는 예를 들어 다양한 세포 구획(예를 들어, 장기, 조직, 및 세포) 및 체액(예를 들어, 혈액, CSF, 위액, 우유, 담즙, 타액, 눈물, 및 소변)의 pH 범위를 포함할 수 있다. 특정 구체적인 실시 양태에서, 생리학적 pH 범위는 포유동물에서 혈액의 pH 범위, 예를 들어 약 7.35 내지 약 7.45를 지칭한다. 유사하게, 하나 이상의 이온화 가능한 질소 원자를 갖는 포스페이트 전하 중화제의 경우, N/P 비는 포스페이트 전하 중화제 내의 이온화 가능한 질소 원자 대 핵산의 포스페이트 기의 몰 비를 지칭할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 이온화 가능한 질소 원자는 5 내지 14의 pH 범위 내에서 이온화 가능한 질소 원자를 지칭한다.

[0757] 본원에 기재된 gRNA 및 mRNA 원료 의약품을 캡슐화하는 LNP 제제는 2021년 3월 4일자로 출원된 공동 소유의 미국 특허 출원 일련 번호 17/192,709와 동일한 날짜에 국제 출원 번호 PCT/US21/20955로 출원된 병행 PCT 출원에 개시된 것과 같은 GalNac 지질 제제를 포함하도록 변형될 수 있음이 추가로 고려된다. 이러한 GalNac 지질 제제의 사용은 이형 및 동형 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 집단과 관련된 것과 같은 LDL-R 결핍 세포에서 LNP 흡수를 향상시킬 수 있는 것으로 이해된다.

[0758] 포스페이트 기를 포함하지 않는 페이로드의 경우, N/P 비는 페이로드의 총 음전하에 대한 지질의 이온화 가능한 질소 원자의 몰비를 나타낼 수 있다. 예를 들어, LNP 조성물의 N/P 비는 조성물에 존재하는 페이로드의 총 음전하에 대한 LNP 조성물의 총 이온화 가능한 질소 원자의 몰비를 나타낼 수 있다.

[0759] 본원에 사용되는 바와 같이, 아미노 지질은 pH 범위 4 내지 14에서 양성자화 가능한(또는 이온화 가능한) 적어도 하나의 1차, 2차 또는 3차 아민 모이어티를 함유할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 아민 모이어티/모이어티들은 아미노 지질의 친수성 헤드 기로서 기능을 한다. 핵산-지질 나노입자 제제에서 아미노 지질(또는 아미노 지

질들)의 아민 모이어티(들)의 대부분이 생리학적 pH에서 양성자화되는 경우, 나노입자는 양이온성 지질 나노입자(cLNP)로 지칭될 수 있다. 핵산-지질 나노입자 제제에서 아미노 지질(또는 아미노 지질들)의 아민 모이어티(들)의 대부분이 생리학적 pH에서 양성자화되지 않지만 산성 pH에서 양성자화될 수 있는 경우, 엔도솜 pH는 예를 들어 이온화 가능한 지질 나노 입자(iLNP)로 지칭될 수 있다. cLNP를 구성하는 아미노 지질은 일반적으로 양이온성 아미노 지질(cLipid)로 불릴 수 있다. iLNP를 구성하는 아미노 지질은 이온화 가능한 아미노 지질(iLipid)이라고 불릴 수 있다. 아미노 지질은 생리학적 pH에서 iLipid 또는 cLipid일 수 있다.

[0760] **키트**

[0761] 본 개시 내용의 한 측면은 병태를 치료 또는 예방하기 위한, 본원에 제공된 바와 같은 단일 가이드 RNA, 본원에 제공된 바와 같은 염기 에디터 시스템 및 복합체, 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 지질 나노입자를 포함하는 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 키트는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 하나 이상의 추가 치료 요법 또는 작용제를 추가로 포함할 수 있다.

[0762] 또한, 특정 실시 양태에서 본원에 기재된 하나 이상의 방법과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조 물품이 본원에 개시된다. 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용되는 별개의 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기에는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, 및 시험관이 포함된다. 한 실시 양태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.

[0763] 본원에 제공된 제조 물품에는 포장재가 포함된다. 약학적 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0764] 예를 들어, 용기(들)는 본 개시 내용의 조성물, 및 선택적으로 본원에 개시된 치료 요법 또는 작용제를 추가로 포함한다. 이러한 키트는 선택적으로 본원에 기재된 방법에서의 사용과 관련된 식별하는 설명 또는 라벨 또는 지침을 포함한다.

[0765] 키트에는 일반적으로 내용물 및/또는 사용 지침을 나열하는 라벨과 사용 지침이 포함된 패키지 삽입물이 포함된다. 일반적으로 일련의 지침도 포함된다.

[0766] 실시 양태에서, 라벨은 용기 위에 있거나 용기와 연관되어 있다. 한 실시 양태에서, 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 기타 문자가 용기 자체에 부착, 성형 또는 에칭될 때 라벨은 용기 상에 있으며, 라벨이 예를 들어 패키지 삽입물과 같이 용기를 보유하는 통 또는 캐리어 내에 존재할 때 용기와 연관된다. 한 실시 양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용되어야 함을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은 또한 본원에 기재된 방법에서와 같이 내용물의 사용에 대한 지침을 표시한다.

[0767] **실시예**

[0768] **도입**

[0769] 본 개시 내용은 구체적인 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명될 것이다. 이러한 실시예는 설명의 목적으로만 제공되며 본원에 제공된 청구 범위를 제한하지 않는다. 당업자는 본 개시 내용에 따른 대안적인 실시 양태를 산출하기 위해 변경 또는 수정될 수 있는 다양한 중요하지 않은 파라미터를 쉽게 인식할 것이다.

[0770] CRISPR-Cas9 뉴클레아제 및 CRISPR 염기 에디터를 포함한 유전자 편집 기술은 인간 환자의 질환 유발 유전자를 정확하고 영구적으로 변형시킬 가능성이 있다. 비인간 영장류(NHP)의 표적 기관에서 지속 가능한 편집을 입증하는 것은 임상 시험에서 환자에게 유전자 에디터를 생체 내 투여하기 전에 중요하고 필요한 단계이다. 본원은 지질 나노입자(LNP)를 사용하여 생체 내에서 전달된 CRISPR 염기 에디터가 살아있는 NHP에서 질환 관련 유전자를 효율적으로 변형시킬 수 있다는 첫 번째 증명을 제공한다. 이 결과는 전 세계적으로 주요 사망 원인인 콜레스테롤을 줄이고 관상 동맥 심장 질환을 치료하기 위한 일회성 접근 방식에 대한 개념 증명을 제공하는 것 외에도 CRISPR 염기 에디터가 간 및 잠재적으로 다른 기관에서 다양한 치료 표적 유전자에 생산적으로 적용될 수 있는 방법을 보여준다.

[0771] 생체 내 유전자 편집은 간과 같은 기관에서 환자 자신의 신체에서 DNA 변형을 만드는 새로운 치료법이다. 유전자 편집 방법에는 CRISPR-Cas9 및 -Cas12 뉴클레아제, CRISPR 시토신 염기 에디터, CRISPR 아데닌 염기 에디터, 및 CRISPR 프라임 에디터가 포함된다. 인간 *PCSK9* 및 *ANGPTL3* 유전자는 생체 내 유전자 편집을 위한 특히 매력적인 잠재적 표적(들)이다. 원칙적으로, *PCSK9*의 편집은 혈중 LDL-C 수준을 지속적으로 감소시켜 매일

또는 수 주에서 수 개월마다 복용해야 하고 환자의 순응도 부족이 문제가 될 수 있는 기존의 모든 요법(예를 들어, 스타틴, 에제티미브 또는 PCSK9 억제제)과 대조적으로 LDL-C 누적 노출을 극적으로 낮출 수 있다.

[0772] 간에서 *PCSK9* 또는 *ANGPTL3* 기능 상실 돌연변이를 도입할 수 있는 유전자 에디터의 생체 내 전달은 관상 동맥 심장 질환의 평생 치료를 제공하는 새로운 종류의 일회성 요법을 제공할 가능성이 있다. CRISPR 염기 에디터는 정확한 표적화된 변경을 도입하는 데 효율적으로 기능을 하고 CRISPR-Cas9 및 기타 유전자 편집 뉴클레아제와 대조적으로 이중 가닥 DNA 파손 도입의 어떠한 유해한 결과든 최소화하기 때문에 이러한 목적을 위해 매력적인 유전자 편집 양식이 된다.

[0773] CRISPR 아데닌 염기 에디터는 DNA에서 표적화된 A->G 편집을 유도할 수 있으며(반대 가닥의 T->C) 이를 사용하여 시작 코돈, 엑손-인트론 또는 인트론-엑손 경계에서 스플라이스 도너(센스 가닥의 표준 GT 서열) 또는 스플라이스 억셉터(표준 센스 가닥의 AG 서열)을 파괴하거나, 미스센스 돌연변이를 도입함으로써 유전자를 불활성화할 수 있다. 아데닌 8.8-m(이하 ABE8.8로 지칭함)은 가이드 RNA(gRNA)와 함께 코어 스트렙토코커스 피오게네스 닉카아제 Cas9(nSpCas9) 단백질을 사용하여 3' 말단에 NGG 프로토스페이서 인접 모티프(PAM) 서열 측면에 있는 이중 가닥 프로토스페이서 서열을 인게이징한다. 프로토스페이서 서열은 "표적" DNA 가닥의 상보적 서열과 gRNA의 처음 20개 염기의 혼성화를 통해 지정되며, 다른("비표적") 가닥의 일부는 R 루프라고 불리는 노출된 단일 가닥 형태 구조로 남는다. ABE 염기 에디터는 진화된 데옥시아데노신 데아미나아제 도메인(nSpCas9에 융합됨)을 사용하여 R-루프의 단일 가닥 DNA 부분에 포함된 아데노신 뉴클레오시드를 이노신으로 화학적으로 변형하고 R 루프의 DNA:RNA 이종이중체 내의 표적 DNA 가닥에 닉을 형성한다. 이 닉은 DNA 복구 기구가 새로 탈아미노화된 가닥을 주형으로 사용하도록 편향시켜 표적화 부위에서 매우 효율적인 전이 돌연변이를 가능하게 한다. ABE8.8의 활성 창은 일반적으로 gRNA에 의해 지정된 프로토스페이서 DNA 서열의 위치 3에서 9, NGG PAM(위치 21에서 23)의 5'에서 12에서 18개의 염기쌍의 범위이며, 피크 편집은 프로토스페이서의 위치 6에서 관찰된다. ABE8.8의 작용 기전은 이중 가닥 DNA 파손을 포함하지 않지만, 삽입-결실 돌연변이유발은 낮은 빈도로 발생할 수 있다.

[0774] 유전자 불활성화 또는 다른 유형의 유전자 변경을 위한 CRISPR-Cas9 게놈 편집과 비교하여 염기 편집의 이점이 주목된다. 표준 CRISPR-Cas9 편집은 이중 가닥 파손(대규모 결실, 벡터 DNA 서열 통합, 염색체 재배열, p53 활성 유도 등)에서 발생하는 원치 않는 온 타겟 효과 및 오프 타겟 효과의 위험이 더 높다. 절두된 단백질 생성물의 말단에 다양한 변칙 아미노산 문자열을 추가하는 프레임 이동 돌연변이, 또는 기능을 녹아웃시키지 않고 단백질에서 아미노산을 첨가 또는 제거하는 프레임 내 돌연변이를 초래할 수 있기 때문에 의도된 온 타겟 효과(작은 삽입-결실 돌연변이)조차도 예측 불가능한 요소를 갖는다. 대조적으로, 염기 편집은 게놈에서 정확하고 정형화된 변화를 효율적으로 만들어 유전자 기능의 재현 가능한 변경을 허용하는 수단을 제공한다. 염기 편집은 이중 가닥 파손을 필요로 하지 않고 대신 데아미나아제 도메인을 통한 DNA 염기의 효소적 변형을 통해 작용함으로써 의도하지 않은 온 타겟 효과를 완화한다.

[0775] 본 발명의 바람직한 실시 양태가 본원에 제시되고 설명되었지만, 그러한 실시 양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명이 명세서 내에 제공된 특정 예에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명이 전술한 명세서를 참조하여 설명되었지만, 본원의 실시 양태의 설명 및 예시는 제한적인 의미로 해석되어서는 안 된다. 수많은 변형, 변경 및 대체가 이제 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 또한, 본 발명의 모든 측면은 다양한 조건 및 변수에 의존하는 본원 제시된 특정 도시, 구성 또는 상대적 비율로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본원에 기재된 본 발명의 실시 양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명은 그러한 대안, 변형, 변화 또는 균등물도 포함하는 것으로 고려된다.

[0776] **프로토스페이서 선택 및 편집**

[0777] *실시예 1. PCSK9 및 ANGPTL3을 표적화하기 위한 gRNA 설계*

[0778] **표 1** 및 **표 24**에 제시된 모든 프로토스페이서는 두 가지 기준에 따라 선택하였다. 첫째, 그들은 유전자의 인간, 시노몰구스 원숭이, 및/또는 마우스 오솔로그의 서열과 일치(또는 매우 밀접하게 일치)하였다. 둘째, MIT 특이성 점수(http://crispor.tefor.net/에 의해 계산됨, 최소 점수 50)에 의해 판단되는 바와 같이 그들은 유리한 예측 오프 타겟 프로파일을 가지고 있었다.

[0779] 목적이 치료 목적을 위해 생체 내에서 유전자를 파괴하는 것인 경우, 시토신 염기 에디터는 글루타민 (CAG->TAG, CAA->TAA), 아르기닌(CGA->TGA), 및 트립토판(TGG->TAG/TAA/TGA, 안티센스 가닥의 시토신 편집으로)에 대한 특정 코돈을 변경함으로써 정지 코돈을 유전자의 코딩 서열에 직접 도입할 수 있다(넌센스 돌연변이)는 이

점이 있다. 대조적으로, 아데닌 염기 에디터는 넌센스 돌연변이를 초래하는 A->G 변화가 없기 때문에 정지 코돈을 직접 도입할 수 없다. 그럼에도 불구하고, 특히 gRNA 비의존적 오프 타겟 DNA 염기 편집과 관련하여 아데닌 염기 에디터의 더 유리한 오프 타겟 프로파일은 치료 목적으로 시토신 염기 에디터보다 아데닌 염기 에디터의 사용을 권장한다. 유사한 접근법을 따라 표 1 및 24에 나열된 마우스/설치류 특이적 프로토스페이서를 식별하고 선택하였다.

[0780] 유전자 기능을 파괴하기 위해 아데닌 염기 에디터를 사용할 수 있는 한 가지 전략은 ATG->GTG 또는 ATG->ACG와 같은 개시 코돈을 편집하는 것이다. 따라서, 단백질로의 결과 번역은 표준 ATG 부위에서 개시되지 않을 것이다. 유전자 기능을 파괴하기 위해 아데닌 염기 에디터를 사용할 수 있는 두 번째 전략은 인트론의 5' 말단에 있는 스플라이스 도너 또는 인트론의 3' 말단에 있는 스플라이스 억셉터에 상관없이 스플라이스 부위를 편집하는 것이다. 스플라이스 부위 파괴는 전령 RNA(mRNA)에서 인트론 서열의 포함(단백질 활성을 파괴하는 조기 정지 코돈 또는 아미노산의 삽입/결실을 초래하는 넌센스, 프레임 이동, 또는 프레임 내 삽입-결실 돌연변이를 잠재적으로 도입), 또는 넌센스, 프레임 이동 또는 프레임 내 삽입-결실 돌연변이를 또한 도입할 수 있는 엑손 서열의 배제를 초래할 수 있다. 표준 스플라이스 도너는 센스 가닥의 DNA 서열 GT를 포함하는 반면, 표준 스플라이스 억셉터는 DNA 서열 AG를 포함한다. 서열의 변경은 정상적인 스플라이싱을 방해한다. 스플라이스 도너는 안티센스 가닥의 두 번째 위치에 있는 상보적 염기의 아데닌 염기 편집(GT->GC)에 의해 파괴될 수 있고, 스플라이스 억셉터는 센스 가닥의 첫 번째 위치의 아데닌 염기 편집(AG->GG)에 의해 파괴될 수 있다. 유전자 기능을 파괴하기 위해 아데닌 염기 에디터를 사용할 수 있는 세 번째 전략은 미스센스 돌연변이(들)를 유전자의 코딩 영역에 도입하여 덜 기능적이거나 비기능적인 단백질을 생성하는 것이다.

[0781] 편집 창(DNA의 20-nt 프로토스페이서 영역에서 대략 위치 3 내지 9) 내에서 A->G 편집을 통해 도너 또는 억셉터가 식별되는지 여부와 관계없이, ABE8.8(및 ABE7.10과 같은 스트렙토코커스 피오게네스 Cas9를 포함하는 다른 ABE 변이체, 또는 NGG PAM을 사용할 수 있는 또 다른 Cas 단백질)이 스플라이스 부위를 파괴하도록 허용하는 모든 gRNA 스페이서 서열을 식별하였다. 각각의 프로토스페이서 서열과 일치하고 그렇지 않으면 표준 100-nt 스트렙토코커스 피오게네스 CRISPR gRNA 서열에 일치하는 가이드 RNA를 합성하였으며, 각 gRNA 분자는 적당한 정도의 화학적 변형을 가졌다(예를 들어, **표 1**).

[0782] [표 1]

Cas9 뉴클레아제 및 ABE 에디터를 위한 가이드 RNA(SgRNA/gRNA)

[0783]

유전자 표적	gRNA ID	프로토스페이서 (5'-3')	서열 번호	서열(5'-3')	서열 번호	에디터 관련 데이터
hcPCSK9	GA001	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	GsGsUsGCUAGCCUUGCGUUCCGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA002	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA003	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGGUUUUsAGAgcuagaaauagcAAGUUsAAAAUsAAGGCUsAGUCCGUUsAUCsAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	254	SpCas9

hcPCSK9	GA004	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuuuuu	255	SpCas9
hcPCSK9	GA005	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	GsGsUsGCUAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuuuuu	255	SpCas9
hcPCSK9	GA006	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	GsGsUsGCUAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA007	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA007/GA252	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA008	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	256	SpCas9
hcPCSK9	GA009	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	253	SpCas9
mcPCSK9	GA052	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	55	SpCas9
mcPCK9	GA053	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	55	SpCas9
mcPCSK9	GA054	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	55	SpCas9
mcPCSK9	GA055	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	55	SpCas9
hcPCSK9	GA066/GA095	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	9	ABE/SpCas9

[0784]

cANGPTL3	GA067/GA101	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu	257	ABE/SpCas9
hcPCSK9	GA072	GGTGGCTCACCAGCTCCAGC	82	gsgsusGGCUCACCAGCUCCAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	258	ABE
hcPCSK9	GA073	GCTTACCTGTCTGTGGAAGC	67	gscsusUACCUGUCUGUGGAAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	259	ABE
hcPCSK9	GA074	TGCTTACCTGTCTGTGGAAG	68	usgscsUUACCUGUCUGUGGAAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	260	ABE
hPCSK9	GA075	TTGGAAAGACGGAGGCAGCC	83	ususgsGAAAGACGGAGGCAGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	261	ABE
hPCSK9	GA076	GAAAGACGGAGGCAGCCTGG	84	gsasasAGACGGAGGCAGCCUGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	262	ABE
hcPCSK9	GA077	TCCCAGGCCTGGAGTTTATT	85	uscscsCAGGCCUGGAGUUUAUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	263	ABE
hPCSK9	GA078	AGCACCTACCTCGGGAGCTG	86	asgscsACCUACCUCGGGAGCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	264	ABE
hcPCSK9	GA079	CTTTCCAGGTCATCACAGTT	87	csususUCCAGGUCAUCACAGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	265	ABE
hcPCSK9	GA080	CCTTTCCAGGTCATCACAGT	88	cscsusUUCCAGGUCAUCACAGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	266	ABE
hcPCSK9	GA081	TTTCCAGGTCATCACAGTTG	89	usususCCAGGUCAUCACAGUUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG	267	ABE

[0785]

				UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu		
hPCSK9	GA082	CTTACCTG CCCCATGG GTGC	90	csususACCUGCCCCAUGGGUGCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	268	ABE
hPCSK9	GA083	TAAGGCCC AAGGGGG CAAGC	91	usasasGGCCCAAGGGGGCAAGCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	269	ABE
hPCSK9	GA084	CCTCTTCA CCTGCTCC TGAG	92	cscsusCUUCACCUGCUCCUGAGG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	270	ABE
hPCSK9	GA085	GCCTCTTC ACCTGCTC CTGA	93	gscscsUCUUCACCUGCUCCUGAG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	271	ABE
hPCSK9	GA086	TTCACCTG CTCCTGAG GGGC	94	ususcsACCUGCUCCUGAGGGGCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	272	ABE
hcPCSK9	GA087	TCACCTGC TCCTGAGG GGCC	95	uscsasCCUGCUCCUGAGGGGCCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	273	ABE
hcPCSK9	GA088	CCCAGGCT GCAGCTCC CACT	96	cscscsAGGCUGCAGCUCCCACUG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	274	ABE
hPCSK9	GA089	CCCCAGGC TGCAGCTC CCAC	97	cscscsCAGGCUGCAGCUCCCACG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	275	ABE
hPCSK9	GA090	GCAGGTG ACCGTGGC CTGCG	98	gscsasGGUGACCGUGGCCUGCGG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	276	ABE
hANGPTL3	GA091	AAGATACC TGAATAAC CCTC	15	asasgsAUACCUGAAUAACCCUCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	59	ABE

[0786]

hcANGPTL3	GA092	CTCCTTTAGGAGGCTGGTGG	99	csuscsCUUUAGGAGGCUGGUGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	277	ABE
hANGPTL3	GA093	TTTTCAGGAGAATTTTGGTT	100	usususUCAGGAGAAUUUUGGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	278	ABE
hANGPTL3	GA094/GA153	CTTTTCAGGAGAATTTTGGT	101	csususUUCAGGAGAAUUUUGGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	279	ABE
hcPCSK9	GA095 / GA066	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	9	ABE
hcPCSK9	GA096	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	9	ABE
hcPCSK9	GA097	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	9	ABE
hANGPTL3	GA098	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasgsAUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	59	ABE
hANGPTL3	GA099	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	59	ABE
hANGPTL3	GA100	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	59	ABE
cANGPTL3	GA101/GA067	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	257	ABE
cANGPTL3	GA102	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	257	ABE
cANGPTL3	GA103	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	257	ABE

[0787]

hANGPTL3	GA104	TAATTTGGCCCTTCGTCTTA	102	usasasUUUGGCCCUUCGUCUUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	280	ABE
hANGPTL3	GA105	AGACTTTGTCCATAAGACGA	103	asgsasCUUUGUCCAUAAGACGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	281	ABE
hANGPTL3	GA106	GACTTTGTCCATAAGACGAA	104	gsascsUUUGUCCAUAAGACGAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	282	ABE
hcANGPTL3	GA107	AGCCAATGGCCTCCTTCAGT	105	asgscsCAAUGGCCUCCUUCAGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	283	SpCas9
hcANGPTL3	GA108	TCCCAACTGAAGGAGGCCAT	106	uscscsCAACUGAAGGAGGCCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	284	SpCas9
hcANGPTL3	GA109	GGCCTCCTTCAGTTGGGACA	107	gsgscsCUCCUUCAGUUGGGACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	285	SpCas9
hcANGPTL3	GA110	GACCATGTCCCAACTGAAGG	108	gsascsCAUGUCCCAACUGAAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	286	SpCas9
hcANGPTL3	GA111	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	287	SpCas9
hANGPTL3	GA112	ATTGTCTTGATCAATTCTGG	110	asususGUCUUGAUCAAUUCUGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	288	ABE/SpCas9
hcANGPTL3	GA113	ATTCTGGAGGAAATAACTAG	111	asususCUGGAGGAAAUAACUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	289	ABE/SpCas9
hANGPTL3	GA114	TCTGGGTGTTCTGGAGTTTC	112	uscsusGGGUGUUCUGGAGUUUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG	290	SpCas9

[0788]

				UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu		
hcAN GPTL3	GA115	AACATAGC AAATCTTG ATTT	113	asascsAUAGCAAAUCUUGAUUU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	291	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA116	GTAGAATT TTTTCTTC TAGG	114	gsusasGAAUUUUUUCUUCUAGG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	292	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA117	ACTACAAG TCAAAAAT GAAG	115	ascsusACAAGUCAAAAAUGAAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	293	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA118	TATATTGG TCTTCCAC GGTC	116	usasusAUUGGUCUUCCACGGUCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	294	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA119	CAAAGAC CTTCTCCA GACCG	117	csasasAGACCUUCUCCAGACCGG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	295	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA120	GGTCTTCC ACGGTCTG GAGA	118	gsgsusCUUCCACGGUCUGGAGA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	296	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA121	TTGTTTAT ATTGGTCT TCCA	119	ususgsUUUAUAUUGGUCUUCCA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	297	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA122	CTTTTATT TGACTATG CTGT	120	csususUUAUUUGACUAUGCUGU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	298	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA123	AAAGTCTG GATATAGA GAGT	121	asasasGUCUGGAUAUAGAGAGU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	299	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA124	GTTGGTTT AATTGTTT ATAT	122	gsususGGUUUAAUUGUUUAUAU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	300	ABE/ SpCas 9

[0789]

hcAN GPTL3	GA125	TGATGGTA AGACACTT TGGT	123	usgsasUGGUAAGACACUUUGGU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	301	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA126	GGAGTAGT TCTTGGTG CTCT	124	gsgsasGUAGUUCUUGGUGCUCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	302	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA127	AACATGAT GGTAAGA CACTT	125	asascsAUGAUGGUAAGACACUU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	303	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA128	TGAAGAA AGGGAGT AGTTCT	126	usgsasAGAAAGGGAGUAGUUCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	304	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA129	AGTTCTTG GTGCTCTT GGCT	127	asgsusUCUUGGUGCUCUUGGCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	305	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA130	ATGATGGT AAGACACT TTGG	128	asusgsAUGGUAAGACACUUUGG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	306	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA131	GAAGATA GAGAAATT TCTGT	129	gsasasGAUAGAGAAAUUUCUGU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	307	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA132	GGAAGAT AGAGAAA TTTCTG	130	gsgsasAGAUAGAGAAAUUUCUG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	308	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA133	TATTTCAT TCAACTGA AGAA	131	usasusUUCAUUCAACUGAAGAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	309	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA134	ATTTCATT CAACTGAA GAAA	132	asususUCAUUCAACUGAAGAAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	310	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA135	GTCTACTG TGATGTTA TATC	133	gsuscsUACUGUGAUGUUAUAUC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG	311	ABE/ SpCas 9

[0790]

				UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu		
hANG PTL3	GA136	TAAATGGT GGTACATT CAGC	134	usasasAUGGUGGUACAUUCAGC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	312	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA137	TATCAGGT AAAACCTG TCTA	135	usasusCAGGUAAAACCUGUCUA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	313	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA138	TGTACCAC CATTTATA ACAG	136	usgsusACCACCAUUUAUAACAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	314	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA139	TTCACCTC TGTTATAA ATGG	137	ususcsACCUCUGUUAUAAAUGG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	315	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA140	AACAGAG GTGAACAT ACAAG	138	asascsAGAGGUGAACAUACAAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	316	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA141	TTGAGAGT TGCTGGGT CTGA	139	ususgsAGAGUUGCUGGGUCUGA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	317	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA142	TGAAAAA CTTGAGAG TTGCT	140	usgsasAAAACUUGAGAGUUGCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	318	SpCas 9
hcAN GPTL3	GA143	TTAATTCA ACATCGAA TAGA	141	ususasAUUCAACAUCGAAUAGA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	319	ABE/ SpCas 9
hANG PTL3	GA144	TTTGGGAG GCTTGATG GTAA	142	usususGGGAGGCUUGAUGGUAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	320	ABE/ SpCas 9
hcAN GPTL3	GA145	CATTATAT TCAGGTAG TCCA	143	csasusUAUAUUCAGGUAGUCCA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	321	ABE/ SpCas 9

[0791]

hANGPTL3	GA146	TTGGGAGGCTTGATGGTAAG	144	ususgsGGAGGCUUGAUGGUAAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	322	ABE/SpCas9
hANGPTL3	GA147	TTTTGGGAGGCTTGATGGTA	145	usususUGGGAGGCUUGAUGGUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	323	ABE/SpCas9
hcANGPTL3	GA148	ACAAAACTTCAATGAAACGT	146	ascsasAAACUUCAAUGAAACGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	324	ABE/SpCas9
hANGPTL3	GA149	TATGGTTTTGGGAGGCTTGA	147	usasusGGUUUUGGGAGGCUUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	325	ABE/SpCas9
hANGPTL3	GA150	ACTACAAATATGGTTTTGGG	148	ascsusACAAAUAUGGUUUUGGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	326	ABE/SpCas9
hcANGPTL3	GA151	GAGAACTACAAATATGGTTT	149	gsasgsAACUACAAAUAUGGUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	327	ABE/SpCas9
hANGPTL3	GA152	AGGACACTTCAACTGTCCAG	150	asgsgsACACUUCAACUGUCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	328	ABE/SpCas9
hANGPTL3	GA094/GA153	CTTTTCAGGAGAATTTTGGT	101	csususUUCAGGAGAAUUUUGGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	279	ABE/SpCas9
hcPCSK9	GA156	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA157	GCCGTCCTCCTCGGAACGCA	151	gscscsGUCCUCCUCGGAACGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	329	SpCas9
hcPCSK9	GA158	GCTAGCCTTGCGTTCCGAGG	152	gscsusAGCCUUGCGUUCCGAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	330	SpCas9

[0792]

				UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu		
hcPCSK9	GA159	GCGTTCCGAGGAGGACGGCC	153	gscsgsUUCCGAGGAGGACGGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	331	SpCas9
hcPCSK9	GA160	GCCTTGCGTTCCGAGGAGGA	154	gscscsUUGCGUUCCGAGGAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	332	SpCas9
hcPCSK9	GA161	GGACGAGGACGGCGACTACG	155	gsgsasCGAGGACGGCGACUACGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	333	SpCas9
hcPCSK9	GA162	GGACGGCGACTACGAGGAGC	156	gsgsasCGGCGACUACGAGGAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	334	SpCas9
hcPCSK9	GA163	CGTCCTCGTCCTCCTGCGCA	157	csgsusCCUCGUCCUCCUGCGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	335	SpCas9
hcPCSK9	GA164	GTCCTCGTCCTCCTGCGCAC	158	gsuscsCUCGUCCUCCUGCGCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	336	SpCas9
hcPCSK9	GA165	CCGTCAGCTCCAGGCGGTCC	159	cscsgsUCAGCUCCAGGCGGUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	337	SpCas9
hcPCSK9	GA166	CGCCCGTGCGCAGGAGGACG	160	csgscsCCGUGCGCAGGAGGACGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	338	SpCas9
hcPCSK9	GA167	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	339	SpCas9
hcPCSK9	GA168	CTTGGCGCAGCGGTGGAAGG	162	csususGGCGCAGCGGUGGAAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	340	SpCas9

[0793]

hcPCSK9	GA169	CGTGCGCAGGAGGACGAGGA	163	csgsusGCGCAGGAGGACGAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	341	SpCas9
hcPCSK9	GA170	CCAGGACCGCCTGGAGCTGA	164	cscsasGGACCGCCUGGAGCUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	342	SpCas9
hcPCSK9	GA171	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	165	uscsusUGGUGAGGUAUCCCCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	343	SpCas9
hcPCSK9	GA172	CAGTGCGCTCTGACTGCGAG	166	csasgsUGCGCUCUGACUGCGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	344	SpCas9
hcPCSK9	GA173	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	167	csususGGUGAGGUAUCCCCGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	345	SpCas9
hcPCSK9	GA174	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	168	gsgsasUCUUGGUGAGGUAUCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	346	SpCas9
hcPCSK9	GA175	GAAGATGAGTGGCGACCTGC	169	gsasasGAUGAGUGGCGACCUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	347	SpCas9
hcPCSK9	GA176	AGCACCACCACGTAGGTGCC	170	asgscsACCACCACGUAGGUGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	348	SpCas9
hcPCSK9	GA177	GGTCGCCACTCATCTTCACC	171	gsgsusCGCCACUCAUCUUCACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	349	SpCas9
hcPCSK9	GA178	CTCCTTCAGCACCACCACGT	172	csuscsCUUCAGCACCACCACGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	350	SpCas9
hcPCSK9	GA179	GAGTGGCGACCTGCTGGAGC	173	gsasgsUGGCGACCUGCUGGAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	351	SpCas9

[0794]

				UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu		
hcPCSK9	GA180	GCGCACTGCCCGCCGCCTGC	174	gscsgsCACUGCCCGCCGCCUGCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	352	SpCas9
hcPCSK9	GA181	GGCTTCCTGGTGAAGATGAG	175	gsgscsUUCCUGGUGAAGAUGAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	353	SpCas9
hcPCSK9	GA182	CACCTACGTGGTGGTGCTGA	176	csascsCUACGUGGUGGUGCUGAG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	354	SpCas9
hcPCSK9	GA183	CTACGTGGTGGTGCTGAAGG	177	csusasCGUGGUGGUGCUGAAGG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	355	SpCas9
hcPCSK9	GA184	ATGGAAGACATGCAGGATCT	178	asusgsGAAGACAUGCAGGAUCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	356	SpCas9
hcPCSK9	GA185	AGACATGCAGGATCTTGGTG	179	asgsasCAUGCAGGAUCUUGGUG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	357	SpCas9
hcPCSK9	GA186	CTCATCTTCACCAGGAAGCC	180	csuscsAUCUUCACCAGGAAGCCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	358	SpCas9
hcPCSK9	GA187	CTCCTCGATGTAGTCGACAT	181	csuscsCUCGAUGUAGUCGACAUG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	359	SpCas9
hcPCSK9	GA188	TATTCATCCGCCCGGTACCG	182	usasusUCAUCCGCCCGGUACCGG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	360	SpCas9
hcPCSK9	GA189	TCCTCGATGTAGTCGACATG	183	uscscsUCGAUGUAGUCGACAUG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	361	SpCas9

[0795]

hcPCSK9	GA190	CCTCCTCGATGTAGTCGACA	184	cscsusCCUCGAUGUAGUCGACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	362	SpCas9
hcPCSK9	GA191	GCCCCATGTCGACTACATCG	185	gscscsCCAUGUCGACUACAUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	363	SpCas9
hcPCSK9	GA192	CCATGTCGACTACATCGAGG	186	cscsasUGUCGACUACAUCGAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	364	SpCas9
hcPCSK9	GA193	GGGGCTGGTATTCATCCGCC	187	gsgsgsGCUGGUAUUCAUCCGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	365	SpCas9
hcPCSK9	GA194	GTCGACATGGGGCAACTTCA	188	gsuscsGACAUGGGGCAACUUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	366	SpCas9
hcPCSK9	GA195	ACCACCGGGAAATCGAGGGC	189	ascscsACCGGGAAAUCGAGGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	367	SpCas9
hcPCSK9	GA196	GAGTGACCACCGGGAAATCG	190	gsasgsUGACCACCGGGAAAUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	368	SpCas9
hcPCSK9	GA197	AGTGACCACCGGGAAATCGA	191	asgsusGACCACCGGGAAAUCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	369	SpCas9
hcPCSK9	GA198	CCACCGGGAAATCGAGGGCA	192	cscsasCCGGGAAAUCGAGGGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	370	SpCas9
hcPCSK9	GA199	GAAGCGGGTCCCGTCCTCCT	193	gsasasGCGGGUCCCGUCCUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	371	SpCas9
hcPCSK9	GA200	CTAGGAGATACACCTCCACC	194	csusasGGAGAUACACCUCCACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	372	SpCas9

[0796]

				UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu		
hcPCSK9	GA201	CAGCATACAGAGTGACCACC	195	csasgsCAUACAGAGUGACCACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	373	SpCas9
hcPCSK9	GA202	AAGCGGGTCCCGTCCTCCTC	196	asasgsCGGGUCCCGUCCUCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	374	SpCas9
hcPCSK9	GA203	TGACCCTGCCCTCGATTTCC	197	usgsasCCCUGCCCUCGAUUUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	375	SpCas9
hcPCSK9	GA204	CACTCTGTATGCTGGTGTCT	198	csascsUCUGUAUGCUGGUGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	376	SpCas9
hcPCSK9	GA205	CCCTGCCCTCGATTTCCCGG	199	cscscsUGCCCUCGAUUUCCCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	377	SpCas9
hcPCSK9	GA206	CCGGTGGTCACTCTGTATGC	200	cscsgsGUGGUCACUCUGUAUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	378	SpCas9
hcPCSK9	GA207	GGAAATCGAGGGCAGGGTCA	201	gsgsasAAUCGAGGGCAGGGUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	379	SpCas9
hcPCSK9	GA208	CCAGCATACAGAGTGACCAC	202	cscsasGCAUACAGAGUGACCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	380	SpCas9
hcPCSK9	GA209	CTTGGCAGTTGAGCACGCGC	203	csususGGCAGUUGAGCACGCGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	381	SpCas9
hcPCSK9	GA210	CTGCGCGTGCTCAACTGCCA	204	csusgsCGCGUGCUCAACUGCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	382	SpCas9

[0797]

hcPCSK9	GA211	TGCGCGTGCTCAACTGCCAA	205	usgscsGCGUGCUCAACUGCCAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	383	SpCas9
hcPCSK9	GA212	CGGGATGCCGGCGTGGCCAA	206	csgsgsGAUGCCGGCGUGGCCAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	384	SpCas9
hcPCSK9	GA213	CGTGCTCAACTGCCAAGGGA	207	csgsusGCUCAACUGCCAAGGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	385	SpCas9
hcPCSK9	GA214	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	208	cscsusUGGCCACGCCGGCAUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	386	SpCas9
hcPCSK9	GA215	CAGCGGCCGGGATGCCGGCG	209	csasgsCGGCCGGGAUGCCGGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	387	SpCas9
hcPCSK9	GA216	CCGGGATGCCGGCGTGGCCA	210	cscsgsGGAUGCCGGCGUGGCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	388	SpCas9
hcPCSK9	GA217	GTGGTCAGCGGCCGGGATGC	211	gsusgsGUCAGCGGCCGGGAUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	389	SpCas9
hcPCSK9	GA218	CGCTGACCACCCCTGCCAGG	212	csgscsUGACCACCCCUGCCAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	390	SpCas9
hcPCSK9	GA219	GGCAGGGGTGGTCAGCGGCC	213	gsgscsAGGGGUGGUCAGCGGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	391	SpCas9
hcPCSK9	GA220	GTGCTCAACTGCCAAGGGAA	214	gsusgsCUCAACUGCCAAGGGAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	392	SpCas9
hPCSK9	GA221	TCATGGCACCCACCTGGCAG	215	uscsasUGGCACCCACCUGGCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	393	SpCas9

[0798]

				UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu		
hcPCSK9	GA222	TGGCAGGGGTGGTCAGCGGC	216	usgsgsCAGGGGUGGUCAGCGGC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUsususu	394	SpCas9
hcPCSK9	GA223	GCTGACCACCCCTGCCAGGT	217	gscsusGACCACCCCUGCCAGGUG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	395	SpCas9
hcPCSK9	GA224	GGCCGCTGACCACCCCTGCC	218	gsgscsCGCUGACCACCCCUGCCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	396	SpCas9
hcPCSK9	GA225	GGCATCGTCCCGGAAGTTGC	219	gsgscsAUCGUCCCGGAAGUUGCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	397	SpCas9
hcPCSK9	GA226	GGCTTTTCCGAATAAACTCC	220	gsgscsUUUUCCGAAUAAACUCCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	398	SpCas9
hcPCSK9	GA227	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG	221	gsuscsCCGGAAGUUGCCGGCAGG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	399	SpCas9
hcPCSK9	GA228	CGGCTGTACCCACCCGCCAG	222	csgsgsCUGUACCCACCCGCCAGG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	400	SpCas9
hcPCSK9	GA229	GTCGTGCTGGTCACCGCTGC	223	gsuscsGUGCUGGUCACCGCUGCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	401	SpCas9
hcPCSK9	GA230	AGTAGAGGCAGGCATCGTCC	224	asgsusAGAGGCAGGCAUCGUCCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	402	SpCas9
hcPCSK9	GA231	TCCGAATAAACTCCAGGCCT	225	uscscsGAAUAAACUCCAGGCCUG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUsususu	403	SpCas9

[0799]

hcPCSK9	GA232	GTTTATTCGGAAAAGCCAGC	226	gsususUAUUCGGAAAAGCCAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	404	SpCas9
hPCSK9	GA233	GCGGCTGTACCCACCCGCCA	227	gscsgsGCUGUACCCACCCGCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	405	SpCas9
hcPCSK9	GA235	CACCGCTGCCGGCAACTTCC	228	csascsCGCUGCCGGCAACUUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	406	SpCas9
hcPCSK9	GA236	AGCCCTCGCCAGGCGCTGGC	229	asgscsCCUCGCCAGGCGCUGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	407	SpCas9
hcPCSK9	GA237	CAACGCCGCCTGCCAGCGCC	230	csasasCGCCGCCUGCCAGCGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	408	SpCas9
hcPCSK9	GA238	GCACGACCCCAGCCCTCGCC	231	gscsasCGACCCCAGCCCUCGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	409	SpCas9
hcPCSK9	GA239	CCGCCTGCCAGCGCCTGGCG	232	cscsgsCCUGCCAGCGCCUGGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	410	SpCas9
hcPCSK9	GA240	TGCCAGCGCCTGGCGAGGGC	233	usgscsCAGCGCCUGGCGAGGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	411	SpCas9
hcPCSK9	GA241	TGCTGCTGCCCCTGGCGGGT	234	usgscsUGCUGCCCCUGGCGGGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	412	SpCas9
hcPCSK9	GA242	TCACCGCTGCCGGCAACTTC	235	uscsasCCGCUGCCGGCAACUUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	413	SpCas9
hcPCSK9	GA243	GGCGAGGGCTGGGGTCGTGC	236	gsgscsGAGGGCUGGGGUCGUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG	414	SpCas9

[0800]

				UUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu		
hcPCSK9	GA244	TTCCGAATAAACTCCAGGCC	237	ususcsCGAAUAAACUCCAGGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	415	SpCas9
hcPCSK9	GA245	GTGCTGCTGCCCCTGGCGGG	238	gsusgsCUGCUGCCCCUGGCGGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	416	SpCas9
hcPCSK9	GA246	GCCAGCGCCTGGCGAGGGCT	239	gscscsAGCGCCUGGCGAGGGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	417	SpCas9
hcPCSK9	GA247	CCTCGCCAGGCGCTGGCAGG	240	cscsusCGCCAGGCGCUGGCAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	418	SpCas9
hcPCSK9	GA248	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusG(cPACE)UAGCCUUGCGUUCCGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	419	SpCas9
hcPCSK9	GA249	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCC(uPACE)UGCGUUCCGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	420	SpCas9
hcPCSK9	GA250	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGcUAGCCUUGCGUUCCGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA251	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCuUGCGUUCCGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	253	SpCas9
hcPCSK9	GA253	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusG(cPACE)UAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	419	SpCas9
hcPCSK9	GA254	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCC(uPACE)UGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	420	SpCas9

[0801]

mPCSK9	GA255	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	421	ABE
mPCSK9	GA256	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	421	ABE
mPCSK9	GA257	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	421	ABE
mANGPTL3	GA258	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	422	ABE
mANGPTL3	GA259	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	422	ABE
mANGPTL3	GA260	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	422	ABE
hcANGPTL3	GA276	ACGTGGGAGAACTACAAATA	242	ascsgsUGGGAGAACUACAAAUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	423	ABE
hcANGPTL3	GA277	CGATGTTGAATTAATGTCCA	243	csgsasUGUUGAAUUAAUGUCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	424	ABE
hcANGPTL3	GA278	CACAAAACTTCAATGAAACG	244	csascsAAAACUUCAAUGAAACGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	425	ABE
hcANGPTL3	GA279	TACGAATTGAGTTGGAAGAC	245	usascsGAAUUGAGUUGGAAGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	426	ABE
hcANGPTL3	GA284	CTATGGAGTATATCTTCTCT	246	csusasUGGAGUAUAUCUUCUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	427	ABE
hcPCSK9	GA343	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	9	ABE

[0802]

cANGPTL3	GA344	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	257	ABE
hcPCSK9	GA346	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	9	ABE
cANGPTL3	GA347	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	257	ABE
mANGPTL3	GA349	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	422	ABE
mANGPTL3	GA353	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	422	ABE
hcPCSK9	GA375	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAacAAcgggaaaccgugGcaccgagucggugcusususu	428	ABE
hcPCSK9	GA376	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsdGCdACdCUdUGdGCdGCdAGdCGdGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	429	ABE
hcPCSK9	GA377	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGdCAdCCdUUdGGdCGdCAdGCdGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	430	ABE
hcPCSK9	GA380	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGdCACCUUGGCGdCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	431	ABE
hcPCSK9	GA381	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCdACCUUGGCGCdAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	432	ABE
hcPCSK9	GA382	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUdUGGdCGCAGdCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	433	ABE
hcPCSK9	GA383	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUdGGCdGCAGCdGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	434	ABE

[0803]

hcPCSK9	GA384	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsdGdCdACCdUdUGGdCGCAdGCGdGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	435	ABE
hcPCSK9	GA385	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu	11	ABE
hcPCSK9	GA386	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUu	11	ABE
hcPCSK9	GA387	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuuu	436	ABE
hcPCSK9	GA388	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	9	ABE
hcPCSK9	GA389	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	9	ABE
hcPCSK9	GA391	CCGCACCTTGGCGCAGCGG	247	cscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	437	ABE
hANGPTL3	GA441	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	59	ABE
hANGPTL3	GA442	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu	438	ABE
hANGPTL3	GA472	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasisAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	439	ABE
hANGPTL3	GA473	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasisAUACCUIAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	440	ABE
hANGPTL3	GA474	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asasgsAUACCUIAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	441	ABE
hANGPTL3	GA475	AGATACCTGAATAACCCTC	248	asgsasUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	442	ABE

[0804]

[0805]

hANGPTL3	GA476	GATACCTGAATAACCCTC	249	gsasUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	443	ABE
hANGPTL3	GA477	ATACCTGAATAACCCTC	250	asusACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	444	ABE
hANGPTL3	GA547	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguggcaccgagucggugcusususuUUu	445	ABE
mPCSK9	GA010	GGCTGATGAGGCCGCACATG	251	5'gsgscsUGAUGAGGCCGCACAUGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	446	SpCas9
mPCSK9	GA011	GGCTGATGAGGCCGCACATG	251	5'gsgscsUGAUGAGGCCGCACAUGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	446	SpCas9
hcANGPTL3	GA016	GGCCTCCTTCAGTTGGGACA	107	5'gsgscsCUCCUUCAGUUGGGACAGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	285	SpCas9
hcANGPTL3	GA017	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcPCSK9	GA395	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA396	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	448	SpCas9
hcPCSK9	GA397	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	449	SpCas9
hcPCSK9	GA398	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuuu-3'	447	SpCas9

hcPCSK9	GA399	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA400	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAuaaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA401	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA402	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA403	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUu-3'	448	SpCas9
hcPCSK9	GA404	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUu-3'	449	SpCas9
hcPCSK9	GA405	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuUu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA406	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuUu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA407	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAuaaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuUu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA408	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA409	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasG(C-PACE)UCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	450	SpCas9

[0806]

hcPCSK9	GA410	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAG(G-PACE)CGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	451	SpCas9
hcPCSK9	GA439	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu-3'	11	ABE
hcPCSK9	GA440	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu-3'	11	ABE
hcPCSK9	GA234	CGCCTGCCAGCGCCTGGCGA	252	csgscsCUGCCAGCGCCUGGCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	452	SpCas9
hcANGPTL3	GA261	TGAAGAAAGGGAGTAGTTCT	126	5'usgsasAGAAAGGGAGUAGUUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	304	SpCas9
hcANGPTL3	GA262	CATTATATTCAGGTAGTCCA	143	5'csasusUAUAUUCAGGUAGUCCAgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	321	SpCas9
hcANGPTL3	GA263	ACAAAACTTCAATGAAACGT	146	5'ascsasAAACUUCAAUGAAACGUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	324	SpCas9
hcANGPTL3	GA264	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA265	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcPCSK9	GA266	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	339	SpCas9
hcPCSK9	GA267	GCCCCATGTCGACTACATCG	185	5'gscscsCCAUGUCGACUACAUCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	363	SpCas9

[0807]

hcPCSK9	GA268	GGGGCTGGTATTCATCCGCC	187	5'gsgsgsGCUGGUAUUCAUCCGCCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	365	SpCas9
hcPCSK9	GA269	CTAGGAGATACACCTCCACC	194	5'csusasGGAGAUACACCUCCACCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	372	SpCas9
hcPCSK9	GA270	CTGCGCGTGCTCAACTGCCA	204	5'csusgsCGCGUGCUCAACUGCCAgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	382	SpCas9
hcPCSK9	GA271	CGGGATGCCGGCGTGGCCAA	206	5'csgsgsGAUGCCGGCGUGGCCAAgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	384	SpCas9
hcPCSK9	GA272	CGCTGACCACCCCTGCCAGG	212	5'csgscsUGACCACCCCUGCCAGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	390	SpCas9
mPCSK9	GA292	cccatacCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	421	ABE

[0808]

[0809] 상기 표 1, 표 23, 및 표 24에서 사용되는 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 프로토스페이서에서: 대문자 뉴클레오티드(A, G, C, I 및 T)는 각각 2'-데옥시리보뉴클레오티드, 아데닌, 구아닌, 시토신, 이노신, 및 티민을 나타내고; 가이드 RNA 서열에서: 대문자 뉴클레오티드(A, C, G, I 및 U)는 각각 리보뉴클레오티드, 아데닌, 구아닌, 시토신, 이노신, 및 우라실을 나타내고 소문자 뉴클레오티드(a, g, c, i 및 u)는 2'-O-메틸리보뉴클레오티드(2'-OMe)를 나타낸다. DNA 프로토스페이서는 2'-데옥시리보뉴클레오티드를 포함한 다른 변형이 단일 가이드 RNA의 스페이서 섹션에 도입되는 경우를 제외하고 가이드 RNA 설계에서 RNA 또는 RNA 등가물로 전환되는 것으로 이해된다. s: 포스포로티오에이트(PS), X = 리보네불라린; x= 2'-O-메틸네불라린; dX = 2'-데옥시네불라린; 5'-NNN-3'은 균일한 A, C, G, I, U, dA, dG, dC, dI, T, X, x, dX, 및 이들의 조합을 나타낸다. 5'-nnn-3'은 균일한 a, c, g, i, u, dA, dG, dC 또는 T, x, dX, 및 이들의 조합을 나타낸다. mANGPTL3: 마우스 ANGPTL3; hANGPTL3: 인간 ANGPTL3; cANGPTL3: 시노몰구스 ANGPTL3; mcANGPTL3: 마우스, 시노몰구스 교차 반응성 ANGPTL3; hcANGPTL3: 인간, 시노몰구스 교차 반응성 ANGPTL3; mPCSK9: 마우스 PCSK9; hPCSK9: 인간 PCSK9; cPCSK9: 시노몰구스 PCSK9; mcPCSK9: 마우스, 시노몰구스 교차 반응성 PCSK9; hcPCSK9: 인간, 시노몰구스 교차 반응성 PCSK9; hcAPOC3: 인간, 시노몰구스 교차 반응성 APOC3. 본원에 개시된 바와 같이, 뉴클레오티드 서열 및 변형 패턴은 RNA 또는 이의 단편, CRISPR 가이드 RNA, 예를 들어 sgRNA 이중 가이드 RNA, 또는 mRNA의 모든 길이, 구조 및 유형을 포함한다. 예를 들어, 상기 표에 기재된 바와 같은 뉴클레오티드 서열 및 변형 패턴은 단일 가이드 RNA, 이중 가이드 RNA, 뉴클레아제 mRNA, 또는 이들의 임의의 단편 또는 분절에서의 RNA 서열 및 변형 패턴을 나타낼 수 있다. 표 23에서, u'는 N^1-메틸슈도우리딘을 나타낸다.

[0810] *실시예 2. 시험관 내 PCSK9 및 ANGPTL3 Cas9 편집율*

[0811] 일련의 실험에서, PCSK9 gRNA는 2500, 500, 또는 100ng/RNA/mL에서 TriLink Biotechnologies에서 구입한 시험관 내 전사된 상업적으로 이용 가능한 SpCas9 mRNA MS002(1:1 중량비)의 등가량과 함께 1차 인간 간세포에 공동 형질감염시키고 상세한 방법에 기재된 바와 같이 처리하였다. 추출된 게놈 DNA는 표적 부위 주변에서 생성된 PCR 앰플리콘의 차세대 시퀀싱으로 표적 부위의 유전자 편집율에 대해 분석하였다. 샘플은 제조업체의 프로토콜에 따라 Nextera XT DNA 라이브러리 제조 키트(Illumina)를 사용하여 준비하였다. 간략하게, 첫 번째로 관심 영역을 증폭하기 위해, 두 번째로 차세대 시퀀싱 및 샘플 식별에 필요한 DNA 서열을 초기 생성물에 추가하기 위해 2회의 PCR을 수행하였다. 최종 앰플리콘은 제조업체의 프로토콜에 따라 Illumina MiSeq 기기에서 시퀀싱하였다. 광범위한 편집 활성(**표 2**)이 관찰되었다. 두 번째 실험 세트에서, ANGPTL3 gRNA를 등가량의 시험관 내 전사된 SpCas9 mRNA(1:1 중량비)과 함께 1차 인간 간세포에 공동 형질감염시키고 유사하게 처리 및 분석하였다(**표 3**).

[0812] [표 2]

1 차 간세포에서 PCSK9 gRNA/SpCas9 편집율

gRNA	프로토스페이서 (5'-3')	서열 번호	인간 1 차 간세포 편집율 %			시노 1 차 간세포 편집율 %		
			2500	500	100	2500	500	100
GA156	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	26.34	6.22	1.48	33.94	14.31	2.34
GA157	GCCGTCCTCCTCGGAACGCA	151	10.03	2.82	0.62	13.78	2.93	0.78
GA158	GCTAGCCTTGCGTTCCGAGG	152	37.94	6.55	2	18.27	4.42	1.04
GA159	GCGTTCCGAGGAGGACGGCC	153	14.68	3.74	1.35	12.21	3.69	1.19

[0813]

GA160	GCCTTGCGTTCCGAGGAGGA	154	23.3	5.58	1.19	23.15	6.60	1.38
GA161	GGACGAGGACGGCGACTACG	155	35.08	8.74	3.65	48.24	14.98	4.52
GA162	GGACGGCGACTACGAGGAGC	156	42.8	12.97	2.14	28.26	11.18	1.62
GA163	CGTCCTCGTCCTCCTGCGCA	157	29.32	9.2	2.31	49.50	17.69	5.99
GA164	GTCCTCGTCCTCCTGCGCAC	158	25.77	11.12	2.68	34.89	13.96	2.75
GA165	CCGTCAGCTCCAGGCGGTCC	159	40.27	22.3	4.99	35.57	18.00	5.43
GA166	CGCCCGTGCGCAGGAGGACG	160	36.89	10.99	2.89	44.77	14.39	3.93
GA167	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	53.71	25.87	8.2	66.07	35.98	11.98
GA168	CTTGGCGCAGCGGTGGAAGG	162	54.99	25.77	ND	41.49	15.90	4.75
GA169	CGTGCGCAGGAGGACGAGGA	163	46.65	15.15	5.49	42.38	18.28	3.45
GA170	CCAGGACCGCCTGGAGCTGA	164	31.35	15.84	2.9	23.17	11.48	4.03
GA171	TCTTGGTGAGGTATCCCCGG	165	31.75	9.38	2.37	27.79	9.06	1.29
GA172	CAGTGCGCTCTGACTGCGAG	166	14.01	3.52	0.32	15.58	2.11	0.51
GA173	CTTGGTGAGGTATCCCCGGC	167	23.38	3.94	0.69	35.03	8.70	2.06
GA174	GGATCTTGGTGAGGTATCCC	168	14.74	5.24	1.18	18.65	4.88	1.60
GA175	GAAGATGAGTGGCGACCTGC	169	24.81	7.53	1.55	44.77	12.37	1.45
GA176	AGCACCACCACGTAGGTGCC	170	4.98	1.26	0.36	22.65	8.11	2.11
GA177	GGTCGCCACTCATCTTCACC	171	12.57	2.67	0.65	15.91	4.68	0.38
GA178	CTCCTTCAGCACCACCACGT	172	18.29	5.43	1.26	25.22	5.78	2.21
GA179	GAGTGGCGACCTGCTGGAGC	173	21.87	6	1.29	12.94	4.21	1.06
GA180	GCGCACTGCCCGCCGCCTGC	174	17.16	2.22	0.22	14.12	2.45	0.91
GA181	GGCTTCCTGGTGAAGATGAG	175	ND	ND	28.87	45.12	15.43	3.66
GA182	CACCTACGTGGTGGTGCTGA	176	17.44	4.49	0.95	22.89	6.14	1.55
GA183	CTACGTGGTGGTGCTGAAGG	177	32.35	9.89	2.21	39.56	15.99	2.87
GA184	ATGGAAGACATGCAGGATCT	178	29.55	8.29	2.65	31.87	10.54	2.90
GA185	AGACATGCAGGATCTTGGTG	179	27.98	10.91	1.6	20.29	7.75	1.14
GA186	CTCATCTTCACCAGGAAGCC	180	12.01	3.57	0.79	33.48	7.59	1.96

[0814]

GA187	CTCCTCGATGTAGTCGACAT	181	ND	6.47	2.44	29.24	12.30	3.77
GA188	TATTCATCCGCCCGGTACCG	182	41.02	15.38	4.21	0.06	0.01	0.01
GA189	TCCTCGATGTAGTCGACATG	183	31.23	8.94	1.76	41.70	15.58	3.30
GA190	CCTCCTCGATGTAGTCGACA	184	25.39	9.73	2.78	26.78	5.53	1.17
GA191	GCCCCATGTCGACTACATCG	185	34.6	12.2	3	51.79	26.79	5.46
GA192	CCATGTCGACTACATCGAGG	186	16.7	6.02	1.14	10.26	1.50	0.60
GA193	GGGGCTGGTATTCATCCGCC	187	35.77	15.68	3.92	52.89	32.02	8.70
GA194	GTCGACATGGGGCAACTTCA	188	32.97	12.39	2.32	30.91	9.49	2.38
GA195	ACCACCGGGAAATCGAGGGC	189	12.57	13.3	3.58	18.78	4.77	0.69
GA196	GAGTGACCACCGGGAAATCG	190	17.19	2.9	0.75	27.79	3.4	1.09
GA197	AGTGACCACCGGGAAATCGA	191	15.03	3.29	1.22	18.21	3.89	0.9
GA198	CCACCGGGAAATCGAGGGCA	192	30.93	10.58	0.04	49	16.15	3.53
GA199	GAAGCGGGTCCCGTCCTCCT	193	29.95	6.89	1.17	45.32	15.11	3.07
GA200	CTAGGAGATACACCTCCACC	194	5.31	8.68	3.8	54.36	20.51	5.15
GA201	CAGCATACAGAGTGACCACC	195	31.51	12.92	3.29	44.01	14.37	4.33
GA202	AAGCGGGTCCCGTCCTCCTC	196	34.75	10.75	2.54	31.13	8.91	1.54
GA203	TGACCCTGCCCTCGATTTCC	197	37.02	12.76	2.57	32.85	10.49	3.66
GA204	CACTCTGTATGCTGGTGTCT	198	24.98	8.98	1.27	19.37	5.27	0.91
GA205	CCCTGCCCTCGATTTCCCGG	199	38.04	12.42	3.74	36.43	12.04	3.01
GA206	CCGGTGGTCACTCTGTATGC	200	20.73	2.7	0.85	16.9	2.73	0.84
GA207	GGAAATCGAGGGCAGGGTCA	201	20.79	3.46	0.84	19.16	2.72	1.05
GA208	CCAGCATACAGAGTGACCAC	202	25.76	5.72	1.38	25.07	6.01	1.15
GA209	CTTGGCAGTTGAGCACGCGC	203	33.23	8.76	0.02	40.78	13.96	3.59
GA210	CTGCGCGTGCTCAACTGCCA	204	14.3	5.86	0.04	54.88	19.72	4.5
GA211	TGCGCGTGCTCAACTGCCAA	205	38.07	10.29	1.31	28.63	8.3	1.01
GA212	CGGGATGCCGGCGTGGCCAA	206	12.45	5.59	1.17	54.89	16.53	1.96
GA213	CGTGCTCAACTGCCAAGGGA	207	24.28	8.77	2.17	45.22	16.35	2.73

[0815]

GA214	CCTTGGCCACGCCGGCATCC	208	22.92	6.28	1.94	50.35	14.84	3.06
GA215	CAGCGGCCGGGATGCCGGCG	209	4.94	1.01	0.13	7.52	1.07	
GA216	CCGGGATGCCGGCGTGGCCA	210	14.65	3.7	0.95	37.79	4.97	1.77
GA217	GTGGTCAGCGGCCGGGATGC	211	15.31	2.75	0.77	39.21	10.2	2.6
GA218	CGCTGACCACCCCTGCCAGG	212	31.71	8.96	3.81	58.66	19.95	5.42
GA219	GGCAGGGGTGGTCAGCGGCC	213	15.97	4.57	1.28	48.67	11.89	0.35
GA220	GTGCTCAACTGCCAAGGGAA	214	21.87	9.12	2.17	45.17	12.39	3.13
GA221	TCATGGCACCCACCTGGCAG	215	29.35	7.48	1.11	57.4	20.27	2.82
GA222	TGGCAGGGGTGGTCAGCGGC	216	2.04	0.66	0.5	16.7	3.32	0.88
GA223	GCTGACCACCCCTGCCAGGT	217	17.5	7.28	1.44	57.58	21.4	3.46
GA224	GGCCGCTGACCACCCCTGCC	218	13.02	2.19	1.01	47.5	12.34	2.61
GA225	GGCATCGTCCCGGAAGTTGC	219	18.82	6.39	0.89	8.57	3.11	2.03
GA226	GGCTTTTCCGAATAAACTCC	220	7.61	2.99	0.4	ND	ND	ND
GA227	GTCCCGGAAGTTGCCGGCAG	221	32.09	8.29	0.02	32.41	4.58	0.56
GA228	CGGCTGTACCCACCCGCCAG	222	37.1	10.96	5.9	31.36	7.89	1.95
GA229	GTCGTGCTGGTCACCGCTGC	223	30.41	6.85	0.47	34.28	5.39	0.75
GA230	AGTAGAGGCAGGCATCGTCC	224	29.31	12.83	ND	35.86	ND	ND
GA231	TCCGAATAAACTCCAGGCCT	225	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GA232	GTTTATTCGGAAAAGCCAGC	226	ND	ND	ND	ND	ND	ND
GA233	GCGGCTGTACCCACCCGCCA	227	19.97	5.39	3.08	37.8	10.84	2.38
GA234	CGCCTGCCAGCGCCTGGCGA	252	5.45	2.29	0.06	6.44	1.53	0.21
GA235	CACCGCTGCCGGCAACTTCC	228	ND	ND	ND	50.03	17.51	2.51
GA236	AGCCCTCGCCAGGCGCTGGC	229	22.41	3.13	6.92	37.44	11.62	2.31
GA237	CAACGCCGCCTGCCAGCGCC	230	36.78	15.83	4.53	46.01	13.46	2.17
GA238	GCACGACCCCAGCCCTCGCC	231	ND	ND	ND	17.92	4.01	0.94
GA239	CCGCCTGCCAGCGCCTGGCG	232	3.49	1.73	0.06	4.55	0.55	0.02
GA240	TGCCAGCGCCTGGCGAGGGC	233	7.94	0.24	1.05	10.62	1.9	0.52

[0816]

GA241	TGCTGCTGCCCCTGGCGGGT	234	5.39	1.49	0.61	16.11	2.94	0.97
GA242	TCACCGCTGCCGGCAACTTC	235	ND	ND	ND	31.71	7.13	1.79
GA243	GGCGAGGGCTGGGGTCGTGC	236	ND	ND	ND	10.18	1.84	0.51
GA244	TTCCGAATAAACTCCAGGCC	237	ND	ND	ND	28.16	7.89	1.63
GA245	GTGCTGCTGCCCCTGGCGGG	238	2.9	2.97	1.68	7.07	0.88	0.19
GA246	GCCAGCGCCTGGCGAGGGCT	239	17.95	2.17	0.08	24.63	5.78	1.11
GA247	CCTCGCCAGGCGCTGGCAGG	240	6.76	0.17	0.25	11.48	2.62	0.71

[0817]

[0818] [표 3]

1 차 간세포에서 ANGPTL3 gRNA/SpCas9 편집율

gRNA	프로토스페이서 (5'-3')	서열 번호	인간 1 차 간세포 편집율 %		시노 1 차 간세포 편집율 %	
			500 ng/mL	100 ng/mL	500 ng/mL	100 ng/mL
GA107	AGCCAATGGCC TCCTTCAGT	105	5.09	3.72	ND	32.58
GA108	TCCCAACTGAA GGAGGCCAT	106	19.43	4.95	15.49	4.11
GA109	GGCCTCCTTCA GTTGGGACA	107	18.07	6.60	15.11	4.15
GA110	GACCATGTCCC AACTGAAGG	108	13.63	5.37	15.99	8.59
GA111	GCCAATGGCCT CCTTCAGTT	109	24.08	10.72	28.98	22.61
GA113	ATTCTGGAGGA AATAACTAG	111	19.97	6.00	26.67	12.07
GA115	AACATAGCAAA TCTTGATTT	113	ND	ND	25.51	12.58
GA116	GTAGAATTTTTT CTTCTAGG	114	16.33	3.78	19.83	10.84
GA117	ACTACAAGTCA AAAATGAAG	115	16.55	7.08	26.11	10.01
GA122	CTTTTATTTGAC TATGCTGT	120	13.82	4.45	16.76	7.28
GA125	TGATGGTAAGA CACTTTGGT	123	16.27	5.04	19.72	12.91
GA126	GGAGTAGTTCT TGGTGCTCT	124	15.21	6.73	17.57	8.29
GA127	AACATGATGGT AAGACACTT	125	18.74	5.77	33.67	19.89
GA128	TGAAGAAAGGG AGTAGTTCT	126	25.39	10.29	32.55	0.19
GA129	AGTTCTTGGTGC TCTTGGCT	127	ND	ND	20.06	5.36
GA130	ATGATGGTAAG ACACTTTGG	128	17.09	7.51	25.90	14.60

[0819]

GA131	GAAGATAGAGA AATTTCTGT	129	18.64	ND	27.57	10.10
GA132	GGAAGATAGAG AAATTTCTG	130	28.39	15.25	26	15
GA137	TATCAGGTAAA ACCTGTCTA	135	29.70	11.44	30.57	28.01
GA141	TTGAGAGTTGC TGGGTCTGA	139	14.87	5.80	10.32	5.49
GA142	TGAAAAACTTG AGAGTTGCT	140	24.90	10.50	27.59	20.09
GA143	TTAATTCAACAT CGAATAGA	141	19.36	9.30	21.16	14.84
GA145	CATTATATTCAG GTAGTCCA	143	26.33	12.55	30.34	18.77
GA148	ACAAAACTTCA ATGAAACGT	146	31.67	12.01	69.75	28.57
GA151	GAGAACTACAA ATATGGTTT	149	31.88	10.56	38.91	11.32

[0820]

[0821] "프로토스페이서", "PAM", "스페이서"를 포함하는 본 출원에 사용된 관련 용어와 함께 Cas9, 시티딘 염기 에디터(CBE), 및 아데닌 염기 에디터(ABE)의 작동 모드가 각각 예시되어 있다(**도 1a- 1c**). 잘 수행하는 가이드 중 하나인 스페이서 서열 5'-GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG-3'(서열 번호 66)을 가진 GA156에 대해, tracrRNA 서열에 대한 변형을 갖는 추가 가이드를 합성하였다. 추가적으로, X선 결정 구조 가이드된 접근법을 사용하였다(**도 1d**). 구조 가이드된 스페이서 및 tracr 설계는 sgRNA와 복합체를 이루는 에스. 피오게네스 Cas9(Jiang et al., 2015, PDB ID 4ZT0)와 촉매전 삼원 복합체(Jiang et al., 2016, PDB ID 5F9R)의 에스 피오게네스 Cas9의 결정 구조에서 정보를 얻었다(**도 2**). 주어진 뉴클레오티드의 2'-OH와 Cas9 단백질(또는 sgRNA의 다른 부분) 사이에 수소 결합이 있는 것으로 보이는 결정 구조의 모든 위치는 변형되지 않았다. 또한, 2'-OM과 단백질 사이에 입체 클래쉬가 발생할 것으로 예상되는 위치는 변형되지 않았다. 2'-OH가 용매에 노출되거나 그렇지 않으면 단백질 잔기에

서 멀리 떨어진 위치에서 2'-OMe 치환이 이루어졌다. 두 결정 구조가 일치하지 않는 경우에는 변형이 이루어지지 않았다. 이 전략은 전체 sgRNA 또는 tracr 영역에만 적용되었다. 예시적인 구조는 [**도 3-7**]에 도시되어 있다.

[0822] PCSK9 gRNA는 등가량의 시험관 내 전사된 SpCas9 mRNA MS002(1:1 중량비)과 함께 1차 인간 간세포에 공동 형질감염시키고 상세한 방법에 기재된 바와 같이 처리하였다. 광범위한 편집 활성을 관찰하였다(**표 4**; ND=결정되지 않음). 형질감염 후 5일에 편집 활성이 가장 높은 가이드는 GA001, GA002, GA007, 및 GA008이었다. 구조 가이드된 2'-OMe 무거운 가이드 RNA(gRNA) 설계인 GA007 및 GA008은 최소한으로 변형된 대조군 gRNA GA009보다 향상된 편집율을 보여주었다.

[0823] [표 4]

1 차 인간 간세포에서 SpCas9 편집율을 통한 변형된 gRNA 의 시험관 내 평가

gRNA	편집율 %, 제 3 일	편집율 %, 제 5 일
GA001	16	27
GA002	28	23
GA003	ND	7
GA004	7	12
GA005	1	15
GA006	ND	12
GA007	30	27
GA008	20	28
GA009	4	19

[0824]

[0825] *실시예 3 시험관 내 PCSK9 및 ANGPTL3 염기 편집율*

[0826] ABE8.8에 의한 PCSK9의 편집을 1차 간세포에서 관찰하였다. PCSK9 gRNA를 등가량의 시험관 내 전사된 ABE8.8 mRNA MA002(1:1 중량비)와 함께 1차 간세포에 공동 형질감염시키고 상세한 방법에 기재된 바와 같이 처리하였다. 한 세트의 실험에서, 추출된 게놈 DNA는 표적 부위 주변에서 생성된 PCR 앰플리콘의 차세대 시퀀싱으로 표적 스플라이스 부위의 염기 편집율에 대해 분석하였다. 샘플은 제조업체의 프로토콜에 따라 Nextera XT DNA 라이브러리 제조 키트(Illumina)를 사용하여 준비하였다. 간략하게, 첫 번째로 관심 영역을 증폭하기 위해, 두 번째로 차세대 시퀀싱 및 샘플 식별에 필요한 DNA 서열을 초기 생성물에 추가하기 위해 2회의 PCR을 수행하였다. 최종 앰플리콘은 제조업체의 프로토콜에 따라 Illumina MiSeq 기기에서 시퀀싱하였다. 다양한 편집 활성(**표 5, 도 8**)을 관찰하였으며 가이드 GA066, GA073 및 GA074가 가장 잘 수행하였다.

[0827] [표 5]

1 차 간세포에서 ABE8.8/PCSK9 gRNA 편집율

		인간 1 차 간세포 스플라이스 부위 편집율 %			시노몰구스 1 차 간세포 스플라이스 부위 편집율 %		
gRNA	종	5000 ng/mL	2500 ng/mL	1250 ng/mL	5000 ng/mL	2500 ng/mL	1250 ng/mL
GA066	인간/시노	25.9	18.7	13.6	24.3	29.1	21.4
GA072	인간/시노	2.5	2.2	1.5	2.2	1.7	2.3
GA073	인간/시노	25.4	17.5	11.2	29.2	23.2	24.7
GA074	인간/시노	23.8	18.8	11.6	18.7	20.1	17.5
GA075	인간/시노	5.5	3.1	1.8	ND	ND	ND
GA076	인간/시노	4.9	3.9	1.6	ND	ND	ND
GA077	인간/시노	6.0	5.7	2.8	5.4	5.7	4.1
GA078	인간/시노	12.6	10.0	6.5	ND	ND	ND
GA079	인간/시노	6.5	4.9	2.2	0.5	0.5	0.6
GA080	인간/시노	0.6	0.5	0.4	7.0	8.8	7.1
GA081	인간/시노	8.3	6.1	4.3	0.3	0.3	0.3
GA082	인간/시노	9.8	9.6	5.6	ND	ND	ND
GA083	인간/시노	0.2	0.2	0.2	ND	ND	ND
GA084	인간/시노	8.6	7.6	4.9	ND	ND	ND
GA085	인간/시노	2.4	1.8	1.2	ND	ND	ND
GA086	인간/시노	5.7	4.9	2.9	ND	ND	ND
GA087	인간/시노	1.9	1.4	1.0	0.2	0.2	0.2
GA088	인간/시노	7.2	6.2	3.6	24.8	23.0	17.0
GA089	인간/시노	18.1	14.1	5.4	ND	ND	ND
GA090	인간/시노	0.4	0.5	0.3	ND	ND	ND

[0828]

[0829] 1차 인간 간세포의 데이터를 고려할 때, 다음 3개의 프로토스페이서 서열과 일치하는 *PCSK9* 표적화 gRNA가 1차 인간 간세포와 1차 시노몰구스 간세포 사이에서 최고의 교차 종 활성을 갖는 것으로 확인하였다: 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13) (GA066), 5'-GCTTACCTGTCTGTGGAAGC-3' (서열 번호 67)(GA073), 및 5'-TGCTTACCTGTCTGTGGAAG-3' (서열 번호 68)(GA074). GA066 서열은 인간 *PCSK9* 인트론 1의 5' 말단에 있는 스플라이스 도너를 표적화하고 엑손 1로부터 번역된 비정상적인 PCSK9 단백질 이어서 인트론 1의 시작 부분으로부터 번역된 여러 아미노산(엑손 1에서 인트론 1로 번역 초과), 이어서 조기 정지 코돈을 생성할 것으로 예측된다 (**도 9**). GA073 및 GA074 서열은 각각 인간 PCSK9 인트론 4의 5' 말단에 있는 스플라이스 도너를 표적화하며 엑손 1, 2, 3, 및 4로부터 번역된 비정상적인 PCSK9 단백질, 이어서 인트론 4로부터 번역된 여러 아미노산(엑손 4에서 인트론 4로 번역 초과), 이어서 조기 정지 코돈을 생성할 것으로 예측된다. 이들 각각의 경우에 예측된 조기 절두된 단백질은 자연 발생 야생형 인간 PCSK9 아미노산 서열의 일부와 거의 동일하게 일치하기 때문에 기능이 완전히 상실될 뿐만 아니라 최소 면역원성을 가질 가능성이 있다. 동일한 프로토스페이서 서열인 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13)(GA066)은 시노 *PCSK9* 인트론 1의 5' 말단에 있는 스플라이스 도너를 유사하게 표적화하는 시노몰구스 원숭이 게놈에서 발견된다.

[0830] ABE8.8에 의한 *ANGPTL3*의 편집율을 1차 간세포에서 관찰하였다. ANGPTL3 gRNA를 등가량의 시험관 내 전사된 ABE8.8 mRNA MA004(1:1 중량비)와 함께 1차 간세포에 공동 형질감염시키고 상세한 방법에 기재된 바와 같이 처리하였다. 다음 프로토스페이서 서열 5'-AAGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 15)(GA091)과 일치하는 인간 ANGPTL3-표적화 gRNA가 확인되었다. GA091 서열은 인간 ANGPTL3 인트론 6의 5' 말단에 있는 스플라이스 도너를 표적화하고 엑손 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 번역된 비정상적인 ANGPTL3 단백질, 이어서 인트론 6의 시작으로부터 번역된 여러 아미노산 서열(엑손 6에서 인트론 6으로 번역 초과), 이어서 조기 정지 코돈(도 10)을 생성할 것으로 예측된다. 특히, 동일한 스플라이스 도너를 파괴하고 rs398122985라는 명칭을 갖는 자연 발생 희귀 인간 DNA 변이체가 있다. gRNA는 1개의 뉴클레오티드가 상이한 오솔로그 이종 시노몰구스 스페이서 서열: 5'-AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14) (GA067)을 가지며 적당한 화학적 변형을 보유하는 gRNA를 합성하였다 (표 1). 인간 1차 간세포에서 GA091과 시노몰구스 1차 간세포에서 GA067은 모두 ABE8.8 mRNA(프로토콜은 자세한 방법 섹션에 설명됨)와 공동 형질감염될 때 실질적인 스플라이스 편집으로 이어진다(**표 6**). RNA는 2500, 1250, 625 및 312.5ng/테스트 물품/mL에서 형질감염시켰으며, 2개의 복제물을 보고하였다(rep 1 및 rep 2).

[0831] [표 6]

1 차 간세포에서 ABE8.8/ANGPTL3 gRNA 편집율

		인간 1 차 간세포- 스플라이스 부위 편집율 % (용량, 복제물#)							
gRNA	**종**	**2500, rep 1**	**2500, rep 2**	**1250, rep 1**	**1250, rep 2**	**625, rep 1**	**625, rep 2**	**312.5, rep 1**	**312.5, rep 2**
GA091	인간	72.23	72.04	62.01	65.15	47.85	47.3	30.71	29.62
GA092	인간/시노	38.39	41.71	33.38	29.83	20.73	19.94	8.54	10.92
GA093	인간	63.53	66.9	55.54	56.2	39.22	39.8	20.7	17.32
GA094	인간	44.84	46.65	39.62	46.8	28.75	14.74	14.12	26.7
		시노 1 차 간세포- 스플라이스 부위 편집율 (용량, 복제물#)							
		2500, rep 1	**2500, rep 2**	**1250, rep 1**	**1250, rep 2**	**625, rep 1**	**625, rep 2**	**312.5, rep 1**	**312.5, rep 2**
GA067	시노	66.06	64.84	64.92	63.78	53.56	53.66	37.05	39.36
GA092	인간/시노	45.76	43.27	43	44.28	32.42	32.56	25.72	19.87

[0832]

[0833] 유전자 기능을 파괴하기 위해 아데닌 염기 에디터를 사용할 수 있는 또 다른 전략은 미스센스 돌연변이(들)를 유전자의 코딩 영역에 도입하여 덜 기능적이거나 비기능적인 단백질을 생성하는 것이다. *ANGPTL3* 엑손에서 프로토스페이서를 표적화하는 가이드 RNA를 미스센스 돌연변이(들)를 도입하는 염기 편집 활성에 대해 평가하였다. 등가량의 시험관 내 전사된 ABE8.8 mRNA MA004와 각 gRNA(1:1 중량비)를 2500, 1250, 625 및 312.5 ng/RNA/mL로 2개의 복제물(rep 1 및 rep 2)로 1차 인간 간세포에 공동 형질감염시키고 자세한 방법에 기재된 바와 같이 처리하였다. 결과적인 염기 편집 효율과 하나의 잠재적인 아미노산 치환이 **표 7**에 나열되어 있다.

[0834] 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, 및 V로부터 선택된 어느 하나의 아미노산을 동일하지 않은 아미노산 A, R, N, D, C, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, 및 V로 대체함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 I를 T 또는 V로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 D를 G로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 E를 G로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 F를 L 또는 P로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 H를 R로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 L을 P로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 S를 P로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 M을 T로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 N을 G로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 Q를 R로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 R을 G로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 T를 A로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 V를 A로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 Y를 C 또는 H로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 K를 G로 치환함으로써 유전자 기능을 파괴한다. 일부 실시 양태에서, 아데닌 염기 에디터는 표 7에 열거된 아미노산 치환물을 도입함으로써 유전자 기능을 파괴한다.

[0835] [표 7]

ANGPTL3 gRNA ABE 편집은 미스센스 돌연변이를 도입할 수 있다

gRNA	프로토스페이서 (5'-3')	서열번호	아미노산 치환 예	인간 1 차 간세포- 편집율 % (용량, 복제물#)							
				2500, rep 1	2500, rep 2	1250, rep 1	1250, rep 2	625, rep 1	625, rep 2	312.5, rep 1	312.5, rep 2
GA104	TAATTTGGCCCTTCGTCTTA	102	I68T	0.27	0.31	0.17	0.29	0.27	0.31	0.21	0.27
GA105	AGACTTTGTCCATAAGACGA	103	D59G	1.12	1.06	0.98	1	0.95	1.28	1.07	1.01
GA106	GACTTTGTCCATAAGACGAA	104	해당없음(D59G)	1.24	1.08	1.15	1.13	1.2	1.2	1.07	1.34
GA112	ATTGTCTTGATCAATTCTGG	110	해당없음	0.53	0.44	0.46	0.54	0.49	0.35	0.39	0.5
GA113	ATTCTGGAGGAAATAACTAG	111	S17P	1.22	1.31	1.17	1.26	1.23	1.19	1.21	1.13
GA115	AACATAGCAAATCTTGATTT	113	M39T	58.3	ND	50.19	ND	29.1	ND	16.55	ND
GA116	GTAGAATTTTTTCTTCTAGG	114	I132T	54.78	ND	65.37	ND	33.93	ND	19.8	ND
GA117	ACTACAAGTCAAAAATGAAG	115	Q107R	56.95	57.99	42.71	48.24	25.63	27.9	13.13	12.8
GA118	TATATTGGTCTTCCACGGTC	116	Y186C	37.26	37.2	30.38	30.76	20.85	20.44	9.23	11.01
GA119	CAAAGACCTTCTCCAGACCG	117	D177G	54.92	55.55	14.06	42.4	25.96	25.9	10.84	12.43
GA120	GGTCTTCCACGGTCTGGAGA	118	V182A	1.79	2.04	1.41	1.59	1.21	0.89	0.73	0.76
GA121	TTGTTTATATTGGTCTTCCA	119	Y186H	57.04	65.91	45.78	45.61	30.15	33.83	15.68	13.37
GA122	CTTTTATTTGACTATGCTGT	120	I196T	40.76	37.69	37.03	34.27	21.08	18.83	11.25	7.49
GA123	AAAGTCTGGATATAGAGAGT	121	F167L	12.51	13.68	8.79	12.05	8.1	5.76	3.63	2.83
GA124	GTTGGTTTAATTGTTTATAT	122	L189P	4.43	4.46	4.13	4.34	2.5	2.4	1.2	0.71
GA125	TGATGGTAAGACACTTTG	123	해당없음	23.46	26.03	20.98	24.59	13.15	15.36	6.44	5.84

[0836]

[0837]

	GT										
GA 126	GGAGTA GTTCTT GGTGCT CT	124	해당없음	30.93	32.19	18.11	28.57	15.14	14.56	7.37	5.22
GA 127	AACATG ATGGTA AGACAC TT	125	H239R	43.8	45.03	35.09	34.98	23.07	24.46	12.12	12.5
GA 128	TGAAGA AAGGGA GTAGTT CT	126	F228P, L229P	57.41	74.82	54.67	60.9	34.35	48.55	22.73	17.55
GA 129	AGTTCT TGGTGC TCTTGG CT	127	해당없음	0.19	0.07	0.07	0.13	0.05	0.11	0.1	0.08
GA 130	ATGATG GTAAGA CACTTT GG	128	D240G	22.16	22.73	18.57	20.93	10.79	10.52	5.93	5.09
GA 131	GAAGAT AGAGAA ATTTCT GT	129	L216P, S217P	73.63	82.24	65.4	74.19	42.42	47.99	25.24	27.14
GA 132	GGAAGA TAGAGA AATTTC TG	130	S217P	76.43	88.77	69.65	70.55	49.49	46.32	22.36	23.83
GA 133	TATTTC ATTCAA CTGAAG AA	131	I234T	33.9	31.49	26.95	30.48	14.09	21.88	12.1	11.31
GA 134	ATTTCA TTCAAC TGAAGA AA	132	해당없음	41.07	47.04	38.09	38.78	24.71	21	15.48	15.68
GA 135	GTCTAC TGTGAT GTTATA TC	133	Y273C	34.5	36.73	31.33	31.88	19.77	19.85	12.12	10.61
GA 136	TAAATG GTGGTA CATTCA GC	134	I249T	31.45	31.46	22.08	22.42	12.96	13.18	6.23	5
GA 137	TATCAG GTAAAA CCTGTC TA	135	해당없음	39.23	45.5	35.54	35.24	20.93	15.07	10.3	9.13
GA 138	TGTACC ACCATT TATAAC AG	136	T247A	38.65	38.24	29.16	29.42	19.7	17.09	10.32	8.59
GA	TTCACC	137	해당없음	13	11.9	10.4	9.45	6.8	4.9	3.51	3.78

[0838]

139	TCTGTTATAAATGG				6	7		6	5		
GA140	AACAGAGGTGAACATACAAG	138	R252G	30.27	41.96	32.49	33.65	18.78	17.9	9.48	7.7
GA141	TTGAGAGTTGCTGGGTCTGA	139	S267P	0.4	0.41	0.37	0.51	0.4	0.67	0.44	0.45
GA143	TTAATTCAACATCGAATAGA	141	I285V	12.33	10.68	9.23	8.81	5.47	4.63	3.05	2.94
GA144	TTTGGGAGGCTTGATGGTAA	142	R308G	15.05	15.17	10.82	12.69	7.52	8.04	4.16	4.56
GA145	CATTATATTCAGGTAGTCCA	143	해당없음(인트론)	66.32	62.98	55.96	58.5	37.77	37.26	20.55	17.46
GA146	TTGGGAGGCTTGATGGTAAG	144	R308G	22.26	23.4	16.22	18.81	9.91	10.61	4.57	4.62
GA147	TTTTGGGAGGCTTGATGGTA	145	R308G	3.99	3.67	3.46	2.72	1.96	2.41	1.03	1.2
GA148	ACAAAACTTCAATGAAACGT	146	N294G	25.08	21.83	22.57	21.33	12.96	16.13	8.62	7.59
GA149	TATGGTTTTGGGAGGCTTGA	147	Y304C	0.47	0.43	0.42	0.48	0.52	0.47	0.45	0.47
GA150	ACTACAAATATGGTTTTGGG	148	Y302C, K303G	51.08	51.83	40.09	43.73	23.76	22.55	10.14	9.52
GA151	GAGAACTACAAATATGGTTT	149	N301G	45.3	44.63	31.68	35.7	22.72	20.85	10.83	12.4
GA152	AGGACACTTCAACTGTCCAG	150	H391R	15.32	14.78	9.37	11.5	6.33	6.89	4.95	4.38
GA153	CTTTTCAGGAGAATTTTG	101	해당없음(인트론)	22.82	23.57	18.25	16.17	8.41	7.17	4.79	ND

[0839]

	GT										
GA276	ACGTGGGAGAACTACAAATA	242	E300G	4.85	5.62	3.78	4	2.98	2.75	2.38	1.96
GA277	CGATGTTGAATTAATGTCCA	243	해당없음	2.36	2.43	1.69	1.87	1.53	1.72	1.16	1.17
GA278	CACAAAACTTCAATGAAACG	244	Q293R	4.09	4.48	2.43	2.81	2.2	2.01	1.68	1.74
GA279	TACGAATTGAGTTGGAAGAC	245	I333V	22.69	29.48	19.35	21.19	12.41	15.31	7.23	7.37
GA284	CTATGGAGTATATCTTCTCT	246	S322P	22.78	30.95	22.27	19.12	16.01	16.29	11.29	5.95

[0840]

[0841] 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13)(GA066) 프로토스페이서 서열과 일치하지만 다양한 종류의 보다 광범위한 화학적 변형을 포함하는 gRNA GA066/GA095, GA096, G097, GA346을 합성하였다(**표 1**). 유사하게, 5'-AAGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 15)(GA091) 인간 프로토스페이서 서열에 일치하는 3개의 gRNA(GA098, GA099, GA100)뿐만 아니라, 5'-AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14)(GA067) 시노몰구스 프로토스페이서 서열에 일치하지만 다양한 종류의 보다 광범위한 화학적 변형을 가진 4개의 gRNA(GA067/GA101, GA102, GA103, GA347)을 합성하였다(**표 1**). GA066 및 GA095는 동일한 조성 및 변형 패턴을 포함하며, GA067 및 GA101도 서로 그렇다. 이러한 gRNA는 뉴클레아제 및 gRNA 염기 에디터 복합체에 대한 안정성을 개선하고, gRNA 유발 면역 반응을 감소 또는 억제할 수 있는 것으로 고려된다. 표 8에 기재된 각각의 gRNA를 등가량의 시험관 내 전사된 ABE8.8 mRNA MA002 (1:1 중량비)와 MessengerMax 시약에 의해 다양한 희석액을 사용하여 1차 인간 간세포 및 1차 시노몰구스 간세포에 공동 형질감염시켜 다양한 농도의 테스트 물품에서 편집 활성에 대해 평가하였다. 형질감염 3일 후, 게놈 DNA를 간세포로부터 수거하고, 차세대 시퀀싱으로 표적 스플라이스 부위의 염기 편집에 대해 평가하였다. 인간 및 시노몰구스 간세포 둘 다에서, 표적 스플라이스 부위(*PCSK9* 인트론 1 스플라이스 도너; *ANGPTL3* 인트론 6 스플라이스 도너)의 60%-70%만큼 높은 편집율이 관찰되었다(**표 8**).

[0842] [표 8]

화학적으로 변형된 gRNA 는 인간 및 시노몰구스 1 차 간세포에서 높은 편집 효율을 갖는다

		인간 1 차 간세포- 스플라이스 부위 편집율 %				시노몰구스 1 차 간세포- 스플라이스 부위 편집율 %			
gRNA	**종**	**2500 ng/mL**	**500 ng/mL**	**100 ng/mL**	**20 ng/mL**	**2500 ng/mL**	**500 ng/mL**	**100 ng/mL**	**20 ng/mL**
GA066	인간/시노	67.7	55.1	38.9	13.3	48.2	55.3	43.8	19.0
GA096	인간/시노	62.8	49.9	41.2	15.6	65.9	51.4	48.0	19.6
GA097	인간/시노	67.3	68.1	54.1	22.6	62.2	58.1	56.8	28.0
GA098	인간	70.7	51.3	36.3	10.9	ND	ND	ND	ND
GA099	인간	70.3	47.0	34.4	11.5	ND	ND	ND	ND
GA100	인간	69.2	48.6	38.5	12.4	ND	ND	ND	ND
GA066 /GA101	시노	ND	ND	ND	ND	61.4	49.0	45.9	16.0
GA102	시노	ND	ND	ND	ND	62.5	51.7	58.1	25.9
GA103	시노	ND	ND	ND	ND	62.7	44.2	44.6	17.2

[0843]

[0844] 고전적인 CRISPR/Cas9가 궁극적으로 삽입-결실을 도입하여 유전자를 파괴하는 방법은 염기 편집과 뚜렷하고 현저하게 다르다. 특히, 염기 편집은 CRISPR/Cas9에서 일상적으로 볼 수 있듯이 PAM에서 3-4bp 떨어진 것과 반대로 프로토스페이서의 5' 영역에 더 가까운 표적 창 내에 염기 돌연변이(들)를 도입하는 데 사용된다. 또한, CRISPR/Cas9 편집이 매우 쉬운 표적 영역이 해당 위치에서 염기 편집이 발생할 것이라는 것을 반드시 의미하지

는 않으며 그 반대의 경우도 마찬가지이다. (1) Cas9 mRNA MS010 및 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13) (GA097) 프로토스페이서 서열에 일치하는 gRNA; 또는 (2) ABE8.8 mRNA MA004 및 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13) (GA097) 프로토스페이서 서열에 일치하는 gRNA를 함유하는 LNP를 인간 1차 간세포에 형질감염시켰다. 편집된 게놈 DNA의 생어 시퀀싱을 수행하여 염기 편집과 비교하여 CRISPR/Cas9에서 발생한 유전자 편집의 차이를 설명하였다(**도 11**). 화살표는 주요 염기 편집 위치를 강조 표시하는 한편, 가위는 Cas9가 절단하는 일반 영역을 강조 표시한다.

[0845] 스플라이스 부위의 염기 편집이 스플라이싱을 방해한다는 것을 입증하기 위해, 엑손 1 및 엑손 2의 프라이머를 사용하여 처리된 1차 인간 간세포로부터 mRNA의 역전사 PCR을 수행하였다. 결과는 스플라이스 부위 파괴가 프레임 내 TAG 정지 코돈의 훨씬 하류에 인트론 1 내의 대체 스플라이스 도너 부위의 사용을 초래했음을 확인해 주었다(**도 12**, **표 9**). 이 표는 차세대 시퀀싱에서 결정된 바와 같이 각 스플라이스 부위 도너에 대해 맵핑된 리드(read) 수를 보고한다.

[0846] [표 9]

1 차 인간 간세포에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기의 편집으로 인한 *PCSK9* 인트론 1 내의 대체 스플라이스 도너 부위.

샘플*	맵핑된 리드	다음에 상응하는 정렬된 리드 수:					
		인트론 길이 0 (GT 도너)	인트론 길이 83 (CC 도너)	인트론 길이 87 (GT 도너)	인트론 길이 135 (CG 도너)	인트론 길이 153 (GC 도너)	인트론 길이 154 (CA 도너)
대조군 (1)	7827	3187	0	0	0	0	0
대조군 (2)	10584	5956	0	0	0	0	0
대조군 (3)	8575	2307	0	0	0	0	0
대조군 (4)	6721	5153	0	0	0	0	0
처리 (1)	8278	2368	0	243	184	984	0
처리 (2)	4127	1851	19	235	0	785	0
처리 (3)	5694	1096	21	563	0	392	130
처리 (4)	4214	2036	0	70	0	1203	0

*대조군/처리된 샘플의 RT-PCR 에 4 개의 상이한 프라이머쌍을 사용하였다.

[0847]

[0848] *실시예 4. 시험관 내 PCSK9 및 ANGPTL3 오프 타겟 검증*

[0849] 생체 내 인간 간에서 *PCSK9*를 녹다운시키는 염기 편집 요법의 안전성을 확립하기 위한 관점에서, 오프 타겟 돌연변이유발 분석을 평가하였다. 오프 타겟 돌연변이유발을 위한 인간 게놈의 후보 부위 목록을 두 가지 상이한 방법을 사용하여 수집하였다. 첫 번째 방법은 인간 게놈의 생물정보학 분석을 사용하여 스트렙토코커스 피오게네스 Cas9(따라서 ABE 8.8)와 호환되는 PAM 서열과 서열 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13)와 최대 4개의 단일 뉴클레오티드 미스매치가 있는 프로토스페이서 서열이 있는 모든 부위를 식별하였다. 후보 부위를 생성하기 위한 두 번째 방법은 ABE8.8 염기 에디터 단백질 및 PCSK9 gRNA(5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 13))를 포함하는 리보핵단백질이 라이브러리에서 올리고뉴클레오티드를 절단하는 경향을 결정하는 시험관 내 생화학 분석법인 ONE-seq를 사용하였다. 참조 인간 게놈(GRCh38)을 PCSK9 gRNA(5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13))에 의해 지정된 프로토스페이서 서열에 최대 6개의 미스매치가 있는 부위에 대해 검색하였고, Cas-Designer를 사용하여 최대 4개의 미스매치 및 최대 2개의 DNA 또는 RNA 돌출이 있는 부위를 식별하였다. ONE-seq 라이브러리 제조, 실험 프로토콜, 및 생물정보학 분석에 대한 자세한 내용은 추가 세부 방법 섹션에 설명되어 있다.

[0850] 절단된 모든 올리고뉴클레오티드는 PCR 증폭하고 차세대 시퀀싱을 거친다. 더 높은 서열 수를 갖는 올리고뉴클레오티드는 시험관 내 Cas9/gRNA 절단에 대한 더 높은 경향을 반영하고 세포에서 오프 타겟 돌연변이유발을 겪을 가능성이 가장 높은 부위를 나타낸다. ONE-seq 분석에 의해 식별된 상위 부위가 온 타겟 *PCSK9* 부위였다. 오

프 타겟 부위 후보 목록은 250개 이상의 부위를 포함하며, 추가 조사가 필요하였다(**표 10**).

[0851] 1차 인간 간세포를 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA(GA097 또는 GA346)를 1:1 중량비로 캡슐화하는 지질 나노입자(LNP)로 처리하였다(LNP 제제에 대한 자세한 내용에 대해 지질 나노입자 제제 및 분석 참조). Agilent SureSelect 기술을 사용한 차세대 시퀀싱(**표 11**) 시, 대조군 세포에서 관찰된 염기 편집 비율을 온 타겟 부위 및 후보 오프 표적 부위에 걸쳐 LNP 처리된 세포에서 관찰된 염기 편집 비율에서 뺀 경우(차세대 시퀀싱에 내재되어 있는 배경 시퀀싱 오류를 설명하기 위해), 온 타겟 *PCSK9* 표적 부위에서 상당한 염기 편집이 관찰되었다. 이러한 결과는 2명의 남성 환자와 1명의 여성 환자의 3가지 상이한 1차 간세포 로트(STL, HLY, 및 JLP)에서 반복되었다.

[0852] 추가로, 4명의 개별 기증자의 간세포(위에 나열된 3개의 로트 외에 여성 환자의 로트 TLY 포함)를 사용하여 LNP 처리된 대 미처리된 간세포로부터 표적화된 PCR 앰플리콘의 차세대 시퀀싱을 수행하여 50개 이상의 오프 타겟 부위를 평가하였다. 이들 잠재적인 오프 타겟 부위 중 어느 곳에서도 편집이 관찰되지 않았고 *PCSK9* 표적 부위에서 온 타겟 편집만이 관찰되었다(**도 13**).

[0853] [표 10]

ONE-seq에 의해 결정된 PCSK9 gRNA (프로토스페이서 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13)) 후보 오프 타겟 부위

[0854]

염색체	위치	잠재적인 오프 타겟 서열(5'-3')	서열 번호	정렬
1	55040029-55040051	CCCGCACCTTGGCGCAGCGGTGG	80	X00
1	6888039-6888061	CTAGCACC-TGCCCCAGCGGTGG	453	RNA41
1	10640222-10640244	TCCCTACCCTGGCACAGCAGGGG	454	X60
1	15101074-15101096	CCCACACTCAGACGCAGCGAGGG	455	X60

1	20712184-20712206	CCCGCAC--TGGAGCAGCAGGGA	456	RNA32
1	22256342-22256365	CTTGCACCTTGGTAGCAGCTGGGG	457	DNA41
1	25103342-25103364	CTGGCACCATGGCCCAGCAGTGG	458	X50
1	29882027-29882049	ACTGCATCTTAGTGCAGAGGTGG	459	X60
1	40866872-40866894	TCCACACCTTGGCGCACTGGAAG	460	X50
1	43692630-43692652	CATTCACCTTGTCACAGCTGGGG	461	X60
1	44163492-44163514	ACCGCACCATTGCACAGCCTAGG	462	X60
1	54256943-54256966	GCCGCACCATGGGCACAGCGGGGA	463	DNA41
1	60335313-60335335	CCCATACC-TGGCACAGCGGTGG	464	RNA31
1	64198527-64198549	CAAGCACC-TGGCTCAGAGGTGG	465	RNA41
1	64266524-64266546	ACCGCACC-TGGCACAGTGGAAG	466	RNA41
1	110096163-110096185	CCCCACCCTTGGCACAGAGCAGG	467	X60
1	121262583-121262605	CCAGCACC-TAGCGCAGAGCTGG	468	RNA41
1	145017699-145017721	CCAGCACC-TAGCGCAGAGCTGG	468	RNA41
1	155615561-155615583	CCCGCACC-TACCTCAGCAGGGG	469	RNA41
1	155751756-155751778	CCCGCACC-TACCTCAGCAGGGG	469	RNA41
1	157194781-157194803	CCCGCACCCCACCGCAGCGGGGG	470	X40
1	163263975-163263997	TCTTTACCTTGGAGCAGCTGAGG	471	X60
1	175575740-175575762	CCCGCACCACAGTGCACCGGGGG	472	X50
1	204314754-204314776	CCTCCACAATGGCGCAGGGGCGG	473	X50
1	206281058-206281080	CCAGCACC-TAGCGCAGAGCTGG	468	RNA41
1	208574946-208574968	CCAGCACC-TGGCACAGAAGAGG	474	RNA41
1	228337504-228337526	ACCGCACCAAGGTGCATAGGAGG	475	X60
1	240808285-240808307	CCAGCA-CTTGCCCCAGCAGAGG	476	RNA41
2	9138986-9139008	CTCCCACCCTGGCCCAGCGGGGG	477	X40
2	11670027-11670049	ACAGCACCTTGGCCCAGAGGCGA	478	X50
2	15561025-15561047	ACGGCACCTTGGGCTAGCGGGGG	479	X50
2	42969964-	CCCGCACCCAGCTGCAGCCGAGG	480	X50

[0855]

	42969986			
2	69112187-69112209	CCAGCACC-TGGTGCAGAGTAGG	481	RNA41
2	71667395-71667417	CCCACACCTGGGCCCAGTGGAGG	482	X40
2	72985325-72985347	CCAGCACC-TGGTGCAGCTTAGG	483	RNA41
2	85317392-85317414	TCCACACAATGGCACAGCAGAGG	484	X60
2	90356123-90356145	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGTC	485	RNA41
2	91447288-91447310	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGTC	485	RNA41
2	107914896-107914919	CGGGCACCATGGCAGCAGCGGAGG	486	DNA31
2	110633933-110633956	CGGGCACCATGGCAGCAGCGGAGG	486	DNA31
2	120922089-120922111	CCCACACCATGGCCCAGTGAGAG	487	X60
2	127571237-127571259	CCAGCACC-TGGCACAGTGAAGG	488	RNA41
2	132524147-132524169	CCCACACATGGCCACAGCAGTGG	489	X60
2	179801496-179801518	CTGGCACCTTAGCACAGAGGAGG	490	X50
2	182608809-182608831	CCCGCACCAGAGCGCAGGGGGAG	491	X50
2	197360047-197360069	GCCACACC-TGGCCCAGCAGGGG	492	RNA41
2	203642814-203642836	CCCGCACCAGGGCGCAGATGGAG	493	X50
2	203866756-203866778	TCCACACCTCAGCACAGCAGAGG	494	X60
2	219451287-219451309	ACCGCACCTTGGCCCAGTGCTGG	495	X40
2	231686140-231686162	ACCGCAGC-TGGCGCAGCATGGG	496	RNA41
3	3719723-3719745	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGTC	485	RNA41
3	10287991-10288013	CCCGCA-TTTGCCTCAGCGGTGG	497	RNA31
3	13178217-13178239	CCAGCA-CTTGGCACAGCAGTGG	498	RNA31
3	14242673-14242696	CCCACACCTTGGTGTCAGCGGAGG	499	DNA21
3	14819436-14819458	CCTGCACC-CGGAGCAGCAGGGG	500	RNA41
3	38369509-38369531	CCTCCACCTTGGCCCAGTGGAGG	501	X40
3	52005791-52005813	CTCCCACCCTGGCGCAGAGGAGG	502	X40
3	54016522-54016544	TCAGCACC-TGGTGCAGAGGAGG	503	RNA41
3	118171416-118171438	CGAGCACCATGGCGCAGCCCCGG	504	X50

[0856]

3	118171480-118171502	CCCGCA-CTTGGAGCAGCCGGCG	505	RNA31
3	139288546-139288568	GGAGCACCTTGACCCAGCAGAGG	506	X60
3	139677330-139677352	CCAGCA-CTTAGCCCAGCAGCGG	507	RNA41
3	139731008-139731030	CCCGCACCTCGGCACAGCTAGGG	508	X40
3	150408362-150408384	GCCCCATCTTGGCCCAGCGGAGG	509	X40
3	182806878-182806900	CTAGAACCATGGTGCAGAGGGGG	510	X60
4	1221653-1221675	ATCCCACCTCGGCACAGCTGGGG	511	X60
4	1308120-1308142	CCCGCACCGTGGTACAGCCTGTG	512	X60
4	6008382-6008404	CCCGCACC-AGGCCCAGCTGGCG	513	RNA41
4	6747615-6747637	CCCACACCTTGGTGCAGCTCTGT	514	X50
4	7054192-7054214	ACCACACC-TGTCCCAGCGGAGG	515	RNA41
4	37229056-37229078	CACACTACTTGGCACAGAGGAGG	516	X60
4	84244376-84244398	ACCGCA-CTCAGAGCAGCGGAGG	517	RNA41
4	114598629-114598651	TCCGCA-CTTGGCTCAGCGGGGC	518	RNA31
4	115179695-115179717	CCCCGCACTCGGAGCAGCGGCGG	519	X60
4	139511785-139511808	TCCGCACCCTGAGAGCAGTGGAGG	520	DNA41
4	141615591-141615613	CCCTGCACTTGGTGCAGCTGGGG	521	X60
4	158623208-158623230	ACCGCACC-TGACCCAGTGGTGG	522	RNA41
4	182110224-182110246	CTCCTACCATGGCACAGCTGAGG	523	X60
5	767330-767352	CCCACACCAGGGCGCAGCTGAAG	524	X50
5	1516550-1516572	CCAGTACCTTGGCCCAGCTTTGG	525	X50
5	77203454-77203476	ACAGCACC-TGGCACAGTGGTGG	526	RNA41
5	126364896-126364918	CCCACACC-TGGAGCACCAGGGG	527	RNA41
5	126628420-126628443	CAAGCACCTTGGCAGCAGCTGAGG	528	DNA31
5	173667321-173667343	CCCATGCCTTAGCACAGCGATGG	529	X60
5	178526685-178526707	CTCTATCCTTGGCCCAGCAGTGG	530	X60
6	3751269-3751291	CCCGCACCTTGCCGCAGCGGCCC	531	X30
6	15092621-15092643	ATGGCACCTTGGCACATCAGAGG	532	X60
6	16346963-16346985	CCCCGCACTCGGAGCAGCGGCGG	519	X60
6	29016770-29016792	TCCCCACACTGTCGCAGAGGAGG	533	X60
6	36310604-	CCAGCACCATGGCACAGAGAGGT	534	X60

[0857]

	36310626			
6	44047493-44047515	ACAGCACC-TGGCACAGAGGAGG	535	RNA41
6	47477658-47477680	ACCGCACCTGGCAGCAGCCGTGG	536	X50
6	73315113-73315135	CCAGCACC-TGGAGCAGCCGAGG	537	RNA31
6	138138382-138138404	CCAGCACC-TGGCACAAAGGAGG	538	RNA41
6	139537177-139537199	GAGGCACCTTGGACCAGCAGCGG	539	X60
6	148698322-148698344	CCCGCA-CTTGGAGCAGCCGGTG	540	RNA31
6	153756217-153756239	CCAGCA-CTTAGTGCAGCGCAGG	541	RNA41
6	165843913-165843935	CCCACACC-TGGAGCAGCAGGAG	542	RNA41
7	93102-93124	CCCACACC-AGGCACGGCGGGGG	543	RNA41
7	5360719-5360741	CCCTCACC-AGCCGCAGCAGGGG	544	RNA41
7	24849083-24849106	CACCCGACTTGGCGACAGCGGGGG	545	DNA41
7	74043103-74043125	ACCGCACC-TGGCACAGAAGGGG	546	RNA41
7	84150566-84150588	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGTC	485	RNA41
7	96041009-96041031	ACCACACC-TGGCCCAGCAGTGG	547	RNA41
7	98765214-98765236	CCCTCACC-GGGCACAGAGGAGG	548	RNA41
7	106882973-106882995	CCAGTACC-TGGCCCAGAGGAGG	549	RNA41
7	123763164-123763186	CCCGCACC-AGGCGCAGGTGGAG	550	RNA41
7	129225099-129225122	CAGGCACCTTGGCGGCAGCCGCGG	551	DNA31
7	139596895-139596917	TGTGCACCATGGCACAGCGGGGA	552	X60
7	147737806-147737828	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGTC	485	RNA41
7	150737589-150737611	CCCGCACACAGACGCAGAGCAGG	553	X60
7	153256176-153256198	TCCACACC-TGGCCCAGCTGTGG	554	RNA41
7	155527865-155527887	CCTGCAC--TGGCCCAGCAGCGG	555	RNA32
8	2485153-2485175	CCTGCA-CTAGCCGCAACGGGGG	556	RNA41
8	26191893-26191915	TGAGCACCTTGGGGCAGCTGGGG	557	X50
8	100957388-100957410	CCCGCA-CTTGGCGCAGCTGGCC	558	RNA31
8	139813559-139813582	CCAGCACCTTGGCAGCAGCACCGG	559	DNA31
8	142499068-	TCCCCCACTTGGCACAGCTGGGG	560	X60

[0858]

	142499090			
8	143383198-143383220	CCAGCA-CAGGGCGCAGAGGTGG	561	RNA41
9	33873295-33873317	CCCACCCCTTAGCACAGCAATGG	562	X60
9	34958979-34959001	CCCACACCGTGGCCCAGAGGTGG	563	X40
9	109123571-109123593	CCAGCACC-TGGCACAGCATAGG	564	RNA41
9	137012994-137013016	ACCACTACCTGGCCCAGCGGTGG	565	X60
9	137167999-137168021	TCCGCACCTTGGTCCAGCAGGGG	566	X40
9	137477162-137477184	TACGCACC-TGGCTCAGCAGAGG	567	RNA41
10	1572578-1572600	AGCCCAGCATGGCGCAGAGGTGG	568	X60
10	5824416-5824438	CCAGCACC-TGGCACAGAGGAGA	569	RNA41
10	16285410-16285432	ACCGCACC-TGGCCCAGATGGGG	570	RNA41
10	20297215-20297237	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGGT	571	RNA31
10	21126683-21126705	ACCGCACC-TGGCCCAGTGGAGG	572	RNA31
10	28839554-28839576	CCCACATCCTGGCCCAGCAGGGG	573	X50
10	47223533-47223555	CCTGCACC-AGGCTCAGTGGGGG	574	RNA41
10	59089166-59089189	CGAGCACCTTGGCAGCAGCTGAGG	575	DNA31
10	60958888-60958910	ACCGCACC-TGGCCCAGAGTAGG	576	RNA41
10	88036335-88036357	ACAGCACC-TGGCGCAGAGCGGG	577	RNA41
10	97031490-97031512	ACTCCACCATGGCACAGCGTGGG	578	X60
10	111259337-111259359	ACCACACC-TGGCCCAGAGGAGG	579	RNA41
10	122572126-122572148	GCGGCACCTTGGCCCAGCGTGGG	580	X40
10	130560773-130560795	CCTGCACCTGAGCACAGAGGAGG	581	X50
11	2916587-2916609	CCCGCACCCT-GTGCAGCCGAGG	582	RNA31
11	10630862-10630884	CCCAC-TCTTGGCACAGGGGAGG	583	RNA41
11	18729719-18729741	CCCGCACC-AGGTGCAGGAGTGG	584	RNA41
11	47350413-47350435	ACCGCACC-TGGCCCAGCAAAGG	585	RNA41
11	47941203-47941225	GCTGCACCTTAGCACAGTGAAGG	586	X60
11	57761981-57762003	TCAGCACCTTGGCGAAGCCTTGG	587	X50
11	72870610-	ACCGCACC-TGGCCCAAAGGGGG	588	RNA41

[0859]

	72870632			
11	76659109-76659131	CCCTCACCCTGGCACAGCCGGGG	589	X40
11	117692097-117692119	TTCACACCTTGGTGCAGAGGTGA	590	X60
11	121325368-121325390	CCAGCACC-TAGCGCAGCGGCTG	591	RNA31
11	129981605-129981627	ACCGCACC-TGGCCCATCAGGGG	592	RNA41
12	3851459-3851481	CCCGCACC-TGGCTCAGCGGGTC	593	RNA31
12	32850805-32850827	TCAGCACC-TGGAGCAGCCGAGG	594	RNA41
12	48000120-48000142	CCCCACCCTTGGTGCAGAGGAGG	595	X50
12	53328526-53328548	CATACACCTTGCCGCAGCCAGGG	596	X60
12	54190321-54190343	CACACACCTTAGCACAGCCAAGG	597	X60
12	65971780-65971802	CTAGCACC-TGGCACAGTGGTGG	598	RNA41
12	95590363-95590385	ACCGTACC-TGGCCCAGAGGAGG	599	RNA41
12	106690762-106690784	GCCCCACCTTAATGCAGCGGGGG	600	X50
12	114491014-114491036	CCAGCTACATGGCCCAGAGGAGG	601	X60
12	127431260-127431282	CCCACACCAT-GCGCAGAGTGGG	602	RNA41
13	25788073-25788095	CCCGCACCCAGGC-CAGCTGTGG	603	RNA31
13	69424400-69424422	CCAGCACC-TGCTGCAGCGATGG	604	RNA41
13	85917572-85917594	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGTC	485	RNA41
13	98388403-98388425	TCCGCACCTTGGCCCAGTTGAAG	605	X50
14	20813343-20813366	ACAGCACCTTGGCAGCAGAGGTGG	606	DNA31
14	24408232-24408254	CCCGCACC-AGGCTCAGCAGCAG	607	RNA41
14	38663021-38663043	CCAGCACC-TGGCACAGCCAGGG	608	RNA41
14	65250553-65250575	GCTGCACCCTGCCACAGAGGAGG	609	X60
14	89310097-89310119	CCAGCACCCTAGTGCAGAGTGGG	610	X60
14	90554536-90554558	CCCGCACC-TGGCACAGCACCAG	611	RNA41
14	100213915-100213937	CCCG-ACCCTGACGCAGCCTGGG	612	RNA41
14	101153383-101153405	CCCGCACCCTATCACAGCAGAGG	613	X50
14	102929418-102929440	CTCGCACC-AGGCGCAGCCGTGG	614	RNA31

[0860]

15	42252041-42252063	CCCGCACC-TGGCTCAGCGGGTC	593	RNA31
15	47827093-47827115	CATGTACCTTGCCACAGCAGGGG	615	X60
15	69452825-69452848	CGAGCACCTTGGCGGCAGCTGAGG	616	DNA31
15	86059010-86059032	TCCACACCTAGGCACAGCCTAGG	617	X60
15	94089230-94089252	CCAGCACCAAGGCTCAGCTGAGG	618	X50
15	99993270-99993292	ACCGCACC-TGGCACATTGGAGG	619	RNA41
16	1003178-1003200	CCCACACCTTGGCCCAGCCCTGG	620	X40
16	2092489-2092511	GCCGCACC-TGCCGCAGCCGTGG	621	RNA31
16	3089598-3089620	CCCGCA-CTGGGTGCAGTGGTGG	622	RNA31
16	14882693-14882715	CCCACACCCAGGTGCAGCGGCAG	623	X50
16	16097875-16097897	CCAGCACC-TGGCACAGCAGGTG	624	RNA41
16	16281338-16281360	CCCACACCCAGGTGCAGCGGCAG	623	X50
16	18430777-18430799	CCCACACCCAGGTGCAGCGGCAG	623	X50
16	18513312-18513334	CCCACACCCAGGTGCAGCGGCAG	623	X50
16	21358246-21358268	CCCGCATCTTGGTGCAGCTGCTT	625	X50
16	28383449-28383471	ACCGCACCATGGTGCAGCTGGGC	626	X50
16	28731839-28731861	ACCGCACCATGGTGCAGCTGGGC	626	X50
16	29792483-29792505	CCAACACC-TGGCGCAGAGTAGG	627	RNA41
16	29863301-29863323	CTCGTACCAAAGCGCAGAGGAGG	628	X60
16	30783356-30783378	CCCGCA-CTCGGTGCAGCGGTAT	629	RNA41
16	31081352-31081374	CCCGCA-CTGGGTGCAGCGGAAG	630	RNA31
16	31436901-31436923	GCCGCA-CTTGGCGCAGCTGTGG	631	RNA21
16	67748649-67748671	CTAACACCTTGGTGCAGAGGTGG	632	X50
16	78768901-78768923	CCTACACCATGGCGCAGCGTCAG	633	X50
16	81278358-81278380	CCAGCACC-TGGCACATCGGTGG	634	RNA31
16	88044071-88044093	CCCGCATCTTGGTGCAGCTGCTT	625	X50
16	88839686-88839708	CCCGCA-CATGGTGCAGTGGCTG	635	RNA41
17	7223899-7223921	CCCAC-CCCTGGCCCAGCCGAGG	636	RNA41
17	7462659-7462681	TGCACACCTTGGCGCAGTGGGGG	637	X40

[0861]

[0862]

17	7511796-7511818	CCAGCACC-TGGCACAGGGGAGG	638	RNA31
17	19391599-19391621	CCCACACC-AGGCACAGAGGAGG	639	RNA41
17	26736056-26736078	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGTC	485	RNA41
17	28662198-28662220	GTAGCACGTTGACGCAGCAGCGG	640	X60
17	38870195-38870217	GCCGCACC-GGGCGCAGTTGGGG	641	RNA41
17	45753295-45753317	CCCACACC-TGCCCCAGAGGTGG	642	RNA41
17	45993823-45993845	CCCACAGC-TGGCCCAGCAGGGG	643	RNA41
17	63929863-63929885	TCAGCACCTTGGCACAGCTGAAG	644	X50
17	79154410-79154432	ACAGCACCTCGGTGCAGCAGAGA	645	X60
17	81131740-81131762	CCCTC-CCATGGCGCAGCTTCGG	646	RNA41
18	3448410-3448432	CCCGCACC-GGGCGCAGCAGCTG	647	RNA31
18	39380982-39381004	CATGCTACATGGCGCAGCGGTAG	648	X60
18	58247634-58247656	CTCGCACCCGAACGCAGCAGAGG	649	X60
18	59917417-59917439	TCCCCACCCCAGCGCAGCAGAGG	650	X60
18	78993257-78993279	CGAAGACCTTGGCGCAGAAGCGG	651	X60
19	1104611-1104633	CCCGCACCTTGGCCTAGCGCGGT	652	X40
19	1274125-1274147	TCTGCACCTTGGCGCAGCTGGAG	653	X40
19	2209581-2209603	CTCCCACCTTAAAGCAGCGGTGG	654	X50
19	5543277-5543299	ACCGCACC-TGGCCCAGAGTGGG	655	RNA41
19	6431799-6431821	CCCCCACCTTGGCCCAGCGTTGG	656	X30
19	10872441-10872463	GCCACACC-TCGCACAGCGGTGG	657	RNA41
19	11391283-11391305	ACCACACCTTGCTGCAGAGGAGG	658	X50
19	11406443-11406465	CCCGCA-GAGGGCGCAGCGGCTG	659	RNA41
19	12747607-12747629	CCAGCAC--TGGCTCAGCAGAGG	660	RNA32
19	36110180-36110202	ACCGCACC-TGGCCCAAAGGGGG	588	RNA41
19	46709648-46709670	ACCGCACC-CGGCCCAGTGGAGG	661	RNA41
19	49720095-49720117	CCTGCACTCAGGCGCAGACGGGG	662	X60
19	50490618-50490640	GCTGCACCTTGGCACAGTGGAGG	663	X40
19	51068476-51068498	CCCACACCCAGGCCCAGAGGAGG	664	X50
19	51606728-51606750	CCTGCACCT--GCACAGCAGGGG	665	RNA32

19	53775475-53775498	CGAGCACCTTGGCAGCAGCTGAGG	575	DNA31
19	56088833-56088855	CTCGCACC-TGGTGCAGCACCGG	666	RNA41
20	13900645-13900667	GCCGCAC--AGGCACAGCGGCGG	667	RNA32
20	23109029-23109051	TCAGCACCTTGGCACATCCAGGG	668	X60
20	31859435-31859457	CCTGCACCTTTGCACAGCACTGG	669	X50
20	45967752-45967774	CCCGCA-TGTGGCGCAGCAGTGT	670	RNA41
20	49558961-49558983	CCCAGCACTTGGTGAAGCGGAGG	671	X60
21	37176555-37176577	CCCACAC--TGGTGCAGAGGTGG	672	RNA32
22	22912001-22912023	CCTGCACCATGGTGCACCGGCAG	673	X50
22	25849024-25849046	CCCGCAC--AGCCGCAGAGGAGG	674	RNA32
22	27735501-27735523	ACCGCACC-TGGCACAGCTTGGG	675	RNA41
22	49971621-49971643	CCCACACCCTGGCCCAGCCTCGG	676	X50
X	1842130-1842152	CCAGCACTTTGGTACAGCATAGG	677	X60
X	23566446-23566468	CCCGCACC-TGGCTCAGAGGGGT	571	RNA31
X	50814798-50814820	CCCGCACCCTGGCTCAGTGTTGG	678	X40
X	76172984-76173006	CCCGCAC--AGGCGCAGAGGTGG	679	RNA22
X	83385071-83385093	CCAGCACC-TGGTCCAGTGGAGG	680	RNA41
X	107536875-107536897	CCAGCACC-TGGCACAGAGTAGG	681	RNA41

[0863]

[0864] [표 11]

인간 1 차 간세포에서 PCSK9 gRNA GA346 오프 타겟 부위 검증

	로트 #:	STL	HLY	JLP	STL	HLY	JLP			
염색체	위치	처리	처리	처리	대조군	대조군	대조군	평균 처리	평균 미처리	순 편집율
1	55040029-55040051	42.18	49.76	78.54	0.13	0.19	0.03	56.83	0.12	56.71
1	54256943-54256966	0	0.07	0.04	0.1	0	0.03	0.04	0.04	-0.01
1	22256342-22256365	0	0	0.02	0	0.07	0.02	0.01	0.03	-0.02
1	10640222-10640244	0	0	0	0	0.04	0	0.00	0.01	-0.01
1	6888039-6888061	0	0	0.03	0.03	0.05	0.03	0.01	0.04	-0.03
1	60335313-	0	0.02	0.01	0.03	0	0.02	0.01	0.02	-0.01

[0865]

	60335335									
1	64198527-64198549	0	0.07	0	0.02	0.06	0	0.02	0.03	0.00
1	64266524-64266546	0	0.04	0.05	0.02	0	0.05	0.03	0.02	0.01
1	121262583-121262605	0.02	0.04	0.05	0.02	0	0.04	0.04	0.02	0.02
1	20712184-20712206	0.05	0.05	0.03	0.03	0.06	0.06	0.04	0.05	-0.01
1	240808285-240808307	0.06	0.03	0.01	0	0.06	0.02	0.03	0.03	0.01
1	145017699-145017721	0.05	0.05	0.08	0.07	0.14	0.05	0.06	0.09	-0.03
1	155615561-155615583	0	0.04	0.01	0	0.05	0.03	0.02	0.03	-0.01
1	155751756-155751778	0.02	0	0.06	0.01	0.09	0.07	0.03	0.06	-0.03
1	206281058-206281080	0	0.08	0.08	0.02	0.07	0	0.05	0.03	0.02
1	208574946-208574968	0	0	0	0	0	0.05	0.00	0.02	-0.02
1	15101074-15101096	0	0	0.05	0.02	0.06	0	0.02	0.03	-0.01
1	25103342-25103364	0.06	0	0.03	0.03	0.03	0	0.03	0.02	0.01
1	29882027-29882049	0.03	0	0.04	0.05	0	0	0.02	0.02	0.01
1	40866872-40866894	0	0	0.05	0.02	0	0	0.02	0.01	0.01
1	43692630-43692652	0	0	0	0.02	0.04	0.01	0.00	0.02	-0.02
1	44163492-44163514	0	0	0	0	0	0.03	0.00	0.01	-0.01
1	110096163-110096185	0	0	0.02	0.03	0	0.03	0.01	0.02	-0.01
1	157194781-157194803	0	0	0.03	0	0	0	0.01	0.00	0.01
1	163263975-163263997	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
1	175575740-175575762	0	0.05	0.06	0.07	0	0	0.04	0.02	0.01
1	204314754-204314776	0	0.08	0.04	0.04	0.02	0.06	0.04	0.04	0.00
1	228337504-228337526	0.02	0	0.01	0.05	0.05	0.01	0.01	0.04	-0.03
2	107914896-107914919	0.04	0	0	0.11	0	0	0.01	0.04	-0.02
2	110633933-110633956	0	0	0.02	0.03	0	0.06	0.01	0.03	-0.02
2	69112187-69112209	0	0	0	0	0.07	0	0.00	0.02	-0.02
2	72985325-72985347	0.03	0	0	0.01	0	0.05	0.01	0.02	-0.01
2	90356123-	0.05	0	0	0.01	0	0	0.02	0.00	0.01

[0866]

	90356145									
2	127571237-127571259	0.03	0.04	0.01	0	0.04	0.02	0.03	0.02	0.01
2	197360047-197360069	0	0.04	0	0	0	0.05	0.01	0.02	0.00
2	231686140-231686162	0.05	0.12	0	0.02	0	0	0.06	0.01	0.05
2	9138986-9139008	96.7	99.46	96.44	97.34	99.52	96.8	97.53	97.89	-0.35
2	11670027-11670049	0.03	0	0.02	0	0	0.11	0.02	0.04	-0.02
2	15561025-15561047	0	0	0	0.06	0.06	0.06	0.00	0.06	-0.06
2	42969964-42969986	0.03	0	0.04	0.05	0.08	0.03	0.02	0.05	-0.03
2	71667395-71667417	0	0.04	0.02	0.05	0.08	0	0.02	0.04	-0.02
2	85317392-85317414	0.02	0.06	0	0.01	0	0.03	0.03	0.01	0.01
2	120922089-120922111	0.03	0.03	0.03	0.01	0	0.05	0.03	0.02	0.01
2	132524147-132524169	0	0.05	0	0.06	0.08	0.08	0.02	0.07	-0.06
2	179801496-179801518	0.03	0.04	0	0.01	0	0.01	0.02	0.01	0.02
2	182608809-182608831	0	0	0.09	0.14	0	0	0.03	0.05	-0.02
2	203866756-203866778	0.02	0.11	0.04	0	0.04	0.01	0.06	0.02	0.04
2	219451287-219451309	0	0	0.02	0	0.08	0.02	0.01	0.03	-0.03
3	14242673-14242696	0.03	0	0	0.04	0	0.01	0.01	0.02	-0.01
3	10287991-10288013	0	0	0	0	0	0.06	0.00	0.02	-0.02
3	13178217-13178239	0.03	0	0.02	0.03	0.03	0.01	0.02	0.02	-0.01
3	118171480-118171502	0	0	0	0.05	0	0	0.00	0.02	-0.02
3	14819436-14819458	0.02	0	0	0.01	0	0.03	0.01	0.01	-0.01
3	54016522-54016544	0.06	0	0	0.01	0.05	0	0.02	0.02	0.00
3	139677330-139677352	0	0	0	0.06	0	0.03	0.00	0.03	-0.03
3	38369509-38369531	0.03	0	0	0	0	0	0.01	0.00	0.01
3	52005791-52005813	0.03	0	0.04	0	0	0.02	0.02	0.01	0.02
3	118171416-118171438	0.15	0.06	0	0	0	0.03	0.07	0.01	0.06
3	139288546-139288568	0	0.02	0.04	0.03	0	0	0.02	0.01	0.01
3	139731008-	0	0.02	0.07	0.03	0	0	0.03	0.01	0.02

[0867]

	139731030									
3	150408362-150408384	0	0	0.04	0	0	0.04	0.01	0.01	0.00
3	182806878-182806900	0.09	0	0.04	0	0	0.05	0.04	0.02	0.03
4	139511785-139511808	0	0	0	0.03	0	0.03	0.00	0.02	-0.02
4	84244376-84244398	0.03	0	0.05	0.06	0	0.01	0.03	0.02	0.00
4	114598629-114598651	0	0	0.02	0	0	0	0.01	0.00	0.01
4	6008382-6008404	0	0	0.04	0	0	0.12	0.01	0.04	-0.03
4	7054192-7054214	0.14	0.02	0	0.02	0.07	0.01	0.05	0.03	0.02
4	158623208-158623230	0	0	0.12	0	0	0	0.04	0.00	0.04
4	1221653-1221675	0.05	0	0.01	0.03	0	0.05	0.02	0.03	-0.01
4	1308120-1308142	0.03	0	0.02	0	0	0	0.02	0.00	0.02
4	6747615-6747637	0.03	0	0.05	0.02	0	0.04	0.03	0.02	0.01
4	37229056-37229078	0.03	0.02	0	0.05	0	0.05	0.02	0.03	-0.02
4	115179695-115179717	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
4	141615591-141615613	0	0	0.05	0	0	0	0.02	0.00	0.02
4	182110224-182110246	0.04	0	0.05	0.05	0.06	0.02	0.03	0.04	-0.01
5	126628420-126628443	0.03	0.07	0	0.05	0	0	0.03	0.02	0.02
5	77203454-77203476	0.06	0	0.07	0.1	0	0.05	0.04	0.05	-0.01
5	126364896-126364918	0.03	0	0	0	0	0	0.01	0.00	0.01
5	767330-767352	0.09	0.04	0.05	0.03	0.06	0.04	0.06	0.04	0.02
5	1516550-1516572	0	0.06	0	0	0	0.03	0.02	0.01	0.01
5	173667321-173667343	0.02	0	0.01	0.03	0.04	0.02	0.01	0.03	-0.02
5	178526685-178526707	0	0	0	0	0.03	0.03	0.00	0.02	-0.02
6	44047493-44047515	0.06	0.02	0.04	0.09	0	0.05	0.04	0.05	-0.01
6	73315113-73315135	0	0	0	0.07	0.04	0	0.00	0.04	-0.04
6	148698322-148698344	0	0	0.13	0.07	0	0.11	0.04	0.06	-0.02
6	153756217-153756239	0	0	0.01	0.07	0.11	0	0.00	0.06	-0.06
6	138138382-	0.06	0	0	0.04	0	0.03	0.02	0.02	0.00

[0868]

	138138404									
6	165843913-165843935	0.03	0.07	0	0.05	0	0.03	0.03	0.03	0.01
6	3751269-3751291	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
6	15092621-15092643	0	0.03	0.02	0.01	0	0	0.02	0.00	0.01
6	16346963-16346985	0.07	0	0	0	0	0	0.02	0.00	0.02
6	29016770-29016792	0	0	0	0.02	0.08	0.02	0.00	0.04	-0.04
6	36310604-36310626	0.06	0	0.06	0.01	0.1	0.09	0.04	0.07	-0.03
6	47477658-47477680	0.2	0	0	0.07	0	0.03	0.07	0.03	0.03
6	139537177-139537199	0	0	0	0.03	0	0	0.00	0.01	-0.01
7	24849083-24849106	0	0.05	0.06	0.03	0	0	0.04	0.01	0.03
7	129225099-129225122	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
7	93102-93124	0.37	0	0.28	0.04	0	0.05	0.22	0.03	0.19
7	5360719-5360741	0	0.03	0.07	0.02	0	0.1	0.03	0.04	-0.01
7	74043103-74043125	0.1	0	0.07	0.04	0	0.04	0.06	0.03	0.03
7	96041009-96041031	0.17	0.09	0.03	0.03	0.11	0.11	0.10	0.08	0.01
7	98765214-98765236	0	0	0	0	0.05	0.03	0.00	0.03	-0.03
7	106882973-106882995	0	0.12	0.02	0.09	0.05	0.02	0.05	0.05	-0.01
7	123763164-123763186	0.08	0.29	0	0	0	0.13	0.12	0.04	0.08
7	147737806-147737828	0	44.29	0.19	0.11	43.85	0	14.83	14.65	0.17
7	153256176-153256198	0	0.05	0.04	0	0	0.03	0.03	0.01	0.02
7	155527865-155527887	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
7	139596895-139596917	0	0.03	0.03	0.03	0.03	0	0.02	0.02	0.00
7	150737589-150737611	0.05	0.13	0.05	0.01	0.05	0.18	0.08	0.08	0.00
8	139813559-139813582	0	0.06	0	0	0.06	0	0.02	0.02	0.00
8	2485153-2485175	0.05	0	0.03	0.03	0	0.06	0.03	0.03	0.00
8	100957388-100957410	0	0	0	0.03	0	0	0.00	0.01	-0.01
8	143383198-143383220	0.02	0.11	0.04	0.11	0.09	0	0.06	0.07	-0.01
8	26191893-	0	0.06	0	0.02	0.13	0.02	0.02	0.06	-0.04

[0869]

	26191915									
8	142499068-142499090	0.03	0	0	0	0.08	0	0.01	0.03	-0.02
9	137012994-137013016	0.05	0	0.07	0.02	0	0.03	0.04	0.02	0.02
9	137167999-137168021	0.03	0	0	0	0	0.03	0.01	0.01	0.00
9	109123571-109123593	0.03	0	0	0.02	0	0	0.01	0.01	0.00
9	137477162-137477184	0.05	0.06	0.02	0.02	0.03	0.05	0.04	0.03	0.01
9	33873295-33873317	0.05	0	0	0	0	0	0.02	0.00	0.02
9	34958979-34959001	0.1	0.03	0	0.01	0	0.01	0.04	0.01	0.04
10	28839554-28839576	0	0.18	0.08	0.11	0	0	0.09	0.04	0.05
10	59089166-59089189	0	0	0	0	0.06	0	0.00	0.02	-0.02
10	97031490-97031512	0.1	0.12	0	0.01	0.03	0.09	0.07	0.04	0.03
10	122572126-122572148	0	0.05	0.03	0	0	0	0.03	0.00	0.03
10	130560773-130560795	0.03	0.02	0.03	0.02	0	0	0.03	0.01	0.02
10	5824416-5824438	0	0.09	0.01	0	0	0	0.03	0.00	0.03
10	16285410-16285432	0.08	0.09	0	0.05	0	0.03	0.06	0.03	0.03
10	20297215-20297237	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
10	21126683-21126705	0.08	0.09	0	0.05	0	0	0.06	0.02	0.04
10	47223533-47223555	0	0	0.02	0.03	0	0.03	0.01	0.02	-0.01
10	60958888-60958910	0.1	0	0.12	0	0.14	0.03	0.07	0.06	0.02
10	88036335-88036357	0.03	0	0.02	0.02	0	0.02	0.02	0.01	0.00
10	111259337-111259359	0.08	0	0	0.09	0	0	0.03	0.03	0.00
10	1572578-1572600	0.03	0	0.03	0	0.05	0.05	0.02	0.03	-0.01
11	47941203-47941225	0	0.05	0.02	0	0	0.03	0.02	0.01	0.01
11	57761981-57762003	0	0	0.02	0.01	0	0.08	0.01	0.03	-0.02
11	76659109-76659131	0	0	0	0	0	0.01	0.00	0.00	0.00
11	117692097-117692119	0	0.04	0	0.01	0	0.02	0.01	0.01	0.00
11	10630862-10630884	0.03	0	0	0.02	0	0.06	0.01	0.03	-0.02
11	18729719-	0	0	0.06	0.06	0.1	0.08	0.02	0.08	-0.06

[0870]

	18729741									
11	47350413-47350435	0.05	0	0	0.06	0.07	0	0.02	0.04	-0.03
11	72870610-72870632	0	0	0	0	0	0.24	0.00	0.08	-0.08
11	2916587-2916609	0	0	0.01	0	0	0	0.00	0.00	0.00
11	121325368-121325390	0	0.04	0.09	0.07	0.06	0.05	0.04	0.06	-0.02
11	129981605-129981627	0	0	0.04	0.06	0.13	0.04	0.01	0.08	-0.06
12	3851459-3851481	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
12	32850805-32850827	0.06	0	0.07	0.05	0.07	0	0.04	0.04	0.00
12	65971780-65971802	0.06	0.04	0.03	0	0	0	0.04	0.00	0.04
12	95590363-95590385	0	0.18	0	0.08	0	0.08	0.06	0.05	0.01
12	127431260-127431282	0.05	0.04	0.11	0.06	0.12	0.04	0.07	0.07	-0.01
12	48000120-48000142	0	0	0.02	0	0.06	0.02	0.01	0.03	-0.02
12	53328526-53328548	0	0	0	0.06	0.09	0.02	0.00	0.06	-0.06
12	54190321-54190343	0.06	0.02	0.03	0.01	0	0.05	0.04	0.02	0.02
12	106690762-106690784	0	0	0	0.01	0	0.01	0.00	0.01	-0.01
12	114491014-114491036	0.11	0	0	0.05	0.1	0.05	0.04	0.07	-0.03
13	69424400-69424422	0	0.04	0.03	0.01	0.13	0	0.02	0.05	-0.02
13	25788073-25788095	0.05	0.04	0.04	0.03	0.05	0	0.04	0.03	0.02
13	98388403-98388425	0	0.06	0.02	0	0	0	0.03	0.00	0.03
14	20813343-20813366	0.05	0.02	0.01	0.02	0	0.05	0.03	0.02	0.00
14	24408232-24408254	0	0.03	0.07	0.06	0	0.07	0.03	0.04	-0.01
14	38663021-38663043	0.08	0	0.01	0.06	0	0	0.03	0.02	0.01
14	100213915-100213937	0	0	0	0.03	0	0	0.00	0.01	-0.01
14	90554536-90554558	0	0	0.01	0.06	0	0.03	0.00	0.03	-0.03
14	102929418-102929440	0	0	0.03	0.03	0	0	0.01	0.01	0.00
14	65250553-65250575	0.04	0	0	0.04	0	0	0.01	0.01	0.00
14	89310097-89310119	0.06	0	0.06	0.03	0.06	0.04	0.04	0.04	0.00
14	101153383-	0	0.04	0	0	0	0	0.01	0.00	0.01

[0871]

	101153405									
15	69452825-69452848	0	0	0.03	0.04	0	0.03	0.01	0.02	-0.01
15	42252041-42252063	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
15	99993270-99993292	0.03	0	0.02	0	0	0	0.02	0.00	0.02
15	47827093-47827115	0.08	0.04	0.02	0.04	0	0	0.05	0.01	0.03
15	86059010-86059032	0.05	0.02	0.07	0.05	0.05	0.01	0.05	0.04	0.01
15	94089230-94089252	0.11	0.04	0.04	0.07	0.02	0.02	0.06	0.04	0.03
16	3089598-3089620	0	0.03	0.01	0	0.07	0	0.01	0.02	-0.01
16	30783356-30783378	0	0	0	0.04	0	0.02	0.00	0.02	-0.02
16	31081352-31081374	0.03	0	0.04	0	0	0	0.02	0.00	0.02
16	31436901-31436923	0.02	0.02	0.01	0.01	0.05	0.03	0.02	0.03	-0.01
16	2092489-2092511	0.05	0	0	0	0.03	0	0.02	0.01	0.01
16	16097875-16097897	0.03	0.04	0.02	0.04	0.04	0.14	0.03	0.07	-0.04
16	29792483-29792505	0.06	0.03	0.11	0.11	0	0.03	0.07	0.05	0.02
16	88839686-88839708	0.03	0	0	0	0	0.04	0.01	0.01	0.00
16	81278358-81278380	0	0	0	0	0	0.04	0.00	0.01	-0.01
16	1003178-1003200	0.09	0	0.04	0.02	0	0	0.04	0.01	0.04
16	14882693-14882715	0.06	0.03	0.07	0.09	0	0.01	0.05	0.03	0.02
16	16281338-16281360	0.02	0.04	0.06	0.06	0	0.06	0.04	0.04	0.00
16	18430777-18430799	0.08	0	0.09	0.07	0.05	0.02	0.06	0.05	0.01
16	18513312-18513334	0.04	0	0	0.02	0	0.07	0.01	0.03	-0.02
16	21358246-21358268	0	0	0	0.02	0	0.02	0.00	0.01	-0.01
16	28383449-28383471	0.02	0.1	0.03	0.03	0.04	0.01	0.05	0.03	0.02
16	28731839-28731861	0.05	0.02	0.05	0.02	0	0.04	0.04	0.02	0.02
16	29863301-29863323	0	0	0	0.03	0	0	0.00	0.01	-0.01
16	67748649-67748671	0	0	0.03	0	0	0	0.01	0.00	0.01
16	78768901-78768923	0.04	0	0.01	0	0.02	0.03	0.02	0.02	0.00
16	88044071-	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00

[0872]

	88044093									
17	7223899-7223921	0	0	0	0.02	0	0.06	0.00	0.03	-0.03
17	7511796-7511818	0	0.02	0.05	0.04	0.09	0	0.02	0.04	-0.02
17	19391599-19391621	0.03	0.03	0.1	0.05	0.06	0.06	0.05	0.06	0.00
17	26736056-26736078	0.03	0.08	0	0.04	0	0	0.04	0.01	0.02
17	38870195-38870217	0	0.03	0.05	0.03	0.07	0	0.03	0.03	-0.01
17	45753295-45753317	0.03	0	0.02	0.04	0	0.04	0.02	0.03	-0.01
17	45993823-45993845	0	0.06	0.02	0.05	0.07	0	0.03	0.04	-0.01
17	81131740-81131762	0	0	0	0.01	0	0.03	0.00	0.01	-0.01
17	7462659-7462681	0.05	0	0.04	0.01	0.06	0	0.03	0.02	0.01
17	28662198-28662220	0	0	0	0.07	0	0.03	0.00	0.03	-0.03
17	63929863-63929885	0.07	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03	0.04	0.02	0.02
17	79154410-79154432	0	0	0.03	0.02	0	0	0.01	0.01	0.00
18	3448410-3448432	0.03	0	0	0	0	0	0.01	0.00	0.01
18	39380982-39381004	0	0.04	0.03	0.01	0	0.05	0.02	0.02	0.00
18	58247634-58247656	0.08	0.02	0	0	0.05	0.03	0.03	0.03	0.01
18	59917417-59917439	0.06	0	0	0.02	0	0	0.02	0.01	0.01
18	78993257-78993279	0	0	0.04	0	0.11	0.02	0.01	0.04	-0.03
19	53775475-53775498	0.03	0	0.02	0.02	0	0	0.02	0.01	0.01
19	11406443-11406465	0.02	0	0.08	0.02	0	0.1	0.03	0.04	-0.01
19	10872441-10872463	0.06	0	0	0.03	0	0.03	0.02	0.02	0.00
19	36110180-36110202	0	0	0	0.13	0	0	0.00	0.04	-0.04
19	46709648-46709670	0	0	0.09	0.03	0	0.12	0.03	0.05	-0.02
19	12747607-12747629	0.03	0	0.06	0.04	0.05	0.02	0.03	0.04	-0.01
19	56088833-56088855	0	0.07	0	0.05	0.14	0	0.02	0.06	-0.04
19	51606728-51606750	0.02	0	0.01	0.01	0	0.06	0.01	0.02	-0.01
19	1104611-1104633	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
19	1274125-	0	0.05	0.02	0.05	0	0	0.02	0.02	0.01

[0873]

	1274147									
19	2209581-2209603	0	0	0	0.02	0.07	0	0.00	0.03	-0.03
19	6431799-6431821	0	0	0	0	0	0.03	0.00	0.01	-0.01
19	11391283-11391305	0.03	0.04	0.03	0.07	0.1	0.03	0.03	0.07	-0.03
19	49720095-49720117	0.04	0	0	0	0	0.1	0.01	0.03	-0.02
19	50490618-50490640	0	0.05	0.02	0	0.03	0	0.02	0.01	0.01
19	51068476-51068498	0.07	0.06	0.1	0.08	0	0.02	0.08	0.03	0.04
20	45967752-45967774	0	0	0	0	0	0.03	0.00	0.01	-0.01
20	13900645-13900667	0.03	0	0.03	0.04	0.05	0.06	0.02	0.05	-0.03
20	23109029-23109051	0	0	0.01	0	0	0.01	0.00	0.00	0.00
20	31859435-31859457	0	0.02	0	0	0	0.03	0.01	0.01	0.00
20	49558961-49558983	0.04	0.09	0	0	0.07	0	0.04	0.02	0.02
21	37176555-37176577	0	0	0.03	0.07	0.05	0	0.01	0.04	-0.03
22	27735501-27735523	0	0.08	0	0	0.04	0.05	0.03	0.03	0.00
22	25849024-25849046	0.03	0.04	0.01	0	0	0.02	0.03	0.01	0.02
22	22912001-22912023	0	0	0.01	0	0.05	0	0.00	0.02	-0.01
22	49971621-49971643	0	0.15	0.06	0	0.11	0.03	0.07	0.05	0.02
X	1842130-1842152	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
X	50814798-50814820	0	0	0	0.06	0	0	0.00	0.02	-0.02
X	23566446-23566468	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00
X	83385071-83385093	0	0.08	0	0	0	0	0.03	0.00	0.03
X	76172984-76173006	0	0	0.03	0	0	0.05	0.01	0.02	-0.01
X	107536875-107536897	0	0	0	0.03	0	0	0.00	0.01	-0.01

[0874]

[0875] 아데닌 염기 에디터는 데옥시아데노신 데아미나아제 도메인을 통해 gRNA 비의존적 RNA 편집을 유도하는 것으로 보고되었다. gRNA 비의존적 RNA 편집을 평가하기 위해 1차 인간 간세포를 mRNA 및 PCSK9 gRNA(n = 4 생물학적 복제물), SpCas9 mRNA 및 gRNA(n = 4)로 처리하거나 처리하지 않았다(n = 4). 2일 후에 RNA를 추출하고 추가 세부 방법 섹션에 설명된 바와 같이 처리하였다. ABE8.8- 및 SpCas9-처리된 간세포의 RNA 프로파일을 미처리된 간세포와 비교하면, ABE8.8처리된 간세포에서 실질적인 RNA 편집이 관찰되지 않았다(**도 14**). 각 복제물을 4개의 미처리된 간세포 샘플 각각에 대해 비교하여 두 조건에 공통적인 편집이 있는 모든 위치를 제거하였다. jitter 플롯은 처리된 샘플에서 편집이 있는 트랜스크립톰 유전자좌를 나타낸다(숫자는 처리된 샘플에서 식별된 총 편집된 유전자좌를 나타내고, 상자 플롯은 샘플의 편집된 모든 유전자좌에서 편집된 리드의 비율의 중앙값 ± 사분위수 범위를 나타냄).

[0876] gRNA의 스페이서 또는 tracr 부분에 대한 변형 및/또는 절두를 GA066 스페이서(5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 13))의 변경에 의해 평가하였다(**표 12**). 가이드에 대한 변형은 온 타겟 편집 효율을 개선하고/거나 오프 타겟 편집 효율을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. 각각의 gRNA를 등가량의 시험관 내 전사된 ABE8.8 mRNA(1:1 중량비)와 함께1차 인간 간세포 및 1차 시노몰구스 간세포에 공동 형질감염시키고 상세한 방법에 기재된 바와 같이 처리하였다.

[0877] [표 12]

PCSK9 가이드 GA346 의 변형 및/또는 절두는 인간 1 차 간세포에서 고수준의 편집율을 초래한다

	인간 1 차 간세포— 위치 6 에서의 편집율 % (용량, 복제물#)							
gRNA	**2500 ng/mL rep1**	**2500 ng/mL rep2**	**1250 ng/mL rep1**	**1250 ng/mL rep2**	**625 ng/mL rep1**	**625 ng/mL rep2**	**312.5 ng/mL rep1**	**312.5 ng/mL rep2**
GA346	30.69	35.58	19.99	34.67	27.13	16.93	12.56	9.92
GA376	38.15	33.98	31.43	25.28	24.02	22.03	14.81	12.02
GA377	35.11	37.31	26.39	31.48	21.39	23.19	15.34	14.9
GA380	38.5	35.38	32.41	32.43	25.28	20.36	12.85	ND
GA381	29.7	31.2	24.12	29.23	17.32	18.43	11.44	11
GA382	34.56	30.02	22.5	24.45	18.48	15.64	8.45	8.86
GA383	42.2	34.95	32.76	31.79	22.24	24.17	13.27	13.26
GA384	8.49	8.5	7.07	6.51	5.03	4.25	2.61	2.7
GA385	40.2	29.05	26.39	21.43	18.88	16.66	11.76	7.63
GA386	43.73	30.67	31.57	26.5	27.51	19.19	16.94	13.41
GA387	22.61	16.64	17.25	12.78	11.55	8.26	5.28	4.24
GA388	28.77	23.84	20.46	20.33	13.73	ND	7.26	ND
GA389	28.45	23.46	21.98	17.88	12.62	12.78	8.06	8.54
GA391	25.58	30.06	25.43	27.3	27.12	18.67	16.86	15.78
	시노 1 차 간세포 — 위치 6 에서의 편집율 % (용량, 복제물#)							
gRNA	**2500 ng/mL rep1**	**2500 ng/mL rep2**	**1250 ng/mL rep1**	**1250 ng/mL rep2**	**625 ng/mL rep1**	**625 ng/mL rep2**	**312.5 ng/mL rep1**	**312.5 ng/mL rep2**
GA346	40.1	37.48	36.97	34.08	25.91	25.59	14.83	15.25
GA376	29.57	29.57	27.62	31.98	23.08	22.29	15.12	15.75
GA377	35.36	42.67	35.66	43.35	30.68	34.73	21.24	21.79
GA380	43.27	44.85	39.03	38.76	33.31	34.1	21.83	21.51
GA381	39.45	47.85	35.82	41.03	28.42	31.87	15.51	18.36
GA382	36.34	39.97	32.74	37.41	26.15	25.68	14.08	12.74
GA383	39.02	53.37	35.44	44.23	28	33.42	16	20.03
GA384	26.71	22.52	20.97	21.53	14.38	16.21	8.31	8.03
GA385	38.44	37.36	38.31	31.84	31.97	28.48	18.23	17.68
GA386	48.11	43.61	40.09	40.44	37.59	37.42	23.07	25.27
GA387	27.3	21.08	23.71	21.53	16.82	13.62	7.34	6.03
GA388	41.95	36.03	32.87	29.9	23.65	25.43	12.13	13.19
GA389	34.62	33.47	32.15	29.86	25.87	23.29	11.17	12.33

[0878]

[0879] 생체 내 인간 간에서 *ANGPTL3*을 녹다운시키는 염기 편집 요법의 안전성을 확립하기 위한 관점에서, 오프 타겟 돌연변이유발을 위한 인간 게놈의 후보 부위 목록을 두 가지 상이한 방법을 사용하여 수집하였다. 첫 번째 방법은 인간 게놈의 생물정보학 분석을 사용하여 스트렙토코커스 피오게네스 Cas9(따라서 ABE 8.8)와 호환되는 PAM 서열과 GA100 스페이서 서열 5'-AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14)와 최대 4개의 단일 뉴클레오티드 미스매치가 있는 프로토스페이서 서열이 있는 모든 부위를 식별하였다.

[0880] 후보 부위를 생성하는 두 번째 방법은 ABE8.8 염기 에디터 단백질 및 gRNA GA441을 포함하는 리보핵단백질이 라이브러리에서 올리고뉴클레오티드를 절단하는 경향을 결정하는 시험관 내 생화학적 분석인 ONE-seq를 사용하였다. 참조 인간 게놈(GRCh38)을 ANGPTL3 gRNA(5' -AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14))에 의해 지정된 프로토스페이서 서열에 최대 6개의 미스매치가 있는 부위에 대해 검색하였고, Cas-Designer를 사용하여 최대 4개의 미스매치 및 최대 2개의 DNA 또는 RNA 돌출이 있는 부위를 식별하였다. ONE-seq 라이브러리 제조, 실험 프로토콜, 및 생물정보학 분석에 대한 자세한 내용은 추가 세부 방법 섹션에 설명되어 있다.

[0881] 더 높은 서열 수를 갖는 올리고뉴클레오티드는 시험관 내 Cas9/gRNA 절단에 대한 더 높은 경향을 반영하고 세포에서 오프 타겟 돌연변이유발을 겪을 가능성이 가장 높은 부위를 나타낸다. 상위 후보 부위는 표 13에서 식별되어 있다. 후보 부위의 검증은 *ANGPTL3* 편집되고 미처리된 인간 1차 간세포를 사용하여 수행하였다. 차세대 시퀀싱(**표 14**) 시, 대조군 세포에서 관찰된 염기 편집 비율을 온 타겟 부위 및 후보 오프 표적 부위에 걸쳐 LNP 처리된 세포에서 관찰된 염기 편집 비율에서 뺀 경우(차세대 시퀀싱에 내재되어 있는 배경 시퀀싱 오류를 설명하기 위해), 온 타겟 *ANGPTL3* 표적 부위에서 상당한 염기 편집이 관찰되었다.

[0882] [표 13]

ONE-seq에 의해 식별된 ANGPTL3 gRNA(프로토스페이서 5'- AAGATACCTGAATAA CCCTC-3' (서열 번호 15)) 후보 오프 타겟 부위

염색체	위치	잠재적인 오프 타겟 서열 (5'-3')	서열 번호	정렬
1	4546642	CAGATACCATAAAAATCATCTGG	682	X60
1	6955991	AAGATACTGAAAAACCCTGCAA	683	RNA41
1	16544549	CAGAGAGCAGAGTAAACCTCTGG	684	X60
1	23996891	CAGAAAACTATAACCCTCAGG	685	RNA32
1	26088616	AGAATGGCTGCATAACCCTTGGG	686	X60
1	27386898	AAGGTTACTTAATAAACATCTGG	687	X60
1	28115884	AAGATACCTGAATTAAATCTCAAA	688	DNA41
1	30795252	AAGTATCTTGAATAACCCTCCTG	689	X50
1	31542787	CAAATAACTAAATGACCCTCTTG	690	X60
1	32826604	AAGATACTGAAAAACTCTCTTC	691	RNA41
1	33418548	TAGATAACCTGAATAGCCCTATAG	692	DNA41
1	45361452	TAGATACTTCAATACCTCTCAGT	693	X60
1	57486127	AGCAATCCTGAAAAATCCTCTGG	694	X60
1	59422147	ACGATACTTGGATAACCCTCTGG	695	X30
1	59572755	GAGATACCTAATAAGCCTCTAT	696	RNA41
1	62604219	AAGATACCTGAATAACCCTCTGG	697	X00
1	66687653	AAGTTACTGAATATCTCTCAGC	698	RNA41
1	76436411	AGTATACCTCAATAACCACCTGG	699	X50
1	77254313	AAGATCCAGAAGAATCCCCTGG	700	RNA41
1	78181978	AGGATACCTGGAAACCCTACTGG	701	X60
1	83689742	AAGATAACTAGCTAGCTCTCTGG	702	X60
1	89670639	GAGATACTTGAATAAACTTCTAT	703	X60
1	93001069	AAGATACCTGACTAACCTGTTTT	704	X60
1	97782174	TAGATACATGATTAAACCACTGC	705	X60
1	110981606	TATATACATGAATAACTCCGG	706	RNA32
1	114341782	ATTATTCTTGAATAACCCCAGGG	707	X60
1	114403243	AAGATACCTGAGAAACTCTGCAA	708	X60
1	114800896	ATGACTGCTGAGAAACCCTCTGG	709	X60
1	114851709	AAGAATCCTAGATATCCCTCAGT	710	X60
1	116440140	AAAATACCAAAAAAACCCTATAG	711	X60
1	118751265	AAGAATTTGAATAACCCTCAAT	712	RNA41
1	119001156	AGGCTAACAGAATCACCCTCGGG	713	X50
1	150002706	GTGATCCTGAGTAAACCTCAGG	714	RNA41
1	156332931	TAGATACCTATAAGCCTCTGG	715	RNA22
1	162745410	AAGATACATGAAAAAAACATTGG	716	X60
1	164962899	AAGATACCTTAAAACCCTTCAGC	717	X50
1	165289582	AATTTACCTGAATAGTCATTAGG	718	X60
1	167577809	AAGATACACAAATAGCCATCAAG	719	X60
1	170883188	AACAAACCTGAATAGTCCTACTG	720	X60
1	175232700	CAGATATCTGAATCACTCTTCTG	721	X60
1	176788495	AAAATATGAATAACCCTTTGG	722	RNA22
1	177848832	CAGATACTGAGTCACCCTCAGC	723	RNA41
1	178104014	AAGTACCTAAATACCCTTGGGG	724	RNA41
1	179507899	AAGATACCATTCTAACCCTCTGA	725	X50
1	180840385	AAGGTAACTAAGAAACCCTCAGA	726	X60
1	183484429	CTCATACCACAATAACCCTCATG	727	X60
1	183743474	AAGATAATGAATATCACCCAGG	728	RNA41

[0883]

1	185824500	AAGATACTAATAAACACTCAGG	729	RNA41
1	188687384	CAGATACCTGAATAAGCAGAAGC	730	X60
1	194817380	ATAATACCTGAATACTCTCAGA	731	RNA41
1	199542263	TCTATACCTGCATAACCCTAAGG	732	X50
1	201739039	AAGTTACCAGGAGGACCCTCAGG	733	X50
1	203127991	AAGAGACCGGAATGCCCCCTTGG	734	X60
1	209196372	AACAGGCCATAAGAACCCTCTGG	735	X60
1	209428278	TAAATGCCAGGATAAGCCTCTGG	736	X60
1	217518556	TACATAACTGAATAACTCTCCAA	737	X60
1	222014072	AAGAAAGCTGAGTAAGCCCGGG	738	RNA41
1	228023082	GGGATACCCGAATAACCCCACAG	739	X60
1	228546593	GAGACACCTGGGTAACCCCAGG	740	RNA41
1	228724320	GTTATACCTGAATAAATCTGGGG	741	X60
1	230479071	AAAATACCTGCATAACCCTGAGA	742	X40
1	230750818	CAGTTCCCTGAGTCACCCTCAGT	743	X60
1	231757688	AAGATACATGAACTTCCCACAGG	744	X50
1	232190288	AAAATAAGTGAATAACCCACTAA	745	X60
1	233265568	TAGGTACCTGAGTAACTCTGCGG	746	X50
1	235139684	AAGAAACCAGATAACCCACAGC	747	RNA41
1	238895801	AAGATACCTGCATAATCTAGGA	748	RNA41
1	244048003	AGGATACCTGCGTAACTCGCAGC	749	X60
1	245228289	AAGATACCTGGAGATGCCCCTTG	750	X60
2	2541015	AAGATATCAGAATAACTCTGGCT	751	X60
2	5866267	CCTGTACCTGCATAACCTTCTGG	752	X60
2	11192249	AAGATACCTAAAAAGCCCCCAGC	753	X50
2	14318310	TAGATACCCAAATAGCCCCTCAGG	754	DNA41
2	17555591	TCTATACCTAAATAGTCCTCAGG	755	X60
2	18083124	AAAATACCAGAATAACCCATTTA	756	X60
2	18570047	AAGATATCTGAATAAACTCCAAA	757	X60
2	23315873	ATGATTATTAAATAACCCTCAAG	758	X60
2	24850333	AAGATCCCTGATTACCATTCCAG	759	X60
2	28691746	AAGATACCTGGCTCAACCTCATC	760	X60
2	29326137	AATGTGGCTGAAAAAGCCTCTGG	761	X60
2	30453369	AAGATACCTAAACATTCCAGTGG	762	X60
2	31504056	AAGAGAGCTGGACAACTCTAAGG	763	X60
2	33271364	AAGATAGGTCAATAACCACCCGG	764	X50
2	33829479	TAGATAACTGAATAAACTCTATGG	765	DNA41
2	35540632	AAGATGTATTATTGACCCTCTGG	766	X60
2	38119450	TAGAAAACAGAATGACTCTCAGG	767	X60
2	42166900	AATAACCAAAATAACCCTCCAG	768	RNA41
2	46398173	TATGTACCTAATAAGCCTCAGG	769	RNA41
2	49841412	CATATATCTGAATAGCCTTCTGG	770	X50
2	56159084	AAGATACAGAATTCCCCTCTGA	771	RNA41
2	56257553	AAGTTACATGAAAAACATCTGG	772	RNA41
2	57130463	AAAATACCTGAATAATCCTCGAA	773	X40
2	59482506	AAGATACCAGAGAAAGTCTCAGA	774	X60
2	60290320	CAAATACCAGAATACCCTACAGG	775	X60
2	64169496	ATGATCCTAAATAACCTTCCAG	776	RNA41
2	68986545	AACAACATGAATGACTCTCTGG	777	RNA41
2	71741885	AAGATAAAGGTATCTCCCTCTGG	778	X60
2	72415642	AAGCCAACTGAATAACACTGTTG	779	X60
2	72619690	ATGATACCTGAATACCTCTAATG	780	X50
2	75266724	AAGCCAACTGAAGAGCCCTTGGG	781	X60

[0884]

2	80321182	AAGAACTTGATAAACCCTCAAG	782	RNA41
2	87443936	TTGACACCTAAATAACCCTTTGG	783	X50
2	98349660	AAGAGACCAGAAGCAACCTCTGT	784	X60
2	100696913	AAGAAACATGAACAGAGCCTCAGG	785	DNA41
2	104408132	GAGATACCTGTATAAGTCACTAG	786	X60
2	108664444	AAAATGCCTTAAGAACCCTGGGG	787	X50
2	111506561	TTGACACCTAAATAACCCTTTGG	783	X50
2	112735695	TAGATACTCAGTAACCCTCTTG	788	RNA41
2	115162717	AAGAGACAGGAATAACCCTCAGC	789	X40
2	121516112	AAAATACCATGTAAAACACTCTGG	790	DNA41
2	122492850	GAGATACAGAATAGCCCTGGGG	791	RNA41
2	124401576	AAGAACCTAAATCACCATTGGG	792	RNA41
2	128856709	AAGATATCTGGATAATCCACCAA	793	X60
2	141714040	AAGATACTGGAATAAACATAAAG	794	X60
2	143719680	AAAATGCCTCAATATCTCTGTGG	795	X60
2	144191771	AAAATACCAAAATAACCCTAAAG	796	X50
2	149423627	TAGATACCTGAAATACTCTATGC	797	X60
2	153591411	AAAATACCATAATTTCCCTCAGA	798	X60
2	154142624	AAGATACCAAATAAACCTCTGA	799	RNA31
2	155791011	AAGATACCTAAAATACCTATTGG	800	X60
2	155965426	CAGATACCTGAAAAACTCTCTCT	801	X50
2	157734996	AATAAACACTGAATAACCCTTTGT	802	DNA41
2	163699397	CAGCTACCTAATTACCCTCTGG	803	RNA31
2	163782922	TAGGTACCTGATTTACCCTGATG	804	X60
2	166944919	AAGATACCTCAGGAACCAGCAGC	805	X60
2	168821195	AAAAGACCTAAAAAGCCCTCTGG	806	X50
2	169944031	TCAATTACTGAATAACCCTCTTG	807	X60
2	170941666	AATATACATGAATAAATCTCACA	808	X60
2	173215359	AAAAAACGTGAAAAACCTTAGGG	809	X60
2	174371138	AAGATACCTGTTAGCCCTCACC	810	RNA41
2	176698280	AAGTTTCATGCATAAAACTCTGG	811	X60
2	180424100	AAGGTACCTGAAGAACTCAACTG	812	X60
2	181934742	AAGATGTATGAATAACTCTCGGG	813	X40
2	183685747	AAGCAACCTAAATGTCCATCAGG	814	X60
2	183737398	GAGATACCTGGATAACCACTTGG	815	X50
2	184251994	AAGACACCTGGAGAACTCTCGGG	816	X40
2	188364288	AAGTAACCCAATAACCCTGAGG	817	RNA41
2	188883471	ACAATACGTGAATGAATCCTCTGG	818	DNA41
2	191075654	AAGATTCCAGACATACACTCTGG	819	X60
2	191371557	TAAGTAGCTGTATAACCCTGGGG	820	X60
2	195665474	TAAATACTTGAAAAACCCACAGA	821	X60
2	196276026	AAGTTATCTGACTAACAATCTGT	822	X60
2	196963744	AATATACATGAATTTCTCTTAGG	823	X60
2	197268832	AAGATGCCTCCCTAACACTGGGG	824	X60
2	197475333	TACATACCAACAACCCTCTGG	825	RNA32
2	198342120	AATAGAGCTGAAAAACCCTCACT	826	X60
2	198435701	AAATTAGATGAATAACCCTTAGT	827	X60
2	202129138	AAAATACCTGATACCCCCTGG	828	RNA32
2	202797188	AGAGTACCTGAATACCTCTGG	829	RNA32
2	203165696	AGAATATCTGAATTACCCTCAAG	830	X50
2	204928058	AAGATACATGAGTAAACCCAGC	831	RNA41
2	206764957	AGGAGACCTGCACAGGCCTCTGG	832	X60
2	216172775	AATTTATATGAAAAACCCACTGG	833	X60

[0885]

2	217541307	AAGATACCTGATCAATCCTCTTC	834	X50
2	217737466	AAGATACCAGACCAAAGCTCAGG	835	X50
2	220751309	TAGAGACATGAAAAACCCTCCAA	836	X60
2	221762944	AATATTCCTGAATCCCTCGGG	837	RNA22
2	226128392	CTCATACCTGAATAACCTTCTCA	838	X60
2	226932531	CAGATACCGAGAAAAACCCTCTGG	839	DNA31
2	227560446	AAGATATATGAAAAAGCCTATGC	840	X60
2	228586979	CAGATACCTCACCAACACTCCAG	841	X60
2	232730167	CAGAGACCTGAAAAGCCCTGCCG	842	X60
2	240208622	AAAAGGCCTGCAGAAACCTCTGG	843	X60
2	241728292	CAAATCCTTGAATCACCCCCAGG	844	X60
2	241778506	AAGATACCTGGCCACACCCCAGG	845	X60
3	539550	GAGATAATGAATAGCCCTCCGG	846	RNA31
3	7611430	AAGATACCTGTCATCCCTCCGT	847	RNA41
3	8738135	GGGATACCTGCATAACTCTCAGG	848	X40
3	11156153	GAAATGCCTGAATCACACTCGAG	849	X60
3	11683514	AAGATACTGAATCAACTTCAGT	850	RNA41
3	16474484	AAGATACCAGTACACCCCCAGG	851	RNA41
3	19871463	ATGATACCTCAATAACCCTATTT	852	X50
3	25070750	AAAATACCTGAACATACCTTGAG	853	X60
3	35461847	TACATACCTAACAACCCCTCAGG	854	X60
3	35699317	AAGAAACAAGGGAAACCCTCAGG	855	X60
3	36482333	AAGATACCAGGATGGCTCTCTGC	856	X60
3	37570248	CAACAACCAGAATAACCCACAGG	857	X60
3	37680767	AAGATTAAAAGAATAAACCTCAGG	858	DNA41
3	38875399	AACTTACCTGCAAAACCATCTGG	859	X50
3	56933123	AAGATCTGAATTACCATCAGT	860	RNA32
3	61401423	GAGATCCTTAACAACCCTCAAG	861	RNA41
3	64532843	AAGATATCTGAGCCACACTCTCG	862	X60
3	68532737	AAGCTACCTGAAAACCTTCAGG	863	RNA21
3	70442317	AAGATGACTGAAGAAACCTTGGG	864	X50
3	70620477	AAGATCCCTGCAAACCCTTTTGG	865	X60
3	71429771	AAGACAGCTAAATCACCCCACGG	866	X60
3	71714408	AAGATCACAGAATCACCCTCCTC	867	X60
3	74054464	AATAGACATGAATAACCCTAAGA	868	X50
3	76238395	CAGACACCTTACTAACTCTCCTG	869	X60
3	82942470	AAGATACACAAATAAACTTCTAG	870	X60
3	83311768	AAGATATCTGAAAAACTCTCAAA	871	X50
3	84371314	AAGACACTGAATAACCCACAGA	872	RNA31
3	86668690	TAGATAGCAAATAACCCTAGGG	873	RNA41
3	98032158	AATAGACCTAAATAACCTCAAG	874	RNA41
3	99319950	AAGTTACCTGACTAACCCTGAGG	875	X30
3	100809940	AAGATATCTGAATAACTACAAGG	876	X50
3	107069791	AAGATACTTGGATAACTCTGCTA	877	X60
3	107509328	AAGAGGCTGGAATAAGCCACGGG	878	X60
3	111016912	AAGATACATAAATATCACTGCAG	879	X60
3	118950239	CACTAACCTGAATAGCCCTAAGG	880	X60
3	120988045	AATATACCTGAAAAACCATCAGG	881	X30
3	121667776	AAAATACCTAAAGAAATTTCAGG	882	X60
3	122037269	CGTGTACCTGAAAAAGCCTCAGG	883	X60
3	126759212	GTGAGGCCTGAAGAACACTCTGG	884	X60
3	133985020	AAGTTACTGAATATCCCTCCAG	885	RNA31
3	140863741	AAGAAACCGGAATGAGCCCCCAG	886	X60

[0886]

[0887]

3	141050688	CAGATACCAGAAGCACCCTCGAG	887	X50
3	142685343	TAGATAACTGAAATATCCCTCTGG	888	DNA31
3	143875802	GAGATACCCAAATAAACCTCAAA	889	X60
3	151175376	AAGATACTGAATAAAGCTCTTA	890	RNA41
3	151226712	AAGATAACTGAAGAAACTGAAGG	891	X60
3	151395707	AAGATACCAGGGTAACTCTATGA	892	X60
3	155083487	AAGATACCTGAATATCCAACCTA	893	X50
3	161319971	AAGCTGACTGAAGAGCCCTTGGG	894	X60
3	168443226	AGTATTTCTGACAAACCCTCAGG	895	X60
3	169534358	GAGATAGCTAATAACCCCCTGG	896	RNA31
3	171933625	AAGACAACTGAAAAACGCTGTGG	897	X50
3	173995167	AAGACACCTGAATAATCTCTGGA	898	X60
3	176890998	ATGATAAGTGAATAAGTCTCATG	899	X60
3	177768689	AGGATATATGAAAAAGCCTGCGG	900	X60
3	187379619	AAGATACCCTAAAAGCCTTTGG	901	RNA41
3	188484179	AAGATGCATGAATAACCTCTGGA	902	X60
3	190699564	ATGACACCAGAAAGACCCTAAGG	903	X60
3	192710228	AAAATACTAAATAACCCCATGG	904	RNA41
4	723653	CAGATTCCTGGAAGACCCTCAAG	905	X60
4	11334933	AAGAGACCTCAAGGTCTCTCTGG	906	X60
4	12971711	AAGACTAAAGAATAACCCTCTGG	907	X50
4	15327544	AATATGCCTACATTACACTCAGG	908	X60
4	16411507	AAGACACTGAATAACCCTTGGC	909	RNA31
4	20157051	AAGATAGTGAGTAAGTCTCAGG	910	RNA41
4	23244775	TAGATAAGAATAGCCCTCAGG	911	RNA32
4	26200297	TCTATACCTCAATAACCTCCTGG	912	X60
4	28742386	AAGATACCTAAGTGCTCCACAGG	913	X60
4	29008961	AAGAAACCTACAATAACCTTCATG	914	DNA41
4	33579022	CCGATATCAGAATATCCCTTAGG	915	X60
4	44748785	AAGATGCATGAAAAAGCTTCAGT	916	X60
4	44812393	TAGATATCTGCAGAACTCTCCGC	917	X60
4	45258647	AACATACATCAATAACTTTCTTG	918	X60
4	46495164	AAGATACTTGAATACCAATCAAG	919	X50
4	47192935	TAAAGACCTGAATAACCTCAAG	920	RNA41
4	47840228	AAGATATTGAATATACCTCAGG	921	RNA31
4	51965380	TAGTTACCTGAATACACCTCTGG	922	X40
4	66291743	TATATACCTGGAAAACCCTAAAG	923	X60
4	74170265	TAGATACATAATAACCAACTGG	924	RNA41
4	84374124	GAGATACTTGAATCCCTCAGG	925	RNA22
4	87976264	AAGATACCTGTATGACACTGTGT	926	X50
4	88117912	AAGATACCTAAATAACAAGCTGG	927	X40
4	90779595	AGGATACATGCATAACCCATGAG	928	X60
4	91244542	AAGATCCAGAATAATTCTCTGG	929	RNA31
4	91936467	AAGATACATGAAAAATTCTCTCA	930	X60
4	93373949	AATATACCCTAATAAGCCTTCTG	931	X60
4	93711948	AAGATGGCTGAATAGAACCTTCCAG	932	DNA42
4	96659665	AATATACCTTATTATCCTTCAGA	933	X60
4	100450684	CAGATACAAGAGTACTCCTCAGG	934	X60
4	101268626	TCTATACCTAAATAAACCTAAGG	935	X60
4	104738004	TAGATACCTCAATAATTCTCTCT	936	X60
4	115433239	AAATAACATAAATAACCCTCAGA	937	X60
4	115953135	CAGAAGCTGGATAGCCCTCGGG	938	RNA41
4	136101368	AAGAACATGAGTAACCCTAAGG	939	RNA31

4	136644335	AAGATACTTGAAAAACACCAGGT	940	X60
4	136853658	AAGAGAACTGAAAAGCCTCAAG	941	RNA41
4	144234750	AAGATACCAAATAACTCTCTGG	942	RNA21
4	146835606	AATATGCCTGTAACCCTCAAG	943	RNA32
4	149064984	AAGCTGACTGAAGAGCCCTTAGG	944	X60
4	155932126	AAAATTCATGAAGAACCCTGGGT	945	X60
4	157312624	AAGATACGTGAATAACTCAGGAT	946	X60
4	159332385	AAGATATCTGAACAATTCTAAGG	947	X50
4	160192361	AAGATACTTGAATCACTGTCAGT	948	X50
4	168412887	AAGATCCTGAATAATTCTCTGG	949	RNA21
4	170886954	AAGAAGCCTGGATAGAACTCTGG	950	X60
4	172543878	TTGATACCTGAATAACACTCCAG	951	X40
4	172763007	AAAAAAAATGAATTACCCTCATG	952	X60
4	174561024	GAGATCCAGAATTACCCTTGGG	953	RNA41
4	181671436	AACATACCTAAATAACTCCTGGC	954	X60
4	184625030	AATCTACCTGATGACCCTCGGC	955	RNA41
4	186075007	AAGTTAACTGTAAAACAGCCTCAGG	956	DNA42
5	6252615	AAGAAATCTGAAAGCCCTGGGG	957	RNA41
5	7102627	GAGATACCTGCATAACACTTAAT	958	X60
5	7274614	CAGATAACTGAACAACCAGATGG	959	X60
5	7657678	AACTTAGGTGATTAACCCTCACG	960	X60
5	8704833	ATGATACTGAATAAGTCTCAGG	961	RNA31
5	9774717	AAGATCCAGAATAATTCTCTGG	929	RNA31
5	13575913	AGAATACCTAGTGACCCTCAGG	962	RNA41
5	16123391	AACAGACCTTCATAGCCCTCAGA	963	X60
5	16404802	TATATACCTAAATAACCTAGGG	964	RNA41
5	20733472	AAGATCTCTGAAATGCCCTGAGG	965	X60
5	23248793	AACTTAACATAATAACCTTCAGG	966	X60
5	34351741	ATGATAGTGAATAATCCTCATG	967	RNA41
5	35773444	AAGATACGAGAATAACCTCAAGA	968	X60
5	35946321	AAACTACCTGGATGACCCTCTGA	969	X50
5	36662538	AAGAAGATGAATTACTCTCTGG	970	RNA41
5	42904833	AAGATACAGAGTAACTCTTGGG	971	RNA41
5	43693099	GAGATAGCTGAATAATCCCTCAG	972	X60
5	45541710	AAGATACATCAGTAAGCCACAGT	973	X60
5	55453226	AAAATACATTAATAAAACTAAGG	974	X60
5	58609559	AGTAGAGGTGAATAACCCTCAGC	975	X60
5	60295257	CAGATACTTAAATAACCATAAGG	976	X50
5	61555769	AAGAACCTGACAAGCCCTCAGA	977	RNA41
5	66999062	AAGATCCATCAATAAACCACGTG	978	X60
5	69412657	AAGATACTTTTAAAACCCAGTGG	979	X60
5	73013090	AAGATCCTGAATTACTCTCAAG	980	RNA31
5	73504738	AAGATACCTGAACAACTCCACAC	981	X60
5	75225969	AAGCTGACTGAAGAGCCCTAGGG	982	X60
5	78444765	TTGATACCTGTATTACACTCATG	983	X60
5	82799696	AAGATACAGAGAATAACCCTCACA	984	DNA41
5	83300276	AAAATACCTCACTAGCTCTCCAG	985	X60
5	85150663	AAAATAATTGAAAAACTCTCTGT	986	X60
5	87098398	ATAAGAACAGAATAACCTTCTGG	987	X60
5	91842929	AAGAGTCATGCATAGCCCTCCAG	988	X60
5	105774459	AAGATACTGAATAAACTCCTGC	989	RNA41
5	106733933	AAGAAACACAAATAACCATCAGA	990	X60
5	108874504	GAGATGCTGAATAACTCTCTGG	991	RNA31

[0888]

[0889]

5	112311434	AAGATACTGAGTATCTCACAGG	992	RNA41
5	112422645	AAGACACCAAGATAGCACCCTCGGG	993	DNA42
5	113833519	AGTATACCTTAATACCCCCTGG	994	RNA41
5	114129926	ATTATACCTAATAACCCTATGG	995	RNA31
5	117372593	AATATAGCCCAATATCCCTCATG	996	X60
5	118452920	CAGATACCTGAATGATCCTTTTC	997	X60
5	119760952	AAGAAAGCTGAGTAGTCCTCAGA	998	X60
5	132792147	AAGGGACAGGAAGAACCCTGAGG	999	X60
5	132904762	AAGATAGCTGTATAACCTTTATC	1000	X60
5	137163670	AAGTTAGCGGAACTCACCCTCAGG	1001	DNA41
5	137764269	AAGAGAGCTAGCTAGCCCTCTGG	1002	X60
5	142640990	AGGATTTCTGGATAACACTTTGG	1003	X60
5	143734240	GAAGTACCTGAAAAACCCTCTGC	1004	X50
5	148112086	GAGGTACTTGAATCACCATCAAG	1005	X60
5	151722432	TAGCTTACTGAATAACCCTAAGG	1006	X50
5	152708508	AAGAGGCATGAATAACCCTGTTC	1007	X60
5	153529703	CAGTTACGAATAACCCTCAGA	1008	RNA32
5	156251323	AAGATACTGAAAAACCCTCTGA	1009	RNA21
5	160330029	AACAGACATGAAGAAGGCTCAGG	1010	X60
5	163829739	ACCATACCTGAAGGACCATCTTG	1011	X60
5	164401431	AAGAGACCTTAAAACTCTCTGT	1012	RNA41
5	165782539	ACAAGACCAAAATAACCCACAGG	1013	X60
5	172047699	ACGATGGCAGAACAAACCTCAGG	1014	X60
5	173042104	AAGATACCTCAAACACCAGCCGT	1015	X60
5	175751428	AAGACACCTAAATATCCCTGGGA	1016	X50
5	177550455	AAGATACTGACTAATCATCTGC	1017	RNA41
6	2810238	TAGACACCTGAGTCACCCTCTTA	1018	X60
6	3633347	GTGATACCAGATTAACCTCTGG	1019	RNA41
6	3993855	AGAGTAACTGAATAACCCTACAG	1020	X60
6	6543792	TTTGTACCAGAATAACCCTCCTG	1021	X60
6	8845584	AAATTAACTGCATAACCCTGGGT	1022	X60
6	12146644	AAAAAACTTGAATTACCTTCTAG	1023	X60
6	13274573	CTGAAACCTAAATAATCCCCCGG	1024	X60
6	15494007	AAGACCCAGGAATCACACTCTGG	1025	X60
6	16159742	AGAAGACCTGAATACCCCCAGG	1026	RNA41
6	17837365	CAAATACCTAAAGAACTCTCCTG	1027	X60
6	18241159	CCTATACCTAATAACCTTCAGG	1028	RNA41
6	20501819	AAGATACCTGGAAAACTCCCAAA	1029	X60
6	22811364	TAGACACCTAATAATCCCCAGG	1030	RNA41
6	24130572	GTGATACCTGTCAGACCCTCGGG	1031	X60
6	25968782	AAGATACCAGAATTCCCCTCTTC	1032	X50
6	26726581	AAGATGGCTGAGAAAAACTCAGG	1033	X60
6	26775081	AAGATGGCTGAGAAAAACTCAGG	1033	X60
6	28642665	CGTGTACCAGAATCACCCTCAGG	1034	X60
6	28976992	AAGAACTTGTAGAACCATCAGG	1035	RNA41
6	31728324	AAGATACCCCATCACCCCTCCCG	1036	X60
6	31925117	AAGATCAGCAGAAGAACCTTCTGG	1037	DNA41
6	32569518	AGTATACCTAAACAAACCTCAGA	1038	X60
6	35414348	AAGATCCTGCATACCCTTCTGT	1039	RNA41
6	39979448	AAGATCCAGATTAACCCTCTAG	1040	RNA31
6	40805097	AACATCCCTGAAGACCCTTGAGG	1041	X60
6	41733389	AAGATACCTGGGTCCCCATTTGG	1042	X60
6	42264231	AAGATCCTTAAATACCCTCTGG	1043	RNA31

[0890]

6	42676866	AAGATAACTAACTCACCTTCCCG	1044	X60
6	45506487	ATGATATATGAACAACCCTCTGG	1045	X40
6	45565147	AACATACTCGAATACCCCTCAAA	1046	X60
6	45812353	AGCTTACCTGCTTAACCCTCAGG	1047	X50
6	45989719	AAGATACCAAAATTCCCCAATGG	1048	X60
6	46206185	ACGATACTGGAATAAGCCTTTGA	1049	X60
6	51499203	CAGTACCTCAACAACCCCCTGG	1050	RNA41
6	51857715	AATATCCTGAATAAACCTCTAG	1051	RNA31
6	57915493	AAGACACCTGATAAAAACTCTGT	1052	X60
6	62452292	AAGATACAGAATAAACCTAAGG	1053	RNA31
6	66308858	GAGATACTTGAACAACTCACTGG	1054	X50
6	66899926	AAGAAACCAGAGAAACCTTCGAG	1055	X60
6	71004311	AAAGTACCTAAATAACCAACCAG	1056	X60
6	76467643	AAGAAGGTGAATAACACTTAGG	1057	RNA41
6	78402401	AAGATACCTGGCTAGCCATATGC	1058	X60
6	79368236	AAGCTACCAGAGGAACAATCAGG	1059	X60
6	84651006	CATTTACTGAATAACCCTTTGG	1060	RNA41
6	84877021	GATAAACATGAAGGACCCTCAGG	1061	X60
6	89636030	AACGTACCTGAACAACCCTCAGG	1062	X30
6	90026983	ACACTACCTGAATGACCCTCAAG	1063	X50
6	91316610	AATATACATGAAACACACTTAGG	1064	X60
6	100261928	AAGATACCTAAATGTCCATCAAC	1065	X60
6	101477606	CAGATATGAATAAACCTCTAG	1066	RNA32
6	104427293	AATAGTACTCAATAAACCTCTGG	1067	X60
6	105452361	AGTATACATGAATAGCCCTCAGG	1068	X40
6	113288211	TTGCTACCTGAATAACCCTCTTG	1069	X40
6	125169983	AAGATATCTGAGGAAGCGTCTTG	1070	X60
6	125494646	AAGATACCTGAAACCCTCTGG	1071	RNA02
6	126401280	CAGATATTGAAAAACCCTCTGG	1072	RNA31
6	127951944	AAGGTATCCAAATAACCCTTTGG	1073	X50
6	133766716	TAAATACCTGAACAACTCTAGGG	1074	X50
6	134020048	AAGATTACATGAGTACCCCTCCTG	1075	DNA41
6	141080346	ATGATAGTGAATAACTCTCTTG	1076	RNA41
6	141657228	AAGATATCTGAAAAATCCACAAA	1077	X60
6	142866995	AAGATTTCTTATAACCCTCTGG	1078	RNA31
6	146355335	AAGATACTCTGAATAACTTTCTGG	1079	DNA21
6	147553748	AAGTCATCTGAATAACCCTCAAG	1080	X40
6	152311384	AAGATACGTGCAATAACTATCAAG	1081	DNA41
6	158194025	AAGATACATTAGTAACATTTTGG	1082	X60
6	159249441	AAGAAACACTTAAAAACCATCTGG	1083	DNA41
6	159877092	TAGATACCTGTATAACCACCACC	1084	X60
6	163714704	AACTTACCTGAACATGCCCCTGG	1085	X60
6	166082374	TAGATACATGGATTAACTTCTGG	1086	X60
6	168015970	AAGACAGCAGTAAAACACTCTGG	1087	X60
6	168145686	AAGATCTGGAAGAACTCTCTGG	1088	RNA41
7	5143278	AAGAAAGGTGAGCAACACTCGGG	1089	X60
7	5180429	AAGATACTTTAAAAAACCCCTGC	1090	X60
7	12098480	AATATACCTAGCTAAGCCTCAGA	1091	X60
7	16189181	AAGATAGCCTGAGTCACACTCTTG	1092	DNA41
7	17175165	AAGAAAACAGCGTAAGCCTCAGG	1093	X60
7	18301478	ATGAAACCTAAATAAGTCTCTGG	1094	X50
7	18326887	TGTTTACCTGAATAACCTTCAGG	1095	X50
7	20063992	AAGATATCTGAAAAGCCCACTTT	1096	X60

[0891]

7	21393775	TGTAAACCTGGATAACCCTCTAG	1097	X60
7	22673635	AAGTATCATGAATACCCTCAGG	1098	RNA41
7	25237966	AAGATCCTATATAACCCTCTGA	1099	RNA31
7	28451369	AAAATACCTGAATAACCTGGGCC	1100	X60
7	36309411	AAGTTACCAGAACAACCCTTAGG	1101	X40
7	43099959	AAGAATTTGAATAACTCTCTAG	1102	RNA41
7	45063943	AGGATACCTGAATCCCTCCAG	1103	RNA22
7	46108303	GAGACACCTGAATAAGTGTCTGG	1104	X50
7	46457470	AAGCTAGTGAAAAACCATCAGG	1105	RNA41
7	47819173	AGGATACTTGAATATCCCTGCCT	1106	X60
7	49066063	CAGATACTGAAAAACACTCTGG	1107	RNA31
7	49306954	AAGAAATCTGGATAACCCCCAAT	1108	X60
7	60892285	AACATACCCAAAAAAACCTCTGA	1109	X60
7	61597579	AACATACCCAAAAAAACCTCTGA	1109	X60
7	62026418	AACATACCCAAAAAAACCTCTGA	1109	X60
7	78658625	AAAATATCCAAATAACCCCCTGG	1110	X50
7	81886792	AAGATATCTGAATAATCATCAGG	1111	X30
7	88664778	AAGATACTGAGTAACACTGAAG	1112	RNA41
7	89093321	AAGTTACCTAAATAACTTTGG	1113	RNA32
7	89117479	ACCATAATTGATTAACTCTCTGG	1114	X60
7	94742185	AAGAAACCTAAGTAAACCTCTAA	1115	X60
7	96159184	AAGATACATCATCACCCTCCTG	1116	RNA41
7	96499495	AAGACACATAAGGAACCCTCATG	1117	X60
7	101395824	GAGATACCTGAGCTGCCCTCAGC	1118	X60
7	104765414	GAGATACCTAAATAACCTTCCAG	1119	X40
7	107527319	AAGATACGAATAATCCTCCGA	1120	RNA22
7	114126788	ATTAAACCAAAATAACCCTCGGG	1121	X50
7	117090821	CACAAACCTTAATAACCCTCAAG	1122	X50
7	117393513	AAGATAAAAAAATACCCCTAGGG	1123	X60
7	123985680	AAGATATCTGAAAAAGTCTTGAG	1124	X60
7	124105262	GAGATAACTGAATAACCATTTGG	1125	X40
7	125205185	AAGATATCTGTAAAACCCTTCAG	1126	X50
7	125899502	AACATACATGAAAAATCCTCAAC	1127	X60
7	127268120	AAGGTAACTGGATAGCCATCTGC	1128	X60
7	132695120	AAGAGACCTGAGTCACCCTGTCT	1129	X60
7	134060777	AAGATAAATGAATTTCCTTCTGT	1130	X60
7	140628498	AAGATACGGGAAATCCCCTTTGG	1131	X60
7	146763269	CAGATATCAGATAACCCTATGG	1132	RNA41
7	153436410	CAGATGCTTGTAAAACCATCAGG	1133	X60
7	153479243	ACAGTAGTTGCATAACCCTCTGG	1134	X60
7	155749430	AAGATTCAGCACTAACCCACAGG	1135	X60
7	157980250	GAGATACTGAATTACCCTCTGG	1136	RNA21
8	4038549	AAGAGACATGCATAATCTTCAGG	1137	X50
8	5643554	AAGTAAACTGAATACCTTCTGG	1138	RNA41
8	7420667	AAGAAACCACTATAACCATCAGT	1139	X60
8	7890852	AAGAAACCACTATAACCATCAGT	1139	X60
8	19687879	CAGATACTGTATAACCCTCAGA	1140	RNA31
8	21016005	AATGTAAATGTATAACCCTCTGT	1141	X60
8	29936242	AAGTTAACTGTAAAACAGCCTCAGG	956	DNA42
8	36495615	AGGATACCATAATAACCAGCATG	1142	X60
8	43072291	GCAATACCTGAATAACCCATTGT	1143	X60
8	47579895	AAGATACCAGACCATCTCCCAGG	1144	X60
8	49597827	AAGATCTGAATAGCACCCTGG	1145	RNA32

8	55071567	AAGATCACAGGACAACCCTCCGC	1146	X60
8	55401326	AAGATTCATGATAACCATCATG	1147	RNA41
8	60813307	CAGGTACCTGGAGAACCCTAGAG	1148	X60
8	61779630	AAGATACCTGAACACCCTACTGG	1149	X40
8	64267393	TAGCTAGCTGATAACACTCTGG	1150	RNA41
8	65828227	ATTATACTGAATAACCTTCCAG	1151	RNA41
8	66202960	AAGTTACCTGCATCAAACTCATG	1152	X60
8	66947451	AAGATACAGAATAACCCTCTAG	1153	RNA21
8	67331610	GATATACTCTAATAACCCTCAAG	1154	X60
8	67691390	AAGATACATAAATCACTTTCCAG	1155	X60
8	67694023	AAAATGCCTAATAGACCTCTGG	1156	RNA41
8	68072298	AAAACACCTGAAAAATCCTCCAC	1157	X60
8	73416526	AAGAAACACTGAATGTCCCTCTTG	1158	DNA41
8	74109927	GTGAAACCTAAATAACCCTCAGA	1159	X50
8	75900398	AATATACCAGAATAGTTCTCAGT	1160	X60
8	76479079	AAGATACTGAATATTCCTCAGG	1161	RNA21
8	78222169	GAGATACTTGAATAACCATCTCA	1162	X50
8	80098340	AAAGTACATTAAAAACCTTCTGG	1163	X60
8	80176030	AAGATAATTGAATAGCCATCTTA	1164	X60
8	80682169	AACAAACCCGTAAAACCCTCACG	1165	X60
8	83187784	AAGATAGTTAAATATCCCCCTGT	1166	X60
8	88225407	AAGATAATAAATAACCCTCAAG	1167	RNA31
8	91354172	AAGCTACTTGATAACCCTATGG	1168	RNA31
8	102629148	ATTATACCTGAATCCCTCAGG	1169	RNA22
8	106844104	AAGTTATCCTAATAACCCTATGG	1170	X50
8	106983770	ATGTTTACTGAATACCCCTCTGG	1171	X50
8	108954887	AAGGGACCTGAAATTCCCTGAGG	1172	X60
8	115458181	TAGATAACAGAATGACTCACAGG	1173	X60
8	119894846	AAGATTCTGAATAGACCCCAGG	1174	RNA41
8	120688940	AACATACCCAAATACTCTCAGG	1175	RNA41
8	121544316	AAGATACCTCAATAAGACTCGGG	1176	X30
8	124209633	TAGATACTGAAAATCTCTCAGG	1177	RNA41
8	124951793	AGAATACAAGAATAACCCTGGGG	1178	X50
8	125028680	AAGATACCTGAAATTCCTGCAGA	1179	X60
8	125768967	CTGGTACTTAATAACCCTCAGG	1180	RNA41
8	130261595	GAGATACCTAACACACACTCTGG	1181	X60
8	139484036	ACAATACCTGAAAAACTCCCTTG	1182	X60
8	140142948	CAGATACATTAAAACCCTCTGG	1183	RNA31
8	141381027	CAGAACCCACAATAAGCCTCTGG	1184	X60
9	1548217	AATAACATGAATAACACTCAAG	1185	RNA41
9	2362898	AAGTAACCCAAATAACCCCAGG	1186	RNA41
9	3085581	AAGATACAGAATTTCCCTTTGG	1187	RNA41
9	7499375	AAGGTCCCTGAGCCACCCTCCAG	1188	X60
9	7701793	AAGATCTGGAACAACTCTCTGG	1189	RNA41
9	9668247	AACACTATTGAATAACCATCTGG	1190	X60
9	13025629	GGGATACCTGAATATTCTCTGG	1191	RNA41
9	13825298	AAGATGCCTGCACATCCCTCCTT	1192	X60
9	15566128	AAGATACATGAATTACCAAAAAG	1193	X60
9	18157881	AAGATGCTTGAAGTAGCTTCAGG	1194	X60
9	21582692	TAGATACCTCTTATAACCCTCCAG	1195	DNA41
9	22799849	AAGATACATCAATAAACCTGATT	1196	X60
9	22914887	AAGATAGTCCTATAACTCTCTGG	1197	X60
9	27875283	AAAATTAGTGGATAAACCTCTGG	1198	X60

[0892]

9	28235239	AAGATCCTGAAGAATTCTCTGA	1199	RNA41
9	29142022	AGAATACCTGAACAACACTCTAG	1200	X50
9	33293321	ATTAAACCTGAAACCCTCAGG	1201	RNA32
9	33907178	AAGATAGCTAAATAACCTCTGA	1202	RNA31
9	36483605	GAGACAACTGATTATCCCTCAAG	1203	X60
9	39480043	AATTTACCAGAATAGCCCTCTGA	1204	X50
9	66885197	AATTTACCAGAATAGCCCTCTGA	1204	X50
9	74963383	AAGATACTGAAATACCCCTATGG	1205	X50
9	81338482	AAGGTAAATGAGTAATCCTTTGG	1206	X60
9	82995745	AAGATTACTTGAAGAAGCCTCTGA	1207	DNA41
9	85121255	AAAGTAGCTGAATAAACCTCAAG	1208	X50
9	88846233	AAGATAACTGAAATGCCTTCGAG	1209	X60
9	89929285	ACTATTCCTGAATAACCCTTTGG	1210	X40
9	94468528	AACATCCTGAATCAACCTCTGC	1211	RNA41
9	96771534	GAAATACTGAGTACCCCTCAGG	1212	RNA41
9	97299066	TAGATCTAGAATAAGCCTCTGG	1213	RNA41
9	100767516	AAGATACCCAAATAACCATCAGA	1214	X40
9	107058386	AAGACAGCTAACTAACTCTCGGG	1215	X50
9	107981569	AAAGTAGCTGAACAGCCCTCAGG	1216	X50
9	109732394	AAGATACCTCATTAATCATCACA	1217	X60
9	110545175	AAGATATGGAATCAACCTCAGG	1218	RNA41
9	112078020	AAGATACCTAATAACCACAGGG	1219	RNA31
9	114633862	ACAGCACCTGAATCACACTCTGG	1220	X60
9	114864429	AAGATACAAAAACAACCGACTGG	1221	X60
9	114970717	AAGATACTCAATAAACCTCAAG	1222	RNA31
9	116496855	ATGATAGTGAATAATTCTCAGG	1223	RNA41
9	123598985	AAGACACATAAACCACTCTCAGG	1224	X60
9	125297490	AAGATACTGGATAACCTTCCAG	1225	RNA31
9	125378327	ATGATAATGAATAACCCTTGGG	1226	RNA31
9	125911093	AAGACACTGAAAAACCCTCAAG	1227	RNA31
9	127691320	AAGATAGCAGATTAGTCCTCAGT	1228	X60
9	127974450	AAGAGATCGGGATAAGCCTTTGG	1229	X60
10	7147046	TAAGTACCCAAATAAGCCTCTGG	1230	X60
10	7993040	AAGATATCTGAATATGGACCAGG	1231	X60
10	11705444	AAGATAGCTAAGAATCCCTCCAG	1232	X60
10	13360457	TAGTTACAAGAATAACCCCAGG	1233	RNA41
10	14735911	TAGATACATAATAGCCCTTTGG	1234	RNA41
10	15941531	AAGAGCCCTGAATAAGCTTTAGG	1235	X50
10	16541599	AAGATACTGAATAAACCCGAAG	1236	RNA41
10	21114219	AAGATATCTGGATAATCCCCAAA	1237	X60
10	27972145	AATATACCTTGAATACCCCTCCCT	1238	DNA41
10	32570562	GGGATACCTTAACAACCCTGTGG	1239	X50
10	35982871	AAAATACCTGACAGAACCACTGG	1240	X60
10	38157649	AAAATACCTGAGTGACCCTAGAA	1241	X60
10	47125548	AAGATTTGTGAATGACCCTAATG	1242	X60
10	50305665	AAGATACCAGTATACTCTCTGG	1243	RNA31
10	51383143	AAGATCCCTGAACAACACCAAAG	1244	X60
10	54571271	AAGATACCAGTCCCACCCTCTTG	1245	X60
10	55277105	TAGATACTCTCAATGACCCTCTGA	1246	DNA41
10	59699528	AAGTTACTTAAATAGCTCTCTGC	1247	X60
10	62667353	AAGATGCTTGAATTTCCCTAATG	1248	X60
10	82421522	AAGAGATCTGGATCACCCCCAGC	1249	X60
10	83225274	AAGATATTTGAATATTCCCTAGG	1250	X60

[0893]

10	84218985	TAATTACCAGAATAACCCTATGA	1251	X60
10	90306612	AAGATACCTGAAATACCTGGGT	1252	RNA41
10	94280573	AAGGTACCTGAGTAAACATTCTG	1253	X60
10	102517636	AAGATACATGAATGAATTCAGG	1254	RNA41
10	102734271	CAGATACCTAAGAACCCTGACG	1255	RNA41
10	106248382	AGTATAACAGAATAACCCTATGT	1256	X60
10	118171466	AACATATCTGAATATCTCTCTAA	1257	X60
10	119789592	AAGATCCTGCCTCAACCTCTGG	1258	RNA41
10	120632845	AAGATACCAAGCTAATCCTCTGC	1259	X60
10	121862898	GAGATTTCTGAATAACCCACCCT	1260	X60
10	121868681	GAGAGGCCTGAGTAGCCCACGGG	1261	X60
10	122274421	AAGGAAACTGGAGAACTCTCCGG	1262	X60
10	130321175	AAGATACTTGAATAACCATTTCA	1263	X50
10	131549720	TGCTTACATGAATAACCCTCCAG	1264	X60
11	2376222	TCTGTACCTGGATAACCCCCTGG	1265	X60
11	3277015	AAGGTAACTGACAAACCATCTGA	1266	X60
11	3322831	AAGGTAACTGACAAACCATCTGA	1266	X60
11	3502236	AAAATAAATGAATAAAACTGTGG	1267	X60
11	4864723	AAGTCACCAGTTTAACACTCAGG	1268	X60
11	7440757	AAGATACCAGAATAAATCATTCTAG	1269	DNA42
11	12052022	TAAATACATGAATAACCATTAGG	1270	X50
11	12138824	AAAAGCCCTGATCAAACCTCAGG	1271	X60
11	12410906	CACTTACCTGTATAACCTCAGG	1272	RNA41
11	14162519	AAGATACTTGCAGAACCATCTGA	1273	X50
11	15458757	AAGATCTGAATTTCCATCAGG	1274	RNA32
11	22689538	AAGATATACATACTAACCCTCTGG	1275	DNA41
11	22781693	GAGTACCATAATAAACCTCAGG	1276	RNA41
11	22831675	AAAGAACCTAAATAAGCCTCTTG	1277	X60
11	25615424	AAGACATTAAAATAACCCACAGG	1278	X60
11	25752459	AATATACCTGGAAAACCCACACC	1279	X60
11	26574272	AAGACACATGAATATCACTAATG	1280	X60
11	26949218	AAGATATTGAATAACCCACATT	1281	RNA41
11	26997914	AACATCCCAGAATGACCCACAGC	1282	X60
11	28826023	AAGAAAGCTGGCTAGCTCTCTGG	1283	X60
11	32956605	AAGATAACTGACTTGACCCTGTGG	1284	DNA41
11	36609914	AAGATATGAATAAAACTCTGG	1285	RNA22
11	50574461	AAGCTATCTGAGAAACCCTTTTG	1286	X60
11	58705310	CAGATACCTAATAACCACACGG	1287	RNA41
11	63223967	AAGATACCTGAAATTATTTCAGG	1288	X60
11	79064018	TTGATACCTAAATACCCTGTGG	1289	RNA41
11	80186841	TAAATACATGAATAATCCTCGGG	1290	X40
11	81449300	AATTAACCTACATAACCCTCAGT	1291	X60
11	83977145	AAGATTCTTAAATAACCCACTTT	1292	X60
11	87592156	TAGAGACATGAAAAACCCTCCAA	836	X60
11	88339518	AAGATTTAAGAATGAACCTCAGG	1293	X60
11	88892935	AAGATACAGAATTTCCCTTTGG	1187	RNA41
11	92568878	TGGATACCTGTCAACCCTCTGG	1294	RNA41
11	101689415	AAGATCCGTGAATAAACCACAGC	1295	X50
11	104364397	AACATACACGAATACCTCACAGG	1296	X60
11	106039497	AAGATGATAAACAACCCTCTGG	1297	RNA41
11	109887670	TAGATCCTAATTAACCCTCAGA	1298	RNA41
11	114155888	AAGATACAGGTGTAGCCCTCCTG	1299	X60
11	117119305	CTGATATGTGAAAAACCCTAAGG	1300	X60

[0894]

12	3649402	AACATACTGAACCAGCCTCTGG	1301	RNA41
12	3696467	AAGACACGAGAAGAACCTTCTGA	1302	X60
12	3830100	AAGACACTTGAATACCACTCTTT	1303	X60
12	4704350	TACATACCTTGATAACCTTCAGG	1304	X50
12	8120901	AAGTTACCTGAACAAACCTGCAA	1305	X60
12	9334202	AAAAAACTAGAAGAACCCTTTGG	1306	X60
12	10687002	AAGATCCCTGAATTTCCATCAGA	1307	X50
12	14689862	AAAATACCTGCATACCCTCAGG	1308	RNA21
12	20320965	AACTTACATGAATTACTCTTAGG	1309	X60
12	22372837	AACATTTCTCAATATCCCTTTGG	1310	X60
12	26607410	CAGATAACTGAATAACCCTCTGT	1311	X30
12	28330833	TAAATACCTATAACCCACTGG	1312	RNA32
12	28550781	GAGATACCTGAATATTCTTCCAA	1313	X60
12	32209572	ATTATATCTGAATATCCTCTGG	1314	RNA41
12	45545836	ATGATACCCAATACCCCTCCAG	1315	RNA41
12	47016633	CAGATACCTGAATCTCCTTCTTT	1316	X60
12	49068780	CAGTTACCTGGATAACTCCCTGG	1317	X50
12	54882194	AAAATACTAGAATAACCAGCTTG	1318	X60
12	61361291	AAGACTCAGGAATATCACTCAGG	1319	X60
12	66409389	AAGATCCAGAAGAATCATCTGG	1320	RNA41
12	72361250	AAAACACCTGAATAAATCCCATG	1321	X60
12	73122159	AACATCACTGAAGAACCCTGAAG	1322	X60
12	74390201	AAAATACCTCATAGCCCTCTGC	1323	RNA41
12	77975069	AAAATAGCTTAATAATGCTCAGT	1324	X60
12	78463857	AAGTTCCCTGAACACACCTCTGG	1325	X50
12	79756510	ACTATACTGACTAACCCTCTAG	1326	RNA41
12	79913270	AGAATATCTTCATAACCTTCGGG	1327	X60
12	81976639	AGAAAACCTGAATAACCTATGG	1328	RNA41
12	87296671	AAGATATTCAAATAACCCTGCTG	1329	X60
12	98856708	GAGATACTGAATAACCTCTGGG	1330	RNA41
12	105221258	AAGATAGCTGCTAACCCTGAGT	1331	RNA41
12	106415644	AAAATAAATGAATAACCATCAGA	1332	X50
12	109568847	AAGGTACTAGAAAACCCTGTGG	1333	RNA41
12	124304548	AAGACACTGCCAAACCCTCCGG	1334	RNA41
12	128916634	AAGATACATGAATGGCCAACGCG	1335	X60
12	131173514	CAGAGACCTGCATAGCACTGAGG	1336	X60
12	131502294	AAGATATCTGAAAATCCCTGCGC	1337	X50
13	20297900	AAGAACACTGAGAAAACCCTCTGG	1338	DNA41
13	22964102	AAGAAACCTCCATATCCATCGTG	1339	X60
13	24389118	AAGAAACCTCCATATCCATCGTG	1339	X60
13	25266108	AAGGTACCTTAACAACATTTTGG	1340	X60
13	26448879	AAGGTGACTGAAGGACCCTTGGG	1341	X60
13	26553083	ACGATAACTGAACAGCTCTCAAG	1342	X60
13	34458374	AAGAGGGCTTAATAACCTTCAAG	1343	X60
13	39980150	AAGATAACTGGATAGCTCTATGA	1344	X60
13	43747762	AAGATTCAGCAATACCCTCTGG	1345	RNA41
13	50325631	CAAAAACCAGAAAACCCTCAGG	1346	RNA41
13	60126783	CATATACCAAAATAACCCATGGG	1347	X60
13	61481200	AAAATACAAATAACCCTCAGA	1348	RNA32
13	66207288	AAAATACCTGAATAAACCTGAAG	1349	X40
13	68049114	AAGATAACTTAATAGGCCTCCAC	1350	X60
13	68754577	AAGATGGCTGAAAAAGCCTTTCG	1351	X60
13	74802880	AAGCTGACTGAAGAGCCCTTGGG	894	X60

[0895]

[0896]

13	77274559	AAGTTACCAGATAACCCACAGG	1352	RNA31
13	84432474	CAGATACCTGGTTAAACATCACG	1353	X60
13	86737129	AAGATACATGAATGGCCAACAGG	1354	X50
13	92119936	AAGCTACCAGCATAGCCCACTAG	1355	X60
13	109759900	AAGAAAGCTGGAAAACACTCCAG	1356	X60
13	111418659	AAGATGCCTGAGTCTCCCCCGTG	1357	X60
13	112083112	AAGGAAACTGAATAACCCTCAGA	1358	X40
13	113351476	CTGAGAACTGAATAAACCTCGAG	1359	X60
14	18485266	AAGGTTACAGAATAAAACTCTGG	1360	X60
14	20357994	CAGGATACTGAATAACCCTCAGA	1361	X60
14	21233079	CCATTACATGAATAACCTTCAGG	1362	X60
14	22348176	AAGACACCTGGATAACCATCAGG	1363	X30
14	26263145	AAATTATGAAAAACCCTCAGG	1364	RNA32
14	30878091	AAGATACTTGACAACTCTCTGA	1365	RNA41
14	31153973	AAGATAGATGAATGACCCACTAC	1366	X60
14	35231283	AAGATACTTAAATGATCCTTGGC	1367	X60
14	37392538	AATATACCTAAATAACTTACAGC	1368	X60
14	40710593	AAGATAACTGGATAGCCATATGC	1369	X60
14	40860782	AACAAACATGAAAAACACTCAGC	1370	X60
14	41931495	AAGATACCTAAATATATATCTGA	1371	X60
14	42141012	AGGATGACTGAAAAATCCCCAGG	1372	X60
14	49513652	AAGATGACTGCTTAACCCCCAGT	1373	X60
14	51112581	AAGATACCAAAATGTAACTCAGG	1374	X60
14	52885591	AAGATAACTTAAAAACTCTAAGG	1375	X50
14	52900831	ACAGAACCTGAATAGCCCTAGGG	1376	X60
14	53020328	AAGATGCCTGAACTAGTCCTTGGG	1377	DNA41
14	56099999	AAAATAACTGAAAACCCTCAAC	1378	RNA41
14	59879739	AACATACATCCACAACCATCAGG	1379	X60
14	64921531	AAGATACATGAATAAGCACCATG	1380	X50
14	66348379	CATATACTTGAATAACCAACTGG	1381	X50
14	68160233	AAGATCTTAATAATCATCTGG	1382	RNA32
14	72604917	AAGAAACCCGAGTCCCTCTGG	1383	RNA32
14	74660460	AAGATATCTCATATCACTCAGG	1384	RNA41
14	74867740	ACAATACCTTGAATAACCCACAAG	1385	DNA41
14	77627074	AAGATACATAAATAACCTCACAG	1386	X60
14	80214772	AAGTAACAGAATAATCCTAAGG	1387	RNA41
14	81206628	GAATAACCTGAATAACCCCCAGA	1388	X60
14	82199597	AAATTACCTAAATAACCCAAGGC	1389	X60
14	82935226	AAGGTACCTGAATATTGTTCTGT	1390	X60
14	84727246	AAGACAGCTGGGTATCTCTCTGG	1391	X60
14	87353900	CTGATAGTGAATAAGCCTCAGG	1392	RNA41
14	87564479	ATGATAGTGAATAAGTCTCAGG	1393	RNA41
14	90316482	TAGATATTTGAATAACCATTTAG	1394	X60
14	94330884	AAGATGCCCTGAGCAACCCTCCTG	1395	DNA41
14	100626641	ATGATCTCTGAATGGCCTTCAGG	1396	X60
14	104781000	CGTGTACCTGAATGACCCACGGG	1397	X60
14	106194663	TAGATACTGAGAAAGCCTCTGG	1398	RNA41
15	26338242	AAGTTATCTAAAAACCCTCTAG	1399	RNA41
15	26400480	AAGATATCTGAAAAATTCTCAAA	1400	X60
15	36010542	AAGTAAACTGAAAACCTTCTGG	1401	RNA41
15	37986317	AATATAACTGAATAAAACTCTTT	1402	X60
15	38076935	TAGCTACATGAAAACCCTGGGG	1403	RNA41
15	40609022	ATAATACTGAATAACCCTTTGA	1404	RNA41

15	43079813	CTTTTACCTGAATACCCTCAGG	1405	RNA41
15	44348352	AAGATGACTGAAGAGCCCTTGGG	1406	X50
15	49430075	ATGAGCCCAGAAGAACCCTCTTG	1407	X60
15	57756788	GAGATACCTGAAAAATCCTGGCT	1408	X60
15	58607272	TGTATACCAGAATCACCCTAGGG	1409	X60
15	60876750	CAGATACCTGGTAACTCTCAGG	1410	RNA31
15	61064287	AAATTACCTGGACAACCTTCGCG	1411	X60
15	63004747	AAGATACATGAATAACCTTGTCA	1412	X50
15	63156318	AAGATACATTAGAACCCTCTGT	1413	RNA41
15	69510497	AAGATATATGAATGGCCCTGAAG	1414	X60
15	71127689	AAGATACACAAACAGCCCACAGG	1415	X60
15	73446678	AACATACCTGAAAAAACCTCAGC	1416	X40
15	74253079	AGGATTCCAGAAGAAGCCTGTGG	1417	X60
15	75470662	AAGAAACCTGGATTTACCTCTGT	1418	X60
15	77101670	AGAATAGCTGAAGGACCCTGGGG	1419	X60
15	84875080	AGGATGCCAGGGTAACCCACTGG	1420	X60
15	85440610	TAGGTACCTGAATGACCTCAGG	1421	RNA31
15	85452623	AAGATACCTGACATACCCTCCCC	1422	X50
15	90002805	GAGATACATGAATGACCCTTTCA	1423	X60
15	94867496	GTGATAGTGAATAACTCTCAGG	1424	RNA41
15	96462615	AGGAAAGCTGAATAACTCTCTTA	1425	X60
15	96700894	AAGAAACGCTAATAAACCTCAGG	1426	X50
15	99174006	AACATTCCACACTAACCATCAGG	1427	X60
16	2950487	AAGATACGAGAGAAACGCCCGGG	1428	X60
16	7926633	CAATTACCAGAATAACCCACAGA	1429	X60
16	11910562	AAGAGATTTGATAACCTTCTGG	1430	RNA41
16	14200710	AAGATTCCTGATTCAGCCTCTGA	1431	X50
16	15502916	AAGAAGCCAGACTAACACTGGGG	1432	X60
16	15969961	CAAATAAATGAATAATCATCAGG	1433	X60
16	16048075	AAGAGGCCTGACTCTCCCTCCAG	1434	X60
16	17024068	AAGATACTTGTATAACCTCAAGA	1435	X60
16	17094952	AACATACCTGAACAACCCTCAGG	1436	X20
16	22614186	AAGATATTTATATACCCCTCCAG	1437	X60
16	24555817	TAGTTACATGAAGAAACCTCTAG	1438	X60
16	25905845	AAGATACATGCGTGAAGCCTCTGG	1439	DNA41
16	26382131	ATGGTACCTGTACAAACTTCAGG	1440	X60
16	27966927	AAGGCACCTGAAAGCTCTCTGG	1441	RNA41
16	35693983	GAGATACCTGGAAAACCCCAGGC	1442	X60
16	46657396	ATGTTAACAGAAGACCCCTCTGG	1443	X60
16	47691992	TAGATAACTGGATACCCCACTGC	1444	X60
16	49245974	AAAATTCCTGTCCAGCCCTCTGG	1445	X60
16	49984669	AGGATGCCTGAAAAAACCTCAAA	1446	X60
16	51935176	AAGATACATGAGAACCCTTTGC	1447	RNA41
16	52525199	AAGATACATGAATAGCCCTCCAC	1448	X40
17	5340518	TAAATACCTGAATAACCCATAGT	1449	X50
17	5857462	TATATACATGTATAACCCACAGG	1450	X50
17	6194882	AAGATACATTCTTAGCCCTCAAG	1451	X60
17	7932420	AAGAAACCTTGTGAACCCTCAGT	1452	X60
17	14407307	AAGAAATGGATAGCCCTCTGG	1453	RNA32
17	21332996	AAAATAGCTTAAAAAGCCTGTGG	1454	X60
17	27457685	AGGGTGCCCCAACAACCCTCGGG	1455	X60
17	28706042	AAGAAATGTGGGTAAGCCTCAGG	1456	X60
17	29645114	ATCATATCTGAATAACTCTCAAC	1457	X60

[0897]

17	32458400	AACAAGCCTGTATAACCCTCATG	1458	X50
17	34969762	GTGATACTGAATAAGTCTCAGG	1459	RNA41
17	37872545	AACATACATGAATAATCTTCAAA	1460	X60
17	39300993	ATTATACCTCAATATCCCTCTGG	1461	X40
17	44931191	AAGATACATGAAAAACACTGGCT	1462	X60
17	47455028	AACATACATGAATAATCTTCAAA	1460	X60
17	47541148	AAGATACCTGTACAACACTATAC	1463	X60
17	54308512	CAGATACCTCATTTACCCTGATG	1464	X60
17	65806019	CAGATACTTATAACCCTCTGG	1465	RNA22
17	67990176	AAAATACTTGAAAAATCCCTCAGT	1466	DNA41
17	70972434	AAGATCAAGAATAACTGTCAGG	1467	RNA41
17	81310828	AAGACACTTGTCTAGTCCTCTGG	1468	X60
18	8119646	AAGAATCCGGAAAAACCCTATGC	1469	X60
18	10478571	AAGACAGCTGGAGAACTCTCAGG	1470	X50
18	11443150	AAGAAAAATGAACAAACCTCAGA	1471	X60
18	11651294	AAGTTACGTGAATAGGACTCAGT	1472	X60
18	13336259	AAGATAAAGAACAACTCTCTGG	1473	RNA41
18	21942917	CAGATACACAGATAACCCCCAGG	1474	X60
18	24883127	AAGAAACTTGAAAAATCCCAGG	1475	RNA41
18	35027674	CAGATAACAGAAAAACCCTGTTG	1476	X60
18	36792668	AAGATACCCAGATCCCCCTCCAG	1477	X60
18	36915438	TAGATATTCTGAATATACCTCTGG	1478	DNA41
18	39891882	CAGATACATGAAATAATCCTCCAG	1479	DNA41
18	40348238	AGTCATCCTGAATAACCCTCATG	1480	X60
18	47612935	GCCATACCAAATAACCCTCTGG	1481	RNA41
18	49237013	AAGATACCTGGATAAGCAACTGC	1482	X50
18	49759577	AAGAAACCTATAGAACCCTGAGT	1483	X60
18	52354807	AAGAAAACAGAATAAACCTCTAA	1484	X60
18	53136651	AAGATACCTTATCAACCCTAAAG	1485	X50
18	54113085	CAGAAATATAAAAAACCCTCAGG	1486	X60
18	55667190	AAGATTCAAGAAAGACCCTCTGC	1487	X60
18	56622476	TAAATACTGAATAACCCTGTGA	1488	RNA41
18	58463120	GAGATCTCAGCATAACTCTCTGG	1489	X60
18	66313025	AAGATACCTTATTTACCTATGG	1490	RNA41
18	68281088	TTCATACCTAAATAACCCTTAGA	1491	X60
18	69322487	AAGATACCTGAATAACCTAAGAC	1492	X50
18	74469327	AAGATACATAATAATCATCTGT	1493	RNA41
18	77464690	AAGAGCCCTTGCTAACCATCTGG	1494	X60
19	11998269	AAAGTATCTGAATAACACTTCTG	1495	X60
19	12455264	AGCCTACCTAAATAGCCCTAGGG	1496	X60
19	27693648	CAGACACCTGAATGACCCCAGGC	1497	X60
19	28546228	CACTGACCTGAATCACCCCCAGG	1498	X60
19	37641018	GAAATACTGAATAATCCTCAGG	1499	RNA31
19	38143521	AAGACACAGAAAGATCCCTCTGG	1500	X60
19	42798163	AAGGTACCAGATGAGCCCTTGGG	1501	X60
19	45644796	AGGATACCTCCCAAATCCTCTGG	1502	X60
19	46147476	CAAATACTTGAAAAGCCCTCGAG	1503	X60
19	52963761	TAAATATGAATGACCCTCAGG	1504	RNA32
19	53485175	CAGATATCTGAAGATCCCTCCAG	1505	X50
20	1471262	ACAGAACCTGTATAACCCTCCAG	1506	X60
20	2545286	AAGAAATCTAGAATACCCCTAGGG	1507	DNA41
20	6093655	AAGTTAAATGAATGACCCTGACCGG	1508	DNA42
20	7232430	AAGATATTTGATCAACCCTTGGA	1509	X60

[0898]

20	10350390	AGGTAACATCAATATCCCTCCGG	1510	X60
20	12411793	AACGTACCTGAATAACTCATAAG	1511	X60
20	13449167	AAGATACCAGCATAGTCCTCCTG	1512	X50
20	13559179	AAGATATCTGAAGAGCCTTCCCA	1513	X60
20	18449496	AAGATACCTGAATTTACCATGAG	1514	X60
20	19443923	AAGATACTTTATTAACTCTCAAG	1515	X50
20	22704701	TAGATATGTGAATTAACTTCTGG	1516	X60
20	23658111	AAGATACCTGATCACACATCAGA	1517	X60
20	37569891	CAGATACCTCAATAACCCTGATG	1518	X40
20	44858917	AAGATACTTGGATAATGCTTGGT	1519	X60
20	45794486	AAGGTATCTGAATTACCCTCAAG	1520	X40
20	52287275	CTGAGACCTGAGTAACTCTCATG	1521	X60
20	56292197	AAGAAAATGAATAACCCTACAG	1522	RNA41
20	60198378	TAGATACATGAAAAACCCTTCAG	1523	X50
20	60509505	TAGATGCTTAAATGACCCTCTGC	1524	X60
21	17021098	TAGGATCCTGGATAACCCTCCAG	1525	X60
21	17566032	TTGATACTTGAATAACCATCTGA	1526	X50
21	17907925	AAGAAACCAATAACCCTCAGG	1527	RNA12
21	19274949	AAGGAACCAGAATTACTCTCAGT	1528	X60
21	24464330	CAGAAACCAGAATAACCTTCAGG	1529	X40
21	24537041	AAAATTCCTGAATAGCTCTCTGG	1530	X40
21	26666529	TAGAGACATGAAAAACCCTCCAA	836	X60
21	30710727	ATGATAGTGAATAACACTCATG	1531	RNA41
21	30757521	AGGATACAGAATATCCATCTGG	1532	RNA41
21	31767749	AATCTACCTGAAAAGCCCTCTGG	1533	X40
21	33249604	CTGATACCAGATAACCCTGAGG	1534	RNA41
21	45566319	CAGATATCTGAATAACCCACCAG	1535	X40
21	46274280	AAGATACATGGATAATGTTCAGG	1536	X50
21	46379614	AAGAAACATGAAGAAAACTCAGC	1537	X60
22	15415612	AAGGTTACAGAATAAAACTCTGG	1360	X60
22	16210764	AAAATACATGGAAAATCCTCATG	1538	X60
22	18016369	ATTATACCTGAATAAACCTGACT	1539	X60
22	22356999	GATTTACCAGAAAAACCCTCTGG	1540	X50
22	22409053	GATTGACCAGAATAACCCTCTGG	1541	X50
22	26261319	AAGATACATCGAATAACCCTTCTA	1542	DNA41
22	31956781	AAGGCAACTGAAGATCCTTCAGG	1543	X60
22	48095647	AAGATATCTGAATTCAGCTCTTG	1544	X60
X	3121703	AAGAAAACAGAATAAACCTCTCA	1545	X60
X	3288787	AAGATAGCTGATGAAATATCAGG	1546	X60
X	6286346	ATGATAGTGAATAAGCCTCAGG	1547	RNA31
X	15276107	AAGATTCATGTACAAACCTCATG	1548	X60
X	18754961	AAGACACATGAAGAAAACTGAGG	1549	X60
X	19389428	AAGTTGACTGAAACCCTCTGG	1550	RNA32
X	25123524	GAGATACCCTAGATAACCCTCAGA	1551	DNA41
X	33500389	GTGATAACTGAATAACCCTGCTC	1552	X60
X	57574816	GAGATAACTGCATAGCCCTAGGT	1553	X60
X	58085053	GAGACACCTGAACGACCTCAGG	1554	RNA41
X	58098997	AAGACACCTGACTAACCCCAGGC	1555	X50
X	58100889	AAGACACCTGACTAACCCCAGGC	1555	X50
X	58123415	TAGACACCTGAACAACCCCAGGC	1556	X60
X	58198267	AAGACACCTGGCTGACCCCAGG	1557	RNA41
X	58199277	AAGACACCTGAGCAACCTCAGG	1558	RNA31
X	58401983	AAGATATCTGAGCAACACTCTGT	1559	X50

[0899]

X	63325513	GAGATATGTGAATAAAACTCTGA	1560	X60
X	63786600	CAGAAGCTGAATGACCCTTTGG	1561	RNA41
X	63945361	AAAATAACTGATAAATCCTCTGA	1562	X60
X	65679966	AAGCTCCTGCATAGCCCACAGG	1563	RNA41
X	70140322	AACATACCTAAATATACCCTGG	1564	RNA41
X	70754250	AAGCTGACTGAAGAGCCCTTGGG	894	X60
X	72198434	TAGATACCTGACTTTCCCACTTG	1565	X60
X	73418101	AAGATTCCTGAAGCCTCCTCAGA	1566	X60
X	73819519	CATATACTGAATAACCATCTGG	1567	RNA31
X	84823869	AAGATATCTGAAATGCCCTAGAG	1568	X60
X	89194879	AAATAGCCTGAATAACCCTAGTG	1569	X60
X	89316606	AACAAACATGAATAACACTAAGC	1570	X60
X	91030898	AAGAAATCTGACAAACCTTTAGG	1571	X60
X	91177495	GTGATACTGAATAAGTCTCAGG	1459	RNA41
X	99969578	AAGATCCAGAAGAACTCTCTGA	1572	RNA41
X	107292941	TAGATACCTAAATAGCCCATGGG	1573	X50
X	108681302	AAGAAACCTCTATAAGCCTCTTA	1574	X60
X	109943949	AATCTACTGAATAACTCTCAGG	1575	RNA31
X	111810669	ATGAATACTGAATAACATTCAGG	1576	X60
X	113640910	AAGATACCAATAACCCTCAAA	1577	RNA22
X	117399450	AATGTACCCGAACAACCCTCAGG	1578	X40
X	120228774	CAGATAGCTGAAAGAACACTCAGG	1579	DNA41
X	125113165	AACATAACTGAATAACCATAAGG	1580	X40
X	126715614	AATCAACCTGAATATCCATCAGT	1581	X60
X	130340267	AAGATACCCATTCACCCTCTGG	1582	RNA31
X	130463899	AAAGAACCTAAAAAACCCTCTTG	1583	X60
X	132229997	AAGATAGGGGAAAGCCCTCTGG	1584	RNA41
X	138021160	AAGGCAAATGAATAACCCACAGC	1585	X60
X	139830410	AAAATACAAATAACCCTCAGT	1586	RNA32
X	144953782	AAGATCCAGAAGAATTCTCTGG	1587	RNA41
X	150328565	AGAATACCTGAATACCCCCAGA	1588	RNA41
X	154034869	CAAATACCTTAATCACCATGAGG	1589	X60
Y	4605941	AAGAAATCTGACAAACCTTTAGG	1571	X60
Y	4641256	GTGATACTGAATAAGTCTCAGG	1459	RNA41
Y	6194908	AAGATGCCAACATAAAGCTCAGG	1590	X60
Y	13359292	TAAATACCTATAACCCTGAGG	1591	RNA32
Y	16565563	AGCACACATGAATAACCCTAAGG	1592	X50
Y	22230617	AAGATCCCAGAATAACTACTGG	1593	RNA41

[0900]

[0901] [표 14]

인간 1 차 간세포에서 ANGPTL3 gRNA 오프 타겟 부위 검증

		편집율 %		
염색체	위치	처리	대조군	순 편집율 %
1	62604219	61.93	0.39	61.54
1	2.28E+08	0.75	0.81	-0.06
1	2E+08	0.1	0.03	0.07
1	59422147	0.32	0.4	-0.08
1	76436411	0.3	0.26	0.04
1	19936662	0.26	0.2	0.06
1	1.8E+08	0.47	0.55	-0.08
2	1.7E+08	0.18	0.1	0.08
2	17555591	0.09	0.12	-0.03

[0902]

2	87443936	0.27	0.26	0.01
2	2.26E+08	0.13	0.19	-0.06
2	1.22E+08	0.48	0.62	-0.14
2	1.84E+08	0.26	0.36	-0.1
2	1.88E+08	0.26	0.22	0.04
3	8738135	0.28	0.23	0.05
3	539550	1.24	0.44	0.8
3	1.21E+08	0.26	0.27	-0.01
3	99319950	0.21	0.22	-0.01
4	1.73E+08	0.22	0.22	0
4	1.44E+08	0.48	0.54	-0.06
4	51965380	0.09	0.08	0.01
4	1.01E+08	0.09	0.08	0.01
4	26200297	0.14	0.11	0.03
4	74170265	0.54	0.3	0.24
5	1.14E+08	0.16	0.13	0.03
5	1.56E+08	0.47	0.59	-0.12
5	8704833	0	0	0
5	16404802	0.15	0.19	-0.04
6	1.13E+08	0.09	0.11	-0.02
6	45506487	0.3	0.36	-0.06
6	89636030	0.28	0.3	-0.02
6	18241159	0.08	0.1	-0.02
6	1.05E+08	0.45	0.39	0.06
6	84651006	0.15	0.11	0.04
6	1.26E+08	0.17	0.14	0.03
6	1.34E+08	0.23	0.29	-0.06
6	22811364	0.3	0.31	-0.01
6	6543792	0.08	0.15	-0.07
6	3993855	0.39	0.45	-0.06
6	51857715	0.19	0.29	-0.1
6	90026983	0.28	0.31	-0.03
6	1.48E+08	0.15	0.17	-0.02
6	1.46E+08	0.32	0.35	-0.03
7	1.58E+08	0.5	0.45	0.05
7	1.05E+08	0.4	0.61	-0.21
7	18326887	0.03	0	0.03
7	81886792	0.23	0.47	-0.24
7	1.24E+08	0.62	0.44	0.18
7	1.14E+08	0.41	0	0.41
8	66947451	17.71	0.67	17.04
8	19687879	0.19	0.26	-0.07
8	76479079	0.44	0.44	0
8	1.09E+08	0.14	0.23	-0.09
8	88225407	0.44	0.57	-0.13
8	1.4E+08	0.29	0.34	-0.05
8	1.22E+08	0.42	0.57	-0.15
9	89929285	0.15	0.21	-0.06
9	1.01E+08	0.41	0.49	-0.08
10	32570562	0.17	0.23	-0.06
11	2376222	0.05	0.11	-0.06
11	58705310	0.36	0.39	-0.03
11	80186841	0.24	0.24	0

[0903]

11	12052022	0.35	0.32	0.03
12	26607410	0.41	0.46	-0.05
12	64120945	0.26	0.27	-0.01
12	98856708	0.34	0.42	-0.08
12	71164415	0.42	0.37	0.05
13	60126783	0.23	0.22	0.01
13	1.12E+08	0.59	0.76	-0.17
14	20357994	2.53	0.43	2.1
14	66348379	0.21	0.22	-0.01
14	81206628	0.28	0.28	0
14	22348176	0.74	0.68	0.06
14	76759328	0.07	0.04	0.03
15	94867496	0.32	0.42	-0.1
15	60876750	0.3	0.27	0.03
15	43079813	100	99.93	0.07
16	17094952	7.87	1.57	6.3
16	52525199	0.83	0.69	0.14
17	39300993	0.08	0.11	-0.03
18	21942917	0.48	0.65	-0.17
18	47612935	0.24	0.3	-0.06
19	37641018	0.4	0.34	0.06
20	60198378	0.4	0.35	0.05
21	45566319	0.26	0.35	-0.09
21	17566032	0.15	0.18	-0.03
21	17021098	0.19	0.17	0.02
22	18016369	0.08	0.21	-0.13
X	1.07E+08	0.25	0.29	-0.04
X	1.17E+08	0.24	0.2	0.04
X	21471705	0.42	0.4	0.02
X	73819519	0.25	0.3	-0.05
X	6286346	0.58	0.83	-0.25
X	1.14E+08	0.38	0.38	0

[0904]

[0905] gRNA의 스페이서 또는 tracr 부분에 대한 변형 및/또는 절두를 gRNA GA100 스페이서(5'-AAGATACCTGAATAACCCTC-3'(서열 번호 15))의 변경에 의해 평가하였다(**표 15**). 가이드에 대한 변형은 온 타겟 편집 효율을 개선하고/거나 오프 타겟 편집 효율을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. 추가로, 4개의 상이한 ABE8.8 mRNA를 2개의 상이한 실험(하기 표에서 분리됨)에서 평가하였다(MA004, MA040, MA041, MA045; 표 23). 각각의 gRNA를 등가량의 시험관 내 전사된 ABE8.8 mRNA(1:1 중량비)와 함께 5000, 2500 및 1250 ng/RNA/mL에서 1차 인간 간세포 및 1차 시노몰구스 간세포에 공동 형질감염시키고 기재된 바와 같이 처리하였다.

[0906] [표 15]

gRNA 및/또는 mRNA 변형은 gRNA 특이성을 향상시킨다

gRNA	프로토스페이서 (5'-3')	서열번호		인간 1 차 간세포— 위치 6 에서의 편집율 % (용량, 복제물#)					
			mRNA	5000, rep 1	5000, rep 2	2500, rep 1	2500, rep 2	1250, rep 1	1250, rep 2
GA441	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	ND	47.29	52.04	49.69	41.45	42.72
GA442	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	35.34	32.48	35.2	35.78	31.54	27.9
GA472	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	37.65	36.08	37.98	32.46	28.85	32.1
GA473	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	37.9	31.23	37.55	35.45	28.07	26.92
GA474	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	30.59	39.55	37.46	37.26	28.79	25.37
GA475	AGATACCTGA ATAACCCTC	248	MA004	36.82	37.79	37.96	40.49	28.11	28.81
GA476	GATACCTGAAT AACCCTC	249	MA004	37.2	37.7	42.27	40.86	31.97	31.48
GA477	ATACCTGAATA ACCCTC	250	MA004	25.59	24.9	27.3	25.25	19.23	19.19
GA441	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA040	43.09	45.18	29.68	47.56	41.53	35.98
GA442	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA040	41.76	43.74	41.43	41.19	31.04	32.85
GA472	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA040	41.15	42.31	40.66	40.5	31.38	28.23
GA473	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA040	39.8	39	40.85	34.58	29.19	28.19
GA474	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA040	38.99	33.48	30.43	34.63	24.83	22.76
GA475	AGATACCTGA ATAACCCTC	248	MA040	37.64	39.98	37.03	39.31	28.67	26.83
GA476	GATACCTGAAT AACCCTC	249	MA040	41.08	39.14	37.69	38.01	28.8	27.26
GA477	ATACCTGAATA ACCCTC	250	MA040	20.51	19.43	22.64	22.01	15.69	16.61
GA441	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA041	28.97	20.87	31.35	37.98	27.9	27.48
GA442	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA041	26.39	25.73	29.01	27.38	20.18	20.53
GA472	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA041	27.32	29.91	28.54	28.29	23.4	23.15
GA473	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA041	19.75	19.89	19.6	17.62	14.97	14.04
GA474	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA041	22.56	20.87	18.86	17.38	15.4	14.14
GA475	AGATACCTGA ATAACCCTC	248	MA041	31.47	29.18	27.34	23.98	17.67	18.89
GA476	GATACCTGAAT AACCCTC	249	MA041	31.01	33.84	29.37	28.62	19.77	21.75
GA477	ATACCTGAATA ACCCTC	250	MA041	3.7	2.53	3.92	3.47	2.96	3.24

[0907]

Verve gRNA ID	프로토스페이서 (5'-3')	서열번호	Verve mRNA ID	인간 1 차 간세포— 위치 6 에서의 편집율 % (용량, 복제물#)					
				5000, rep 1	5000, rep 2	2500, rep 1	2500, rep 2	1250, rep 1	1250, rep 2
GA441	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	33.26	34.23	42	36.89	34.57	31.5
GA442	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	27.1	35.52	36.03	32.59	28.21	32.14
GA472	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	32.58	22.71	27.15	38.51	29.44	32.3
GA473	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	28.63	27.84	18.2	36.76	31.84	29.58
GA474	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA004	25.26	22.74	26.59	35.61	28.96	26.24
GA475	AGATACCTGA ATAACCCTC	248	MA004	28.61	34.79	30.52	35.29	29.14	30.03
GA476	GATACCTGAAT AACCCTC	249	MA004	31.45	27.75	31.88	32.11	26.99	30.15
GA477	ATACCTGAATA ACCCTC	250	MA004	15.07	13.4	15.01	18.73	16.78	16.96
GA441	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA045	20.49	21.6	26.32	26.13	24.37	25.48
GA442	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA045	25.65	17.51	25.36	18.73	18.54	20.34
GA472	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA045	20.87	15.13	19.67	19.28	19.07	ND
GA473	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA045	14.84	14.05	20.14	15.95	15.95	16.71
GA474	AAGATACCTG AATAACCCTC	15	MA045	15.81	16.04	17.08	20.15	15.02	14.33
GA475	AGATACCTGA ATAACCCTC	248	MA045	24.33	31.08	25.52	28.55	20.61	21.1
GA476	GATACCTGAAT AACCCTC	249	MA045	25.43	24.26	23.45	26.05	21.47	23.35
GA477	ATACCTGAATA ACCCTC	250	MA045	5.06	2.84	3.07	4.65	3.75	3.01

[0908]

[0909] 최고 용량의 5,000ng/RNA/mL 에서 변경된 gRNA/mRNA 조합에 대한 오프 타겟 분석은 오프 타겟 편집을 나타내는 이전에 식별된 2개 부위에 대해 수행하였다(**표 16**). 프로토스페이서에 걸쳐 계산된 편집 백분율을 합산하고 음성 대조군 편집율%을 차감하였다. 이 데이터는 가이드 및/또는 ABE mRNA에 대한 변형이 오프 타겟 편집 효율을 향상시킨다는 것을 보여준다.

[0910] [표 16]

가이드 및/또는 ABE mRNA 에 대한 변형은 오프 타겟 편집 효율을 향상시킨다

		인간 1 차 간세포-총 편집율 %(모든 부위) 합계에서 대조군 차감, ~2 개의 복제물의 평균	
gRNA	mRNA	OT 부위 A	OT 부위 B
GA441	MA004	9.785	1.605
	MA040	7.17	0.85
	MA041	-0.1	-0.27
GA442	MA004	7.65	0.77
	MA040	6.97	0.64
	MA041	-0.005	-0.17
GA472	MA004	0.36	-0.13
	MA040	0.78	-0.185
	MA041	-0.035	-0.205
GA473	MA004	-0.145	-0.135
	MA040	-0.1	-0.215
	MA041	-0.085	-0.19
GA474	MA004	1.075	0.03
	MA040	1.545	0.39
	MA041	-0.095	-0.14
GA475	MA004	2.79	0.39
	MA040	1.68	ND
	MA041	-0.13	-0.205
GA476	MA004	0.48	0.385
	MA040	0.785	0.295
	MA041	-0.17	ND
GA477	MA004	-0.13	-0.215
	MA040	-0.48	-0.23
	MA041	-0.225	-0.14
		인간 1 차 간세포—총 편집율 %(모든 부위) 합계, ~2 개의 복제물의 평균	
GA441	MA004	6.575	2.345
	MA045	1.36	0.865
GA442	MA004	7.315	1.75
	MA045	1.355	0.895
GA472	MA004	2.195	1.005
	MA045	1.19	0.87
GA473	MA004	1.47	1.025
	MA045	1.495	0.98
GA474	MA004	2.145	1.055
	MA045	1.405	0.9
GA475	MA004	3.67	1.825
	MA045	1.39	0.955
GA476	MA004	1.775	1.675
	MA045	1.505	0.84
GA477	MA004	1.31	0.975
	MA045	1.135	0.83

[0911]

[0912] ABE8.8 mRNA 및 *PCSK9* 인트론 1의 5' 말단에서 스플라이스 도너를 표적화하는 인간/시노몰구스 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3' (서열 번호 13) 서열(GA066)과 일치하는 gRNA를 함유하는 지질 나노입자를 1:1 중량비로 제제화하였다. LNP는 다양한 농도의 테스트 물품에서 편집 활성을 평가하기 위해 다양한 희석액을 사용하여 1차 인간 간세포 및 1차 시노몰구스 간세포에 투여하였다. Cas9 mRNA와 또 다른 유전자 *ANGPTL3*의 프로토스페이서 서열과 일치하는 gRNA를 포함하는 LNP를 양성 대조군으로 이 실험에 사용하였다. 이 Cas9 mRNA/gRNA 조합은 1차 인간 간세포, 1차 시노몰구스 간세포 및 생체 내 시노몰구스 간에서 높은 수준의 게놈 편집 활성을 생성하는 것으로 이전에 관찰되었기 때문에 선택하였다. ABE8.8/GA066 LNP는 편집과 관련하여 대조군 LNP를 실질적으로 능가하여 인간 및 시노몰구스 간세포 모두에서 훨씬 더 높은 효능을 나타내는 것으로 관찰되었다(**도 15**).

[0913] *실시예 5. 마우스에서 Pcsk9 유전자 편집*

[0914] SpCas9 mRNA 및 상이한 tracr 설계(GA052, GA053, GA054, 및 GA055)을 갖는 마우스 *Pcsk9* 표적화 gRNA를 1:1 중량비로 포함하는 LNP를 제제화하였다. 야생형 C57BL/6 마우스에 2 mg/kg의 LNP 테스트 물품을 투여하였다. 투

여 7일 후, 마우스를 안락사시키고 마우스 간으로부터 게놈 DNA를 수거한 다음, 차세대 시퀀싱으로 표적 부위의 편집에 대해 평가하였다. GA052, GA054 및 GA055는 모두 이전에 개시된 tracr 설계를 가진 GA053을 능가하였다(**도 16**).

[0915] *실시예 6. 마우스에서 Pcsk9 염기 편집*

[0916] ABE8.8 mRNA 및 마우스 *Pcsk9* 표적화 gRNA를 1:1 중량비로 함유하는 LNP를 제제화하였다. 이 gRNA는 5'-CCCATACCTTGGAGCAACGG-3'(서열 번호 69) 프로토스페이서 서열과 일치하며, 이는 PCSK9 인트론 1의 5' 말단에서 스플라이스 도너를 표적화하는 인간 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 13) 서열(GA066, GA095, GA096, GA097 및 GA346에 의해 일치)의 마우스 오솔로그이다. 야생형 C57BL/6 마우스에 2 mg/kg의 LNP 테스트 물품을 총 부피 10 ml/kg로 측면 꼬리 정맥 또는 안와후를 통해 투여하였다. 투여 7일 후, 마우스를 안락사시키고 마우스 간으로부터 게놈 DNA를 수거한 다음, 차세대 시퀀싱으로 표적 스플라이스 부위의 염기 편집에 대해 평가하였다. 표적 스플라이스 부위의 대략 60% 편집이 관찰되었으며(마우스 Pcsk9 인트론 1 스플라이스 도너)(**도 17**), 이는 생체 내 간에서 PCSK9를 녹다운시키는 염기 편집 요법의 개념의 전임상 증거를 제공한다.

[0917] 후속 연구에서, ABE8.8 mRNA와 마우스 *Pcsk9* 표적화 gRNA를 1:1 중량비로 함유하는 LNP를 제제화하고 0-2.0 mg 총 RNA/kg 범위의 용량으로 야생형 C57BL/6 마우스에 투여하였다. 0.05mg RNA/kg의 낮은 용량은 높은 편집율(>45%)을 나타낸 반면, 염기 편집의 포화는 약 0.25mg RNA/kg 용량에서 발생하였다(**도 18**).

[0918] 추가 연구에서, ABE8.8 mRNA와 마우스 *Pcsk9* 표적화 gRNA를 포함하는 LNP를 1:1-1:6 및 2:1-6:1 범위의 mRNA와 gRNA의 서로 다른 중량비로 제제화하였다. 이 gRNA는 5'-CCCATACCTTGGAGCAACGG-3'(서열 번호 69) 프로토스페이서 서열과 일치하며, 이는 PCSK9 인트론 1의 5' 말단에서 스플라이스 도너를 표적화하는 인간 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 13) 서열(GA066, GA095, GA096, GA097 및 GA346에 의해 일치)의 마우스 오솔로그이다. 야생형 마우스에 0.05 mg/kg 총 RNA 용량으로 LNP를 투여하였다. 또한, 동일한 mRNA 및 5'-CCCATACCTTGGAGCAACGG-3'(서열 번호 69) 프로토스페이서 서열과 일치하지만 안정성을 개선하기 위해 tracr에 변형이 있는 2개의 가이드, GA255 및 GA257로 구성된 2개의 개별 LNP도 마우스에 주사하였다. 투여 7일 후, 마우스를 안락사시키고 마우스 간으로부터 게놈 DNA를 수거한 다음, 차세대 시퀀싱으로 표적 스플라이스 부위의 염기 편집에 대해 평가하였다(**도 19**). 염기 편집은 많은 비율에서 비슷하였으며, 1:6 및 6:1(gRNA:mRNA)이 가장 불량하였다. tracr이 변형된 가이드는 편집 효율을 높였다.

[0919] *실시예 7. 마우스에서 Angpt13 염기 편집*

[0920] ABE8.8 mRNA 및 마우스 *Angpt13* 표적화 gRNA(GA258, GA259, GA260, GA349, GA353)를 1:1 중량비로 함유하는 LNP를 제제화하였다. 야생형 C57BL/6 마우스에 0.05 mg/kg 총 RNA 용량으로 LNP 테스트 물품을 투여하였다. 나중에 마우스를 안락사시키고 마우스 간으로부터 게놈 DNA를 수거한 다음, 차세대 시퀀싱으로 표적 스플라이스 부위의 염기 편집에 대해 평가하였다(**도 20**).

[0921] **비인간 영장류(NHP)에서 생체 내 평가**

[0922] *실시예 8. PCSK9/ABE의 평가*

[0923] 먼저, LNP 투여를 통해 특정 gRNA 및 염기 에디터 뉴클레아제 ABE 8.8을 사용하여 시노몰구스 원숭이에서 PCSK9 유전자의 편집을 평가하기 위해 2주간 연구를 수행하였다(**도 21**). 간에서 *PCSK9* 유전자의 높은 수준의 염기 편집을 생성하기 위해 ABE8.8/GA066 LNP를 3 mg/kg(n = 3마리 동물) 및 1 mg/kg(n = 2마리 동물)의 두 가지 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이에게 투여하였다. 테스트 물품 투여 2주 후, 임상 화학 분석 및 PCSK9 ELISA 분석을 위해 혈액 샘플을 수집하고, 간 샘플, 간의 4개의 엽 각각으로부터 각각 2개의 샘플(각 동물에서 총 8개)을 수집하기 위해 동물을 부검하였다.

[0924] 간 표본의 편집 분석은 차세대 시퀀싱으로 수행하였다. 3 mg/kg 용량에서 간 샘플의 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기의 평균 55% 편집율이 관찰되었고, 1 mg/kg 용량에서, 간 샘플의 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기의 평균 24% 편집율이 관찰되었다(**도 22**). PCSK9 ELISA 분석을 위해, 투여 전 D-10, D-7 및 D-5일(평균 표시) 및 투여 후 D8 및 D15에 동물로부터 혈액 샘플을 수집하였다. 투여 후 2주에 3 mg/kg 군에서 투여 전 수준과 비교하여 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 평균 76% 감소가 있었고(**도 23**), 1 mg/kg 군에서 혈중 PCSK9 단백질 수준에서 32% 감소가 있었다(**표 17**). 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C)은 표준 임상 분석기를 사용하여 투여 전 및 D8 및 D15에 채취한 혈청 샘플에서 측정하였다(**표 18**). 3 mg/kg 군에서 혈중 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C) 수준이 평균 57% 감소하였으며(**도 24**), 1 mg/kg군에서 혈중 LDL-C 수준이 평균 25% 감소하였다.

[0925] [표 17]

PCSK9 gRNA/ABE 편집 후 순환 PCSK9 단백질 수준의 감소

PCSK9 군	용량 (총 RNA, mg/kg)	동물 ID	농도 (ng/ml)			D15에 기저로부터의 감소율 (%)
			기저	D8	D15	
1	0	1001	432	387	366	15
2	1	2001	324	285	227	30
2	1	2002	144	116	95	34
3	3	3001	254	16	28	89
3	3	3002	170	34	31	82
3	3	3003	253	65	109	57

[0926]

[0927] [표 18]

PCSK9 유전자의 편집 후 LDL-C 의 감소

군	용량 (총 RNA, mg/kg)	동물 ID	LDL-C 농도 (mg/dl)			D15에 기저로부터의 감소율 (%)
			기저	D8	D15	
1	0	1001	76.7	70	57	26
2	1	2001	72.3	55	54	25
2	1	2002	69.0	53	52	25
3	3	3001	57.0	23	17	70
3	3	3002	60.0	25	22	63
3	3	3003	107.7	88	66	39

[0928]

[0929] 후속 실험에서 LNP는 1.0 mg/kg 용량으로 정맥 내 주입을 통해 원숭이에게 전달하였다. LNP 주입 후 2주에 부검을 받은 3마리의 원숭이에 대해, 간에서 *PCSK9* 스플라이스 부위 아데닌의 평균 63% 염기 편집 빈도가 있었고, 프로토스페이서의 다른 곳에서 관찰된 방관자 염기 편집이 관찰되지 않았고(**도 25**); 평균 삽입-결실 빈도는 0.5%였다. 편집은 혈중 PCSK9 수준의 평균 81% 감소와 혈중 LDL-C 수준의 평균 65% 감소를 동반하였다. LNP 주입 후 24시간에 부검을 받은 두 마리의 원숭이의 경우 평균 편집 빈도가 48%였다.

[0930] 후속 단기 용량 반응 연구(0.5, 1.0, 및 1.5 mg/kg 용량, 각각 3마리의 원숭이, 2주에 부검)에서, 모든 용량은 >50%의 평균 염기 편집 비율을 달성하였다. *PCSK9* 편집 및 PCSK9 단백질 및 LDL-C의 감소는 ≥1.0 mg/kg의 용량에서 포화되는 것으로 나타났다(**도 26**).

[0931] 이 연구에서 본 연구자들은 간 기능 검사를 평가하였으며 일부 군에서는 AST 및 ALT의 중간 정도의 상승을 기록했는데, 이는 첫 주 종료까지 대부분 분석되었고 LNP 주입 후 2주까지 완전히 분석되었으며 어떤 동물에서도 건강 이상 반응이 관찰되지 않았다. 다양한 조직에서 염기 편집을 분석할 때, 본 발명자들은 간이 주요 편집 부위임을 발견했으며, 비장과 부신에서 훨씬 낮은 편집율이 관찰되었고 다른 곳에서는 최소한의 편집율이 관찰되었다(**도 27**).

[0932] [표 25]

[도 27]에 도시된 바와 같이, 3 마리 동물에서 *PCSK9* 엑손 1 스플라이스 도너 아데닌 염기 편집의 조직 분포의 수치적 형식.

조직	대조군 NHP	NHP #1	NHP #2	NHP #3
간	0.12	59.49	73.83	55.10
비장	0.02	5.25	7.99	5.67
부신(좌)	0.02	1.81	7.49	1.79
부신(우)	0.10	1.54	0.22	2.18
신장(좌)	0.10	0.63	0.89	0.24
신장(우)	0.06	0.64	0.27	0.32
피부(주사 부위)	0.13	0.08	1.47	1.56
하악 림프절(좌)	0.06	0.15	0.48	0.43
하악 림프절(우)	0.06	0.18	0.17	0.96
장간막 림프절	0.04	0.12	0.15	0.12
고환(좌)	0.13	0.11	0.06	0.38
고환(우)	0.07	0.16	0.09	0.38
부고환(좌)	0.09	0.12	0.58	0.83
부고환(우)	0.80	0.25	0.79	0.52
골격근	0.16	0.40	0.33	0.07
십이지장	0.07	0.30	0.83	0.26
공장	0.06	0.19	0.28	0.58
결장	0.08	0.07	0.08	0.13
폐(좌)	0.01	0.16	0.22	0.18
폐(우)	0.10	0.54	0.24	0.16
뇌	0.12	0.17	0.05	0.15

[0933]

[0934] 추가 연구에서 다양한 tracr 설계를 평가하였다. LNP는 달리 명시되지 않는 한 1.0 mg/kg 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 NHP로 전달하였다. 간의 염기 편집을 평가하였고, 몇몇 가이드는 문헌 tracr를 가진 GA066을 능가하였다(**도 28**).

[0935] 동일한 NHP 연구에서, 1) Cas9 mRNA 및 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 13)(GA097) 프로토스페이서 서열과 일치하는 gRNA;. 또는 2) ABE8.8 mRNA 및 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 13)(GA097) 프로토스페이서 서열과 일치하는 gRNA를 함유하는 LNP를 NHP에 정맥 내로 전달하였다. 중요하게도, 고전적인 CRISPR/Cas9가 궁극적으로 삽입-결실을 도입하여 유전자를 파괴하는 방법은 염기 돌연변이가 발생한 염기 편집과 상이하다. 또한, CRISPR/Cas9 편집이 매우 쉬운 표적 영역이 해당 위치에서 염기 편집이 발생할 것이라는 것을 반드시 의미하지는 않으며 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 이것은 SpCas9/gRNA를 함유하는 LNP가 낮은 간 편집율을 초래한 반면(<5%), ABE8.8/gRNA를 함유하는 LNP가 SpCas9/gRNA 용량(1.5 mg/kg)보다 낮은 용량(1 mg/kg)으로 40%에 가까운 상당히 더 높은 편집율을 나타낸 NHP 연구에서 강조된다(**도 29**).

[0936] 또 다른 연구에서는, 두 LNP를 0.5mg/kg-3.0mg/kg 범위의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 NHP에 전달한 후 염기 편집 활성에 대해 비교하였다. 두 LNP 모두 높은 효율을 나타냈으며, 50% 초과의 평균 편집율을 나타내는 0.5mg/kg의 낮은 용량에서 첫 번째 LNP(LNP#1)가 두 번째 LNP(LNP#2)를 능가하였다(**도 30**). 과거 실험과 유사하게, PCSK9 단백질 수준은 스플라이스 부위에서 높은 수준의 염기 편집 시 유의하게 감소하여 순환하는 PCSK9 단백질을 80-90%까지 감소시켰다(**도 31**).

[0937] 장기 연구(4마리 동물, 2주에 간 생검)에서 LNP를 3.0 mg/kg의 고용량으로 정맥 내 주입하여 약물 내약성과 PCSK9 단백질의 지속성 및 *PCSK9* 편집으로 인한 LDL-C 감소를 평가하였다. 간 생검 샘플은 평균 66%의 염기 편집 빈도를 나타내었다(**도 32**). 혈중 PCSK9 단백질 수준은 1주일까지 저점에 도달했으며 그 후 적어도 6개월까지 안정적으로 유지되어 대략 90%로 감소하였다(**도 33**). 혈중 LDL-C 및 지단백질(a)[Lp(a)] 수준은 유사하게 8개월까지 지속되는 안정적인 최저치를 달성하여 각각 ≈60% 및 ≈35%로 감소하였다(**도 34, 도 35**).

[0938] LNP 주입 후 2주까지 완전히 분석된 AST 및 ALT의 일시적이고 중간 정도의 상승이 있었고(**도 36**), 다른 간 기능 검사에는 전혀 변화가 없었고 현재까지 관찰된 건강 이상 반응은 없었다(**도 37**). 중요하게는, 늦은 AST 및 ALT 상승 없이 8개월 동안 PCSK9 및 LDL-C 감소의 지속은 이러한 반응이 규모에 상관없이 치료의 효능에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.

[0939] 1차 시노 간세포 및 원숭이 간 샘플에서 ABE8.8/gRNA(GA346에 일치하는 프로토스페이서) LNP 매개 오프 타겟 편

집을 평가하기 위해, gRNA 스페이서 서열에 대한 상동성에 의해 선택된 합성 시노몰구스 게놈 라이브러리로 ONE-seq를 수행하였다. 이 라이브러리를 ABE8.8 단백질과 PCSK9 gRNA로 처리하고, *PCSK9* 표적 부위가 최상위 부위인 상위 48개 ONE-seq 지정 부위(**도 38**)를 LNP 처리 대 미처리 NHP 샘플로부터의 표적화된 PCR 앰플리콘의 차세대 시퀀싱으로 평가하였다(**도 39**).

[0940] LNP 처리된 1차 시노몰구스 간세포에서, *PCSK9* 표적 부위에서의 편집 외에, 인간 게놈과의 상동성이 높지 않은 C5로 지정된 한 부위에서만 명백한 오프 타겟 편집율(평균 <1%)이 있었다(**도 39**). 1.0 mg/kg LNP 용량으로 처리된 원숭이의 간 샘플에서 동일한 48개 부위를 평가하여(앞서 언급한 용량-반응 연구에서), C5 부위에서만 낮은 수준의 오프 타겟 편집율(평균 <1%)이 관찰되었다(**도 40**). 0.5 mg/kg LNP 용량으로 오프 타겟 편집이 없었고 1.5 mg/kg LNP 용량으로 단지 낮은 수준의 오프 타겟 편집(평균 <1%)이 감지되었다.

[0941] *실시예 9. ANGPTL3/ABE의 평가*

[0942] ABE/PCSK9 가이드(들)로 수행한 NHP 연구와 유사하게, 간에서 *ANGPTL3*의 높은 수준의 염기 편집을 생성할 목적으로 ABE8.8 mRNA 및 5'-AAGATACCTGAATAACTCTC-3'(서열 번호 14)(GA067) 시노몰구스 스페이서가 있는 gRNA로 제제화된 LNP를 3 mg/kg(n = 3마리 동물) 및 1 mg/kg(n = 2마리 동물)의 2가지 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이에 투여하였다. 테스트 물품 투여 2주 후, 임상 화학 분석 및 ANGPTL3 ELISA 분석을 위해 혈액 샘플을 수집하고, 간 샘플 수집을 위해 동물을 부검하였다. 간의 각 엽의 중심과 주변에서 작은 부분을 절제하고 액체 질소에서 급속 동결하고 -86 내지 -60℃에 보관하였다. 스플라이스 부위 편집을 차세대 시퀀싱으로 분석하여 염기 변화가 발생했음을 확인하였다. 최고 용량(3 mg/kg)에서 평균 61%의 아데닌 염기 편집이 간의 표적 스플라이스 부위에서 관찰되었다. 가장 낮은 용량(1 mg/kg)에서 관찰된 편집율은 간의 표적 스플라이스 부위에서 28%였다(**표 19**).

[0943] 또한, 혈액 샘플을 투여 전, 투여 후 D7 및 D15에 수집하여 혈청 ANGPTL3 및 트리글리세리드를 측정하였다. 투여 후 2주에 더 높은(3 mg/kg) 및 더 낮은(1 mg/kg) 투여 군에서 투여 전 수준과 비교하여 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 평균 90% 및 31% 감소가 있었다(**표 20**) .

[0944] [표 19]

시노몰구스 원숭이에서 간 편집율

군	용량 (총 RNA, mg/kg)	동물 ID	평균 ± 표준편차
1	0	1001	0.25 ± 0.06
4	1	4001	39.6 ± 2.7
4	1	4002	15.1 ± 3.9
5	3	5001	61.2 ± 3.2
5	3	5002	56.4 ± 5.2
5	3	5003	64.3 ± 2.6

[0945]

[0946] [표 20]

ABE 를 사용한 유전자 편집 후 순환 시노몰구스 원숭이 ANGPTL3 의 녹다운

군	용량 (총 RNA, mg/kg)	동물 ID	농도 (ng/ml)			D15에 기저로부터의 감소율 (%)
			기저	D8	D15	
1	0	1001	39	47	41	-7
4	1	4001	56	15	31	45
4	1	4002	38	22	31	17
5	3	5001	31	1	1	98
5	3	5002	33	11	9	72
5	3	5003	70	1	1	99

[0947]

[0948] 트리글리세리드는 표준 임상 분석기를 사용하여 투여 전 및 D8 및 D15에 채취한 혈청 샘플에서 측정하였다. ABE8.8 및 GA067을 사용한 LNP 매개 ANGPTL3 염기 편집에 대한 혈청 트리글리세리드 감소는 **표 21**에 요약되어 있다. 트리글리세리드 수준은 ANGPTL3을 표적화하는 염기 에디터 ABE8.8 및 GA067 1 mg/kg 및 3 mg/kg의 용량에 반응하여 24% 및 59% 감소하였다.

[0949] [표 21]

간에서 ANGPTL3 유전자에 반응한 트리글리세리드 감소

군	용량 (총 RNA, mg/kg)	동물 ID	트리글리세리드 농도 (mg/dl)			D15에 기저로부터의 감소율 (%)
			기저	D8	D15	
1	0	1001	31.3	43	41	-31
4	1	4001	71.0	46	49	31
4	1	4002	67.7	52	56	17
5	3	5001	59.3	23	21	65
5	3	5002	41.3	33	25	40
5	3	5003	55.0	27	15	73

[0950]

[0951] 또 다른 독립적인 연구에서, 간에서 *ANGPTL3*의 높은 수준의 염기 편집을 생성할 의도로 동일한 ABE8.8/GA067 LNP를 3 mg/kg(n = 3마리 동물)의 정맥 주입을 통해 시노몰구스 원숭이에게 투여하였다. 테스트 물품 투여 2주 후, 임상 화학 분석을 위해 혈액 샘플을 수집하고, 간 샘플 수집을 위해 동물에 간 생검을 시행하였다. 3 mg/kg 용량에서, 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기의 평균 60% 편집율이 간 생검 샘플에서 달성되었다. 일치하게, 투여 후 2주에 투여 전 수준과 비교하여 혈중 ANGPTL3 단백질 수준에서 평균 95% 감소가 있었고 혈중 트리글리세리드 수준에서 평균 64% 감소가 있었다(**도 41**). 이러한 결과는 생체 내 간에서 *ANGPTL3*를 녹다운시키고 혈액 ANGPTL3 단백질 및 트리글리세리드 수준을 감소시키는 염기 편집 요법의 개념에 대한 추가적인 전임상 증거를 제공한다.

[0952] *실시예 10. 이중 PCSK9 및 ANGPTL3 염기 편집의 평가*

[0953] 단일 테스트 물품으로 PCSK9 및 ANGPTL3의 동시 염기 편집에 영향을 미칠 수 있는지 여부를 평가하기 위해 3가지 구성요소 ABE8.8 mRNA, PCSK9 표적화 gRNA(GA095), 및 ANGPTL3 표적화 gRNA(GA098)의 혼합물을 2:1:1 중량비로 함유하는 LNP를 제제화하였다. 1차 인간 간세포를 LNP의 다양한 희석액과 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션 3일 후, 간세포로부터 게놈 DNA를 수거한 다음 차세대 시퀀싱으로 표적 스플라이스 부위의 염기 편집에 대해 평가하였다. 가장 높은 LNP 농도에서, PCSK9 스플라이스 부위(인트론 1 스플라이스 도너)의 ≈40% 편집 및 ANGPTL3 스플라이스 부위(인트론 6 스플라이스 도너)의 ≈40% 편집이 관찰되었으며(**도 42**), 이는 단일 테스트 물품으로 인간 간세포의 이중 유전자 파괴의 실행가능성을 입증하고 PCSK9 및 ANGPTL3을 동시에 녹다운시키는 단일 염기 편집 요법의 개념에 대한 전임상 증거를 제공하며, 이는 인간 수여자의 혈중 LDL 콜레스테롤 수준 및 혈중 트리글리세드 수준을 모두 상당히 감소시킬 것으로 예측될 것이다. 이 접근 방식의 장점은 표준 CRISPR-Cas9와 대조적으로 염기 에디터가 편집을 위해 이중 가닥 파손(DSB)을 필요로 하지 않기 때문에 게놈에서 2가지 상이한 부위의 동시 표적화에 내재된 염색체 재배열 또는 기타 구조적 변화의 위험이 상당히 낮다는 것이다.

[0954] 1) 투여된 LNP의 두 번째 용량이 표적 유전자의 편집을 유발할 수 있는지; 2) 상이한 표적을 염기 편집할 수 있는 지를 다루기 위해 추적 NHP 연구를 수행하였다. ABE8.8 mRNA 및 *PCSK9*를 표적화하는 gRNA(GA346) 또는 *ANGPTL3*을 표적화하는 gRNA(GA347)로 제제화된 LNP를 0.5-2mg/kg 범위의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이에게 투여하였다. 테스트 물품 투여 2주 후, 염기 편집에 대해 평가하기 위해 생검을 수행하였다. 연구 개시로부터 30일 후, 반대의 LNP를 투여하였다. 추가 2주 후 두 번째 생검 후 gDNA를 추출하고 차세대 시퀀싱을 사용하여 염기 편집을 평가하였다. 이 연구의 결과는 *PCSK9* 및 *ANGPTL3* 표적 모두의 높은 수준의 편집이 LNP의 첫 번째 및 두 번째 용량 후에 달성되었음을 보여준다(**도 43**). 혈액 샘플은 생검 시점 둘 모두에서 수집하였고, 1mg/kg LNP로 후속 투여한 후 순환하는 PCSK9 및 ANGPTL3에서 약 90%의 상당한 감소를 나타냈다(**도 44**). 동일한 연구에서 ABE8.8 mRNA, PCSK9 gRNA GA346 및 ANGPTL3 gRNA GA347을 1:0.5:0.5 중량비로 캡슐화하는 LNP를 2 mg/kg 총 RNA 용량으로 투여하여 강력한 동기화된 PCSK9 및 ANGPTL3 유전자 편집을 초래하였다(**도 44**, GA346+GA347(D1)로 표시된 상단 및 하단 데이터 - 상단 및 하단 패널은 PSCK9 및 ANGPTL3 편집율을 보여준다. 데이터는 강력한 다중 유전자 편집이 포유동물(및/또는 포유동물 세포)에서 ABE 염기 에디터 mRNA 및 둘 이상의 관심 유전자를 표적화하는 둘 이상의 gRNA의 단일 1회 용량 투여로 가능함을 입증한다. [**도 44**]는 ANGPTL3(하단) 및 PCSK9(상단) 단백질의 해당 녹다운을 반영한다.

[0955] 또 다른 연구에서, NHP에 LNP를 반복 투여하였다(**도 45**). NHP에 ABE8.8 mRNA MA004 및 *PCSK9* 표적화 gRNA(GA097)로 제제화된 LNP#1 및 LNP#2를 0.5mg/kg의 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 투여하였다. NHP는 제30일 및 제60일에 추가 LNP 용량을 받았다. 아데노신 염기 편집 분석을 위해 제14일, 제46일 및 제75일에 간 생검을 추출하였다. 모든 gDNA를 추출하고 차세대 시퀀싱을 사용하여 염기 편집을 평가하였다. 이러한 결과

는 ABE8.8 mRNA 및 PCSK9 gRNA를 함유하는 LNP의 반복 투여가 LNP의 첫 번째 용량 후에 편집 효율이 거의 30%인 반면 세 번째 용량 LNP 후에는 50% 이상이었기 때문에 간에서 부가적인 염기 편집을 유발한다는 것을 입증한다. 또한 부가적인 편집의 크기가 LNP에 의존하는 것으로 관찰되었다.

[0956] 또한, LNP의 반복 투여는 NHP에서 PCSK9 단백질 수준을 감소시켰다(**도 46**). PCSK9 단백질 수준은 ABE8.8 mRNA MA004 및 *PCSK9*를 표적화하는 gRNA(GA097)로 제제화된 LNP로 반복 투여된 NHP에서 90일 동안 모니터링하였다. NHP에 제0일, 제30일 및 제60일에 0.5mg/kg의 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 투여하였다(투여를 나타내기 위해 화살표를 그래프에 표시함). PCSK9 단백질 수준 분석에 대한 설명은 자세한 방법 섹션을 참조한다. 기저 수준과 비교하여 PCSK9 단백질은 LNP의 초기 용량 후 거의 40% 감소하였지만 추가 용량 시에는 훨씬 더 감소하였다.

[0957] LNP의 반복 투여 후에 간 마커를 평가하였다(**도 47**). ALT, AST, 총 빌리루빈, 및 크레아틴 키나아제 수준을 ABE8.8 mRNA MA004 및 *PCSK9* 표적화 gRNA(GA097)로 제제화된 LNP로 반복 투여된 NHP에서 71일까지 평가하였다. NHP에 제0일, 제30일 및 제60일에 0.5mg/kg의 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 투여하였으며, 이는 각각 그래프에 D1, D2 및 D3으로 나타낸다. 간 생검은 그래프에서 각각 B1 및 B2로 표시된 제14일 및 제46일에 수행하였다. 그래프에 도시된 대로 여러 시점에서 혈액을 수집하였다. ALT와 AST는 투여 시 최소한으로 상승했지만, 이는 며칠의 기간 후에 정상으로 돌아오는 일시적인 반응이었다. 유사하게, 크레아틴 키나아제 수준은 투여 시 증가하였으며, 첫 번째 용량 후에 가장 큰 효과가 나타났고, 며칠의 기간 후에 기저 수준으로 돌아갔다.

[0958] ABE8.8 mRNA MA004 및 *PCSK9* 표적화 gRNA(GA097)로 제제화된 LNP로 반복 투여된 NHP에서 간 효소, LDH, GLDH, GGT 및 ALP를 평가하였다(**도 48**). NHP에 제0일, 제30일 및 제60일에 0.5mg/kg의 총 RNA 용량으로 정맥 내 주입을 통해 투여하였다. 그래프에 도시된 대로 여러 시점에서 혈액을 수집하였다. LDH와 GLDH가 투여 시 상승하였지만, 이는 며칠의 기간 후에 정상으로 돌아오는 일시적인 반응이었다.

[0959] 또한, *ANGPTL3*의 장기간 아데닌 염기 편집을 비인간 영장류에서 평가하였다(**도 49**). 시노몰구스 원숭이에 ABE8.8 mRNA MA004 및 ANGPTL3 gRNA GA067을 포함하는 3 mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입하였다. 그래프에 지정된 시점에서 혈액을 수집하고, ANGPTL3 단백질 수준(**도 49a**) 및 트리글리세리드 수준(**도 49b**)을 분석하였다. 대조군과 비교하여, ANGPTL3 단백질 수준(96% 감소)과 트리글리세리드 수준은 모두 유전자의 염기 편집 시 실질적으로 감소했으며 170일 이상 동안 안정적으로 감소된 상태를 유지한다.

[0960] 사이토카인 활성화 및 면역 반응을 LNP를 받은 NHP에서 평가하였다. 한 세트의 연구에서, 시노몰구스 원숭이는 ABE8.8 mRNA MA004 및 PCSK9 gRNA GA346을 포함한 LNP 제제를 3개의 지정된 시점(**도 50a 및 도 50b**)에 0.5 mg/kg 용량의 정맥 내 주입을 받았다. 그래프에 지정된 시점에 혈액을 수집하여, IP-10 및 MCP-1을 분석하였다. 이러한 결과는 1) LNP를 받은 NHP가 대조군과 비교하여 사이토카인 활성화나 면역 반응의 증거가 없었으며 2) 동일한 LNP의 반복 투여가 사이토카인 활성화나 면역 반응을 유도하지 않음을 입증하였다.

[0961] 추가 연구에서, IL-6, MCP-1, 및 SC5b-9(각각 **도 50c, 도 50d, 및 도 50e**)를 MA004 및 PCSK9 gRNA GA346으로 제제화된 LNP의 1.0 mg/kg의 총 RNA 용량의 정맥 내 주입을 받은 NHP로부터 수집된 혈액으로부터 상이한 시점에서 분석하였다. 이는 대조군과 비교하여 336시간까지/이전에 기준선으로 복귀한 최소 사이토카인/보체 활성화를 야기하였다.

[0962] *실시예 11. SpCa9 매개 온 타겟 편집 효율의 평가*

[0963] 비인간 영장류에서 *ANGPTL3* 또는 *PCSK9*의 유전자 편집을 평가하였다. 시노몰구스 원숭이에 SpCas9 mRNA MS004 및 *ANGPTL3*(GA261-GA263) 또는 *PCSK9*(GA266-GA271)를 표적화하는 하나의 gRNA를 포함하는 1.5mg/kg 용량의 LNP 제제를 정맥 내 주입하였다. 2주 후 부검 시, 각 간엽에서 두 조각(총 8개)를 단리하고 gDNA를 추출하였다. 샘플은 상세한 방법 섹션에 설명된 대로 처리하였다. 삽입-결실%는 각각의 개별 조각에 대해 분석하였으며 개별 포인트로 그래프로 나타낸다(**도 51**). 대부분의 NHP 간에서 높은 편집 효율이 관찰되었다. LDL-C 수준을 측정하였다(**도 52**). SpCas9 mRNA/PCSK9 gRNA를 포함한 LNP를 받은 모든 NHP는 순환 LDL-C 수준이 35% 이상 감소하였다. 더 적지만 SpCas9 mRNA/ANGPTL3 gRNA를 포함한 LNP는 순환 LDL-C 수준에서 10-25% 감소를 보였다. 추가로, SpCas9 mRNA/ANGPTL3 gRNA를 포함한 LNP를 받은 NHP는 트리글리세리드 수준에서 약 10-50% 감소를 보였다(**도 53**). SpCas9 mRNA/PCSK9 gRNA를 포함한 LNP를 받은 NHP는 트리글리세리드 수준에서 유의한 감소를 나타내지 않았다.

[0964] 시노몰구스 1차 간세포를 2500, 1250, 및 625 ng/테스트 물품/mL로 SpCas9 mRNA MS002 및 tracr에 대한 변형을 갖는 PCSK9표적화 gRNA로 형질감염시켰다. 게놈 DNA는 자세한 방법 섹션에 설명된 대로 처리, 시퀀싱 및 분석하

였다. GA266은 두 개의 양성 대조군으로 사용하기 위해 두 번 독립적으로 형질감염시켰다. 거의 모든 형질감염은 양성 대조군에 비해 높은 편집 효율을 보인 반면, GA405는 약간 낮은 편집 효율을 보였다.

[0965] [표 22]

가이드에 대한 변형은 시노몰구스 1 차 간세포에서 온 타겟 편집 효율을 유지한다

	시노몰구스 1 차 간세포 - 편집율 % (용량, 복제물 #)					
gRNA	**2500, rep1**	**2500, rep2**	**1250, rep1**	**1250, rep2**	**625, rep1**	**625, rep2**
GA266, #1	56.51	49.95	51.81	55.2	44.53	42.53
GA266, #2	50.34	48.3	43.56	46.2	39.75	36.59
GA395	43.91	49.53	41.48	44.35	33.87	34.57
GA396	53.98	56.84	56.02	52.02	44.44	41.53
GA397	56.65	58.59	56.47	58.68	40.72	46.28
GA398	59.85	63.97	56.45	55.21	39.09	44
GA399	58.97	62.75	55.55	53.02	37.75	41.8
GA401	53.74	52.79	49.12	48.83	38.33	38.77
GA402	45.58	55.34	44.46	47.93	35.05	40.31
GA403	52.62	55.84	50.5	47.13	38.28	35.58
GA404	48.3	50.59	41.68	35.04	31.63	30.16
GA405	41.85	47.33	35.84	35.88	26.2	26.36
GA406	57.17	51.45	45.11	43.68	37.58	40.31
GA408	50.4	46.92	47.21	49.8	36.7	37.14

[0966]

[0967] gRNA에 대한 PACE 변형은 오프 타겟 편집 효율을 감소시키는 것으로 이전에 입증되었다. 인간 1차 간세포를 2500, 1250, 500, 및 250ng/테스트 물품/mL에서 SpCas9 mRNA MS002 및 tracr에 대한 변형을 갖는 PCSK9 표적화 gRNA로 형질감염시켰다. 게놈 DNA는 자세한 방법 섹션에 설명된 대로 처리, 시퀀싱, 및 분석하였다. GA156을 양성 대조군으로 형질감염시켰다. GA248 및 GA249에는 오프 타겟 편집 효율을 감소시키는 것으로 이전에 입증된 gRNA에 대한 PACE 변형이 포함되어 있다. 실제로, GA248 및 GA249가 비변형된 gRNA에 비해 더 낮은 온 타겟 편집을 보였음에도 불구하고, GA156(**도 54a**), GA248 및 GA249는 식별된 오프 타겟 부위에서 감소된 오프 타겟 편집을 나타냈다(**도 54b**).

[0968] ABE mRNA 서열 - MA004, MA019, MA020, 및 MA021-을 이들의 GC 함량에 대해 평가하였다(**도 55a**). 일반적으로 MA004 서열은 MA019, MA020, MA021, 및 ABE8.8m 서열보다 GC 함량이 높다. 서열 MA004의 GC 수준은 또한 TadA 도메인, N-말단 링커 및 C-말단 링커 뿐만아니라 다양한 하위 영역과 같이ABE 서열 전체의 특정 영역에서 상승한다(60% 초과). 모든 서열에 대해 60% 미만의 GC 수준은 회색으로 음영처리되어 상승된 GC 영역과 대조를 이룬다. GC 함량은 전체 mRNA 서열에 걸쳐 주어진 25개 뉴클레오티드 스트레치 내에서 G 및 C의 상대적 양을 결정하여 계산한다. 즉, 25개 뉴클레오티드마다 G와 C의 합을 총 뉴클레오티드 수로 나눈다. 이 비교는 mRNA MA004 서열이 다른 mRNA 서열에 비해 G 및 C 뉴클레오티드의 뚜렷한 분포 및 풍부함을 갖는다는 것을 보여준다.

[0969] 서열 MA004의 영역 특이적 GC 특성화가 추가로 예시되어 있다(**도 55**). 각 행의 그래프는 전체 ABE 코딩 서열(4,767 nt)을 포함하는 매 1,000개 뉴클레오티드 스트레치의 GC 함량을 보여준다. GC 함량은 TadA 영역과 N-말단 링커를 포함하는 서열의 5' 말단에서 특히 높다. GC 함량은 또한 Cas9 닉카아제의 다양한 부분과 ABE 서열의 3' 말단에서 높다. 높은 GC%는 NLS 대신 링커 영역 주위에 집중된다. GC 함량이 높은 하위 영역은 GC가 60%의 임계값 수준에 도달하는 위치로 표시된다. 각 하위 영역의 GC 함량은 각 하위 영역에 대한 뉴클레오티드 총 수로 나눈 G 및 C 뉴클레오티드의 수를 결정하여 계산한다.

[0970] [표 26]

ABE 코딩 뉴클레오티드 MA004, MA019, MA020, MA021, 및 ABE8.8m 의 GC 비교

ABE 서열	MA004	MA019	MA020	MA021	ABE8.8m	ΔGC*
영역 특이적 GC %						
총 서열	63	54	47	54	55	11
TadA (nt: 1-501)	70	58	54	60	54	14
N-말단 링커 (nt: 502-597)	79	64	65	54	59	19
Cas9 닉카아제 (nt: 598-4698)	62	54	45	53	56	10
C-말단 링커 (nt: 4699-4710)	83	58	67	58	60	22
NLS (nt: 4711-4767)	63	53	49	60	48	11
하위 영역 GC%						
nt: 27-109	75	59	55	63	59	16
nt: 111-213	73	56	55	66	57	15
nt: 250-385	71	60	57	62	57	12
nt: 389-475	70	59	56	54	53	15
nt: 479-601	76	62	61	65	55	15
nt: 615-661	72	64	51	66	68	10
nt: 699-714	75	63	63	56	69	12
nt: 735-829	74	62	54	61	61	15
nt: 1192-1345	67	58	51	55	61	11
nt: 1363-1627	66	58	52	55	61	10
nt: 1661-1706	70	57	57	65	63	10
nt: 1735-1880	66	54	52	57	60	10
nt: 1938-1999	71	60	55	63	60	12
nt: 2023-2073	63	55	45	53	63	9
nt: 2184-2231	67	60	54	63	60	8
nt: 2542-2600	71	63	51	53	64	13
nt: 2719-2798	69	56	54	65	64	9
nt: 3294-3334	73	61	54	61	66	13
nt: 3542-3584	72	67	58	72	67	6
nt: 3745-3864	67	54	53	57	62	11
nt: 3977-4045	65	57	48	59	59	9
nt: 4207-4286	70	56	54	66	59	11
nt: 4427-4517	65	60	51	53	55	10
nt: 4537-4569	73	58	48	64	61	15
nt: 4583-4741	67	58	49	57	61	11

*ΔGC 는 서열 MA004 CDS (cDNA 서열)의 GC 함량과 서열 MA019 CDS, MA020 CDS, MA021 CDS, 및 ABE8.8m 의 평균 사이의 차이이다.

[0971]

[0972] 이들 mRNA 구축물의 편집 효율을 마우스에서 평가하였다(**도 55b**). 이들 mRNA, MA004, MA019, MA020, 및 MA021은 동일한 ABE 단백질 서열을 코딩하지만 뉴클레오티드 서열 최적화가 상이하다. 이 군 사이의 유일한 차이는 mRNA 서열이다. mRNA는 동일한 염기 변형을 가지며, 각 군은 동일한 LNP 제제 및 gRNA를 사용하였다. 각 군을 마우스에 정맥 내 투여하였으며, 효능 차이를 분석하기 위해 간 편집의 포화 수준 이하를 달성하기 위해 이 연구에서 0.05 mg/kg의 저용량을 사용하였다. 투여 후 제5일에, gDNA를 단리하고 차세대 시퀀싱에 의해 염기 편집을 평가하였다. 이러한 결과는 mRNA 서열 변화가 생체 내에서 아데노신 염기 편집 성능에 영향을 미칠 수 있음을 입증한다.

[0973] **기재된 방법에 대한 추가 상세 내용**

[0974] **1차 간세포의 플레이팅, 배양, 및 형질감염.** BioIVT의 1차 인간 간 간세포(PHH) 및 1차 시노몰구스 간 간세포(PCH)를 제조업체의 프로토콜에 따라 배양하였다. 간략하게, 1차 인간 간세포 및 1차 시노 간세포를 BioIVT로부터 냉동 분취물로서 얻었다. 각각이 비식별 처리된 개별 기증자로부터 유래된 4개 로트의 1차 인간 간세포를 실험에 사용하였다. STL(주 기증자)은 스크리닝 실험 및 오프 타겟 실험을 포함한 모든 실험에 사용하였다. HLY, JLP, 및 TLY는 오프 타겟 실험에 사용하였다. 1차 시노 간세포의 HFG 로트를 실험에 사용하였다. 제조업체의 지침에 따라 세포를 해동하고 행군 후, TORPEDO 항생제 믹스(BioIVT)가 보충된 INVITROGRO 간세포 배지에서 대략 350,000 세포/웰의 밀도로 밤새 소 콜라겐으로 코팅된 24웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 해동하고 간세포 해동 배지에 재현탁한 후 4℃에서 10분 동안 100 g에서 원심분리하였다. 상층액을 버리고 펠렛화된 세포를 간세포 플레이팅 배지에 재현탁하였다. 각 바이알에는 하나의 24웰 플레이트를 플레이팅하는 데 사용된 약 5백만 개의 세포가 들어 있다. 플레이팅된 세포를 5% CO_2 분위기 하에 37℃의 조직 배양 인큐베이터에서 4-6시간 동안 정착 및 부착하도록 두었다. 인큐베이션 후, 세포의 단층 형성에 대해 확인하였다. 그 다음 인큐베이션 배지를 새로운 간세포 유지 배지(세포주 공급자인 BioIVT에서 얻은 완전한 INVITROGRO 배지)로 교체하였다. 따라

서 세포는 형질감염을 위한 준비가 되었다. 각각의 gRNA는 MessengerMax 시약(리포펙타민)에 의해 1차 인간 간세포에 등가량의 시험관 내 전사된 ABE8.8 mRNA(1:1 분자 중량비)와 공동 형질감염시켰으며, 다양한 희석액을 사용하여 테스트 물품의 다양한 농도에서 편집 활성을 평가하였다. Thermo Fisher의 MessengerMAX를 형질감염에 사용한다. 용액 A: 원하는 양의 가이드 RNA를 OptiMEM에 1:1 중량비의 mRNA와 혼합한다. 용액 B: OptiMEM 중 MessengerMAX. 용액 A와 B를 혼합한 후, 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션된 용액 60 ㎕를 각 세포 웰에 적가하였다. 상응하는 시노몰구스 원숭이 *PCSK9* 또는 *ANGPTL3* 유전자 서열과 완벽하게 일치하는 프로토스페이서 서열의 경우, 각 gRNA는 또한 등가량의 ABE8.8 mRNA(1:1 분자 중량비)로 1차 시노몰구스 간세포에 공동 형질감염시켰고, 동일한 형질감염 프로토콜을 따랐다. 그런 다음 세포를 37℃에서 3일 동안 유지하도록 하였다. 제조업체의 지침에 따라 Thermo Kingfisher 또는 Qiagen DNEasy 혈액 및 조직 키트를 사용한 게놈 DNA 추출을 위해 세포를 수거하고 준비하였다.

[0975] **생물정보학 분석.** 표적화된 앰플리콘 시퀀싱 데이터는 CRISPResso2 v2.0.31로 배치 모드(CRISPRessoBatch)에서 분석하였다. Cas9 실험에 대해 다음 매개변수를 설정하였다: "--quantification_window_center -3 --quantification_window_size 5 --min_frequency_alleles_around_cut_to_plot 0.1 --max_rows_alleles_around_cut_to_plot 100". ABE 실험에 대해 다음 매개변수를 설정하였다: "--default_min_aln_score 95 --quantification_window_center -10 --quantification_window_size 10 --base_editor_output --conversion_nuc_from A --conversion_nuc_to G --min_frequency_alleles_around_cut_to_plot 0.1 --max_rows_alleles_around_cut_to_plot 100". NHP 실험에 대해 저품질 리드를 제외하도록 추가 매개변수를 설정하였다: "--min_single_bp_quality 30". 또한 모든 경우에 매개변수 "--max_paired_end_reads_overlap"은 FLASH 권장 사항(http://ccb.jhu.edu/software/FLASH/)에 따라 2R-F+0.25*F로 설정하였으며, 여기서 R은 리드 길이이고 F는 앰플리콘 길이였다.

[0976] 편집율은 "Quantification_window_nucleotide_percentage_table.txt" 출력 테이블에서 주 편집 위치(프로토스페이서 DNA 서열의 위치 6)에서 모든 A에서 G/C/T로의 치환을 지원하는 리드의 백분율로서 정량화하였다. 삽입-결실율은 "Alleles_frequency_table_around_sgRNA_*.txt" 출력 테이블로부터 닉 부위(PAM 서열 상류 위치 -3에서)의 양쪽에 있는 5bp 창에서 삽입 또는 결실을 지원하는 리드의 백분율로서 정량화하였으며, 30bp보다 큰 결실을 지원하는 리드는 제외하였다. 후보 오프 타겟 부위의 경우, 편집율은 "Alleles_frequency_table_around_sgRNA_*.txt" 출력 테이블로부터 편집 창(프로토스페이스의 PAM 원위 쪽의 위치 1-10)에서 A->G 치환이 있는 대립 유전자의 리드 백분율로서 정량화하였으며, 30bp보다 큰 결실이 있는 대립유전자로부터의 리드는 제외하였다.

[0977] **역전사.** 수집된 세포를 제조업체의 지침에 따라 miRNeasy Mini Kit(QIAGEN)로 처리하여 크고 작은 RNA 종을 모두 단리하고, 나머지 부분은 게놈 DNA용으로 수거하여 *PCSK9* 편집을 확립하여 세포에서 염기 에디터 활성을 확인하였다. 역전사는 제조업체의 지침에 따라 iScript Reverse Transcription Supermix 시약을 사용하여 수행하였으며, 인트론 1의 일부가 있거나 없는, 엑손 1 및 엑손 2에 걸친 전사체의 PCR 증폭에 4개의 상이한 프라이머 쌍을 사용하였다. 상기에 기재된 바와 같이 Illumina MiSeq 시스템을 사용하여 생성된 250bp 길이의 페어드 엔드(paired end) 리드를 매개변수 "ILLUMINACLIP:NexteraPE-PE.fa:2:30:10:1:true LEADING:3 TRAILING:3 SLIDINGWINDOW:4:15 MINLEN:36"를 사용하는 trimmomatic v0.39를 사용하여 어댑터에 대해 트리밍하였다. 그런 다음 리드를 FLASH v1.2.11[34]와 병합하고 매개변수 "--local --very-sensitive-local -k 1 --np 0"를 사용하는 Bowtie2 v2.4.1을 사용하여 *PCSK9* 유전자 본체에 정렬하였다. 유전자 주석은 Ensembl v98 (ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-98/gtf/homo_sapiens/Homo_sapiens.GRCh38.98.gtf.gz)로부터 얻었다. 정렬은 samtools v1.10으로 필터링하였고 bedtools v2.25.0 bamtobed 기능을 사용하여 BED 형식으로 변환하였다. 샘플당 최소 1000개의 맵핑된 리드가 필요하였으며 맵핑된 리드의 끝 위치를 집계하였다. 적어도 하나의 처리된 샘플에서 최소 10개의 리드가 지원되는 *PCSK9* 인트론 1 전체의 위치를 보고한다.

[0978] **후보 오프 타겟 부위를 예측하기 위한 ONE-seq 분석.** ONE-seq 라이브러리의 설계는 온 타겟에 대해 서열 상동성을 갖는 참조 게놈의 부위를 컴퓨터로 식별하는 것으로 시작된다. 인간 ONE-seq 라이브러리의 경우, 참조 인간 게놈(GRCh38, Ensembl v98, chromosomes ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-98/fasta/homo_sapiens/dna/Homo_sapiens.GRCh38.dna.chromosome.{1-22,X,Y,MT}.fa and ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-98/fasta/homo_sapiens/dna/Homo_sapiens.GRCh38.dna.nonchromosomal.fa)을 Cas-Designer v1.2(http://www.rgenome.net/cas-designer/)를 사용하여 최대 4개의 미스매치 및 최대 2개의 DNA 또는 RNA 돌출이 있는 부위, 및 상기 프로토스페이서 서열에 최대 6개의 미스매치를 갖는 잠재적 오프 타겟 부위에 대해 검

색하였다.

[0979] 시노몰구스 원숭이와 관련된 ONE-seq 라이브러리의 경우, 참조 시노몰구스 원숭이 게놈(macFas5, Ensembl 98, chromosomes ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-98/fasta/macaca_fascicularis/dna/Macaca_fascicularis.Macaca_fascicularis_5.0.dna.chromosome.{1-20,X,MT}.fa.gz and ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-98/fasta/macaca_fascicularis/dna/Macaca_fascicularis.Macaca_fascicularis_5.0.dna.nonchromosomal.fa.gz)을 유사한 매개변수를 사용하여 검색하였다.

[0980] 최대 6개의 미스매치가 있고 돌출이 없는 부위는 *X<미스매치 수><돌출 수>* 코드를 사용하여 나타낸다. 이와 같이, 오프 타겟 부위는 X00 으로 표시하고, 온 타겟에 대해 1개의 미스매치를 갖고 돌출이 없는 부위는 X10 등으로 표시한다. DNA 돌출이 있는 부위는 유사한 명명법 *DNA<미스매치 수 ><돌 출 수>*로 나타낸다. 이와 같이, 온 타겟에 4개의 미스매치가 있고 2개의 DNA 돌출이 있는 부위는 DNA42로 표시한다. RNA 돌출에 대해 동일한 명명법을 사용하지만 이는 *RNA<미스매치 수 ><돌출 수 >*로 코딩한다.

[0981] 식별된 프로토스페이서 서열은 각각의 참조 게놈으로부터의 인접 서열과 함께 양쪽에서 10개의 뉴클레오티드(nt)만큼 확장하였다(이 영역은 본원에서 게놈 컨텍스트로 지칭됨). 그 다음, 이들 확장된 서열은 상이한 뉴클레오티드 조성 및 서열 길이의 6개의 미리 정의된 불변 영역; 중앙 프로토스페이서 서열의 각 측면에 하나씩 2개 카피의 14-nt 부위 특이적 바코드; 중앙 프로토스페이서 서열의 각 측면에 하나씩 2개의 별개의 11-nt 고유 분자 식별자(UMI)를 포함하여 대략 200 nt의 최종 길이까지 추가 서열에 의해 패딩하였다. UMI를 사용하여 PCR 증폭으로 인한 편향을 교정하고, 바코드는 분석 중에 각 부위에 대한 명확한 식별을 가능하게 한다. 바코드는 668,420개 바코드의 초기 목록으로부터 선택하며, 서열에 CC나 GG가 포함되지 않으며 각 바코드는 임의의 다른 바코드로부터 2의 해밍 거리를 가진다. 사용자 정의 Python script를 사용하여 최종 라이브러리를 설계하였다.

[0982] 최종 올리고뉴클레오티드 라이브러리는 상용 판매자(Agilent Technologies)에 의해 합성한다. 각 라이브러리를 PCR 증폭하고 1.25X AMPure XP 비드 정제(Beckman Coulter)를 거친다. CutSmart 완충액(New England Biolabs)에서 25℃에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 769 nM 재조합 ABE8.8-m 단백질과 1.54 μM gRNA를 포함하는 RNP를 100 ng의 정제된 라이브러리와 혼합하고 37℃에서 8시간 동안 인큐베이션한다. RNP 용량은 과포화 용량, 즉 생화학적 분석에서 온 타겟 편집의 최대량을 달성하는 용량보다 높다는 것을 문서화하는 분석으로부터 유도한다.

[0983] 프로테이나제 K(New England Biolabs)를 첨가하여 37℃에서 45분 동안 반응을 켄칭한 후 2x AMPure XP 비드 정제를 수행한다. 그런 다음, 반응물을 37℃에서 30분 동안 EndoV(New England Biolabs), 37℃에서 30분 동안 Klenow Fragment(New England Biolabs), 20℃에서 30분 동안 이어서 65℃에서 30분 동안 NEBNext Ultra II End Prep Enzyme Mix(New England Biolabs)와 연속적으로 인큐베이션하며, 각 인큐베이션 후 2x AMPure XP 비드 정제를 수행한다. 반응물을 어닐링된 어댑터 올리고뉴클레오티드 이중체와 20℃에서 1시간 동안 결찰하여 절단된 라이브러리 생성물의 PCR 증폭을 용이하게 한 다음, 2x AMPure XP 비드 정제를 수행한다. 결찰된 반응의 크기 선택은 PippinHT 시스템(Sage Sciences)에서 수행하여 3% 아가로스 겔 카세트에서 150 ~ 200bp의 DNA를 단리한 다음 2회 PCR 증폭을 수행하여 바코드된 라이브러리를 생성하고, 이는 상기에 기재된 바와 같이 Illumina MiSeq 시스템에서 페어드 엔드 시퀀싱을 거친다.

[0984] ONE-seq 실험에서 두 개의 절단 산물을 얻는다. PROTO 쪽은 절단 위치의 상류에 있는 올리고뉴클레오티드의 일부를 포함하는 반면, PAM 쪽은 절단 위치의 하류에 있는 올리고뉴클레오티드의 일부를 포함한다. ABE 실험에서, PROTO 쪽만 편집 활성에 대한 정보를 제공한다(A->G 치환). 따라서 이 쪽만 시퀀싱한다.

[0985] 페어드 엔드 리드를 맞춤형 Nextera 어댑터(PrefixPE/1: ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT; PrefixPE/2: GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCT; 파일에 지정된 바와 같음) 및 매개변수"ILLUMINACLIP:NEB_custom.fa:2:30:10:1:true LEADING:0 TRAILING:0 SLIDINGWINDOW:4:30 MINLEN:36"과 함께 trimmomatic v0.39(Bolger et al., 2014)을 사용하여 시퀀싱 어댑터에 대해 트리밍하였다. 시퀀싱 품질이 낮은 실험(VOL014)의 경우 이 매개변수는 "ILLUMINACLIP NEB_custom.fa:2:30:10:1:true LEADING:2 TRAILING:0 SLIDINGWINDOW:30:30 MINLEN:36"로 설정하였다. 그 후 매개변수 "--max-mismatch-density=0.25 --max-overlap=160"를 이용한 FLASH v1.2.11(Magoc and Salzberg, 2011)을 사용하여 리드를 병합하였다. 병합된 리드를 불변 서열, 바코드 및 각 부위에 고유한 프로토스페이서 서열에 대해 스캐닝하고 편집 창(프로토스페이서의 1-10 가장 PAM 원위 위치로 정의됨)에서 A->G 치환의 증거가 있는 것으로 필터링하였다. 중복된 리드는 삭제하였다

[0986] 각 부위에 대해, 편집된 총 리드 수는 온 타겟 부위에 할당된 총 편집된 리드 수에 대해 정규화하였으며 이 비율은 부위에 대한 ONE-seq 점수를 정의한다. 부위는 ONE-seq 점수로 순위를 매겼으며 검증을 위해 0.001 이상의 점수를 가진 부위를 선택하였다. 이는 스폰서가 온 타겟 부위의 편집에 비해 생화학적 분석에서 편집 활성이 1000배 낮은 부위에 대해 추적한다는 것을 의미한다. 이 임계값은 세포에서 100% 온 타겟 편집율이 있는 경우 1/1000배 낮은 편집 활성이 < 0.1% 오프 타겟 편집율로 변환된다는 전제를 기반으로 하며, 이는 NGS에 의한 편집 감지 하한보다 낮다.

[0987] **SureSelect.** SureSelect 패널은 Agilent Technologies에서 설계 및 구입하였다. 품질이 30 미만인 원시 FASTQ 파일의 염기는 seqtk v1.3-r106 (https://github.com/lh3/seqtk)를 사용하여 N으로 마스킹하였다. Agilent's AGeNT v2.0.5 도구의 "Trimmer" script를 사용하여 어댑터를 트리밍하였다. 매개변수 "-C"를 이용한 BWA MEM v 0.7.17-r1188을 사용하여 리드를 GRCh38 참조 인간 게놈 (ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/000/001/405/GCA_000001405.15_GRCh38/seqs_for_alignment_pipelines.ucsc_ids/GCA_000001405.15_GRCh38_no_alt_analysis_set.fna)에 정렬하였다. 정렬된 리드를 처리하고 "-I -R -IB -OB -U -l < Covered.bed >"를 이용한 Agilent's AGeNT v2.0.5 도구에서 "LocatIt" script를 사용하여 중복체를 제거하였다. 편집 창(프로토스페이서의 PAM 원위측에서 위치 1-10)에서 각 위치에서 뉴클레오티드 분포를 매개변수 "base-depth -F 3848"을 이용한 perbase v0.6.3 (https://github.com/sstadick/perbase)를 사용하여 결정하였다. 편집 창에서 A->G 치환을 지원하는 리드 백분율을 합산하여 편집율을 정량화하였다.

[0988] **가이드 비의존적 오프 타겟 분석을 위한 RNA-seq.** RNA 샘플은 GENEWIZ에 의해 처리하고 시퀀싱하였다. rRNA 고갈 후 라이브러리를 제조하고 Illumina HiSeq 시스템에서 샘플당 약 5천만 개의 리드로 2x150bp 페어드 엔드 시퀀싱을 수행하였다. 모든 샘플에 대한 RNA-seq 변이체 호출은 GATK Best Practices를 사용하여 실행하였다. 간략하게, gencode v34(ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/gencode/Gencode_human/release_34/gencode.v34.primary_assembly.annotation.gtf.gz)를 이용한 GRCh38 참조 게놈 (ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/000/001/405/GCA_000001405.15_GRCh38/seqs_for_alignment_pipelines.ucsc_ids/GCA_000001405.15_GRCh38_no_alt_analysis_set.fna.gz)에 대해 STAR를 사용하여 리드를 정렬하였다. GATK MarkDuplicates를 사용하여 PCR 중복체를 제거한 다음 GATK HaplotypeCaller를 사용하여 변이체를 식별하였다. 그런 다음 QD(Quality of Depth) < 2.0 및 FS(Fisher 가닥 - 가닥 편향의 증거) > 30을 갖는 변이체를 제외하여 변이체를 필터링하였다. 모든 GATK 분석은 gatk4 v4.1.8.1로 수행하였다.

[0989] 상기와 같이 수득된 변이체를 하기와 같이 미처리 대조군 샘플과 비교하여 추가로 필터링하였다. (1) perbase v0.5.1 (https://github.com/sstadick/perbase)를 사용하여 각 미처리된 대조군 샘플 및 각 처리된 샘플의 처리된 세포에서 각각의 식별된 변이체에서 뉴클레오티드 분포. (2) 처리된 및 미처리된 조건 모두에서 적어도 20개 리드에 의해 커버되는 모든 변이체에 대해, RNA 편집은 모든 미처리된 대조군 샘플에서 리드의 적어도 95%에서 참조 대립유전자(A 또는 T) 및 처리된 샘플에서 적어도 하나의 리드에서 대체 대립유전자(G 또는 C)를 갖는 것으로 식별되었다. 상기 단계는 ABE8.8 처리 및 SpCas9 처리 샘플 각각에 대해 실행하였다.

[0990] **가이드 RNA 합성. 표 1**에 나타낸 가이드 RNA는 제어된 기공 유리 지지체 및 상업적으로 입수가능한 포스포라미다이트 단량체 및 올리고뉴클레오티드 합성 시약을 사용하여 고체상 올리고뉴클레오티드 합성 및 탈보호 조건 하에서 합성하였다(Methods in Molecular Biology, **1993**, *20*, 81-114; ACS Chem. Biol. **2015**, *10*, 1181-1187, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 가이드 RNA의 스페이서 섹션은 5'-말단으로부터 처음 1-3개의 뉴클레오티드를 제외하고 해당 리보뉴클레오티드로 전환하였다. 5'-말단의 처음 1-3개 뉴클레오티드는 표 1에 요약된 바와 같이 해당 2'-O-메틸리보뉴클레오티드로 전환하였다. 탈보호된 가이드 RNA를 HPLC로 정제하고 각 가이드 RNA의 무결성을 질량 분광분석으로 확인하였다. 각 가이드 RNA의 관찰된 질량은 계산된 질량과 일치하였다.

[0991] **시험관 내 전사(IVT)에 의한 mRNA 생산** 본원에 기재된 mRNA는 당업계에 널리 공지된 다양한 방법에 의해 생산한다. 이러한 방법 중 하나는 T7 중합효소 또는 추가 RNA 중합효소 변이체를 사용하는 시험관 내 전사(IVT)이다. 일반적으로 mRNA의 IVT는 T7 중합효소 프로모터 및 관련 조절 서열, mRNA 코딩 서열(CDS), 3' 및 5' 비번역 영역(UTR), 폴리 A 꼬리, 및 mRNA 안정성 및 생체 내 성능을 향상시키기 위한 추가 서열 요소를 포함하는 선형화된 DNA 주형을 사용한다. IVT 이전에, DNA 주형은 플라스미드, PCR 산물, 합성 DNA 산물, 또는 임의의 기타 이중 가닥 DNA 구축물의 형태이다. 일반적으로 제한 분해 효소를 사용한 DNA 주형의 선형화는 유출(run-off) 전사를 촉진하기 위해 수행한다. 전형적인 IVT 반응에는 T7 중합효소, DNA 주형, RNase 억제제, cap 유사체, 무기 피로포스파타제, 및 GTP, ATP, CTP, UTP와 같은 자연 발생 리보뉴클레오티드 삼인산(NTP), 또는 천연 NTP의 슈도우리딘, N1-메틸슈도우리딘, 5'메틸시티딘, 5-메톡시우리딘, N6-메틸아데노신, 및 N4-아세틸시티딘과 같은 변

형된 NTP로의 치환이 포함된다. cap 유사체는 전사 동안 추가되거나 캡핑 효소를 사용하여 IVT 반응 후에 보충될 수 있다. 두 경우 모두 2'-O-메틸 기, 또는 추가 2' 화학적 변형이 첫 번째 개시 뉴클레오티드에 추가되어 mRNA의 cap-1 형태를 생성한다. 일부 경우에, 폴리 A 꼬리는 RNA 리가제 효소를 사용하여 IVT 반응 후에 mRNA에 추가된다. IVT 후, 일부 경우에 DNase가 전사 혼합물에 추가되어 DNA 주형을 제거한다. 대안적으로, 잔류 DNA는 크로마토그래피, 침전 또는 접선 흐름 여과로 제거된다. mRNA의 정제 및 농축은 이온 교환 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 침전, 이온쌍 역상 크로마토그래피, 수소 결합 크로마토그래피, 셀룰로오스 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 효소 반응, 크기 배제 크로마토그래피, 및 접선 흐름 여과와 같은 방법으로 수행된다. 유사한 IVT 및 정제 과정이 루시퍼라제, eGFP, SpCas9, Cas12b, CBE, 및 ABE를 코딩하는 mRNA를 생성하는 데 사용된다. 모든 경우에 DNA 주형, 반응 조건, 및 정제 매개변수는 특정 관심 유전자에 대해 최적화된다.

[0992] **지질 나노입자 제제 및 분석.** 사용된 LNP는 이전에 설명한 대로 제제화하였으며(Conway, A. et al. 2019 *Mol. Ther.* **27**, 866-877; Villiger, L. et al 2021 *Nat. Biomed.* Eng. 5, 179-189) (1) 개별 페이로드에 대한 일부 최적화와 함께, 제조업체의 프로토콜에 따라 Precision Nanosystems NanoAssemblr 시스템을 사용한 미세유체 혼합에 의해 또는 (2) 유기 용매 중 지질 부형제 용액 및 gRNA 및 mRNA의 수용액의 신속한 인라인 혼합에 의해 생성하였다. 지질 용액은 에탄올에 미리 정해진 몰비로 혼합된 일반적으로 4가지 제제 부형제, 즉 아미노 지질, PEG-지질로 불리는 지질에 접합된 평균 분자량 2000 Da의 모노메톡시폴리에틸렌 글리콜(또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜), 콜레스테롤 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)의 혼합물을 포함한다. LNP 조성물은 40-65%의 아미노 지질, 2-20% DSPC, 1-5% PEG-지질을 포함하고 나머지는 콜레스테롤(모두 몰%)이다. RNA 수용액은 달리 명시되지 않는 한 원하는 mRNA와 가이드 RNA(gRNA)의 중량 기준으로 1:1 혼합물을 포함한다. mRNA 대 gRNA 비의 영향을 평가하기 위해, 평가를 위한 상응하는 LNP의 제조를 제조, 예를 들어, 마우스에서 6:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 및 1:6 mRNA 대 gRNA 비를 평가하기 위한 LNP 테스트 물품의 제조 전에 mRNA와 gRNA의 원하는 중량 비를 포함하는 수용액을 제조하였다(실시예 6, 도 19). 일부 다른 경우에, mRNA 및 2개의 gRNA를 1:0.5:0.5(mRNA:gRNA1:gRNA2) 중량비로 혼합하여 단일 테스트 물품에서 원하는 mRNA 및 2개의 gRNA를 함유하는 LNP를 제조하였다(실시예 10, 도 43). 그런 다음 원하는 mRNA 대 gRNA의 수용액을 에탄올 중 지질 부형제와 미세유체에 의해 또는 급속 인라인 혼합에 의해 혼합하였다. 보고된 NHP 연구에 대한 모든 LNP는WO 2019/036028 A1, WO 2015/199952 A1, WO 2017/004143, WO 2020/081938 A1 및 WO 2020/061426 A2에 기술된 바와 같이 인라인 혼합 프로토콜을 따라 제조하였다. NHP LNP 테스트 물품의 제조에 사용된 PEG-지질은 WO 2019/036028 A1, WO 2015/199952 A1로부터 선택하였다. LNP 조성물 및 이온화 가능한 아미노 지질은 특허 공보 WO/2017/004143A1, WO/2017/075531A1 및 WO/2018/191719 A1로부터 선택하였다. LNP#1 및 LNP#2의 제조에 사용된 이온화 가능한 아미노 지질(실시예 8, 도 30 및 도 45)은 공보 WO 2018/191719 A1로부터 선택하였다. 생성된 LNP 제제는 후속적으로 테스트 물품 완충액에 대해 투석하고 0.2 μm 멸균 필터를 사용하여 여과하였다.

[0993] 예를 들어, 세포 및 NHP 연구에 사용된 LNP는 평균 유체역학적 직경 범위가 55 내지 65nm이고, 동적 광산란에 의해 결정된 바와 같이 다분산 지수가 0.2 미만이고 Quant-iT Ribogreen 분석에 의해 측정된 바와 같이 총 RNA 캡슐화가 85-98%이었다. LNP 입자 크기(Z-Ave, 유체역학적 직경), 다분산 지수 및 총 RNA 캡슐화를 투여 전에 문헌에 기재된 바와 같이 측정하였다.

[0994] 예를 들어, 세포 및 마우스 연구에 사용된 LNP는 입자 크기가 55-120 nm(Z-Ave, 유체역학적 직경)이고 동적 광산란(Malvern NanoZS Zetasizer)에 의해 결정된 바와 같이 다분산 지수가 0.2 미만이고 Quant-iT Ribogreen 분석(Thermo Fisher)에 의해 측정된 바와 같이 총 RNA 캡슐화가 85-100%이었다.

[0995] **게놈 DNA 추출.** 전체 마우스 간 또는 100-200 mg의 원숭이 간을 2 mL 용해 매트릭스 튜브(MP Bio)에 로딩하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 FastPrep-24 시스템(MP Bio)을 사용하여 간을 마우스 간의 경우 0.5 ml PBS 또는 원숭이 간의 경우 0.25 ml PBS로 용해시켰다. 제조업체의 프로토콜에 따라 KingFisher Flex 자동 추출 기기(Thermo-Fisher Scientific)에서 비드 기반 추출 키트인 MagMAX-96 DNA 다중 샘플 키트(Thermo-Fisher Scientific)를 사용하여 약 20 μL의 마우스 또는 원숭이 간 용해물로부터 게놈 DNA를 단리하였다. 원숭이 간 생검 샘플의 경우, 제조업체의 지침에 따라 Qiagen DNEasy 혈액 및 조직 키트 추출을 사용하여 게놈 DNA를 추출하였다. 추출된 게놈 DNA는 추가로 사용할 때까지 4℃에서 보관하거나 장기 보관을 위해 -80℃에서 보관하였다.

[0996] **ELISA에 의해 정량화된 PCSK9 단백질 수준.** 채혈 후 혈액 샘플을 수집하고 혈장으로 처리하였다. 혈장 시노몰구스 PCSK9 수준은 기재된 ELISA를 이용하여 ELISA에 의해 결정하였다. 간략히, 분석 희석제 D(Biolegend, 부품 번호 76384)에 희석된 정제된 시노몰구스 원숭이 PCSK9의 테스트 샘플 또는 표준을 인간 PCSK9에 특이적인 단클론 항체(Biolegend, 부품 번호 76157)로 코팅된 96웰 마이크로플레이트에서 분석 완충액 A(Biolegend, 부품 번

호 78232)와 함께 인큐베이션하였다. 세척 완충액(Biolegend, 부품 번호 78233)으로 4회 세척한 후, 인간 PCSK9에 특이적인 다클론 항체(Biolegend, 부품 번호 76158)를 개별 웰에서 인큐베이션하였다. 4회 세척 후, 아비딘-HRP(Biolegend, 부품 번호 77897)를 다음으로 개별 웰에서 인큐베이션하였다. 6회 세척 후 TMB를 포함하는 기질 용액 F(Biolegend, 부품 번호 79132)를 사용하여 플레이트를 발색하였다. 450 nm로 설정된 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 광학 밀도를 결정하였다. 플레이트의 광학적 결함을 보정하기 위해 450 nm에서의 판독값에서 570 nm에서의 판독값을 차감하였다. 채혈 후 혈액 샘플을 수집하여 혈장으로 처리하고 분석할 때까지 -86 내지 -60℃에서 보관하였다.

[0997] **ELISA에 의해 정량화된 ANGPTL3 단백질 수준.** 혈장 시노몰구스 ANGPTL3 수준은 ELISA에 의해 결정하였다. 간략히, 캘리브레이터 희석제 RD6Q(R&D, 부품 번호 895128)에 희석된 정제된 시노몰구스 원숭이 ANGPTL3의 테스트 샘플 또는 표준을 인간 ANGPTL3에 특이적인 단클론 항체(R&D, 부품 번호 893734)로 코팅된 96웰 마이크로플레이트에서 분석 희석제 RD1-76(R&D, 부품 번호 895812)과 함께 인큐베이션하였다. 세척 완충액(R&D, 부품 번호 895003)으로 4회 세척한 후, 양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)에 접합된 인간 ANGPTL3에 특이적인 다클론 항체를 함유하는 인간 ANGPTL3 접합체(R&D, 부품 번호 893735)를 다음으로 개별 웰에서 인큐베이션하였다. 4회 세척 후 TMB 기질 용액(R&D, 부품 번호 895000 및 895001)을 사용하여 플레이트를 발색하였다. 450 nm로 설정된 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 광학 밀도를 결정하였다. 플레이트의 광학적 결함을 보정하기 위해 450 nm에서의 판독값에서 540 nm에서의 판독값을 차감하였다.

[0998] **지질 수준의 정량화.** 각 분석물을 위한 시약 키트에는 시약이 포함된다. 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 HDL-C는 특정 효소 반응 생성물의 흡광도 측정을 사용하여 정량화한다. LDL-C는 간접적으로 결정한다. 순환 콜레스테롤의 대부분은 세 가지 주요 지단백질 분획인 초저밀도 지단백질(VLDL), LDL 및 HDL에서 발견된다. [총 C] = [VLDL-C] + [LDL-C] + [HDL-C]. 따라서 LDL-C는 [LDL-C] = [총 C] - [HDL-C] - [TG]/5의 관계에 따라 총 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 HDL-C의 측정값으로부터 계산할 수 있다. 여기서 [TG]/5는 발현된 VLDL-콜레스테롤의 추정치이다. 이러한 결과는 생체 내 인간 간에서 *PCSK9*를 녹다운시키고 혈액 PCSK9 단백질 및 LDL-C 수준을 감소시키는 염기 편집 요법의 개념에 대한 전임상 증거를 제공한다.

[0999] **트리글리세리드 수준의 직접 측정.** 임상 분석기를 사용하여 혈청 샘플의 '지질 패널'을 측정한다. 이는 콜레스테롤(총 C), 트리글리세리드(TG) 및 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 직접적인 측정을 수반한다. 트리글리세리드에 특이적인 시약 키트에는 완충액, 캘리브레이터, 블랭크 및 대조군이 포함되어 있다. 제공된 시약을 사용하여, 연구의 혈청 샘플을 분석한다. 트리글리세리드는 일련의 커플링된 효소 반응을 사용하여 측정한다. H_2O_2는 마지막 반응의 최종 생성물이며 500nm에서의 흡광도를 사용하여 분석물을 정량화한다. 색상 강도는 트리글리세리드 농도에 비례한다. 모든 값은 mg/dL로 보고한다.

[1000] **마우스의 LNP 처리.** 마우스 연구는 연구가 수행된 CRADL(Charles River Accelerator and Development Lab)의 기관 동물 관리 및 사용 위원회의 승인을 받았다. 암컷 C57BL/6J 마우스는 Jackson Laboratory에서 8-10주령에 다양한 실험군에 동물을 무작위로 할당하여 실험에 사용하였다. LNP는 동물 체중(킬로그램)당 총 RNA의 mg에 해당하는 mg/kg 용량으로 측면 꼬리 정맥 주사 및/또는 정맥동의 안와후 주사를 통해 마우스에 투여하였다(*Lab Anim* 2011; 40(5): 155-160). LNP를 제제화한 후 mRNA와 gRNA의 양을 구성하는 총 RNA를 기준으로 용량을 계산한다. 처리 1주일 후, 달리 명시되지 않는 한 마우스를 안락사시키고, 간 샘플을 부검하여 채취하고, 제조업체의 지침에 따라 KingFisher Flex 정제 시스템으로 처리하여 게놈 DNA를 단리하였다.

[1001] **NHP의 LNP 처리.** NHP 연구는 각각 Envol Biomedical 및 Altasciences의 기관 동물 관리 및 사용 위원회의 승인을 받았다. NHP 연구는 Envol Biomedical(연구 #VTP2001) 및 Altasciences(연구 #1388.02, 04, 05, 09, 및 11)에서 수행하였으며, 두 연구 모두 캄보디아 원산지의 마카카 파시쿨라리스를 사용하였다. 동물의 나이는 2-3세였으며 연구 시작 당시 체중은 2-3 킬로그램이었다. 모든 동물은 PCSK9 및/또는 ANGPTL3 편집 부위(들)에서 유전자형을 결정하여 LNP를 받은 모든 동물이 gRNA 서열과 완벽하게 일치하는 프로토스페이서 DNA 서열에 대해 동형접합성임을 확인하고 동물을 다양한 실험군에 무작위로 할당하였다. 달리 언급되지 않는 한, 동물은 LNP 투여 전에 1 mg/kg 덱사메타손, 0.5 mg/kg 파모티딘, 및 5 mg/kg 디펜히드라민으로 사전 투약받았다. LNP는 프라이밍된 주입 라인에 연결된 말초 정맥에 삽입된 임시 카테터를 사용하여 1시간(+/- 5분)에 걸쳐 투여하였다. 투여 제제는 달리 명시되지 않는 한 6 ml/kg의 부피로 투여하였고 동물 체중(kg)당 총 RNA의 mg에 해당하는 mg/kg으로 투여하였다. LNP를 제제화한 후 mRNA와 gRNA의 양을 구성하는 총 RNA를 기준으로 용량을 계산한다. 동물의 체중을 기준으로 적절한 부피를 주입 펌프를 사용하여 전달하였다. 대조군 동물은 동일한 주입 조건 하에 LNP 대신 포스페이트 완충 식염수를 받았다. 동일한 NHP 연구에 사용된 아미노 지질 1 및 아미노 지질 2로 구성된

두 개의 LNP가 있는 경우 이러한 LNP를 제조하는 데 사용되는 mRNA와 gRNA가 동일한 테스트 물품은 LNP#1 및 LNP#2로 식별된다. 연구에 사용된 하나의 LNP 조성물만이 존재하는 경우, 테스트 물품은 LNP로 식별된다.

[1002] 혈액 화학 샘플의 경우, 말초 정맥 천자를 통해 수집하기 전에 동물을 적어도 4시간 동안 금식시켰다. NHP 연구는 일반적으로 다음 일정으로 수집을 따랐다: 제-10일, 제-7일, 제-5일, 제1일(LNP 주입 후 6시간), 제2일, 제3일, 제5일, 제8일, 및 제15일. 장기 연구에서, 샘플은 제21일과 제28일에도 수집하였으며 일반적으로 그 이후에는 2주마다 수집하여 LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 트리글리세리드, AST 및 ALT에 대해 연구 부위별로 분석하였다. 각 분석물에 대해, 제-10일, 제-7일 및 제-5일 값의 평균을 기준 값으로 간주하였다. PCSK9 또는 ANGPTL3 단백질 측정을 위해 각 혈액 샘플의 일부를 연구자에게 보냈다.

[1003] **사이토카인 수준 분석**. 혈청 시노몰구스 IL-6, MCP-1 및 IP-10 수준은 제조업체의 지침에 따라 U-PLEX Biomarker Group 1(NHP) 분석(Meso Scale Discovery, #K15068L-2)에 의해 결정하였다. 간략하게, U-PLEX(Meso Scale Discovery, #N05230) 플레이트를 링커-커플링된 포획 항체(MCP-1 항체; Meso Scale Discovery, #C26UG-3, IL-6 항체; Meso Scale Discovery, #C21TX-3, IP-10 항체; Meso Scale Discovery, #C21UF-3)와 함께 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. PBS-T(0.05% Tween 20을 함유하는 PBS)로 3회 세척한 후, 테스트 샘플 또는 캘리브레이터 표준(캘리브레이터 1; Meso Scale Discovery, #C0060-2, 캘리브레이터 2: Meso Scale Discovery, #C0061-2)을 혈청, 차단제 및 방부제가 포함된 분석 희석제 43(Meso Scale Discovery, #R50AG-2)과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척 후, IL-6(Meso Scale Discovery, #D26TX-3), MCP-1(Meso Scale Discovery, #D26UG-3) 및 IP-10(Meso Scale Discovery, #D21UF-3)에 대한 SULFO-TAG 접합된 검출 항체를 개별 웰에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3회 세척하고 Gold™ 판독 완충액 B(Meso Scale Discovery, #R60AM-2)를 각 웰에 첨가한 후, 플레이트를 MSD 기기(Meso Scale Discovery, #R31QQ-3)에 의해 분석하였다.

[1004] [표 23]

ABE 변이체 서열

MA004 mRNA 및 단백질 서열			
영역	**서열**		**서열 번호**
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu'Au'AAGAGCCACCAu'GAGCGAGGu'GGAGu'u'CAGCCACGAGu'ACu'GGAu'GCGGCACGCCCu'GACCCu'GGCCAAGCGGGCCCGGGACGAGCGGGAGGu'GCCCGu'GGGCGCCGu'GCu'GGu'GCu'GAACAACCGGGu'GAu'CGGCGAGGGCu'GGAACCGGGCCAu'CGGCCu'GCACGACCCCACCGCCCACGCCGAGAu'CAu'GGCCCu'GCGGCAGGGCGGCCu'GGu'GAu'GCAGAACu'ACCGGCu'GAu'CGACGCCACCCu'Gu'ACGu'GACCu'u'CGAGCCCu'GCGu'GAu'Gu'GCGCCGGCGCCAu'GAu'CCACAGCCGGAu'CGGCCGGGu'GGu'Gu'u'CGGCGu'GCGGAACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCAGCCu'GAu'GGACGu'GCu'GCACCACCCCGGCAu'GAACCACCGGGu'GGAGAu'CACCGAGGGCAu'CCu'GGCCGACGAGu'GCGCCGCCCu'GCu'Gu'GCCGGu'u'Cu'u'CCGGAu'GCCCCGGCGGGu'Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAGAGCAGCACCGACAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCAGCGAGACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCACCCCCGAGAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCGACAAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACCAAC	2192

[1005]

[1006]

		AGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'ACAA GGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAACA CCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGGCG CCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGCCA CCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACACCC GGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu'Cu 'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u'C u'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGGA GGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCAA CAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACCC CACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACAG CACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GGC CCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CCu 'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACGu' GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'ACA ACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGCG GCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'GA GCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAGC u'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAACC u'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'CA AGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'GC AGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGACA ACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGACC u'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'CC u'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu'C ACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCGG u'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAAG GCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAAG GAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACGC CGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu'u' Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'GG ACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGGG AGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAACG GCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'GC ACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCCu' u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu'CC u'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu'G GCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGC AAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGAG GAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u'C Au'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCCC AACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'AC GAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu' GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u' CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu' GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG	

[1007]

		CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAACCGGAACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'CGACAGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u' CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAG CGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu' GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCA GCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACA ACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGC ACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu 'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'G GACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCAC Cu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu	

		'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu 'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GA u'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGA u'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGACGAGGGCGCCG ACAAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GAGCGGCCGCu'u'AAu 'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu 'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCACCu'Gu'ACCu'Cu'u'G Gu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'AGGAAGu'Cu'AGA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF**D**SPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	2137
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACC	2138
TadA	mRNA	Au'GAGCGAGGu'GGAGu'u'CAGCCACGAGu'ACu'GGAu' GCGGCACGCCCu'GACCCu'GGCCAAGCGGGCCCGGGA	2139

[1008]

		CGAGCGGGAGGu'GCCCGu'GGGCGCCGu'GCu'GGu'GCu'GAACAACCGGGu'GAu'CGGCGAGGGCu'GGAACCGGGCCAu'CGGCCu'GCACGACCCCACCGCCCACGCCGAGAu'CAu'GGCCCu'GCGGCAGGGCGGCCu'GGu'GAu'GCAGAACu'ACCGGCu'GAu'CGACGCCACCCu'Gu'ACGu'GACCu'u'CGAGCCCu'GCGu'GAu'Gu'GCGCCGGCGCCAu'GAu'CCACAGCCGGAu'CGGCCGGGu'GGu'Gu'u'CGGCGu'GCGGAACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCAGCCu'GAu'GGACGu'GCu'GCACCACCCCGGCAu'GAACCACCGGGu'GGAGAu'CACCGAGGGCAu'CCu'GGCCGACGAGu'GCGCCGCCCu'GCu'Gu'GCCGGu'u'Cu'u'CCGGAu'GCCCCGGCGGGu'Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAGAGCAGCACCGAC	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNNRVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLIDATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAGSLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRRVFNAQKKAQSSTD	2140
TadA 와 Cas9 닉카아제 사이의 링커	mRNA	AGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCAGCGAGACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCACCCCCGAGAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGC	2141
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20
Cas9 닉카아제	mRNA	GACAAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACCAACAGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'ACAAGGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAACACCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGGCGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGCCACCCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACACCCGGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu'Cu'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u'Cu'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCAACAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACCCCACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACAGCACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GGCCCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CCu'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACGu'GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'ACAACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGCGGCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'GAGCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAGCu'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAACCu'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'CAAGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'GCAGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGACAACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGACCu'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'CCu'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu'CACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCGGu'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAAGGCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAAGGAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACG	2142

[1009]

		CCGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu' u'Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'G GACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGG GAGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAAC GGCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'G CACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCC u'u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu' CCu'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu' GGCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCG CAAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGA GGAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u' CAu'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCC CAACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'A CGAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu 'GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u 'CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu 'GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**CGG**AACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG	

[1010]

[1011]

		Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'C**GAC**AGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u' CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAG CGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu' GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCA GCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACA ACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGC ACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu 'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'G GACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCAC Cu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu 'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu 'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GA u'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGA u'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEEN PINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNL LAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNRE KIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYF TVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHK PENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRL SDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL	40

		NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFS KESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF**D**SPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 닉카아제와 NLS 사이의 링커	mRNA	GAGGGCGCCGAC	2143
	단백질	EGAD	2144
핵 국소화 서열 (NLS)	mRNA	AAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCCCC AAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GA	2145
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u' GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	2147
MA040 mRNA 및 단백질 서열			
영역	서열		서열 번호
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'GAGCGAGGu'GGAGu'u'CAGCCA CGAGu'ACu'GGAu'GCGGCACGCCCu'GACCCu'GGCCAA GCGGGCCCGGGACGAGCGGGAGGu'GCCCGu'GGGCGC CGu'GCu'GGu'GCu'GAACAACCGGGu'GAu'CGGCGAGG GCu'GGAACCGGGCCAu'CGGCCu'GCACGACCCCACCG CCCACGCCGAGAu'CAu'GGCCCu'GCGGCAGGGCGGCCu 'GGu'GAu'GCAGAACu'ACCGGCu'GAu'CGACGCCACCCu 'Gu'ACGu'GACCu'u'CGAGCCCu'GCGu'GAu'Gu'GCGCCG GCGCCAu'GAu'CCACAGCCGGAu'CGGCCGGGu'GGu'Gu 'u'CGGCGu'GCGGAACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCA GCCu'GAu'GGACGu'GCu'GCACCACCCCGGCAu'GAACC ACCGGGu'GGAGAu'CACCGAGGGCAu'CCu'GGCCGACG AGu'GCGCCGCCCu'GCu'Gu'GCCGGu'u'Cu'u'CCGGAu'G CCCCGGCGGGu'Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAG AGCAGCACCGACAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCA GCGGCAGCGAGACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCAC CCCCGAGAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCGAC AAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACCAAC AGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'ACAA GGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAACA CCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGGCG CCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGCCA CCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACACCC GGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu'Cu 'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u'C	2148

[1012]

[1013]

		u'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGGA GGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCAA CAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACCC CACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACAG CACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GGC CCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CCu 'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACGu' GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'ACA ACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGCG GCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'GA GCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAGC u'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAACC u'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'CA AGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'GC AGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGACA ACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGACC u'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'CC u'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu'C ACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCGG u'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAAG GCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAAG GAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACGC CGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu'u' Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'GG ACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGGG AGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAACG GCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'GC ACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCCu' u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu'CC u'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu'G GCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGC AAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGAG GAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u'C Au'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCCC AACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'AC GAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu' GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u' CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu' GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**CGG**AACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC	

[1014]

		CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'C**GAG**AGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u' CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAG CGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu' GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCA GCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACA ACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGC ACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu 'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'G GACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCAC Cu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu 'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu 'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GA u'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGA u'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGACGAGGGCGCCG ACAAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GAGCGGCCGCu'u'AAu 'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu	

		ʾGCCCuʾuʾCuʾuʾCuʾCuʾCCCuʾuʾGCACCuʾGuʾACCuʾCuʾuʾG GuʾCuʾuʾuʾGAAuʾAAAGCCuʾGAGuʾAGGAAGuʾCuʾAGA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF**E**SPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	2149
5′ UTR	mRNA	AGGAAAuʾAAGAGAGAAAAGAAGAGuʾAAGAAGAAAuʾ AuʾAAGAGCCACC	2138
TadA	mRNA	AuʾGAGCGAGGuʾGGAGuʾuʾCAGCCACGAGuʾACuʾGGAuʾ GCGGCACGCCCuʾGACCCuʾGGCCAAGCGGGCCCGGGA CGAGCGGGAGGuʾGCCCGuʾGGGCGCCGuʾGCuʾGGuʾGCu ʾGAACAACCGGGuʾGAuʾCGGCGAGGGCuʾGGAACCGGG CCAuʾCGGCCuʾGCACGACCCCACCGCCCACGCCGAGAuʾ CAuʾGGCCCuʾGCGGCAGGGCGGCCuʾGGuʾGAuʾGCAGAA CuʾACCGGCuʾGAuʾCGACGCCACCCuʾGuʾACGuʾGACCuʾu ʾCGAGCCCuʾGCGuʾGAuʾGuʾGCGCCGGCGCCAuʾGAuʾCC ACAGCCGGAuʾCGGCCGGGuʾGGuʾGuʾuʾCGGCGuʾGCGG	2139

[1015]

		AACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCAGCCu'GAu'GGAC Gu'GCu'GCACCACCCCGGCAu'GAACCACCGGGu'GGAG Au'CACCGAGGGCAu'CCu'GGCCGACGAGu'GCGCCGCC Cu'GCu'Gu'GCCGGu'u'Cu'u'CCGGAu'GCCCCGGCGGGu' Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAGAGCAGCACCGA C	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTD	2140
TadA 와 Cas9 닉카아제 사이의 링커	mRNA	AGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCAGCGAG ACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCACCCCCGAGAGCA GCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGC	2141
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20
Cas9 닉카아제	mRNA	GACAAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACC AACAGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'AC AAGGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAA CACCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGG CGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGC CACCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACAC CCGGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu' Cu'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u 'Cu'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGG AGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCA ACAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACC CCACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACA GCACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GG CCCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CC u'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACG u'GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'AC AACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGC GGCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'G AGCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAG Cu'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAAC Cu'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'C AAGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'G CAGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGAC AACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGAC Cu'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'C Cu'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu' CACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCG Gu'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAA GGCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAA GGAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACG CCGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu' u'Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'G GACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGG GAGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAAC GGCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'G CACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCC u'u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu'	

[1016]

		CCu'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu' GGCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCG CAAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGA GGAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u' CAu'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCC CAACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'A CGAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu 'GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u 'CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu 'GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**CGG**AACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG	

[1017]

[1018]

		ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'C**GAG**AGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u' CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAG CGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu' GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCA GCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACA ACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGC ACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu 'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'G GACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCAC Cu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu 'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu 'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GA u'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGA u'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEEN PINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNL LAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNRE KIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYF TVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHK PENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRL SDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFS KESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF**E**SPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK	2152

		HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 닉카아제와 NLS 사이의 링커	mRNA	GAGGGCGCCGAC	2143
	단백질	EGAD	2144
핵 국소화 서열 (NLS)	mRNA	AAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCCCC AAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GA	2145
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u' GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	2147
MA041 mRNA 및 단백질 서열			
영역	서열		서열 번호
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'GAGCGAGGu'GGAGu'u'CAGCCA CGAGu'ACu'GGAu'GCGGCACGCCCu'GACCCu'GGCCAA GCGGGCCCGGGACGAGCGGGAGGu'GCCCGu'GGGCGC CGu'GCu'GGu'GCu'GAACAACCGGGu'GAu'CGGCGAGG GCu'GGAACCGGGCCAu'CGGCCu'GCACGACCCCACCG CCCACGCCGAGAu'CAu'GGCCCu'GCGGCAGGGCGGCCu 'GGu'GAu'GCAGAACu'ACCGGCu'GAu'CGACGCCACCCu 'Gu'ACGu'GACCu'u'CGAGCCCu'GCGu'GAu'Gu'GCGCCG GCGCCAu'GAu'CCACAGCCGGAu'CGGCCGGGu'GGu'Gu 'u'CGGCGu'GCGGAACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCA GCCu'GAu'GGACGu'GCu'GCACCACCCCGGCAu'GAACC ACCGGGu'GGAGAu'CACCGAGGGCAu'CCu'GGCCGACG AGu'GCGCCGCCCu'GCu'Gu'GCCGGu'u'Cu'u'CCGGAu'G CCCCGGCGGGu'Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAG AGCAGCACCGACAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCA GCGGCAGCGAGACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCAC CCCCGAGAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCGAC AAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACCAAC AGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'ACAA GGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAACA CCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGGCG CCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGCCA CCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACACCC GGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu'Cu 'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u'C u'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGGA GGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCAA CAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACCC CACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACAG CACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GGC CCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CCu 'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACGu'	2153

[1019]

		GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'ACA ACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGCG GCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'GA GCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAGC u'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAACC u'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'CA AGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'GC AGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGACA ACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGACC u'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'CC u'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu'C ACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCGG u'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAAG GCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAAG GAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACGC CGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu'u' Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'GG ACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGGG AGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAACG GCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'GC ACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCCu' u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu'CC u'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu'G GCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGC AAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGAG GAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u'C Au'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCCC AACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'AC GAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu' GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u' CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu' GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**GCC**AACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A	

[1020]

[1021]

		CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'C**GAG**AGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u' CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAG CGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu' GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCA GCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACA ACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGC ACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu 'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'G GACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCAC Cu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu 'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu 'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GA u'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGA u'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGACGAGGGCGCCG ACAAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GAGCGGCCGCu'u'AAu 'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu 'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCACCu'Gu'ACCu'Cu'u'G Gu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'AGGAAGu'Cu'AGA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG	2154

		SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANANFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFESPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACC	2138
TadA	mRNA	Au'GAGCGAGGu'GGAGu'u'CAGCCACGAGu'ACu'GGAu' GCGGCACGCCCu'GACCCu'GGCCAAGCGGGCCCGGGA CGAGCGGGAGGu'GCCCGu'GGGCGCCGu'GCu'GGu'GCu 'GAACAACCGGGu'GAu'CGGCGAGGGCu'GGAACCGGG CCAu'CGGCCu'GCACGACCCCACCGCCCACGCCGAGAu' CAu'GGCCCu'GCGGCAGGGCGGCCu'GGu'GAu'GCAGAA Cu'ACCGGCu'GAu'CGACGCCACCCu'Gu'ACGu'GACCu'u 'CGAGCCCu'GCGu'GAu'Gu'GCGCCGGCGCCAu'GAu'CC ACAGCCGGAu'CGGCCGGGu'GGu'Gu'u'CGGCGu'GCGG AACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCAGCCu'GAu'GGAC Gu'GCu'GCACCACCCCGGCAu'GAACCACCGGGu'GGAG Au'CACCGAGGGCAu'CCu'GGCCGACGAGu'GCGCCGCC Cu'GCu'Gu'GCCGGu'u'Cu'u'CCGGAu'GCCCCGGCGGGu' Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAGAGCAGCACCGA C	2139
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN	2140

[1022]

		RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTD	
TadA 와 Cas9 닉카아제 사이의 링커	mRNA	AGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCAGCGAG ACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCACCCCCGAGAGCA GCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGC	2141
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20
Cas9 닉카아제	mRNA	GACAAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACC AACAGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'AC AAGGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAA CACCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGG CGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGC CACCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCCGGCGGCGGu'ACAC CCGGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu' Cu'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u 'Cu'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGG AGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCA ACAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACC CCACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACA GCACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GG CCCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CC u'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACG u'GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'AC AACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGC GGCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'G AGCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAG Cu'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAAC Cu'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'C AAGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'G CAGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGAC AACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGAC Cu'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'C Cu'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu' CACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCG Gu'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAA GGCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAA GGAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACG CCGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu' u'Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'G GACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGG GAGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAAC GGCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'G CACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCC u'u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu' CCu'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu' GGCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCG CAAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGA GGAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u' CAu'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCC CAACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'A CGAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu 'GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u	2155

[1023]

		'CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu 'GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**GCC**AACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'C**GAG**AGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG	

[1024]

		GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u'CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAGCGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu'GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCAGCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGCACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'GGACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCACCu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GAu'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGAu'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFESPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 닉카아제와 NLS 사이의	mRNA	GAGGGCGCCGAC	2143
	단백질	EGAD	2144

[1025]

링커			
핵 국소화 서열 (NLS)	mRNA	AAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCCCC AAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GA	2145
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u' GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	2147
MA045 mRNA 및 단백질 서열			
영역	**서열**		**서열 번호**
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'GAGCGAGGu'GGAGu'u'CAGCCA CGAGu'ACu'GGAu'GCGGCACGCCCu'GACCCu'GGCCAA GCGGGCCCGGGACGAGCGGGAGGu'GCCCGu'GGGCGC CGu'GCu'GGu'GCu'GAACAACCGGGu'GAu'CGGCGAGG GCu'GGAACCGGGCCAu'CGGCCu'GCACGACCCCACCG CCCACGCCGAGAu'CAu'GGCCCu'GCGGCAGGGCGGCCu 'GGu'GAu'GCAGAACu'ACCGGCu'GAu'CGACGCCACCCu 'Gu'ACGu'GACCu'u'CGAGCCCu'GCGu'GAu'Gu'GCGCCG GCGCCAu'GAu'CCACAGCCGGAu'CGGCCGGGu'GGu'Gu 'u'CGGCGu'GCGGAACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCA GCCu'GAu'GGACGu'GCu'GCACCACCCCGGCAu'GAACC ACCGGGu'GGAGAu'CACCGAGGGCAu'CCu'GGCCGACG AGu'GCGCCGCCCu'GCu'Gu'GCCGGu'u'Cu'u'CCGGAu'G CCCCGGCGGGu'Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAG AGCAGCACCGACAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCA GCGGCAGCGAGACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCAC CCCCGAGAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCGAC AAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACCAAC AGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'ACAA GGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAACA CCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGGCG CCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGCCA CCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACACCC GGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu'Cu 'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u'C u'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGGA GGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCAA CAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACCC CACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACAG CACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GGC CCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CCu 'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACGu' GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'ACA ACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGCG GCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'GA GCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAGC u'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAACC u'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'CA AGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'GC AGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGACA	2157

[1026]

		ACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGACC u'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'CC u'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu'C ACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCGG u'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAAG GCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAAG GAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACGC CGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu'u' Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'GG ACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGGG AGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAACG GCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'GC ACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCCu' u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu'CC u'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu'G GCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGC AAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGAG GAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u'C Au'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCCC AACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'AC GAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu' GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u' CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu' GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**GCC**AACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG	

[1027]

		CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'CGACAGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u' CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAG CGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu' GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCA GCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACA ACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGC ACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu 'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'G GACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCAC Cu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu 'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu 'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GA u'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGA u'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGACGAGGGCGCCG ACAAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GAGCGGCCGCu'u'AAu 'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu 'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCACCu'Gu'ACCu'Cu'u'G Gu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'AGGAAGu'Cu'AGA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA	2158

[1028]

		PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFAN**A**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF**D**SPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu`AAGAGAGAAAAGAAGAGu`AAGAAGAAAu` Au`AAGAGCCACC	2138
TadA	mRNA	Au`GAGCGAGGu`GGAGu`u`CAGCCACGAGu`ACu`GGAu` GCGGCACGCCCu`GACCCu`GGCCAAGCGGGCCCGGGA CGAGCGGGAGGu`GCCCGu`GGGCGCCGu`GCu`GGu`GCu `GAACAACCGGGu`GAu`CGGCGAGGGCu`GGAACCGGG CCAu`CGGCCu`GCACGACCCCACCGCCCACGCCGAGAu` CAu`GGCCCu`GCGGCAGGGCGGCCu`GGu`GAu`GCAGAA Cu`ACCGGCu`GAu`CGACGCCACCCu`Gu`ACGu`GACCu`u `CGAGCCCu`GCGu`GAu`Gu`GCGCCGGCGCCAu`GAu`CC ACAGCCGGAu`CGGCCGGGu`GGu`Gu`u`CGGCGu`GCGG AACGCCAAGACCGGCGCCGCCGGCAGCCu`GAu`GGAC Gu`GCu`GCACCACCCCGGCAu`GAACCACCGGGu`GGAG Au`CACCGAGGGCAu`CCu`GGCCGACGAGu`GCGCCGCC Cu`GCu`Gu`GCCGGu`u`Cu`u`CCGGAu`GCCCCGGCGGGu` Gu`u`CAACGCCCAGAAGAAGGCCCAGAGCAGCACCGA C	2139
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTD	2140
TadA 와 Cas9 닉카아제 사이의	mRNA	AGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGCAGCGAG ACACCCGGCACCAGCGAGAGCGCCACCCCCGAGAGCA GCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGC	2141
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20

[1029]

링커			
Cas9 닉카아제	mRNA	GACAAGAAGu'ACAGCAu'CGGCCu'GGCCAu'CGGCACC AACAGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'AC AAGGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAA CACCGACCGGCACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGG CGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGC CACCCGGCu'GAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACAC CCGGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu' Cu'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u 'Cu'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGG AGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCA ACAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACC CCACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACA GCACCGACAAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GG CCCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CC u'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACG u'GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'AC AACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGC GGCGu'GGACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'G AGCAAGAGCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAG Cu'GCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAAC Cu'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'C AAGAGCAACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'G CAGCu'GAGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGAC AACCu'GCu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGAC Cu'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'C Cu'GCu'GAGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu' CACCAAGGCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCG Gu'ACGACGAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAA GGCCCu'GGu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAA GGAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACG CCGGCu'ACAu'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu' u'Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'G GACGGCACCGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGG GAGGACCu'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAAC GGCAGCAu'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'G CACGCCAu'CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCC u'u'CCu'GAAGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu' CCu'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu' GGCCCGGGGCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCG CAAGAGCGAGGAGACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGA GGAGGu'GGu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u' CAu'CGAGCGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCC CAACGAGAAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'A CGAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu 'GAAGu'ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u 'CCu'GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu 'GCu'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGC AGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GC u'u'CGACAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCG Gu'u'CAACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu' GAAGAu'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACG AGGAGAACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'G ACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGA	2159

[1030]

[1031]

		GGAGCGGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGA CAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACAC CGGCu'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**GCC**AACu'u 'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CA AGGAGGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGG GCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCG GCAGCCCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCG u'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGC CGGCACAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCC CGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAAC AGCCGGGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'C AAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCC Gu'GGAGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu' GGACCAGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'A CGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAA GGACGACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAG CGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAG CGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGC GGCAGCu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGA AGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCC u'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGC AGCu'GGu'GGAGACACGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GG CCCAGAu'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACG ACGAGAACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'G Au'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCG GAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CA ACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACG CCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCA AGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAG Gu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGA GCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u 'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGA u'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu 'GAu'CGAGACAAACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu' GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGG u'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAG ACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGC Au'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCC CGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGC u'u'C**GAC**AGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu' GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu 'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CA u'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu' u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAG GACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u' CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAG CGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu' GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCA GCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACA ACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGC ACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu 'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'G	

		GACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGAC AAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCAC Cu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu 'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu 'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GA u'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGGA u'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGCGAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEEN PINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNL LAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNRE KIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYF TVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFANANFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHK PENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRL SDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFS KESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
Cas9 닉카아제와 NLS 사이의 링커	mRNA	GAGGGCGCCGAC	2143
	단백질	EGAD	2144
핵 국소화 서열 (NLS)	mRNA	AAGCGGACCGCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCCCC AAGAAGAAGCGGAAGGu'Gu'GA	2145
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u'	2147

[1032]

		GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	
MA019 mRNA 및 단백질 서열			
영역	서열		서열 번호
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'Gu'CCGAAGu'CGAAu'u'CAGCCA CGAGu'ACu'GGAu'GAGACAu'GCACu'GACCCu'CGCGA AGAGAGCu'CGGGAu'GAGAGGGAAGu'GCCAGu'GGGA GCu'Gu'GCu'GGu'GCu'CAACAACAGGGu'CAu'u'GGGGA AGGAu'GGAACAGGGCCAu'u'GGACu'u'CACGAu'CCGA CGGCu'CAu'GCGGAAAu'CAu'GGCACu'GAGACAGGGC GGu'Cu'u'Gu'GAu'GCAGAACu'Au'CGCCu'GAu'u'GAu'G CCACu'Cu'Gu'ACGu'GACCu'u'CGAACCu'u'GCGu'GAu'G u'GCGCCGGu'GCCAu'GAu'CCACu'CACGCAu'CGGu'CG GGu'GGu'Gu'u'CGGCGu'GCGAAACGCu'AAGACu'GGAG CCGCCGGAu'CACu'GAu'GGAu'Gu'GCu'CCAu'CACCCCG GGAu'GAACCACAGGGu'GGAGAu'CACCGAAGGCAu'u' Cu'GGCCGACGAAu'GCGCAGCCCu'Gu'u'Gu'Gu'CGCu'u' Cu'u'CCGGAu'GCCu'CGAAGAGu'Gu'u'CAACGCGCAGA AGAAGGCGCAGAGCu'CCACu'GACu'Cu'GGAGGu'u'CCu 'CGGGCGGAu'CGu'CAGGGu'CCGAAACu'CCu'GGAACC u'CGGAGu'CAGCAACu'CCGGAAu'CCu'CAGGAGGCu'CC AGCGGAGGCu'CCGAu'AAGAAGu'ACAGCAu'CGGGCu'u 'GCCAu'CGGAACCAACu'CGGu'CGGCu'GGGCu'Gu'GAu' CACu'GACGAGu'ACAAGGu'CCCu'u'CCAAAAAGu'u'CA AAGu'GCu'CGGCAACACu'GAu'CGGCACu'CGAu'u'AAG AAGAACCu'GAu'CGGu'GCACu'GCu'Gu'u'CGACu'Cu'GG GGAGACu'GCGGAAGCAACu'CGCCu'GAAGAGGACu'GC GCGCAGACGGu'ACACCAGGCGCAAGAACCGGAu'Cu'G Cu'ACu'u'GCAAGAGAu'u'u'u'CAGCAACGAGAu'GGCCA AGGu'CGACGACu'CGu'u'u'u'CCACCGGCu'CGAGGAA AGCu'u'CCu'GGu'GGAGGAAGAu'AAGAAGCAu'GAGCG CCAu'CCCAu'Cu'u'CGGAAACAu'CGu'GGACGAAGu'GG CCu'ACCAu'GAGAAGu'ACCCGACCAu'Cu'ACCAu'Cu'GC GCAAGAAGCu'CGu'GGACAGCACu'GACAAAGCCGACu' u'GCGCCu'GAu'Cu'ACCu'u'GCCCu'GGCCCACAu'GAu'C AAGu'u'CAGAGGGCACu'u'CCu'GAu'CGAGGGCGACCu' GAACCCGGACAAu'u'CCGACGu'GGAu'AAGCu'Gu'u'CA u'CCAACu'GGu'ACAAACu'u'ACAACCAGCu'Gu'u'u'GAG GAGAACCCGAu'CAACGCu'u'CCGGCGu'GGACGCGAAG GCCAu'u'Cu'GAGCGCACGGCu'Gu'CCAAGu'CCCGGAGA u'u'AGAAAACCu'GAu'u'GCCCAACu'GCCu'GGAGAAAA GAAGAAu'GGCCu'Gu'u'CGGAAACCu'GAu'CGCCCu'Cu' CGCu'CGGu'Cu'GACCCCCAACu'u'u'AAGAGCAACu'u'C GACCu'GGCu'GAGGACGCGAAGCu'CCAGCu'Gu'CCAAG GACACCu'ACGAu'GAu'GACCu'CGAu'AAu'Cu'CCu'CGC CCAAAu'CGGCGACCAAu'Au'GCGGACCu'Gu'u'u'Cu'GG CCGCCAAGAAu'Cu'Gu'CCGACGCCAu'CCu'CCu'GAGCG Au'Au'CCu'GCGCGu'GAACACu'GAAAu'CACCAAGGCCC CACu'GAGCGCu'AGCAu'GAu'u'AAGCGCu'ACGACGAA CACCAu'CAGGACCu'CACCCu'GCu'GAAGGCu'Cu'u'Gu' GCGGCAGCAGCu'CCCAGAGAAGu'ACAAGGAGAu'Cu'u	

[1033]

		'Cu'u'CGACCAAu'CGAAGAAu'GGu'u'ACGCCGGCu'ACA u'u'GACGGAGGAGCGu'CACAGGAGGAGu'u'Cu'ACAAG u'u'CAu'u'AAGCCAAu'CCu'GGAGAAGAu'GGACGGAAC CGAGGAACu'GCu'CGu'GAAGCu'GAACAGAGAAGAu'Cu 'ACu'GCGCAAGCAGCGCACu'u'u'CGACAACGGAu'CGA u'CCCACAu'CAGAu'u'CACCu'GGGAGAGCu'GCACGCGA u'CCu'GCGGAGACAGGAAGAu'u'u'Cu'ACCCGu'u'CCu'G AAGGACAACCGCGAGAAGAu'CGAAAAGAu'CCu'GACC u'u'CCGCAu'u'CCGu'ACu'ACGu'GGGACCCCu'CGCAAG AGGAAACu'CGCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCAGGAAGu' CGGAAGAAACCAu'u'ACu'CCGu'GGAACu'u'CGAGGAA Gu'GGu'GGACAAGGGCGCCu'CAGCGCAAu'CCu'u'CAu' CGAACGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACu'u'GCCu'A ACGAGAAAGu'GCu'u'CCu'AAGCAu'u'CCCu'CCu'u'u'AC GAAu'ACu'u'CACu'Gu'Gu'ACAACGAGCu'u'ACCAAGGu' CAAAu'Au'Gu'GACCGAGGGCAu'GCGCAAGCCGGCCu'u 'u'Cu'u'u'CCGGGGAGCAAAAGAAGGCCAu'CGu'GGACC u'Gu'u'Gu'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'CACCGu'CAAG CAGCu'GAAGGAGGACu'ACu'u'u'AAGAAAAu'CGAGu'G Cu'u'u'GAu'u'CCGu'CGAAAu'Cu'CCGGAGu'GGAAGAu'A GAu'u'CAACGCCAGCCu'AGGCACCu'ACCACGAu'Cu'GC u'CAAGAu'CAu'u'AAGGAu'AAGGAu'u'u'CCu'GGACAAC GAGGAGAACGAGGAu'Au'CCu'GGAGGACAu'u'Gu'GCu' GACCCu'GACACu'Gu'u'CGAAGAu'CGCGAAAAu'GAu'CG AGGAGCGGCu'GAAAACAu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACG ACAAGGu'CAu'GAAGCAGCu'CAAGCGGAGGAGGu'AC ACGGGAu'GGGGAAGGCu'Gu'CCCGGAAGCu'GAu'CAA CGGGAu'u'AGAGACAAGCAGu'CCGGAAAGACCAu'u'Cu 'GGACu'u'CCu'CAAGu'CGGACGGCu'u'CGCGAAC**CGG**A ACu'u'CAu'GCAACu'GAu'CCACGACGACu'CCCu'GACGu 'u'CAAGGAGGACAu'u'CAGAAGGCCCAAGu'Gu'CCGGA CAGGGAGAu'u'CACu'GCACGAACACAu'CGCCAAu'Cu' GGCu'GGAAGu'CCGGCCAu'CAAGAAAGGCAu'CCu'GCA AACCGu'GAAGGu'CGu'GGACGAGCu'CGu'GAAGGu'CA u'GGGCCGCCACAAGCCu'GAGAACAu'CGu'GAu'CGAAA u'GGCCCGGGAGAACCAGACCACGCAGAAAGGGCAGA AGAACAGCCGCGAGAGGAu'GAAGAGAAu'CGAGGAAG GAAu'CAAGGAACu'u'GGAAGCCAGAu'CCu'GAAGGAA CACCCCGu'GGAAAACACu'CAGCu'u'CAAAACGAAAAG Cu'Gu'ACCu'Cu'ACu'Au'Cu'GCAAAACGGACGGGAu'Au' Gu'ACGu'GGACCAGGAAu'u'GGACAu'CAAu'CGCCu'Gu' CCGACu'ACGAu'Gu'GGAu'CACAu'u'Gu'GCCGCAGAGCu 'u'u'Cu'GAAGGACGAu'u'CAAu'u'GAu'AACAAGGu'GCu' CACCCGGu'CCGACAAGAACCGGGGCAAAAGCGAu'AA CGu'GCCGAGCGAAGAGGu'GGu'CAAGAAGAu'GAAGA Au'u'ACu'GGCGGCAGCu'Cu'u'GAACGCCAAACu'GAu'C ACCCAGCGGAAGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAA AGGGGCGGu'Cu'u'u'CCGAACu'GGACAAGGCCGGGu'u' u'Au'CAAGCGCCAACu'GGu'GGAAACCCGGCAGAu'CAC u'AAGCACGu'GGCCCAGAu'ACu'GGACu'Cu'AGGAu'GA Au'ACCAAAu'ACGACGAGAACGACAAGCu'GAu'u'CGC GAAGu'CAAAGu'CAu'u'ACCCu'GAAAu'CCAAGCu'CGu' Gu'CCGACu'u'CCGGAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'Au'AAGG u'u'CGCGAAAu'CAACAACu'ACCACCACGCCCAu'GACG CGu'ACCu'GAACGCCGu'CGu'GGGu'ACCGCCCu'GAu'u'	

[1034]

		AAGAAGu'ACCCu'AAGCu'CGAGu'CCGAGu'u'CGu'Cu'A CGGAGACu'ACAAAGu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu 'CGCCAAGu'CCGAGCAGGAAAu'AGGGAAGGCCACCGC CAAGu'ACu'u'Cu'u'Cu'ACu'CCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu' u'CAAGACCGAGAu'CACCCu'u'GCCAACGGGGAGAu'u' CGGAAGCGCCCGu'u'GAu'u'GAGACu'AACGGAGAAAC CGGCGAAAu'u'Gu'Gu'GGGAu'AAGGGCAGAGACu'u'u'G CGACu'Gu'GCGCAAAGu'Cu'u'Gu'CAAu'GCCCCAAGu'C AACAu'u'Gu'CAAAAAGACCGAAGu'GCAAACCGGCGGC u'u'CAGCAAGGAAAGCAu'CCu'GCCCAAGCGCAAu'u'CC GACAAGCu'CAu'CGCCCGGAAGAAGGACu'GGGACCCC AAGAAAu'Au'GGAGGCu'u'C**GAC**u'CCCCCACu'Gu'GGC Cu'ACu'CCGu'CCu'GGu'GGu'CGCGAAAGu'GGAAAAGG GAAAGu'CGAAGAAGCu'CAAGu'CCGu'GAAGGAGCu'C Cu'GGGGAu'CACCAu'u'Au'GGAACGGu'CCAGCu'u'CGA GAAGAACCCGAu'u'GACu'u'CCu'GGAAGCCAAGGGu'u' ACAAGGAGGu'CAAGAAGGAu'Cu'GAu'u'Au'u'AAGCu'G CCGAAGu'Au'u'CCCu'Cu'u'CGAACu'CGAAAAu'GGCCG CAAGCGAAu'Gu'u'GGCAu'CGGCGGGAGAGCu'CCAGA AGGGAAACGAACu'GGCCu'u'GCCu'u'CCAAAu'ACGu'G AACu'u'u'Cu'Gu'ACCu'GGCCAGCCACu'ACGAGAAGCu' GAAGGGu'u'CCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCu' Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGCACu'ACCu'GGAu'GAGAu 'CAu'CGAACAGAu'Cu'CGGAAu'u'Cu'CCAAGAGAGu'GA u'CCu'GGCCGACGCGAACCu'GGAu'AAGGu'CCu'Gu'CC GCGu'ACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAu'CCGGGAG CAGGCu'GAGAACAu'u'Au'CCACCu'Gu'u'CACCCu'CACu 'AACCu'u'GGAGCGCCu'GCCGCAu'u'CAAGu'ACu'u'CGA CACAACCAu'CGACAGAAAGCGCu'ACACu'u'CCACCAA GGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GAu'CCACCAGu'CCAu' CACu'GGGCu'Cu'Au'GAGACu'CGCAu'u'GACCu'Gu'CCC AGu'u'GGGAGGGGACGAAGGAGCCGAu'AAGAGAACC GCCGAu'GGGu'CCGAAu'u'CGAGu'CGCCCAAGAAGAA GCGGAAAGu'Gu'AAGCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCC u'u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u 'Cu'Cu'CCCu'u'GCACCu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'GAA u'AAAGCCu'GAGu'AGGAAGu'Cu'AGA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL	2137

[1035]

		YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACC	2138
TadA	mRNA	Au'Gu'CCGAAGu'CGAAu'u'CAGCCACGAGu'ACu'GGAu' GAGACAu'GCACu'GACCCu'CGCGAAGAGAGCu'CGGGA u'GAGAGGGAAGu'GCCAGu'GGGAGCu'Gu'GCu'GGu'GC u'CAACAACAGGGu'CAu'u'GGGGAAGGAu'GGAACAGG GCCAu'u'GGACu'u'CACGAu'CCGACGGCu'CAu'GCGGA AAu'CAu'GGCACu'GAGACAGGGCGGu'Cu'u'Gu'GAu'GC AGAACu'Au'CGCCu'GAu'u'GAu'GCCACu'Cu'Gu'ACGu'G ACCu'u'CGAACCu'u'GCGu'GAu'Gu'GCGCCGGu'GCCAu' GAu'CCACu'CACGCAu'CGGu'CGGGu'GGu'Gu'u'CGGCG u'GCGAAACGCu'AAGACu'GGAGCCGCCGGAu'CACu'GA u'GGAu'Gu'GCu'CCAu'CACCCCGGGAu'GAACCACAGG Gu'GGAGAu'CACCGAAGGCAu'u'Cu'GGCCGACGAAu'G CGCAGCCCu'Gu'u'Gu'Gu'CGCu'u'Cu'u'CCGGAu'GCCu'C GAAGAGu'Gu'u'CAACGCGCAGAAGAAGGCGCAGAGCu 'CCACu'GAC	2162
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTD	2140
N-말단 링커	mRNA	u'Cu'GGAGGu'u'CCu'CGGGCGGAu'CGu'CAGGGu'CCGA AACu'CCu'GGAACCu'CGGAGu'CAGCAACu'CCGGAAu'C Cu'CAGGAGGCu'CCAGCGGAGGCu'CC	2163
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20
Cas9 닉카아제	mRNA	GAu'AAGAAGu'ACAGCAu'CGGGCu'u'GCCAu'CGGAAC CAACu'CGGu'CGGCu'GGGCu'Gu'GAu'CACu'GACGAGu' ACAAGGu'CCCu'u'CCAAAAAGu'u'CAAAGu'GCu'CGGC AACACu'GAu'CGGCACu'CGAu'u'AAGAAGAACCu'GAu' CGGu'GCACu'GCu'Gu'u'CGACu'Cu'GGGGAGACu'GCGG	2164

[1036]

[1037]

		AAGCAACu'CGCCu'GAAGAGGACu'GCGCGCAGACGGu' ACACCAGGCGCAAGAACCGGAu'Cu'GCu'ACu'u'GCAAG AGAu'u'u'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAGGu'CGACGACu 'CGu'u'u'u'u'CCACCGGCu'CGAGGAAAGCu'u'CCu'GGu' GGAGGAAGAu'AAGAAGCAu'GAGCGCCAu'CCCAu'Cu'u 'CGGAAACAu'CGu'GGACGAAGu'GGCCu'ACCAu'GAGA AGu'ACCCGACCAu'Cu'ACCAu'Cu'GCGCAAGAAGCu'CG u'GGACAGCACu'GACAAAGCCGACu'u'GCGCCu'GAu'Cu 'ACCu'u'GCCCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu'u'CAGAGGG CACu'u'CCu'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCGGACAAu' u'CCGACGu'GGAu'AAGCu'Gu'u'CAu'CCAACu'GGu'ACA AACu'u'ACAACCAGCu'Gu'u'u'GAGGAGAACCCGAu'CA ACGCu'u'CCGGCGu'GGACGCGAAGGCCAu'u'Cu'GAGC GCACGGCu'Gu'CCAAGu'CCCGGAGAu'u'AGAAAACCu' GAu'u'GCCCAACu'GCCu'GGAGAAAAGAAGAAu'GGCCu 'Gu'u'CGGAAACCu'GAu'CGCCCu'Cu'CGCu'CGGu'Cu'GA CCCCCAACu'u'u'AAGAGCAACu'u'CGACCu'GGCu'GAG GACGCGAAGCu'CCAGCu'Gu'CCAAGGACACCu'ACGAu' GAu'GACCu'CGAu'AAu'Cu'CCu'CGCCCAAAu'CGGCGA CCAAu'Au'GCGGACCu'Gu'u'u'Cu'GGCCGCCAAGAAu'C u'Gu'CCGACGCCAu'CCu'CCu'GAGCGAu'Au'CCu'GCGC Gu'GAACACu'GAAAu'CACCAAGGCCCCACu'GAGCGCu' AGCAu'GAu'u'AAGCGCu'ACGACGAACACCAu'CAGGAC Cu'CACCCu'GCu'GAAGGCu'Cu'u'Gu'GCGGCAGCAGCu' CCCAGAGAAGu'ACAAGGAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAAu' CGAAGAAu'GGu'u'ACGCCGGCu'ACAu'u'GACGGAGGA GCGu'CACAGGAGGAGu'u'Cu'ACAAGu'u'CAu'u'AAGCC AAu'CCu'GGAGAAGAu'GGACGGAACCGAGGAACu'GCu 'CGu'GAAGCu'GAACAGAGAAGAu'Cu'ACu'GCGCAAGC AGCGCACu'u'u'CGACAACGGAu'CGAu'CCCACAu'CAGA u'u'CACCu'GGGAGAGCu'GCACGCGAu'CCu'GCGGAGA CAGGAAGAu'u'u'Cu'ACCCGu'u'CCu'GAAGGACAACCG CGAGAAGAu'CGAAAAGAu'CCu'GACCu'u'CCGCAu'u'C CGu'ACu'ACGu'GGGACCCCu'CGCAAGAGGAAACu'CGC GGu'u'CGCCu'GGAu'GACCAGGAAGu'CGGAAGAAACC Au'u'ACu'CCGu'GGAACu'u'CGAGGAAGu'GGu'GGACAA GGGCGCCu'CAGCGCAAu'CCu'u'CAu'CGAACGGAu'GAC CAACu'u'CGACAAGAACu'u'GCCu'AACGAGAAAGu'GCu 'u'CCu'AAGCAu'u'CCCu'CCu'u'u'ACGAAu'ACu'u'CACu' Gu'Gu'ACAACGAGCu'u'ACCAAGGu'CAAAu'Au'Gu'GAC CGAGGGCAu'GCGCAAGCCGGCCu'u'u'Cu'u'u'CCGGGG AGCAAAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu'Gu'u'Gu'u'CAAG ACCAACCGGAAGGu'CACCGu'CAAGCAGCu'GAAGGAG GACu'ACu'u'u'AAGAAAAu'CGAGu'GCu'u'u'GAu'u'CCGu 'CGAAAu'Cu'CCGGAGu'GGAAGAu'AGAu'u'CAACGCCA GCCu'AGGCACCu'ACCACGAu'Cu'GCu'CAAGAu'CAu'u' AAGGAu'AAGGAu'u'u'CCu'GGACAACGAGGAGAACGA GGAu'Au'CCu'GGAGGACAu'u'Gu'GCu'GACCCu'GACAC u'Gu'u'CGAAGAu'CGCGAAAu'GAu'CGAGGAGCGGCu'G AAAACAu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGACAAGGu'CAu' GAAGCAGCu'CAAGCGGAGGAGGu'ACACGGGAu'GGGG AAGGCu'Gu'CCCGGAAGCu'GAu'CAACGGGAu'u'AGAG ACAAGCAGu'CCGGAAAGACCAu'u'Cu'GGACu'u'CCu'C AAGu'CGGACGGCu'u'CGCGAAC**CGG**AACu'u'CAu'GCA ACu'GAu'CCACGACGACu'CCCu'GACGu'u'CAAGGAGG	

		ACAu'u'CAGAAGGCCCAAGu'Gu'CCGGACAGGGAGAu'u 'CACu'GCACGAACACAu'CGCCAAu'Cu'GGCu'GGAAGu' CCGGCCAu'CAAGAAAGGCAu'CCu'GCAAACCGu'GAAG Gu'CGu'GGACGAGCu'CGu'GAAGGu'CAu'GGGCCGCCA CAAGCCu'GAGAACAu'CGu'GAu'CGAAAu'GGCCCGGG AGAACCAGACCACGCAGAAAGGGCAGAAGAACAGCC GCGAGAGGAu'GAAGAGAAu'CGAGGAAGGAAu'CAAG GAACu'u'GGAAGCCAGAu'CCu'GAAGGAACACCCCGu'G GAAAACACu'CAGCu'u'CAAAACGAAAAGCu'Gu'ACCu' Cu'ACu'Au'Cu'GCAAAACGGACGGGAu'Au'Gu'ACGu'GG ACCAGGAAu'u'GGACAu'CAAu'CGCCu'Gu'CCGACu'AC GAu'Gu'GGAu'CACAu'u'Gu'GCCGCAGAGCu'u'u'Cu'GAA GGACGAu'u'CAAu'u'GAu'AACAAGGu'GCu'CACCCGGu' CCGACAAGAACCGGGGCAAAAGCGAu'AACGu'GCCGA GCGAAGAGGu'GGu'CAAGAAGAu'GAAGAAu'u'ACu'GG CGGCAGCu'Cu'u'GAACGCCAAACu'GAu'CACCCAGCGG AAGu'u'CGACAACCu'GACCAAGGCCGAAAGGGGCGGu' Cu'u'u'CCGAACu'GGACAAGGCCGGGu'u'u'Au'CAAGCG CCAACu'GGu'GGAAACCCGGCAGAu'CACu'AAGCACGu' GGCCCAGAu'ACu'GGACu'Cu'AGGAu'GAAu'ACCAAAu' ACGACGAGAACGACAAGCu'GAu'u'CGCGAAGu'CAAAG u'CAu'u'ACCCu'GAAAu'CCAAGCu'CGu'Gu'CCGACu'u'C CGGAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'Au'AAGGu'u'CGCGAAAu' CAACAACu'ACCACCACGCCCAu'GACGCGu'ACCu'GAA CGCCGu'CGu'GGGu'ACCGCCCu'GAu'u'AAGAAGu'ACC Cu'AAGCu'CGAGu'CCGAGu'u'CGu'Cu'ACGGAGACu'AC AAAGu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGu'C CGAGCAGGAAAu'AGGGAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u' Cu'u'Cu'ACu'CCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCG AGAu'CACCCu'u'GCCAACGGGGAGAu'u'CGGAAGCGCC CGu'u'GAu'u'GAGACu'AACGGAGAAACCGGCGAAAu'u' Gu'Gu'GGGAu'AAGGGCAGAGACu'u'u'GCGACu'Gu'GCG CAAAGu'Cu'u'Gu'CAAu'GCCCCAAGu'CAACAu'u'Gu'CA AAAAGACCGAAGu'GCAAACCGGCGGCu'u'CAGCAAGG AAAGCAu'CCu'GCCCAAGCGCAAu'u'CCGACAAGCu'CA u'CGCCCGGAAGAAGGACu'GGGACCCCAAGAAAu'Au'G GAGGCu'u'C**GAC**u'CCCCCACu'Gu'GGCCu'ACu'CCGu'C Cu'GGu'GGu'CGCGAAAGu'GGAAAAGGGAAAGu'CGAA GAAGCu'CAAGu'CCGu'GAAGGAGCu'CCu'GGGGAu'CA CCAu'u'Au'GGAACGGu'CCAGCu'u'CGAGAAGAACCCG Au'u'GACu'u'CCu'GGAAGCCAAGGGu'u'ACAAGGAGGu' CAAGAAGGAu'Cu'GAu'u'Au'u'AAGCu'GCCGAAGu'Au'u 'CCCu'Cu'u'CGAACu'CGAAAAu'GGCCGCAAGCGAAu'G u'u'GGCAu'CGGCGGGAGAGCu'CCAGAAGGGAAACGA ACu'GGCCu'u'GCCu'u'CCAAAu'ACGu'GAACu'u'u'Cu'Gu 'ACCu'GGCCAGCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGu'u'CC CCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAG CAGCACAAGCACu'ACCu'GGAu'GAGAu'CAu'CGAACAG Au'Cu'CGGAAu'u'Cu'CCAAGAGAGu'GAu'CCu'GGCCGA CGCGAACCu'GGAu'AAGGu'CCu'Gu'CCGCGu'ACAACA AGCACCGGGACAAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCu'GAGA ACAu'u'Au'CCACCu'Gu'u'CACCCu'CACu'AACCu'u'GGA GCGCCu'GCCGCAu'u'CAAGu'ACu'u'CGACACAACCAu'C GACAGAAAGCGCu'ACACu'u'CCACCAAGGAGGu'GCu'G GACGCCACCCu'GAu'CCACCAGu'CCAu'CACu'GGGCu'C	

[1038]

		u'Au'GAGACu'CGCAu'u'GACCu'Gu'CCCAGu'u'GGGAGG GGAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEEN PINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNL LAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNRE KIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYF TVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHK PENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRL SDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFS KESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	40
C-말단 링커	mRNA	GAAGGAGCCGAu'	2166
	단백질	EGAD	2144
핵 국소화 서열 (NLS)	mRNA	AAGAGAACCGCCGAu'GGGu'CCGAAu'u'CGAGu'CGCCC AAGAAGAAGCGGAAAGu'Gu'AA	2167
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u' GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	2147
MA020 mRNA 및 단백질 서열			
영역	서열		서열 번호
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'Gu'CAGAAGu'AGAAu'u'Cu'CCCA	2168

[1039]

		CGAGu'Au'u'GGAu'GAGACACGCu'Cu'CACACu'CGCCA AGCGAGCu'AGGGAu'GAAAGGGAAGu'ACCAGu'GGGG GCCGu'ACu'GGu'ACu'CAACAAu'AGGGu'CAu'AGGAGA GGGGu'GGAAu'CGAGCAAu'u'GGGCu'GCAu'GAu'CCCA Cu'GCACACGCGGAGAu'u'Au'GGCu'Cu'u'AGACAAGGG GGCCu'GGu'GAu'GCAGAAu'u'ACCGCCu'CAu'u'GACGC AACCCu'u'u'ACGu'GACAu'u'u'GAGCCAu'GCGu'u'Au'Gu 'GCGCGGGCGCAAu'GAu'ACACu'Cu'AGGAu'AGGCCGC Gu'AGu'u'u'u'CGGAGu'CCGAAAu'GCGAAGACu'GGGGC GGCCGGAu'Cu'Cu'GAu'GGACGu'GCu'CCACCAu'CCAG GCAu'GAACCACCGAGu'GGAGAu'AACGGAAGGCAu'Cu 'u'GGCGGACGAAu'Gu'GCu'GCGCu'CCu'u'u'GCAGGu'u' Cu'u'CCGGAu'GCCAAGACGGGu'Au'u'CAACGCGCAGA AGAAGGCACAGu'CAAGCACu'GAu'AGu'GGCGGCAGu'u 'CCGGAGGAu'Cu'AGu'GGGu'CCGAAACGCCAGGGACCu 'CCGAAu'CCGCAACu'CCCGAAAGu'u'CAGGAGGCu'CCu 'CCGGCGGCAGCGACAAGAAGu'ACu'CCAu'u'GGu'Cu'G GCGAu'CGGu'ACGAAu'AGu'Gu'u'GGGu'GGGCu'Gu'AAu 'AACu'GACGAGu'Au'AAGGu'GCCCAGu'AAGAAGu'u'C AAAGu'CCu'GGGGAACACAGACCGACAu'AGCAu'CAAG AAGAACCu'GAu'AGGu'GCGCu'Cu'u'Gu'u'u'GACu'CCGG AGAGACAGCAGAAGCCACACGACu'u'AAACGAACCGC u'CGAAGGCGGu'ACACACGGCGAAAGAAu'AGGAu'u'u' Gu'u'ACCu'GCAGGAGAu'Au'u'u'AGCAACGAGAu'GGCA AAGGu'u'GACGAu'u'CCu'u'Cu'u'CCACCGGCu'u'GAAGA Gu'Cu'u'u'CCu'GGu'GGAGGAGGACAAGAAACAu'GAAC GCCACCCCAu'Au'u'u'GGCAAu'Au'AGu'GGACGAAGu'A GCAu'ACCAu'GAGAAAu'ACCCu'ACCAu'Au'Au'CAu'Cu' u'CGAAAGAAGCu'u'Gu'AGAu'u'CAACGGAu'AAAGCAG Au'Cu'CAGGu'u'GAu'Au'Au'Cu'GGCACu'GGCACACAu'G Au'CAAGu'u'u'CGAGGu'CACu'u'u'Cu'u'Au'CGAGGGCG Au'Cu'u'AAu'CCGGACAACu'CCGACGu'GGAu'AAGCu'G u'u'CAu'CCAGCu'CGu'CCAAACGu'Au'AACCAACu'Cu'u' CGAGGAGAAu'CCGAu'CAAu'GCCu'Cu'GGAGu'GGACG CGAAAGCGAu'ACu'Cu'CAGCAAGGCu'u'AGu'AAGu'Cu' CGCCGGCu'u'GAGAACCu'CAu'CGCACAGu'u'GCCAGGA GAGAAGAAGAAu'GGCu'u'Gu'u'u'GGu'AACCu'u'Au'u'G CACu'CAGu'Cu'CGGCCu'u'ACACCu'AACu'u'CAAGu'CC AACu'u'CGAu'Cu'u'GCCGAGGACGCCAAGCu'CCAGCu'u 'AGCAAGGAu'ACCu'ACGAu'GACGAu'Cu'u'GAu'AACCu 'GCu'GGCCCAGAu'AGGCGACCAGu'ACGCGGACCu'u'u' u'Cu'u'GGCAGCAAAGAAu'u'u'Gu'CCGACGCCAu'CCu'C u'u'GAGCGACAu'CCu'CCGGGu'AAACACu'GAAAu'u'AC u'AAGGCGCCACu'u'u'CCGCCAGCAu'GAu'CAAGAGAu' ACGAu'GAGCAu'CAu'CAGGAu'Cu'GACCCu'GCu'u'AAA GCGCu'u'Gu'ACGCCAGCAAu'u'GCCu'GAGAAGu'Au'AA AGAAAu'Cu'u'u'u'u'CGACCAAAGCAAGAACGGu'u'Au'G Cu'GGCu'ACAu'AGACGGCGGGGCu'u'Cu'CAGGAGGAAu 'u'Cu'ACAAGu'u'u'Au'CAAGCCGAu'u'Cu'CGAGAAGAu' GGAu'GGAACAGAGGAGCu'Gu'u'GGu'GAAACu'GAACC GGGAGGACCu'GCu'CAGAAAGCAGCGGACCu'u'CGAu' AAu'GGGAGCAu'CCCGCACCAGAu'u'CAu'u'u'GGGu'GA GCu'GCAu'GCAAu'Cu'u'GCGCAGGCAAGAAGAu'u'u'u'u' ACCCCu'u'CCu'CAAGGACAAu'AGAGAGAAGAu'u'GAG AAGAu'CCu'u'ACGu'u'u'AGGAu'u'CCGu'Au'u'ACGu'AG	

[1040]

[1041]

		GCCCGCu'CGCACGCGGu'AAu'u'Cu'CGCu'u'u'GCGu'GG Au'GACACGAAAGAGCGAGGAAACCAu'AACACCCu'GG AACu'u'u'GAAGAGGu'CGu'CGAu'AAGGGu'GCCAGCGC ACAAu'CAu'u'u'Au'CGAACGAAu'GACu'AAu'u'u'CGAu' AAGAAu'Cu'CCCAAAu'GAGAAGGu'Gu'u'GCCAAAGCA u'AGCCu'u'u'u'Gu'Au'GAGu'Au'u'u'u'ACu'Gu'Au'ACAAC GAGCu'CACCAAGGu'GAAAu'Au'Gu'CACu'GAAGGGAu' GCGCAAGCCGGCCu'u'u'u'u'GAGCGGAGAACAGAAGA AAGCu'Au'u'Gu'AGACu'u'GCu'u'u'u'u'AAGACGAAu'AG AAAGGu'u'ACGGu'CAAGCAGCu'CAAAGAAGACu'ACu' u'u'AAGAAGAu'AGAAu'GCu'u'u'GACu'Cu'Gu'CGAGAu' u'AGu'GGGGu'AGAGGAu'CGAu'u'CAAu'GCAAGCCu'GG GGACAu'ACCACGAu'Cu'Cu'u'GAAGAu'u'Au'CAAGGAu' AAGGAu'u'u'u'Cu'GGACAACGAAGAGAAu'GAAGACAu' Cu'u'GGAAGAu'Au'u'Gu'u'u'u'GACu'u'u'GACu'Cu'u'u'u' CGAAGAu'CGCGAGAu'GAu'AGAGGAAAGGu'u'GAAGA Cu'u'Au'GCCCAu'Cu'u'u'u'u'GAu'GACAAGGu'u'Au'GAA ACAACu'GAAGAGACGGCGAu'Au'ACu'GGu'u'GGGGGA GACu'Cu'CACGAAAGCu'CAu'u'AACGGCAu'CCGGGAC AAACAGAGu'GGu'AAGACGAu'u'u'u'GGACu'u'CCu'u'A AGAGCGACGGGu'u'u'GCGAAu'**AGG**AACu'u'CAu'GCAG u'u'GAu'CCAu'GAu'GAu'u'Cu'u'u'GACCu'u'u'AAGGAGG Au'Au'ACAGAAGGCACAAGu'CAGu'GGACAAGGAGAu' AGu'Cu'GCAu'GAGCACAu'u'GCCAACCu'u'GCGGGCu'C CCCAGCCAu'CAAGAAGGGu'Au'CCu'GCAAACCGu'CAA AGu'AGu'AGAu'GAACu'u'Gu'GAAAGu'CAu'GGGACGAC Au'AAGCCu'GAGAAu'Au'u'Gu'GAu'CGAAAu'GGCu'AG GGAGAAu'CAGACGACu'CAGAAGGGu'CAGAAGAAu'u' CCAGGGAACGGAu'GAAGAGAAu'AGAGGAGGGAAu'u' AAGGAACu'CGGGu'CACAAAu'Au'u'GAAGGAGCAu'CC u'Gu'AGAGAACACACAGCu'u'CAGAACGAGAAGCu'Gu' ACCu'Gu'Au'u'Au'Cu'CCAGAAu'GGCAGAGACAu'Gu'Au' Gu'CGACCAAGAACu'GGAu'Au'CAAu'CGCu'u'Gu'CCGA u'u'Au'GAu'Gu'AGAu'CACAu'AGu'CCCACAAu'CCu'u'Cu 'u'GAAAGACGAu'AGu'Au'u'GACAAu'AAGGu'ACu'u'AC GAGAu'CCGACAAGAACCGCGGAAAGu'CCGAu'AACGu' ACCGAGu'GAAGAAGu'GGu'AAAGAAGAu'GAAGAAu'u' Au'u'GGAGGCAGCu'CCu'CAACGCCAAACu'u'Au'u'ACu' CAGAGAAAGu'u'CGAu'AACCu'u'ACGAAAGCu'GAGCG AGGCGGGu'u'Gu'Cu'GAGCu'CGAu'AAAGCu'GGAu'u'CA u'AAAGCGGCAGCu'u'Gu'GGAAACu'AGACAGAu'CACA AAGCACGu'u'GCACAGAu'CCu'u'GAu'u'CCAGAAu'GAA CACu'AAAu'Au'GAu'GAGAACGAu'AAGCu'GAu'ACGCG AGGu'GAAAGu'AAu'AACACu'u'AAGu'CAAAGCu'GGu'A AGCGAu'u'u'u'CGCAAAGACu'u'CCAAu'u'u'u'Au'AAGGu 'CAGAGAGAu'AAACAAu'u'Au'CAu'CACGCGCAu'GACG Cu'u'ACCu'GAACGCAGu'u'Gu'GGGGACAGCACu'u'Au'A AAGAAAu'ACCCAAAGu'u'GGAAAGu'GAAu'u'u'Gu'Cu' Au'GGAGACu'Au'AAGGu'Au'ACGAu'Gu'ACGGAAGAu'G Au'u'GCGAAGu'CAGAGCAAGAAAu'CGGu'AAGGCAACu 'GCu'AAGu'ACu'u'Cu'u'u'u'ACu'CAAAu'Au'u'Au'GAACu 'u'u'u'u'CAAGACGGAAAu'CACu'Cu'GGCu'AACGGAGA AAu'u'CGGAAGAGGCCCu'u'GAu'AGAGACGAAu'GGGG AGACu'GGu'GAGAu'CGu'u'u'GGGACAAAGGGCGAGAu' u'u'CGCAACGGu'CCGAAAGGu'GCu'Cu'CAAu'GCCACA	

		AGu'CAAu'Au'AGu'CAAGAAGACAGAGGu'ACAAACAG GAGGu'u'u'Cu'CCAAGGAAu'CAAu'ACu'CCCAAAGCGG AAu'u'CCGACAAACu'GAu'AGCu'AGAAAGAAGGACu'G GGAu'CCGAAGAAGu'Au'GGAGGGu'u'u'**GAu'**u'CCCCAA CAGu'AGCGu'Au'u'CAGu'ACu'GGu'GGu'AGCu'AAGGu' GGAGAAAGGCAAGu'Cu'AAGAAGCu'u'AAGu'Cu'Gu'CA AAGAGCu'GCu'CGGCAu'CACCAu'u'Au'GGAGCGCAGu' AGCu'u'CGAGAAGAACCCu'Au'AGAu'u'u'u'Cu'GGAAGC CAAAGGAu'Au'AAGGAGGu'u'AAGAAGGAu'Cu'CAu'CA u'CAAACu'CCCGAAGu'Au'AGu'Cu'u'u'u'GAGu'u'GGA GAACGGACGAAAGCGCAu'GCu'u'GCGu'Cu'GCGGGu'G AAu'u'GCAGAAAGGAAAu'GAGCu'CGCCu'u'GCCGu'CA AAGu'Au'Gu'CAAu'u'u'Cu'u'Gu'ACCu'u'GCGAGu'CACu' Au'GAGAAGCu'GAAAGGAAGCCCAGAAGAu'AAu'GAA CAGAAGCAAu'u'Gu'u'CGu'u'GAACAACAu'AAGCAu'u'A u'u'u'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAAAu'CAGCGAGu'u'CA GCAAGCGCGu'CAu'ACu'u'GCGGACGCCAAu'Cu'GGAC AAAGu'GCu'Gu'CCGCCu'Au'AACAAACAu'AGGGACAA ACCu'Au'ACGAGAGCAGGCAGAGAAu'Au'AAu'ACAu'C u'Cu'u'CACACu'u'ACu'AAu'Cu'u'GGAGCu'CCAGCCGCA u'u'CAAGu'Au'u'u'u'GACACGACu'Au'AGAu'CGCAAGCG Au'Au'ACCu'Cu'ACGAAAGAAGu'u'Cu'GGACGCu'ACu'C u'u'Au'ACAu'CAAu'CCAu'u'ACGGGCCu'Gu'ACGAGACG AGGAu'u'GACu'u'Gu'CACAGCu'u'GGu'GGu'GACGAGGG u'GCAGACAAGCGAACAGCGGACGGGu'CAGAAu'u'CGA AAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAAGu'u'u'AAGCGGCCGC u'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu' GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCACCu'Gu'ACC u'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'AGGAAGu'Cu 'AGA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL	2137

[1042]

		GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu'Au'AAGAGCCACC	2138
TadA	mRNA	Au'Gu'CAGAAGu'AGAAu'u'Cu'CCCACGAGu'Au'u'GGAu'GAGACACGCu'Cu'CACACu'CGCCAAGCGAGCu'AGGGAu'GAAAGGGAAGu'ACCAGu'GGGGGCCGu'ACu'GGu'ACu'CAACAAu'AGGGu'CAu'AGGAGAGGGGu'GGAAu'CGAGCAAu'u'GGGCu'GCAu'GAu'CCCACu'GCACACGCGGAGAu'u'Au'GGCu'Cu'u'AGACAAGGGGGCCu'GGu'GAu'GCAGAAu'u'ACCGCCu'CAu'u'GACGCAACCCu'u'u'ACGu'GACAu'u'u'GAGCCAu'GCGu'u'Au'Gu'GCGCGGGCGCAAu'GAu'ACACu'Cu'AGGAu'AGGCCGCGu'AGu'u'u'CGGAGu'CCGAAAu'GCGAAGACu'GGGGCGGCCGGAu'Cu'Cu'GAu'GGACGu'GCu'CCACCAu'CCAGGCAu'GAACCACCGAGu'GGAGAu'AACGGAAGGCAu'Cu'u'GGCGGACGAAu'Gu'GCu'GCGCu'CCu'u'u'GCAGGu'u'Cu'u'CCGGAu'GCCAAGACGGGu'Au'u'CAACGCGCAGAAGAAGGCACAGu'CAAGCACu'GAu'	2169
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNNRVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLIDATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAGSLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRRVFNAQKKAQSSTD	2140
N-말단 링커	mRNA	AGu'GGCGGCAGu'u'CCGGAGGAu'Cu'AGu'GGGu'CCGAAACGCCAGGGACCu'CCGAAu'CCGCAACu'CCCGAAAGu'u'CAGGAGGCu'CCu'CCGGCGGCAGC	2170
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20
Cas9 닉카아제	mRNA	GACAAGAAGu'ACu'CCAu'u'GGu'Cu'GGCGAu'CGGu'ACGAAu'AGu'Gu'u'GGGu'GGGCu'Gu'AAu'AACu'GACGAGu'Au'AAGGu'GCCCAGu'AAGAAGu'u'CAAAGu'CCu'GGGGAACACAGACCGACAu'AGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'AGGu'GCGCu'Cu'u'Gu'u'u'GACu'CCGGAGAGACAGCAGAAGCCACACGACu'u'AAACGAACCGCu'CGAAGGCGGu'ACACACGGCGAAAGAAu'AGGAu'u'u'Gu'u'ACCu'GCAGGAGAu'Au'u'u'AGCAACGAGAu'GGCAAAGGu'u'GACGAu'u'CCu'u'Cu'u'CCACCGGCu'u'GAAGAGu'Cu'u'u'CCu'GGu'GGAGGAGGACAAGAAACAu'GAACGCCACCCCAu'Au'u'u'GGCAAu'Au'AGu'GGACGAAGu'AGCAu'ACCAu'GAGAAAu'ACCCu'ACCAu'Au'Au'CAu'Cu'u'CGAAAGAAGC	2171

[1043]

		u'u'Gu'AGAu'u'CAACGGAu'AAAGCAGAu'Cu'CAGGu'u' GAu'Au'Au'Cu'GGCACu'GGCACACAu'GAu'CAAGu'u'u'C GAGGu'CACu'u'u'Cu'u'Au'CGAGGGCGAu'Cu'u'AAu'CC GGACAACu'CCGACGu'GGAu'AAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu 'CGu'CCAAACGu'Au'AACCAACu'Cu'u'CGAGGAGAAu'C CGAu'CAAu'GCCu'Cu'GGAGu'GGACGCGAAAGCGAu'A Cu'Cu'CAGCAAGGCu'u'AGu'AAGu'Cu'CGCCGGCu'u'GA GAACCu'CAu'CGCACAGu'u'GCCAGGAGAGAAGAAGAA u'GGCu'u'Gu'u'u'GGu'AACCu'u'Au'u'GCACu'CAGu'Cu'C GGCCu'u'ACACCu'AACu'u'CAAGu'CCAACu'u'CGAu'Cu' u'GCCGAGGACGCCAAGCu'CCAGCu'u'AGCAAGGAu'AC Cu'ACGAu'GACGAu'Cu'u'GAu'AACCu'GCu'GGCCCAGA u'AGGCGACCAGu'ACGCGGACCu'u'u'Cu'u'GGCAGCA AAGAAu'u'u'Gu'CCGACGCCAu'CCu'Cu'u'GAGCGACAu' CCu'CCGGGu'AAACACu'GAAAu'u'ACu'AAGGCGCCACu 'u'u'CCGCCAGCAu'GAu'CAAGAGAu'ACGAu'GAGCAu'C Au'CAGGAu'Cu'GACCCu'GCu'u'AAAGCGCu'u'Gu'ACGC CAGCAAu'u'GCCu'GAGAAGu'Au'AAAGAAAu'Cu'u'u'u 'CGACCAAAGCAAGAACGGu'u'Au'GCu'GGCu'ACAu'AG ACGGCGGGGCu'u'Cu'CAGGAGGAAu'u'Cu'ACAAGu'u'u' Au'CAAGCCGAu'u'Cu'CGAGAAGAu'GGAu'GGAACAGA GGAGCu'Gu'u'GGu'GAAACu'GAACCGGGAGGACCu'GC u'CAGAAAGCAGCGGACCu'u'CGAu'AAu'GGGAGCAu'C CCGCACCAGAu'u'CAu'u'u'GGGu'GAGCu'GCAu'GCAAu' Cu'u'GCGCAGGCAAGAAGAu'u'u'u'u'ACCCCu'u'CCu'CA AGGACAAu'AGAGAGAAGAu'u'GAGAAGAu'CCu'u'ACG u'u'u'AGGAu'u'CCGu'Au'u'ACGu'AGGCCCGCu'CGCACG CGGu'AAu'u'Cu'CGCu'u'u'GCGu'GGAu'GACACGAAAGA GCGAGGAAACCAu'AACACCCu'GGAACu'u'u'GAAGAG Gu'CGu'CGAu'AAGGGu'GCCAGCGCACAAu'CAu'u'u'Au' CGAACGAAu'GACu'AAu'u'u'CGAu'AAGAAu'Cu'CCCAA Au'GAGAAGGu'Gu'u'GCCAAAGCAu'AGCCu'u'u'Gu'Au 'GAGu'Au'u'u'u'ACu'Gu'Au'ACAACGAGCu'CACCAAGGu 'GAAAu'Au'Gu'CACu'GAAGGGAu'GCGCAAGCCGGCCu' u'u'u'u'GAGCGGAGAACAGAAGAAAGCu'Au'u'Gu'AGAC u'u'GCu'u'u'u'u'AAGACGAAu'AGAAAGGu'u'ACGGu'CA AGCAGCu'CAAAGAAGACu'ACu'u'u'AAGAAGAu'AGAA u'GCu'u'u'GACu'Cu'Gu'CGAGAu'u'AGu'GGGGu'AGAGG Au'CGAu'u'CAAu'GCAAGCCu'GGGGACAu'ACCACGAu' Cu'Cu'u'GAAGAu'u'Au'CAAGGAu'AAGGAu'u'u'u'Cu'GG ACAACGAAGAGAAu'GAAGACAu'Cu'u'GGAAGAu'Au'u' Gu'u'u'u'GACu'u'u'GACu'Cu'u'u'u'CGAAGAu'CGCGAGA u'GAu'AGAGGAAAGGu'u'GAAGACu'u'Au'GCCCAu'Cu'u 'u'u'u'GAu'GACAAGGu'u'Au'GAAACAACu'GAAGAGAC GGCGAu'Au'ACu'GGu'u'GGGGGAGACu'Cu'CACGAAAG Cu'CAu'u'AACGGCAu'CCGGGACAAACAGAGu'GGu'AA GACGAu'u'u'u'GGACu'u'CCu'u'AAGAGCGACGGGu'u'u' GCGAAu'**AGG**AACu'u'CAu'GCAGu'u'GAu'CCAu'GAu'G Au'u'Cu'u'GACCu'u'u'AAGGAGGAu'Au'ACAGAAGGC ACAAGu'CAGu'GGACAAGGAGAu'AGu'Cu'GCAu'GAGC ACAu'u'GCCAACCu'u'GCGGGCu'CCCCAGCCAu'CAAGA AGGGu'Au'CCu'GCAAACCGu'CAAAGu'AGu'AGAu'GAA Cu'u'Gu'GAAAGu'CAu'GGGACGACAu'AAGCCu'GAGAA u'Au'u'Gu'GAu'CGAAAu'GGCu'AGGGAGAAu'CAGACGA Cu'CAGAAGGGu'CAGAAGAAu'u'CCAGGGAACGGAu'G	

[1044]

		AAGAGAAu'AGAGGAGGGAAu'u'AAGGAACu'CGGGu'C ACAAAu'Au'u'GAAGGAGCAu'CCu'Gu'AGAGAACACAC AGCu'u'CAGAACGAGAAGCu'Gu'ACCu'Gu'Au'u'Au'Cu'C CAGAAu'GGCAGAGACAu'Gu'Au'Gu'CGACCAAGAACu' GGAu'Au'CAAu'CGCu'u'Gu'CCGAu'u'Au'GAu'Gu'AGAu' CACAu'AGu'CCCACAAu'CCu'u'Cu'u'GAAAGACGAu'AG u'Au'u'GACAAu'AAGGu'ACu'u'ACGAGAu'CCGACAAGA ACCGCGGAAAGu'CCGAu'AACGu'ACCGAGu'GAAGAAG u'GGu'AAAGAAGAu'GAAGAAu'u'Au'u'GGAGGCAGCu'C Cu'CAACGCCAAACu'u'Au'u'ACu'CAGAGAAAGu'u'CGA u'AACCu'u'ACGAAAGCu'GAGCGAGGCGGGu'u'Gu'Cu'G AGCu'CGAu'AAAGCu'GGAu'u'CAu'AAAGCGGCAGCu'u' Gu'GGAAACu'AGACAGAu'CACAAAGCACGu'u'GCACA GAu'CCu'u'GAu'u'CCAGAAu'GAACACu'AAAu'Au'GAu' GAGAACGAu'AAGCu'GAu'ACGCGAGGu'GAAAGu'AAu' AACACu'u'AAGu'CAAAGCu'GGu'AAGCGAu'u'u'u'CGCA AAGACu'u'CCAAu'u'u'u'Au'AAGGu'CAGAGAGAu'AAAC AAu'u'Au'CAu'CACGCGCAu'GACGCu'u'ACCu'GAACGC AGu'u'Gu'GGGGACAGCACu'u'Au'AAAGAAAu'ACCCAA AGu'u'GGAAAGu'GAAu'u'u'Gu'Cu'Au'GGAGACu'Au'AA GGu'Au'ACGAu'Gu'ACGGAAGAu'GAu'u'GCGAAGu'CAG AGCAAGAAAu'CGGu'AAGGCAACu'GCu'AAGu'ACu'u'C u'u'u'u'ACu'CAAAu'Au'u'Au'GAACu'u'u'u'u'CAAGACGG AAAu'CACu'Cu'GGCu'AACGGAGAAAu'u'CGGAAGAGG CCCu'u'GAu'AGAGACGAAu'GGGGAGACu'GGu'GAGAu' CGu'u'u'GGGACAAAGGGCGAGAu'u'u'CGCAACGGu'CC GAAAGGu'GCu'Cu'CAAu'GCCACAAGu'CAAu'Au'AGu'C AAGAAGACAGAGGu'ACAAACAGGAGGu'u'u'Cu'CCAA GGAAu'CAAu'ACu'CCCAAAGCGGAAu'u'CCGACAAACu 'GAu'AGCu'AGAAAGAAGGACu'GGGAu'CCGAAGAAGu' Au'GGAGGGu'u'u'**GAu'**u'CCCCAACAGu'AGCGu'Au'u'C AGu'ACu'GGu'GGu'AGCu'AAGGu'GGAGAAAGGCAAGu' Cu'AAGAAGCu'u'AAGu'Cu'Gu'CAAAGAGCu'GCu'CGGC Au'CACCAu'u'Au'GGAGCGCAGu'AGCu'u'CGAGAAGAA CCCu'Au'AGAu'u'u'u'Cu'GGAAGCCAAAGGAu'Au'AAGG AGGu'u'AAGAAGGAu'Cu'CAu'CAu'CAAACu'CCCGAAG u'Au'AGu'Cu'u'u'u'u'GAGu'u'GGAGAACGGACGAAAGC GCAu'GCu'u'GCGu'Cu'GCGGGu'GAAu'u'GCAGAAAGGA AAu'GAGCu'CGCCu'u'GCCGu'CAAAGu'Au'Gu'CAAu'u'u 'Cu'u'Gu'ACCu'u'GCGAGu'CACu'Au'GAGAAGCu'GAAA GGAAGCCCAGAAGAu'AAu'GAACAGAAGCAAu'u'Gu'u' CGu'u'GAACAACAu'AAGCAu'u'Au'u'u'GGACGAGAu'CA u'CGAGCAAAu'CAGCGAGu'u'CAGCAAGCGCGu'CAu'A Cu'u'GCGGACGCCAAu'Cu'GGACAAAGu'GCu'Gu'CCGC Cu'Au'AACAAACAu'AGGGACAAACCu'Au'ACGAGAGC AGGCAGAGAAu'Au'AAu'ACAu'Cu'Cu'u'CACACu'u'ACu' AAu'Cu'u'GGAGCu'CCAGCCGCAu'u'CAAGu'Au'u'u'u'G ACACGACu'Au'AGAu'CGCAAGCGAu'Au'ACCu'Cu'ACG AAAGAAGu'u'Cu'GGACGCu'ACu'Cu'u'Au'ACAu'CAAu'C CAu'u'ACGGGCCu'Gu'ACGAGACGAGGAu'u'GACu'u'Gu' CACAGCu'u'GGu'GGu'GAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA	40

[1045]

		HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEEN PINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNL LAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNRE KIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYF TVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHK PENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRL SDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFS KESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF**D**SPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
C-말단 링커	mRNA	GAGGGu'GCAGAC	2172
	단백질	EGAD	2144
핵 국소화 서열 (NLS)	mRNA	AAGCGAACAGCGGACGGGu'CAGAAu'u'CGAAAGCCCC AAGAAGAAGCGGAAAGu'u'u'AA	2173
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u' GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	2147
MA021 mRNA 및 단백질 서열			
영역	**서열**		**서열 번호**
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'Gu'Cu'GAGGu'GGAGu'u'Cu'CCCA CGAGu'ACu'GGAu'GCGGCAu'GCu'Cu'GACu'u'u'GGCCA AGAGAGCCCGAGAu'GAGCGGGAGGu'CCCu'Gu'GGGCG CAGu'GCu'GGu'GCu'GAACAACAGGGu'GAu'CGGCGAG GGCu'GGAACCGGGCCAu'CGGCCu'GCACGACCCu'ACA GCu'CACGCCGAGAu'CAu'GGCCCu'u'AGACAGGGCGGC Cu'GGu'GAu'GCAGAACu'ACAGACu'GAu'CGACGCCAC	2174

[1046]

		ACu'Gu'ACGu'CACCu'u'u'GAGCCu'u'GCGu'GAu'Gu'GCG CCGGAGCCAu'GAu'CCAu'AGCCGGAu'AGGACGGGu'G Gu'Cu'u'u'GGCGu'GCGGAACGCGAAGACCGGCGCCGCC GGCAGCCu'u'Au'GGAu'Gu'GCu'GCACCAu'CCu'GGCAu' GAACCACAGGGu'GGAGAu'CACCGAAGGCAu'CCu'GGC u'GAu'GAAu'Gu'GCCGCu'Cu'GCu'Gu'GCAGAu'u'Cu'u'u' CGGAu'GCCu'AGAAGAGu'Gu'u'CAACGCCCAGAAGAA AGCCCAGAGu'AGCACCGAu'AGCGGCGGCAGCAGCGG CGGCAGCAGCGGAAGCGAGACACCu'GGCACCAGCGA Au'CCGCCACACCu'GAGAGCu'Cu'GGAGGAAGCu'CAGG CGGCu'Cu'GACAAGAAAu'ACu'CAAu'CGGACu'GGCCAu 'CGGCACCAAu'AGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACAG Au'GAAu'Au'AAGGu'GCCu'AGCAAGAAGu'u'CAAGGu'G Cu'GGGCAACACCGAu'AGACACAGCAu'CAAGAAGAAC Cu'GAu'CGGAGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAAACC GCCGAAGCCACCAGACu'GAAGAGAACCGCCAGAAGA CGGu'ACACCCGGCGu'AAGAACAGGAu'Cu'Gu'u'ACCu' GCAGGAGAu'Cu'u'CAGCAACGAAAu'GGCCAAGGu'GG ACGACu'Cu'u'u'Cu'u'CCACAGACu'GGAGGAGAGCu'u'u' Cu'GGu'GGAAGAAGACAAGAAGCAu'GAGCGGCACCCC Au'Cu'u'u'GGCAACAu'CGu'GGACGAAGu'GGCCu'ACCA CGAGAAAu'ACCCAACAAu'Cu'Au'CACCu'GAGAAAGA AGCu'GGu'GGACAGCACCGAu'AAGGCCGACCu'GCGGC u'GAu'Cu'ACCu'GGCCCu'GGCACACAu'GAu'CAAGu'u'C AGAGGCCACu'u'CCu'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCC GAu'AAu'AGCGAu'Gu'GGAu'AAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu 'GGu'GCAGACCu'ACAACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACC CGAu'CAACGCCu'CGGGAGu'u'GAu'GCCAAGGCAAu'C Cu'Gu'Cu'GCu'AGACu'GAGu'AAGAGCAGAAGACu'GGA GAACCu'GAu'CGCCCAGCu'GCCCGGAGAGAAGAAGAA u'GGGCu'Gu'u'u'GGCAACCu'GAu'u'GCCCu'Gu'Cu'Cu'G GGCCu'u'ACACCu'AACu'u'CAAGAGCAACu'u'u'GACCu' GGCCGAAGACGCCAAGCu'GCAACu'Gu'Cu'AAGGAu'AC Cu'ACGACGACGAu'Cu'GGACAACCu'GCu'GGCCCAAAu' CGGGGAu'CAAu'ACGCCGACCu'Gu'u'CCu'GGCu'GCCA AGAAu'Cu'Gu'Cu'GACGCCAu'CCu'u'Cu'Gu'CCGAu'Au'C Cu'GCGGGu'GAACACAGAGAu'AACCAAAGCu'CCu'Cu'u 'AGu'GCGAGCAu'GAu'CAAGAGAu'Au'GAu'GAGCACCA CCAAGAu'Cu'GACGCu'CCu'GAAGGCCCu'GGu'CAGACA GCAGCu'CCCu'GAGAAAu'ACAAGGAAAu'u'u'u'Cu'u'CG ACCAGAGCAAGAAu'GGCu'ACGCCGGCu'ACAu'CGAu'G GCGGCGCCAGCCAGGAGGAAu'u'u'u'ACAAGu'u'u'Au'C AAACCAAu'CCu'CGAGAAGAu'GGACGGCACCGAGGAA Cu'GCu'CGu'GAAGCu'GAACAGAGAGGACCu'ACu'GCG GAAGCAGCGGACGu'u'CGACAACGGCAGCAu'CCCu'CA CCAGAu'CCACCu'GGGu'GAGCu'GCACGCAAu'CCu'GAG AAGACAGGAAGAu'u'u'Cu'ACCCCu'u'CCu'GAAAGACA ACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu'CCu'GACAu'u'u'AGA Au'u'CCCu'ACu'ACGu'GGGCCCu'Cu'GGCu'AGAGGCAA Cu'CCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGGAAGu'CCGAAGA AACCAu'CACCCCCu'GGAACu'u'u'GAGGAGGu'AGu'GG ACAAGGGCGCCAGCGCu'CAGAGCu'u'u'Au'AGAGAGA Au'GACCAACu'u'CGACAAGAAu'Cu'GCCAAACGAGAA AGu'CCu'GCCu'AAGCACu'Cu'Cu'GCu'Gu'Au'GAGu'ACu' u'CACCGu'u'u'ACAACGAGCu'GACAAAGGu'GAAAu'AC	

[1047]

		Gu'GACGGAGGGGAu'GAGGAAGCCCGCCu'u'CCu'GAG CGGCGAACAGAAGAAGGCu'Au'CGu'u'GACCu'GCu'Gu' u'CAAGACCAAu'AGGAAGGu'GACCGu'GAAGCAGCu'C AAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'u'GAGu'GCu'u'CGA Cu'Cu'Gu'GGAAAu'Cu'Cu'GGAGu'u'GAGGACCGGu'u'CA ACGCAu'CCCu'GGGAACAu'ACCACGAu'Cu'GCu'GAAG Au'CAu'u'AAGGACAAGGACu'u'u'Cu'GGACAAu'GAGGA GAACGAAGAu'Au'CCu'GGAGGACAu'u'Gu'GCu'GACCC u'GACACu'Gu'u'u'GAAGAu'CGu'GAAAu'GAu'CGAAGA ACGGCu'GAAGACAu'ACGCCCAu'Cu'Gu'u'CGACGACA AGGu'u'Au'GAAGCAGCu'GAAGAGAAGAAGAAu'Au'ACA GGGu'GGGGCAGGCu'Gu'CCAGGAAACu'GAu'CAACGG CAu'CCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACAAu'u'Cu'GGA Cu'u'CCu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**AGA**AAu'u'u 'u'Au'GCAGCu'GAu'CCAu'GACGAu'AGCCu'GACAu'u'C AAGGAAGACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGGCAA GGCGACAGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCC GGCu'Cu'CCCGCu'Au'CAAGAAGGGAAu'CCu'GCAGAC AGu'GAAGGu'GGu'u'GAu'GAGu'u'AGu'GAAAGu'GAu'G GGCCGGCACAAGCCu'GAGAAu'Au'CGu'GAu'u'GAAAu' GGCCAGAGAGAACCAGACAACu'CAGAAGGGCCAGAA GAACu'CCCGAGAGAGAAu'GAAGAGAAu'CGAAGAGG GAAu'CAAAGAGCu'AGGCAGCCAAAu'CCu'CAAAGAAC ACCCCGu'GGAGAAu'ACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGC u'Gu'ACCu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGAGAu'Au'G u'ACGu'GGAu'CAGGAGCu'GGACAu'CAAu'AGGCu'Gu'C AGACu'ACGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCu'CAGAGCu'u 'u'Cu'GAAGGAu'GAu'u'Cu'Au'CGACAACAAGGu'Gu'u'A ACCAGAu'CCGACAAGAACAGAGGCAAGAGCGAu'AAC Gu'CCCAu'CCGAAGAGGu'CGu'GAAGAAGAu'GAAGAA Cu'ACu'GGAGACAGCu'GCu'GAACGCGAAACu'GAu'u'A CCCAGAGAAAGu'u'u'GACAACCu'CACCAAAGCu'GAGA GAGGAGGCCu'GAGCGAGCu'GGACAAGGCu'GGu'u'u'C Au'CAAGCGGCAGCu'AGu'GGAAACACGGCAAAu'CACC AAGCACGu'GGCu'CAAAu'CCu'AGAu'AGCAGAAu'GAA u'ACCAAGu'ACGAu'GAGAACGACAAACu'GAu'CAGAG AAGu'GAAGGu'GAu'CACAu'u'AAAGu'Cu'AAACu'GGu'C AGCGACu'u'CAGAAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAAGu' CAGAGAGAu'CAACAACu'ACCACCACGCCCACGACGC Cu'ACCu'GAACGCCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAA GAAGu'Au'CCCAAGCu'GGAGu'CCGAAu'u'CGu'Gu'ACG GCGACu'ACAAGGu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'C GCCAAGu'Cu'GAACAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCC AAGu'Au'u'Cu'u'Cu'ACAGCAACAu'u'Au'GAACu'u'Cu' u'CAAGACCGAGAu'CACCCu'GGCu'AAu'GGAGAGAu'C AGAAAGCGCCCCCu'GAu'CGAAACCAACGGAGAAACC GGCGAGAu'CGu'Gu'GGGACAAGGGCAGAGACu'u'CGC CACCGu'GAGAAAGGu'Gu'u'Gu'CCAu'GCCu'CAGGu'GA ACAu'CGu'GAAGAAGACAGAGGu'GCAGACAGGAGGGu 'u'u'AGCAAGGAGAGCAu'CCu'GCCu'AAACGGAACAGC GACAAGCu'GAu'CGCCAGAAAGAAGGACu'GGGAu'CCu 'AAGAAAu'ACGGCGGCu'u'C**GAu'**u'CCCCu'ACCGu'GGC Cu'ACAGCGu'GCu'GGu'GGu'GGCCAAGGu'CGAGAAGG GCAAGAGCAAGAAACu'GAAGu'CCGu'GAAGGAACu'G Cu'GGGAAu'CACCAu'CAu'GGAAAGAu'Cu'AGCu'u'CGA	

[1048]

		GAAGAAu'CCu'Au'CGACu'u'CCu'GGAAGCCAAGGGCu' Au'AAAGAGGu'GAAGAAAGACCu'GAu'CAu'CAAGCu'C CCGAAGu'ACAGCCu'Gu'u'CGAGCu'GGAGAACGGCCGC AAGCGGAu'GCu'GGCCu'CCGCCGGCGAGCu'GCAGAAG GGCAAu'GAGCu'CGCCCu'GCCu'u'Cu'AAAu'ACGu'GAA Cu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCu'CGCACu'ACGAGAAGCu'CA AGGGCAGu'CCAGAGGACAACGAGCAGAAACAGCu'Gu' u'CGu'GGAACAACACAAGCACu'ACCu'GGAu'GAGAu'u' Au'CGAGCAGAu'CAGCGAGu'u'Cu'CCAAACGGGu'GAu' CCu'GGCGGAu'GCu'AACCu'AGAu'AAGGu'u'Cu'GAGCG CCu'ACAACAAGCACCGCGACAAGCCu'Au'AAGAGAAC AGGCCGAGAAu'Au'CAu'CCACCu'Gu'u'CACCCu'GACC AACCu'GGGCGCACCu'GCu'GCCu'u'CAAGu'ACu'u'CGA CACCACCAu'CGACAGAAAGAGAu'ACACAAGCACCAA GGAGGu'u'Cu'GGACGCCACCCu'GAu'ACACCAGAGCAu 'CACAGGu'Cu'Gu'Au'GAAACCCGGAu'CGACCu'Gu'Cu'C AGCu'GGGCGGu'GACGAAGGu'GCu'GACAAGAGAACC GCCGACGGCAGCGAGu'u'CGAGAGCCCCAAGAAGAAG CGCAAGGu'Gu'GAGCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu' u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'C u'Cu'CCCu'u'GCACCu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu' AAAGCCu'GAGu'AGGAAGu'Cu'AGA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT	2137

[1049]

		GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACC	2138
TadA	mRNA	Au'Gu'Cu'GAGGu'GGAGu'u'Cu'CCCACGAGu'ACu'GGAu' GCGGCAu'GCu'Cu'GACu'u'u'GGCCAAGAGAGCCCGAG Au'GAGCGGGAGGu'CCCu'Gu'GGGCGCAGu'GCu'GGu'G Cu'GAACAACAGGGu'GAu'CGGCGAGGGCu'GGAACCGG GCCAu'CGGCCu'GCACGACCCu'ACAGCu'CACGCCGAG Au'CAu'GGCCCu'u'AGACAGGGCGGCCu'GGu'GAu'GCA GAACu'ACAGACu'GAu'CGACGCCACACu'Gu'ACGu'CAC Cu'u'u'GAGCCu'u'GCGu'GAu'Gu'GCGCCGGAGCCAu'GA u'CCAu'AGCCGGAu'AGGACGGGu'GGu'Cu'u'u'GGCGu'G CGGAACGCGAAGACCGGCGCCGCCGGCAGCCu'u'Au'G GAu'Gu'GCu'GCACCAu'CCu'GGCAu'GAACCACAGGGu' GGAGAu'CACCGAAGGCAu'CCu'GGCu'GAu'GAAu'Gu'G CCGCu'Cu'GCu'Gu'GCAGAu'u'Cu'u'u'CGGAu'GCCu'AGA AGAGu'Gu'u'CAACGCCCAGAAGAAAGCCCAGAGu'AGC ACCGAu'	2175
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTD	2140
N-말단 링커	mRNA	AGCGGCGGCAGCAGCGGCGGCAGCAGCGGAAGCGAG ACACCu'GGCACCAGCGAAu'CCGCCACACCu'GAGAGCu 'Cu'GGAGGAAGCu'CAGGCGGCu'Cu'	2176
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20
Cas9 닉카아제	mRNA	GACAAGAAAu'ACu'CAAu'CGGACu'GGCCAu'CGGCACC AAu'AGCGu'GGGCu'GGGCCGu'GAu'CACAGAu'GAAu'A u'AAGGu'GCCu'AGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCA ACACCGAu'AGACACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CG GAGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGCGAAACCGCCGAAG CCACCAGACu'GAAGAGAACCGCCAGAAGACGGu'ACA CCCGGCGu'AAGAACAGGAu'Cu'Gu'u'ACCu'GCAGGAG Au'Cu'u'CAGCAACGAAAu'GGCCAAGGu'GGACGACu'Cu 'u'u'Cu'u'CCACAGACu'GGAGGAGAGCu'u'u'Cu'GGu'GG AAGAAGACAAGAAGCAu'GAGCGGCACCCCAu'Cu'u'u' GGCAACAu'CGu'GGACGAAGu'GGCCu'ACCACGAGAAA u'ACCCAACAAu'Cu'Au'CACCu'GAGAAAGAAGCu'GGu' GGACAGCACCGAu'AAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'A CCu'GGCCCu'GGCACACAu'GAu'CAAGu'u'CAGAGGCCA Cu'u'CCu'GAu'CGAGGGCGACCu'GAACCCCGAu'AAu'A GCGAu'Gu'GGAu'AAGCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAG ACCu'ACAACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAACCCGAu'CAAC GCCu'CGGGAGu'u'GAu'GCCAAGGCAAu'CCu'Gu'Cu'GC u'AGACu'GAGu'AAGAGCAGAAGACu'GGAGAACCu'GA u'CGCCCAGCu'GCCCGGAGAGAAGAAGAAu'GGGCu'Gu	2177

[1050]

		'u'u'GGCAACCu'GAu'u'GCCCu'Gu'Cu'Cu'GGGCCu'u'AC ACCu'AACu'u'CAAGAGCAACu'u'u'GACCu'GGCCGAAG ACGCCAAGCu'GCAACu'Gu'Cu'AAGGAu'ACCu'ACGAC GACGAu'Cu'GGACAACCu'GCu'GGCCCAAAu'CGGGGAu 'CAAu'ACGCCGACCu'Gu'u'CCu'GGCu'GCCAAGAAu'Cu' Gu'Cu'GACGCCAu'CCu'u'Cu'Gu'CCGAu'Au'CCu'GCGGG u'GAACACAGAGAu'AACCAAAGCu'CCu'Cu'u'AGu'GCG AGCAu'GAu'CAAGAGAu'Au'GAu'GAGCACCACCAAGAu 'Cu'GACGCu'CCu'GAAGGCCCu'GGu'CAGACAGCAGCu' CCCu'GAGAAAu'ACAAGGAAAu'u'u'Cu'u'CGACCAGA GCAAGAAu'GGCu'ACGCCGGCu'ACAu'CGAu'GGCGGCG CCAGCCAGGAGGAAu'u'u'u'ACAAGu'u'u'Au'CAAACCA Au'CCu'CGAGAAGAu'GGACGGCACCGAGGAACu'GCu'C Gu'GAAGCu'GAACAGAGAGGACCu'ACu'GCGGAAGCA GCGGACGu'u'CGACAACGGCAGCAu'CCCu'CACCAGAu' CCACCu'GGGu'GAGCu'GCACGCAAu'CCu'GAGAAGACA GGAAGAu'u'u'Cu'ACCCCu'u'CCu'GAAAGACAACCGGG AGAAGAu'CGAGAAGAu'CCu'GACAu'u'u'AGAAu'u'CCC u'ACu'ACGu'GGGCCCu'Cu'GGCu'AGAGGCAACu'CCCG Gu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGGAAGu'CCGAAGAAACCAu 'CACCCCCu'GGAACu'u'u'GAGGAGGu'AGu'GGACAAGG GCGCCAGCGCu'CAGAGCu'u'u'Au'AGAGAGAAu'GACC AACu'u'CGACAAGAAu'Cu'GCCAAACGAGAAAGu'CCu' GCCu'AAGCACu'Cu'Cu'GCu'Gu'Au'GAGu'ACu'u'CACCG u'u'u'ACAACGAGCu'GACAAAGGu'GAAAu'ACGu'GACG GAGGGGAu'GAGGAAGCCCGCCu'u'CCu'GAGCGGCGAA CAGAAGAAGGCu'Au'CGu'u'GACCu'GCu'Gu'u'CAAGAC CAAu'AGGAAGGu'GACCGu'GAAGCAGCu'CAAGGAGG ACu'ACu'u'CAAGAAGAu'u'GAGu'GCu'u'CGACu'Cu'Gu' GGAAAu'Cu'Cu'GGAGu'u'GAGGACCGGu'u'CAACGCAu' CCCu'GGGAACAu'ACCACGAu'Cu'GCu'GAAGAu'CAu'u' AAGGACAAGGACu'u'u'Cu'GGACAAu'GAGGAGAACGA AGAu'Au'CCu'GGAGGACAu'u'Gu'GCu'GACCCu'GACAC u'Gu'u'u'GAAGAu'CGu'GAAAu'GAu'CGAAGAACGGCu' GAAGACAu'ACGCCCAu'Cu'Gu'u'CGACGACAAGGu'u'A u'GAAGCAGCu'GAAGAGAAGAAGAu'Au'ACAGGGu'GG GGCAGGCu'Gu'CCAGGAAACu'GAu'CAACGGCAu'CCGG GACAAGCAGAGCGGCAAGACAAu'u'Cu'GGACu'u'CCu' CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAAC**AGA**AAu'u'u'u'Au'GC AGCu'GAu'CCAu'GACGAu'AGCCu'GACAu'u'CAAGGAA GACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGGCAAGGCGAC AGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCGGCu'Cu' CCCGCu'Au'CAAGAAGGGAAu'CCu'GCAGACAGu'GAA GGu'GGu'u'GAu'GAGu'u'AGu'GAAAGu'GAu'GGGCCGG CACAAGCCu'GAGAAu'Au'CGu'GAu'u'GAAAu'GGCCAG AGAGAACCAGACAACu'CAGAAGGGCCAGAAGAACu'C CCGAGAGAGAAu'GAAGAGAAu'CGAAGAGGGAAu'CA AAGAGCu'AGGCAGCCAAAu'CCu'CAAAGAACACCCCG u'GGAGAAu'ACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'AC Cu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGAGAu'Au'Gu'ACGu' GGAu'CAGGAGCu'GGACAu'CAAu'AGGCu'Gu'CAGACu' ACGACGu'GGACCACAu'CGu'GCCu'CAGAGCu'u'u'Cu'G AAGGAu'GAu'u'Cu'Au'CGACAACAAGGu'Gu'u'AACCAG Au'CCGACAAGAACAGAGGCAAGAGCGAu'AACGu'CCC Au'CCGAAGAGGu'CGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'	

[1051]

		GGAGACAGCu'GCu'GAACGCGAAACu'GAu'u'ACCCAG AGAAAGu'u'u'GACAACCu'CACCAAAGCu'GAGAGAGG AGGCCu'GAGCGAGCu'GGACAAGGCu'GGu'u'u'CAu'CA AGCGGCAGCu'AGu'GGAAACACGGCAAAu'CACCAAGC ACGu'GGCu'CAAAu'CCu'AGAu'AGCAGAAu'GAAu'ACC AAGu'ACGAu'GAGAACGACAAACu'GAu'CAGAGAAGu' GAAGGu'GAu'CACAu'u'AAAGu'Cu'AAACu'GGu'CAGCG ACu'u'CAGAAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAAGu'CAGA GAGAu'CAACAACu'ACCACCACGCCCACGACGCCu'AC Cu'GAACGCCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAG u'Au'CCCAAGCu'GGAGu'CCGAAu'u'CGu'Gu'ACGGCGA Cu'ACAAGGu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCA AGu'Cu'GAACAGGAGAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu' Au'u'u'Cu'u'Cu'ACAGCAACAu'u'Au'GAACu'u'Cu'u'CAA GACCGAGAu'CACCCu'GGCu'AAu'GGAGAGAu'CAGAA AGCGCCCCCu'GAu'CGAAACCAACGGAGAAACCGGCG AGAu'CGu'Gu'GGGACAAGGGCAGAGACu'u'CGCCACC Gu'GAGAAAGGu'Gu'u'Gu'CCAu'GCCu'CAGGu'GAACAu' CGu'GAAGAAGACAGAGGu'GCAGACAGGAGGGu'u'u'A GCAAGGAGAGCAu'CCu'GCCu'AAACGGAACAGCGACA AGCu'GAu'CGCCAGAAAGAAGGACu'GGGAu'CCu'AAG AAAu'ACGGCGGCu'u'C**GAu'**u'CCCCu'ACCGu'GGCCu'A CAGCGu'GCu'GGu'GGu'GGCCAAGGu'CGAGAAGGGCA AGAGCAAGAAACu'GAAGu'CCGu'GAAGGAACu'GCu'G GGAAu'CACCAu'CAu'GGAAAGAu'Cu'AGCu'u'CGAGAA GAAu'CCu'Au'CGACu'u'CCu'GGAAGCCAAGGGCu'Au'A AAGAGGu'GAAGAAAGACCu'GAu'CAu'CAAGCu'CCCG AAGu'ACAGCCu'Gu'u'CGAGCu'GGAGAACGGCCGCAA GCGGAu'GCu'GGCCu'CCGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGG CAAu'GAGCu'CGCCCu'GCCu'u'Cu'AAAu'ACGu'GAACu' u'CCu'Gu'ACCu'GGCCu'CGCACu'ACGAGAAGCu'CAAG GGCAGu'CCAGAGGACAACGAGCAGAAACAGCu'Gu'u'C Gu'GGAACAACACAAGCACu'ACCu'GGAu'GAGAu'u'Au' CGAGCAGAu'CAGCGAGu'u'Cu'CCAAACGGGu'GAu'CCu 'GGCGGAu'GCu'AACCu'AGAu'AAGGu'u'Cu'GAGCGCCu 'ACAACAAGCACCGCGACAAGCCu'Au'AAGAGAACAGG CCGAGAAu'Au'CAu'CCACCu'Gu'u'CACCCu'GACCAACC u'GGGCGCACCu'GCu'GCCu'u'CAAGu'ACu'u'CGACACC ACCAu'CGACAGAAAGAGAu'ACACAAGCACCAAGGAG Gu'u'Cu'GGACGCCACCCu'GAu'ACACCAGAGCAu'CACA GGu'Cu'Gu'Au'GAAACCCGGAu'CGACCu'Gu'Cu'CAGCu' GGGCGGu'GAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEEN PINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNL LAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNRE KIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYF	40

[1052]

		TVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHK PENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRL SDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFS KESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	
C-말단 링커	mRNA	GAAGGu`GCu`GAC	2178
	단백질	EGAD	2144
핵 국소화 서열 (NLS)	mRNA	AAGAGAACCGCCGACGGCAGCGAGu`u`CGAGAGCCCC AAGAAGAAGCGCAAGGu`Gu`GA	2179
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu`u`AAu`u`AAGCu`GCCu`u`Cu`GCGGGGCu`u` GCCu`u`Cu`GGCCAu`GCCCu`u`Cu`u`Cu`Cu`CCCu`u`GCAC Cu`Gu`ACCu`Cu`u`GGu`Cu`u`u`GAAu`AAAGCCu`GAGu`A GGAAGu`Cu`AGA	2147
ABE8.8m DNA 및 단백질 서열			
영역	서열		서열 번호
전체 서열	DNA	ATGTCCGAAGTCGAGTTTTCCCATGAGTACTGGATGAG ACACGCATTGACTCTCGCAAAGAGGGCTCGAGATGAA CGCGAGGTGCCCGTGGGGGCAGTACTCGTGCTCAACA ATCGCGTAATCGGCGAAGGTTGGAATAGGGCAATCGG ACTCCACGACCCCACTGCACATGCGGAAATCATGGCCC TTCGACAGGGAGGGCTTGTGATGCAGAATTATCGACTT ATCGATGCGACGCTGTACGTCACGTTTGAACCTTGCGT AATGTGCGCGGGAGCTATGATTCACTCCCGCATTGGAC GAGTTGTATTCGGTGTTCGCAACGCCAAGACGGGTGCC GCAGGTTCACTGATGGACGTGCTGCATCATCCAGGCAT GAACCACCGGGTAGAAATCACAGAAGGCATATTGGCG GACGAATGTGCGGCGCTGTTGTGTCGTTTTTTTCGCAT GCCCAGGCGGGTCTTTAACGCCCAGAAAAAAGCACAA TCCTCTACTGACTCTGGTGGTTCTTCTGGTGGTTCTAGC GGCAGCGAGACTCCCGGGACCTCAGAGTCCGCCACAC CCGAAAGTTCTGGTGGTTCTTCTGGTGGTTCTGACAAG AAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCTGT	2180

[1053]

[1054]

		GGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCC AGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGC ACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCCTGCTGTT CGACAGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCGGCTGAAG AGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGGAAGAAC CGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCAACGAGAT GGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAA GAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAGCACGAGC GGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGC CTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGA AAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGC GGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTC CGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCG ACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGT GCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAACCCCATC AACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCTG CCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAATCTGAT CGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGCCTGTTC GGAAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAA CTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGATGCCAAA CTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGG ACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGA CCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCC TGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCAC CAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGAGATAC GACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAAGCTC TCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAAGAGAT TTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACA TTGACGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTACAAGTT CATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGCACCGAG GAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGC GGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCA CCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTCTGCGGC GGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGACAACCG GGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCATCCCCT ACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGCAGATT CGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCATCACC CCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGGCGCTT CCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGAT AAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACA GCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACGAGCTG ACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAGAAAGC CCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCCATCGT GGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGACCGTG AAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAATCGAGT GCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAGATCGG TTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTGCTGAA AATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATGAGGAA AACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGACCCTGA CACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAACGGCT GAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGTGATG AAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGGGGCA GGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAA GCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAAGTCCG ACGGCTTCGCCAAC**AGA**AACTTCATGCAGCTGATCCAC	

[1055]

		GACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCCAGAAAG CCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCACGAGCA CATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTAAGAAG GGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGAGCTCG TGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGT GATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAG GGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGCGGATC GAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGA AAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAGAACGA GAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGCGGGAT ATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCGGCTGT CCGACTACGATGTGGACCATATCGTGCCTCAGAGCTTT CTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCA GAAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGC CCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACTACTG GCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCAGAGA AAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGCGGCC TGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACA GCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGTGGCA CAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTACGACG AGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGATCAC CCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAGGATT TCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTACCAC CACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGGGAA CCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAGCGA GTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGG AAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCAAGG CTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAAC TTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAAACC GGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTGCCA CCGTGCGGAAAGTGCTGAGCATGCCCCAAGTGAATAT CGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTCAGC AAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATAAGC TGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAAGTA CGGCGGCTTC**GAC**AGCCCCACCGTGGCCTATTCTGTGC TGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAAGAA ACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACCATC ATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCGACT TTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAAGGA CCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCGAGC TGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGCCGG CGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCCTCC AAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTATGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAGAAA CAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGGACG AGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAGAGT GATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGTCCG CCTACAACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGAGCA GGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCAATC TGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACCACC ATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGGTGC TGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTG TACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAGGTG ACGAGGGAGCTGATAAGCGCACCGCCGATGGTTCCGA	

		GTTCGAAAGCCCCAAGAAGAAGAGGAAAGTCTAA	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTDSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGG SSGGSDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVL GNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRR KNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHER HPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIY LALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQL FEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKN GLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDL DNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKA PLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQS KNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLN REDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLK DNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITP WNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLL YEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLF KTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGT YHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEE RLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRD KQSGKTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQ VSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVM GRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKEL GSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDI NRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGG LSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDEN DKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAH DAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIA KSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIE TNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGF**D**SPTVAY SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDF LEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFV EQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTK EVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDEGADKRTADGSE FESPKKKRKV	2137
TadA	DNA	ATGTCCGAAGTCGAGTTTTCCCATGAGTACTGGATGAG ACACGCATTGACTCTCGCAAAGAGGGCTCGAGATGAA CGCGAGGTGCCCGTGGGGGCAGTACTCGTGCTCAACA ATCGCGTAATCGGCGAAGGTTGGAATAGGGCAATCGG ACTCCACGACCCCACTGCACATGCGGAAATCATGGCCC TTCGACAGGGAGGGCTTGTGATGCAGAATTATCGACTT ATCGATGCGACGCTGTACGTCACGTTTGAACCTTGCGT AATGTGCGCGGGAGCTATGATTCACTCCCGCATTGGAC GAGTTGTATTCGGTGTTCGCAACGCCAAGACGGGTGCC GCAGGTTCACTGATGGACGTGCTGCATCATCCAGGCAT GAACCACCGGGTAGAAATCACAGAAGGCATATTGGCG GACGAATGTGCGGCGCTGTTGTGTCGTTTTTTTCGCAT GCCCAGGCGGGTCTTTAACGCCCAGAAAAAAGCACAA	2181

[1056]

		TCCTCTACTGAC	
	단백질	MSEVEFSHEYWMRHALTLAKRARDEREVPVGAVLVLNN RVIGEGWNRAIGLHDPTAHAEIMALRQGGLVMQNYRLID ATLYVTFEPCVMCAGAMIHSRIGRVVFGVRNAKTGAAG SLMDVLHHPGMNHRVEITEGILADECAALLCRFFRMPRR VFNAQKKAQSSTD	2140
TadA 와 Cas9 닉카아제 사이의 링커	DNA	TCTGGTGGTTCTTCTGGTGGTTCTAGCGGCAGCGAGAC TCCCGGGACCTCAGAGTCCGCCACACCCGAAAGTTCTG GTGGTTCTTCTGGTGGTTCT	2182
	단백질	SGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS	20
Cas9 닉카아제	DNA	GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCTGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAA GGTGCCCAGCAAGAAATTCAAGGTGCTGGGCAACACC GACCGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCCC TGCTGTTCGACAGCGGCGAAACAGCCGAGGCCACCCG GCTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGACGG AAGAACCGGATCTGCTATCTGCAAGAGATCTTCAGCA ACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAG ACTGGAAGAGTCCTTCCTGGTGGAAGAGGATAAGAAG CACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACG AGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCA CCTGAGAAAGAAACTGGTGGACAGCACCGACAAGGCC GACCTGCGGCTGATCTATCTGGCCCTGGCCCACATGAT CAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGA ACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCA GCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAAAAC CCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGTCTGCCAGACTGAGCAAGAGCAGACGGCTGGAAAA TCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAATGGC CTGTTCGGAAACCTGATTGCCCTGAGCCTGGGCCTGAC CCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGAT GCCAAACTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACG ACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTA CGCCGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACG CCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGA GATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCTCTATGATCAAGA GATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAA AGCTCTCGTGCGGCAGCAGCTGCCTGAGAAGTACAAA GAGATTTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCG GCTACATTGACGGCGGAGCCAGCCAGGAAGAGTTCTA CAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAAAAGATGGACGGC ACCGAGGAACTGCTCGTGAAGCTGAACAGAGAGGACC TGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCAT CCCCCACCAGATCCACCTGGGAGAGCTGCACGCCATTC TGCGGCGGCAGGAAGATTTTTACCCATTCCTGAAGGAC AACCGGGAAAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGCA TCCCCTACTACGTGGGCCCTCTGGCCAGGGGAAACAGC AGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAAACCA TCACCCCCTGGAACTTCGAGGAAGTGGTGGACAAGGG CGCTTCCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACT TCGATAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTATAACG	2183

[1057]

[1058]

		AGCTGACCAAAGTGAAATACGTGACCGAGGGAATGAG AAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAAAAGGCC ATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAAGTGA CCGTGAAGCAGCTGAAAGAGGACTACTTCAAGAAAAT CGAGTGCTTCGACTCCGTGGAAATCTCCGGCGTGGAAG ATCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACATACCACGATCTG CTGAAAATTATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAATG AGGAAAACGAGGACATTCTGGAAGATATCGTGCTGAC CCTGACACTGTTTGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAA CGGCTGAAAACCTATGCCCACCTGTTCGACGACAAAGT GATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGAGATACACCGGCTGG GGCAGGCTGAGCCGGAAGCTGATCAACGGCATCCGGG ACAAGCAGTCCGGCAAGACAATCCTGGATTTCCTGAA GTCCGACGGCTTCGCCAAC**AGA**AACTTCATGCAGCTG ATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAAGAGGACATCC AGAAAGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGATAGCCTGCA CGAGCACATTGCCAATCTGGCCGGCAGCCCCGCCATTA AGAAGGGCATCCTGCAGACAGTGAAGGTGGTGGACGA GCTCGTGAAAGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAAC ATCGTGATCGAAATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCC AGAAGGGACAGAAGAACAGCCGCGAGAGAATGAAGC GGATCGAAGAGGGCATCAAAGAGCTGGGCAGCCAGAT CCTGAAAGAACACCCCGTGGAAAACACCCAGCTGCAG AACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAATGGGC GGGATATGTACGTGGACCAGGAACTGGACATCAACCG GCTGTCCGACTACGATGTGGACCATATCGTGCCTCAGA GCTTTCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTG ACCAGAAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAAC GTGCCCTCCGAAGAGGTCGTGAAGAAGATGAAGAACT ACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATTACCCA GAGAAAGTTCGACAATCTGACCAAGGCCGAGAGAGGC GGCCTGAGCGAACTGGATAAGGCCGGCTTCATCAAGA GACAGCTGGTGGAAACCCGGCAGATCACAAAGCACGT GGCACAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACTAAGTAC GACGAGAATGACAAGCTGATCCGGGAAGTGAAAGTGA TCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGATTTCCGGAAG GATTTCCAGTTTTACAAAGTGCGCGAGATCAACAACTA CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTCGTGG GAACCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAGCTGGAAAG CGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTG CGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAAATCGGCA AGGCTACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATG AACTTTTTCAAGACCGAGATTACCCTGGCCAACGGCGA GATCCGGAAGCGGCCTCTGATCGAGACAAACGGCGAA ACCGGGGAGATCGTGTGGGATAAGGGCCGGGATTTTG CCACCGTGCGGAAAGTGCTGAGCATGCCCCAAGTGAA TATCGTGAAAAAGACCGAGGTGCAGACAGGCGGCTTC AGCAAAGAGTCTATCCTGCCCAAGAGGAACAGCGATA AGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCTAAGAA GTACGGCGGCTTC**GAC**AGCCCCACCGTGGCCTATTCTG TGCTGGTGGTGGCCAAAGTGGAAAAGGGCAAGTCCAA GAAACTGAAGAGTGTGAAAGAGCTGCTGGGGATCACC ATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAGAAGAATCCCATCG ACTTTCTGGAAGCCAAGGGCTACAAAGAAGTGAAAAA GGACCTGATCATCAAGCTGCCTAAGTACTCCCTGTTCG	

		AGCTGGAAAACGGCCGGAAGAGAATGCTGGCCTCTGC CGGCGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCCCTGCCC TCCAAATATGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTA TGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGATAATGAGCAG AAACAGCTGTTTGTGGAACAGCACAAGCACTACCTGG ACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCTCCAAGAG AGTGATCCTGGCCGACGCTAATCTGGACAAAGTGCTGT CCGCCTACAACAAGCACCGGGATAAGCCCATCAGAGA GCAGGCCGAGAATATCATCCACCTGTTTACCCTGACCA ATCTGGGAGCCCCTGCCGCCTTCAAGTACTTTGACACC ACCATCGACCGGAAGAGGTACACCAGCACCAAAGAGG TGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGC CTGTACGAGACACGGATCGACCTGTCTCAGCTGGGAG GTGAC	
	단백질	DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDR HSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRIC YLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFG NIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALA HMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEEN PINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNL LAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSA SMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNG YAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNRE KIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYF TVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNR KVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDL LKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKT YAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSG KTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQ GDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHK PENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQI LKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRL SDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSE LDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYL NAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQ EIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGE TGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFS KESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLV VAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGN ELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHK HYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIRE QAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLD ATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD	40
Cas9 닉카아제와 NLS 사이의 링커	DNA	GAGGGAGCTGAT	2184
	단백질	EGAD	2144

[1059]

핵 국소화 서열 (NLS)	DNA	AAGCGCACCGCCGATGGTTCCGAGTTCGAAAGCCCCA AGAAGAAGAGGAAAGTCTAA	2185
	단백질	KRTADGSEFESPKKKRKV	2146
MS004 mRNA 및 단백질 서열			
영역	**서열**		**서열 번호**
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'GGCCCCCAAGAAGAAGCGGAAG Gu'GGGCAu'CCACGGCGu'GCCCGCCGCCGACAAGAAG u'ACAGCAu'CGGCCu'GGACAu'CGGCACCAACAGCGu'G GGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'ACAAGGu'GCCC AGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAACACCGACCGG CACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGGCGCCCu'GCu'G u'u'CGACAGCGGCGAGACGGCCGAGGCCACCCGGCu'G AAGCGGACCGCCCGGCGGCGGu'ACACCCGGCGGAAG AACCGGAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu'Cu'u'CAGCAA CGAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u'Cu'u'CCACC GGCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGGAGGACAAG AAGCACGAGCGGCACCCCAu'Cu'u'CGGCAACAu'CGu'G GACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACCCCACCAu'C u'ACCACCu'GCGGAAGAAGCu'GGu'GGACAGCACCGAC AAGGCCGACCu'GCGGCu'GAu'Cu'ACCu'GGCCCu'GGCC CACAu'GAu'CAAGu'u'CCGGGGCCACu'u'CCu'GAu'CGA GGGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACGu'GGACAA GCu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'ACAACCAGCu 'Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGCGGCGu'GG ACGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGGCu'GAGCAAGA GCCGGCGGCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAGCu'GCCCG GCGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAACCu'GAu'C GCCCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'CAAGAGC AACu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'GCAGCu'G AGCAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGACAACCu'G Cu'GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGACCu'Gu'u'C Cu'GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'CCu'GCu'G AGCGACAu'CCu'GCGGGu'GAACACCGAGAu'CACCAAG GCCCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCGGu'ACGAC GAGCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAAGGCCCu'G Gu'GCGGCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAAGGAGAu'C u'u'Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACGCCGGCu'AC Au'CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu'u'Cu'ACAAG u'u'CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'GGACGGCAC CGAGGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGGGAGGACCu 'GCu'GCGGAAGCAGCGGACCu'u'CGACAACGGCAGCAu 'CCCCCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'GCACGCCAu' CCu'GCGGCGGCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCCu'u'CCu'GA AGGACAACCGGGAGAAGAu'CGAGAAGAu'CCu'GACCu' u'CCGGAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu'GGCCCGGG GCAACAGCCGGu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGCAAGAGCG AGGAGACGAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGAGGAGGu'G Gu'GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u'CAu'CGAG CGGAu'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCCCAACGAG AAGGu'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'ACGAGu'A	2185

[1060]

[1061]

		Cu'u'CACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu'GAAGu' ACGu'GACCGAGGGCAu'GCGGAAGCCCGCCu'u'CCu'GA GCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu'GCu'Gu 'u'CAAGACCAACCGGAAGGu'GACCGu'GAAGCAGCu'G AAGGAGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GCu'u'CGA CAGCGu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCGGu'u'CA ACGCCAGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu'GAAGA u'CAu'CAAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACGAGGAG AACGAGGACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'GACCCu' GACCCu'Gu'u'CGAGGACCGGGAGAu'GAu'CGAGGAGC GGCu'GAAGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGACAAGG u'GAu'GAAGCAGCu'GAAGCGGCGGCGGu'ACACCGGCu 'GGGGCCGGCu'GAGCCGGAAGCu'GAu'CAACGGCAu'C CGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGACu'u'C Cu'CAAGAGCGACGGCu'u'CGCCAACCGGAACu'u'CAu'G CAGCu'GAu'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CAAGGAG GACAu'CCAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGGGCGAC AGCCu'GCACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCGGCAGC CCCGCCAu'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCGu'GAAG Gu'GGu'GGACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGCCGGCA CAAGCCCGAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCCCGGGA GAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCG GGAGCGGAu'GAAGCGGAu'CGAGGAGGGCAu'CAAGG AGCu'GGGCAGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCCGu'GG AGAACACCCAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'ACCu'Gu' ACu'ACCu'GCAGAACGGCCGGGACAu'Gu'ACGu'GGACC AGGAGCu'GGACAu'CAACCGGCu'GAGCGACu'ACGACG u'GGACCACAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAAGGACG ACAGCAu'CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGGAGCGACA AGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAGCGAGG AGGu'GGu'GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGCGGCAG Cu'GCu'GAACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGGAAGu'u'C GACAACCu'GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCu'GAGC GAGCu'GGACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGGCAGCu'G Gu'GGAGACGCGGCAGAu'CACCAAGCACGu'GGCCCAG Au'CCu'GGACAGCCGGAu'GAACACCAAGu'ACGACGAG AACGACAAGCu'GAu'CCGGGAGGu'GAAGGu'GAu'CAC CCu'CAAGAGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCGGAAGG ACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAAGGu'GCGGGAGAu'CAACAAC u'ACCACCACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACGCCGu'G Gu'GGGCACCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCAAGCu'G GAGAGCGAGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAGGu'Gu'A CGACGu'GCGGAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGAGCAGGA GAu'CGGCAAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u'Cu'ACA GCAACAu'CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGAu'CACC Cu'GGCCAACGGCGAGAu'CCGGAAGCGGCCCCu'GAu'C GAGACGAACGGCGAGACGGGCGAGAu'CGu'Gu'GGGAC AAGGGCCGGGACu'u'CGCCACCGu'GCGGAAGGu'GCu'G AGCAu'GCCCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAGACCGAG Gu'GCAGACCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGCAu'CCu'G CCCAAGCGGAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCCCGGAAG AAGGACu'GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGCu'u'CGAC AGCCCCACCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu'GGu'GGCC AAGGu'GGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu'CAAGAGC Gu'GAAGGAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CAu'GGAGCG	

		GAGCAGCu'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu'u'CCu'GG AGGCCAAGGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAGGACCu'GA u'CAu'CAAGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u'CGAGCu'G GAGAACGGCCGGAAGCGGAu'GCu'GGCCAGCGCCGGC GAGCu'GCAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu'GCCCAGC AAGu'ACGu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCAGCCACu'A CGAGAAGCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCA GAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGCACu'ACCu 'GGACGAGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu'u'CAGCA AGCGGGu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'GGACAAGG u'GCu'GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGGGACAAGCCCA u'CCGGGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCACCu'Gu'u'CA CCCu'GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu'u'CAAGu' ACu'u'CGACACCACCAu'CGACCGGAAGCGGu'ACACCA GCACCAAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GAu'CCACC AGAGCAu'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACGCGGAu'CGACC u'GAGCCAGCu'GGGCGGCGACAGCGGCGGCAAGCGGC CCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAA GAAGu'AAu'GAu'AGGCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCC u'u'Cu'GCGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u 'Cu'Cu'CCCu'u'GCACCu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAA u'AAAGCCu'GAGu'AGGAAGu'Cu'AGA	
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACC	2138
CDS	mRNA	Au'GGCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGu'GGGCAu'CCAC GGCGu'GCCCGCCGCCGACAAGAAGu'ACAGCAu'CGGC Cu'GGACAu'CGGCACCAACAGCGu'GGGCu'GGGCCGu'G Au'CACCGACGAGu'ACAAGGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'C AAGGu'GCu'GGGCAACACCGACCGGCACAGCAu'CAAG AAGAACCu'GAu'CGGCGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGC GAGACGGCCGAGGCCACCCGGCu'GAAGCGGACCGCCC GGCGGCGGu'ACACCCGGCGGAAGAACCGGAu'Cu'GCu' ACCu'GCAGGAGAu'Cu'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAG Gu'GGACGACAGCu'u'Cu'u'CCACCGGCu'GGAGGAGAG Cu'u'CCu'GGu'GGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCA CCCCAu'Cu'u'CGGCAACAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu' ACCACGAGAAGu'ACCCCACCAu'Cu'ACCACCu'GCGGA AGAAGCu'GGu'GGACAGCACCGACAAGGCCGACCu'GC GGCu'GAu'Cu'ACCu'GGCCCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu 'u'CCGGGGCCACu'u'CCu'GAu'CGAGGGCGACCu'GAAC CCCGACAACAGCGACGu'GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAG Cu'GGu'GCAGACCu'ACAACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAA CCCCAu'CAACGCCAGCGGCGu'GGACGCCAAGGCCAu' CCu'GAGCGCCCGGCu'GAGCAAGAGCCGGCGGCu'GGA GAACCu'GAu'CGCCCAGCu'GCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCu'Gu'u'CGGCAACCu'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GG GCCu'GACCCCCAACu'u'CAAGAGCAACu'u'CGACCu'GG CCGAGGACGCCAAGCu'GCAGCu'GAGCAAGGACACCu' ACGACGACGACCu'GGACAACCu'GCu'GGCCCAGAu'CG GCGACCAGu'ACGCCGACCu'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGA ACCu'GAGCGACGCCAu'CCu'GCu'GAGCGACAu'CCu'GC GGGu'GAACACCGAGAu'CACCAAGGCCCCCCu'GAGCG CCAGCAu'GAu'CAAGCGGu'ACGACGAGCACCACCAGG ACCu'GACCCu'GCu'GAAGGCCCu'GGu'GCGGCAGCAGC u'GCCCGAGAAGu'ACAAGGAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAG	2187

[1062]

[1063]

		AGCAAGAACGGCu'ACGCCGGCu'ACAu'CGACGGCGGC GCCAGCCAGGAGGAGu'u'Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCC CAu'CCu'GGAGAAGAu'GGACGGCACCGAGGAGCu'GCu 'GGu'GAAGCu'GAACCGGGAGGACCu'GCu'GCGGAAGC AGCGGACCu'u'CGACAACGGCAGCAu'CCCCCACCAGAu 'CCACCu'GGGCGAGCu'GCACGCCAu'CCu'GCGGCGGCA GGAGGACu'u'Cu'ACCCCu'u'CCu'GAAGGACAACCGGG AGAAGAu'CGAGAAGAu'CCu'GACCu'u'CCGGAu'CCCCu 'ACu'ACGu'GGGCCCCCu'GGCCCGGGGCAACAGCCGGu' u'CGCCu'GGAu'GACCCGCAAGAGCGAGGAGACGAu'CA CCCCCu'GGAACu'u'CGAGGAGGu'GGu'GGACAAGGGC GCCAGCGCCCAGAGCu'u'CAu'CGAGCGGAu'GACCAAC u'u'CGACAAGAACCu'GCCCAACGAGAAGGu'GCu'GCCC AAGCACAGCCu'GCu'Gu'ACGAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'A CAACGAGCu'GACCAAGGu'GAAGu'ACGu'GACCGAGGG CAu'GCGGAAGCCCGCCu'u'CCu'GAGCGGCGAGCAGAA GAAGGCCAu'CGu'GGACCu'GCu'Gu'u'CAAGACCAACC GGAAGGu'GACCGu'GAAGCAGCu'GAAGGAGGACu'ACu 'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GCu'u'CGACAGCGu'GGAGAu'C AGCGGCGu'GGAGGACCGGu'u'CAACGCCAGCCu'GGGC ACCu'ACCACGACCu'GCu'GAAGAu'CAu'CAAGGACAAG GACu'u'CCu'GGACAACGAGGAGAACGAGGACAu'CCu' GGAGGACAu'CGu'GCu'GACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGG ACCGGGAGAu'GAu'CGAGGAGCGGCu'GAAGACCu'ACG CCCACCu'Gu'u'CGACGACAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'G AAGCGGCGGCGGu'ACACCGGCu'GGGGCCGGCu'GAGC CGGAAGCu'GAu'CAACGGCAu'CCGGGACAAGCAGAGC GGCAAGACCAu'CCu'GGACu'u'CCu'CAAGAGCGACGGC u'u'CGCCAACCGGAACu'u'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGA CGACAGCCu'GACCu'u'CAAGGAGGACAu'CCAGAAGGC CCAGGu'GAGCGGCCAGGGCGACAGCCu'GCACGAGCA CAu'CGCCAACCu'GGCCGGCAGCCCCGCCAu'CAAGAA GGGCAu'CCu'GCAGACCGu'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu 'GGu'GAAGGu'GAu'GGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAu 'CGu'GAu'CGAGAu'GGCCCGGGAGAACCAGACCACCCA GAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGAu'GAAGCG GAu'CGAGGAGGGCAu'CAAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu 'CCu'GAAGGAGCACCCCGu'GGAGAACACCCAGCu'GCA GAACGAGAAGCu'Gu'ACCu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACG GCCGGGACAu'Gu'ACGu'GGACCAGGAGCu'GGACAu'C AACCGGCu'GAGCGACu'ACGACGu'GGACCACAu'CGu'G CCCCAGAGCu'u'CCu'GAAGGACGACAGCAu'CGACAAC AAGGu'GCu'GACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAG AGCGACAACGu'GCCCAGCGAGGAGGu'GGu'GAAGAAG Au'GAAGAACu'ACu'GGCGGCAGCu'GCu'GAACGCCAA GCu'GAu'CACCCAGCGGAAGu'u'CGACAACCu'GACCAA GGCCGAGCGGGGCGGCCu'GAGCGAGCu'GGACAAGGC CGGCu'u'CAu'CAAGCGGCAGCu'GGu'GGAGACGCGGCA GAu'CACCAAGCACGu'GGCCCAGAu'CCu'GGACAGCCG GAu'GAACACCAAGu'ACGACGAGAACGACAAGCu'GAu' CCGGGAGGu'GAAGGu'GAu'CACCCu'CAAGAGCAAGCu 'GGu'GAGCGACu'u'CCGGAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACA AGGu'GCGGGAGAu'CAACAACu'ACCACCACGCCCACG ACGCCu'ACCu'GAACGCCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GA u'CAAGAAGu'ACCCCAAGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu	

[1064]

		'ACGGCGACu'ACAAGGu'Gu'ACGACGu'GCGGAAGAu'G Au'CGCCAAGAGCGAGCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACC GCCAAGu'ACu'u'Cu'u'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u' Cu'u'CAAGACCGAGAu'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu' CCGGAAGCGGCCCCu'GAu'CGAGACGAACGGCGAGAC GGGCGAGAu'CGu'Gu'GGGACAAGGGCCGGGACu'u'CG CCACCGu'GCGGAAGGu'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GA ACAu'CGu'GAAGAAGACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu' u'CAGCAAGGAGAGCAu'CCu'GCCCAAGCGGAACAGCG ACAAGCu'GAu'CGCCCGGAAGAAGGACu'GGGACCCCA AGAAGu'ACGGCGGCu'u'CGACAGCCCCACCGu'GGCCu' ACAGCGu'GCu'GGu'GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGC AAGAGCAAGAAGCu'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu' GGGCAu'CACCAu'CAu'GGAGCGGAGCAGCu'u'CGAGA AGAACCCCAu'CGACu'u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACA AGGAGGu'GAAGAAGGACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCC AAGu'ACAGCCu'Gu'u'CGAGCu'GGAGAACGGCCGGAA GCGGAu'GCu'GGCCAGCGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGG CAACGAGCu'GGCCCu'GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u' CCu'Gu'ACCu'GGCCAGCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGG CAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu' GGAGCAGCACAAGCACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGA GCAGAu'CAGCGAGu'u'CAGCAAGCGGGu'GAu'CCu'GG CCGACGCCAACCu'GGACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACA ACAAGCACCGGGACAAGCCCAu'CCGGGAGCAGGCCG AGAACAu'CAu'CCACCu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GG GCGCCCCCGCCGCCu'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCA u'CGACCGGAAGCGGu'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GC u'GGACGCCACCCu'GAu'CCACCAGAGCAu'CACCGGCC u'Gu'ACGAGACGCGGAu'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCG GCGACAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAA GGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGu'AAu'GAu'AG	
	단백질	MAPKKKRKVGIHGVPAADKKYSIGLDIGTNSVGWAVITD EYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATR LKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEE SFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLV DSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLE NLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAK LQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEK MDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAI LRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFA WMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNL PNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLS GEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVL TLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGW GRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHD DSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQ TVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNS RERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQ NGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQ	2188

		RKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEIT LANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMP QVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPK KYGGF**D**SPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITI MERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENG RKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKG SPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLD KVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFD TTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDS GGKRPAATKKAGQAKKKK	
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u' GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	2147
MS010 mRNA 및 단백질 서열			
영역	**서열**		**서열 번호**
전체 서열	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACCAu'GGCCCCCAAGAAGAAGCGCAAG Gu'GGGCAu'CCACGGCGu'GCCCGCCGCCGACAAGAAG u'ACAGCAu'CGGCCu'GGACAu'CGGCACCAACAGCGu'G GGCu'GGGCCGu'GAu'CACCGACGAGu'ACAAGGu'GCCC AGCAAGAAGu'u'CAAGGu'GCu'GGGCAACACCGACCGC CACAGCAu'CAAGAAGAACCu'GAu'CGGCGCCCu'GCu'G u'u'CGACAGCGGCGAGACAGCCGAGGCCACCCGCCu'G AAGCGCACCGCCCGCCGCCGCu'ACACCCGCCGCAAGA ACCGCAu'Cu'GCu'ACCu'GCAGGAGAu'Cu'u'CAGCAAC GAGAu'GGCCAAGGu'GGACGACAGCu'u'Cu'u'CCACCG CCu'GGAGGAGAGCu'u'CCu'GGu'GGAGGAGGACAAGA AGCACGAGCGCCACCCCAu'Cu'u'CGGCAACAu'CGu'GG ACGAGGu'GGCCu'ACCACGAGAAGu'ACCCCACCAu'Cu' ACCACCu'GCGCAAGAAGCu'GGu'GGACAGCACCGACA AGGCCGACCu'GCGCCu'GAu'Cu'ACCu'GGCCCu'GGCCC ACAu'GAu'CAAGu'u'CCGCGGCCACu'u'CCu'GAu'CGAG GGCGACCu'GAACCCCGACAACAGCGACGu'GGACAAG Cu'Gu'u'CAu'CCAGCu'GGu'GCAGACCu'ACAACCAGCu' Gu'u'CGAGGAGAACCCCAu'CAACGCCAGCGGCGu'GGA CGCCAAGGCCAu'CCu'GAGCGCCCGCCu'GAGCAAGAG CCGCCGCCu'GGAGAACCu'GAu'CGCCCAGCu'GCCCGG CGAGAAGAAGAACGGCCu'Gu'u'CGGCAACCu'GAu'CGC CCu'GAGCCu'GGGCCu'GACCCCCAACu'u'CAAGAGCAA Cu'u'CGACCu'GGCCGAGGACGCCAAGCu'GCAGCu'GAG CAAGGACACCu'ACGACGACGACCu'GGACAACCu'GCu' GGCCCAGAu'CGGCGACCAGu'ACGCCGACCu'Gu'u'CCu' GGCCGCCAAGAACCu'GAGCGACGCCAu'CCu'GCu'GAG CGACAu'CCu'GCGCGu'GAACACCGAGAu'CACCAAGGC CCCCCu'GAGCGCCAGCAu'GAu'CAAGCGCu'ACGACGA GCACCACCAGGACCu'GACCCu'GCu'GAAGGCCCu'GGu' GCGCCAGCAGCu'GCCCGAGAAGu'ACAAGGAGAu'Cu'u' Cu'u'CGACCAGAGCAAGAACGGCu'ACGCCGGCu'ACAu' CGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGu'u'Cu'ACAAGu'u'	2189

[1065]

[1066]

		CAu'CAAGCCCAu'CCu'GGAGAAGAu'GGACGGCACCGA GGAGCu'GCu'GGu'GAAGCu'GAACCGCGAGGACCu'GCu 'GCGCAAGCAGCGCACCu'u'CGACAACGGCAGCAu'CCC CCACCAGAu'CCACCu'GGGCGAGCu'GCACGCCAu'CCu' GCGCCGCCAGGAGGACu'u'Cu'ACCCCu'u'CCu'GAAGGA CAACCGCGAGAAGAu'CGAGAAGAu'CCu'GACCu'u'CCG CAu'CCCCu'ACu'ACGu'GGGCCCCCu'GGCCCGCGGCAA CAGCCGCu'u'CGCCu'GGAu'GACCCGCAAGAGCGAGGA GACAAu'CACCCCCu'GGAACu'u'CGAGGAGGu'GGu'GG ACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCu'u'CAu'CGAGCGCA u'GACCAACu'u'CGACAAGAACCu'GCCCAACGAGAAGG u'GCu'GCCCAAGCACAGCCu'GCu'Gu'ACGAGu'ACu'u'C ACCGu'Gu'ACAACGAGCu'GACCAAGGu'GAAGu'ACGu' GACCGAGGGCAu'GCGCAAGCCCGCCu'u'CCu'GAGCGG CGAGCAGAAGAAGGCCAu'CGu'GGACCu'GCu'Gu'u'CA AGACCAACCGCAAGGu'GACCGu'GAAGCAGCu'GAAGG AGGACu'ACu'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GCu'u'CGACAGC Gu'GGAGAu'CAGCGGCGu'GGAGGACCGCu'u'CAACGCC AGCCu'GGGCACCu'ACCACGACCu'GCu'GAAGAu'CAu'C AAGGACAAGGACu'u'CCu'GGACAACGAGGAGAACGAG GACAu'CCu'GGAGGACAu'CGu'GCu'GACCCu'GACCCu' Gu'u'CGAGGACCGCGAGAu'GAu'CGAGGAGCGCCu'GA AGACCu'ACGCCCACCu'Gu'u'CGACGACAAGGu'GAu'G AAGCAGCu'GAAGCGCCGCCGCu'ACACCGGCu'GGGGC CGCCu'GAGCCGCAAGCu'GAu'CAACGGCAu'CCGCGAC AAGCAGAGCGGCAAGACCAu'CCu'GGACu'u'CCu'CAAG AGCGACGGCu'u'CGCCAACCGCAACu'u'CAu'GCAGCu'G Au'CCACGACGACAGCCu'GACCu'u'CAAGGAGGACAu'C CAGAAGGCCCAGGu'GAGCGGCCAGGGCGACAGCCu'G CACGAGCACAu'CGCCAACCu'GGCCGGCAGCCCCGCCA u'CAAGAAGGGCAu'CCu'GCAGACCGu'GAAGGu'GGu'G GACGAGCu'GGu'GAAGGu'GAu'GGGCCGCCACAAGCCC GAGAACAu'CGu'GAu'CGAGAu'GGCCCGCGAGAACCAG ACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGCGAGCGCA u'GAAGCGCAu'CGAGGAGGGCAu'CAAGGAGCu'GGGC AGCCAGAu'CCu'GAAGGAGCACCCCGu'GGAGAACACC CAGCu'GCAGAACGAGAAGCu'Gu'ACCu'Gu'ACu'ACCu' GCAGAACGGCCGCGACAu'Gu'ACGu'GGACCAGGAGCu' GGACAu'CAACCGCCu'GAGCGACu'ACGACGu'GGACCA CAu'CGu'GCCCCAGAGCu'u'CCu'GAAGGACGACAGCAu' CGACAACAAGGu'GCu'GACCCGCAGCGACAAGAACCG CGGCAAGAGCGACAACGu'GCCCAGCGAGGAGGu'GGu' GAAGAAGAu'GAAGAACu'ACu'GGCGCCAGCu'GCu'GA ACGCCAAGCu'GAu'CACCCAGCGCAAGu'u'CGACAACC u'GACCAAGGCCGAGCGCGGCGGCCu'GAGCGAGCu'GG ACAAGGCCGGCu'u'CAu'CAAGCGCCAGCu'GGu'GGAGA CACGCCAGAu'CACCAAGCACGu'GGCCCAGAu'CCu'GG ACAGCCGCAu'GAACACCAAGu'ACGACGAGAACGACA AGCu'GAu'CCGCGAGGu'GAAGGu'GAu'CACCCu'CAAG AGCAAGCu'GGu'GAGCGACu'u'CCGCAAGGACu'u'CCA Gu'u'Cu'ACAAGGu'GCGCGAGAu'CAACAACu'ACCACC ACGCCCACGACGCCu'ACCu'GAACGCCGu'GGu'GGGCA CCGCCCu'GAu'CAAGAAGu'ACCCCAAGCu'GGAGAGCG AGu'u'CGu'Gu'ACGGCGACu'ACAAGGu'Gu'ACGACGu'G CGCAAGAu'GAu'CGCCAAGAGCGAGCAGGAGAu'CGGC	

		AAGGCCACCGCCAAGu'ACu'u'Cu'u'Cu'ACAGCAACAu' CAu'GAACu'u'Cu'u'CAAGACCGAGAu'CACCCu'GGCCA ACGGCGAGAu'CCGCAAGCGCCCCCu'GAu'CGAGACAA ACGGCGAGACAGGCGAGAu'CGu'Gu'GGGACAAGGGCC GCGACu'u'CGCCACCGu'GCGCAAGGu'GCu'GAGCAu'GC CCCAGGu'GAACAu'CGu'GAAGAAGACCGAGGu'GCAGA CCGGCGGCu'u'CAGCAAGGAGAGCAu'CCu'GCCCAAGC GCAACAGCGACAAGCu'GAu'CGCCCGCAAGAAGGACu' GGGACCCCAAGAAGu'ACGGCGGCu'u'CGACAGCCCCA CCGu'GGCCu'ACAGCGu'GCu'GGu'GGu'GGCCAAGGu'G GAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCu'CAAGAGCGu'GAAG GAGCu'GCu'GGGCAu'CACCAu'CAu'GGAGCGCAGCAGC u'u'CGAGAAGAACCCCAu'CGACu'u'CCu'GGAGGCCAA GGGCu'ACAAGGAGGu'GAAGAAGGACCu'GAu'CAu'CA AGCu'GCCCAAGu'ACAGCCu'Gu'u'CGAGCu'GGAGAAC GGCCGCAAGCGCAu'GCu'GGCCAGCGCCGGCGAGCu'G CAGAAGGGCAACGAGCu'GGCCCu'GCCCAGCAAGu'AC Gu'GAACu'u'CCu'Gu'ACCu'GGCCAGCCACu'ACGAGAA GCu'GAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCu'Gu'u'CGu'GGAGCAGCACAAGCACu'ACCu'GGACG AGAu'CAu'CGAGCAGAu'CAGCGAGu'u'CAGCAAGCGC Gu'GAu'CCu'GGCCGACGCCAACCu'GGACAAGGu'GCu' GAGCGCCu'ACAACAAGCACCGCGACAAGCCCAu'CCG CGAGCAGGCCGAGAACAu'CAu'CCACCu'Gu'u'CACCCu' GACCAACCu'GGGCGCCCCCGCCGCCu'u'CAAGu'ACu'u' CGACACCACCAu'CGACCGCAAGCGCu'ACACCAGCACC AAGGAGGu'GCu'GGACGCCACCCu'GAu'CCACCAGAGC Au'CACCGGCCu'Gu'ACGAGACACGCAu'CGACCu'GAGC CAGCu'GGGCGGCGACAGCGGCGGCAAGCGCCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGu' AAu'AAu'AAGCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'G CGGGGCu'u'GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'C CCu'u'GCACCu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAG CCu'GAGu'AGGAAGu'Cu'AGA	
5′ UTR	mRNA	AGGAAAu'AAGAGAGAAAAGAAGAGu'AAGAAGAAAu' Au'AAGAGCCACC	2138
CDS	mRNA	Au'GGCCCCCAAGAAGAAGCGCAAGGu'GGGCAu'CCAC GGCGu'GCCCGCCGCCGACAAGAAGu'ACAGCAu'CGGC Cu'GGACAu'CGGCACCAACAGCGu'GGGCu'GGGCCGu'G Au'CACCGACGAGu'ACAAGGu'GCCCAGCAAGAAGu'u'C AAGGu'GCu'GGGCAACACCGACCGCCACAGCAu'CAAG AAGAACCu'GAu'CGGCGCCCu'GCu'Gu'u'CGACAGCGGC GAGACAGCCGAGGCCACCCGCCu'GAAGCGCACCGCCC GCCGCCGCu'ACACCCGCCGCAAGAACCGCAu'Cu'GCu' ACCu'GCAGGAGAu'Cu'u'CAGCAACGAGAu'GGCCAAG Gu'GGACGACAGCu'u'Cu'u'CCACCGCCu'GGAGGAGAG Cu'u'CCu'GGu'GGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGCCA CCCCAu'Cu'u'CGGCAACAu'CGu'GGACGAGGu'GGCCu' ACCACGAGAAGu'ACCCCACCAu'Cu'ACCACCu'GCGCA AGAAGCu'GGu'GGACAGCACCGACAAGGCCGACCu'GC GCCu'GAu'Cu'ACCu'GGCCCu'GGCCCACAu'GAu'CAAGu 'u'CCGCGGCCACu'u'CCu'GAu'CGAGGGCGACCu'GAAC CCCGACAACAGCGACGu'GGACAAGCu'Gu'u'CAu'CCAG Cu'GGu'GCAGACCu'ACAACCAGCu'Gu'u'CGAGGAGAA CCCCAu'CAACGCCAGCGGCGu'GGACGCCAAGGCCAu'	2190

[1067]

[1068]

		CCu'GAGCGCCCGCCu'GAGCAAGAGCCGCCGCCu'GGA GAACCu'GAu'CGCCCAGCu'GCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCu'Gu'u'CGGCAACCu'GAu'CGCCCu'GAGCCu'GG GCCu'GACCCCCAACu'u'CAAGAGCAACu'u'CGACCu'GG CCGAGGACGCCAAGCu'GCAGCu'GAGCAAGGACACCu' ACGACGACGACCu'GGACAACCu'GCu'GGCCCAGAu'CG GCGACCAGu'ACGCCGACCu'Gu'u'CCu'GGCCGCCAAGA ACCu'GAGCGACGCCAu'CCu'GCu'GAGCGACAu'CCu'GC GCGu'GAACACCGAGAu'CACCAAGGCCCCCCu'GAGCG CCAGCAu'GAu'CAAGCGCu'ACGACGAGCACCACCAGG ACCu'GACCCu'GCu'GAAGGCCCu'GGu'GCGCCAGCAGC u'GCCCGAGAAGu'ACAAGGAGAu'Cu'u'Cu'u'CGACCAG AGCAAGAACGGCu'ACGCCGGCu'ACAu'CGACGGCGGC GCCAGCCAGGAGGAGu'u'Cu'ACAAGu'u'CAu'CAAGCC CAu'CCu'GGAGAAGAu'GGACGGCACCGAGGAGCu'GCu 'GGu'GAAGCu'GAACCGCGAGGACCu'GCu'GCGCAAGC AGCGCACCu'u'CGACAACGGCAGCAu'CCCCCACCAGAu 'CCACCu'GGGCGAGCu'GCACGCCAu'CCu'GCGCCGCCA GGAGGACu'u'Cu'ACCCCu'u'CCu'GAAGGACAACCGCGA GAAGAu'CGAGAAGAu'CCu'GACCu'u'CCGCAu'CCCCu' ACu'ACGu'GGGCCCCCu'GGCCCGCGGCAACAGCCGCu' u'CGCCu'GGAu'GACCCGCAAGAGCGAGGAGACAAu'CA CCCCCu'GGAACu'u'CGAGGAGGu'GGu'GGACAAGGGC GCCAGCGCCCAGAGCu'u'CAu'CGAGCGCAu'GACCAAC u'u'CGACAAGAACCu'GCCCAACGAGAAGGu'GCu'GCCC AAGCACAGCCu'GCu'Gu'ACGAGu'ACu'u'CACCGu'Gu'A CAACGAGCu'GACCAAGGu'GAAGu'ACGu'GACCGAGGG CAu'GCGCAAGCCCGCCu'u'CCu'GAGCGGCGAGCAGAA GAAGGCCAu'CGu'GGACCu'GCu'Gu'u'CAAGACCAACC GCAAGGu'GACCGu'GAAGCAGCu'GAAGGAGGACu'ACu 'u'CAAGAAGAu'CGAGu'GCu'u'CGACAGCGu'GGAGAu'C AGCGGCGu'GGAGGACCGCu'u'CAACGCCAGCCu'GGGC ACCu'ACCACGACCu'GCu'GAAGAu'CAu'CAAGGACAAG GACu'u'CCu'GGACAACGAGGAGAACGAGGACAu'CCu' GGAGGACAu'CGu'GCu'GACCCu'GACCCu'Gu'u'CGAGG ACCGCGAGAu'GAu'CGAGGAGCGCCu'GAAGACCu'ACG CCCACCu'Gu'u'CGACGACAAGGu'GAu'GAAGCAGCu'G AAGCGCCGCCGCu'ACACCGGCu'GGGGCCGCCu'GAGC CGCAAGCu'GAu'CAACGGCAu'CCGCGACAAGCAGAGC GGCAAGACCAu'CCu'GGACu'u'CCu'CAAGAGCGACGGC u'u'CGCCAACCGCAACu'u'CAu'GCAGCu'GAu'CCACGAC GACAGCCu'GACCu'u'CAAGGAGGACAu'CCAGAAGGCC CAGGu'GAGCGGCCAGGGCGACAGCCu'GCACGAGCAC Au'CGCCAACCu'GGCCGGCAGCCCCGCCAu'CAAGAAG GGCAu'CCu'GCAGACCGu'GAAGGu'GGu'GGACGAGCu' GGu'GAAGGu'GAu'GGGCCGCCACAAGCCCGAGAACAu' CGu'GAu'CGAGAu'GGCCCGCGAGAACCAGACCACCCA GAAGGGCCAGAAGAACAGCCGCGAGCGCAu'GAAGCG CAu'CGAGGAGGGCAu'CAAGGAGCu'GGGCAGCCAGAu' CCu'GAAGGAGCACCCCGu'GGAGAACACCCAGCu'GCA GAACGAGAAGCu'Gu'ACCu'Gu'ACu'ACCu'GCAGAACG GCCGCGACAu'Gu'ACGu'GGACCAGGAGCu'GGACAu'CA ACCGCCu'GAGCGACu'ACGACGu'GGACCACAu'CGu'GC CCCAGAGCu'u'CCu'GAAGGACGACAGCAu'CGACAACA AGGu'GCu'GACCCGCAGCGACAAGAACCGCGGCAAGA	

[1069]

		GCGACAACGu'GCCCAGCGAGGAGGu'GGu'GAAGAAGA u'GAAGAACu'ACu'GGCGCCAGCu'GCu'GAACGCCAAGC u'GAu'CACCCAGCGCAAGu'u'CGACAACCu'GACCAAGG CCGAGCGCGGCGGCCu'GAGCGAGCu'GGACAAGGCCG GCu'u'CAu'CAAGCGCCAGCu'GGu'GGAGACACGCCAGA u'CACCAAGCACGu'GGCCCAGAu'CCu'GGACAGCCGCA u'GAACACCAAGu'ACGACGAGAACGACAAGCu'GAu'CC GCGAGGu'GAAGGu'GAu'CACCCu'CAAGAGCAAGCu'G Gu'GAGCGACu'u'CCGCAAGGACu'u'CCAGu'u'Cu'ACAA GGu'GCGCGAGAu'CAACAACu'ACCACCACGCCCACGA CGCCu'ACCu'GAACGCCGu'GGu'GGGCACCGCCCu'GAu' CAAGAAGu'ACCCCAAGCu'GGAGAGCGAGu'u'CGu'Gu' ACGGCGACu'ACAAGGu'Gu'ACGACGu'GCGCAAGAu'G Au'CGCCAAGAGCGAGCAGGAGAu'CGGCAAGGCCACC GCCAAGu'ACu'u'Cu'u'Cu'ACAGCAACAu'CAu'GAACu'u' Cu'u'CAAGACCGAGAu'CACCCu'GGCCAACGGCGAGAu' CCGCAAGCGCCCCCu'GAu'CGAGACAAACGGCGAGAC AGGCGAGAu'CGu'Gu'GGGACAAGGGCCGCGACu'u'CG CCACCGu'GCGCAAGGu'GCu'GAGCAu'GCCCCAGGu'GA ACAu'CGu'GAAGAAGACCGAGGu'GCAGACCGGCGGCu' u'CAGCAAGGAGAGCAu'CCu'GCCCAAGCGCAACAGCG ACAAGCu'GAu'CGCCCGCAAGAAGGACu'GGGACCCCA AGAAGu'ACGGCGGCu'u'CGACAGCCCCACCGu'GGCCu' ACAGCGu'GCu'GGu'GGu'GGCCAAGGu'GGAGAAGGGC AAGAGCAAGAAGCu'CAAGAGCGu'GAAGGAGCu'GCu' GGGCAu'CACCAu'CAu'GGAGCGCAGCAGCu'u'CGAGAA GAACCCCAu'CGACu'u'CCu'GGAGGCCAAGGGCu'ACAA GGAGGu'GAAGAAGGACCu'GAu'CAu'CAAGCu'GCCCA AGu'ACAGCCu'Gu'u'CGAGCu'GGAGAACGGCCGCAAGC GCAu'GCu'GGCCAGCGCCGGCGAGCu'GCAGAAGGGCA ACGAGCu'GGCCCu'GCCCAGCAAGu'ACGu'GAACu'u'CC u'Gu'ACCu'GGCCAGCCACu'ACGAGAAGCu'GAAGGGCA GCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCu'Gu'u'CGu'GG AGCAGCACAAGCACu'ACCu'GGACGAGAu'CAu'CGAGC AGAu'CAGCGAGu'u'CAGCAAGCGCGu'GAu'CCu'GGCC GACGCCAACCu'GGACAAGGu'GCu'GAGCGCCu'ACAAC AAGCACCGCGACAAGCCCAu'CCGCGAGCAGGCCGAG AACAu'CAu'CCACCu'Gu'u'CACCCu'GACCAACCu'GGGC GCCCCCGCCGCCu'u'CAAGu'ACu'u'CGACACCACCAu'C GACCGCAAGCGCu'ACACCAGCACCAAGGAGGu'GCu'G GACGCCACCCu'GAu'CCACCAGAGCAu'CACCGGCCu'G u'ACGAGACACGCAu'CGACCu'GAGCCAGCu'GGGCGGC GACAGCGGCGGCAAGCGCCCCGCCGCCACCAAGAAGG CCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGu'AAu'AAu'AA	
	단백질	MAPKKKRKVGIHGVPAADKKYSIGLDIGTNSVGWAVITD EYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATR LKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEE SFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLV DSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVD KLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLE NLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAK LQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQ LPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEK MDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAI	2188

		LRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFA WMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNL PNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLS GEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEIS GVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVL TLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGW GRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFAN**R**NFMQLIHD DSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQ TVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNS RERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQ NGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQ RKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQI LDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFY KVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEIT LANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMP QVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPK KYGGF**D**SPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITI MERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENG RKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKG SPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLD KVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFD TTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDS GGKRPAATKKAGQAKKKK	
3′ UTR	mRNA	GCGGCCGCu'u'AAu'u'AAGCu'GCCu'u'Cu'GCGGGGCu'u' GCCu'u'Cu'GGCCAu'GCCCu'u'Cu'u'Cu'Cu'CCCu'u'GCAC Cu'Gu'ACCu'Cu'u'GGu'Cu'u'u'GAAu'AAAGCCu'GAGu'A GGAAGu'Cu'AGA	2147
nCas9 구성요소의 아미노산 위치 691 및 1135 에서의 돌연변이 및 해당 뉴클레오티드 서열은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있다. u': N^1-메틸슈도우리딘 5' UTR 의 첫 번째 뉴클레오티드에는 2'-O-메틸 변형이 있다.			

[1070]

[1071] [표 24]

가이드 RNA (SgRNA/gRNA) 서열

유전자 표적	gRNA ID	프로토스페이서 (5'-3')	서열 번호	서열 (5'-3')	서열 번호	에디터
hcPCSK9	GA012	CGCCTGCCAGCGCCTGGCGA	252	csgscsCUGCCAGCGCCUGGCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	452	CBE
hcPCSK9	GA014	CGTGCGCAGGAGGACGAGGA	163	csgsusGCGCAGGAGGACGAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	341	CBE
hPCSK9	GA018	GGTGCTAGCCTTGCGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu	1618	SpCas9
hPCS	GA01	GGTGCT	66	gsgsuGCUAGCCUUGCGUUCCGgU	1619	SpCas

[1072]

K9	9	AGCCTTG CGTTCCG		UUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu		9
hPCS K9	GA02 0	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsuGCUAGCCUUGCGUUCCGgU UUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcuususu	1620	SpCas 9
hPCS K9	GA02 1	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsuGCUAGCCUUGCGUUCCGgU UUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcuuusu	1621	SpCas 9
hPCS K9	GA02 2	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGg UUUuAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas 9
hPCS K9	GA02 3	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas 9
hPCS K9	GA02 4	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGg UUUuAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas 9
hPCS K9	GA02 5	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGg UUUuAGagcuagaaauagcaaGUuaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas 9
hPCS K9	GA02 6	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUuaAaA uAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas 9
hPCS K9	GA02 7	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGg UUUuAGagcuagaaauagcaaGUuaAaA uAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas 9
hPCS K9	GA02 8	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCUAGCCUUGCGUUCCGg UUUuAGagcuagaaauagcaaGUusaAaA uAaggcuaGUccGUusAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu	256	SpCas 9
hPCS K9	GA02 9	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCuAGCCUuGCGUUCcGgU UUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	253	SpCas 9
hPCS K9	GA03 9	GGTGCT AGCCTTG CGTTCCG	66	gsgsusGCuAGCCUuGCGUUCcGgU UUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaA uAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu	256	SpCas 9
hANG PTL3	GA05 8	GCCAAT GGCCTCC TTCAGTT	109	iscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUGU UUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacu ugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1622	SpCas 9
hANG PTL3	GA05 9	CCAATG GCCTCCT TCAGTT	1594	cscsAAUGGCCUCCUUCAGUUGU UUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacu	1623	SpCas 9

[1073]

				ugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu		
hANGPTL3	GA060	CAATGGCCTCCTTCAGTT	1595	csAAUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1624	SpCas9
hANGPTL3	GA061	CAATGGCCTCCTTCAGTT	1595	csasAUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1625	SpCas9
hANGPTL3	GA062	AATGGCCTCCTTCAGTT	1596	AAUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1626	SpCas9
hANGPTL3	GA063	AATGGCCTCCTTCAGTT	1596	asasUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1627	SpCas9
hANGPTL3	GA064	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	gscscsAAUGGCCUCCUUCAIUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1628	SpCas9
hANGPTL3	GA065	TCCAATGGCCTCCTTCAGTT	1597	iscscsAAUGGCCUCCUUCAIUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1629	SpCas9
hANGPTL3	GA068	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	gscscsAAUIICCUCCUUCAIUUGUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1630	SpCas9
hANGPTL3	GA069	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	ascscsAAUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1631	SpCas9
hANGPTL3	GA070	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	50	iscscsAAUiGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1632	SpCas9
hANGPTL3	GA071	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	gscscsAAUiGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	1633	SpCas9
mANGPTL3	GA154	GCGAATGGCCTCCTGCAGCT	1598	gscsgsAAUGGCCUCCUGCAGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1634	SpCas9
mANGPTL3	GA155	AGCCCTTCAACACAAGGTCA	1599	asgscsCCUUCAACACAAGGUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1635	SpCas9
hcANGPTL	GA275	TAAGACCATGTCC	1600	usasasGACCAUGUCCCAACUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAG	2191	SpCas9

[1074]

3		CAACTGA		UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu		
hcANGPTL3	GA280	CAATGTCCCCAATGCAATCC	1601	csasasUGUCCCCAAUGCAAUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1637	SpCas9
hcANGPTL3	GA281	TTGTTTTCCGGGATTGCATT	1602	ususgsUUUUCCGGGAUUGCAUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1638	SpCas9
hcANGPTL3	GA282	TTTGTTTTCCGGGATTGCAT	1603	usususGUUUUCCGGGAUUGCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1639	SpCas9
hcANGPTL3	GA283	AATCCCGGAAAACAAAGATT	1604	asasusCCCGGAAAACAAAGAUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1640	SpCas9
hcANGPTL3	GA285	TGTTTTCCGGGATTGCATTG	1605	usgsusUUUCCGGGAUUGCAUUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1641	SpCas9
mPCSK9	GA292	cccatacCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	421	ABE
hcPCSK9	GA307	GCTTACCTGTCTGTGGAAGC	67	gscsusUACCUGUCUGUGGAAGCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	259	ABE
hcPCSK9	GA308	TGCTTACCTGTCTGTGGAAG	68	usgscsUUACCUGUCUGUGGAAGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	260	ABE
mPCSK9	GA348	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	421	ABE
mPCSK9	GA354	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu	1642	ABE
mPCSK9	GA355	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu	1643	ABE

[1075]

mPCSK9	GA356	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusuuuuu	1644	ABE
mPCSK9	GA357	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusuuuuu	1645	ABE
mPCSK9	GA358	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusuuuuu	1646	ABE
mPCSK9	GA359	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusuuuuu	1647	ABE
mPCSK9	GA360	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusuuuUu	1645	ABE
mPCSK9	GA361	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusuuuUu	1646	ABE
mPCSK9	GA362	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusuuuUu	1647	ABE
mPCSK9	GA363	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	421	ABE
mPCSK9	GA364	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	421	ABE
mPCSK9	GA365	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAuaaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu	421	ABE
hPCSK9	GA374	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAacAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	10	ABE
hPCSK9	GA378	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGdCACCUdUGGdCGdCAGdCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	1648	ABE
hPCSK9	GA379	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCdACCUUdGGCdGCdAGCdGGGUUUUAGAgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	1649	ABE
hPCS	GA39	CCCGCA	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgU	9	ABE

[1076]

K9	0	CCTTGGCGCAGCGG		UUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAuaaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu		
hANGPTL3	GA392	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	asgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	1650	ABE
hcPCSK9	GA439	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu	11	ABE
hcPCSK9	GA440	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu	11	ABE
hANGPTL3	GA462	AGATACCTGAATAACCCTC	248	asgsasUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	442	ABE
hANGPTL3	GA463	GATACCTGAATAACCCTC	249	gsasUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	443	ABE
hANGPTL3	GA464	ATACCTGAATAACCCTC	250	asusACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	444	ABE
hANGPTL3	GA465	AGATACCTGAATAACCCTC	248	asgsAUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1650	ABE
hANGPTL3	GA466	GATACCTGAATAACCCTC	249	gsasUsACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	1651	ABE
hANGPTL3	GA467	ATACCTGAATAACCCTC	250	asUsACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	444	ABE
cANGPTL3	GA517	GATACCTGAATAACTCTC	1606	gsasUsACCUGAAUAACUCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	1652	ABE
cANGPTL3	GA518	ATACCTGAATAACTCTC	1607	asusAsCCUGAAUAACUCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu	1653	ABE
hANG	GA53	AAGATA	15	asasgsAUXCCUGAAUAACCCUCgU	1654	ABE

[1077]

PTL3	9	CCTGAAT AACCCTC		UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu		
hANG PTL3	GA54 0	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsAUXCCUGXAUAACCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1655	ABE
hANG PTL3	GA54 1	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsAUXCCUGAAUAXCCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1656	ABE
hANG PTL3	GA54 2	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsAUXCCUGXAUXACCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1657	ABE
hANG PTL3	GA54 3	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsXUXCCUGAAUAACCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1658	ABE
hANG PTL3	GA54 4	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsXUXCCUGAAUAXCCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1659	ABE
hANG PTL3	GA54 5	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsXUACCUGAAUXACCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1660	ABE
hANG PTL3	GA54 6	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsAUACCUGXAUAACCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1661	ABE
hANG PTL3	GA54 7	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsAUACCUGAAUAACUCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa guggcaccgagucggugcusususuUUu	445	ABE
hANG PTL3	GA54 8	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	asasgsAUACCUGXAUAXCCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1662	ABE
hcAN GPTL 3	GA54 9	CCGCAC CTTGGCG CAGCGG	247	asasgsAUXCCUGAAUAXCCCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu	1656	ABE
mcPC SK9	GA00 394	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1663	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 395	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1663	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 396	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug	1664	SpCas 9

[1078]

				aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu-3'		
mcPCSK9	GA00397	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1663	SpCas9
mcPCSK9	GA00398	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1663	SpCas9
mPCSK9	GA00399	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1665	ABE
mPCSK9	GA00400	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1665	ABE
mPCSK9	GA00401	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1665	ABE
mANGPTL3	GA00402	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1666	ABE
mANGPTL3	GA00403	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1666	ABE
mANGPTL3	GA00404	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1666	ABE
mcPCSK9	GA00405	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1667	SpCas9
mcPCSK9	GA00406	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1667	SpCas9
mcPCSK9	GA00407	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1667	SpCas9
mcPCSK9	GA00408	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1667	SpCas9
mcPC	GA00	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1668	SpCas

[1079]

SK9	409	CATGGG ATGCTCT		gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu-3'		9
mcPC SK9	GA00 410	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1667	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 411	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1667	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 412	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1667	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 413	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1667	SpCas 9
mPCS K9	GA00 414	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1669	ABE
mPCS K9	GA00 415	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1669	ABE
mPCS K9	GA00 416	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1669	ABE
mAN GPTL 3	GA00 417	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1670	ABE
mAN GPTL 3	GA00 418	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuug aaaaaguGcaccgagucggugcuususu-3'	1670	ABE
mAN GPTL 3	GA00 419	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaguGcaccgagucggugcuususu-3'	1670	ABE
mcPC SK9	GA00 420	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaguGcaccgagucggugcuususu-3'	1671	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 421	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu	1671	SpCas 9

[1080]

				GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'		
mcPCSK9	GA00422	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1671	SpCas9
mcPCSK9	GA00423	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1671	SpCas9
mcPCSK9	GA00424	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1671	SpCas9
mcPCSK9	GA00425	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuu-3'	1672	SpCas9
mcPCSK9	GA00426	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1671	SpCas9
mcPCSK9	GA00427	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1671	SpCas9
mcPCSK9	GA00428	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1671	SpCas9
mPCSK9	GA00429	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1673	ABE
mPCSK9	GA00430	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaaguGcaccgagucggugcuususu-3'	1673	ABE
mPCSK9	GA00431	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1673	ABE
mPCSK9	GA00432	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1674	ABE
mANGPTL	GA00433	GAGATACCTGAGT	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA	1674	ABE

[1081]

3		AACTTTC		aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'		
mAN GPTL 3	GA00 434	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1674	ABE
mAN GPTL 3	GA00 435	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1675	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 436	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1675	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 437	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1675	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 438	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1675	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 443	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1675	SpCas 9
mPCS K9	GA00 444	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1676	ABE
mPCS K9	GA00 445	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1676	ABE
mPCS K9	GA00 446	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1676	ABE
mAN GPTL 3	GA00 447	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu uGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1677	ABE
mAN GPTL 3	GA00 448	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu gaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1677	ABE
mAN GPTL 3	GA00 449	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1677	ABE

[1082]

mcPCSK9	GA00450	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00451	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00452	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00453	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00454	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00455	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00456	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00457	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00458	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1678	SpCas9
mcPCSK9	GA00459	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3	1679	SpCas9
mcPCSK9	GA00460	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1680	SpCas9
mPCSK9	GA00461	CCCATACCTTGGA	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1681	ABE

[1083]

		GCAACGG		AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'		
mPCSK9	GA00478	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1682	ABE
mANGPTL3	GA00479	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1683	ABE
mANGPTL3	GA00480	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1683	ABE
mANGPTL3	GA00481	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1683	ABE
mcPCSK9	GA00482	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00483	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00484	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00485	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00486	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00487	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00488	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00489	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1684	SpCas9
mcPCSK9	GA00490	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1684	SpCas9

[1084]

mcPCSK9	GA00491	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1685	ABE
mcPCSK9	GA00492	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1685	ABE
mcPCSK9	GA00493	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1685	ABE
mcPCSK9	GA00494	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1686	ABE
mcPCSK9	GA00495	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1686	ABE
mcPCSK9	GA00496	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1686	ABE
mcPCSK9	GA00497	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1687	SpCas9
mcPCSK9	GA00498	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1687	SpCas9
mcPCSK9	GA00499	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1687	SpCas9
mcPCSK9	GA00500	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu-3'	1688	SpCas9
mcPCSK9	GA00501	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1687	SpCas9
mcPCSK9	GA00502	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1687	SpCas9
mcPCSK9	GA00503	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1687	SpCas9
mcPCSK9	GA00504	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa	1687	SpCas9

[1085]

		ATGCTCT		AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'		
mcPCSK9	GA00505	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1687	SpCas9
mPCSK9	GA00506	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1689	ABE
mPCSK9	GA00507	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1689	ABE
mPCSK9	GA00508	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1689	ABE
mANGPTL3	GA00509	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1690	ABE
mANGPTL3	GA00510	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1690	ABE
mANGPTL3	GA00511	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1690	ABE
mcPCSK9	GA00512	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1691	SpCas9
mcPCSK9	GA00513	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1691	SpCas9
mcPCSK9	GA00514	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1691	SpCas9
mcPCSK9	GA00515	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1691	SpCas9
mcPCSK9	GA00516	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1691	SpCas9
mcPCSK9	GA00550	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1692	SpCas9

[1086]

mPCSK9	GA00551	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1693	ABE
mPCSK9	GA00552	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1693	ABE
mPCSK9	GA00553	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1693	ABE
mANGPTL3	GA00554	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1694	ABE
mANGPTL3	GA00555	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1694	ABE
mANGPTL3	GA00556	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1694	ABE
mcPCSK9	GA00557	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mcPCSK9	GA00558	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mcPCSK9	GA00559	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mcPCSK9	GA00560	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mcPCSK9	GA00561	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mcPCSK9	GA00562	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mcPCSK9	GA00563	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mcPCSK9	GA00564	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1695	SpCas9

[1087]

		ATGCTCT		AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'		
mcPCSK9	GA00565	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1695	SpCas9
mPCSK9	GA00566	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1696	ABE
mPCSK9	GA00567	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1696	ABE
mPCSK9	GA00568	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1696	ABE
mANGPTL3	GA00569	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1697	ABE
mANGPTL3	GA00570	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1697	ABE
mANGPTL3	GA00571	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1697	ABE
mcPCSK9	GA00572	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mcPCSK9	GA00573	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mcPCSK9	GA00574	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mcPCSK9	GA00575	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mcPCSK9	GA00576	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-	1698	SpCas9

[1088]

				3'		
mcPCSK9	GA00577	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mcPCSK9	GA00578	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mcPCSK9	GA00579	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mcPCSK9	GA00580	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu-3'	1698	SpCas9
mPCSK9	GA00581	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1643	ABE
mPCSK9	GA00582	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1643	ABE
mPCSK9	GA00583	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1643	ABE
mANGPTL3	GA00584	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1699	ABE
mANGPTL3	GA00585	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1699	ABE
mANGPTL3	GA00586	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1699	ABE
mcPCSK9	GA00587	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1700	SpCas9
mcPC	GA00	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1700	SpCas

[1089]

SK9	588	CATGGG ATGCTCT		gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'		9
mcPC SK9	GA00 589	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUU U-3'	1700	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 590	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1700	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 591	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUU U-3'	1700	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 592	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUU U-3'	1700	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 593	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1700	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 594	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUU U-3'	1700	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 595	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUU U-3'	1700	SpCas 9
mPCS K9	GA00 596	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1701	ABE
mPCS K9	GA00 597	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1701	ABE
mPCS K9	GA00 598	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1701	ABE
mAN	GA00	GAGATA	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC	1702	ABE

[1090]

GPTL 3	599	CCTGAGT AACTTTC		gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'		
mAN GPTL 3	GA00 600	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususUUU -3'	1702	ABE
mAN GPTL 3	GA00 601	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcusususUU U-3'	1702	ABE
mcPC SK9	GA00 602	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcusususUU U-3'	1703	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 603	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1703	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 604	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1703	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 605	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1703	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 606	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususU UU-3'	1703	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 607	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1703	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 608	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1703	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 609	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususU UU-3'	1703	SpCas 9

[1091]

mcPCSK9	GA00610	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1703	SpCas9
mPCSK9	GA00611	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1704	ABE
mPCSK9	GA00612	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1704	ABE
mPCSK9	GA00613	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1704	ABE
mANGPTL3	GA00614	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1705	ABE
mANGPTL3	GA00615	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1705	ABE
mANGPTL3	GA00616	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1705	ABE
mcPCSK9	GA00617	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mcPCSK9	GA00618	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mcPCSK9	GA00619	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mcPCSK9	GA00620	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU	1706	SpCas9

[1092]

				UU-3'		
mcPCSK9	GA00621	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mcPCSK9	GA00622	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mcPCSK9	GA00623	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mcPCSK9	GA00624	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mcPCSK9	GA00625	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1706	SpCas9
mPCSK9	GA00626	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1707	ABE
mPCSK9	GA00627	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1707	ABE
mPCSK9	GA00628	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1707	ABE
mANGPTL3	GA00629	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1708	ABE
mANGPTL3	GA00630	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1708	ABE
mANGPTL3	GA00631	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa	1708	ABE

[1093]

				aaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'		
mcPC SK9	GA00 632	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 633	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 634	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 635	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 636	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 637	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 638	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 639	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 640	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1709	SpCas 9
mPCS K9	GA00 641	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1710	ABE
mPCS K9	GA00 642	CCCATAC CTTGGA	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa	1710	ABE

[1094]

		GCAACGG		AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucgggugcusususuUUU-3'		
mPCSK9	GA00643	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucgggugcusususuUUU-3'	1710	ABE
mANGPTL3	GA00644	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1711	ABE
mANGPTL3	GA00645	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucgggugcusususuUUU-3'	1711	ABE
mANGPTL3	GA00646	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucgggugcusususuUUU-3'	1711	ABE
mcPCSK9	GA00647	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucgggugcusususuUUU-3'	1712	SpCas9
mcPCSK9	GA00648	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1712	SpCas9
mcPCSK9	GA00649	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1712	SpCas9
mcPCSK9	GA00650	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1712	SpCas9
mcPCSK9	GA00651	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1712	SpCas9
mcPCSK9	GA00652	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1712	SpCas9
mcPC	GA00	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1712	SpCas

[1095]

SK9	653	CATGGG ATGCTCT		gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu UUU-3'		9
mcPC SK9	GA00 654	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu UUU-3'	1712	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 655	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuU UU-3'	1712	SpCas 9
mPCS K9	GA00 656	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuU UU-3'	1713	ABE
mPCS K9	GA00 657	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcususuUUU -3'	1713	ABE
mPCS K9	GA00 658	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaugGcaccgagucggugcususuUU U-3'	1713	ABE
mAN GPTL 3	GA00 659	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuu UUU-3'	1714	ABE
mAN GPTL 3	GA00 660	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuug aaaaaugGcaccgagucggugcususuUU U-3'	1714	ABE
mAN GPTL 3	GA00 661	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaugGcaccgagucggugcususuUU U-3'	1714	ABE
mcPC SK9	GA00 662	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaugGcaccgagucggugcususuUU U-3'	1715	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 663	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuu UUU-3'	1715	SpCas 9

[1096]

mcPCSK9	GA00664	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1715	SpCas9
mcPCSK9	GA00665	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1715	SpCas9
mcPCSK9	GA00666	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1715	SpCas9
mcPCSK9	GA00667	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1715	SpCas9
mcPCSK9	GA00668	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1715	SpCas9
mcPCSK9	GA00669	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1715	SpCas9
mcPCSK9	GA00670	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1715	SpCas9
mPCSK9	GA00671	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1716	ABE
mPCSK9	GA00672	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1716	ABE
mPCSK9	GA00673	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1716	ABE
mANGPTL3	GA00674	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	1717	ABE

[1097]

				UUU-3'		
mANGPTL3	GA00675	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1717	ABE
mANGPTL3	GA00676	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1717	ABE
mcPCSK9	GA00677	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00678	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00679	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00680	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00681	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00682	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00683	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00684	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1718	SpCas9
mcPCSK9	GA00685	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG	1718	SpCas9

[1098]

				aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'		
mPCSK9	GA00686	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1719	ABE
mPCSK9	GA00687	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1719	ABE
mPCSK9	GA00688	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1719	ABE
mANGPTL3	GA00689	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1720	ABE
mANGPTL3	GA00690	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1720	ABE
mANGPTL3	GA00691	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1720	ABE
mcPCSK9	GA00692	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuUUU-3'	1721	SpCas9
mcPCSK9	GA00693	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1721	SpCas9
mcPCSK9	GA00694	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1721	SpCas9
mcPCSK9	GA00695	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1721	SpCas9
mcPCSK9	GA00696	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa	1721	SpCas9

[1099]

		ATGCTCT		AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu UUU-3'		
mcPC SK9	GA00 697	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu UUU-3'	1721	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 698	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususus uUUU-3'	1721	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 699	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu UUU-3'	1721	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 700	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu UUU-3'	1721	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 701	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 702	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1722	SpCas 9
mPCS K9	GA00 703	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1723	ABE
mPCS K9	GA00 704	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1723	ABE
mPCS K9	GA00 705	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususuUUU -3'	1723	ABE
mAN GPTL 3	GA00 706	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1724	ABE
mAN GPTL 3	GA00 707	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa	1724	ABE

[1100]

				agugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'		
mAN GPTL 3	GA00 708	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususuUUU -3'	1724	ABE
mcPC SK9	GA00 709	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususuUUU -3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 710	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUU U-3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 711	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaa aguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 712	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaa aaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU -3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 713	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaa aaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU -3'	1725	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 714	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaa aguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 715	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 716	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUU U-3'	1722	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 717	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUU U-3'	1722	SpCas 9
mPCS K9	GA00 718	CCCATAC CTTGGA GCAACG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG	1726	ABE

[1101]

		G		aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'		
mPCSK9	GA00719	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1726	ABE
mPCSK9	GA00720	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1726	ABE
mANGPTL3	GA00721	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1727	ABE
mANGPTL3	GA00722	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1727	ABE
mANGPTL3	GA00723	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1727	ABE
mcPCSK9	GA00724	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mcPCSK9	GA00725	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mcPCSK9	GA00726	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mcPCSK9	GA00727	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mcPCSK9	GA00728	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mcPCSK9	GA00729	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU	1728	SpCas9

[1102]

				-3'		
mcPCSK9	GA00730	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mcPCSK9	GA00731	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mcPCSK9	GA00732	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1728	SpCas9
mPCSK9	GA00733	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1729	ABE
mPCSK9	GA00734	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1729	ABE
mPCSK9	GA00735	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1729	ABE
mANGPTL3	GA00736	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1730	ABE
mANGPTL3	GA00737	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1730	ABE
mANGPTL3	GA00738	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1730	ABE
mcPCSK9	GA00739	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mcPCSK9	GA00740	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa	1731	SpCas9

[1103]

				aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'		
mcPCSK9	GA00741	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mcPCSK9	GA00742	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mcPCSK9	GA00743	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mcPCSK9	GA00744	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mcPCSK9	GA00745	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mcPCSK9	GA00746	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mcPCSK9	GA00747	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1731	SpCas9
mPCSK9	GA00748	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1732	ABE
mPCSK9	GA00749	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1732	ABE
mPCSK9	GA00750	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1732	ABE
mANGPTL	GA00751	GAGATACCTGAGT	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1733	ABE

[1104]

3		AACTTTC		AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'		
mANGPTL3	GA00752	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1733	ABE
mANGPTL3	GA00753	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1733	ABE
mcPCSK9	GA00754	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA00755	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA00756	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA00757	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA00758	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA00759	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA00760	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA00761	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPC	GA00	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg	1734	SpCas

[1105]

SK9	762	CATGGG ATGCTCT		UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUU U-3'		9
mPCS K9	GA00 763	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1735	ABE
mPCS K9	GA00 764	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususuUUU -3'	1735	ABE
mPCS K9	GA00 765	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1735	ABE
mAN GPTL 3	GA00 766	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1736	ABE
mAN GPTL 3	GA00 767	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususuUUU -3'	1736	ABE
mAN GPTL 3	GA00 768	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1736	ABE
mcPC SK9	GA00 769	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1737	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 770	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1737	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 771	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1737	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 772	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1737	SpCas 9

[1106]

mcPCSK9	GA00773	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1737	SpCas9
mcPCSK9	GA00774	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1737	SpCas9
mcPCSK9	GA00775	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1737	SpCas9
mcPCSK9	GA00776	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1737	SpCas9
mcPCSK9	GA00777	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1737	SpCas9
mPCSK9	GA00778	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1738	ABE
mPCSK9	GA00779	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1738	ABE
mPCSK9	GA00780	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1738	ABE
mANGPTL3	GA00781	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1739	ABE
mANGPTL3	GA00782	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1739	ABE
mANGPTL3	GA00783	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUU	1739	ABE

[1107]

				U-3'		
mcPCSK9	GA00784	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00785	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00786	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00787	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00788	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00789	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00790	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00791	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA00792	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mPCSK9	GA00793	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1741	ABE
mPCSK9	GA00794	CCCATACCTTGGAGCAACG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa	1741	ABE

[1108]

		G		aaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'		
mPCSK9	GA00795	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1741	ABE
mANGPTL3	GA00796	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1742	ABE
mANGPTL3	GA00797	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1742	ABE
mANGPTL3	GA00798	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1742	ABE
mcPCSK9	GA00799	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUU-3'	1743	SpCas9
mcPCSK9	GA00800	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1743	SpCas9
mcPCSK9	GA00801	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1743	SpCas9
mcPCSK9	GA00802	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1743	SpCas9
mcPCSK9	GA00803	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1743	SpCas9
mcPCSK9	GA00804	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1743	SpCas9
mcPCSK9	GA00805	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1743	SpCas9

[1109]

		ATGCTCT		AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'		
mcPC SK9	GA00 806	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuU UU-3'	1743	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 807	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususU UU-3'	1743	SpCas 9
mPCS K9	GA00 808	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu UUU-3'	1744	ABE
mPCS K9	GA00 809	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1744	ABE
mPCS K9	GA00 810	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1744	ABE
mAN GPTL 3	GA00 811	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu UUU-3'	1745	ABE
mAN GPTL 3	GA00 812	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasAUACCUGAGUAACUUUCgU UUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususuUUU -3'	1746	ABE
mAN GPTL 3	GA00 813	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1745	ABE
mcPC SK9	GA00 814	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcusususuUU U-3'	1747	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 815	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu UUU-3'	1747	SpCas 9
mcPC	GA00	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg	1747	SpCas

[1110]

SK9	816	CATGGG ATGCTCT		UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususUUU-3'		9
mcPC SK9	GA00 817	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1747	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 818	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1747	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 819	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1747	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 820	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1747	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 821	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1747	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 822	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1747	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 823	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3	1748	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 824	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas 9
mPCS K9	GA00 825	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1644	ABE
mPCS K9	GA00 826	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1644	ABE
mPCS K9	GA00 827	CCCATAC CTTGGA	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1644	ABE

[1111]

		GCAACGG		AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucgggugcuususuUUU-3'		
mANGPTL3	GA00828	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1750	ABE
mANGPTL3	GA00829	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1750	ABE
mANGPTL3	GA00830	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1750	ABE
mcPCSK9	GA00831	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas9
mcPCSK9	GA00832	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas9
mcPCSK9	GA00833	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas9
mcPCSK9	GA00834	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas9
mcPCSK9	GA00835	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas9
mcPCSK9	GA00836	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas9
mcPCSK9	GA00837	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1749	SpCas9
mcPCSK9	GA00838	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1749	SpCas9

[1112]

		ATGCTCT		AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'		
mcPC SK9	GA00 839	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1749	SpCas 9
mPCS K9	GA00 840	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1647	ABE
mPCS K9	GA00 841	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1647	ABE
mPCS K9	GA00 842	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'	1647	ABE
mAN GPTL 3	GA00 843	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1751	ABE
mAN GPTL 3	GA00 844	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1751	ABE
mAN GPTL 3	GA00 845	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'	1751	ABE
mcPC SK9	GA00 846	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'	1752	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 847	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1752	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 848	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1752	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 849	CAGGTTC CATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa	1752	SpCas 9

[1113]

		ATGCTCT		AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'		
mcPC SK9	GA00 850	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1752	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 851	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1752	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 852	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1752	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 853	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1752	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 854	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1752	SpCas 9
mPCS K9	GA00 855	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1646	ABE
mPCS K9	GA00 856	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1646	ABE
mPCS K9	GA00 857	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1646	ABE
mAN GPTL 3	GA00 858	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1753	ABE
mAN GPTL 3	GA00 859	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1753	ABE
mAN GPTL	GA00 860	GAGATA CCTGAGT	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA	1753	ABE

[1114]

3		AACTTTC		aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'		
mcPC SK9	GA00 861	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'	1754	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 862	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1754	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 863	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1754	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 864	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1706	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 865	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1754	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 866	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1754	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 867	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1754	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 868	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1754	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 869	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1754	SpCas 9
mPCS K9	GA00 870	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1755	ABE
mPCS	GA00	CCCATAC	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg	1755	ABE

[1115]

K9	871	CTTGGAGCAACGG		UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'		
mPCSK9	GA00872	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1755	ABE
mANGPTL3	GA00873	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1756	ABE
mANGPTL3	GA00874	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1756	ABE
mANGPTL3	GA00875	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1756	ABE
mcPCSK9	GA00876	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1757	SpCas9
mcPCSK9	GA00877	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1757	SpCas9
mcPCSK9	GA00878	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1757	SpCas9
mcPCSK9	GA00879	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1757	SpCas9
mcPCSK9	GA00880	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1757	SpCas9
mcPCSK9	GA00881	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAACuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1757	SpCas9
mcPC	GA00	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1709	SpCas

[1116]

SK9	882	CATGGG ATGCTCT		gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'		9
mcPC SK9	GA00 883	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1757	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 884	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1757	SpCas 9
mPCS K9	GA00 885	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1645	ABE
mPCS K9	GA00 886	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1645	ABE
mPCS K9	GA00 887	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1645	ABE
mAN GPTL 3	GA00 888	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1758	ABE
mAN GPTL 3	GA00 889	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1758	ABE
mAN GPTL 3	GA00 890	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaugGcaccgagucggugcuususuUU U-3'	1758	ABE
mcPC SK9	GA00 891	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaugGcaccgagucggugcuususuUU U-3'	1759	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 892	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1759	SpCas 9

[1117]

mcPCSK9	GA00893	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1759	SpCas9
mcPCSK9	GA00894	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1759	SpCas9
mcPCSK9	GA00895	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1712	SpCas9
mcPCSK9	GA00896	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1759	SpCas9
mcPCSK9	GA00897	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1760	SpCas9
mcPCSK9	GA00898	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1759	SpCas9
mcPCSK9	GA00899	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1759	SpCas9
mPCSK9	GA00900	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1761	ABE
mPCSK9	GA00901	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1761	ABE
mPCSK9	GA00902	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1761	ABE
mANGPTL3	GA00903	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu	1762	ABE

[1118]

				UUU-3'		
mANGPTL3	GA00904	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1762	ABE
mANGPTL3	GA00905	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1762	ABE
mcPCSK9	GA00906	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1763	SpCas9
mcPCSK9	GA00907	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1763	SpCas9
mcPCSK9	GA00908	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1763	SpCas9
mcPCSK9	GA00909	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1763	SpCas9
mcPCSK9	GA00910	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1763	SpCas9
mcPCSK9	GA00911	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuUUU-3'	1715	SpCas9
mcPCSK9	GA00912	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1763	SpCas9
mcPCSK9	GA00913	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1763	SpCas9
mcPCSK9	GA00914	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG	1763	SpCas9

[1119]

				aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'		
mPCSK9	GA00915	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1764	ABE
mPCSK9	GA00916	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1764	ABE
mPCSK9	GA00917	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1764	ABE
mANGPTL3	GA00918	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1765	ABE
mANGPTL3	GA00919	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1765	ABE
mANGPTL3	GA00920	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1765	ABE
mcPCSK9	GA00921	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mcPCSK9	GA00922	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mcPCSK9	GA00923	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mcPCSK9	GA00924	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mcPCSK9	GA00925	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA	1766	SpCas9

[1120]

		ATGCTCT		aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'		
mcPCSK9	GA00926	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mcPCSK9	GA00927	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mcPCSK9	GA00928	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mcPCSK9	GA00929	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1766	SpCas9
mPCSK9	GA00930	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1767	ABE
mPCSK9	GA00931	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1767	ABE
mPCSK9	GA00932	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1767	ABE
mANGPTL3	GA00933	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1768	ABE
mANGPTL3	GA00934	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1768	ABE
mANGPTL3	GA00935	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1768	ABE
mcPC	GA00	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1769	SpCas

[1121]

SK9	936	CATGGG ATGCTCT		gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaagugGcaccgagucggugcuususuU UU-3'		9
mcPC SK9	GA00 937	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu uGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 938	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 939	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 940	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 941	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 942	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 943	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 944	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu UUU-3'	1769	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 945	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3	1770	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 946	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas 9
mPCS	GA00	CCCATAC	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg	1772	ABE

[1122]

K9	947	CTTGGAGCAACGG		UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'		
mPCSK9	GA00948	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1772	ABE
mPCSK9	GA00949	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1772	ABE
mANGPTL3	GA00950	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1773	ABE
mANGPTL3	GA00951	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1773	ABE
mANGPTL3	GA00952	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1773	ABE
mcPCSK9	GA00953	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mcPCSK9	GA00954	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mcPCSK9	GA00955	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mcPCSK9	GA00956	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mcPCSK9	GA00957	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mcPCSK9	GA00958	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA	1771	SpCas9

[1123]

		ATGCTCT		uAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'		
mcPCSK9	GA00959	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mcPCSK9	GA00960	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mcPCSK9	GA00961	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1771	SpCas9
mPCSK9	GA00962	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1774	ABE
mPCSK9	GA00963	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1774	ABE
mPCSK9	GA00964	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1774	ABE
mANGPTL3	GA00965	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1775	ABE
mANGPTL3	GA00966	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1775	ABE
mANGPTL3	GA00967	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1775	ABE
mcPCSK9	GA00968	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1776	SpCas9
mcPCSK9	GA00969	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaa	1776	SpCas9

[1124]

				aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'		
mcPC SK9	GA00 970	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaa aaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1776	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 971	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1776	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 972	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaa aaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU -3'	1776	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 973	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaa aaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1776	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 974	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1776	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 975	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1776	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 976	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1776	SpCas 9
mPCS K9	GA00 977	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1777	ABE
mPCS K9	GA00 978	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1777	ABE
mPCS K9	GA00 979	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1777	ABE
mAN GPTL 3	GA00 980	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa	1778	ABE

[1125]

				aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'		
mAN GPTL 3	GA00 981	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1778	ABE
mAN GPTL 3	GA00 982	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1778	ABE
mcPC SK9	GA00 983	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1779	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 984	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1779	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 985	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1779	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 986	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuU UU-3'	1731	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 987	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1779	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 988	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1779	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 989	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1779	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 990	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'	1779	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 991	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa	1779	SpCas 9

[1126]

				aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'		
mPCS K9	GA00 992	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1780	ABE
mPCS K9	GA00 993	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1780	ABE
mPCS K9	GA00 994	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1780	ABE
mAN GPTL 3	GA00 995	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1781	ABE
mAN GPTL 3	GA00 996	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1781	ABE
mAN GPTL 3	GA00 997	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1781	ABE
mcPC SK9	GA00 998	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1782	SpCas 9
mcPC SK9	GA00 999	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1782	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 000	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1782	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 001	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1782	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 002	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU	1782	SpCas 9

[1127]

				U-3'		
mcPCSK9	GA01003	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1782	SpCas9
mcPCSK9	GA01004	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1734	SpCas9
mcPCSK9	GA01005	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1782	SpCas9
mcPCSK9	GA01006	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1782	SpCas9
mPCSK9	GA01007	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1783	ABE
mPCSK9	GA01008	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1783	ABE
mPCSK9	GA01009	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1783	ABE
mANGPTL3	GA01010	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1784	ABE
mANGPTL3	GA01011	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1784	ABE
mANGPTL3	GA01012	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1784	ABE
mcPCSK9	GA01013	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa	1785	SpCas9

[1128]

				aaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'		
mcPCSK9	GA01014	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1785	SpCas9
mcPCSK9	GA01015	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1785	SpCas9
mcPCSK9	GA01016	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1785	SpCas9
mcPCSK9	GA01017	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuUUU-3'	1737	SpCas9
mcPCSK9	GA01018	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1785	SpCas9
mcPCSK9	GA01019	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1785	SpCas9
mcPCSK9	GA01020	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1785	SpCas9
mcPCSK9	GA01021	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1785	SpCas9
mPCSK9	GA01022	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1786	ABE
mPCSK9	GA01023	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1786	ABE
mPCSK9	GA01024	CCCATACCTTGGA	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA	1786	ABE

[1129]

		GCAACGG		aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'		
mANGPTL3	GA01025	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1787	ABE
mANGPTL3	GA01026	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1787	ABE
mANGPTL3	GA01027	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1787	ABE
mcPCSK9	GA01028	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1788	SpCas9
mcPCSK9	GA01029	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1788	SpCas9
mcPCSK9	GA01030	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1788	SpCas9
mcPCSK9	GA01031	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1788	SpCas9
mcPCSK9	GA01032	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1788	SpCas9
mcPCSK9	GA01033	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuUUU-3'	1740	SpCas9
mcPCSK9	GA01034	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1788	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg	1788	SpCas

[1130]

SK9	035	CATGGG ATGCTCT		UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUU U-3'		9
mcPC SK9	GA01 036	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1788	SpCas 9
mPCS K9	GA01 037	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1789	ABE
mPCS K9	GA01 038	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1789	ABE
mPCS K9	GA01 039	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'	1789	ABE
mAN GPTL 3	GA01 040	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1790	ABE
mAN GPTL 3	GA01 041	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1790	ABE
mAN GPTL 3	GA01 042	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'	1790	ABE
mcPC SK9	GA01 043	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU -3'	1791	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 044	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuU UU-3'	1791	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 045	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUU U-3'	1791	SpCas 9

[1131]

mcPCSK9	GA01046	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1791	SpCas9
mcPCSK9	GA01047	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1791	SpCas9
mcPCSK9	GA01048	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1791	SpCas9
mcPCSK9	GA01049	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1791	SpCas9
mcPCSK9	GA01050	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1791	SpCas9
mcPCSK9	GA01051	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1791	SpCas9
mPCSK9	GA01052	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1792	ABE
mPCSK9	GA01053	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1792	ABE
mPCSK9	GA01054	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1792	ABE
mANGPTL3	GA01055	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1793	ABE
mANGPTL3	GA01056	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU	1793	ABE

[1132] nn

				-3'		
mANGPTL3	GA01057	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1793	ABE
mcPCSK9	GA01058	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01059	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01060	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01061	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01062	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01063	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01064	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01065	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mcPCSK9	GA01066	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuUUU-3'	1794	SpCas9
mPCSK9	GA01067	CCCATACCTTGGAGCAACG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa	1795	ABE

[1133]

		G		aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'		
mPCSK9	GA01068	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1795	ABE
mPCSK9	GA01069	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1795	ABE
mANGPTL3	GA01070	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1796	ABE
mANGPTL3	GA01071	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1796	ABE
mANGPTL3	GA01072	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1796	ABE
mcPCSK9	GA01073	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01074	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01075	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01076	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01077	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01078	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa	1797	SpCas9

[1134]

				aaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'		
mcPCSK9	GA01079	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01080	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01081	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNNN-3'	1797	SpCas9
mPCSK9	GA01082	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNNN-3'	1798	ABE
mPCSK9	GA01083	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNNN-3'	1798	ABE
mPCSK9	GA01084	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNNN-3'	1798	ABE
mANGPTL3	GA01085	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNNN-3'	1799	ABE
mANGPTL3	GA01086	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNNN-3'	1799	ABE
mANGPTL3	GA01087	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNNN-3'	1799	ABE
mcPCSK9	GA01088	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNNN-3'	1800	SpCas9
mcPCSK9	GA01089	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG	1800	SpCas9

[1135]

				aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'		
mcPCSK9	GA01090	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1800	SpCas9
mcPCSK9	GA01091	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1800	SpCas9
mcPCSK9	GA01092	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1800	SpCas9
mcPCSK9	GA01093	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1800	SpCas9
mcPCSK9	GA01094	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1800	SpCas9
mcPCSK9	GA01095	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1800	SpCas9
mcPCSK9	GA01096	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1800	SpCas9
mPCSK9	GA01097	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1802	ABE
mPCSK9	GA01098	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1802	ABE
mPCSK9	GA01099	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1802	ABE
mANGPTL	GA01100	GAGATACCTGAGT	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA	1803	ABE

[1136]

3		AACTTTC		aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'		
mANGPTL3	GA01101	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1803	ABE
mANGPTL3	GA01102	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1803	ABE
mcPCSK9	GA01103	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPCSK9	GA01104	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPCSK9	GA01105	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPCSK9	GA01106	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPCSK9	GA01107	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPCSK9	GA01108	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPCSK9	GA01109	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPCSK9	GA01110	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1804	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1804	SpCas

[1137]

SK9	111	CATGGG ATGCTCT		gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'		9
mPCS K9	GA01 112	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1805	ABE
mPCS K9	GA01 113	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1805	ABE
mPCS K9	GA01 114	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1805	ABE
mAN GPTL 3	GA01 115	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1806	ABE
mAN GPTL 3	GA01 116	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1806	ABE
mAN GPTL 3	GA01 117	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcusususuNN N-3'	1806	ABE
mcPC SK9	GA01 118	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcusususuNN N-3'	1807	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 119	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1807	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 120	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1807	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 121	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1807	SpCas 9

[1138]

mcPCSK9	GA01122	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1807	SpCas9
mcPCSK9	GA01123	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1807	SpCas9
mcPCSK9	GA01124	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1807	SpCas9
mcPCSK9	GA01125	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1807	SpCas9
mcPCSK9	GA01126	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1807	SpCas9
mPCSK9	GA01127	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1808	ABE
mPCSK9	GA01128	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaaguGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1808	ABE
mPCSK9	GA01129	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1808	ABE
mANGPTL3	GA01130	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1809	ABE
mANGPTL3	GA01131	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaaguGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1809	ABE
mANGPTL3	GA01132	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGcaccgagucggugcusususuNN	1809	ABE

[1139]

				N-3'		
mcPCSK9	GA01I33	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I34	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I35	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I36	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I37	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I38	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I39	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I40	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01I41	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mPCSK9	GA01I42	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1811	ABE
mPCSK9	GA01I43	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa	1811	ABE

[1140]

		G		aaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'		
mPCSK9	GA01144	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1811	ABE
mANGPTL3	GA01145	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1812	ABE
mANGPTL3	GA01146	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1812	ABE
mANGPTL3	GA01147	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1812	ABE
mcPCSK9	GA01148	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1813	SpCas9
mcPCSK9	GA01149	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1813	SpCas9
mcPCSK9	GA01150	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1813	SpCas9
mcPCSK9	GA01151	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1813	SpCas9
mcPCSK9	GA01152	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1813	SpCas9
mcPCSK9	GA01153	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu-NNN3'	1814	SpCas9
mcPCSK9	GA01154	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa	1813	SpCas9

[1141]

		ATGCTCT		AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu NNN-3'		
mcPC SK9	GA01 155	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu NNN-3'	1813	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 156	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuN NN-3'	1813	SpCas 9
mPCS K9	GA01 157	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuN NN-3'	1815	ABE
mPCS K9	GA01 158	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcususuNNN -3'	1815	ABE
mPCS K9	GA01 159	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcususuNN N-3'	1815	ABE
mAN GPTL 3	GA01 160	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuu NNN-3'	1816	ABE
mAN GPTL 3	GA01 161	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcususuNN N-3'	1816	ABE
mAN GPTL 3	GA01 162	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcususuNN N-3'	1816	ABE
mcPC SK9	GA01 163	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcususuNN N-3'	1817	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 164	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuu NNN-3'	1817	SpCas 9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1817	SpCas

[1142]

SK9	165	CATGGG ATGCTCT		gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'		9
mcPC SK9	GA01 166	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu NNN-3'	1817	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 167	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu NNN-3'	1817	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 168	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1817	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 169	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu NNN-3'	1817	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 170	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu NNN-3'	1817	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 171	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1817	SpCas 9
mPCS K9	GA01 172	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu NNN-3'	1818	ABE
mPCS K9	GA01 173	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1818	ABE
mPCS K9	GA01 174	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1818	ABE
mAN GPTL 3	GA01 175	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu uGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususus uNNN-3'	1819	ABE

[1143]

mANGPTL3	GA01176	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1819	ABE
mANGPTL3	GA01177	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1819	ABE
mcPCSK9	GA01178	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01179	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01180	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01181	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01182	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01183	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01184	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01185	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1820	SpCas9
mcPCSK9	GA01186	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu	1820	SpCas9

[1144]

				NNN-3'		
mcPCSK9	GA01187	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1821	SpCas9
mcPCSK9	GA01188	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1821	SpCas9
mPCSK9	GA01189	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1822	ABE
mPCSK9	GA01190	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1822	ABE
mPCSK9	GA01191	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1822	ABE
mANGPTL3	GA01192	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1823	ABE
mANGPTL3	GA01193	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1823	ABE
mANGPTL3	GA01194	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1823	ABE
mcPCSK9	GA01195	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1821	SpCas9
mcPCSK9	GA01196	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1821	SpCas9
mcPCSK9	GA01197	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1821	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg	1821	SpCas

[1145]

SK9	198	CATGGG ATGCTCT		UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaa aaguGgcaccgAgUCggugcususuNNN -3'		9
mcPC SK9	GA01 199	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaa aaguGgcaccgAgUcggugcususuNNN -3'	1821	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 200	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaa aguGgcaccgAgUCggugcususuNNN-3'	1821	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 201	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcususuN NN-3'	1821	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 202	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcususuNN N-3'	1821	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 203	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcususuNN N-3'	1821	SpCas 9
mPCS K9	GA01 204	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuN NN-3'	1824	ABE
mPCS K9	GA01 205	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcususuNNN-3'	1824	ABE
mPCS K9	GA01 206	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcususuNN N-3'	1824	ABE
mAN GPTL 3	GA01 207	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuN NN-3'	1825	ABE
mAN GPTL 3	GA01 208	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcususuNNN-3'	1825	ABE
mAN GPTL	GA01 209	GAGATA CCTGAGT	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1825	ABE

[1146]

3		AACTTTC		AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'		
mcPCSK9	GA01210	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01211	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01212	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01213	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01214	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01215	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01216	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01217	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mcPCSK9	GA01218	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1826	SpCas9
mPCSK9	GA01219	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1827	ABE
mPCS	GA01	CCCATAC	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg	1827	ABE

[1147]

K9	220	CTTGGAGCAACGG		UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'		
mPCSK9	GA01221	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1827	ABE
mANGPTL3	GA01222	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1828	ABE
mANGPTL3	GA01223	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1828	ABE
mANGPTL3	GA01224	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1828	ABE
mcPCSK9	GA01225	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mcPCSK9	GA01226	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mcPCSK9	GA01227	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mcPCSK9	GA01228	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mcPCSK9	GA01229	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mcPCSK9	GA01230	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9

[1148]

mcPCSK9	GA01231	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mcPCSK9	GA01232	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mcPCSK9	GA01233	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1829	SpCas9
mPCSK9	GA01234	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1830	ABE
mPCSK9	GA01235	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1830	ABE
mPCSK9	GA01236	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1830	ABE
mANGPTL3	GA01237	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1831	ABE
mANGPTL3	GA01238	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1831	ABE
mANGPTL3	GA01239	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1831	ABE
mcPCSK9	GA01240	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mcPCSK9	GA01241	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN	1832	SpCas9

[1149]

				NN-3'		
mcPCSK9	GA01242	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mcPCSK9	GA01243	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mcPCSK9	GA01244	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mcPCSK9	GA01245	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mcPCSK9	GA01246	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mcPCSK9	GA01247	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mcPCSK9	GA01248	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas9
mPCSK9	GA01249	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1833	ABE
mPCSK9	GA01250	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaaguGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1833	ABE
mPCSK9	GA01251	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1833	ABE
mANGPTL3	GA01252	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG	1834	ABE

[1150]

				aaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'		
mANGPTL3	GA01253	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuuNNN-3'	1834	ABE
mANGPTL3	GA01254	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuuNNN-3'	1834	ABE
mcPCSK9	GA01255	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01256	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01257	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01258	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01259	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01260	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01261	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01262	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9
mcPCSK9	GA01263	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa	1835	SpCas9

[1151]

		ATGCTCT		AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'		
mPCSK9	GA01264	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1836	ABE
mPCSK9	GA01265	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1836	ABE
mPCSK9	GA01266	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1836	ABE
mANGPTL3	GA01267	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1837	ABE
mANGPTL3	GA01268	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1837	ABE
mANGPTL3	GA01269	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1837	ABE
mcPCSK9	GA01270	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1838	SpCas9
mcPCSK9	GA01271	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1838	SpCas9
mcPCSK9	GA01272	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1838	SpCas9
mcPCSK9	GA01273	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1838	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCg	1838	SpCas

[1152]

SK9	274	CATGGG ATGCTCT		UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuN NN-3'		9
mcPC SK9	GA01 275	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1838	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 276	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1838	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 277	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuN NN-3'	1838	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 278	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGa aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1838	SpCas 9
mPCS K9	GA01 279	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1839	ABE
mPCS K9	GA01 280	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususuNNN -3'	1839	ABE
mPCS K9	GA01 281	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaaagugGcaccgagucggugcusususuNN N-3'	1839	ABE
mAN GPTL 3	GA01 282	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1840	ABE
mAN GPTL 3	GA01 283	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususuNNN -3'	1840	ABE
mAN GPTL 3	GA01 284	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcusususuNN N-3'	1840	ABE

[1153]

mcPCSK9	GA01285	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01286	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01287	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01288	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01289	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01290	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01291	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01292	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mcPCSK9	GA01293	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1841	SpCas9
mPCSK9	GA01294	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1842	ABE
mPCSK9	GA01295	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN	1842	ABE

[1154]

				N-3'		
mPCSK9	GA01296	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1842	ABE
mANGPTL3	GA01297	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1843	ABE
mANGPTL3	GA01298	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1844	ABE
mANGPTL3	GA01299	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1843	ABE
mcPCSK9	GA01300	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuNNN-3'	1845	SpCas9
mcPCSK9	GA01301	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1845	SpCas9
mcPCSK9	GA01302	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1845	SpCas9
mcPCSK9	GA01303	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1845	SpCas9
mcPCSK9	GA01304	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1845	SpCas9
mcPCSK9	GA01305	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1845	SpCas9
mcPCSK9	GA01306	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu	1845	SpCas9

[1155]

				gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususu NNN-3'		
mcPC SK9	GA01 307	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususu NNN-3'	1845	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 308	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1845	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 309	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNN N-3	1846	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 310	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuusususuNNN-3'	1847	SpCas 9
mPCS K9	GA01 311	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNN N-3'	1848	ABE
mPCS K9	GA01 312	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuusususuNNN-3'	1848	ABE
mPCS K9	GA01 313	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuusususuNNN-3'	1848	ABE
mAN GPTL 3	GA01 314	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNN N-3'	1849	ABE
mAN GPTL 3	GA01 315	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuusususuNNN-3'	1849	ABE
mAN GPTL 3	GA01 316	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuusususuNNN-3'	1849	ABE
mcPC SK9	GA01 317	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuusususuNNN-3'	1847	SpCas 9

[1156]

mcPCSK9	GA01318	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mcPCSK9	GA01319	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mcPCSK9	GA01320	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mcPCSK9	GA01321	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mcPCSK9	GA01322	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mcPCSK9	GA01323	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mcPCSK9	GA01324	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mcPCSK9	GA01325	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1847	SpCas9
mPCSK9	GA01326	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1850	ABE
mPCSK9	GA01327	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1850	ABE
mPCSK9	GA01328	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1850	ABE

[1157]

mANGPTL3	GA01329	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1851	ABE
mANGPTL3	GA01330	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1851	ABE
mANGPTL3	GA01331	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1851	ABE
mcPCSK9	GA01332	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mcPCSK9	GA01333	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mcPCSK9	GA01334	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mcPCSK9	GA01335	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mcPCSK9	GA01336	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mcPCSK9	GA01337	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mcPCSK9	GA01338	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mcPCSK9	GA01339	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN	1852	SpCas9

[1158]

				N-3'		
mcPCSK9	GA01340	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1852	SpCas9
mPCSK9	GA01341	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1853	ABE
mPCSK9	GA01342	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1853	ABE
mPCSK9	GA01343	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1853	ABE
mANGPTL3	GA01344	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1854	ABE
mANGPTL3	GA01345	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1854	ABE
mANGPTL3	GA01346	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1854	ABE
mcPCSK9	GA01347	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mcPCSK9	GA01348	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mcPCSK9	GA01349	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mcPCSK9	GA01350	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN	1804	SpCas9

[1159]

				NN-3'		
mcPCSK9	GA01351	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mcPCSK9	GA01352	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mcPCSK9	GA01353	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mcPCSK9	GA01354	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mcPCSK9	GA01355	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1855	SpCas9
mPCSK9	GA01356	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1856	ABE
mPCSK9	GA01357	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1856	ABE
mPCSK9	GA01358	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1856	ABE
mANGPTL3	GA01359	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1857	ABE
mANGPTL3	GA01360	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1857	ABE
mANGPTL3	GA01361	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN	1857	ABE

[1160]

				-3'		
mcPCSK9	GA01362	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mcPCSK9	GA01363	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mcPCSK9	GA01364	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mcPCSK9	GA01365	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mcPCSK9	GA01366	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mcPCSK9	GA01367	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mcPCSK9	GA01368	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'	1807	SpCas9
mcPCSK9	GA01369	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mcPCSK9	GA01370	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1858	SpCas9
mPCSK9	GA01371	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1859	ABE
mPCSK9	GA01372	CCCATACCTTGGAGCAACG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa	1859	ABE

[1161]

		G		aaagugGcaccgagucggugcuusuNNN-3'		
mPCSK9	GA01373	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1859	ABE
mANGPTL3	GA01374	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1860	ABE
mANGPTL3	GA01375	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1860	ABE
mANGPTL3	GA01376	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1860	ABE
mcPCSK9	GA01377	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1861	SpCas9
mcPCSK9	GA01378	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1861	SpCas9
mcPCSK9	GA01379	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1861	SpCas9
mcPCSK9	GA01380	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1861	SpCas9
mcPCSK9	GA01381	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcusususuNNN-3'	1810	SpCas9
mcPCSK9	GA01382	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1861	SpCas9
mcPCSK9	GA01383	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA	1861	SpCas9

[1162]

		ATGCTCT		aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'		
mcPCSK9	GA01384	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1861	SpCas9
mcPCSK9	GA01385	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1861	SpCas9
mPCSK9	GA01386	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1862	ABE
mPCSK9	GA01387	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1862	ABE
mPCSK9	GA01388	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1862	ABE
mANGPTL3	GA01389	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1863	ABE
mANGPTL3	GA01390	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1863	ABE
mANGPTL3	GA01391	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1863	ABE
mcPCSK9	GA01392	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1864	SpCas9
mcPCSK9	GA01393	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1864	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1864	SpCas

[1163]

SK9	394	CATGGG ATGCTCT		gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'		9
mcPC SK9	GA01 395	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'	1864	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 396	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuN NN-3'	1864	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 397	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1813	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 398	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'	1864	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 399	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuN NN-3'	1864	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 400	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'	1864	SpCas 9
mPCS K9	GA01 401	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'	1865	ABE
mPCS K9	GA01 402	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1865	ABE
mPCS K9	GA01 403	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa aaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1865	ABE
mAN GPTL 3	GA01 404	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUC gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu NNN-3'	1866	ABE

[1164]

mANGPTL3	GA01405	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1866	ABE
mANGPTL3	GA01406	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1866	ABE
mcPCSK9	GA01407	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01408	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01409	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01410	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01411	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01412	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01413	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01414	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1867	SpCas9
mcPCSK9	GA01415	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN	1867	SpCas9

[1165]

				NN-3'		
mPCSK9	GA01416	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1868	ABE
mPCSK9	GA01417	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1868	ABE
mPCSK9	GA01418	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1868	ABE
mANGPTL3	GA01419	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1869	ABE
mANGPTL3	GA01420	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1869	ABE
mANGPTL3	GA01421	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1869	ABE
mcPCSK9	GA01422	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1870	SpCas9
mcPCSK9	GA01423	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1870	SpCas9
mcPCSK9	GA01424	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1870	SpCas9
mcPCSK9	GA01425	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1870	SpCas9
mcPCSK9	GA01426	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu	1870	SpCas9

[1166]

				ugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu NNN-3'		
mcPC SK9	GA01 427	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu NNN-3'	1870	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 428	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu NNN-3'	1870	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 429	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcu ugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususu NNN-3'	1870	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 430	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsa AaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuu GaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususu NNN-3'	1870	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 431	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3	1871	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 432	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas 9
mPCS K9	GA01 433	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'	1873	ABE
mPCS K9	GA01 434	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1873	ABE
mPCS K9	GA01 435	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1873	ABE
mAN GPTL 3	GA01 436	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'	1874	ABE
mAN GPTL 3	GA01 437	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1874	ABE

[1167]

mANGPTL3	GA01438	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1874	ABE
mcPCSK9	GA01439	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01440	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01441	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01442	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01443	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01444	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01445	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01446	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mcPCSK9	GA01447	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1872	SpCas9
mPCSK9	GA01448	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN	1875	ABE

[1168]

				NN-3'		
mPCSK9	GA01449	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1875	ABE
mPCSK9	GA01450	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1875	ABE
mANGPTL3	GA01451	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1876	ABE
mANGPTL3	GA01452	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1876	ABE
mANGPTL3	GA01453	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1876	ABE
mcPCSK9	GA01454	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mcPCSK9	GA01455	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mcPCSK9	GA01456	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mcPCSK9	GA01457	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mcPCSK9	GA01458	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mcPCSK9	GA01459	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9

[1169]

mcPCSK9	GA01460	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mcPCSK9	GA01461	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mcPCSK9	GA01462	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1877	SpCas9
mPCSK9	GA01463	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1878	ABE
mPCSK9	GA01464	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1878	ABE
mPCSK9	GA01465	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1878	ABE
mANGPTL3	GA01466	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1879	ABE
mANGPTL3	GA01467	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1879	ABE
mANGPTL3	GA01468	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1879	ABE
mcPCSK9	GA01469	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1880	SpCas9
mcPCSK9	GA01470	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1880	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCg	1880	SpCas

[1170]

SK9	471	CATGGG ATGCTCT		UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'		9
mcPC SK9	GA01 472	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuN NN-3'	1829	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 473	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNN N-3'	1880	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 474	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'	1880	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 475	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'	1880	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 476	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNN N-3'	1880	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 477	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'	1880	SpCas 9
mPCS K9	GA01 478	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'	1881	ABE
mPCS K9	GA01 479	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1881	ABE
mPCS K9	GA01 480	CCCATAC CTTGGA GCAACG G	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1881	ABE
mAN GPTL 3	GA01 481	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNN N-3'	1882	ABE
mAN	GA01	GAGATA	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg	1882	ABE

[1171]

GPTL 3	482	CCTGAGT AACTTTC		UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'		
mAN GPTL 3	GA01 483	GAGATA CCTGAGT AACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1882	ABE
mcPC SK9	GA01 484	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 485	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 486	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 487	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 488	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 489	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 490	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1832	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 491	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuga aaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 492	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1883	SpCas 9
mPCS	GA01	CCCATAC	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGg	1884	ABE

[1172]

K9	493	CTTGGAGCAACGG		UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'		
mPCSK9	GA01494	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1884	ABE
mPCSK9	GA01495	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1884	ABE
mANGPTL3	GA01496	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1885	ABE
mANGPTL3	GA01497	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1885	ABE
mANGPTL3	GA01498	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1885	ABE
mcPCSK9	GA01499	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mcPCSK9	GA01500	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mcPCSK9	GA01501	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mcPCSK9	GA01502	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mcPCSK9	GA01503	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuuNNN-3'	1835	SpCas9

[1173]

mcPCSK9	GA01504	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mcPCSK9	GA01505	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mcPCSK9	GA01506	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mcPCSK9	GA01507	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1886	SpCas9
mPCSK9	GA01508	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1887	ABE
mPCSK9	GA01509	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1887	ABE
mPCSK9	GA01510	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1887	ABE
mANGPTL3	GA01511	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1888	ABE
mANGPTL3	GA01512	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1888	ABE
mANGPTL3	GA01513	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1888	ABE
mcPCSK9	GA01514	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN	1889	SpCas9

[1174]

				-3'		
mcPCSK9	GA01515	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1889	SpCas9
mcPCSK9	GA01516	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1889	SpCas9
mcPCSK9	GA01517	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1889	SpCas9
mcPCSK9	GA01518	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1889	SpCas9
mcPCSK9	GA01519	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususuNNN-3'	1838	SpCas9
mcPCSK9	GA01520	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1889	SpCas9
mcPCSK9	GA01521	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'	1889	SpCas9
mcPCSK9	GA01522	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1889	SpCas9
mPCSK9	GA01523	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1890	ABE
mPCSK9	GA01524	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1890	ABE
mPCSK9	GA01525	CCCATACCTTGGAGCAACG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGa	1890	ABE

[1175]

		G		aaaagugGcaccgagucggugcuusususNNN-3'		
mANGPTL3	GA01526	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuusususNNN-3'	1891	ABE
mANGPTL3	GA01527	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuusususNNN-3'	1891	ABE
mANGPTL3	GA01528	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususNNN-3'	1891	ABE
mcPCSK9	GA01529	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususNNN-3'	1892	SpCas9
mcPCSK9	GA01530	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuusususNNN-3'	1892	SpCas9
mcPCSK9	GA01531	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuusususNNN-3'	1892	SpCas9
mcPCSK9	GA01532	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuusususNNN-3'	1892	SpCas9
mcPCSK9	GA01533	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuusususNNN-3'	1892	SpCas9
mcPCSK9	GA01534	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuusususNNN-3'	1892	SpCas9
mcPCSK9	GA01535	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuugaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuusususNNN-3'	1892	SpCas9
mcPCSK9	GA01536	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1892	SpCas9

[1176]

		ATGCTCT		AuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuug aaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuNNN-3'		
mcPCSK9	GA01537	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1892	SpCas9
mPCSK9	GA01538	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1893	ABE
mPCSK9	GA01539	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1893	ABE
mPCSK9	GA01540	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1893	ABE
mANGPTL3	GA01541	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1894	ABE
mANGPTL3	GA01542	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1894	ABE
mANGPTL3	GA01543	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgAUACCUGAGUAACUUUCgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1894	ABE
mcPCSK9	GA01544	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuNNN-3'	1895	SpCas9
mcPCSK9	GA01545	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1895	SpCas9
mcPCSK9	GA01546	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuNNN-3'	1895	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg	1895	SpCas

[1177]

SK9	547	CATGGG ATGCTCT		UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'		9
mcPC SK9	GA01 548	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuN NN-3'	1895	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 549	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuagaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'	1895	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 550	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'	1895	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 551	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggCUaGUCcGUUsAucAAcuu gaaaaaguGgcaccgAgUcggugcuususuN NN-3'	1895	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 552	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUsAGagcuaGaaauagcaaGUUsaA aAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuG aaaaaguGgcaccgAgUCggugcuususuN NN-3'	1895	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 553	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1896	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 554	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1897	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 555	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1898	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 556	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1899	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 557	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1900	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 558	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1901	SpCas 9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU	1902	SpCas

[1178]

SK9	559	CATGGG ATGCTCT		gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'		9
mcPC SK9	GA01 560	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1903	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 561	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUa AaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuug aaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1904	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 562	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1905	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 563	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1906	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 564	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1907	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 565	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1908	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 566	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUa AaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuug aaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1909	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 567	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1899	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 568	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1910	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 569	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1911	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 570	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1912	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 571	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1913	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 572	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUa AaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuug	1914	SpCas 9

[1179]

				aaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'		
mcPCSK9	GA01573	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1915	SpCas9
mcPCSK9	GA01574	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1916	SpCas9
mcPCSK9	GA01575	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1917	SpCas9
mcPCSK9	GA01576	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1918	SpCas9
mcPCSK9	GA01577	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1919	SpCas9
mcPCSK9	GA01578	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1920	SpCas9
mcPCSK9	GA01579	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1921	SpCas9
mcPCSK9	GA01580	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1922	SpCas9
mcPCSK9	GA01581	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1923	SpCas9
mcPCSK9	GA01582	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1924	SpCas9
mcPCSK9	GA01583	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1925	SpCas9
mcPCSK9	GA01584	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1926	SpCas9
mcPCSK9	GA01585	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1927	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU	1905	SpCas

[1180]

SK9	586	CATGGG ATGCTCT		gUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'		9
mcPC SK9	GA01 587	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1928	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 588	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1929	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 589	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1930	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 590	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1917	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 591	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1931	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 592	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1932	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 593	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1933	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 594	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1915	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 595	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1934	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 596	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1935	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 597	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1936	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 598	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1911	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 599	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCU gUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa	1937	SpCas 9

[1181]

				aagugGcaccgagucggugcusususu-3'		
mcPCSK9	GA01600	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1938	SpCas9
mcPCSK9	GA01601	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1939	SpCas9
mcPCSK9	GA01602	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1940	SpCas9
mcPCSK9	GA01603	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCdXUGGGdXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaaugGcaccgagucggugcusususu-3'	1941	SpCas9
mcPCSK9	GA01604	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCdXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1942	SpCas9
mcPCSK9	GA01605	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGdXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1943	SpCas9
mcPCSK9	GA01606	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1944	SpCas9
mcPCSK9	GA01607	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1945	SpCas9
mcPCSK9	GA01608	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1946	SpCas9
mcPCSK9	GA01609	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1947	SpCas9
mcPCSK9	GA01610	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1948	SpCas9
mcPCSK9	GA01611	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGdXgcuagdXaauagcadXGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1949	SpCas9
mcPCSK9	GA01612	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa	1950	SpCas9

[1182]

				agugGcaccgagucggugcusususu-3'		
mcPCSK9	GA01613	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1951	SpCas9
mcPCSK9	GA01614	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1952	SpCas9
mcPCSK9	GA01615	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1953	SpCas9
mcPCSK9	GA01616	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1954	SpCas9
mcPCSK9	GA01617	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1955	SpCas9
mcPCSK9	GA01618	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1956	SpCas9
mcPCSK9	GA01619	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1957	SpCas9
mcPCSK9	GA01620	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1958	SpCas9
mcPCSK9	GA01621	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1959	SpCas9
mcPCSK9	GA01622	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1960	SpCas9
mcPCSK9	GA01623	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1961	SpCas9
mcPCSK9	GA01624	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1962	SpCas9
mcPCSK9	GA01625	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1963	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg	1953	SpCas

[1183]

SK9	626	CATGGG ATGCTCT		UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'		9
mcPC SK9	GA01 627	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1964	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 628	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu-3'	1965	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 629	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu-3'	1966	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 630	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1967	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 631	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1968	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 632	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1969	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 633	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1970	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 634	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu-3'	1971	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 635	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu-3'	1972	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 636	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1973	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 637	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1974	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 638	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1975	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 639	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa	1976	SpCas 9

[1184]

				aagugGcaccgagucggugcusususu-3'		
mcPCSK9	GA01640	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1977	SpCas9
mcPCSK9	GA01641	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1978	SpCas9
mcPCSK9	GA01642	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1979	SpCas9
mcPCSK9	GA01643	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1980	SpCas9
mcPCSK9	GA01644	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1981	SpCas9
mcPCSK9	GA01645	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1959	SpCas9
mcPCSK9	GA01646	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1982	SpCas9
mcPCSK9	GA01647	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1929	SpCas9
mcPCSK9	GA01648	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1983	SpCas9
mcPCSK9	GA01649	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1971	SpCas9
mcPCSK9	GA01650	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1984	SpCas9
mcPCSK9	GA01651	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1985	SpCas9
mcPCSK9	GA01652	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1986	SpCas9
mcPC	GA01	CAGGTTC	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg	1969	SpCas

[1185]

SK9	653	CATGGG ATGCTCT		UUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'		9
mcPC SK9	GA01 654	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1987	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 655	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1988	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 656	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1989	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 657	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususu-3'	1965	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 658	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1990	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 659	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1991	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 660	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1992	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 661	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1993	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 662	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCdXUGGGdXUGCUC UgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuug aaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1994	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 663	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCdXUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1995	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 664	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGdXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1996	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 665	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1997	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 666	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaA aAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuug	1998	SpCas 9

[1186]

				aaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'		
mcPCSK9	GA01667	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1999	SpCas9
mcPCSK9	GA01668	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	2000	SpCas9
mcPCSK9	GA01669	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	2001	SpCas9
mcPCSK9	GA01670	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGdXgcuagdXaauagcadXGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	2002	SpCas9
mcPCSK9	GA01671	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2003	SpCas9
mcPCSK9	GA01672	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2004	SpCas9
mcPCSK9	GA01673	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2005	SpCas9
mcPCSK9	GA01674	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2006	SpCas9
mcPCSK9	GA01675	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2007	SpCas9
mcPCSK9	GA01676	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2008	SpCas9
mcPCSK9	GA01677	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2009	SpCas9
mcPCSK9	GA01678	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2010	SpCas9
mcPCSK9	GA01679	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2011	SpCas9

[1187]

mcPCSK9	GA01680	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2012	SpCas9
mcPCSK9	GA01681	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2013	SpCas9
mcPCSK9	GA01682	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2014	SpCas9
mcPCSK9	GA01683	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2015	SpCas9
mcPCSK9	GA01684	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2016	SpCas9
mcPCSK9	GA01685	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2006	SpCas9
mcPCSK9	GA01686	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2017	SpCas9
mcPCSK9	GA01687	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2018	SpCas9
mcPCSK9	GA01688	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2019	SpCas9
mcPCSK9	GA01689	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2020	SpCas9
mcPCSK9	GA01690	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2021	SpCas9
mcPCSK9	GA01691	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2022	SpCas9
mcPCSK9	GA01692	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2023	SpCas9
mcPCSK9	GA01693	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa	2024	SpCas9

[1188]

		ATGCTCT		AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususu-3'		
mcPC SK9	GA01 694	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2025	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 695	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2026	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 696	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUa AaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuug aaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2027	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 697	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2028	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 698	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2029	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 699	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2030	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 700	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2031	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 701	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2032	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 702	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2033	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 703	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2034	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 704	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2012	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 705	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2035	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 706	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2036	SpCas 9

[1189]

mcPCSK9	GA01707	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2037	SpCas9
mcPCSK9	GA01708	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2024	SpCas9
mcPCSK9	GA01709	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2038	SpCas9
mcPCSK9	GA01710	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2039	SpCas9
mcPCSK9	GA01711	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2040	SpCas9
mcPCSK9	GA01712	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2022	SpCas9
mcPCSK9	GA01713	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2041	SpCas9
mcPCSK9	GA01714	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2042	SpCas9
mcPCSK9	GA01715	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2043	SpCas9
mcPCSK9	GA01716	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2018	SpCas9
mcPCSK9	GA01717	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2044	SpCas9
mcPCSK9	GA01718	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2045	SpCas9
mcPCSK9	GA01719	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2046	SpCas9
mcPCSK9	GA01720	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa	2047	SpCas9

[1190]

		ATGCTCT		AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'		
mcPCSK9	GA01721	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCdXUGGGdXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2048	SpCas9
mcPCSK9	GA01722	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCdXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2049	SpCas9
mcPCSK9	GA01723	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGdXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2050	SpCas9
mcPCSK9	GA01724	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2051	SpCas9
mcPCSK9	GA01725	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2052	SpCas9
mcPCSK9	GA01726	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2053	SpCas9
mcPCSK9	GA01727	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2054	SpCas9
mcPCSK9	GA01728	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2055	SpCas9
mcPCSK9	GA01729	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGdXgcuagdXaauagcadXGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2056	SpCas9
mcPCSK9	GA01730	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2057	SpCas9
mcPCSK9	GA01731	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2058	SpCas9
mcPCSK9	GA01732	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2059	SpCas9
mcPCSK9	GA01733	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa	2060	SpCas9

[1191]

		ATGCTCT		AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'		
mcPC SK9	GA01 734	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2061	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 735	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususu-3'	2062	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 736	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususu-3'	2063	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 737	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2064	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 738	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2065	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 739	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2066	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 740	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2067	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 741	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususu-3'	2068	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 742	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2069	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 743	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaA aAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuuga aaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2070	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 744	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2060	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 745	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAa AuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaa aaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2071	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 746	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususu-3'	2072	SpCas 9

[1192]

mcPCSK9	GA01747	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2073	SpCas9
mcPCSK9	GA01748	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2074	SpCas9
mcPCSK9	GA01749	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2075	SpCas9
mcPCSK9	GA01750	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2076	SpCas9
mcPCSK9	GA01751	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2077	SpCas9
mcPCSK9	GA01752	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2078	SpCas9
mcPCSK9	GA01753	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2079	SpCas9
mcPCSK9	GA01754	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2080	SpCas9
mcPCSK9	GA01755	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCgUUUUAGXgcuagXaauagcaXGUUaAaAuAaggcuXGUccGUUXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2081	SpCas9
mcPCSK9	GA01756	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCgUUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2082	SpCas9
mcPCSK9	GA01757	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2083	SpCas9
mcPCSK9	GA01758	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2084	SpCas9
mcPCSK9	GA01759	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2085	SpCas9
mcPCSK9	GA01760	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCgUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAa	2086	SpCas9

[1193]

		ATGCTCT		AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'		
mcPC SK9	GA01 761	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1980	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 762	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2087	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 763	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2066	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 764	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2088	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 765	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGXUGCUCU gUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2036	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 766	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2089	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 767	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcuususu-3'	2078	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 768	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2090	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 769	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2091	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 770	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2092	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 771	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGXUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2076	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 772	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGxgcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2093	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 773	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCUg UUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAa AuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2094	SpCas 9

[1194]

mcPCSK9	GA01774	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2095	SpCas9
mcPCSK9	GA01775	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuxGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2072	SpCas9
mcPCSK9	GA01776	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGxgcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2096	SpCas9
mcPCSK9	GA01777	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2097	SpCas9
mcPCSK9	GA01778	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagxaauagcaxGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2098	SpCas9
mcPCSK9	GA01779	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCXUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagxaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2099	SpCas9
mcPCSK9	GA01780	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCdXUGGGdXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaaugGcaccgagucggugcuususu-3'	2100	SpCas9
mcPCSK9	GA01781	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCdXUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2101	SpCas9
mcPCSK9	GA01782	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGdXUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2102	SpCas9
mcPCSK9	GA01783	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2103	SpCas9
mcPCSK9	GA01784	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuugaaaaaugGcaccgagucggugcuususu-3'	2104	SpCas9
mcPCSK9	GA01785	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2105	SpCas9
mcPCSK9	GA01786	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2106	SpCas9
mcPCSK9	GA01787	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCgUUUUAGagcuagdXaauagcaaGUUaA	2107	SpCas9

[1195]

		ATGCTCT		aAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'		
mcPCSK9	GA01788	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgGUUCCAUGGGAUGCUCugUUUUAGdXgcuagdXaauagcadXGUUaAaAuAaggcudXGUccGUUdXucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2108	SpCas9
mcPCSK9	GA01789	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusxsxsx-3'	2109	SpCas9
mcPCSK9	GA01790	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusxsxsx--3'	2110	SpCas9
mcPCSK9	GA01791	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusxsxsx--3'	2110	SpCas9
mcPCSK9	GA01792	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususxsx-3'	2111	SpCas9
mcPCSK9	GA01793	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususxsx--3'	2112	SpCas9
mcPCSK9	GA01794	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususxsx--3'	2112	SpCas9
mcPCSK9	GA01795	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususx-3'	2113	SpCas9
mcPCSK9	GA01796	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusususx--3'	2114	SpCas9
mcPCSK9	GA01797	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususx--3'	2114	SpCas9
mcPCSK9	GA01798	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusXsXsX-3'	2109	SpCas9

[1196]

mcPCSK9	GA01799	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcusXsXsX--3'	2110	SpCas9
mcPCSK9	GA01800	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusXsXsX--3'	2110	SpCas9
mcPCSK9	GA01801	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususXsX-3'	2111	SpCas9
mcPCSK9	GA01802	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususXsX--3'	2112	SpCas9
mcPCSK9	GA01803	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususXsX--3'	2112	SpCas9
mcPCSK9	GA01804	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususX-3'	2113	SpCas9
mcPCSK9	GA01805	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususXsX--3'	2114	SpCas9
mcPCSK9	GA01806	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususXsX--3'	2114	SpCas9
mcPCSK9	GA01807	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01808	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK9	GA01809	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususuNNN-3'	1797	SpCas9
mcPCSK10	GA01810	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUA	1797	SpCas9

[1197]

		ATGCTCT		AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA acuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu sunnn-3'		
mcPC SK11	GA01 811	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcususunn n-3'	1797	SpCas 9
mcPC SK12	GA01 812	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcususunnn-3'	1797	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 813	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU GUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA acuugaaaaaguggcaccgagucggugcusdXs dXsdX-3'	2115	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 814	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcusdXsdXs dX--3'	2116	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 815	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcusdXsdXsdX-- 3'	2116	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 816	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU GUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA acuugaaaaaguggcaccgagucggugcususd XsdX-3'	2117	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 817	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcususdXsd X--3'	2118	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 818	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa aagugGcaccgagucggugcususdXsdX--3'	2118	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 819	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU GUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA acuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu sdX-3'	2119	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 820	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGa aaaaguGgcaccgAgUCggugcususdX- -3'	2120	SpCas 9
mcPC SK9	GA01 821	CAGGTTC CATGGG ATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCU gUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaa	2120	SpCas 9

[1198]

				aagugGcaccgagucggugcusususdX--3'		
mcPCSK9	GA053	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususususudXdXdX-3'	2121	SpCas9
mcPCSK9	GA01823	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususususdXdXdX-3'	2121	SpCas9
mcPCSK9	GA01824	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususususudXdXdX-3'	2121	SpCas9
mcPCSK99	GA01825	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGGcaccgAgUCggugcusususu-3'	55	SpCas9
mcPCSK99	GA01826	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaaguGGcaccgagucggugcusususu-3'	55	SpCas9
mPCSK9	GA010	GGCTGATGAGGCCGCACATG	251	5'gsgscsUGAUGAGGCCGCACAUGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu-3'	446	SpCas9
mPCSK9	GA011	GGCTGATGAGGCCGCACATG	251	5'gsgscsUGAUGAGGCCGCACAUGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu-3'	446	SpCas9
hPCSK9	GA013	CGCCTGCCAGCGCCTGGCGA	252	5'csgscsCUGCCAGCGCCUGGCGAGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu-3'	452	CBE
hPCSK9	GA015	CGCCTGCCAGCGCCTGGCGA	252	5'csgsusGCGCAGGAGGACGAGGAGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu-3'	341	CBE
hcANGPTL3	GA016	GGCCTCCTTCAGTTGGGACA	107	5'gsgscsCUCCUUCAGUUGGGACAGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu-3'	285	SpCas9
hcANGPTL3	GA017	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu-3'	287	SpCas9

[1199]

hcANGPTL3	GA031	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA032	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	2122	SpCas9
hcANGPTL3	GA033	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUuAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA034	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA035	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUuAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA036	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUuAGagcuagaaauagcaaGUuaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA037	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUuaAaAuAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA038	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUuAGagcuagaaauagcaaGUuaAaAuAaggcuaGUccGUuAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA040	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAuGGCCUCCUUcAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA041	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5'gscscsAAuGGCCUCCUUcAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	2122	SpCas9
hcANGPTL3	GA042	TCCCAACTGAAGGAGGCCAT	106	5'uscscsCAACUGAAGGAGGCCAUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	284	SpCas9
hcANGPTL3	GA043	ATTCTGGAGGAAATAACTAG	111	5'asususCUGGAGGAAAUAACUAGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	289	SpCas9
hcANGPTL3	GA044	ACTACAAGTCAAAAATGAAG	115	5'ascsusACAAGUCAAAAAUGAAGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu	293	SpCas9

[1200]

				su-3’		
hcANGPTL3	GA045	CTTTTATTTGACTATGCTGT	120	5’csususUUAUUUGACUAUGCUGUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	298	SpCas9
hcANGPTL3	GA046	GGAGTAGTTCTTGGTGCTCT	124	5’gsgsasGUAGUUCUUGGUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	302	SpCas9
hcANGPTL3	GA047	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	127	5’asgsusUCUUGGUGCUCUUGGCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	305	SpCas9
hcANGPTL3	GA048	GGAAGATAGAGAAATTTCTG	130	5’gsgsasAGAUAGAGAAAUUUCUGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	308	SpCas9
hcANGPTL3	GA049	CATTATATTCAGGTAGTCCA	143	5’csasusUAUAUUCAGGUAGUCCAGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	321	SpCas9
hcANGPTL3	GA050	ACAAAACTTCAATGAAACGT	146	5’ascsasAAACUUCAAUGAAACGUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	324	SpCas9
hcANGPTL3	GA051	GAGAACTACAAATATGGTTT	149	5’gsasgsAACUACAAAUAUGGUUUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	327	SpCas9
mcPCSK9	GA052	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5’csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3’	55	SpCas9
mcPCSK9	GA053	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5’csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	55	SpCas9
hANGPTL3	GA098	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	5’asasgsAUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3’	59	ABE
cANGPTL3	GA101/GA06	AAGATACCTGAATAACTCTC	14	5’asasgsAUACCUGAAUAACUCUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA	257	ABE

[1201]

	6			acuugaaaaaguggcaccgagucggugcususu su-3’		
hcPCSK9	GA234	CGCCTGCCAGCGCCTGGCGA	252	5’csgscsCUGCCAGCGCCUGGCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3’	452	CBE
hcANGPTL3	GA261	TGAAGAAAGGGAGTAGTTCT	126	5’usgsasAGAAAGGGAGUAGUUCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	304	SpCas9
hcANGPTL3	GA262	CATTATATTCAGGTAGTCCA	143	5’csasusUAUAUUCAGGUAGUCCAgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	321	SpCas9
hcANGPTL3	GA263	ACAAAACTTCAATGAAACGT	146	5’ascsasAAACUUCAAUGAAACGUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	324	SpCas9
hcANGPTL3	GA264	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5’gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	287	SpCas9
hcANGPTL3	GA265	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	109	5’gscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggCUaGUCcGUUAucAAcuuGaaaaaguGgcaccgAgUCggugcususu-3’	287	SpCas9
hcPCSK9	GA266	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5’uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	339	SpCas9
hcPCSK9	GA267	GCCCCATGTCGACTACATCG	185	5’gscscsCCAUGUCGACUACAUCGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	363	SpCas9
hcPCSK9	GA268	GGGGCTGGTATTCATCCGCC	187	5’gsgsgsGCUGGUAUUCAUCCGCCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	365	SpCas9
hcPCSK9	GA269	CTAGGAGATACACCTCCACC	194	5’csusasGGAGAUACACCUCCACCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	372	SpCas9
hcPCSK9	GA270	CTGCGCGTGCTCAACTGCCA	204	5’csusgsCGCGUGCUCAACUGCCAgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	382	SpCas9
hcPCSK9	GA271	CGGGATGCCGGCGTGGCCAA	206	5’csgsgsGAUGCCGGCGUGGCCAAgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcususu-3’	384	SpCas9
hcPCSK9	GA272	CGCTGACCACCCCTGCCAG	212	5’csgscsUGACCACCCCUGCCAGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa	390	SpCas9

[1202]

		G		agugGcaccgagucggugcusususu-3'		
hcPCSK9	GA273	TCATGGCACCCACCTGGCAG	215	5'uscsasUGGCACCCACCUGGCAGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	393	SpCas9
hcPCSK9	GA274	GCTGACCACCCCTGCCAGGT	217	5'gscsusGACCACCCCUGCCAGGUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	395	SpCas9
hcANGPTL3	GA295	GCAAATCTTGATTTTGGCTC	1608	5'gscsasAAUCUUGAUUUUGGCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2123	SpCas9
hcANGPTL3	GA296	GATGTAAAAATTTTAGCCAA	1609	5'gsasusGUAAAAAUUUUAGCCAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2124	SpCas9
hcANGPTL3	GA297	ATGAAAAACTTGAGAGTTGC	1610	5'asusgsAAAAACUUGAGAGUUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2125	SpCas9
hcANGPTL3	GA298	ACTTGGGATCACAAAGCAAA	1611	5'ascsusUGGGAUCACAAAGCAAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2126	SpCa9
hcANGPTL3	GA299	AAGATTTGGTGTTTTCTACT	1612	5'asasgsAUUUGGUGUUUUCUACUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2127	SpCas9
hcAPOC3	GA300	AAGGAGTACCCGGGGCTGCA	1613	5'asasgsGAGUACCCGGGGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2128	SpCas9
hcAPOC3	GA301	CAGAGGCCAGGAGCGCCAGG	1614	5'csasgsAGGCCAGGAGCGCCAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2129	SpCas9
hcAPOC3	GA302	AGAGGCCAGGAGCGCCAGGA	1615	5'asgsasGGCCAGGAGCGCCAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu	2130	SpCas9
hcAPOC3	GA303	CTCGGCCTCTGAAGCTCCTG	1616	5'csuscsGGCCUCUGAAGCUCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	2131	SpCas9

[1203]

hcANGPTL3	GA304	CCAATGGCCTCCTTCAGTT	1594	5'iscscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1622	SpCas9
hcANGPTL3	GA305	CCAATGGCCTCCTTCAGTT	1594	5'cscsAAUGGCCUCCUUCAGUUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1623	SpCas9
hcPCSK9	GA306	CCACCGGGAAATCGAGGGCA	192	5'cscsasCCGGGAAAUCGAGGGCAgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	370	SpCas9
hcPCSK9	GA307	GCTTACCTGTCTGTGGAAGC	67	5'gscsusUACCUGUCUGUGGAAGCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	259	ABE
hcPCSK9	GA309	CTTGGCAGTTGAGCACGCGC	203	5'csususGGCAGUUGAGCACGCGCgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	381	SpCas9
hcPCSK9	GA343	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	9	ABE
cANGPTL3	GA344	aagatacCTGAATAACTCTC	14	5'asasgsAUACCUGAAUAACUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	257	ABEe
PCSK9	GA348	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	421	ABE
mANGPTL3	GA349	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCGUUUUAGAgcuagaaauagcAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	422	ABE
mANGPTL3	GA353	GAGATACCTGAGTAACTTTC	241	5'gsasgsAUACCUGAGUAACUUUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3'	422	ABE
mPCSK9	GA355	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	1643	ABE
mPCSK9	GA356	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususuuuu-3'	1644	ABE

[1204]

mPCSK9	GA357	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuuu-3'	1645	ABE
mPCSK9	GA358	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuuu-3'	1646	ABE
mPCSK9	GA359	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuuu-3'	1647	ABE
mPCSK9	GA360	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuUu-3'	1645	ABE
mPCSK9	GA361	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuUu-3'	1646	ABE
mPCSK9	GA362	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuUu-3'	1647	ABE
mPCSK9	GA363	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	421	ABE
mPCSK9	GA364	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	421	ABE
mPCSK9	GA365	CCCATACCTTGGAGCAACGG	69	5'cscscsAUACCUUGGAGCAACGGgUUUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAuaaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususu-3'	421	ABE
mcPCSK9	GA366	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuuu-3'	1759	SpCas9
mcPCSK9	GA367	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuuu-3'	1754	SpCas9
mcPCSK9	GA368	CAGGTTCCATGGG	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	1752	SpCas9

[1205]

		ATGCTCT		AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuuu-3'		
mcPCSK9	GA369	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuUu-3'	1759	SpCas9
mcPCSK9	GA370	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuUu-3'	1754	SpCas9
mcPCSK9	GA371	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGUUCCAUGGGAUGCUCUgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuusususuUu-3'	1752	SpCas9
mcPCSK9	GA372	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsGdUUdCCdAUdGGdGAdUGdCUdCUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	2132	SpCas9
mcPCSK9	GA373	CAGGTTCCATGGGATGCTCT	81	5'csasgsdGUdUCdCAdUGdGGdAUdGCdUCdUgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	2133	SpCas9
hPCSK9	GA374	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAacAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	10	ABE
hPCSK9	GA375	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAacAAcgggaaaccgugGcaccgagucggugcusususu-3'	428	ABE
hcPCSK9	GA376	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsdGCdACdCUdUGdGCdGCdAGdCGdGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	429	ABE
hcPCSK9	GA377	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsGdCAdCCdUUdGGdCGdCAdGCdGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	430	ABE
hcPCSK9	GA378	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5'cscscsGdCACCUdUGGdCGdCAGdCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1648	ABE
hcPCSK9	GA379	CCCGCACCTTGGCGCAGCG	13	5'cscscsGCdACCUUdGGCdGCdAGCdGGGUUUUAGAgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUcc	1649	ABE

[1206]

		G		GUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagu cggugcusususu-3’		
hcPCS K9	GA38 0	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGdCACCUUGGCGdCAGCG GgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3’	431	ABE
hcPCS K9	GA38 1	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCdACCUUGGCGCdAGCG GgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUa AaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuG aaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3’	432	ABE
hcPCS K9	GA38 2	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUdUGGdCGCAGdC GGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUU aAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuu Gaaaaagug Gcaccgagucggugcusususu-3’	433	ABE
hcPCS K9	GA38 3	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUUdGGCdGCAGCd GGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUU aAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuu Gaaaaagug Gcaccgagucggugcusususu-3’	434	ABE
hcPCS K9	GA38 4	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsdGdCdACCdUdUGGdCGCA dGCGdGgUUUUAGagcuaGaaauagca aGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAuc AAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcus ususu-3’	435	ABE
hcPCS K9	GA38 5	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususuuuu-3’	11	ABE
hcPCS K9	GA38 6	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaa agugGcaccgagucggugcusususuUu-3’	11	ABE
hcPCS K9	GA38 7	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcuusususuuu-3’	436	ABE
hcPCS K9	GA38 8	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaa aguggcaccgagucggugcusususu-3’	9	ABE
hcPCS K9	GA38 9	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGg UUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaA uAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaa guggcaccgagucggugcusususu	9	ABE
hcPCS K9	GA39 0	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGg UUUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAu aaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaagugg caccgagucggugcusususu-3’	9	ABE
hcPCS K9	GA39 1	CCCGCA CCTTGGC GCAGCG G	13	5’cscsGCACCUUGGCGCAGCGGgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu-3’	437	ABE
hANG	GA39	AAGATA	15	5’asgsAUACCUGAAUAACCCUCgU	1650	ABE

[1207]

PTL3	2	CCTGAATAACCCTC		UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3'		
hcPCSK9	GA393	CAGCTCCAGGCGGTCCTGG	1617	5'csasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2134	
hcPCSK9	GA394	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcuususu-3'	2135	SpCas9
hcPCSK9	GA395	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA396	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	448	SpCas9
hcPCSK9	GA397	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	449	SpCas9
hcPCSK9	GA398	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA399	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA400	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAuaaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaagugcaccgagucggugcusususuuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA401	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuuu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA402	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUu-3'	447	SpCas9
hcPCSK9	GA403	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUsaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUu-3'	448	SpCas9
hcPCSK9	GA404	TCAGCTCCAGGCG	161	5'uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa	449	SpCas9

[1208]

		GTCCTGG		AuAaggcuaGUccGUUsAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuUu-3’		
hcPCSK9	GA405	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5’uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUCcGUUAucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuuUu-3’	447	SpCas9
hcPCSK9	GA406	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5’uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGuCcGUUaucAAcuugaaaaaguggcaccgagucggugcusususuuUu-3’	447	SpCas9
hcPCSK9	GA407	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5’uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUuagagcuagaaauagcaaGUUaAaAuaaggcuaGuccgUUaucaacuugaaaaagugcaccgagucggugcusususuuUu-3’	447	SpCas9
hcPCSK9	GA408	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5’uscsasGCUCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuuUu-3’	447	SpCas9
hcPCSK9	GA409	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5’uscsasG(C-PACE)UCCAGGCGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaaguGcaccgagucggugcusususu-3’	450	SpCas9
hcPCSK9	GA410	TCAGCTCCAGGCGGTCCTGG	161	5’uscsasGCUCCAG(G-PACE)CGGUCCUGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3’	451	SpCas9
hcPCSK9	GA439	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu-3’	11	ABE
hcPCSK9	GA440	CCCGCACCTTGGCGCAGCGG	13	5’cscscsGCACCUUGGCGCAGCGGgUUUUAGagcuagaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuugaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu-3’	11	ABE
hANGPTL3	GA441	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	5’asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususu-3’	59	ABE
hANGPTL3	GA442	AAGATACCTGAATAACCCTC	15	5’asasgsAUACCUGAAUAACCCUCgUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagugGcaccgagucggugcusususuUUu-3’	438	ABE
hANGPTL3	GA462	AGATACCTGAATAACCCTC	248	5’asgsasUACCUGAAUAACCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUsususu-3’	442	ABE
hANG	GA46	GATACCT	249	5’gsasUACCUGAAUAACCCUCGU	443	ABE

[1209]

PTL3	3	GAATAA CCCTC		UUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGCACCGA GUCGGUGCUsususu-3'		
hANG PTL3	GA46 4	ATACCTG AATAAC CCTC	250	5'asusACCUGAAUAACCCUCGUU UUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGAAAAAGUGGCACCGAG UCGGUGCUsususu-3'	444	ABE
hANG PTL3	GA46 5	AGATAC CTGAAT AACCCTC	248	5'asgsAUACCUGAAUAACCCUCG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAAGUGGCACCG AGUCGGUGCUsususu-3'	1650	ABE
hANG PTL3	GA46 6	GATACCT GAATAA CCCTC	249	5'gsasUsACCUGAAUAACCCUCGU UUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGCACCGA GUCGGUGCUsususu-3'	1651	ABE
hANG PTL3	GA46 7	ATACCTG AATAAC CCTC	250	5'asUsACCUGAAUAACCCUCGUU UUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGAAAAAGUGGCACCGAG UCGGUGCUsususu-3'	444	ABE
hANG PTL3	GA47 2	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasisAUACCUGAAUAACCCUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	439	ABE
hANG PTL3	GA47 3	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasisAUACCUIAAUAACCCUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	440	ABE
hANG PTL3	GA47 4	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUACCUIAAUAACCCUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	441	ABE
hANG PTL3	GA47 5	AGATAC CTGAAT AACCCTC	248	5'asgsasUACCUGAAUAACCCUCg UUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	442	ABE
hANG PTL3	GA47 6	GATACCT GAATAA CCCTC	249	5'gsasUACCUGAAUAACCCUCgUU UUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuA aggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaag ugGcaccgagucggugcusususu-3'	443	ABE
hANG PTL3	GA47 7	ATACCTG AATAAC CCTC	250	5'asusACCUGAAUAACCCUCgUUU UAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuAa ggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaagu gGcaccgagucggugcusususu-3'	444	ABE
cANG PTL3	GA51 7	GATACCT GAATAA CTCTC	1606	5'gsasUsACCUGAAUAACUCUCgU UUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAu AaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaa gugGcaccgagucggugcusususu-3'	1652	ABE
cANG PTL3	GA51 8	ATACCTG AATAAC	1607	5'asusAsCCUGAAUAACUCUCgUU UUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAaAuA	1653	ABE

[1210]

		TCTC		aggcuaGUccGUUAucAAcuuGaaaaag ugGcaccgagucggugcusususu-3'		
hANG PTL3	GA539	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUXCCUGAAUAACCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1654	ABE
hANG PTL3	GA540	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUXCCUGXAUAACCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1655	ABE
hANG PTL3	GA541	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUXCCUGAAUAXCCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1656	ABE
hANG PTL3	GA542	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUXCCUGXAUXACCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1657	ABE
hANG PTL3	GA543	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsXUXCCUGAAUAACCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1658	ABE
hANG PTL3	GA544	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsXUXCCUGAAUAXCCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1659	ABE
hANG PTL3	GA545	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsXUACCUGAAUXACCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1660	ABE
hANG PTL3	GA546	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUACCUGXAUAACCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1661	ABE
hANG PTL3	GA547	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUACCUGAAUAACUCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaaguggcaccgagucggugcusususuUUu-3'	445	ABE
hANG PTL3	GA548	AAGATA CCTGAAT AACCCTC	15	5'asasgsAUACCUGXAUAXCCCUC gUUUUAGagcuaGaaauagcaaGUUaAa AuAaggcuaGUccGUUAucAAcuuGaa aaagugGcaccgagucggugcusususu-3'	1662	ABE

[1211]

[1212] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 각각의 독립 특허 및 간행물이 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

[1213] 기타 실시 양태

[1214] 전술한 설명으로부터, 다양한 용법 및 조건에 채택하기 위해 본원에 기재된 개시 내용에 변화 및 변형이 이루어질 수 있음이 명백할 것이다. 이러한 실시 양태는 또한 다음 청구범위의 범위 내에 있다.

[1215] 본원에서 변수의 임의의 정의에서 요소 목록의 열거는 나열된 요소의 임의의 단일 요소 또는 조합(또는 하위 조합)으로서 해당 변수의 정의를 포함한다. 본원의 실시 양태의 열거는 해당 실시 양태를 임의의 단일 실시 양태, 실시 양태의 임의의 부분, 또는 임의의 다른 실시 양태 또는 이의 임의의 부분과 조합하여 포함한다.

[1216] 본원에 제시된 바와 같이, 본 개시 내용은 이러한 염기 편집 시스템, 설계 및 이에 대한 변형을 포함하는 조성물을 포함하는 유전자의 핵염기 변경을 수행하는 염기 편집 시스템 및 질환 치료에 이를 사용하는 방법의 구체적인 실시 양태 및 실시예; 및 질환 치료를 위한 그리고 기재된 조건 하에서 포유동물 세포에 활성제의 생체 내 및 시험관 내 전달을 위한 약학 조성물을 포함하는 상기의 합성, 제조, 사용, 및 효율을 개별적으로 및 조합하여 기술하는 구체적인 실시예 및 실시 양태를 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[1217] 구체적인 예 및 수많은 실시 양태가 상기의 측면 및 측면의 조합을 예시하기 위해 제공되었지만, 예시적인 또는 개시된 실시 양태의 임의의 측면 또는 이들의 조합이 그로부터 제외되어 제한 없이 또 다른 실시 양태를 구성할 수 있으며 임의의 이러한 조합이 별도의 독립적인 청구항을 구성할 수 있음이 고려된다는 것을 인식하고 이해해야 한다. 유사하게, 하나 이상의 실시 양태의 임의의 측면 또는 측면의 조합이 또한 하나 이상의 실시 양태의 임의의 측면 또는 측면의 조합과 함께 포함되거나 조합될 수 있고, 이들의 모든 이러한 조합이 본 개시 내용의 범위 내에 속하며 제한없이 별도의 독립적인 청구항으로서 제시될 수 있음이 본원에서 고려된다는 것을 인식하

고 이해해야 한다. 따라서, 하나의 청구항에 제시된 임의의 특징은 다른 청구항에 포함될 수 있고, 하나의 청구항에 제시된 임의의 특징은 그 특징이 없는 청구항을 구성하기 위해 청구항에서 제거될 수 있고, 하나의 청구항에 제시된 임의의 특징은 다른 청구항의 임의의 특징과 결합될 수 있으며, 이들 각각은 본원에서 고려됨을 이해해야 한다. 다음의 열거된 조항은 전술한 실시 양태 및 예의 측면 및 측면들의 조합의 추가 예시적인 예이다.

[1218] 다음은 열거된 조항의 첫 번째 예이다:

[1219] 1. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1220] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1221] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1222] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

[1223] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.05 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1224] 2. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

[1225] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 40%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1226] 3. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

[1227] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 45%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1228] 4. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

[1229] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1230] 5. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

[1231] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 3 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 55%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1232] 6. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 마우스이며,

[1233] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.125 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 마우스에서 전체 간 세포의 적어도 40%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1234] 7. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 마우스이며,

[1235] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 마우스에서 전체 간 세포의 적어도 45%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1236] 8. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 마우스이며,

[1237] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 마우스에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1238] 9. 조항 2에 있어서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 대상체의 혈중 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 수준에서 적어도 50%의 감소를 초래하는 것인 조성물.

[1239] 10. 조항 1-9 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서는 스플라이스 부위에 위치하는 것인 조성물.

[1240] 11. 조항 1-9 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서 상보적 서열은 PCSK9 유전자의 안티센스 가닥에 있는 것인 조성물.

[1241] 12. 조항 1-9 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서 상보적 서열은 PCSK9 유전자의 센스 가닥에 있는 것인 조

성물.

[1242] 13. 조항 1-12 중 어느 하나에 있어서, 염기 변경은 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 외부(오프 타겟 부위)에서 일어나며,

[1243] 표 11에 제시된 오프 타겟 부위의 편집 백분율은 각각 표 11에 제시된 편집 백분율 이하인 조성물.

[1244] 14. 조항 1-13 중 어느 하나에 있어서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이며 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경인 조성물.

[1245] 15. 조항 1-14 중 어느 하나에 있어서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 뉴클레아제 불활성 Cas9 또는 Cas9 닉카아제를 포함하는 것인 조성물.

[1246] 16. 조항 1-15 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위에 있는 것인 조성물.

[1247] 17. 조항 16에 있어서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있는 것인 조성물.

[1248] 18. 조항 17에 있어서, 스플라이스 도너 부위는 서열 번호 5에 참조된 바와 같이 PCSK9 인트론 1의 5' 말단에 있는 것인 조성물.

[1249] 19. 조항 16에 있어서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있는 것인 조성물.

[1250] 20. 조항 1-19 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래하는 것인 조성물.

[1251] 21. 조항 1-20 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 변경은 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성하는 것인 조성물.

[1252] 22. 조항 1-21 중 어느 하나에 있어서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된 것인 조성물.

[1253] 23. 조항 16에 있어서, 가이드 RNA의 tracr 서열은 [도 7]에 도시된 도식에 따라 화학적으로 변형된 것인 조성물.

[1254] 24. 조항 1-22 중 어느 하나에 있어서, 스페이서 서열은 표 1에 제시된 PCSK9 ABE 가이드 RNA 스페이서 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1255] 25. 조항 24에 있어서, 가이드 RNA는 표 1에 제시된 GA096, GA097, GA343, GA346, GA375-377, GA380-389, GA391, GA439 또는 GA440의 PCSK9 ABE 가이드 RNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1256] 26. 조항 1-23 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서 서열은 표 1에 제시된 PCSK9 ABE 프로토스페이서 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1257] 27. 조항 26에 있어서, 프로토스페이서는 서열 5'-CCCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 13) 또는 5'-CCGCACCTTGGCGCAGCGG-3'(서열 번호 247)를 포함하는 것인 조성물.

[1258] 28. 조항 1-27 중 어느 하나에 있어서, 염기 에디터 융합 단백질은 서열 번호 2137의 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1259] 29. 조항 1-28 중 어느 하나에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 50% 초과인 조성물.

[1260] 30. 조항 29에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 56% 초과인 조성물.

[1261] 31. 조항 30에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 63% 이상인 조성물.

[1262] 32. 조항 29에 있어서, mRNA는 아데닌 tTNA 데아미나아제(TadA) 영역, Cas9 영역 및 핵 국소화 서열(NLS) 영역을 포함하는 것인 조성물.

[1263] 33. 조항 32에 있어서, mRNA는 TadA 영역과 Cas9 영역을 연결하는 제1 링커 영역, 및 Cas9 영역과 NLS 영역을 연결하는 제2 링커 영역을 추가로 포함하는 것인 조성물.

[1264] 34. 조항 32 또는 33에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과인 조성물.

[1265] 35. 조항 32 또는 33에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 70% 이상인 조성물.

[1266] 36. 조항 32 또는 33에 있어서, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과인 조성물.

[1267] 37. 조항 32 또는 33에 있어서, Cas9 영역의 GC% 함량은 62% 이상인 조성물.

[1268] 38. 조항 32 또는 33에 있어서, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과인 조성물.

[1269] 39. 조항 32 또는 33에 있어서, NLS 영역의 GC% 함량은 63% 이상인 조성물.

[1270] 40. 조항 33에 있어서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과인 조성물.

[1271] 41. 조항 33에 있어서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 79% 이상인 조성물.

[1272] 42. 조항 33에 있어서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과인 조성물.

[1273] 43. 조항 33에 있어서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 83% 이상인 조성물.

[1274] 44. 조항 33에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과이며, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과이며, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과이며, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과이며, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과인 조성물.

[1275] 45. 조항 29에 있어서, mRNA는 표 23으로부터 선택된 mRNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1276] 46. 조항 45에 있어서, mRNA는 서열 번호 2136의 mRNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1277] 47. 조항 29-46 중 어느 하나에 있어서, mRNA는 폴리 A 꼬리를 포함하는 것인 조성물.

[1278] 48. 조항 1-47 중 어느 하나에 있어서, (i)를 둘러싸는 지질 나노입자(LNP)를 추가로 포함하는 조성물.

[1279] 49. 조항 48에 있어서, LNP는 (ii)를 추가로 둘러싸는 것인 조성물.

[1280] 50. 조항 48에 있어서, (ii)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함하는 조성물.

[1281] 51. 조항 1-44 중 어느 하나에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:10 내지 약 10:1인 조성물.

[1282] 52. 조항 51에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 또는 1:4인 조성물.

[1283] 53. 조항 51에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1인 조성물.

[1284] 54. 조항 1-53 중 어느 하나의 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[1285] 55. 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 조항 1의 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1286] 56. 조항 55에 있어서, 투여는 정맥 내 주입을 통해 이루어지는 것인 방법.

[1287] 57. 조항 55 또는 56에 있어서, (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 순차적 투여를 포함하는 방법.

[1288] 58. 조항 55 또는 56에 있어서, (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 동시 투여를 포함하는 방법.

[1289] 59. 조항 57에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 1일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1290] 60. 조항 57에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 2일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1291] 61. 조항 57에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 3일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1292] 62. 조항 57에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 4일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1293] 63. 조항 57에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 5일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1294] 64. 조항 57에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 6일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시

간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1295] 65. 조항 57에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 7일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1296] 66. 조항 55 또는 56에 있어서, (i) 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1297] 67. 조항 66에 있어서, LNP의 단일 용량은 약 0.3 내지 약 3mg/kg인 방법.

[1298] 68. 조항 66 또는 67에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하고, 하나 이상의 치료 각각은 하나 이상의 단일 용량의 LNP를 포함하는 것인 방법.

[1299] 69. 조항 68에 있어서, 2 내지 10회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1300] 70. 조항 68에 있어서, 2 내지 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1301] 71. 조항 68에 있어서, 2회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1302] 72. 조항 68에 있어서, 3회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1303] 73. 조항 68에 있어서, 4회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1304] 74. 조항 68에 있어서, 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1305] 75. 조항 55-74 중 어느 하나에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 심혈관 질환인 방법.

[1306] 76. 조항 55-74 중 어느 하나에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환인 방법.

[1307] 77, 조항 55-74 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

[1308] 78. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1309] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1310] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1311] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA는 표 1에 제시된 바와 같은 PCSK9 ABE 가이드 RNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1312] 79. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1313] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1314] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1315] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

[1316] mRNA는 표 23으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1317] 80. 죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[1318] (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1319] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제1 조성물로서,

[1320] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.05 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱

또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제1 조성물; 및

[1321] (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1322] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제2 조성물로서,

[1323] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제2 조성물

[1324] 의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1325] 81. 조항 80에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 순차적 투여를 포함하는 방법.

[1326] 82. 조항 81에 있어서, 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1327] 83. 조항 82에 있어서, 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1328] 84. 조항 80에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 동시 투여를 포함하는 방법.

[1329] 85. 조항 84에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 1회 이상의 용량을 포함하는 방법.

[1330] 86. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1331] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 APOC3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1332] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1333] 가이드 RNA는 표 24에 제시된 바와 같은 GA300-303의 APOC3 ABE 가이드 RNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1334] 87. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1335] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1336] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1337] 가이드 RNA는 시험관 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

[1338] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1339] 88. (a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA, 및

[1340] (b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1341] 를 포함하는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물로서,

[1342] 스페이서 서열은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 조성물.

[1343] 89. 조항 88에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위를 포함하는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1344] 90. 조항 88에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 PCSK9 유전자 상

의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 PCSK9 유전자의 인트론의 영역을 포함하는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1345] 91. 조항 88에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 PCSK9 유전자의 인트론 1, 인트론 3 또는 인트론 4의 영역을 포함하는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1346] 92. 조항 88에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 PCSK9 유전자의 인트론 1의 영역을 포함하는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1347] 93. 조항 88에 있어서, 스페이서 서열은 GA066, GA073 및 GA074로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 스페이서 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1348] 94. 조항 88에 있어서, tracr 서열은 GA066, GA095, GA096, GA097, GA343, GA346, GA375, GA376, GA377, GA380, GA381, GA382, GA383, GA384, GA385, GA386, GA387, GA388, GA389, GA439, 및 GA440으로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 tracr 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1349] 95. 조항 88에 있어서, mRNA는 MA002, MA004, MA040, MA0041, 또는 MA045로 식별된 mRNA 서열에 대해 80-100% 서열 동일성을 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1350] 96. 조항 88에 있어서, mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물:

[1351]

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	67-73%
389-661	67-71%
735-829	63-74%
4207-4286	67-70%
4537-4569	65-73%
4683-4741	62- 67%

[1352] 97. 조항 88에 있어서, mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물:

[1353]

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	적어도 73%
389-661	적어도 71%
735-829	적어도 74%
4207-4286	적어도 70%
4537-4569	적어도 73%
4683-4741	적어도 67%

[1354] 98. 조항 88에 있어서, mRNA 및 gRNA는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1355] 99. 조항 88에 있어서, mRNA 및 gRNA는 하기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물:

[1356] LNP 조성(몰%):

[1357] 40-65% iLipid

[1358] 2-20% DSPC

[1359] 1-5% PEG

[1360] 나머지 몰%는 콜레스테롤;

[1361] LNP 입자 크기: 55-120 nm Z 평균 유체역학적 직경; 및

[1362] 동적 광산란에 의해 결정된 <0.2의 다분산 지수.

[1363] 100. 조항 88에 있어서, mRNA 및 gRNA는 50-70 nm Z 평균 유체역학적 직경의 LNP 입자 크기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1364] 101. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1365] 102. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1366] 103. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 30% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1367] 104. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1368] 105. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1369] 106. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1370] 107. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1371] 108. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1372] 109. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1373] 110. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1374] 111. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1375] 112. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1376] 113. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1377] 114. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1378] 115. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1379] 116. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1380] 117. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 PCSK9 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1381] 118. 조항 87-117 중 어느 하나에 있어서, 퍼센트 편집율은 원숭이의 간 생검 또는 부검을 통해 투여된 시노몰구스 원숭이 간의 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1382] 119. 조항 87-117 중 어느 하나에 있어서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 168일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1383] 120. 조항 87-117 중 어느 하나에 있어서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 300일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1384] 121. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1385] 122. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서

PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1386] 123. 조항 88에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1387] 124. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1388] 125. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1389] 126. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1390] 127. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1391] 128. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1392] 129. 조항 88에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1393] 130. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1394] 131. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1395] 132. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1396] 133. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1397] 134. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1398] 135. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1399] 136. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1400] 137. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총

중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1401] 138. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1402] 139. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1403] 140. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1404] 141. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1405] 142. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1406] 143. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1407] 144. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 PCSK9 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1408] 145. 조항 121-144 중 어느 하나에 있어서, 혈장 단백질의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1409] 146. 조항 88에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1410] 147. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1411] 148. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1412] 149. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1413] 150. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1414] 151. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1415] 152. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총

중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1416] 153. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1417] 154. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1418] 155. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1419] 156. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1420] 157. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1421] 158. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1422] 159. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1423] 160. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1424] 161. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1425] 162. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1426] 163. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1427] 164. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1428] 165. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1429] 166. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1430] 167. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1431] 168. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1432] 169. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1433] 170. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1434] 171. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1435] 172. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1436] 173. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1437] 174. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1438] 175. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1439] 176. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1440] 177. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1441] 178. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1442] 179. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1443] 180. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 LDL-C를 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1444] 181. 조항 148-182 중 어느 하나에 있어서, LDL-C의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1445] 182. 조항 148-182 중 어느 하나에 있어서, LDL-C의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 168일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1446] 183. 조항 148-182에 있어서, LDL-C의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1447] 184. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a)를 기준선과 비교하여 평균 10% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1448] 185. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 15% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1449] 186. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1450] 187. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1451] 188. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1452] 189. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 대략 35% 감소시킬 수 있는 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1453] 190. 조항 186-191 중 어느 하나에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1454] 191. 조항 186-191 중 어느 하나에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 224일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1455] 192. 조항 186-191 중 어느 하나에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1456] 193. 조항 101-194 중 어느 하나에 있어서, 시노몰구스 원숭이의 투여가 AST, ALT, 또는 사이토카인의 상승을 초래하는 경우, 조성물의 투여로 인한 상승은 일시적이고 투여 후 3-15일 이내에 대략 기준선 수준으로 다시 해소되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1457] 194. 조항 101-103, 121-126, 148-153 중 어느 하나에 있어서, PCSK9의 퍼센트 편집율은 [도 27]에 예시된 바와 같이 간, 비장 및 부신 조직 외부에서 무시할 수 있는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1458] 195. 조항 101-107, 121-132, 148-162 중 어느 하나에 있어서, 반복 투여 결과는 PCSK9 편집 백분율의 편집 백분율과 관련하여 부가적인 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1459] 196. 조항 195에 있어서, 반복 투여는 사이토카인 활성화 또는 면역 반응을 유도하지 않는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1460] 197. 조항 88에 있어서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%의 뉴클레오티드 상관관계를 가지며, 스페이서 서열 상의 RNA 뉴클레오티드는 동일한 순서의 DNA 뉴클레오티드와 동일한 뉴클레오티드를 가질 경우 프로토스페이서의 DNA 뉴클레오티드와 상관관계에 있고 우라실 및 티민 염기는 상관관계를 결정하기 위해 동일한 뉴클레오티드로 간주되는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한

조성물.

[1461] 198. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 85%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1462] 199. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 90%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1463] 200. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 95%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1464] 201. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 99%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1465] 202. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 100%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 PCSK9 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1466] 203. 죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[1467] (a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA,

[1468] (b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제1 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제1 가이드 RNA; 및

[1469] (c) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제2 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제2 가이드 RNA

[1470] 의 치료 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1471] 204. 조항 203에 있어서, (a)를 둘러싸는 제1 LNP를 추가로 포함하는 방법.

[1472] 205. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 (b) 및 (c)를 둘러싸는 것인 방법.

[1473] 206. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 반복적으로 투여되는 것인 방법.

[1474] 207. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 1 내지 60일의 간격으로 반복적으로 투여되는 것인 방법.

[1475] 208. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 7일의 간격으로 반복적으로 투여되는 것인 방법.

[1476] 209. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 (b)를 추가로 둘러싸는 것인 방법.

[1477] 210. 조항 209에 있어서, (a) 및 (c)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함하는 방법.

[1478] 211. 조항 210에 있어서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

[1479] 212. 조항 211에 있어서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 1일 내지 12개월의 간격으로 순차적으로 투여되는 것인 방법.

[1480] 213. 조항 212에 있어서, 간격은 1일인 방법.

[1481] 214. 조항 212에 있어서, 간격은 5일인 방법.

[1482] 215. 조항 212에 있어서, 간격은 10일인 방법.

[1483] 216. 조항 212에 있어서, 간격은 15일인 방법.

[1484] 217. 조항 212에 있어서, 간격은 20일인 방법.

[1485] 218. 조항 212에 있어서, 간격은 25일인 방법.

[1486] 219. 조항 212에 있어서, 간격은 1개월인 방법.

[1487] 220. 조항 212에 있어서, 간격은 2개월인 방법.

[1488] 221. 조항 212에 있어서, 간격은 3개월인 방법.

[1489] 222. 조항 212에 있어서, 간격은 5개월인 방법.

[1490] 223. 조항 212에 있어서, 간격은 8개월인 방법.

[1491] 224. 조항 212에 있어서, 간격은 10개월인 방법.

[1492] 225. 조항 212에 있어서, 간격은 12개월인 방법.

[1493] 다음은 열거된 조항의 두 번째 예이다:

[1494] 1. 다음을 포함하는 단일 가이드 RNA: (a) (i) 하나 이상의 화학적 변형(들) 및 (ii) 선택 위치(들)에서 하나 이상의 비변형된 뉴클레오티드(들)를 포함하는 스페이서 서열, 및 (b) 서열 번호 61에 대해 적어도 70% 동일성을 갖는 tracr 서열로서, II형 Cas 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 작용하고, (i) 하나 이상의 화학적 변형(들) 및 (ii) 선택 위치(들)에서 하나 이상의 비변형된 뉴클레오티드(들)를 포함하는 tracr 서열.

[1495] 2. 조항 1에 있어서, 스페이서 서열은 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 접촉될 때 관심 유전자 내의 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 혼성화하고, 단일 가이드 RNA는 Cas 단백질이 포유동물 대상체에게 투여될 때 유전자 내 변경을 수행하도록 지시하는 단일 가이드 RNA.

[1496] 3. 조항 1 또는 2에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 2 내지 7, 23 내지 25, 27, 29, 31, 38, 39, 42 내지 45, 48, 49 및 62 또는 이들에 상응하는 위치에서 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1497] 4. 항목 1 또는 2에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 2 내지 7, 13, 23 내지 25, 27, 29, 31, 38, 39, 42 내지 45, 48, 49, 53 및 62 또는 이들에 상응하는 위치에서 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1498] 5. 조항 1 또는 2에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 2 내지 7, 13, 23 내지 25, 27, 29, 31, 38, 39, 42 내지 45, 48, 49, 53, 61, 68, 70 및 11 또는 이들에 상응하는 위치에서 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1499] 6. 조항 1-3 중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 1, 8 내지 22, 26, 28, 30, 32 내지 37, 40, 41, 46, 47, 50 내지 61, 및 63 내지 80 또는 이들에 상응하는 위치에서 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1500] 7. 조항 1-3 중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 1, 8 내지 12, 14 내지 22, 26, 28, 30, 32 내지 37, 40, 41, 46, 47, 50 내지 52, 54 내지 61, 및 63 내지 80 또는 이들에 상응하는 위치에서 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1501] 8. 조항 1-7 중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 1, 8 내지 12, 14 내지 22, 26, 28, 30, 32 내지 34, 37, 41, 46, 47, 50 내지 52, 54 내지 60, 62 내지 67, 69 및 72 내지 80 또는 이들에 상응하는 위치에서 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1502] 9. 조항 3-8 중 어느 하나에 있어서, 서열 번호 61을 가진 tracr 서열에서 60% 초과의 뉴클레오티드는 변형된 것인 단일 가이드 RNA.

[1503] 10. 조항 9에 있어서, 서열 번호 61을 가진 tracr 서열에서 70% 초과의 뉴클레오티드는 변형된 것인 단일 가이드 RNA.

[1504] 11. 조항 1-10중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 13, 49, 53 및 62 또는 이들에 상응하는 위치에서 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1505] 12. 조항 11에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 49 및 62 또는 이들에 상응하는 위치에서 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1506] 13. 조항 1-10 중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 13, 40, 49, 53, 61, 68, 70 및 71 또는 이들에 상응하는 위치에서 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1507] 14. 조항 13에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 13, 49 및 53 또는 이들에 상응하는 위치에서 비변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1508] 15. 조항 1-10 중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 넘버링된 바와 같이 위치 1, 8, 21, 22, 26, 28, 30, 32 내지 37, 40, 41, 46 및 47 또는 이들에 상응하는 위치에서 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1509] 16. 조항 1-15 중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61에 대해 적어도 80% 동일성을 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1510] 17. 조항 1-15 중 어느 하나에 있어서 tracr 서열은 서열 번호 61에 대해 적어도 90% 동일성을 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1511] 18. 조항 1-17 중 어느 하나에 있어서, 화학적 변형은 2'-OMe 변형을 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1512] 19. 조항 1-17 중 어느 하나에 있어서, 화학적 변형은 네불라린 또는 데옥시네불라린을 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1513] 20. 조항 1-17 중 어느 하나에 있어서, 화학적 변형은 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1514] 21. 조항 1-20 중 어느 하나에 있어서, tracr 서열은 서열 번호 61을 포함하고, 단일 가이드 RNA는 5' 말단, 3' 말단, 선택된 내부 위치 또는 이들의 조합에서 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 추가로 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1515] 22. 조항 21에 있어서, 단일 가이드 RNA는 5' 말단, 3' 말단 또는 둘 다에서 2개 이하의 연속적인 포스포로티오에이트 결합을 추가로 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1516] 23. 조항 21에 있어서, 단일 가이드 RNA는 5' 말단, 3' 말단 또는 둘 다에서 3개의 연속적인 포스포로티오에이트 결합을 추가로 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1517] 24. 조항 1-21 중 어느 하나에 있어서, 단일 가이드 RNA는 3' 말단에 서열 5'-ususuNNN-3'을 포함하며, 여기서 N은 독립적으로 비변형된 리보뉴클레오티드를 나타내고, 각각의 u는 2'-O-메틸우리딘을 나타내고 각 s는 포스포로티오에이트 결합을 나타내는 것인 단일 가이드 RNA.

[1518] 25. 조항 24에 있어서, 각각의 N은 우리딘인 단일 가이드 RNA.

[1519] 26, 조항 1-21 중 어느 하나에 있어서, 단일 가이드 RNA는 3' 말단에 서열 5'-ususuNNn-3'을 포함하며, 여기서 각각의 N은 독립적으로 비변형된 리보뉴클레오티드를 나타내고, n은 변형된 뉴클레오티드를 나타내고, 각각의 u는 2'-O-메틸우리딘을 나타내고, 각각의 s는 포스포로티오에이트 결합을 나타내는 것인 단일 가이드 RNA.

[1520] 27, 조항 26에 있어서, 각각의 N은 우리딘이고 n은 2'-O-메틸우리딘인 단일 가이드 RNA.

[1521] 28. (i) 스페이서 서열 및 (ii) tracr 서열을 포함하는 단일 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 접촉될 때 PCSK9 유전자 또는 ANGPTL3 유전자 내 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 혼성화하고, tracr 서열은 II형 Cas 단백질과 접촉될 때 II형 Cas 단백질에 결합하고, 단일 가이드 RNA는 네불라린, 데옥시네불라린 또는 2'-O-메틸네불라린을 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1522] 29. (i) 스페이서 서열 및 (ii) tracr 서열을 포함하는 단일 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 접촉될 때 PCSK9 유전자 또는 ANGPTL3 유전자 내 표적 폴리뉴클레오티드 서열과 혼성화하고, tracr 서열은 II형 Cas 단백질과 접촉될 때 II형 Cas 단백질에 결합하고, 단일 가이드 RNA는 5' 말단 또는 3' 말단에 2개 이하의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1523] 30. 조항 29에 있어서, 단일 가이드 RNA는 5' 말단 및 3' 말단에 2개 이하의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1524] 31. 조항 29에 있어서, 단일 가이드 RNA는 5' 말단에 3개의 포스포로티오에이트 결합을 포함 하는 단일 가이드 RNA.

[1525] 32. 조항 29에 있어서, 단일 가이드 RNA는 3' 말단에 3개의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1526] 33. 조항 29에 있어서, 5' 말단에 있는 2개의 포스포로티오에이트 결합은 5' 말단의 처음 2개의 뉴클레오티드 위치에 있는 2개의 연속적인 포스포로티오에이트 결합인 단일 가이드 RNA.

[1527] 34. 조항 29에 있어서, 5' 말단에 있는 2개의 포스포로티오에이트 결합은 5' 말단의 처음 3-10개 뉴클레오티드 내에 있는 것인 단일 가이드 RNA.

[1528] 35. 조항 29에 있어서, 3' 말단에 있는 2개의 포스포로티오에이트 결합은 3' 말단의 마지막 2개의 뉴클레오티드 위치에 있는 2개의 연속적인 포스포로티오에이트 결합인 단일 가이드 RNA.

[1529] 36. 조항 29에 있어서, 3' 말단에 있는 2개의 포스포로티오에이트 결합은 3' 말단의 마지막 3-10개 뉴클레오티드 내에 있는 것인 단일 가이드 RNA.

[1530] 37. 조항 29에 있어서, 3' 말단에 서열 5'-UsUsUs-3'를 포함하고, 여기서 U는 우리딘을 나타내고 s는 포스포로티오에이트 결합을 나타내는 것인 단일 가이드 RNA.

[1531] 38. 조항 29에 있어서, 3' 말단에 서열 5'-UUU-3'을 포함하는 단일 가이드 RNA.

[1532] 39. 조항 1-27 중 어느 하나에서, tracr 서열은 비변형된 단일 가이드 RNA의 tracr 서열과 비교하여 증가된 결합 친화성으로 II형 Cas 단백질에 결합하는 것인 단일 가이드 RNA.

[1533] 40. 조항 28-38에 있어서, II형 Cas 단백질은 Cas9 단백질인 단일 가이드 RNA.

[1534] 41. 조항 40에 있어서, Cas9 단백질은 스트렙토코커스 피오게네스 Cas9인 단일 가이드 RNA.

[1535] 42. 표 1로부터 선택된 가이드 RNA 서열을 포함하는 단일 가이드 RNA로서, a, u, g, 및 c는 2'-OMe 변형된 아데닌, 우리딘, 구아닌, 및 시티딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트 결합을 나타내고, X는 네불라린을 나타내고, x는 2'-O-메틸네불라린을 나타내고, dX는 2'-데옥시네불라린을 나타내는 것인 단일 가이드 RNA.

[1536] 43. 조항 1-42 중 어느 하나의 단일 가이드 RNA 및 II형 Cas 단백질 또는 II형 Cas 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 유전자 변형을 위한 약학 조성물.

[1537] 44. 조항 43에 있어서, II형 Cas 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 추가로 포함하는 약학 조성물.

[1538] 45. 조항 43 또는 조항 44에 있어서, II형 Cas 단백질은 Cas9인 약학 조성물.

[1539] 46. 조항 43-45 중 어느 하나에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함하는 약학 조성물.

[1540] 47. 조항 43-46 중 어느 하나의 약학 조성물을 포함하는 지질 나노입자.

[1541] 48. 조항 43-46 중 어느 하나의 약학 조성물을 세포 내로 도입하는 단계를 포함하는 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열을 변형시키는 방법으로서, 단일 가이드 RNA는 II형 Cas 단백질이 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열 내 변형을 수행하도록 지시하는 것인 방법.

[1542] 49. 조항 48에 있어서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 PCSK9 유전자에 있는 것인 방법.

[1543] 50. 조항 49에 있어서, 변형은 세포에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 감소시키는 것인 방법.

[1544] 51. 조항 50에 있어서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 ANGPTL3 유전자에 있는 것인 방법.

[1545] 52. 조항 51에 있어서, 변형은 세포에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 감소시키는 것인 방법.

[1546] 53. 조항 48-52 중 어느 하나에 있어서, 도입은 조성물을 포함하는 지질 나노입자를 통해 수행되는 것인 방법.

[1547] 54. 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 조항 43-46 중 어느 하나의 약학 조성물 또는 조항 47의 지질 나노입자를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 단일 가이드 RNA는 II형 Cas 단백질이 대상체의 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열 내 변형을 수행하도록 지시하여 병태를 치료 또는 예방하는 것인 방법.

[1548] 55. 조항 54에 있어서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 PCSK9 유전자에 있는 것인 방법.

[1549] 56. 조항 54에 있어서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 ANGPTL3 유전자에 있는 것인 방법.

[1550] 57. 조항 55에 있어서, 변형은 대상체에서 PCSK9 유전자에 의해 코딩되는 기능적 PCSK9 단백질의 발현을 감소시키는 것인 방법.

[1551] 58. 조항 56에 있어서, 변형은 대상체에서 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 기능적 ANGPTL3 단백질의 발현을 감소시키는 것인 방법.

[1552] 59. 조항 48-58 중 어느 하나에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환인 방법.

[1553] 60. 조항 48-58 중 어느 하나에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환, 고트리글리세리드혈증, 또는 당뇨병인 방법.

[1554] 61. 조항 48-60 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 투여 전과 비교하여 감소된 혈중 LDL 콜레스테롤 수준 및/또는 감소된 혈중 트리글리세리드 수준을 나타내는 것인 방법.

[1555] 다음은 열거된 조항의 세 번째 예이다:

[1556] (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1557] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1558] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1559] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

[1560] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1561] 2. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

[1562] 가이드 RNA 및 mRNA가 약 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1563] 3. 조항 1에 있어서, 포유동물 대상체는 시노몰구스 원숭이이며,

[1564] 가이드 RNA 및 mRNA가 약 3 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 시노몰구스 원숭이에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1565] 4. 조항 2에 있어서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 시노몰구스 원숭이의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 20%의 감소를 초래하는 것인 조성물.

[1566] 5. 조항 3에 있어서, 핵염기 변경은 투여 전과 비교하여 시노몰구스 원숭이의 혈중 트리글리세리드 수준에서 적어도 50%의 감소를 초래하는 것인 조성물.

[1567] 6. 조항 1-5 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서는 스플라이스 부위에 위치하는 것인 조성물.

[1568] 7. 조항 1-5 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서 상보적 서열은 ANGPTL3 유전자의 안티센스 가닥에 있는 것인 조성물.

[1569] 8. 조항 1-5 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서 상보적 서열은 ANGPTL3 유전자의 센스 가닥에 있는 것인 조성물.

[1570] 9. 조항 1-8 중 어느 하나에 있어서, 염기 변경은 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 외부(오프 타겟 부위)에서 일어나며, 표 14에 제시된 오프 타겟 부위의 편집 백분율은 각각 표 14에 제시된 편집 백분율 이하인 조성물.

[1571] 10. 조항 1-9 중 어느 하나에 있어서, 데아미나아제는 아데닌 데아미나아제이며 핵염기 변경은 A·T에서 G·C로의 변경인 조성물.

[1572] 11. 조항 1-10 중 어느 하나에 있어서, 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인은 뉴클레아제 불활성 Cas9 또는 Cas9 닉카아제를 포함하는 것인 조성물.

[1573] 12. 조항 1-11 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위에 있는 것인 조성물.

[1574] 13. 조항 12에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 도너 부위에 있는 것인 조성물.

[1575] 14. 조항 13에 있어서, 스플라이스 도너 부위는 서열 번호 7에 참조된 바와 같이 ANGPTL3 인트론 6의 5' 말단에 있는 것인 조성물.

[1576] 15. 조항 12에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 억셉터 부위에 있는 것인 조성물.

[1577] 16. 조항 1-15 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 전사체에서 프레임 이동, 조기 정지 코돈, 삽입 또는 결실을 초래하는 것인 조성물.

[1578] 17. 조항 1-16 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 변경은 ANGPTL3 유전자에 의해 코딩되는 비정상 전사체를 생성하는 것인 조성물.

[1579] 18. 조항 1-17 중 어느 하나에 있어서, 가이드 RNA는 화학적으로 변형된 것인 조성물.

[1580] 19. 조항 16에 있어서, 가이드 RNA의 tracr 서열은 [도 7]에 도시된 도식에 따라 화학적으로 변형된 것인 조성물.

[1581] 20. 조항 1-19 중 어느 하나에 있어서, 스페이서 서열은 표 1에 제시된 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 스페이서 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1582] 21. 조항 20에 있어서, 가이드 RNA는 표 1에 제시된 GA067, GA091, GA098, GA099, GA100, GA101, GA102, GA103, GA347, GA441, GA442, GA472, GA473, GA474, GA475, GA476, GA517 또는 GA547의 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1583] 22. 조항 1-19 중 어느 하나에 있어서, 프로토스페이서 서열은 표 1에 제시된 ANGPTL3 ABE 프로토스페이서 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1584] 23. 조항 22에 있어서, 프로토스페이서는 서열 5' AAGATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 14), 5'-AAGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 15), 5'- GATACCTGAATAACTCTC-3' (서열 번호 1606), 5'-AGATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 248), 또는 5'- GATACCTGAATAACCCTC-3' (서열 번호 249)

[1585] 를 포함하는 것인 조성물.

[1586] 24. 조항 1-23 중 어느 하나에 있어서, 염기 에디터 융합 단백질은 서열 번호 2137의 아미노산 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1587] 25. 조항 1-24 중 어느 하나에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 56% 초과인 조성물.

[1588] 26. 조항 25에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 56% 초과인 조성물.

[1589] 27. 조항 26에 있어서, mRNA 서열의 GC% 함량은 63% 이상인 조성물.

[1590] 28. 조항 25에 있어서, mRNA는 아데닌 tTNA 데아미나아제(TadA) 영역, Cas9 영역 및 핵 국소화 서열(NLS) 영역을 포함하는 것인 조성물.

[1591] 29. 조항 28에 있어서, mRNA는 TadA 영역과 Cas9 영역을 연결하는 제1 링커 영역, 및 Cas9 영역과 NLS 영역을 연결하는 제2 링커 영역을 추가로 포함하는 것인 조성물.

[1592] 30. 조항 28 또는 29에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과인 조성물.

[1593] 31. 조항 28 또는 29에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 70% 이상인 조성물.

[1594] 32. 조항 28 또는 29에 있어서, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과인 조성물.

[1595] 33. 조항 28 또는 29에 있어서, Cas9 영역의 GC% 함량은 62% 이상인 조성물.

[1596] 34, 조항 28 또는 29에 있어서, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과인 조성물.

[1597] 35. 조항 28 또는 29에 있어서, NLS 영역의 GC% 함량은 63% 이상인 조성물.

[1598] 36. 조항 29에 있어서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과인 조성물.

[1599] 37. 조항 29에 있어서, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 79% 이상인 조성물.

[1600] 38. 조항 29에 있어서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과인 조성물.

[1601] 39. 조항 29에 있어서, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 83% 이상인 조성물.

[1602] 40. 조항 29에 있어서, TadA 영역의 GC% 함량은 60% 초과이며, Cas9 영역의 GC% 함량은 56% 초과이며, NLS 영역의 GC% 함량은 54% 초과이며, 제1 링커 영역의 GC% 함량은 65% 초과이며, 제2 링커 영역의 GC% 함량은 67% 초과인 조성물.

[1603] 41. 조항 25에 있어서, mRNA는 표 23으로부터 선택된 mRNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1604] 42. 조항 41에 있어서, mRNA는 서열 번호 2136의 mRNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1605] 43. 조항 25-42 중 어느 하나에 있어서, mRNA는 폴리 A 꼬리를 포함하는 것인 조성물.

[1606] 44. 조항 1-43 중 어느 하나에 있어서, (i)를 둘러싸는 지질 나노입자(LNP)를 추가로 포함하는 조성물.

[1607] 45. 조항 44에 있어서, LNP는 (ii)를 추가로 둘러싸는 것인 조성물.

[1608] 46. 조항 44에 있어서, (ii)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함하는 조성물.

[1609] 47. 조항 1-44 중 어느 하나에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:10 내지 약 10:1인 조성물.

[1610] 48. 조항 47에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 1:1.5, 1:2, 1:3, 또는 1:4인 조성물.

[1611] 49. 조항 48에 있어서, 가이드 RNA와 염기 에디터 융합 단백질을 코딩하는 mRNA의 비는 중량 기준으로 약 1:1인 조성물.

[1612] 50. 조항 1-49 중 어느 하나의 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[1613] 51. 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 조항 1의 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1614] 52. 조항 51에 있어서, 투여는 정맥 내 주입을 통해 이루어지는 것인 방법.

[1615] 53. 조항 51 또는 52에 있어서, (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 순차적 투여를 포함하는 방법.

[1616] 54. 조항 51 또는 52에 있어서, (i)를 둘러싸는 LNP 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 동시 투여를 포함하는 방법.

[1617] 55. 조항 53에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 1일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1618] 56. 조항 53에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 2일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1619] 57. 조항 53에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 3일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1620] 58. 조항 53에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 4일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1621] 59. 조항 53에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 5일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1622] 60. 조항 53에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 6일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1623] 61. 조항 53에 있어서, (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량, 이어서 7일의 간격에 걸친 (i)를 둘러싸는 LNP의 시간차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1624] 62. 조항 51 또는 52에 있어서, (i) 및 (ii)를 둘러싸는 LNP의 단일 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1625] 63. 조항 62에 있어서, LNP의 단일 용량은 약 0.3 내지 약 3mg/kg인 방법.

[1626] 64. 조항 62 또는 63에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하고, 하나 이상의 치료 각각은 하나 이상의 단일 용량의 LNP를 포함하는 것인 방법.

[1627] 65. 조항 64에 있어서, 2 내지 10회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1628] 66. 조항 64에 있어서, 2 내지 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1629] 67. 조항 64에 있어서, 2회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1630] 68. 조항 64에 있어서, 3회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1631] 69. 조항 64에 있어서, 4회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1632] 70. 조항 62에 있어서, 5회 치료의 치료 과정을 시행하는 단계를 포함하는 방법.

[1633] 71. 조항 51-70 중 어느 하나에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 심혈관 질환인 방법.

[1634] 72. 조항 51-70 중 어느 하나에 있어서, 병태는 죽상동맥경화성 혈관 질환인 방법.

[1635] 73, 조항 51-72 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

[1636] 74. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1637] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1638] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1639] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

[1640] 가이드 RNA는 표 1에 제시된 바와 같은 ANGPTL3 ABE 가이드 RNA 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1641] 75. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1642] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1643] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1644] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

[1645] mRNA는 표 23으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인 조성물.

[1646] 76. 죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[1647] (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1648] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제1 조성물로서,

[1649] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 PCSK9 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제1 조성물; 및

[1650] (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1651] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA를 포함하는 제2 조성물로서,

[1652] 가이드 RNA는 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염

기 변경을 수행하도록 지시하며, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 제2 조성물

[1653] 의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1654] 77. 조항 76에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 순차적 투여를 포함하는 방법.

[1655] 78. 조항 77에 있어서, 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1656] 79. 조항 78에 있어서, 1회 이상의 용량의 제2 조성물을 투여한 후 1회 이상의 용량의 제1 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1657] 80. 조항 76에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 동시 투여를 포함하는 방법.

[1658] 81. 조항 80에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물의 1회 이상의 용량을 포함하는 방법.

[1659] 82. (i) 프로그램 가능한 DNA 결합 도메인 및 데아미나아제를 포함하는 염기 에디터 융합 단백질, 또는 이를 코딩하는 mRNA,

[1660] (ii) 염기 에디터 융합 단백질에 대한 결합 스캐폴드로서 역할을 하는 tracr 서열, 및 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서에 상응하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1661] 를 포함하는 유전자 표적을 편집하기 위한 조성물로서,

[1662] 가이드 RNA는 시험관 내에서 염기 에디터 융합 단백질이 ANGPTL3 유전자 내 핵염기 변경을 수행하도록 지시하며,

[1663] 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 0.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 35%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1664] 83. 조항 82에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 40%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1665] 84. 조항 82에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 1.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 45%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1666] 85. 조항 82에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 50%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1667] 86. 조항 82에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 2.5 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 55%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1668] 87. 조항 82에 있어서, 가이드 RNA 및 mRNA가 적어도 3 mg/kg의 총량으로 투여될 때, 차세대 시퀀싱 또는 생어 시퀀싱에 의해 측정되는 바와 같이 포유동물 대상체에서 전체 간 세포의 적어도 60%에서 염기 변경이 발생하는 것인 조성물.

[1669] 88. (a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA, 및

[1670] (b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 가이드 RNA

[1671] 를 포함하는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물로서,

[1672] 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 조성물.

[1673] 89. 조항 83에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자

상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위를 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1674] 90. 조항 88에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론의 영역을 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1675] 91. 조항 88에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론 1, 인트론 3 또는 인트론 4의 영역을 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1676] 92. 조항 88에 있어서, 염기 에디터 단백질이 가이드 RNA에 작동적으로 결합되고 가이드 RNA가 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열에 상보적인 가닥과 혼성화되는 경우, 편집 창은 ANGPTL3 유전자의 인트론 1의 영역을 포함하는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1677] 93. 조항 88에 있어서, 스페이서 서열은 GA067, GA100 및 GA574로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 스페이서 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1678] 94. 조항 88에 있어서, tracr 서열은 GA067, GA091, GA098, GA099, GA100, GA101, GA102, GA103, GA347, GA441, GA442, GA472, GA473, GA474, GA475, GA476, GA517 및 GA547로 식별된 가이드 RNA 서열의 군으로부터 선택된 tracr 서열에 대해 80-100% 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1679] 95. 조항 88에 있어서, mRNA는 MA002, MA004, MA040, MA0041, 또는 MA045로 식별된 mRNA 서열에 대해 80-100% 서열 동일성을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1680] 96. 조항 88에 있어서, mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물:

[1681]

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	67-73%
389-661	67-71%
735-829	63-74%
4207-4286	67-70%
4537-4569	65-73%
4683-4741	62- 67%

[1682] 97. mRNA는 하기 표에 제시된 GC 뉴클레오티드 영역 백분율 중 하나 이상을 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물:

[1683]

뉴클레오티드 영역	평균 GC 뉴클레오티드 함량
27-213	적어도 73%
389-661	적어도 71%
735-829	적어도 74%
4207-4286	적어도 70%
4537-4569	적어도 73%
4683-4741	적어도 67%

[1684] 98. 조항 88에 있어서, mRNA 및 gRNA는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1685] 99. 조항 88에 있어서, mRNA 및 gRNA는 하기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물:

[1686] LNP 조성(몰%):

[1687] 40-65% iLipid

[1688] 2-20% DSPC

[1689] 1-5% PEG

[1690] 나머지 몰%는 콜레스테롤;

[1691] LNP 입자 크기: 55-120 nm Z 평균 유체역학적 직경; 및

[1692] 동적 광산란에 의해 결정된 <0.2의 다분산 지수.

[1693] 100. 조항 88에 있어서, mRNA 및 gRNA는 50-70 nm Z 평균 유체역학적 직경의 LNP 입자 크기를 갖는 지질 나노입자 내에 캡슐화된 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1694] 101. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1695] 102. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1696] 103. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 30% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1697] 104. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1698] 105. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1699] 106. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1700] 107. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1701] 108. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1702] 109. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를

편집하기 위한 조성물.

[1703] 110. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1704] 111. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1705] 112. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1706] 113. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 40% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1707] 114. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 50% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1708] 115. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 60% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1709] 116. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 70% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1710] 117. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 80% 초과의 평균 편집 백분율로 시노몰구스 원숭이의 간의 ANGPTL3 표적 스플라이스 부위에서 아데닌 염기 편집을 유도할 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1711] 118. 조항 87-117 중 어느 하나에 있어서, 퍼센트 편집율은 원숭이의 간 생검 또는 부검을 통해 투여된 시노몰구스 원숭이 간의 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1712] 119. 조항 87-117 중 어느 하나에 있어서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 168일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1713] 120. 조항 87-117 중 어느 하나에 있어서, 퍼센트 편집율은 투여 후 적어도 300일의 범위에 걸쳐 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적인 간 생검 테스트에 의해 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1714] 121. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1715] 122. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총

중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1716] 123. 조항 88에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1717] 124. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1718] 125. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1719] 126. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1720] 127. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1721] 128. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1722] 129. 조항 88에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1723] 130. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1724] 131. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1725] 132. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1726] 133. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1727] 134. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1728] 135. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1729] 136. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1730] 137. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1731] 138. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1732] 139. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1733] 140. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1734] 141. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1735] 142. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1736] 143. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 70% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1737] 144. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 ANGPTL3 단백질을 기준선과 비교하여 평균 80% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1738] 145. 조항 121-144 중 어느 하나에 있어서, 혈장 단백질의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1739] 146. 조항 88에 있어서, 조성물은 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1740] 147. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1741] 148. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1742] 149. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1743] 150. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1744] 151. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 0.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1745] 152. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1746] 153. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1747] 154. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1748] 155. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1749] 156. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1750] 157. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1751] 158. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1752] 159. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1753] 160. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1754] 161. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1755] 162. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서

트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1756] 163. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1757] 164. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1758] 165. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1759] 166. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1760] 167. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1761] 168. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1762] 169. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1763] 170. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 1.5 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1764] 171. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1765] 172. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1766] 173. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1767] 174. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 35% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1768] 175. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 40% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1769] 176. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 45% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1770] 177. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 50% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1771] 178. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 55% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1772] 179. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 60% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1773] 180. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 트리글리세리드 수준을 기준선과 비교하여 평균 65% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1774] 181. 조항 148-182 중 어느 하나에 있어서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1775] 182. 조항 148-182 중 어느 하나에 있어서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 168일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1776] 183. 조항 148-182에 있어서, 트리글리세리드 수준의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1777] 184. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a)를 기준선과 비교하여 평균 10% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1778] 185. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 15% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1779] 186. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 20% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성

물.

[1780] 187. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 25% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1781] 188. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 30% 이상 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1782] 189. 조항 88에 있어서, 조성물은 시노몰구스 원숭이 체중 1 kg당 대략 3 mg의 가이드 RNA 및 mRNA 합산된 총 중량의 용량으로 정맥 내 주입을 통해 시노몰구스 원숭이 군에 투여될 때 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈장에서 지단백질(a) 수준을 기준선과 비교하여 평균 대략 35% 감소시킬 수 있는 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1783] 190. 조항 186-191 중 어느 하나에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 혈액 샘플링 및 분석을 통해 투여 후 15일에 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1784] 191. 조항 186-191 중 어느 하나에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 224일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1785] 192. 조항 186-191 중 어느 하나에 있어서, 지단백질(a)의 감소는 투여된 시노몰구스 원숭이의 주기적 혈액 샘플링 및 분석에 의해 적어도 300일의 범위에 걸쳐 지속적으로 유지되는 것으로 결정되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1786] 193. 조항 101-194 중 어느 하나에 있어서, 시노몰구스 원숭이의 투여가 AST, ALT, 또는 사이토카인의 상승을 초래하는 경우, 조성물의 투여로 인한 상승은 일시적이고 투여 후 3-15일 이내에 대략 기준선 수준으로 다시 해소되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1787] 194. 조항 101-103, 121-126, 148-153 중 어느 하나에 있어서, ANGPTL3의 퍼센트 편집율은 [도 27]에 예시된 바와 같이 간, 비장 및 부신 조직 외부에서 무시할 수 있는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1788] 195. 조항 101-107, 121-132, 148-162 중 어느 하나에 있어서, 반복 투여 결과는 ANGPTL3 편집 백분율의 편집 백분율과 관련하여 부가적인 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1789] 196. 조항 195에 있어서, 반복 투여는 사이토카인 활성화 또는 면역 반응을 유도하지 않는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1790] 197. 조항 88에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%의 뉴클레오티드 상관관계를 가지며, 스페이서 서열 상의 RNA 뉴클레오티드는 동일한 순서의 DNA 뉴클레오티드와 동일한 뉴클레오티드를 가질 경우 프로토스페이서의 DNA 뉴클레오티드와 상관관계에 있고 우라실 및 티민 염기는 상관관계를 결정하기 위해 동일한 뉴클레오티드로 간주되는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1791] 198. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 85%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1792] 199. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 90%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1793] 200. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 95%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1794] 201. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열과 적어도 99%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1795] 202. 조항 197에 있어서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자 상의 표적화된 프로토스페이서의 뉴클레오티드 서열

과 적어도 100%의 뉴클레오티드 상관관계를 갖는 것인 ANGPTL3 유전자를 편집하기 위한 조성물.

[1796] 203. 죽상동맥경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

[1797] (a) 편집 창을 갖는 아데닌 염기 에디터 단백질을 코딩하는 mRNA,

[1798] (b) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 PCSK9 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제1 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 PCSK9 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제1 가이드 RNA; 및

[1799] (c) 염기 에디터 단백질에 대한 결합 스캐폴드 역할을 하는 tracr 서열 및 염기 에디터 단백질을 ANGPTL3 유전자 상의 프로토스페이서 서열로 안내하는 역할을 하는 스페이서 서열을 포함하는 제2 가이드 RNA로서, 스페이서 서열은 ANGPTL3 유전자의 스플라이스 부위 또는 엑손 영역에 적어도 부분적으로 상보적인 것인 제2 가이드 RNA

[1800] 의 치료 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1801] 204. 조항 203에 있어서, (a)를 둘러싸는 제1 LNP를 추가로 포함하는 방법.

[1802] 205. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 (b) 및 (c)를 둘러싸는 것인 방법.

[1803] 206. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 반복적으로 투여되는 것인 방법.

[1804] 207. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 1 내지 60일의 간격으로 반복적으로 투여된 것인 방법.

[1805] 208. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 7일의 간격으로 반복적으로 투여되는 것인 방법.

[1806] 209. 조항 204에 있어서, 제1 LNP는 (b)를 추가로 둘러싸는 것인 방법.

[1807] 210. 조항 209에 있어서, (a) 및 (c)를 둘러싸는 제2 LNP를 추가로 포함하는 방법.

[1808] 211. 조항 210에 있어서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

[1809] 212. 조항 211에 있어서, 제1 LNP 및 제2 LNP는 1일 내지 12개월의 간격으로 순차적으로 투여되는 것인 방법.

[1810] 213. 조항 212에 있어서, 간격은 1일인 방법.

[1811] 214. 조항 212에 있어서, 간격은 5일인 방법.

[1812] 215. 조항 212에 있어서, 간격은 10일인 방법.

[1813] 216. 조항 212에 있어서, 간격은 15일인 방법.

[1814] 217. 조항 212에 있어서, 간격은 20일인 방법.

[1815] 218. 조항 212에 있어서, 간격은 25일인 방법.

[1816] 219. 조항 212에 있어서, 간격은 1개월인 방법.

[1817] 220. 조항 212에 있어서, 간격은 2개월인 방법.

[1818] 221. 조항 212에 있어서, 간격은 3개월인 방법.

[1819] 222. 조항 212에 있어서, 간격은 5개월인 방법.

[1820] 223. 조항 212에 있어서, 간격은 8개월인 방법.

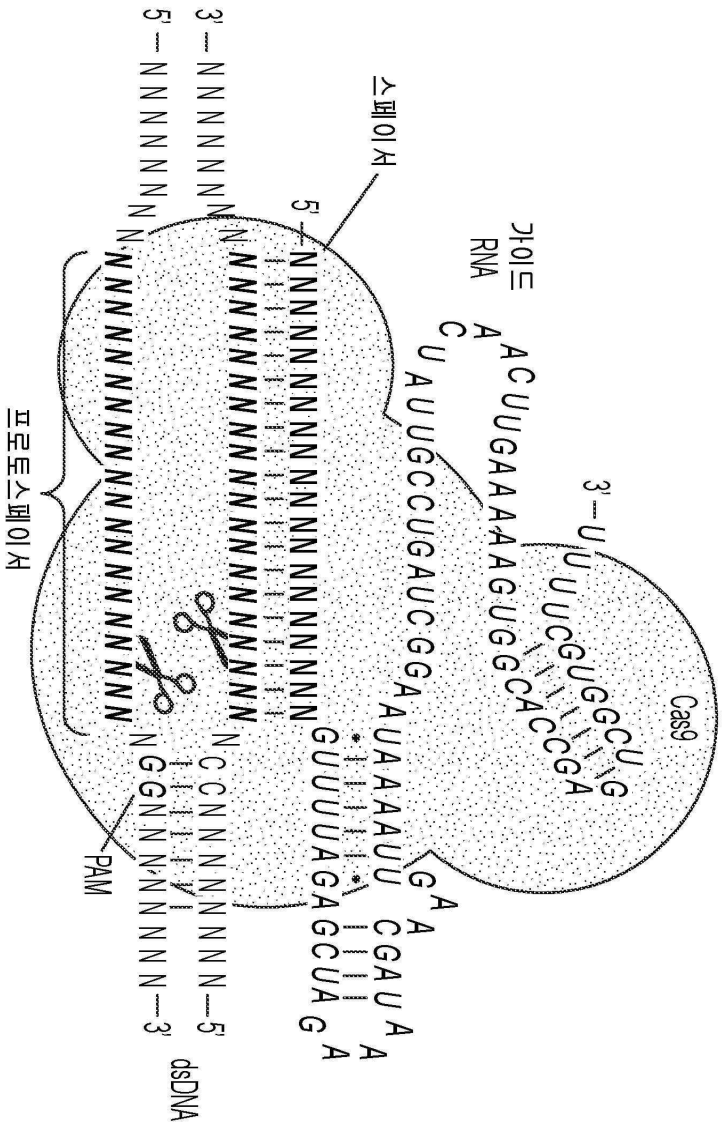
[1821] 224. 조항 212에 있어서, 간격은 10개월인 방법.

[1822] 225. 조항 212에 있어서, 간격은 12개월인 방법.

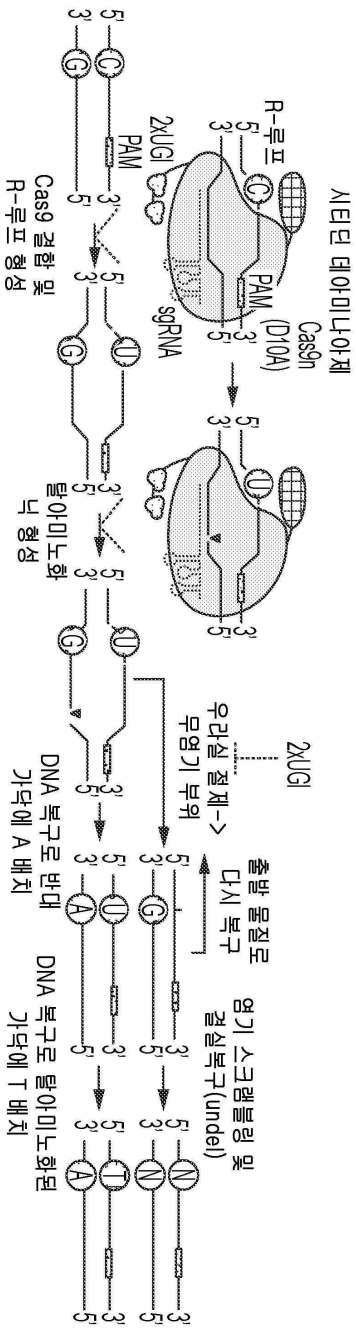
[1823] 또한, 본 개시 내용을 검토함으로써, 관련 조항 중 하나 또는 군에 제시된 하나 이상의 측면 또는 특징이 또한 다른 조항에 포함될 수 있거나 다른 조항의 하나 이상의 측면 또는 특징과 조합될 수 있음이 고려됨을 이해할 것이다.

도면

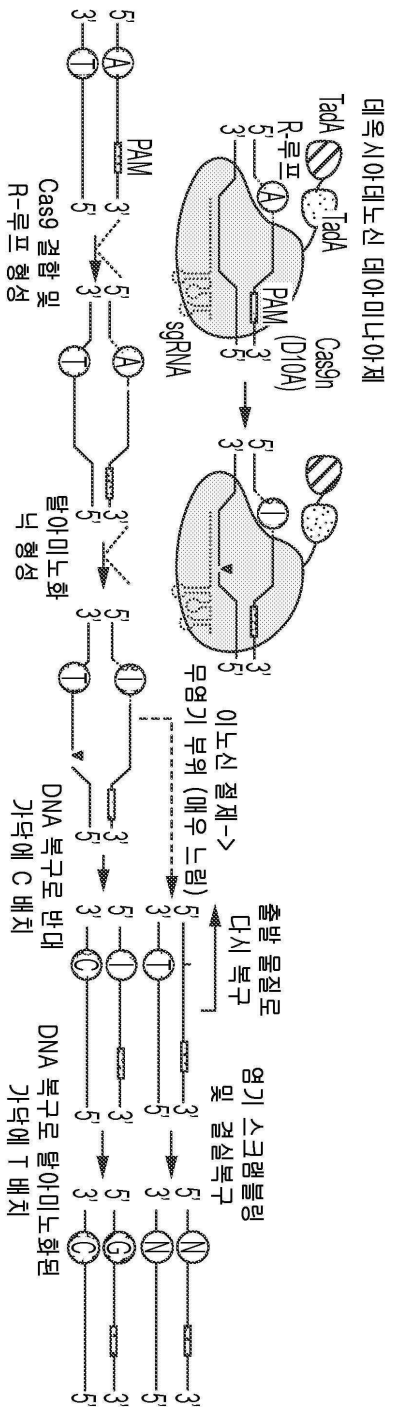
도면1a



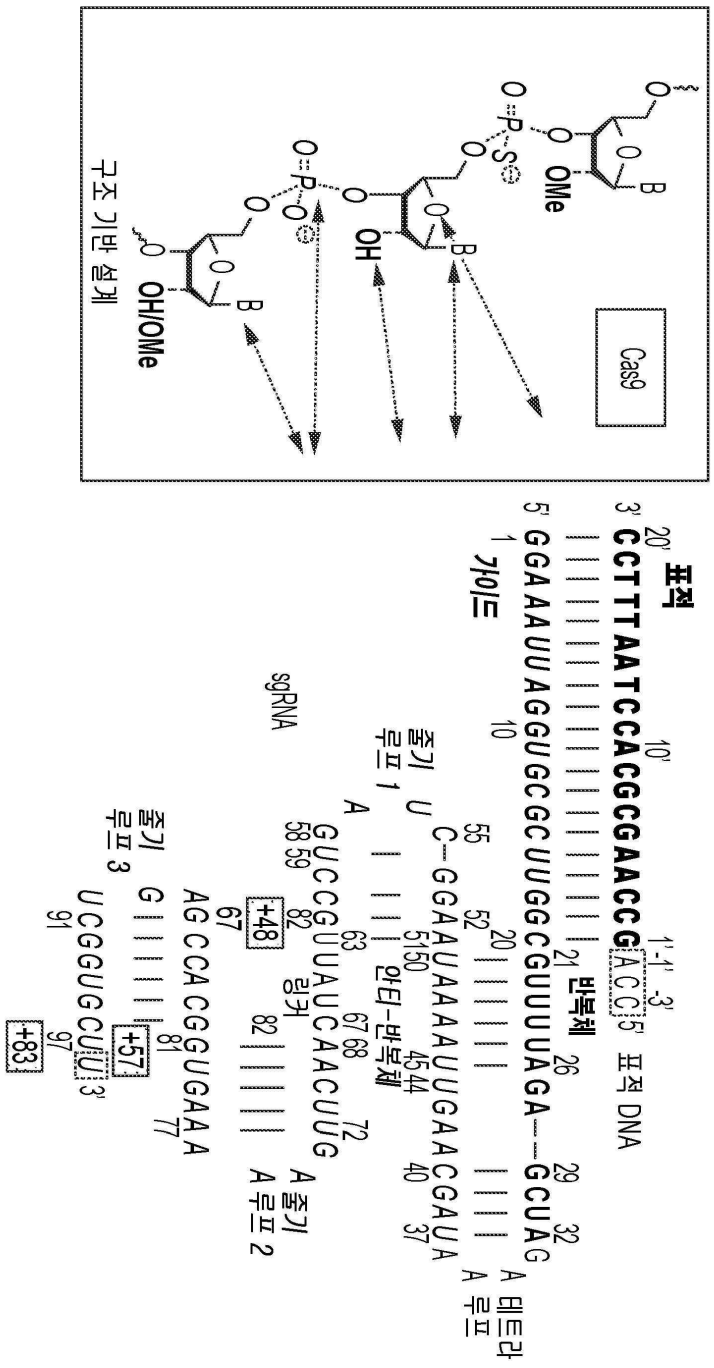
도면1b


시티딘 데아미나아제
R-루프
2xUGI
PAM
Cas9n
(D10A)
sgRNA
Cas9 결합 및
R-루프 형성
탈아미노화
닉 형성
2xUGI
우라실 절제->
무염기 부위
출발 물질로
다시 복구
DNA 복구로 반대
가닥에 A 배치
염기 스크램블링 및
결실복구(undel)
DNA 복구로 탈아미노화된
가닥에 T 배치

도면1c


데옥시아데노신 데아미나아제
TadA
R-루프
TadA
PAM
Cas9n
(D10A)
sgRNA
Cas9 결합 및
R-루프 형성
탈아미노화
닉 형성
이노신 절제->
무염기 부위 (매우 느림)
염기 스크램블링
및 결실복구
출발 물질로
다시 복구
DNA 복구로 반대
가닥에 C 배치
DNA 복구로 탈아미노화된
가닥에 T 배치

도면1d

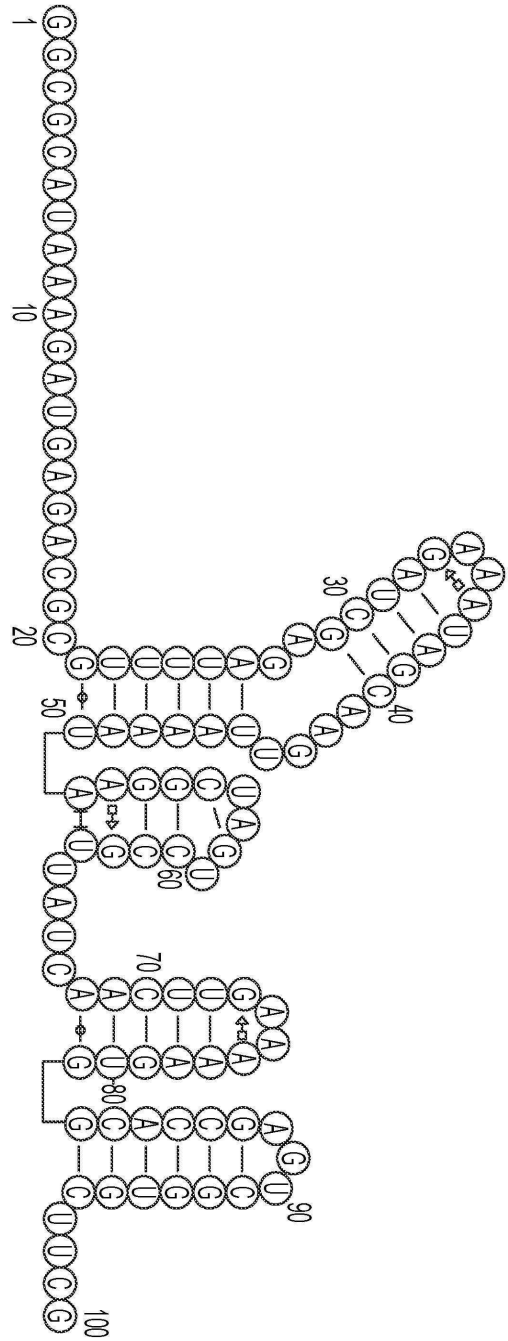

Cas9
OMe
OH
OH/OMe
구조 기반 설계
표적
가이드
반복체
안티-반복체
헤어핀 1
헤어핀 2
헤어핀 3
테트라루프
sgRNA
표적 DNA

도면2

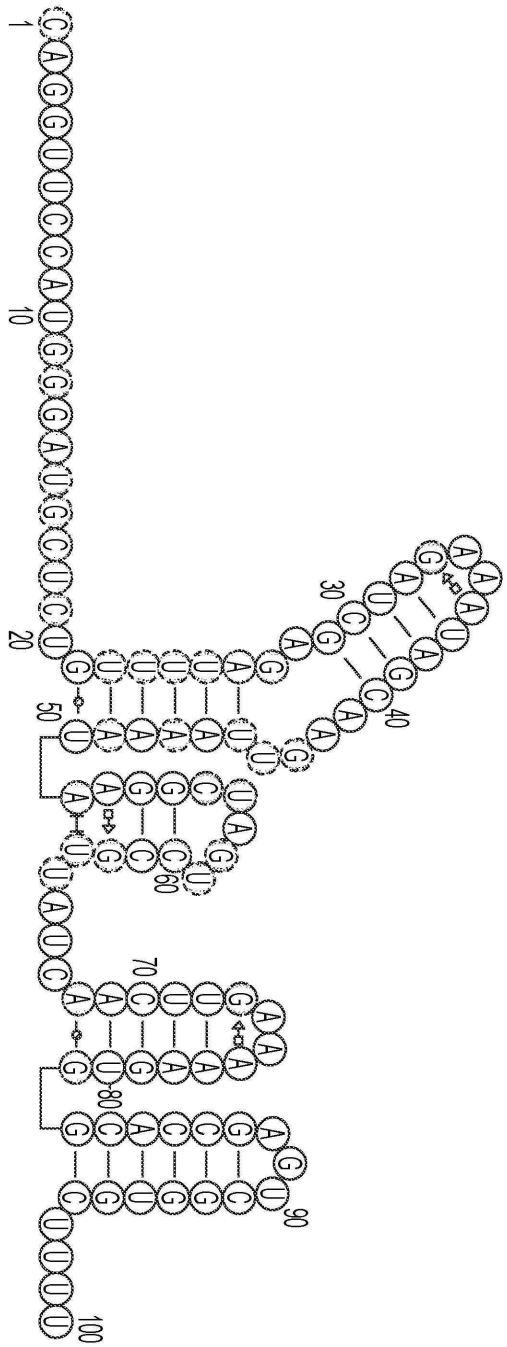
PDB ID	구성요소	상태
4CMP	SpCas9 단백질	Apo (pre-RNP 형성)
4ZT0	SpCas9 단백질 + gRNA	RNP (시토졸에서 형성됨)
5F9R	SpCas9 단백질 + gRNA + 표적/비표적 DNA	촉매전 삼원 복합체
4UN3	SpCas9 단백질 + gRNA + 표적/비표적 DNA	촉매후 삼원 복합체

	4CMP	4ZT0	5F9R	4UN3
4CMP		15	20	20
4ZT0	15		4	3
5F9R	20	4		2
4UN3	20	3	2	

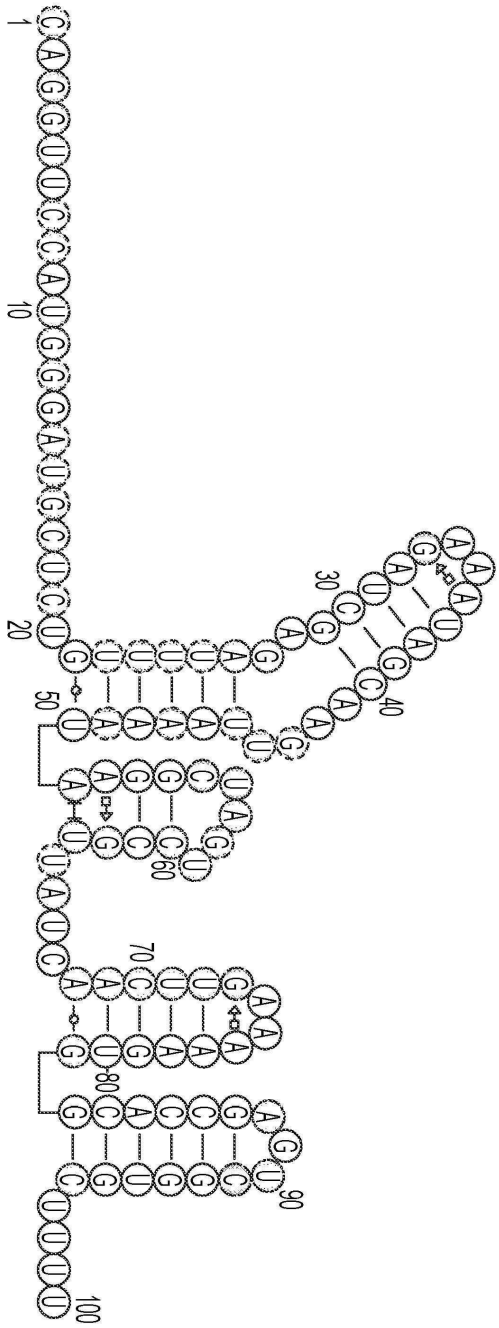
도면3



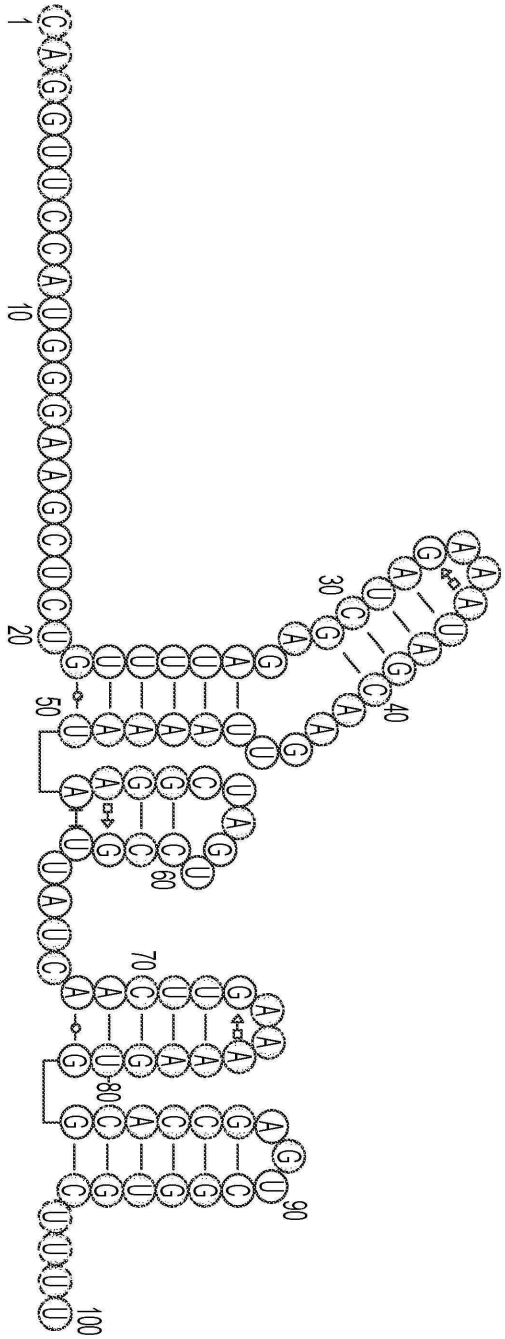
도면4



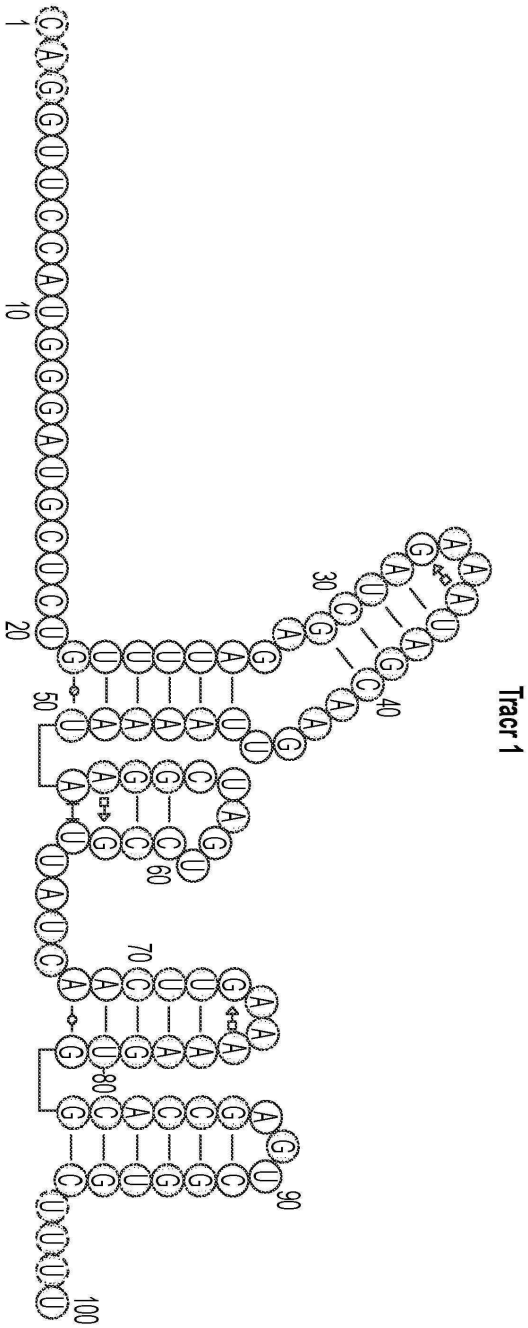
도면5



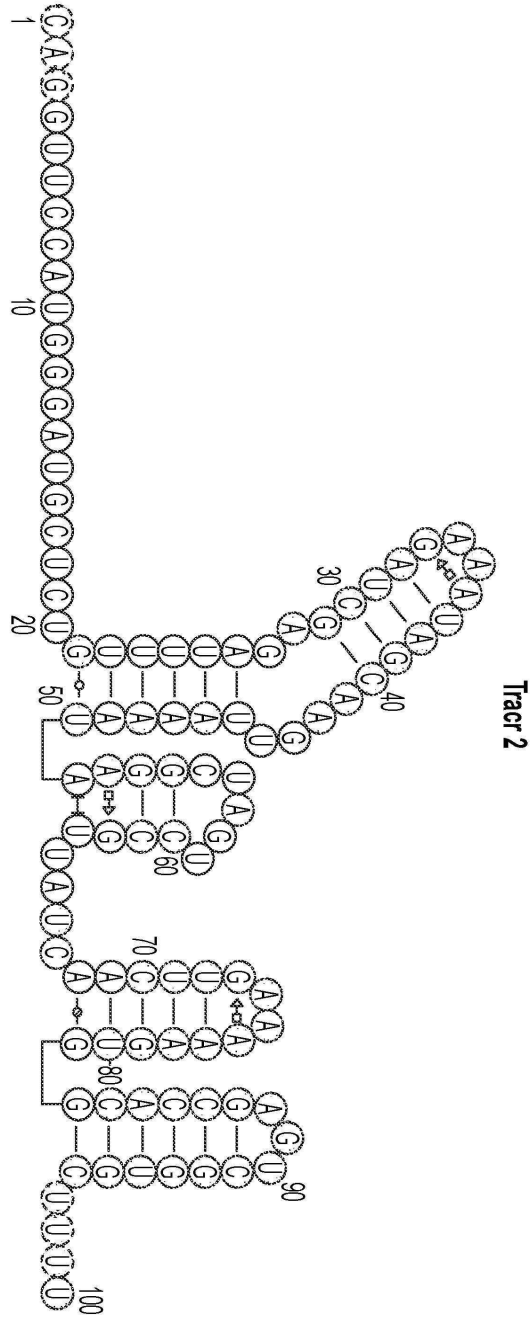
도면6



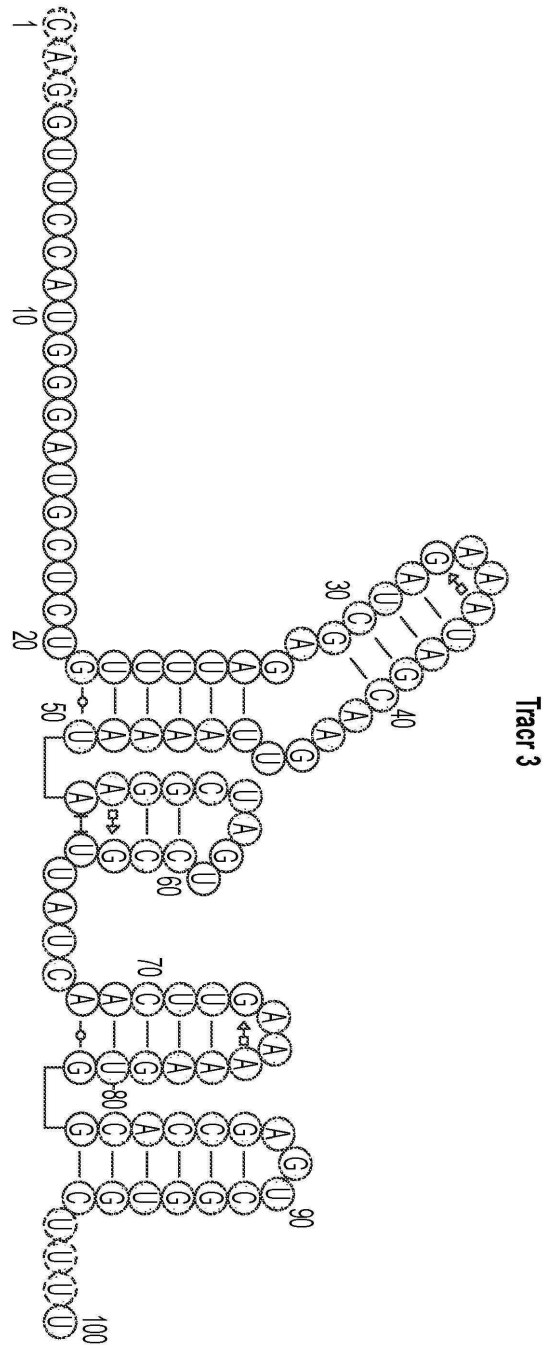
도면7aa



도면7ab



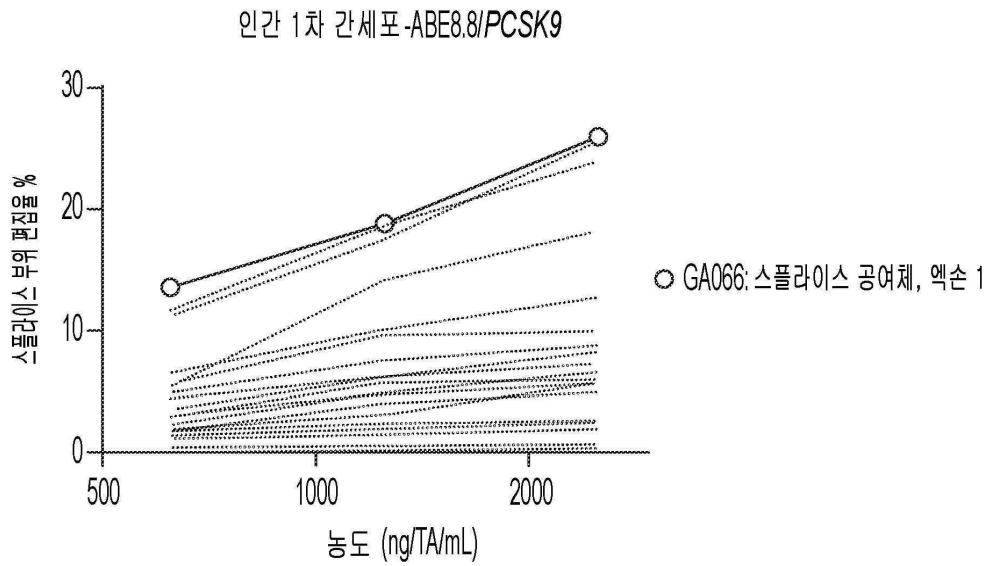
도면7ac



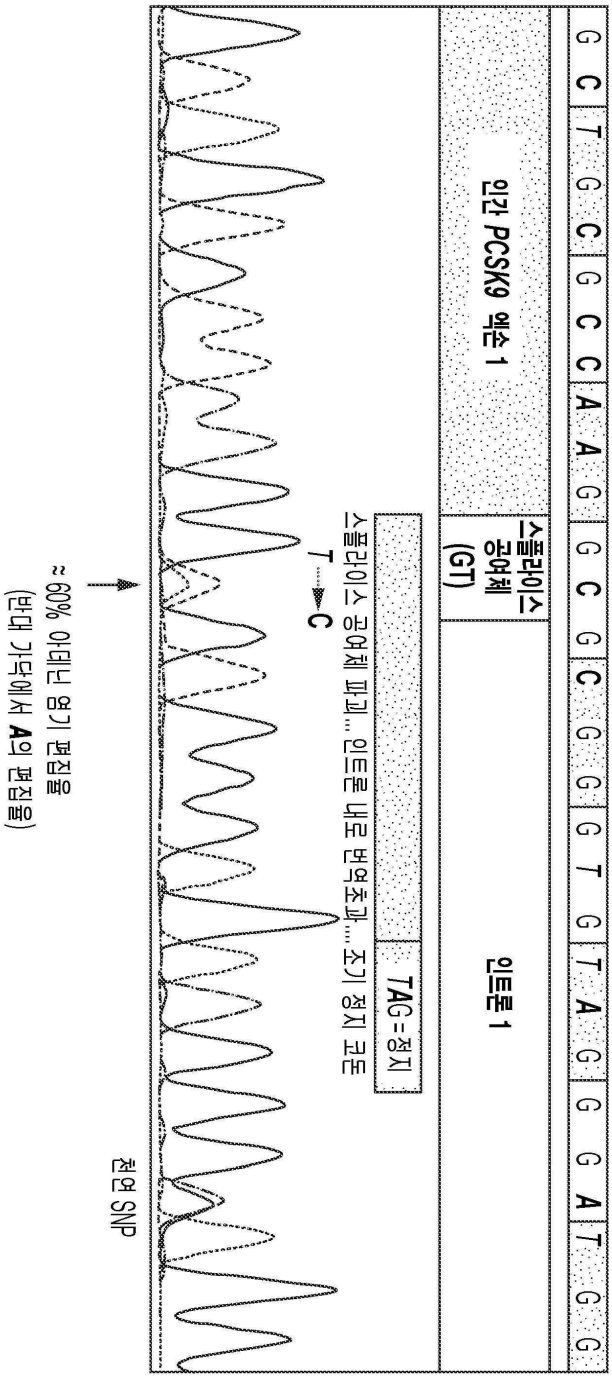
도면7b

	10	20	30	40	50	60	70	80
	123456789X	123456789X	123456789X	123456789X	123456789X	123456789X	123456789X	123456789X
서열 번호 61	GUUUUAGAGC	UAGAAUAGC	AAGUUAAAAU	AAGGCUAGUC	CGUUAUCAAC	UUGAAAAAGU	GGCACCGAGU	CGGUGCUUUU
문헌 Tracr	GUUUUAGAgc	uagaaauagc	AAGUUAAAAU	AAGGCUAGUC	CGUUAUCAac	uugaaaaagu	ggcaccgagu	cggugcusususu
Tracr1	gUUUUAGAgc	uaGaaauagc	aaGUUaAaAu	AaggCUaGUC	cGUUAucAAc	uuGaaaaagu	GgcaccgAgU	CggugcusususU
Tracr2	gUUUUAGagc	uagaaauagc	aaGUUaAaAu	AaggcuaGUc	cGUUAucAAc	uugaaaaagu	gGcaccgagu	cggugcusususu
Tracr3	gUUUUAGagc	uaGaaauagc	aaGUUaAaAu	AaggcuaGUc	cGUUAucAAc	uuGaaaaagu	gGcaccgagu	cggugcusususu

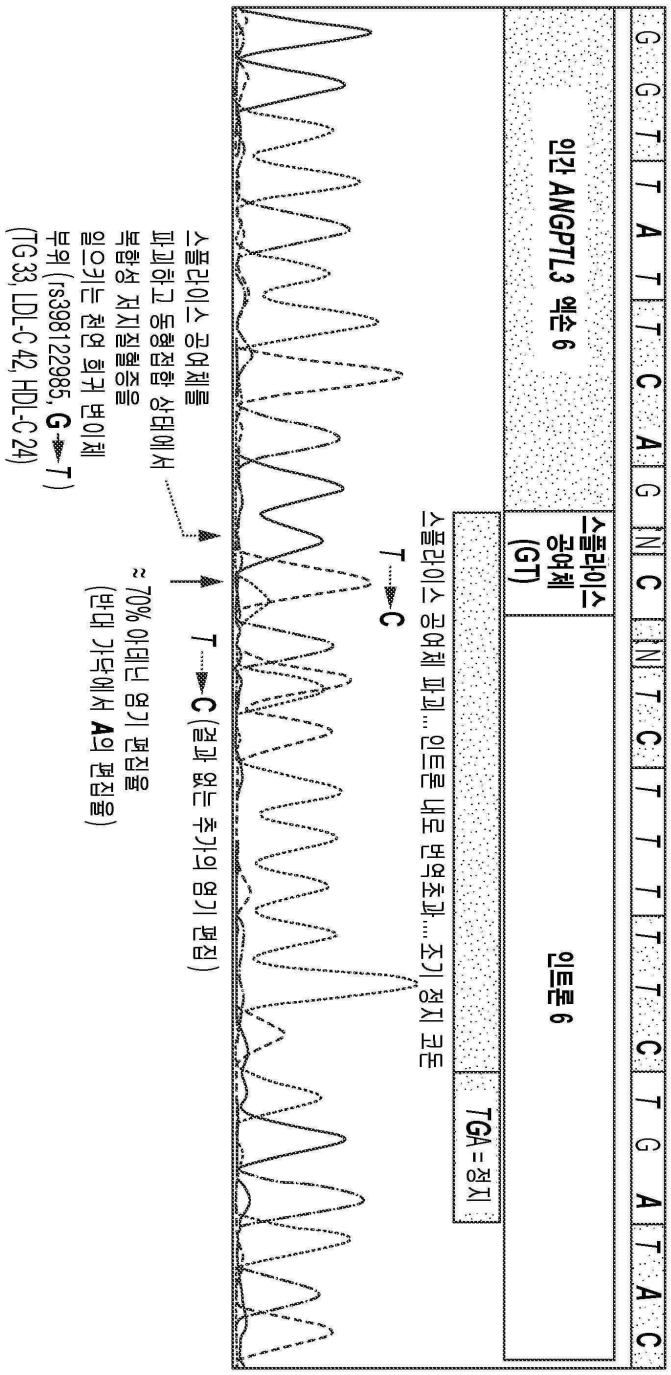
도면8


인간 1차 간세포-ABE8.8/PCSK9
스플라이스 부위 편집율 %
30
20
10
0
500
1000
2000
농도 (ng/TA/mL)
GA066: 스플라이스 공여체, 엑손 1

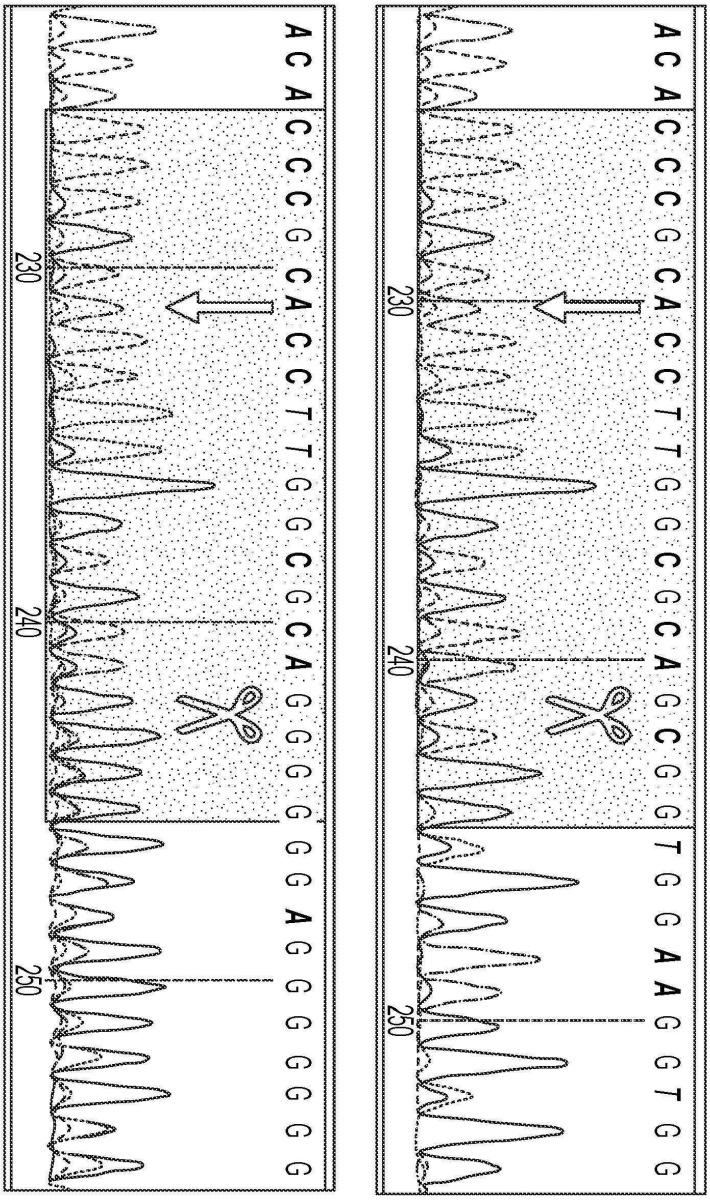
도면9


G C T G C G C C C A A G G C G C G G G G T G T A G G G A T G G
인간 PCSK9 엑손 1
스플라이스 공여체 (GT)
인트론 1
TAG = 정지
스플라이스 공여체 파괴… 인트론 내로 번역초과… 조기 정지 코돈
T ⋯▶ C
천연 SNP
≈ 60% 아데닌 염기 편집율
(반대 가닥에서 A의 편집율)

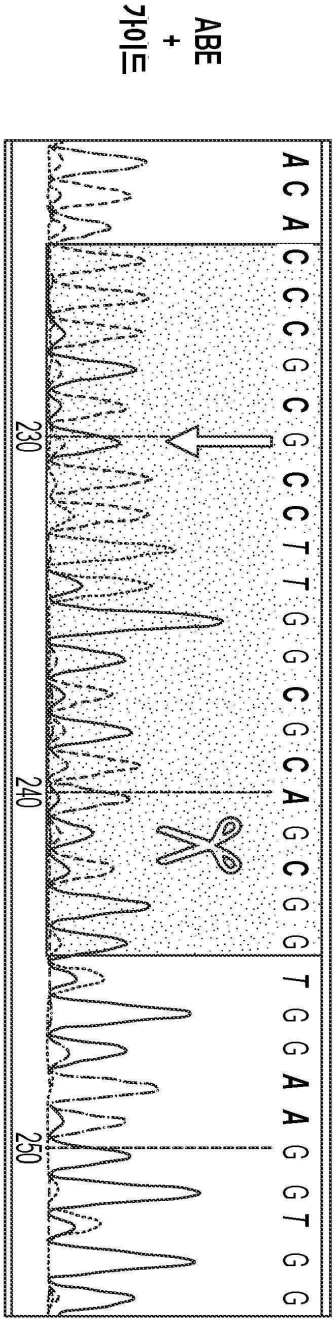
도면10


인간 ANGPTL3 엑손 6
스플라이스 공여체 (GT)
인트론 6
TGA = 정지
스플라이스 공여체 파괴... 인트론 내로 번역초과... 조기 정지 코돈
T ▶ C
T ▶ C (결과 없는 추가의 염기 편집)
≈ 70% 아데닌 염기 편집율
(반대 가닥에서 A의 편집율)
스플라이스 공여체를
파괴하고 동형접합 상태에서
복합성 저지질혈증을
일으키는 천연 희귀 변이체
부위 (rs398122985, G ▶ T)
(TG 33, LDL-C 42, HDL-C 24)

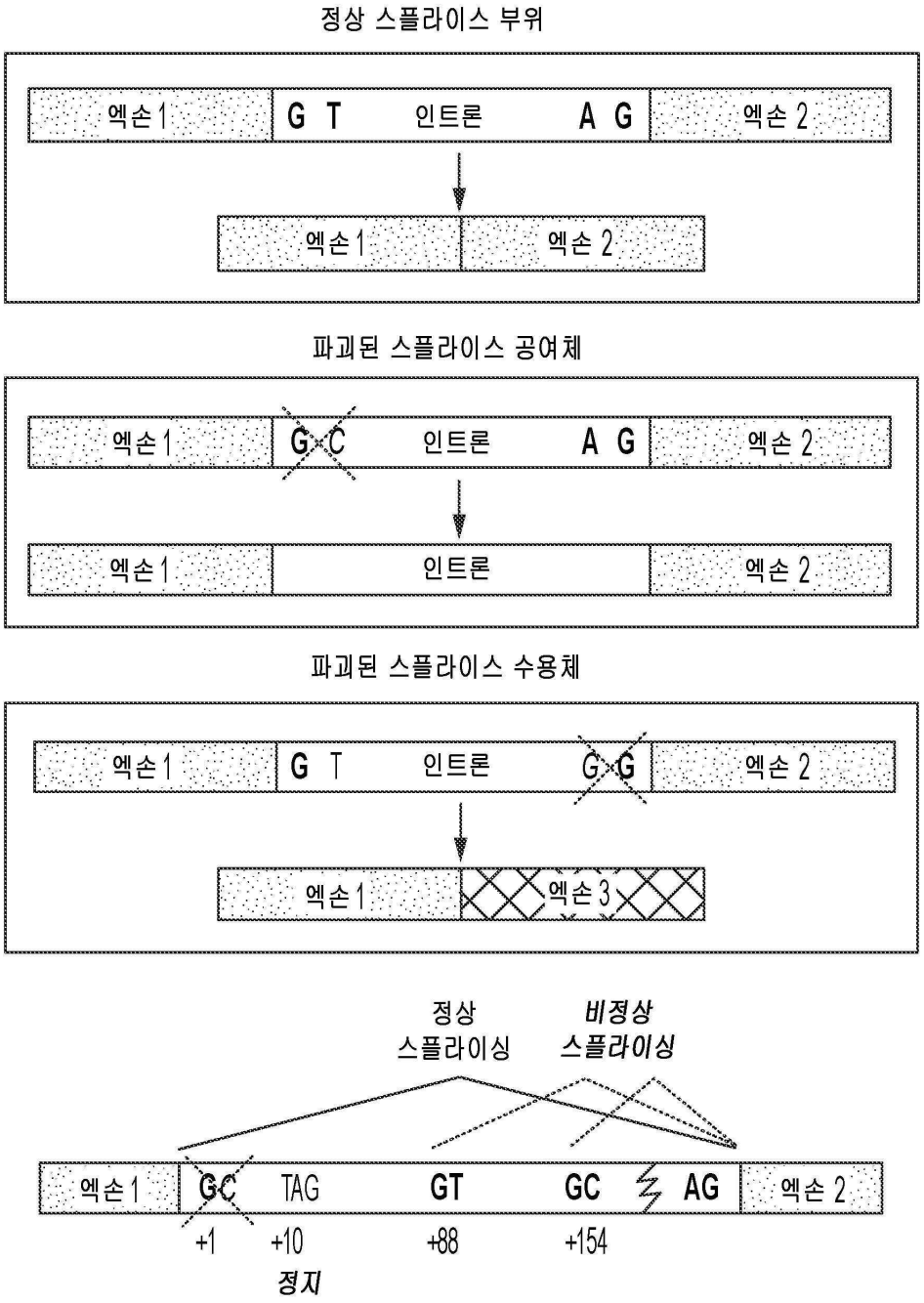
도면11a



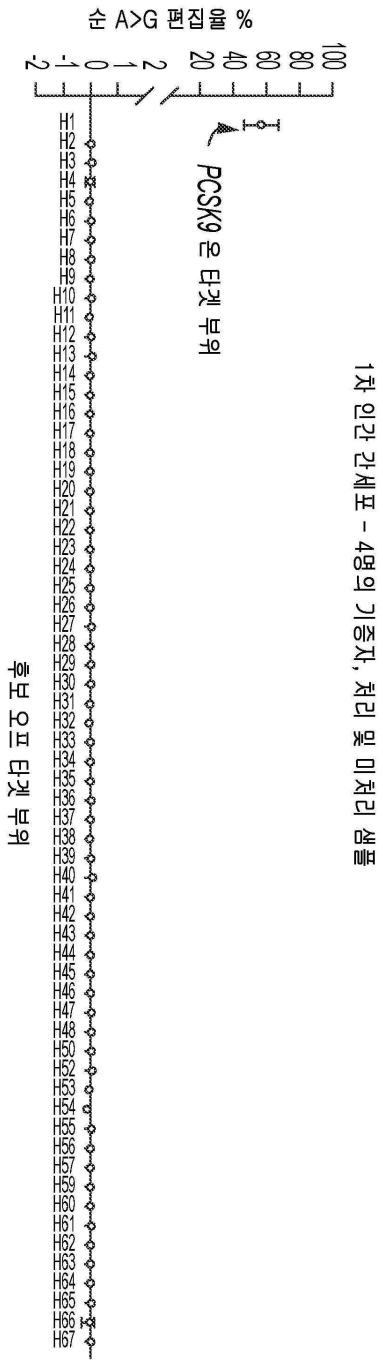
도면11b



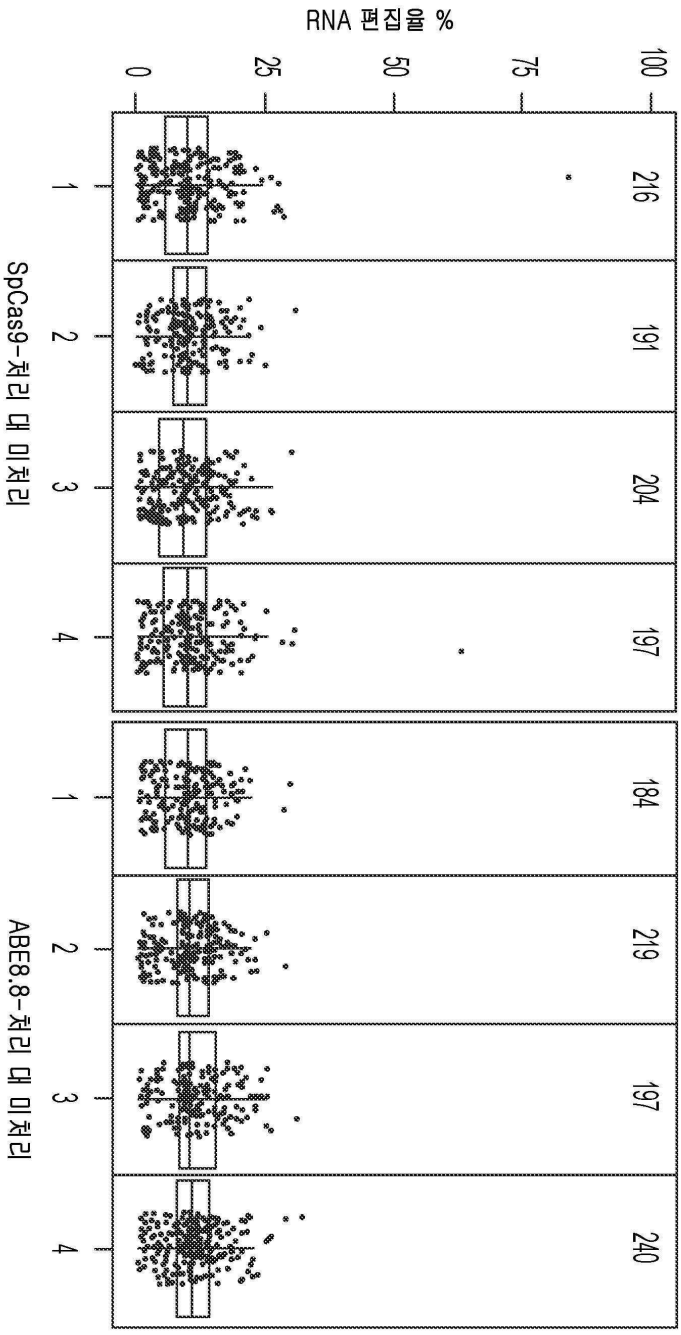
도면12


정상 스플라이스 부위
엑손 1
G T
인트론
A G
엑손 2
엑손 1
엑손 2
파괴된 스플라이스 공여체
엑손 1
G C
인트론
A G
엑손 2
엑손 1
인트론
엑손 2
파괴된 스플라이스 수용체
엑손 1
G T
인트론
G G
엑손 2
엑손 1
엑손 3
정상
스플라이싱
비정상
스플라이싱
엑손 1
GC
TAG
GT
GC
AG
엑손 2
+1
+10
+88
+154
정지

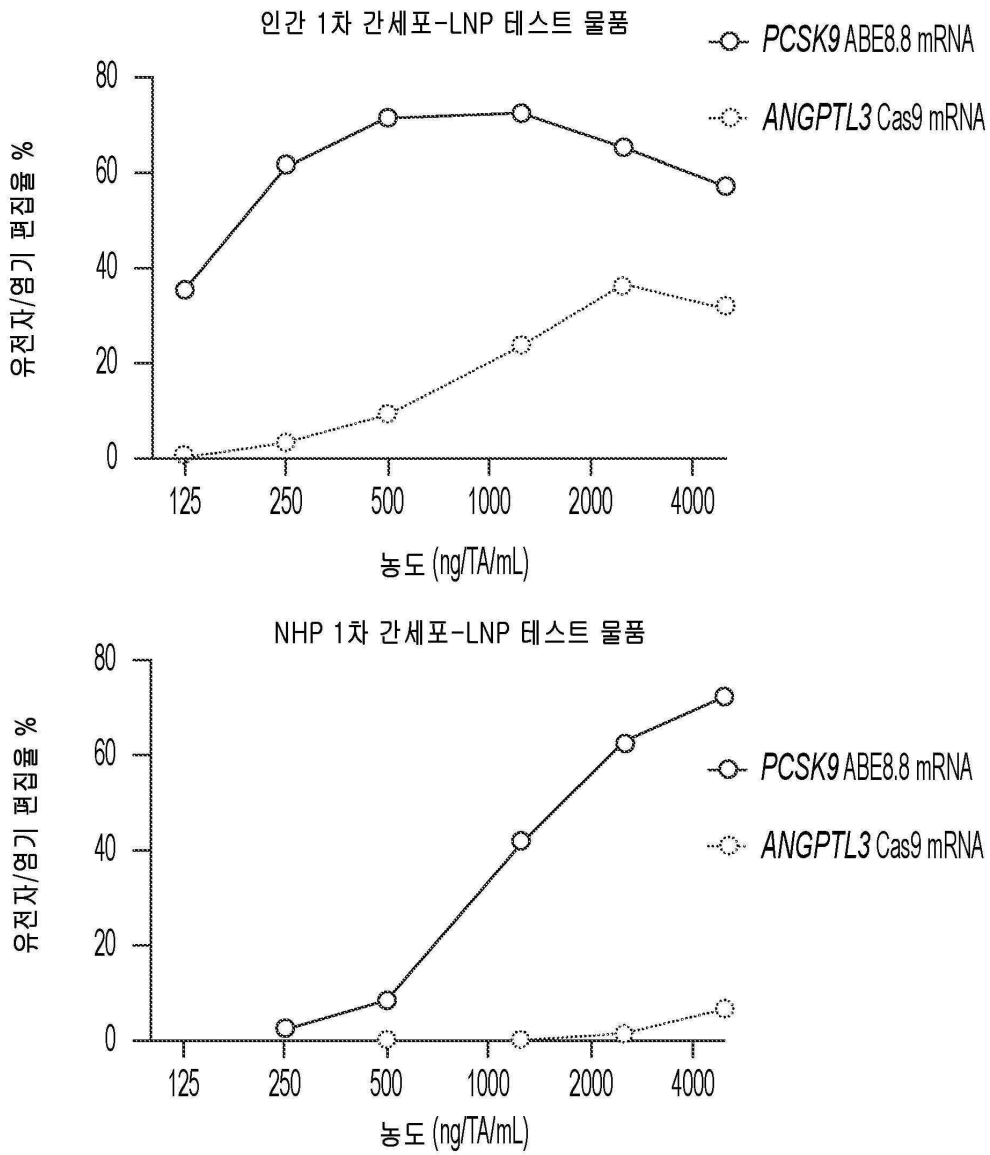
도면13


순 A>G 편집율 %
100
80
60
40
20
2
1
0
-1
-2
PCSK9 온 타겟 부위
1차 인간 간세포 - 4명의 기증자, 처리 및 미처리 샘플
후보 오프 타겟 부위

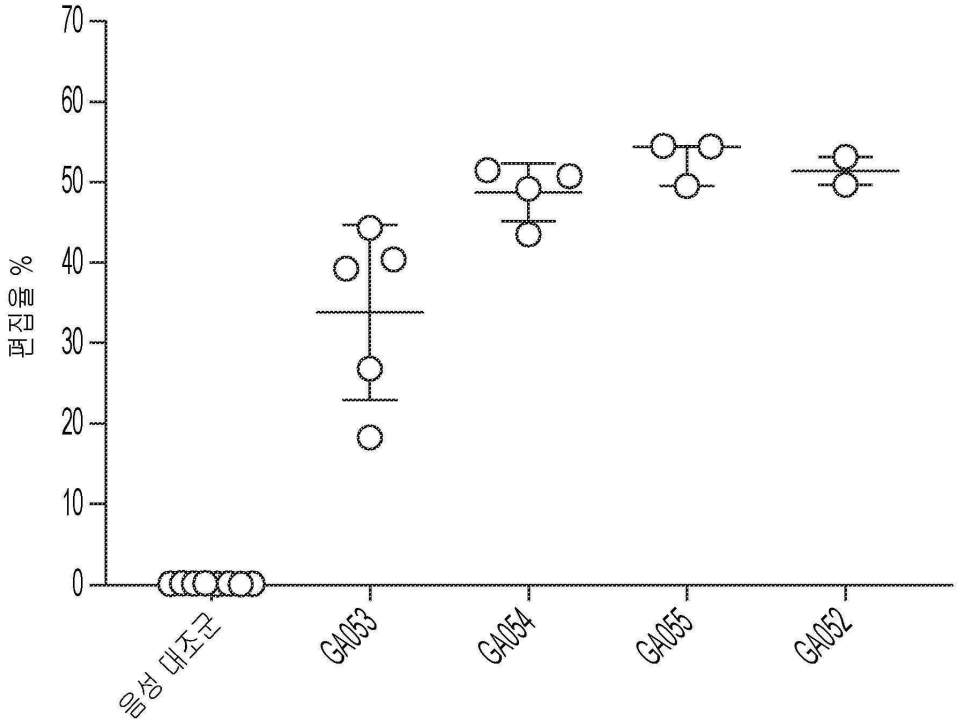
도면14


RNA 편집율 %
0
25
50
75
100
SpCas9-처리 대 미처리
ABE8.8-처리 대 미처리
1
2
3
4
216
191
204
197
184
219
197
240

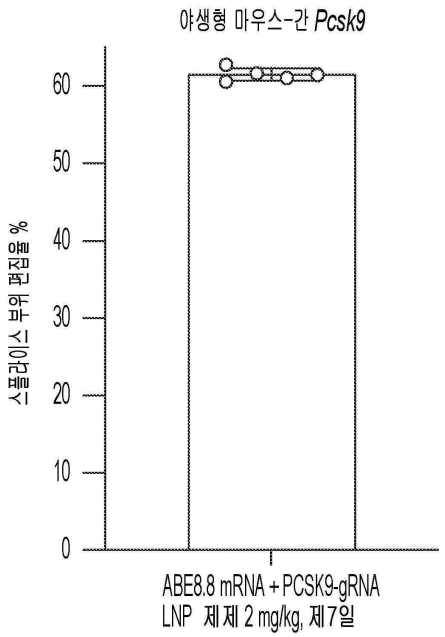
도면15


인간 1차 간세포-LNP 테스트 물품
PCSK9 ABE8.8 mRNA
ANGPTL3 Cas9 mRNA
유전자/염기 편집율 %
0
20
40
60
80
125
250
500
1000
2000
4000
농도 (ng/TA/mL)
NHP 1차 간세포-LNP 테스트 물품
PCSK9 ABE8.8 mRNA
ANGPTL3 Cas9 mRNA
유전자/염기 편집율 %
0
20
40
60
80
125
250
500
1000
2000
4000
농도 (ng/TA/mL)

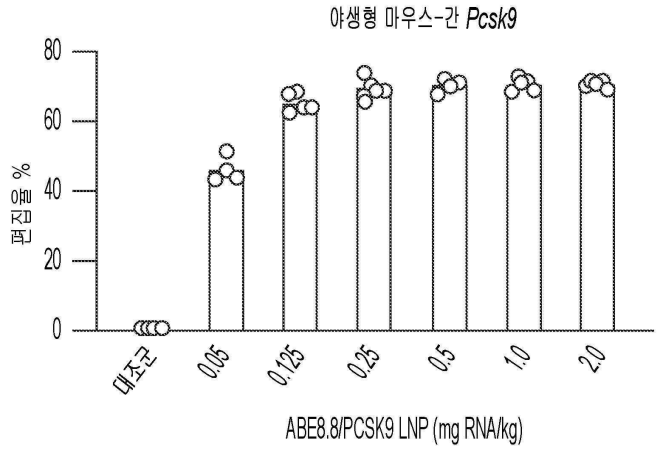
도면16


편집율 %
70
60
50
40
30
20
10
0
음성 대조군
GA053
GA054
GA055
GA052

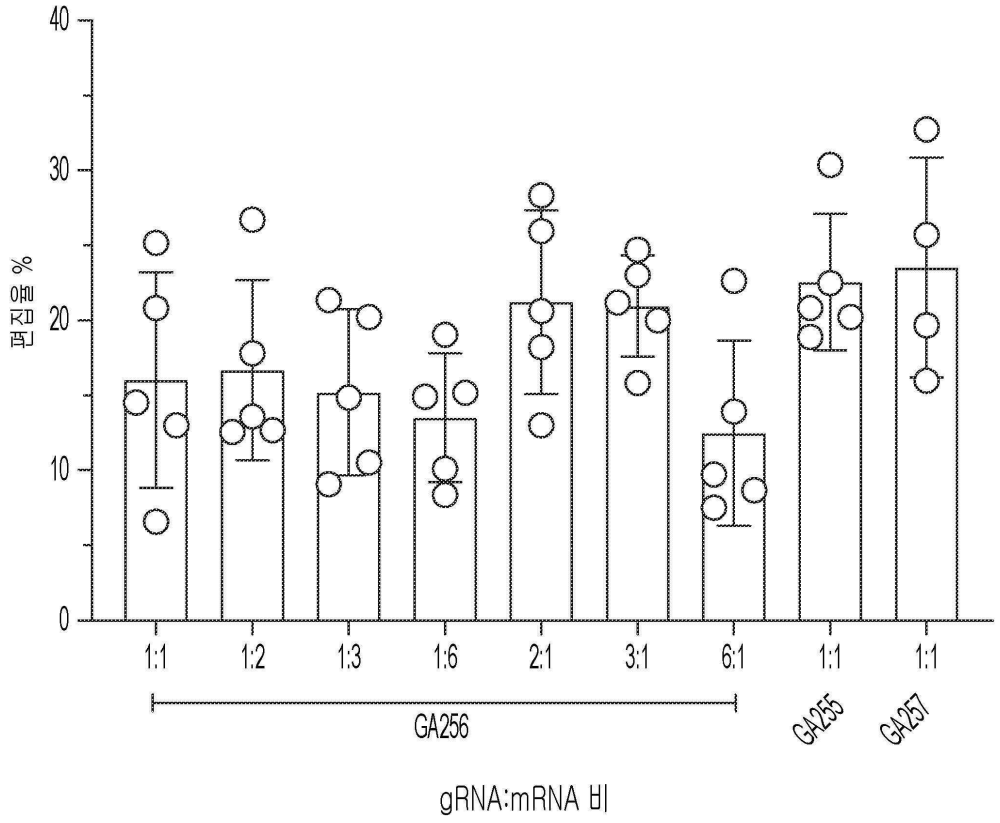
도면17


야생형 마우스-간 Pcsk9
스플라이스 부위 편집율 %
60
50
40
30
20
10
0
ABE8.8 mRNA + PCSK9-gRNA
LNP 제제 2 mg/kg, 제7일

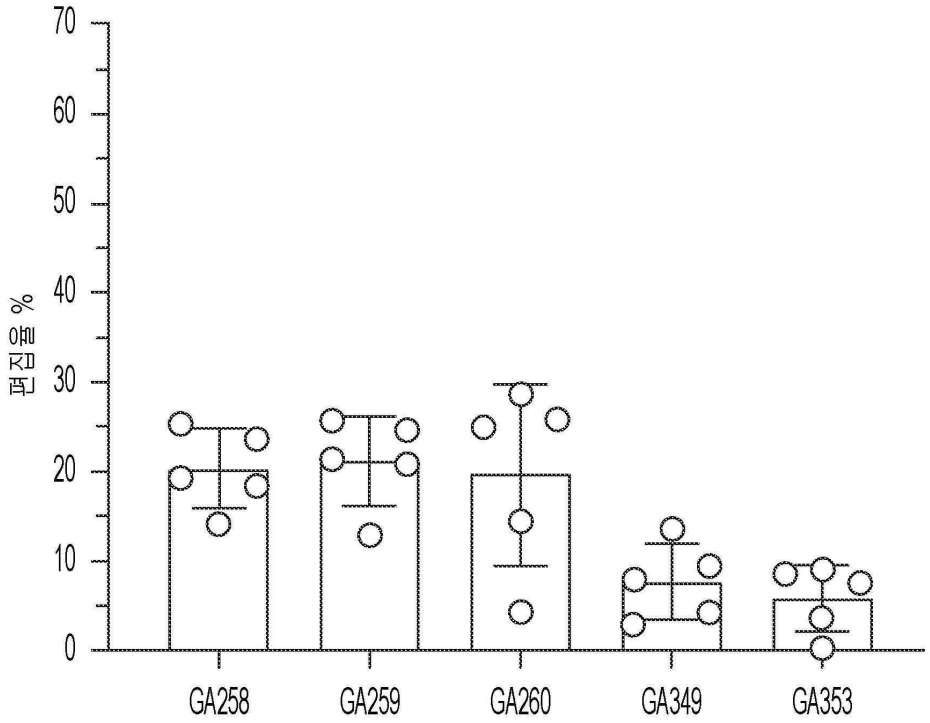
도면18


야생형 마우스-간 Pcsk9
편집율 %
80
60
40
20
0
대조군
0.05
0.125
0.25
0.5
1.0
2.0
ABE8.8/PCSK9 LNP (mg RNA/kg)

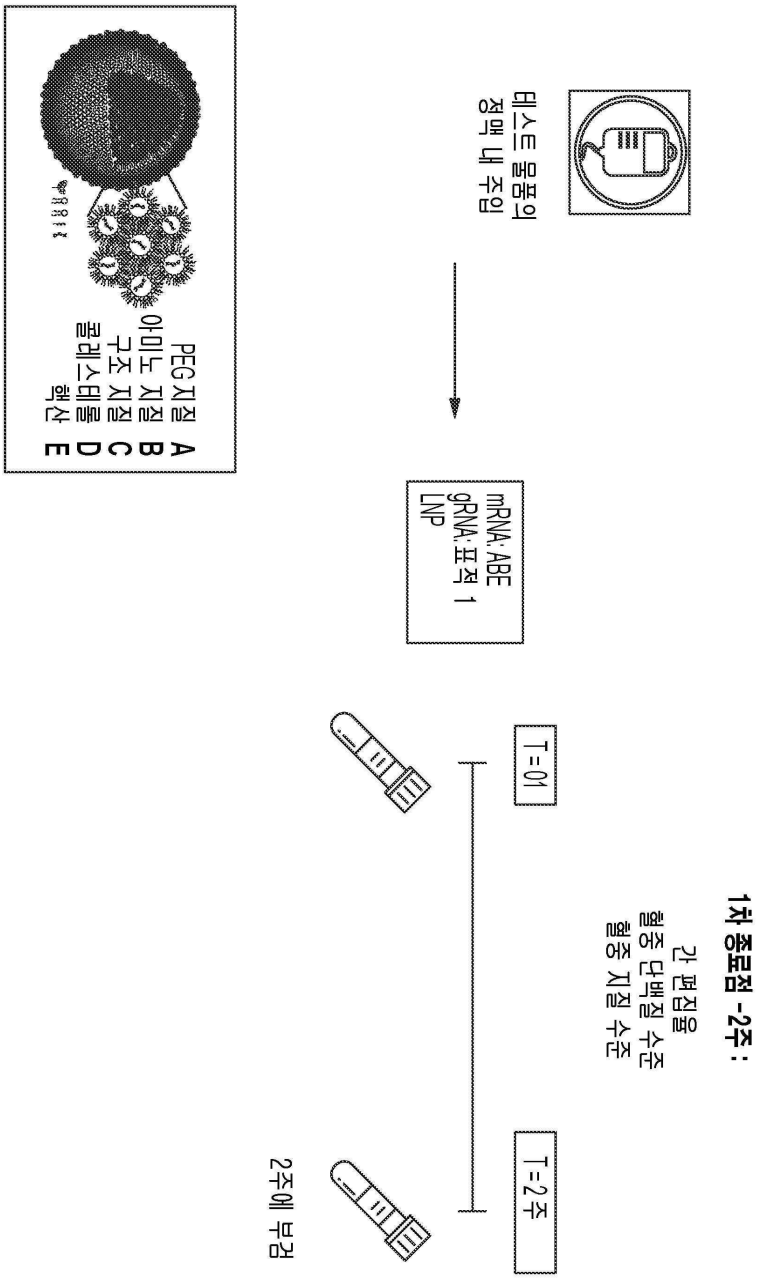
도면19


편집율 %
40
30
20
10
0
1:1
1:2
1:3
1:6
2:1
3:1
6:1
1:1
1:1
GA256
GA255
GA257
gRNA:mRNA 비

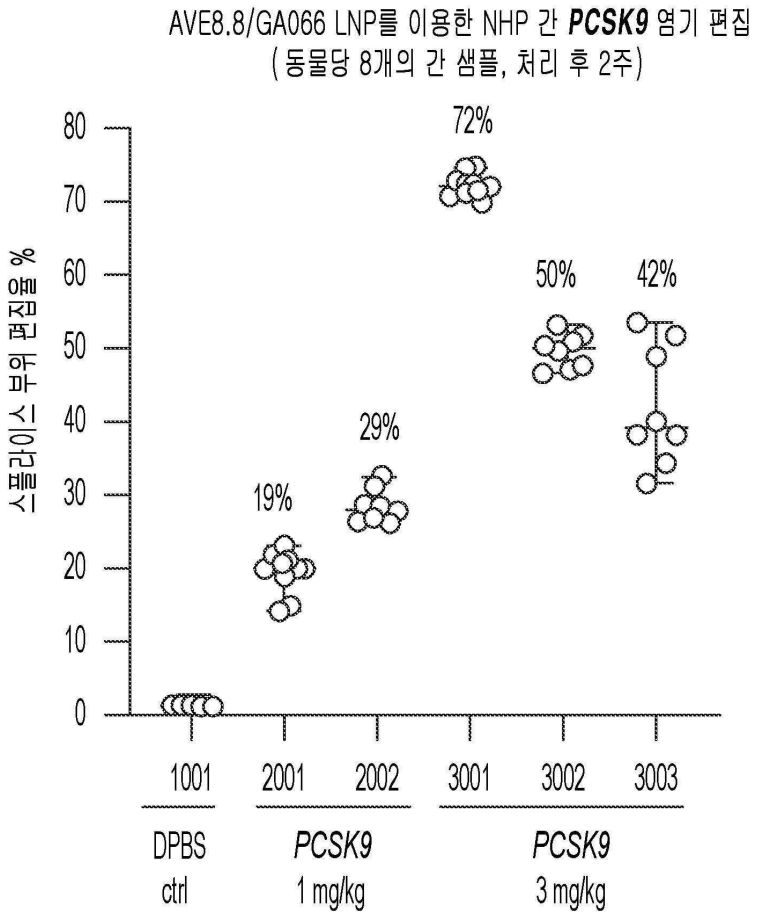
도면20



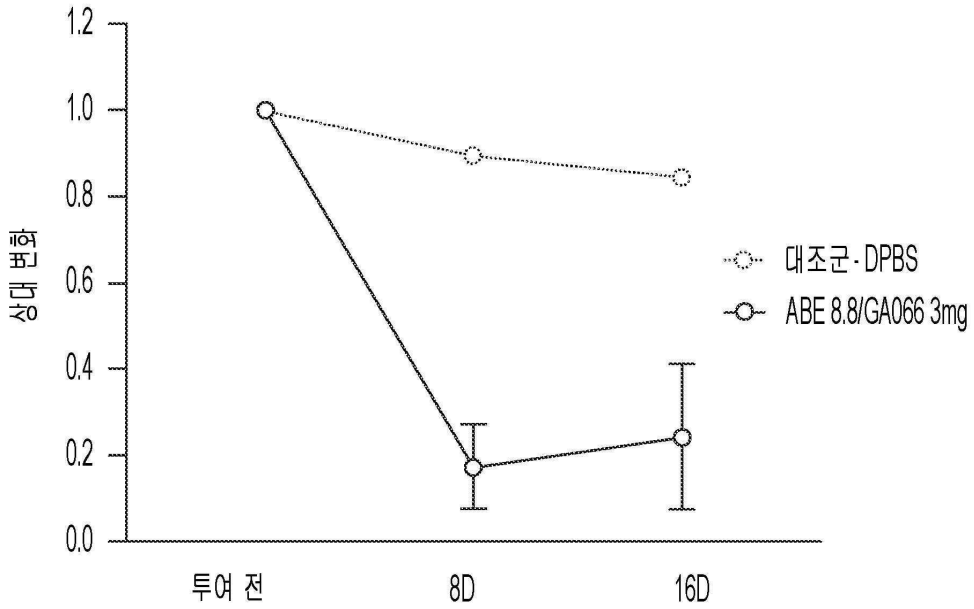
도면21


PEG 지질 A
아미노 지질 B
구조 지질 C
콜레스테롤 D
핵산 E
테스트 물품의
정맥 내 주입
mRNA: ABE
gRNA: 표적 1
LNP
T=01
T=2주
2주에 부검
1차 종료점 -2주 :
간 편집율
혈중 단백질 수준
혈중 지질 수준

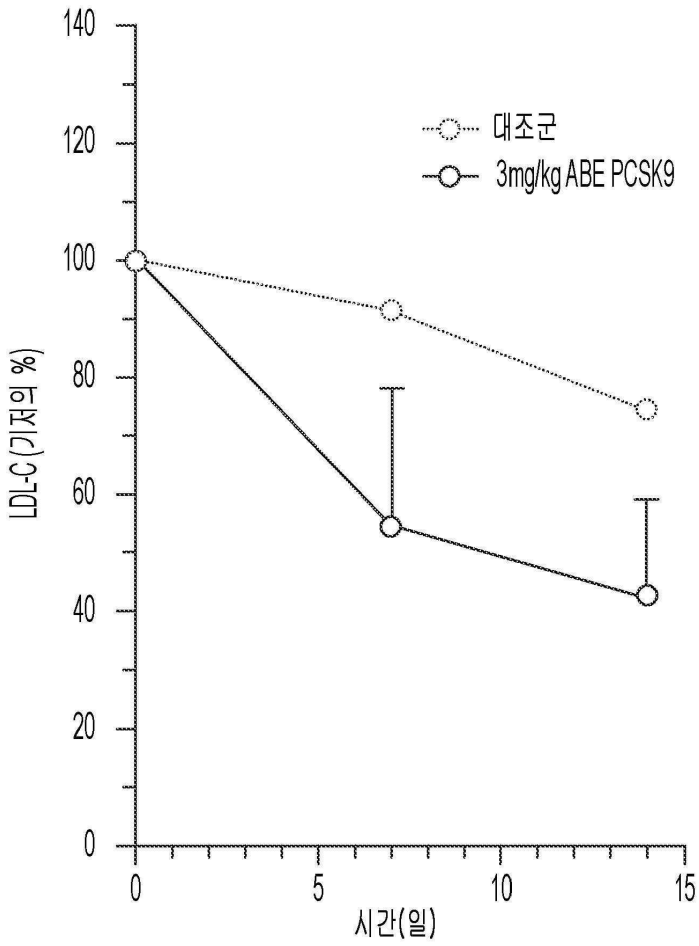
도면22


AVE8.8/GA066 LNP를 이용한 NHP 간 PCSK9 염기 편집
(동물당 8개의 간 샘플, 처리 후 2주)
스플라이스 부위 편집율 %
80
70
60
50
40
30
20
10
0
72%
50%
42%
29%
19%
1001
2001
2002
3001
3002
3003
DPBS
ctrl
PCSK9
1 mg/kg
PCSK9
3 mg/kg

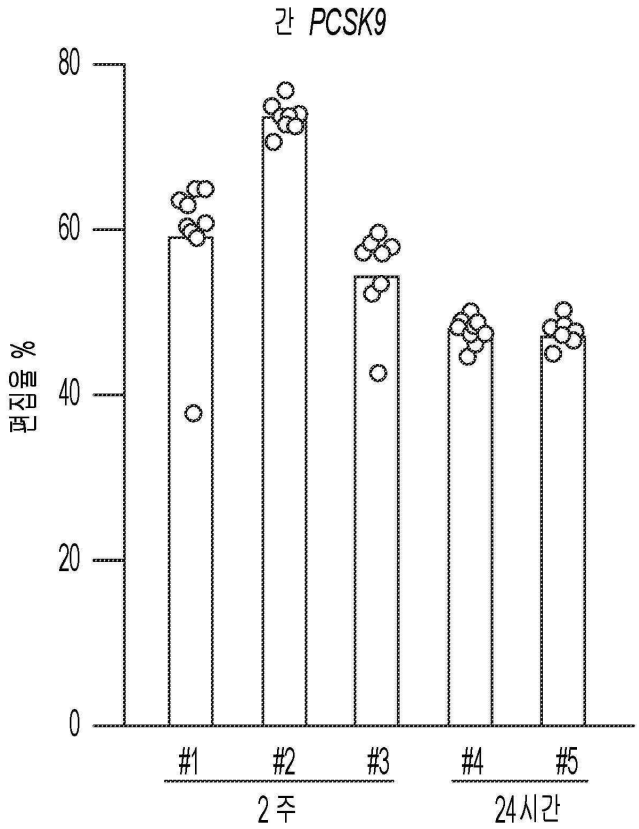
도면23


상대 변화
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
투여 전
8D
16D
대조군 - DPBS
ABE 8.8/GA066 3mg

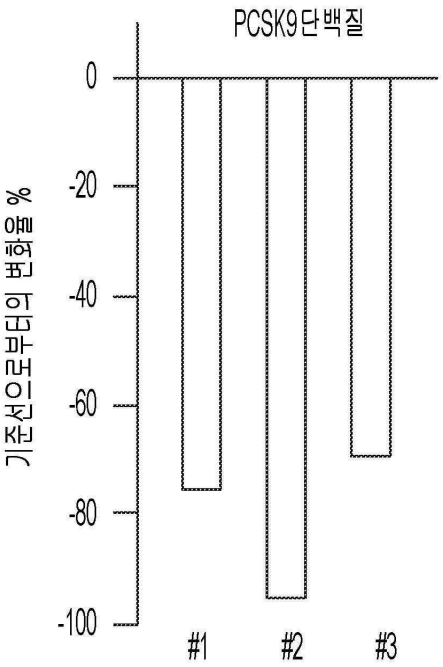
도면24


140
120
100
80
60
40
20
0
LDL-C (기저의 %)
0
5
10
15
시간(일)
대조군
3mg/kg ABE PCSK9

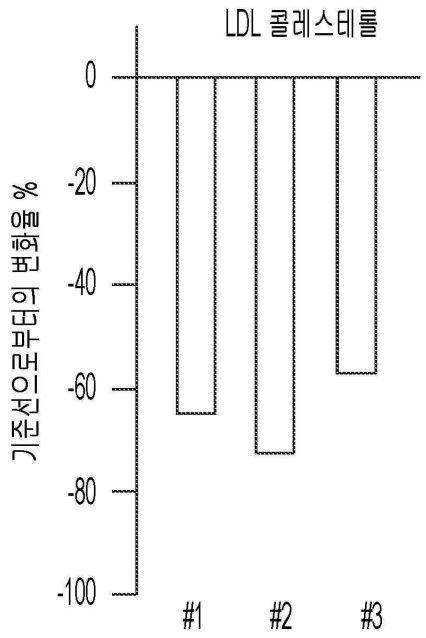
도면25a


간 PCSK9
편집율 %
80
60
40
20
0
#1
#2
#3
#4
#5
2 주
24시간

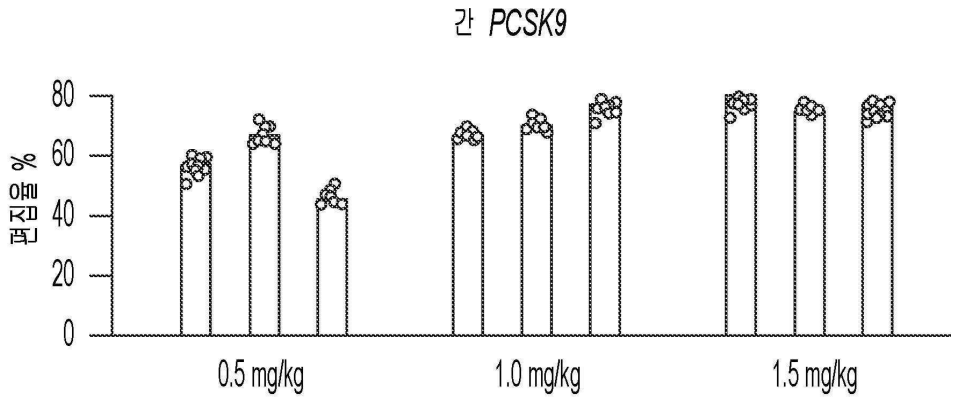
도면25b


PCSK9단백질
기준선으로부터의 변화율 %
0
-20
-40
-60
-80
-100
#1
#2
#3

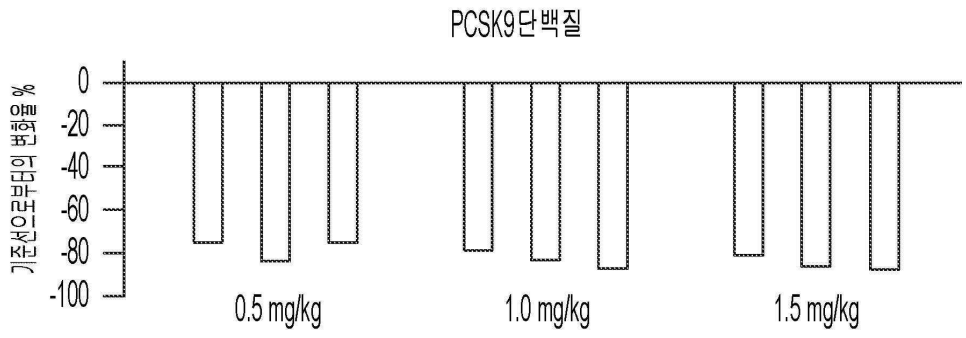
도면25c



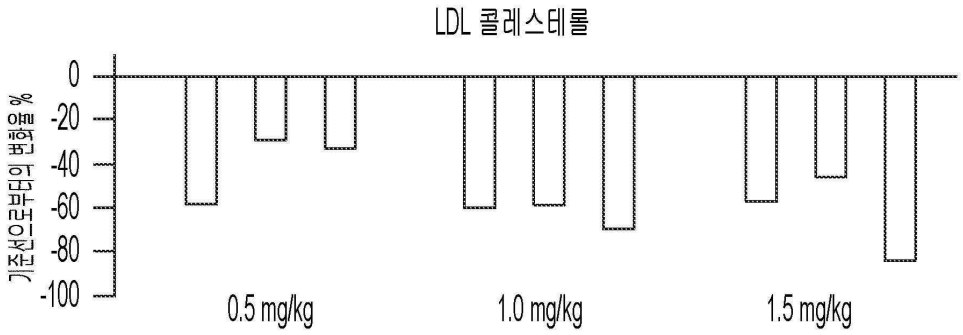
도면26a



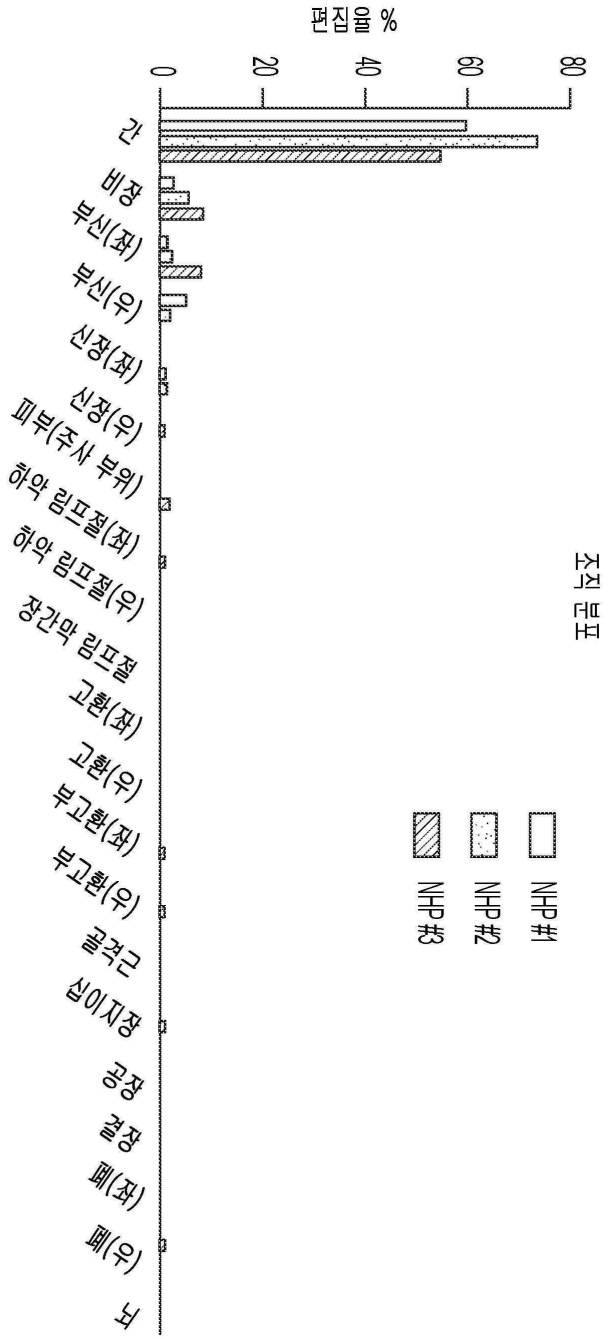
도면26b



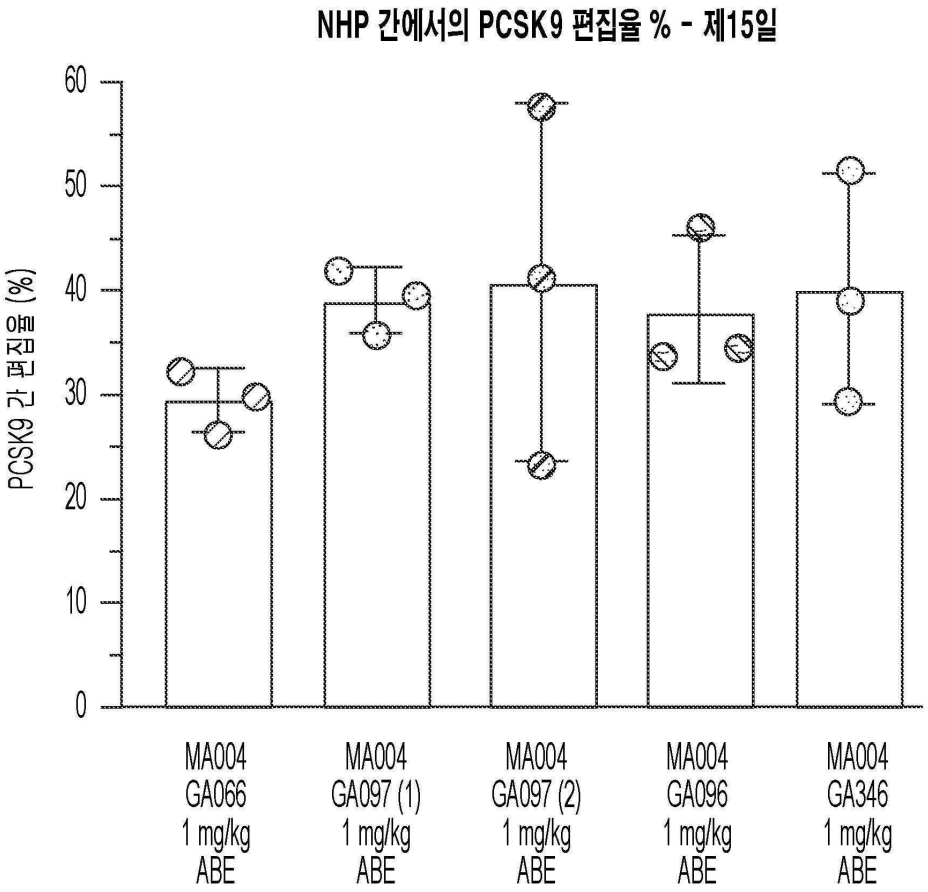
도면26c


LDL 콜레스테롤
기준선으로부터의 변화율 %
0
-20
-40
-60
-80
-100
0.5 mg/kg
1.0 mg/kg
1.5 mg/kg

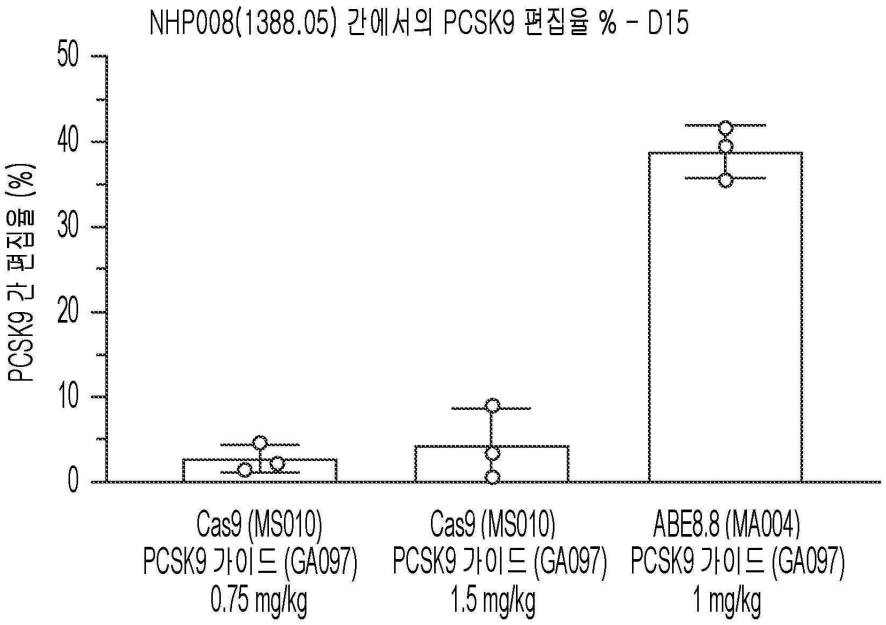
도면27


편집율 %
0
20
40
60
80
간
비장
부신(좌)
부신(우)
신장(좌)
신장(우)
피부(주사 부위)
하악 림프절(좌)
하악 림프절(우)
장간막 림프절
고환(좌)
고환(우)
부고환(좌)
부고환(우)
골격근
십이지장
공장
결장
폐(좌)
폐(우)
뇌
조직 유형
주동체
주동체
주동체

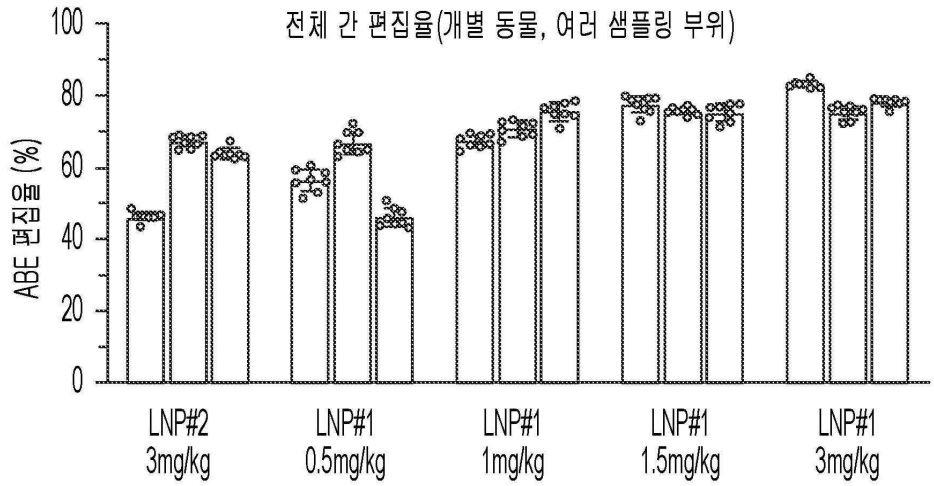
도면28


NHP 간에서의 PCSK9 편집율 % - 제15일
PCSK9 간 편집율 (%)
60
50
40
30
20
10
0
MA004 GA066 1 mg/kg ABE
MA004 GA097 (1) 1 mg/kg ABE
MA004 GA097 (2) 1 mg/kg ABE
MA004 GA096 1 mg/kg ABE
MA004 GA346 1 mg/kg ABE

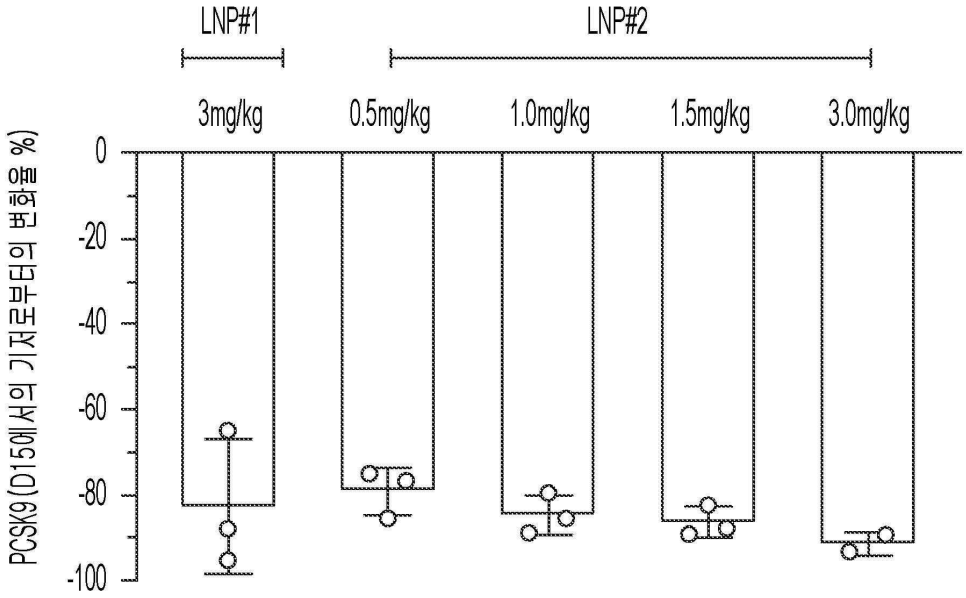
도면29


NHP008(1388.05) 간에서의 PCSK9 편집율 % - D15
PCSK9 간 편집율 (%)
50
40
30
20
10
0
Cas9 (MS010) PCSK9 가이드 (GA097) 0.75 mg/kg
Cas9 (MS010) PCSK9 가이드 (GA097) 1.5 mg/kg
ABE8.8 (MA004) PCSK9 가이드 (GA097) 1 mg/kg

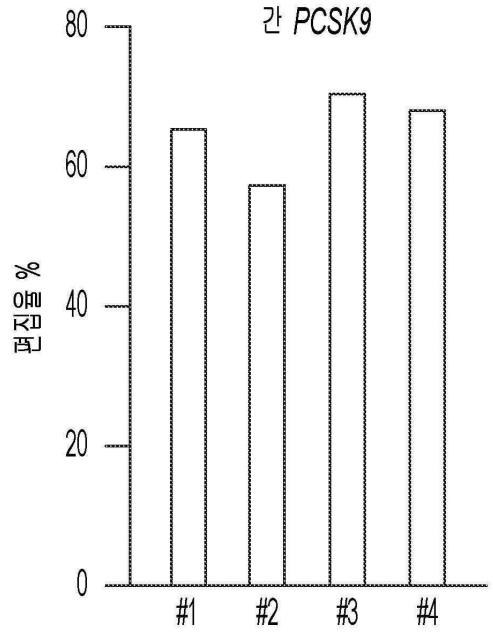
도면30


전체 간 편집율(개별 동물, 여러 샘플링 부위)
ABE 편집율 (%)
100
80
60
40
20
0
LNP#2
3mg/kg
LNP#1
0.5mg/kg
LNP#1
1mg/kg
LNP#1
1.5mg/kg
LNP#1
3mg/kg

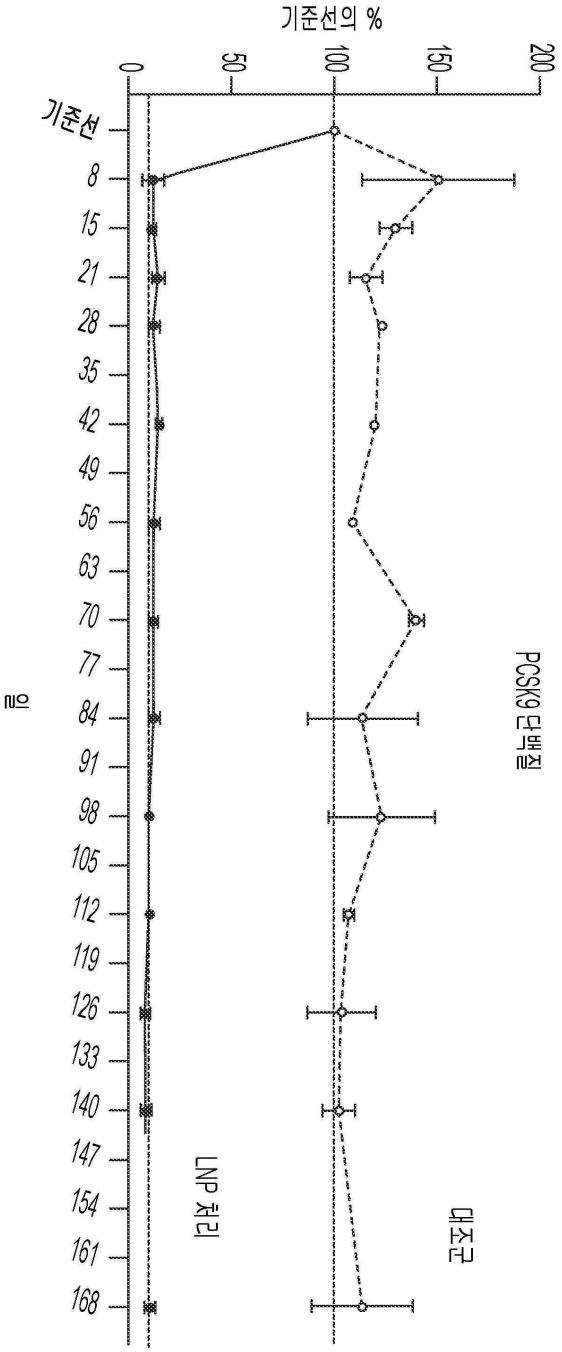
도면31


LNP#1
LNP#2
3mg/kg
0.5mg/kg
1.0mg/kg
1.5mg/kg
3.0mg/kg
PCSK9 (D15에서의 기저로부터의 변화율 %)
0
-20
-40
-60
-80
-100

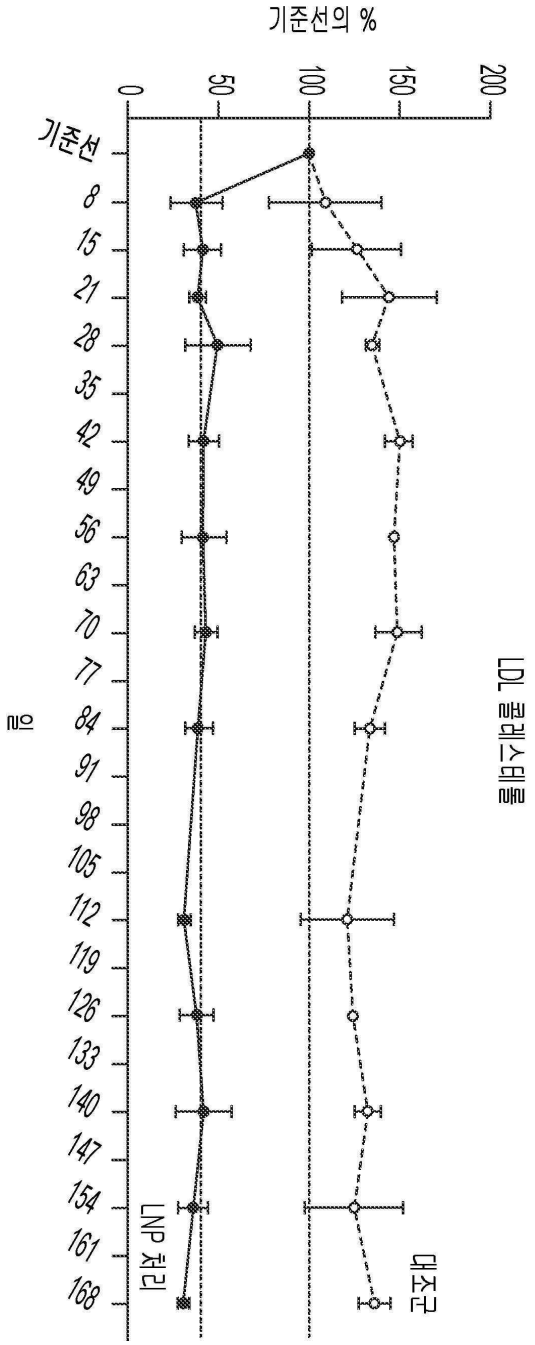
도면32



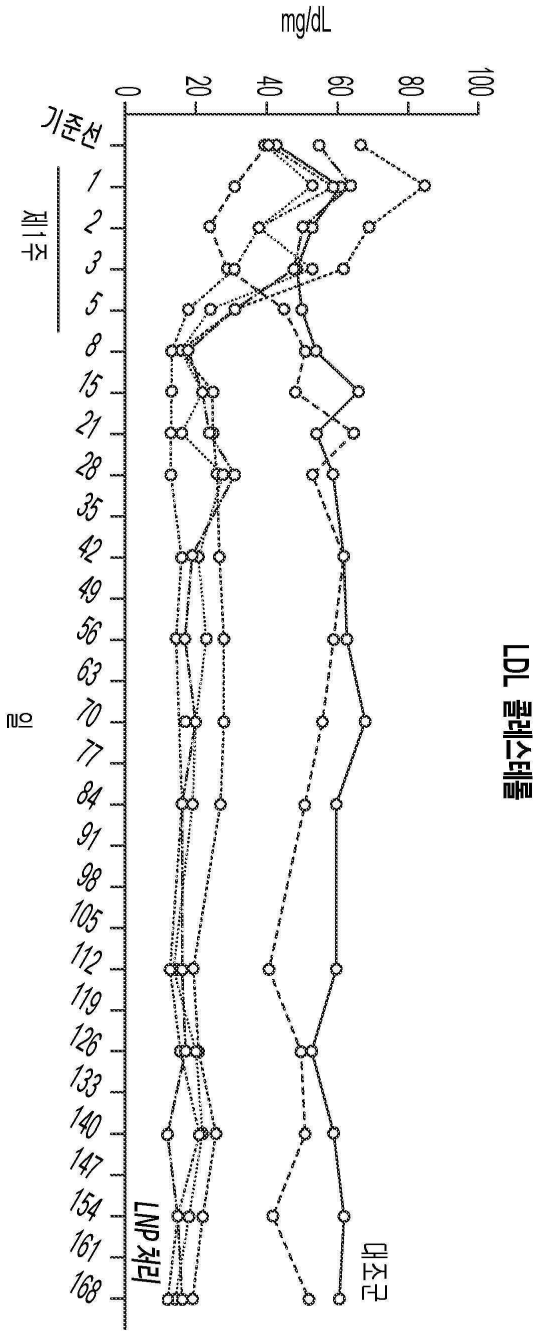
도면33


기준선의 %
0
50
100
150
200
기준선
8
15
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
일
LNP 처리
대조군
PCSK9 단백질

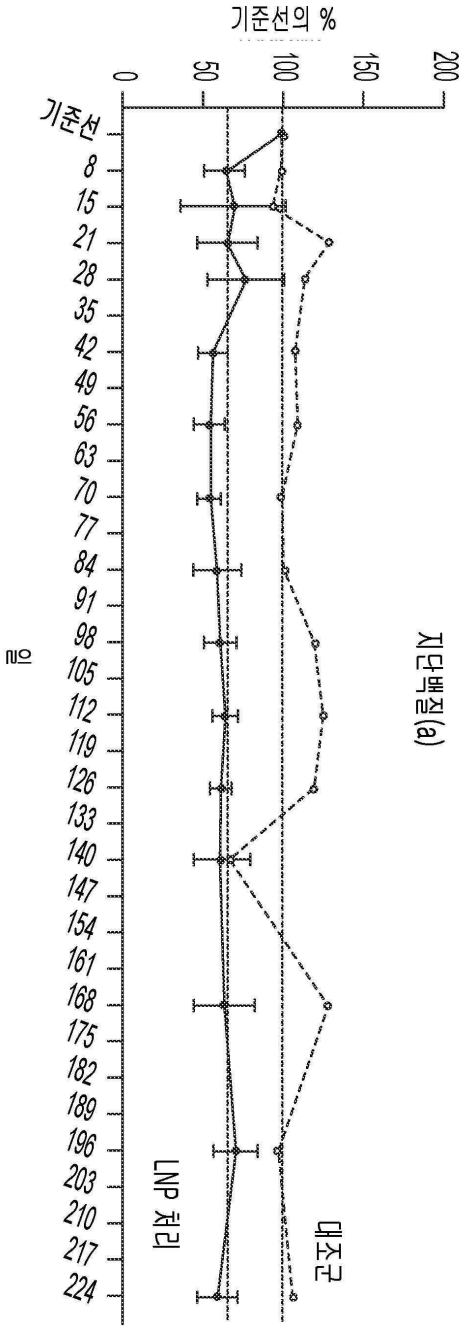
도면34a


기준선의 %
0
50
100
150
200
기준선
8
15
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
일
LNP 처리
대조군
LDL 콜레스테롤

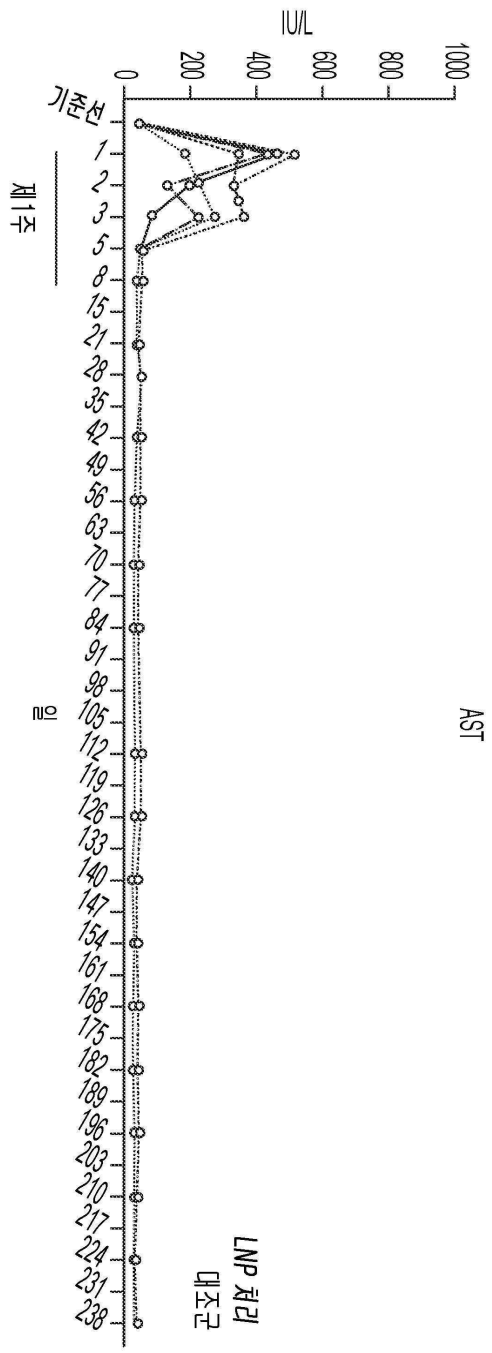
도면34b


LDL 콜레스테롤
mg/dL
0
20
40
60
80
100
기준선
제1주
일
1
2
3
5
8
15
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
LNP 처리
대조군

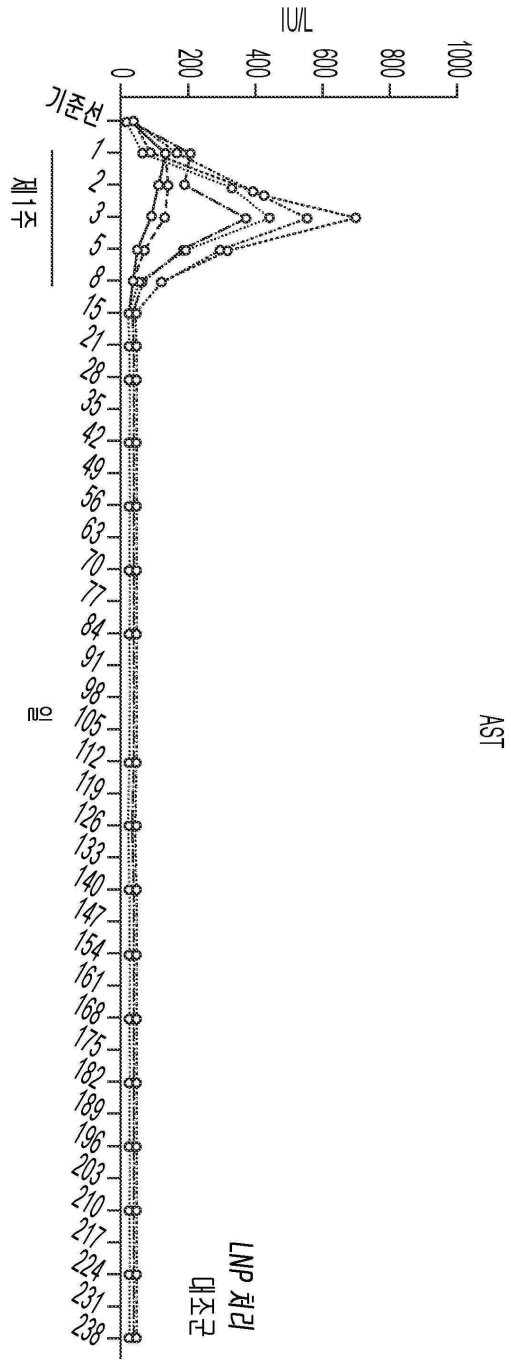
도면35


기준선의 %
0
50
100
150
200
기준선
8
15
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
175
182
189
196
203
210
217
224
일
LNP 처리
대조군
지단백질(a)

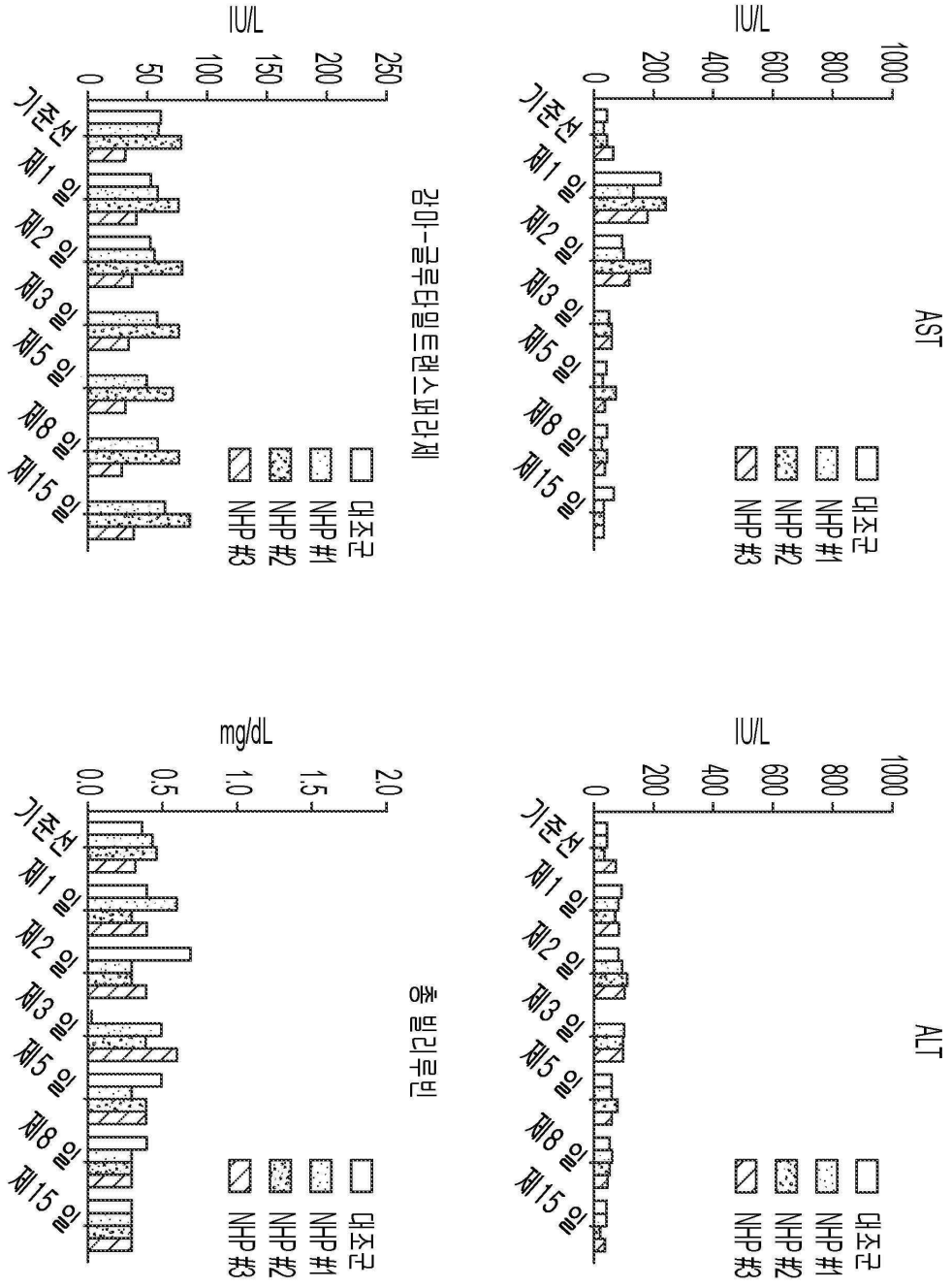
도면36a


IU/L
0
200
400
600
800
1000
기준선
1
2
3
5
8
15
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
175
182
189
196
203
210
217
224
231
238
제1주
일
AST
LNP 처리
대조군

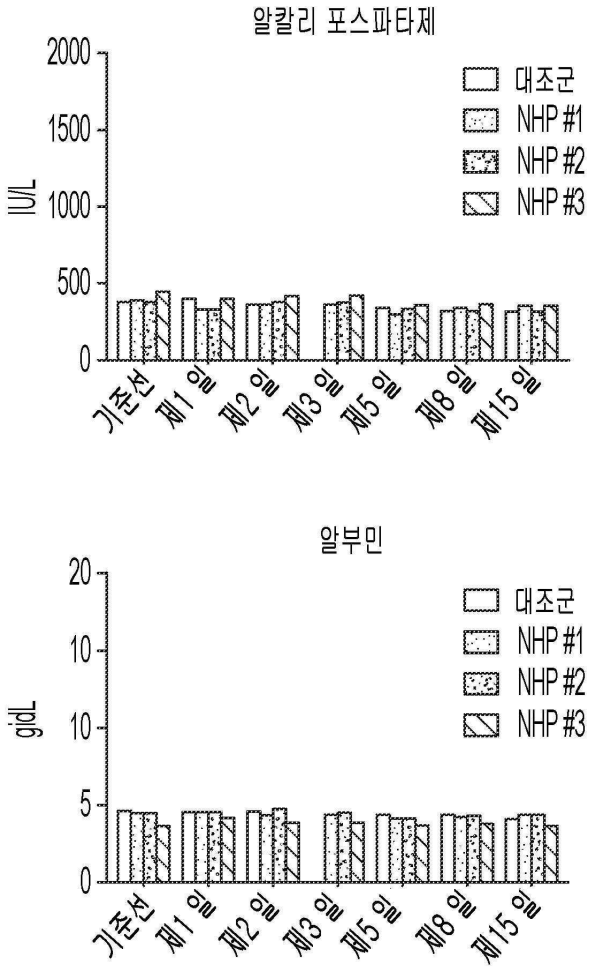
도면36b


IU/L
0
200
400
600
800
1000
기준선
1
2
3
5
8
15
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
175
182
189
196
203
210
217
224
231
238
제1주
일
LNP 처리
대조군
AST

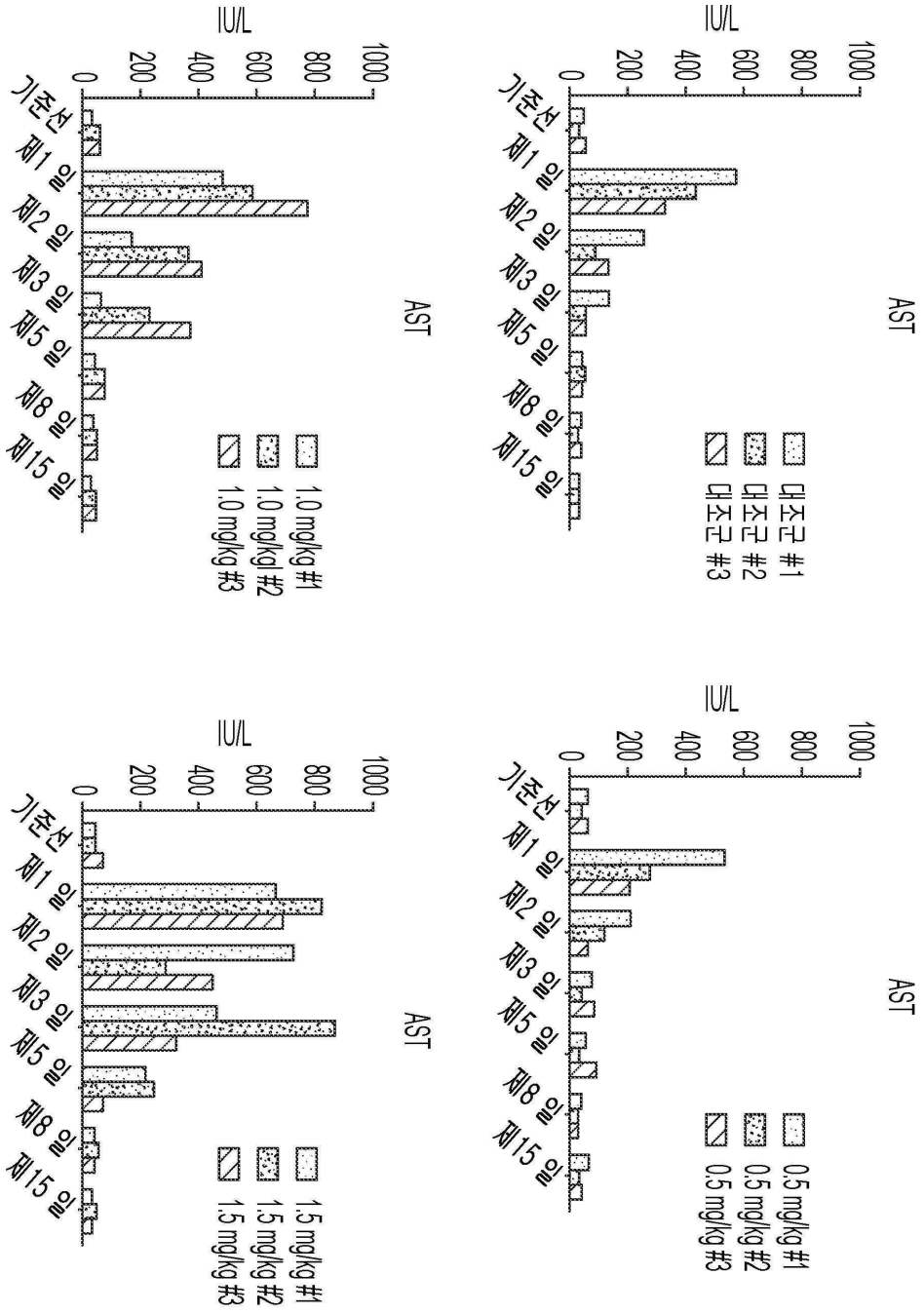
도면37aa


AST
IU/L
0
200
400
600
800
1000
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
대조군
NHP #1
NHP #2
NHP #3
감마-글루타밀트랜스펩티다제
IU/L
0
50
100
150
200
250
ALT
IU/L
0
200
400
600
800
1000
총 빌리루빈
mg/dL
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0

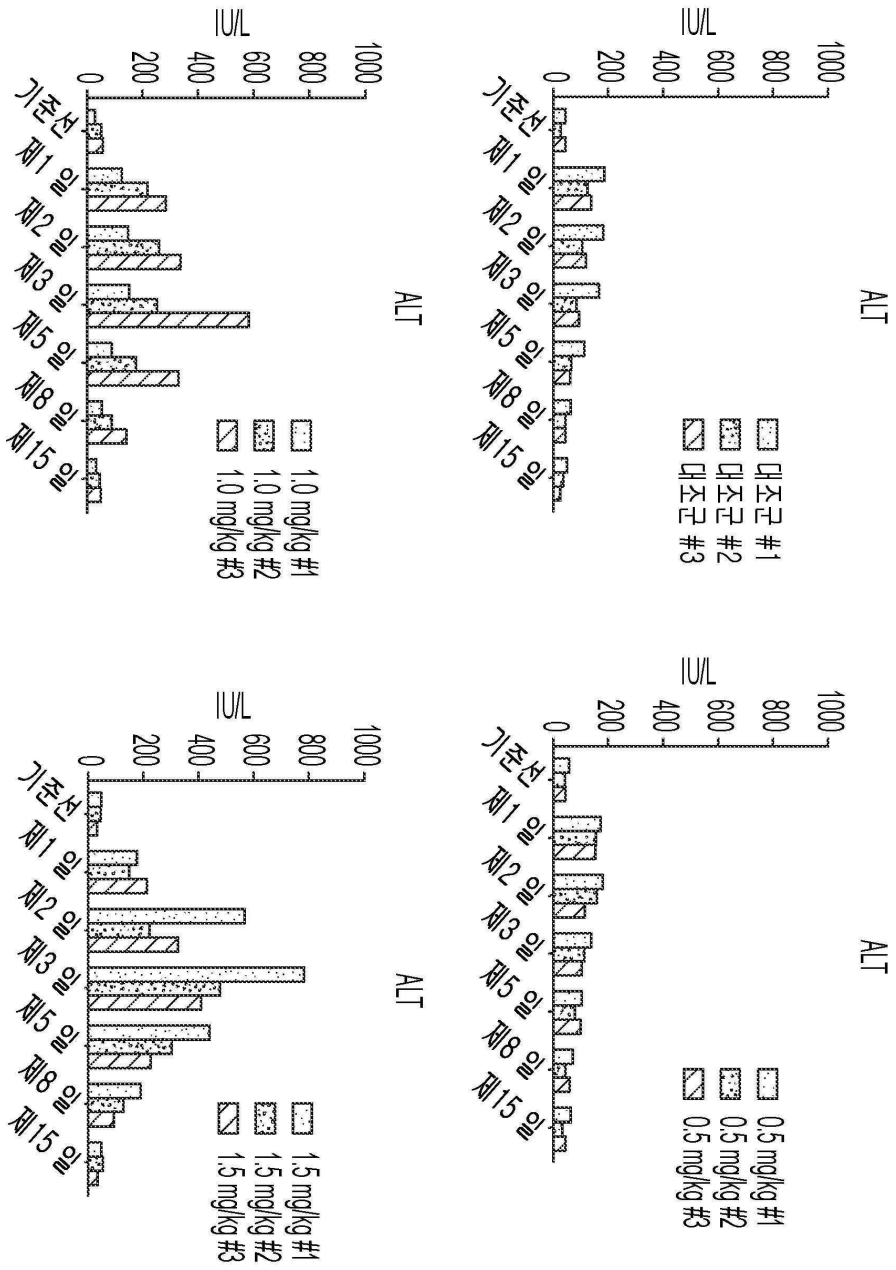
도면37ab


알칼리 포스파타제
2000
1500
1000
500
0
IU/L
대조군
NHP #1
NHP #2
NHP #3
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
알부민
20
10
10
5
0
g/dL
대조군
NHP #1
NHP #2
NHP #3
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일

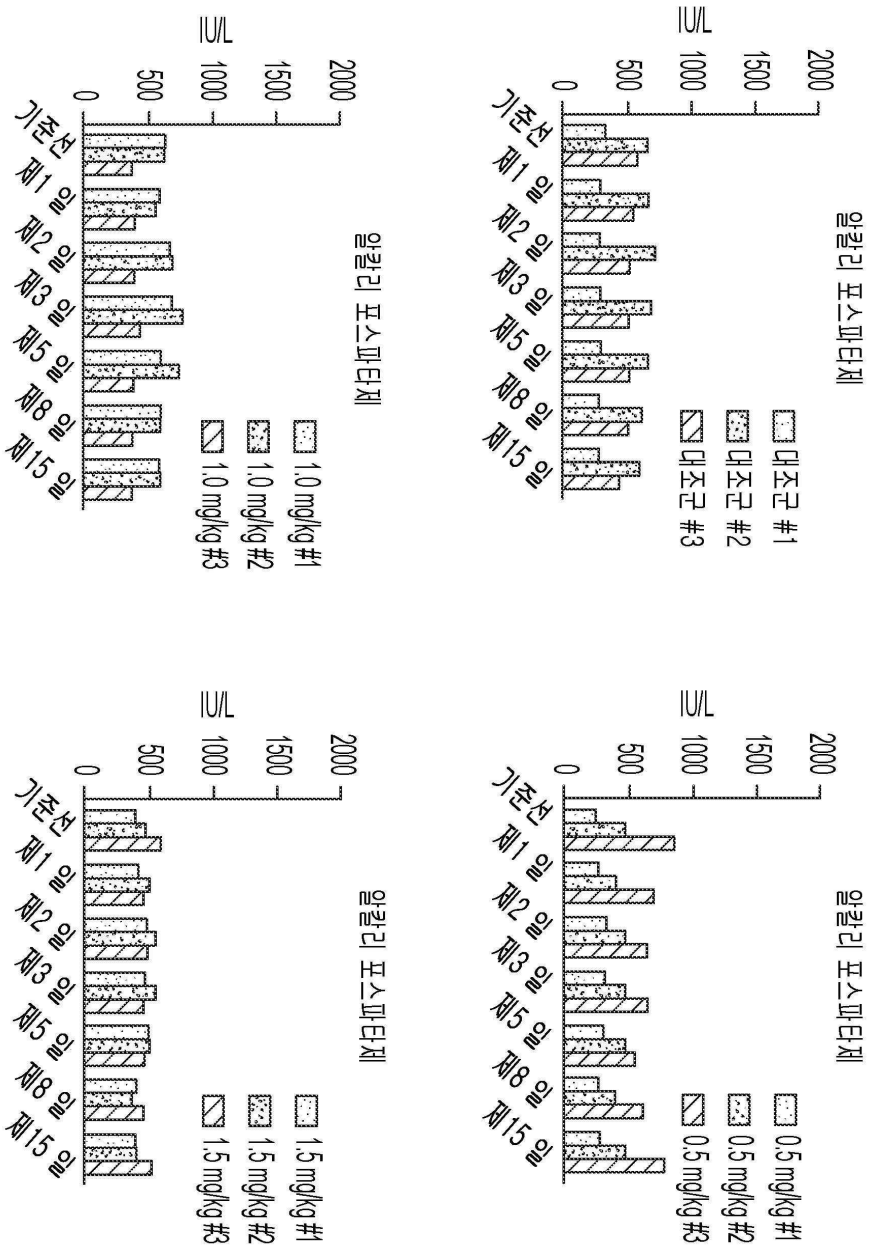
도면37b


IU/L
0
200
400
600
800
1000
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
AST
대조군 #1
대조군 #2
대조군 #3
0.5 mg/kg #1
0.5 mg/kg #2
0.5 mg/kg #3
1.0 mg/kg #1
1.0 mg/kg #2
1.0 mg/kg #3
1.5 mg/kg #1
1.5 mg/kg #2
1.5 mg/kg #3

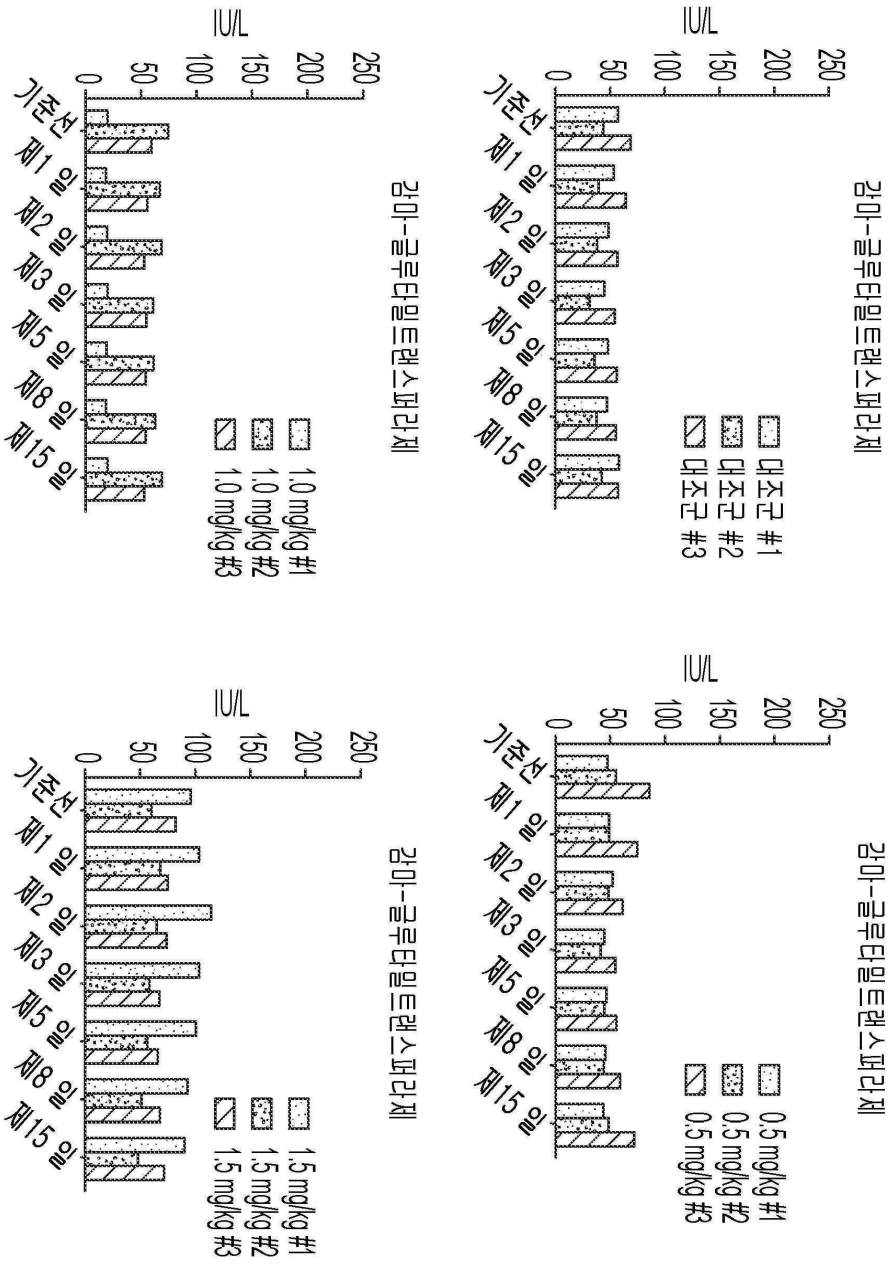
도면37c


IU/L
0
200
400
600
800
1000
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
ALT
대조군 #1
대조군 #2
대조군 #3
0.5 mg/kg #1
0.5 mg/kg #2
0.5 mg/kg #3
1.0 mg/kg #1
1.0 mg/kg #2
1.0 mg/kg #3
1.5 mg/kg #1
1.5 mg/kg #2
1.5 mg/kg #3

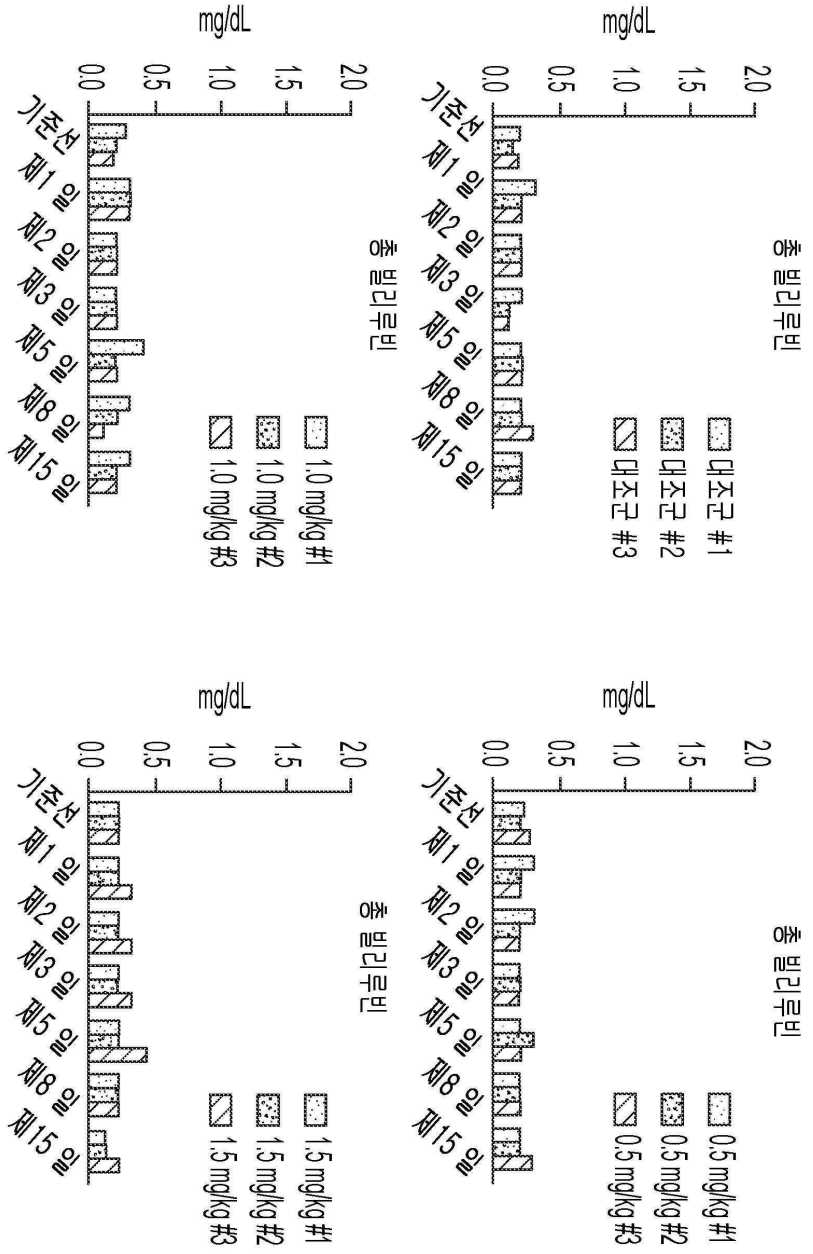
도면37d


알칼리 포스파타제
IU/L
2000
1500
1000
500
0
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
대조군 #1
대조군 #2
대조군 #3
1.0 mg/kg #1
1.0 mg/kg #2
1.0 mg/kg #3
0.5 mg/kg #1
0.5 mg/kg #2
0.5 mg/kg #3
1.5 mg/kg #1
1.5 mg/kg #2
1.5 mg/kg #3

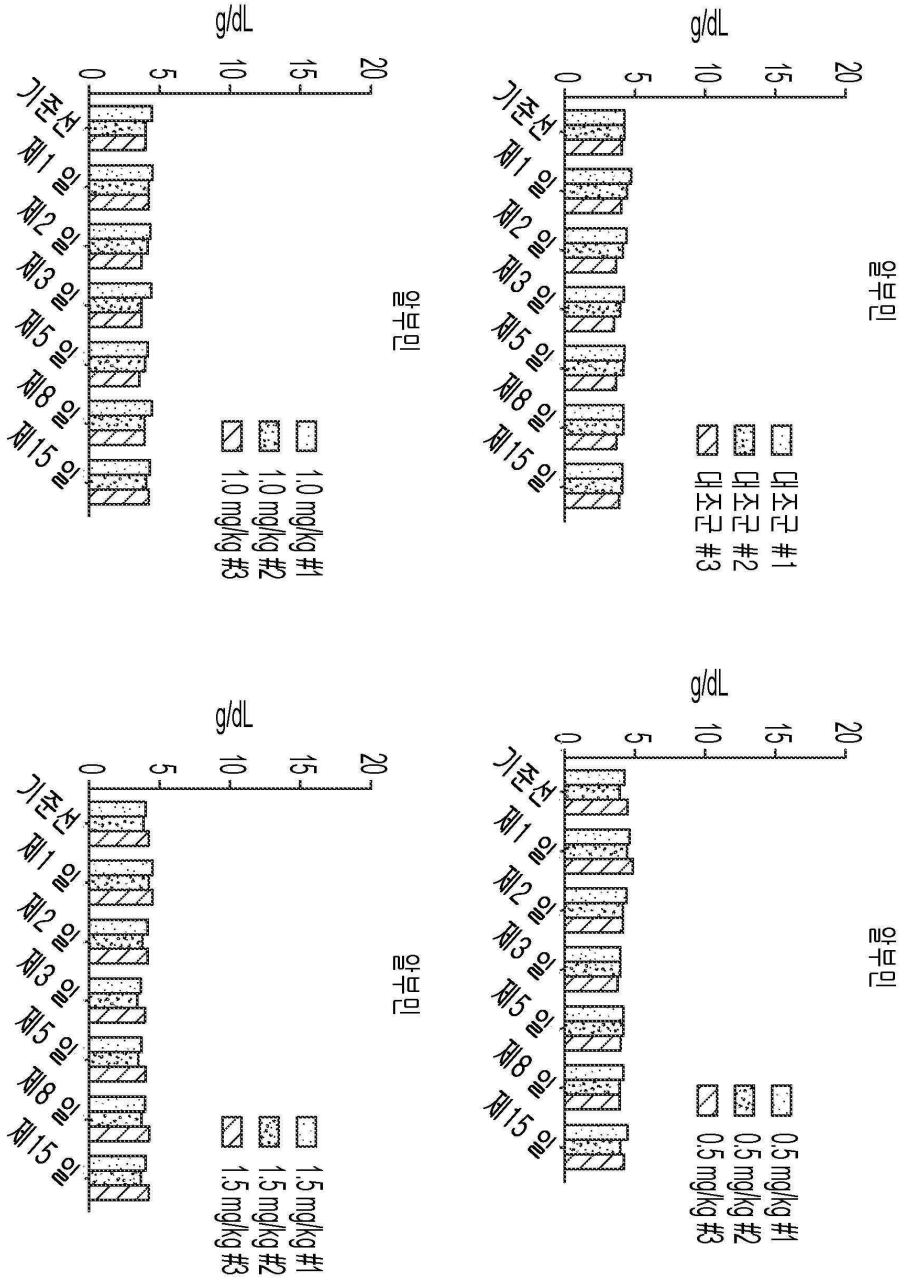
도면37e


감마-글루타밀트랜스펩티다제
IU/L
250
200
150
100
50
0
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
대조군 #1
대조군 #2
대조군 #3
감마-글루타밀트랜스펩티다제
IU/L
250
200
150
100
50
0
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
1.0 mg/kg #1
1.0 mg/kg #2
1.0 mg/kg #3
감마-글루타밀트랜스펩티다제
IU/L
250
200
150
100
50
0
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
0.5 mg/kg #1
0.5 mg/kg #2
0.5 mg/kg #3
감마-글루타밀트랜스펩티다제
IU/L
250
200
150
100
50
0
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
1.5 mg/kg #1
1.5 mg/kg #2
1.5 mg/kg #3

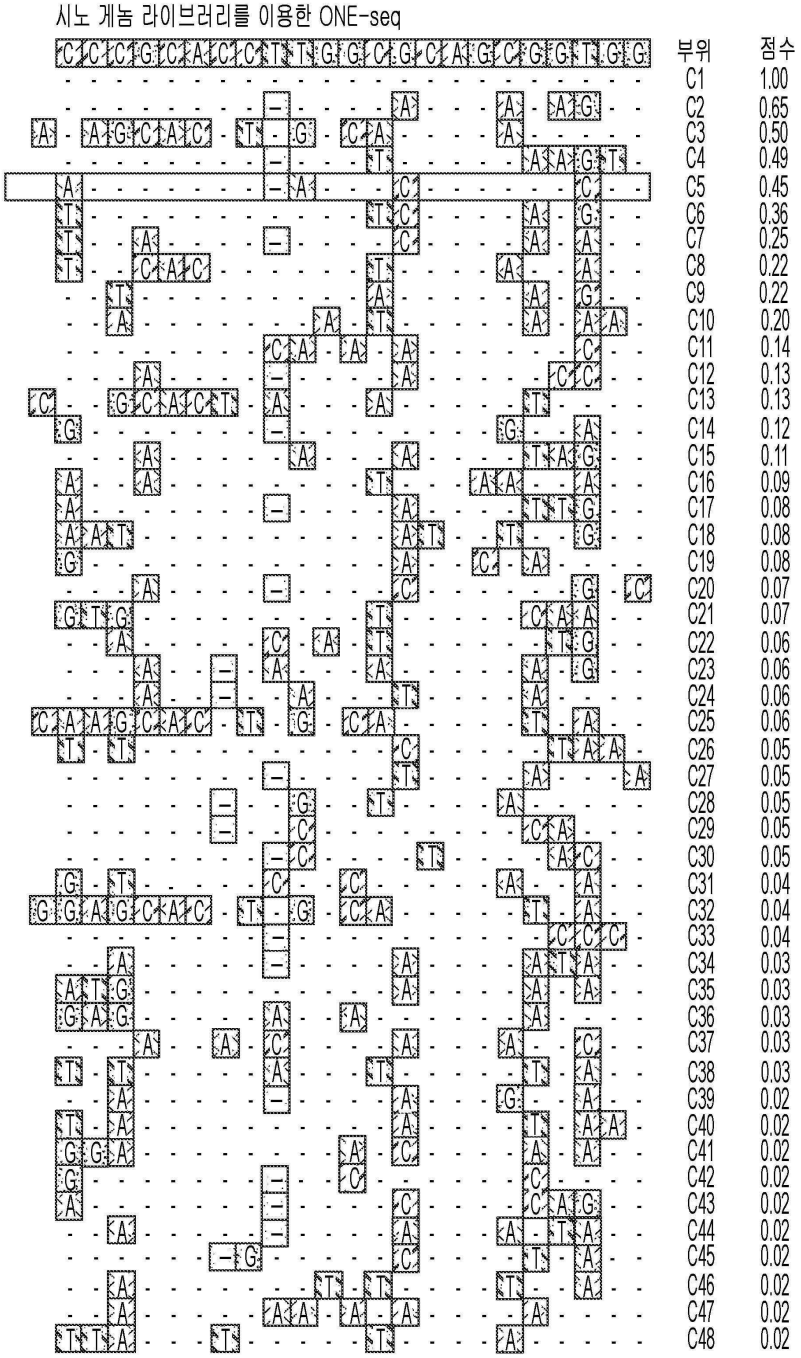
도면37f


mg/dL
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
총 빌리루빈
대조군 #1
대조군 #2
대조군 #3
1.0 mg/kg #1
1.0 mg/kg #2
1.0 mg/kg #3
0.5 mg/kg #1
0.5 mg/kg #2
0.5 mg/kg #3
1.5 mg/kg #1
1.5 mg/kg #2
1.5 mg/kg #3

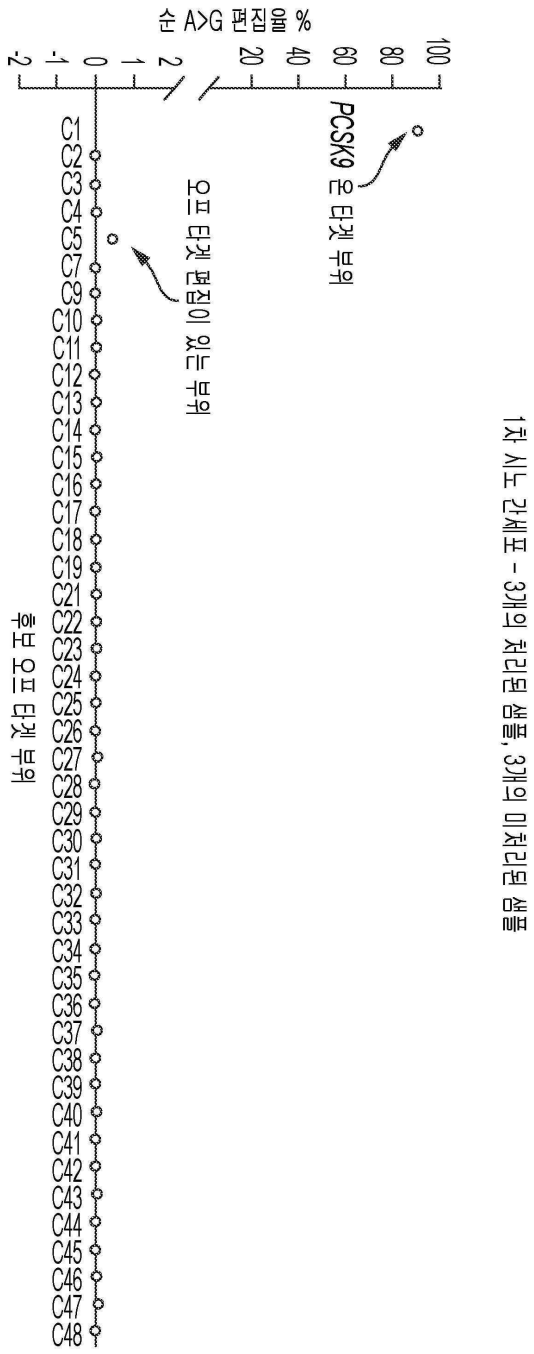
도면37g


g/dL
0
5
10
15
20
기준선
제1 일
제2 일
제3 일
제5 일
제8 일
제15 일
알부민
대조군 #1
대조군 #2
대조군 #3
0.5 mg/kg #1
0.5 mg/kg #2
0.5 mg/kg #3
1.0 mg/kg #1
1.0 mg/kg #2
1.0 mg/kg #3
1.5 mg/kg #1
1.5 mg/kg #2
1.5 mg/kg #3

도면38

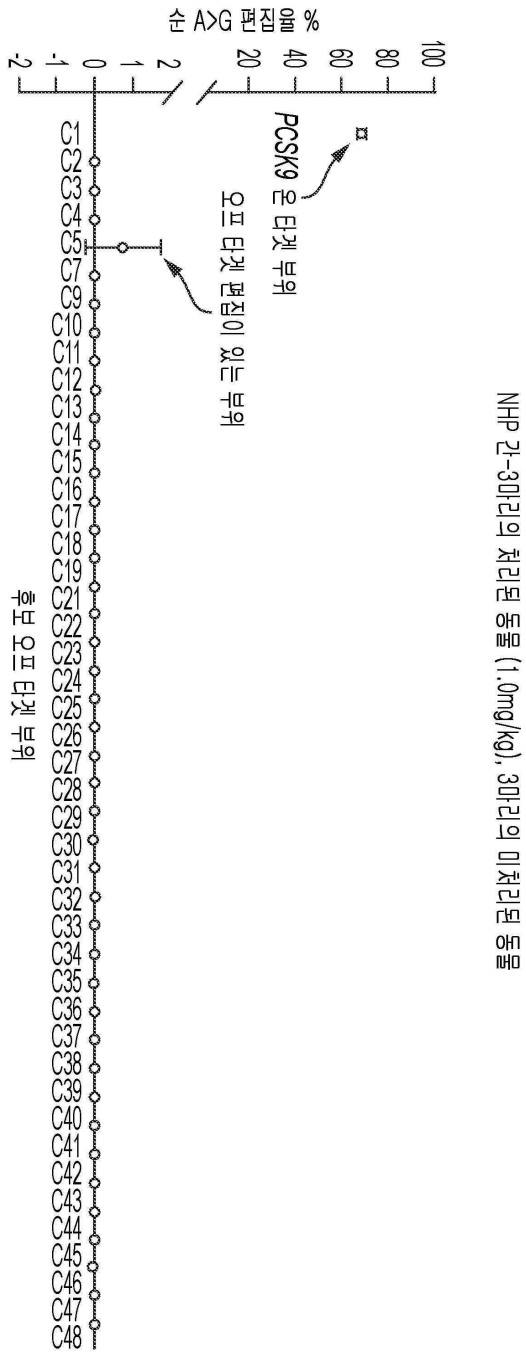

시노 게놈 라이브러리를 이용한 ONE-seq
부위
점수
C1 1.00
C2 0.65
C3 0.50
C4 0.49
C5 0.45
C6 0.36
C7 0.25
C8 0.22
C9 0.22
C10 0.20
C11 0.14
C12 0.13
C13 0.13
C14 0.12
C15 0.11
C16 0.09
C17 0.08
C18 0.08
C19 0.08
C20 0.07
C21 0.07
C22 0.06
C23 0.06
C24 0.06
C25 0.06
C26 0.05
C27 0.05
C28 0.05
C29 0.05
C30 0.05
C31 0.04
C32 0.04
C33 0.04
C34 0.03
C35 0.03
C36 0.03
C37 0.03
C38 0.03
C39 0.02
C40 0.02
C41 0.02
C42 0.02
C43 0.02
C44 0.02
C45 0.02
C46 0.02
C47 0.02
C48 0.02

도면39a

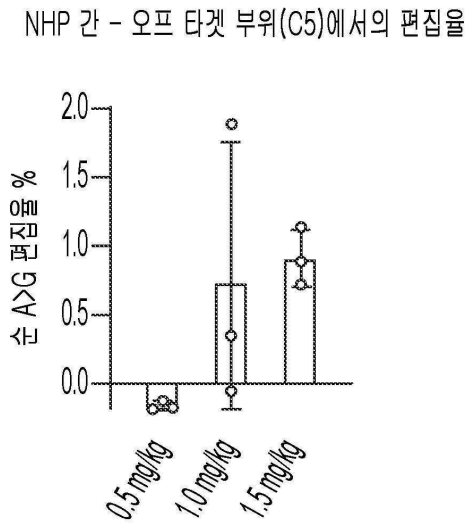


1차 시도 간세포 - 3개의 처리된 샘플, 3개의 미처리된 샘플

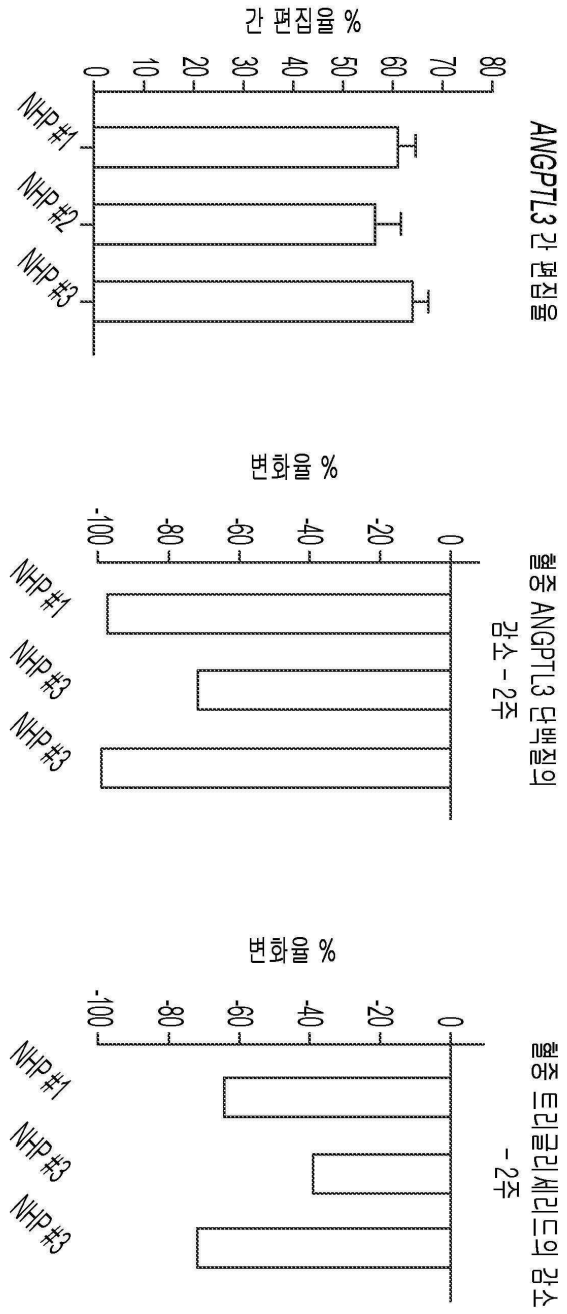
도면39b


NHP 간-3마리의 처리된 동물 (1.0mg/kg), 3마리의 미처리된 동물
PCSK9 온 타겟 부위
오프 타겟 편집이 있는 부위
% 빼집 편 G<A 순
후보 오프 타겟 부위

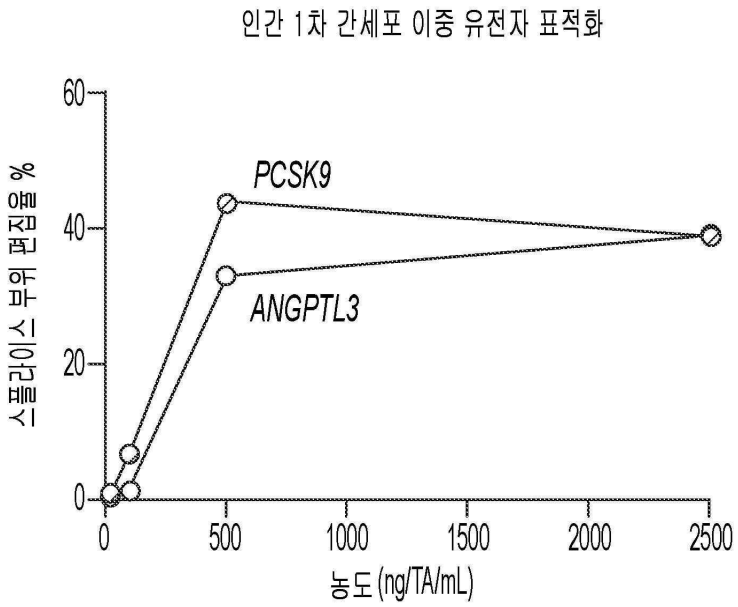
도면40


NHP 간 - 오프 타겟 부위(C5)에서의 편집율
순 A>G 편집율 %
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.5 mg/kg
1.0 mg/kg
1.5 mg/kg

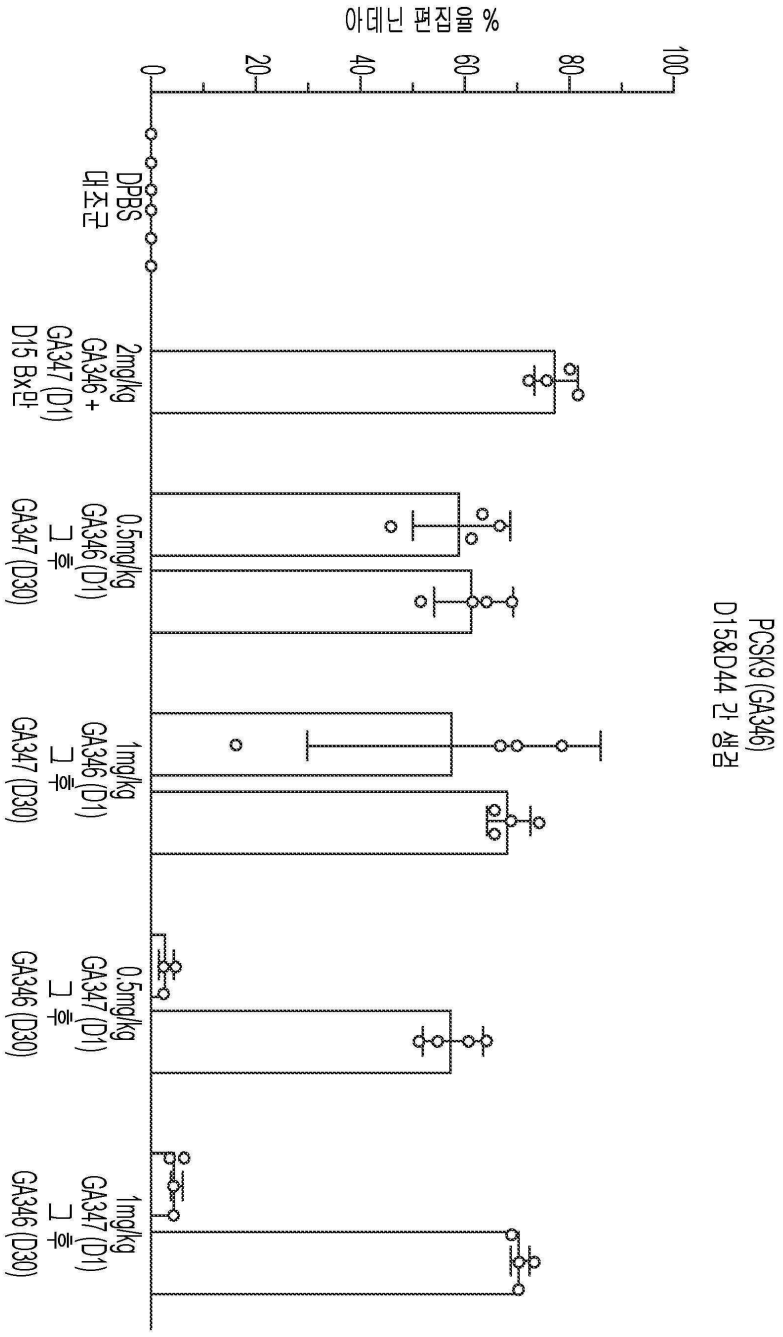
도면41


간 편집율 %
0
10
20
30
40
50
60
70
80
NHP #1
NHP #2
NHP #3
ANGPTL3 간 편집율
변화율 %
-100
-80
-60
-40
-20
0
NHP #1
NHP #3
NHP #3
혈중 ANGPTL3 단백질의 감소 - 2주
변화율 %
-100
-80
-60
-40
-20
0
NHP #1
NHP #3
NHP #3
혈중 트리글리세리드의 감소 - 2주

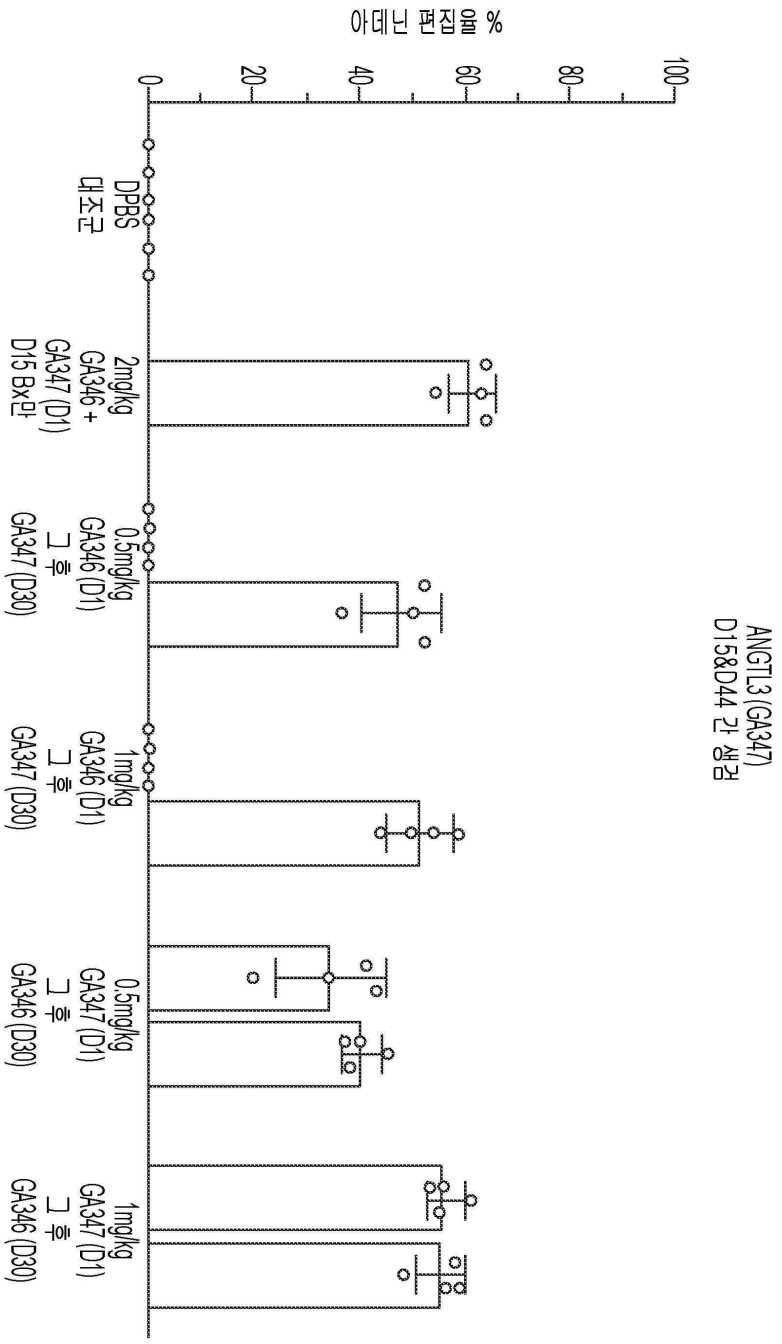
도면42


인간 1차 간세포 이중 유전자 표적화
60
40
20
0
스플라이스 부위 편집율 %
PCSK9
ANGPTL3
0
500
1000
1500
2000
2500
농도 (ng/TA/mL)

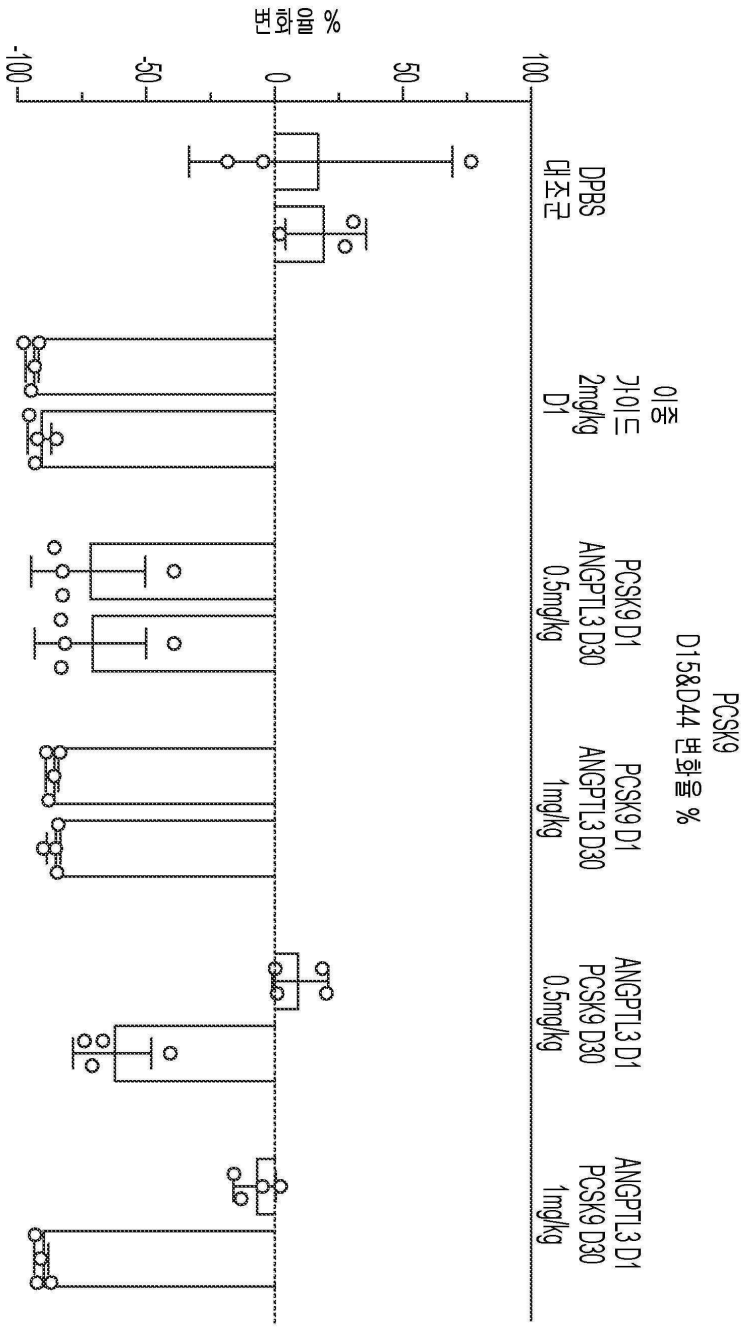
도면43a


아데닌 편집율 %
0
20
40
60
80
100
DPBS 대조군
2mg/kg GA346 + GA347 (D1) D15 Bx만
0.5mg/kg GA346 (D1) 그 후 GA347 (D30)
1mg/kg GA346 (D1) 그 후 GA347 (D30)
0.5mg/kg GA347 (D1) 그 후 GA346 (D30)
1mg/kg GA347 (D1) 그 후 GA346 (D30)
PCSK9 (GA346) D15&D44 간 생검

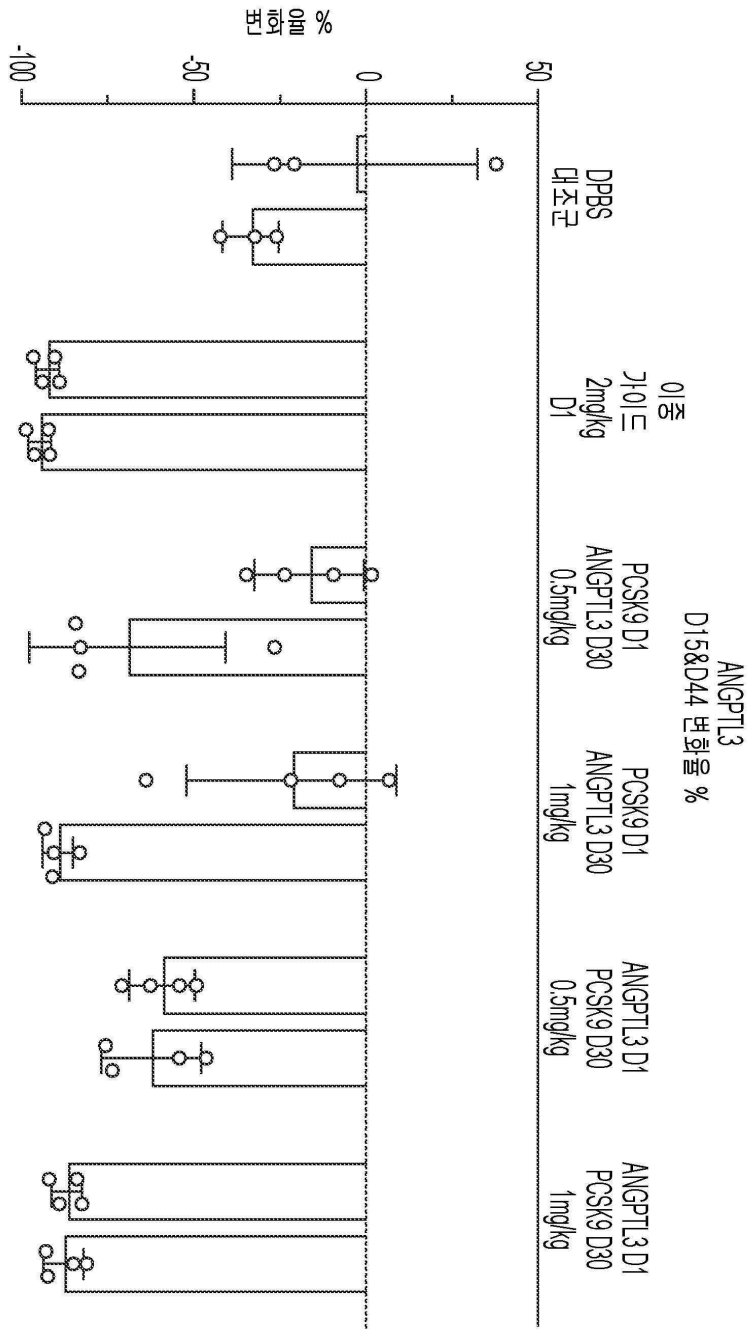
도면43b


아데닌 편집율 %
0
20
40
60
80
100
DPBS
대조군
2mg/kg
GA346 +
GA347 (D1)
D15 Bx만
0.5mg/kg
GA346 (D1)
그 이후
GA347 (D30)
1mg/kg
GA346 (D1)
그 이후
GA347 (D30)
0.5mg/kg
GA347 (D1)
그 이후
GA346 (D30)
1mg/kg
GA347 (D1)
그 이후
GA346 (D30)
ANGTL3 (GA347)
D15&D44 간 생검

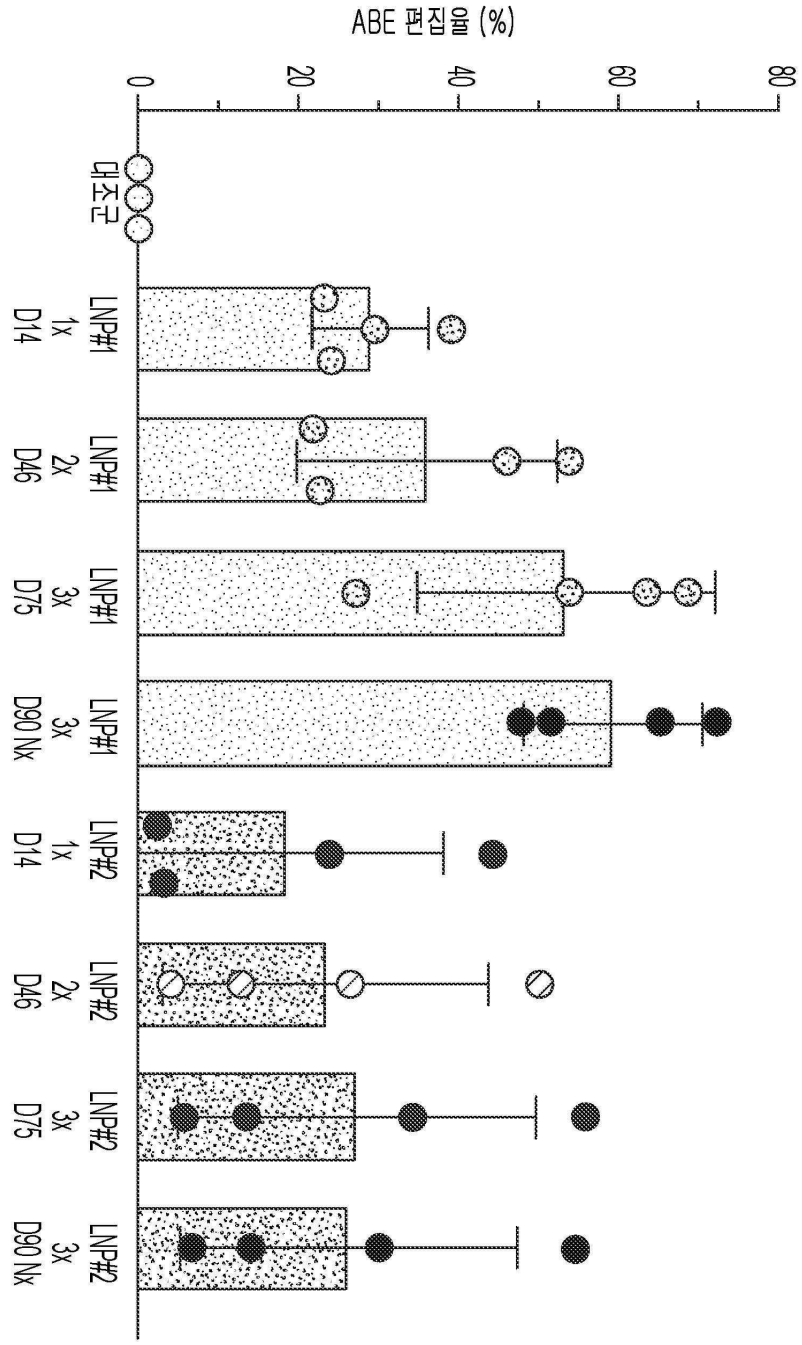
도면44a


PCSK9
D15&D44 변화율 %
% 변화율
-100
-50
0
50
100
DPBS
대조군
이중
가이드
2mg/kg
D1
PCSK9 D1
ANGPTL3 D30
0.5mg/kg
PCSK9 D1
ANGPTL3 D30
1mg/kg
ANGPTL3 D1
PCSK9 D30
0.5mg/kg
ANGPTL3 D1
PCSK9 D30
1mg/kg

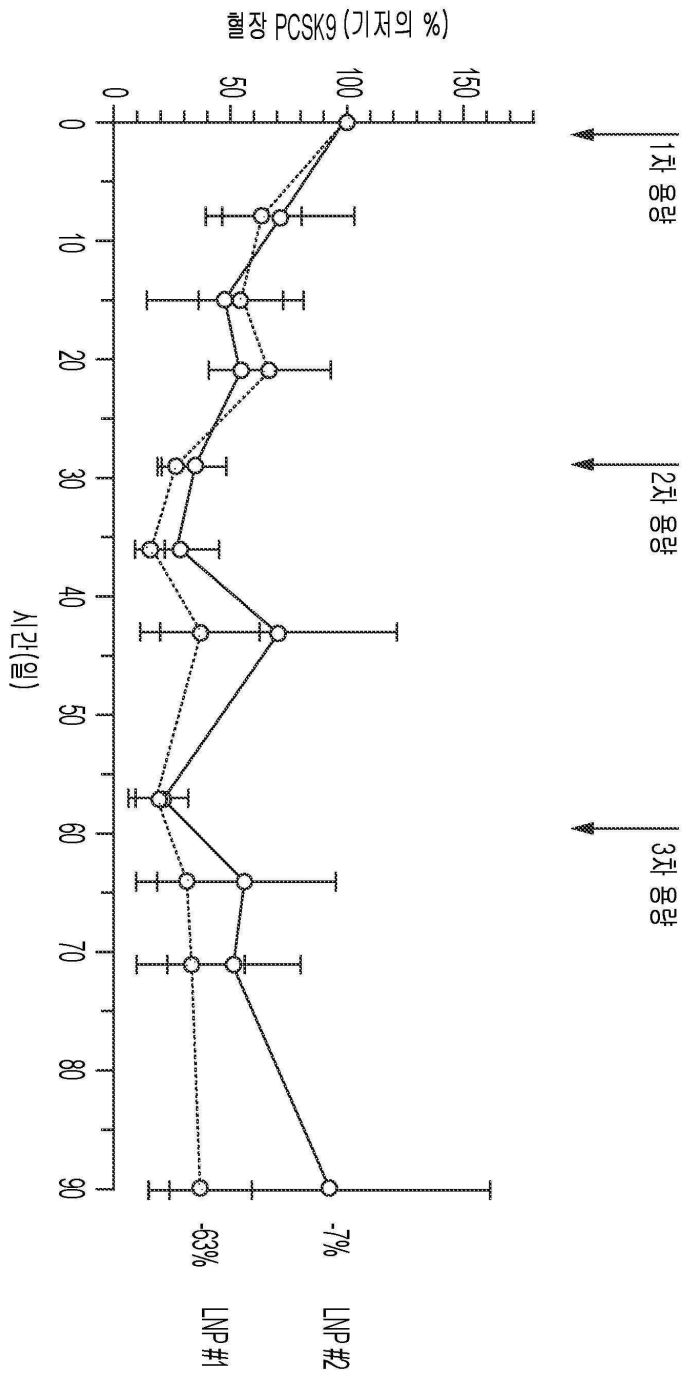
도면44b


ANGPTL3
D15&D44 변화율 %
변화율 %
-100
-50
0
50
DPBS
대조군
이중
가이드
2mg/kg
D1
PCSK9 D1
ANGPTL3 D30
0.5mg/kg
PCSK9 D1
ANGPTL3 D30
1mg/kg
ANGPTL3 D1
PCSK9 D30
0.5mg/kg
ANGPTL3 D1
PCSK9 D30
1mg/kg

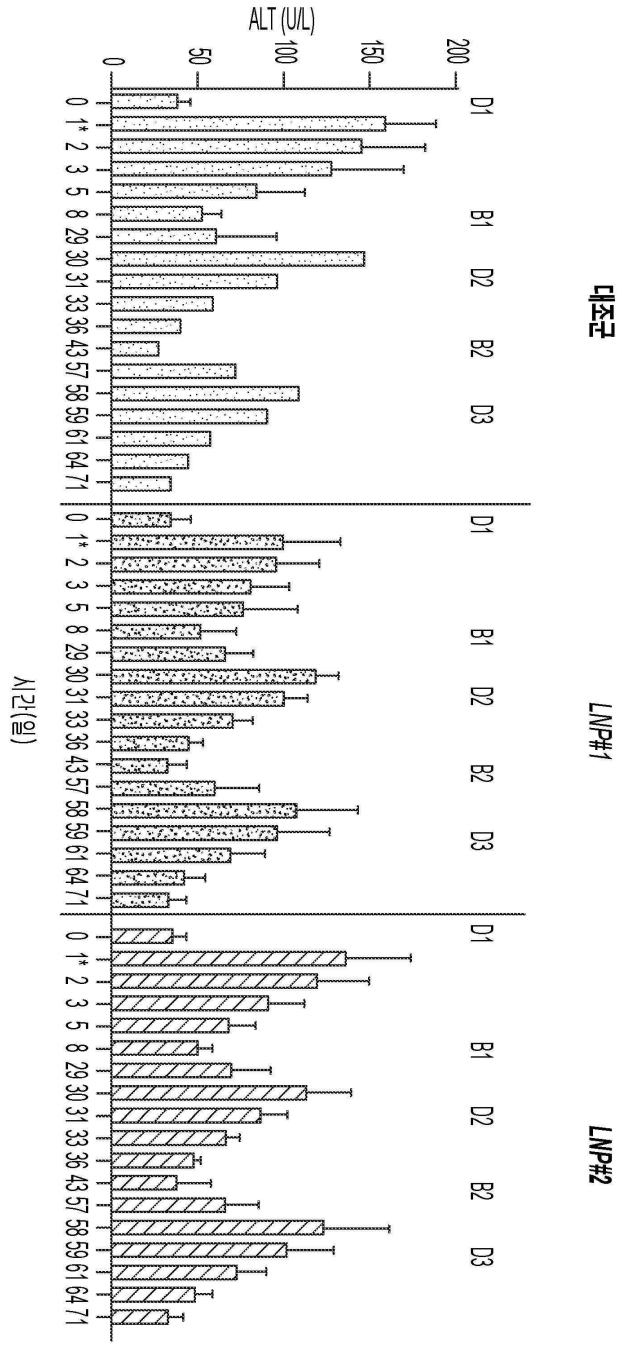
도면45


ABE 편집율 (%)
0
20
40
60
80
대조군
LNP#1 1x D14
LNP#1 2x D46
LNP#1 3x D75
LNP#1 3x D90 Nx
LNP#2 1x D14
LNP#2 2x D46
LNP#2 3x D75
LNP#2 3x D90 Nx

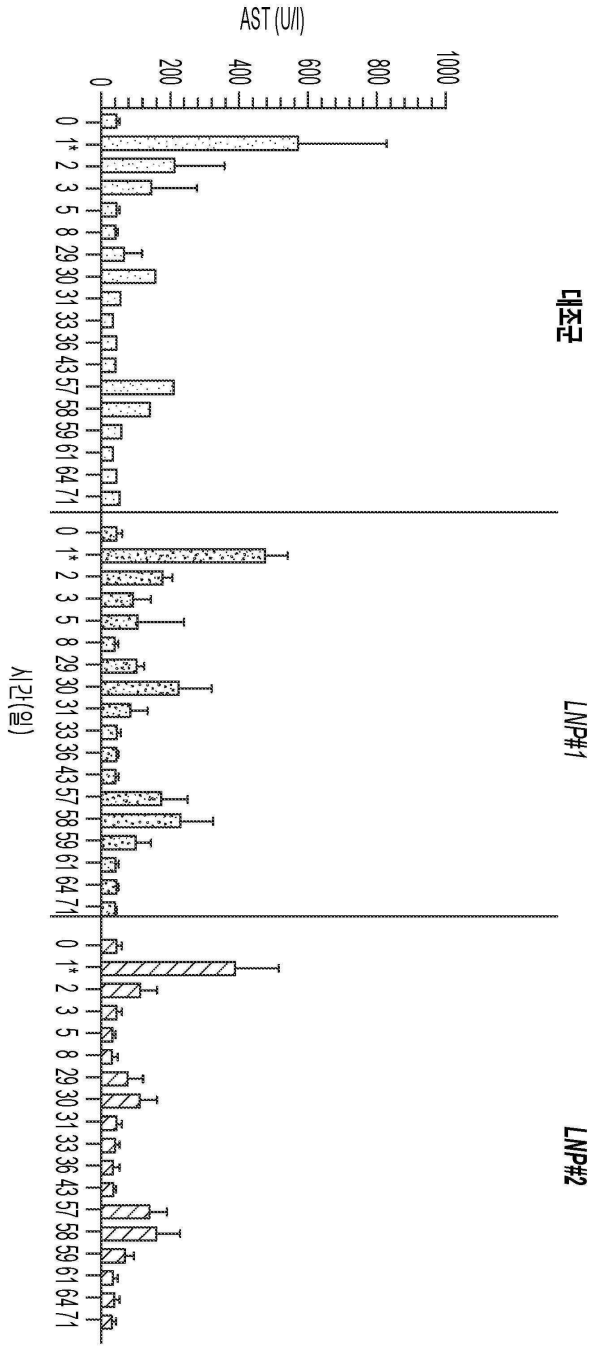
도면46


혈장 PCSK9 (기저의 %)
0
50
100
150
시간(일)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
1차 용량
2차 용량
3차 용량
-63%
LNP #1
-7%
LNP #2

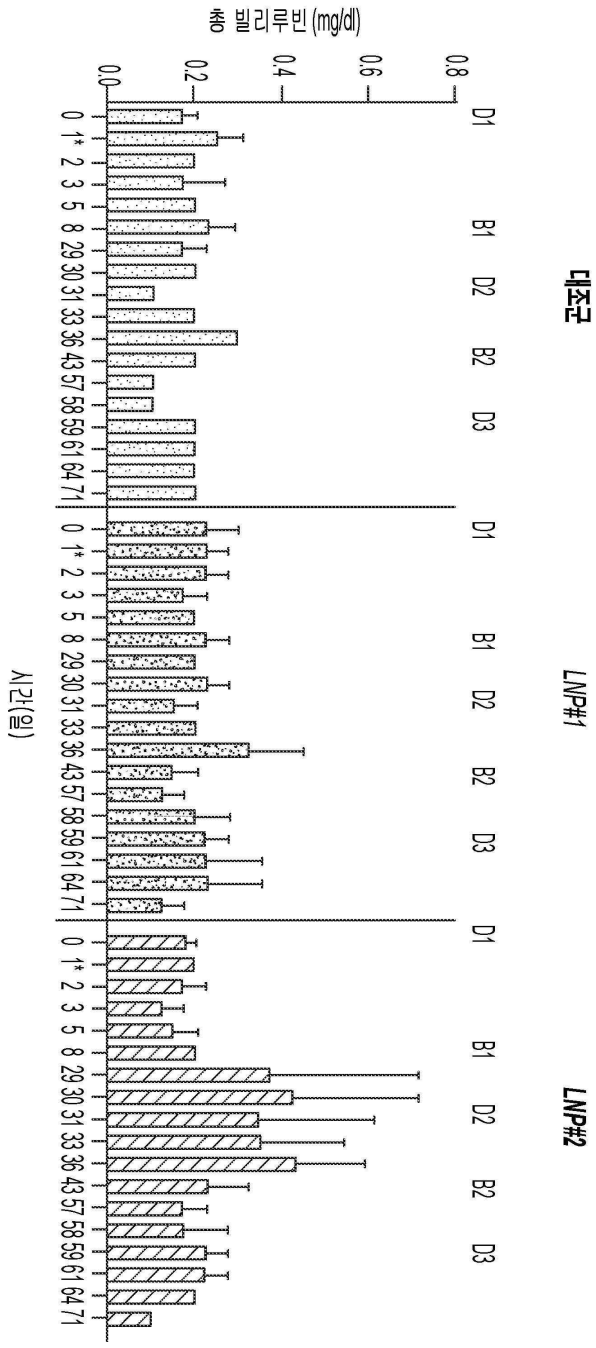
도면47a


ALT (U/L)
0
50
100
150
200
D1
B1
D2
B2
D3
0 1* 2 3 5 8 29 30 31 33 36 43 57 58 59 61 64 71
대조군
LNP#1
LNP#2
시간(일)

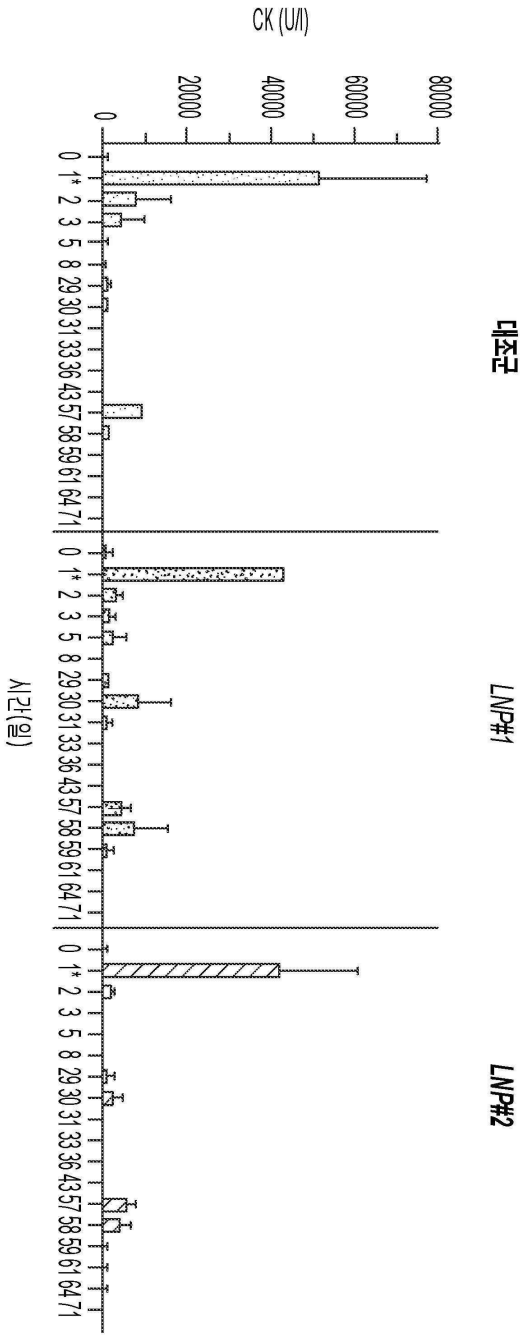
도면47b


AST (U/l)
0
200
400
600
800
1000
대조군
LNP#1
LNP#2
시간(일)
0 1* 2 3 5 8 29 30 31 33 36 43 57 58 59 61 64 71

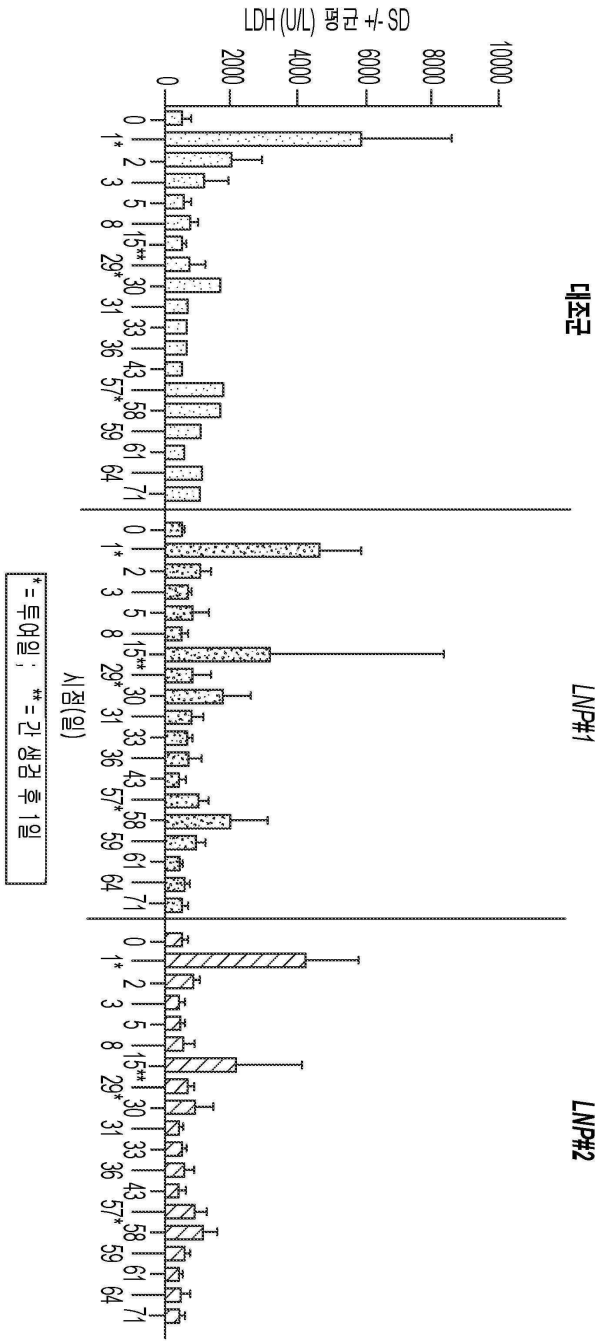
도면47c


총 빌리루빈 (mg/dl)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
대조군
LNP#1
LNP#2
D1
B1
D2
B2
D3
0 1* 2 3 5 8 29 30 31 33 36 43 57 58 59 61 64 71
시간(일)

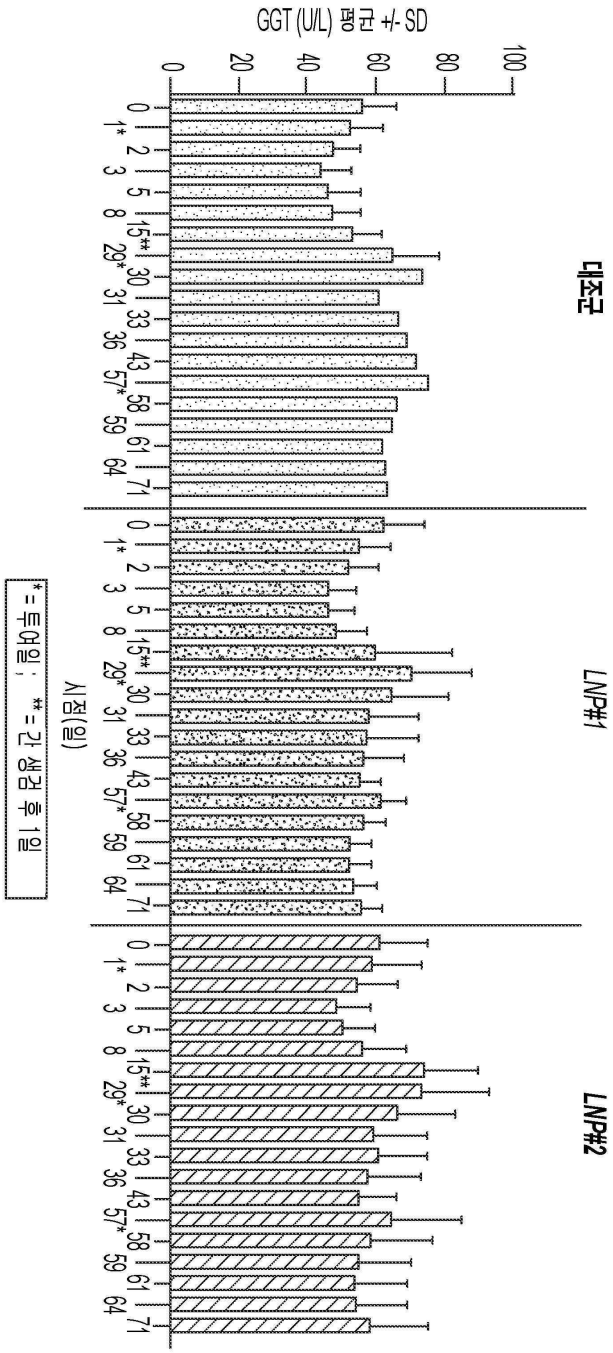
도면47d


CK (U/l)
0
20000
40000
60000
80000
대조군
LNP#1
LNP#2
시간(일)
0 1* 2 3 5 8 29 30 31 33 36 43 57 58 59 61 64 71

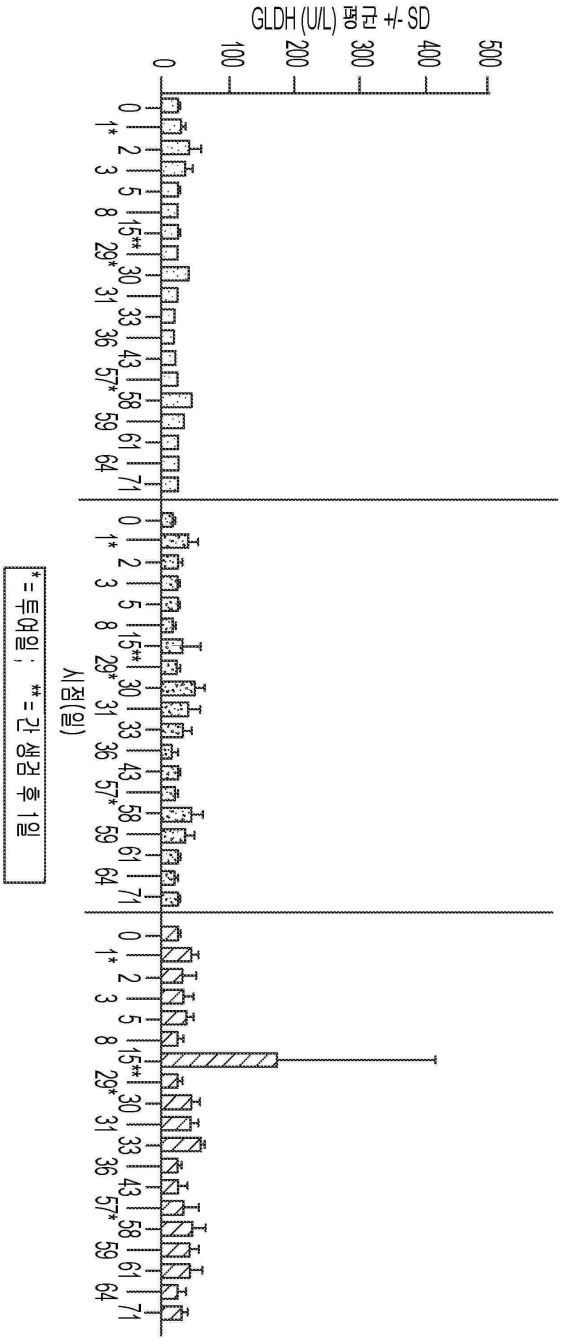
도면48a


LDH (U/L) 평균 +/- SD
0
2000
4000
6000
8000
10000
대조군
LNP#1
LNP#2
시점(일)
0
1*
2
3
5
8
15**
29*
30
31
33
36
43
57*
58
59
61
64
71
* = 투여일; ** = 간 생검 후 1일

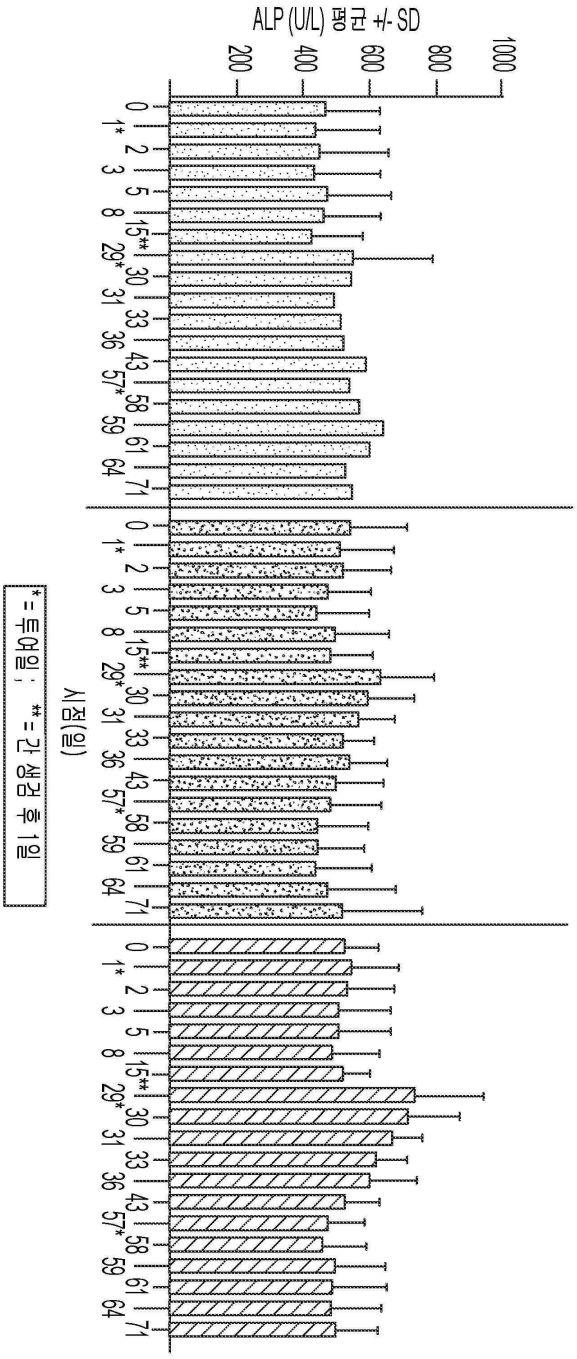
도면48b


GGT (U/L) 평균 +/- SD
0
20
40
60
80
100
대조군
LNP#1
LNP#2
0
1*
2
3
5
8
15**
29*
30
31
33
36
43
57*
58
59
61
64
71
시점(일)
*=투여일; **=간 생검 후 1일

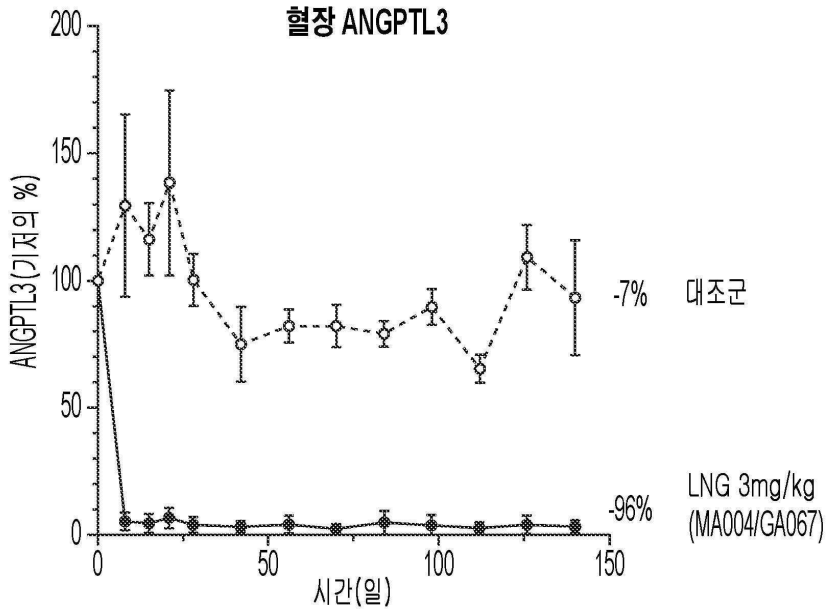
도면48c


GLDH (U/L) 평균 +/- SD
0
100
200
300
400
500
0
1*
2
3
5
8
15**
29*
30
31
33
36
43
57*
58
59
61
64
71
시점(일)
*= 투여일 ; **= 간 생검 후 1일

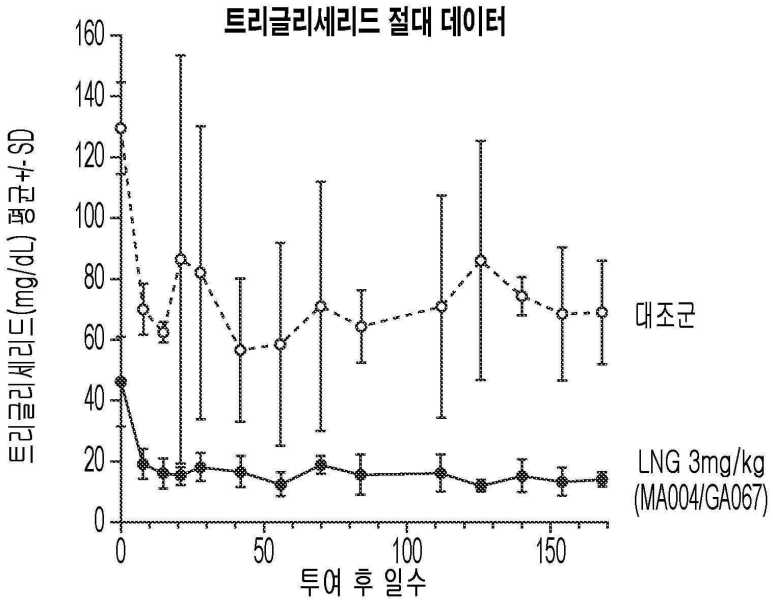
도면48d


ALP (U/L) 평균 +/- SD
200
400
600
800
1000
0
1*
2
3
5
8
15**
29*
30
31
33
36
43
57*
58
59
61
64
71
시점(일)
* = 투여일; ** = 간 생검 후 1일

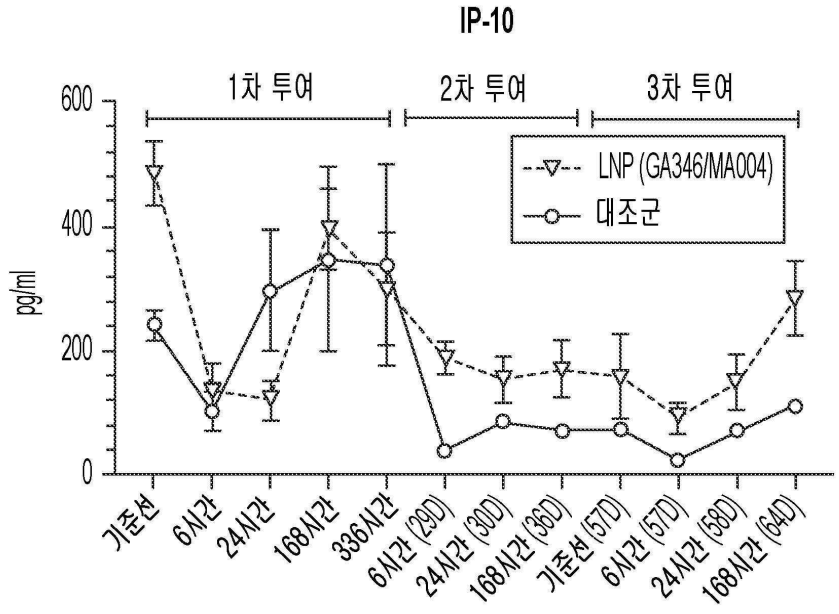
도면49a


혈장 ANGPTL3
ANGPTL3(기저의 %)
200
150
100
50
0
0
50
100
150
시간(일)
-7%
대조군
-96%
LNG 3mg/kg
(MA004/GA067)

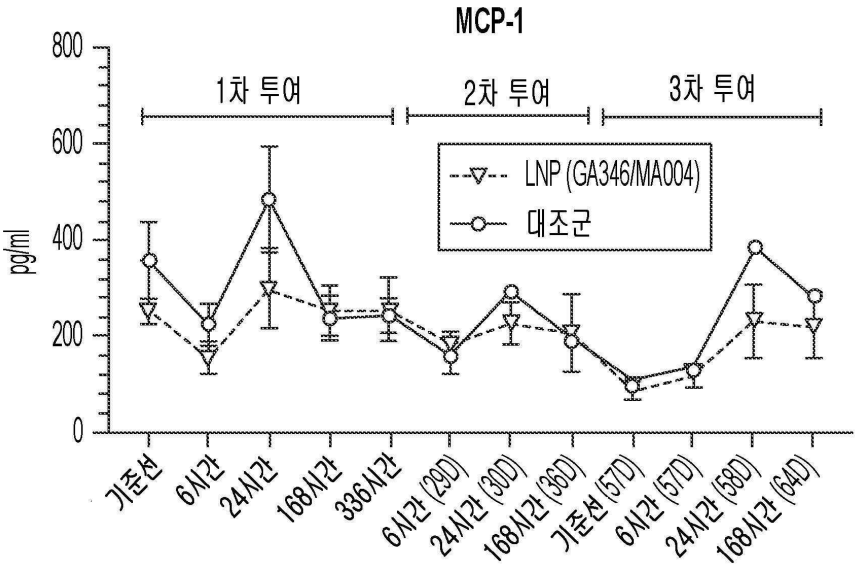
도면49b


트리글리세리드 절대 데이터
트리글리세리드(mg/dL) 평균+/-SD
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
투여 후 일수
대조군
LNG 3mg/kg
(MA004/GA067)

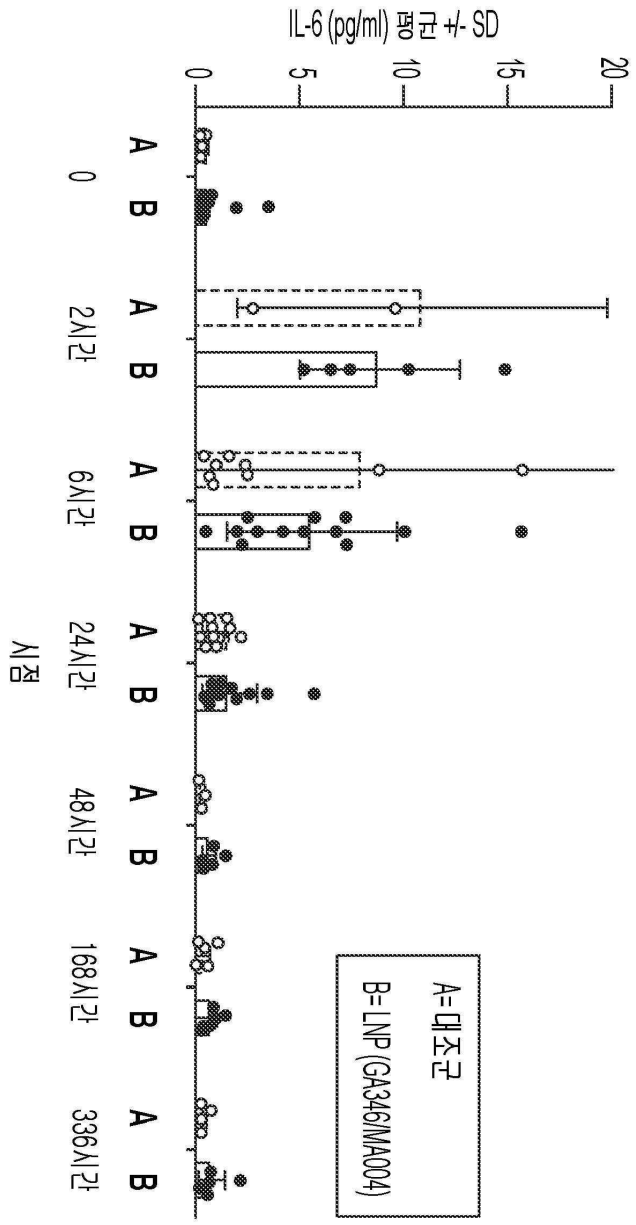
도면50a


IP-10
1차 투여
2차 투여
3차 투여
LNP (GA346/MA004)
대조군
pg/ml
600
400
200
0
기준선
6시간
24시간
168시간
336시간
6시간 (29D)
24시간 (30D)
168시간 (36D)
기준선 (57D)
6시간 (57D)
24시간 (58D)
168시간 (64D)

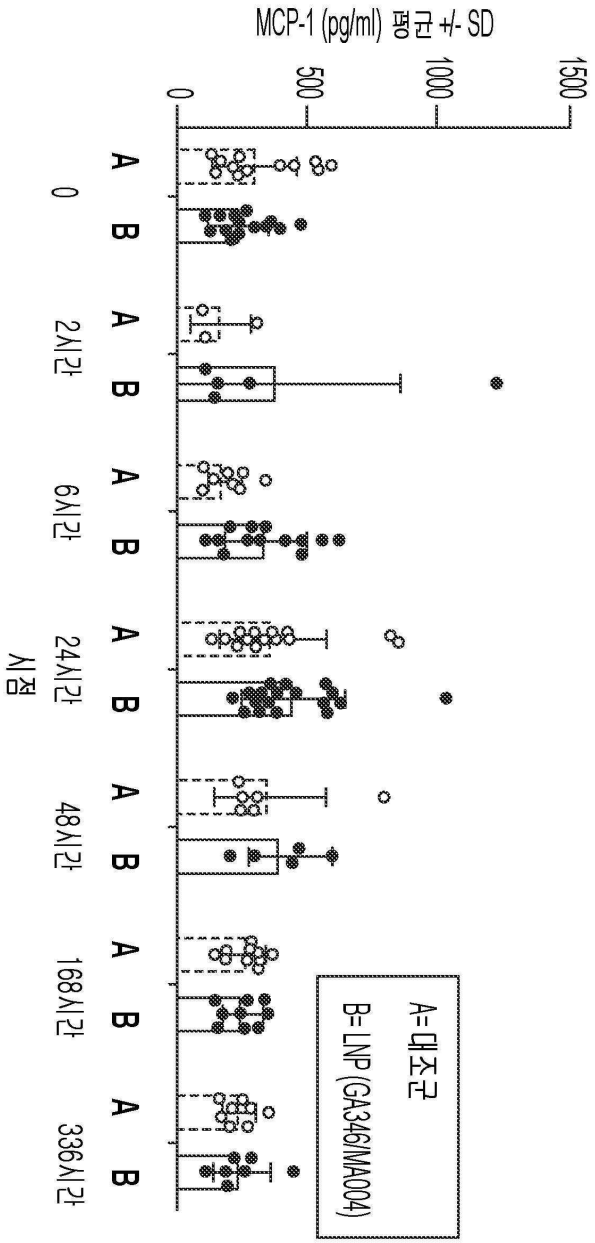
도면50b


MCP-1
1차 투여
2차 투여
3차 투여
LNP (GA346/MA004)
대조군
pg/ml
800
600
400
200
0
기준선
6시간
24시간
168시간
336시간
6시간 (29D)
24시간 (30D)
168시간 (36D)
기준선 (57D)
6시간 (57D)
24시간 (58D)
168시간 (64D)

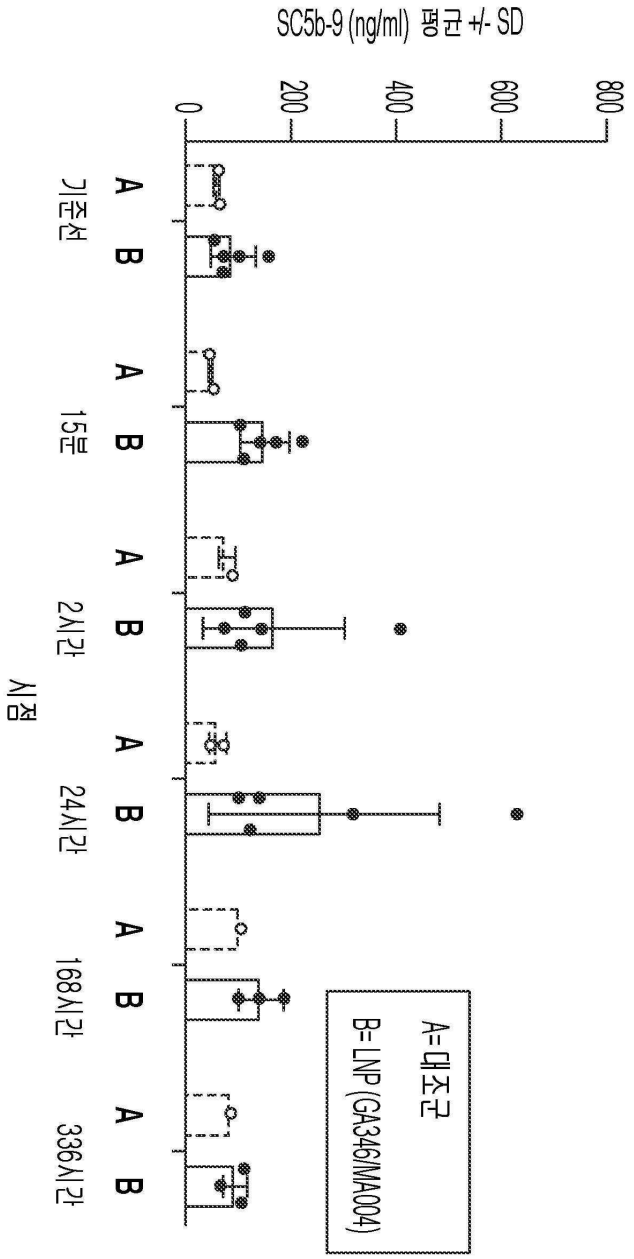
도면50c


IL-6 (pg/ml) 평균 +/- SD
0
5
10
15
20
시점
0
2시간
6시간
24시간
48시간
168시간
336시간
A
B
A= 대조군
B= LNP (GA346/MA004)

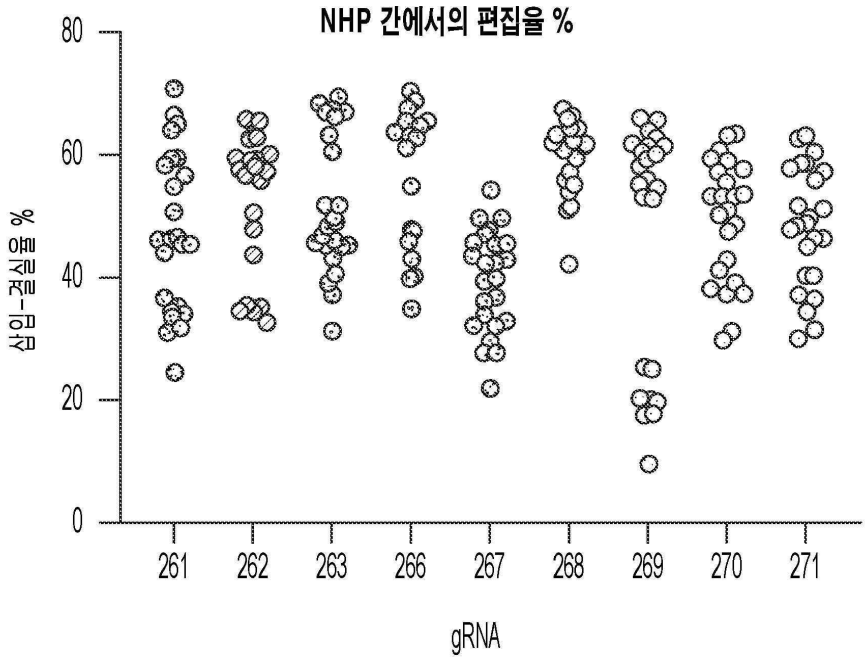
도면50d


MCP-1 (pg/ml) 평균 +/- SD
0
500
1000
1500
A
B
0
2시간
6시간
24시간
48시간
168시간
336시간
시점
A= 대조군
B= LNP (GA346/MA004)

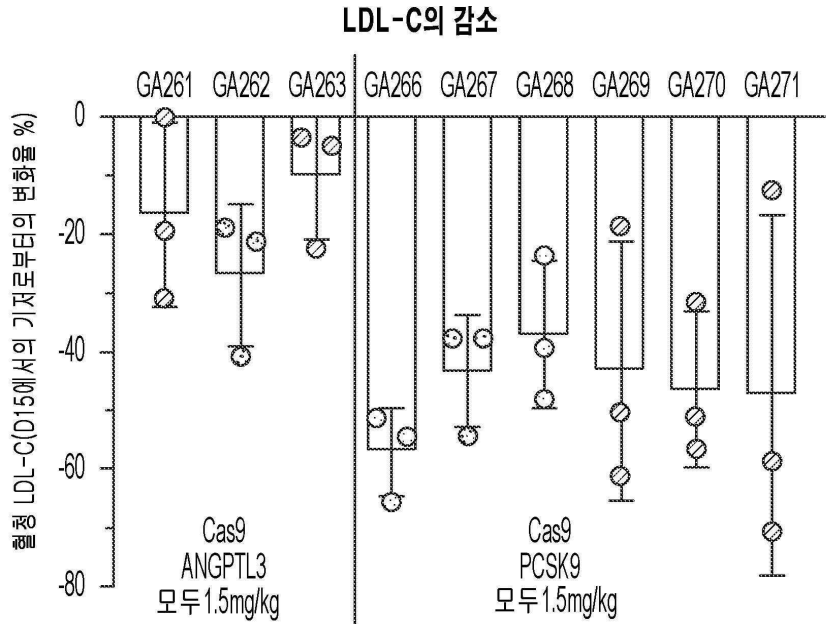
도면50e


SC5b-9 (ng/ml) 평균 +/- SD
0
200
400
600
800
A
B
A
B
A
B
A
B
A
B
A
B
기준선
15분
2시간
24시간
168시간
336시간
시점
A=대조군
B= LNP (GA346/MA004)

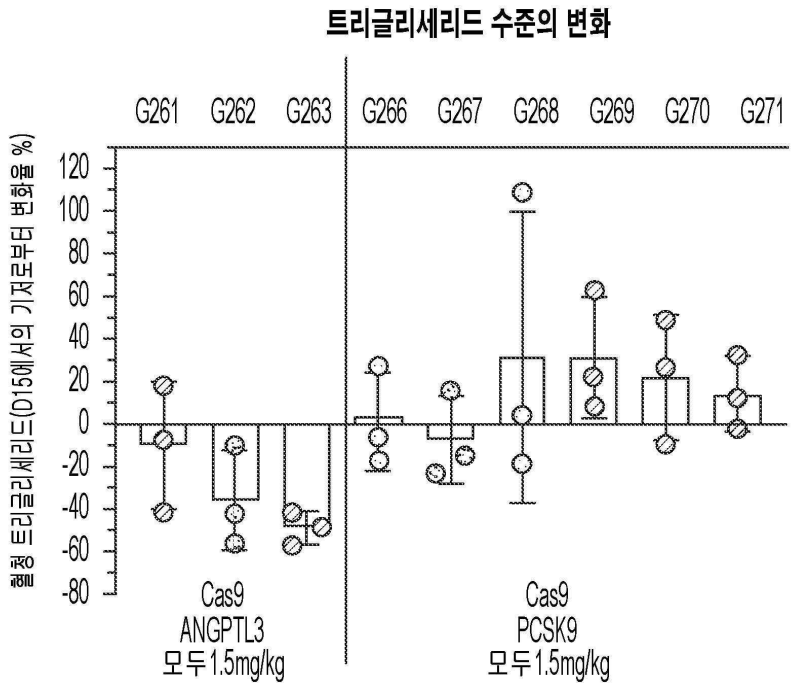
도면51


NHP 간에서의 편집율 %
삽입-결실율 %
80
60
40
20
0
261
262
263
266
267
268
269
270
271
gRNA

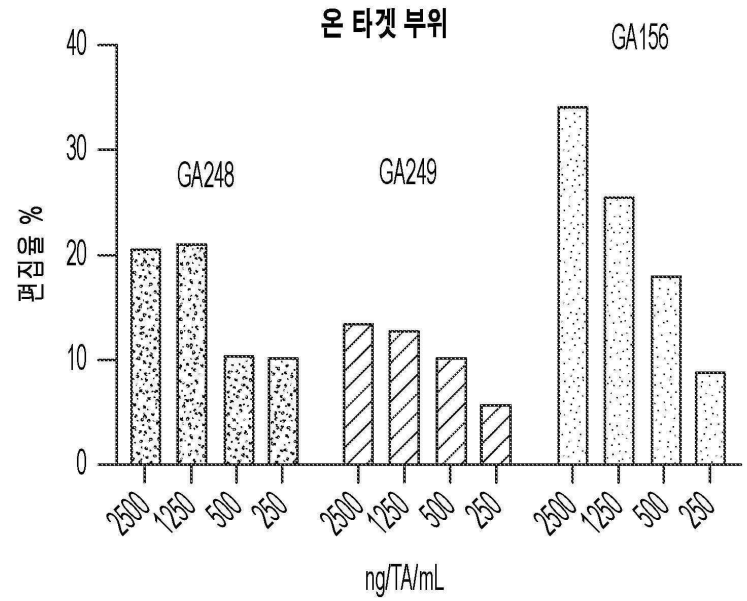
도면52


LDL-C의 감소
혈청 LDL-C(D15에서의 기저로부터의 변화율 %)
GA261
GA262
GA263
GA266
GA267
GA268
GA269
GA270
GA271
0
-20
-40
-60
-80
Cas9
ANGPTL3
모두1.5mg/kg
Cas9
PCSK9
모두1.5mg/kg

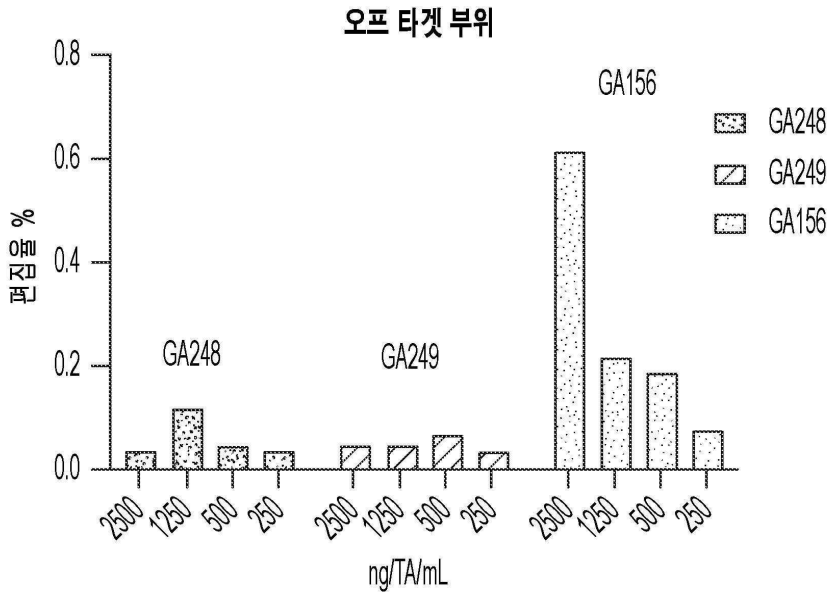
도면53


트리글리세리드 수준의 변화
G261
G262
G263
G266
G267
G268
G269
G270
G271
혈청 트리글리세리드(D15에서의 기저로부터 변화율 %)
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
Cas9
ANGPTL3
모두1.5mg/kg
Cas9
PCSK9
모두1.5mg/kg

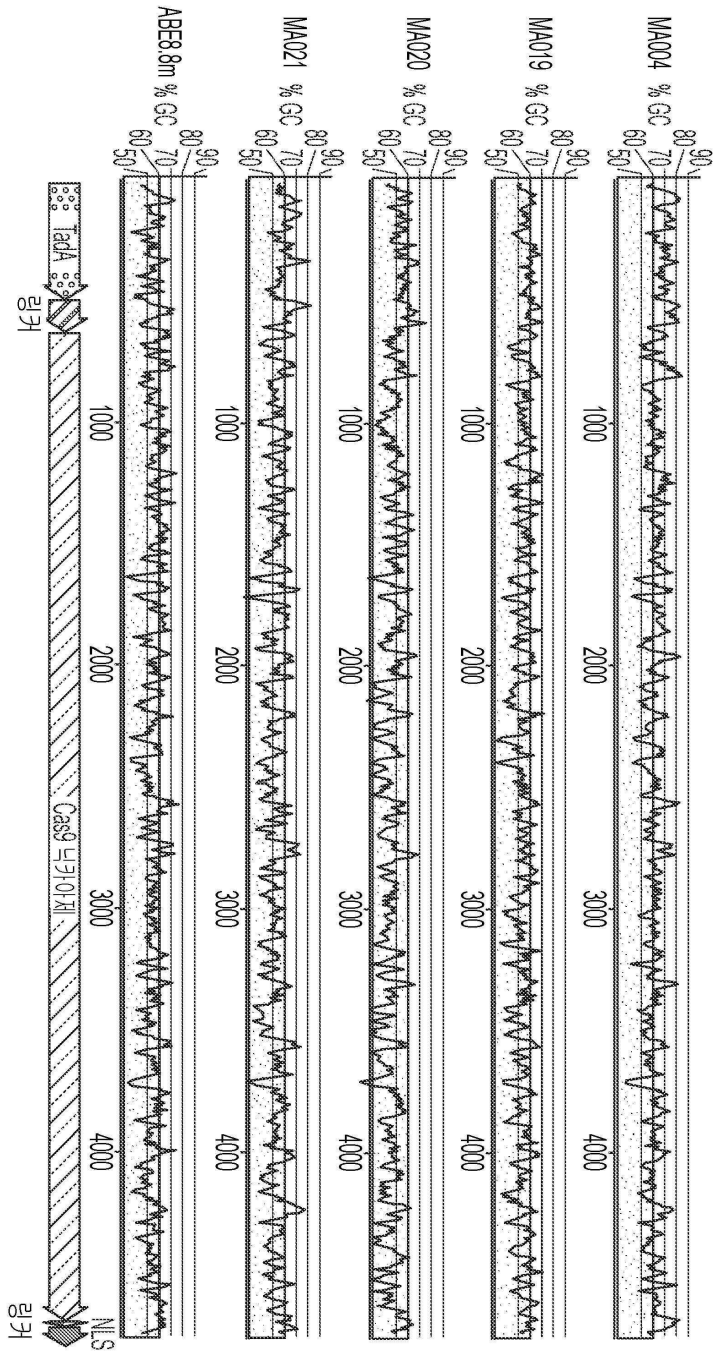
도면54a


온 타겟 부위
GA156
GA248
GA249
편집율 %
40
30
20
10
0
2500
1250
500
250
2500
1250
500
250
2500
1250
500
250
ng/TA/mL

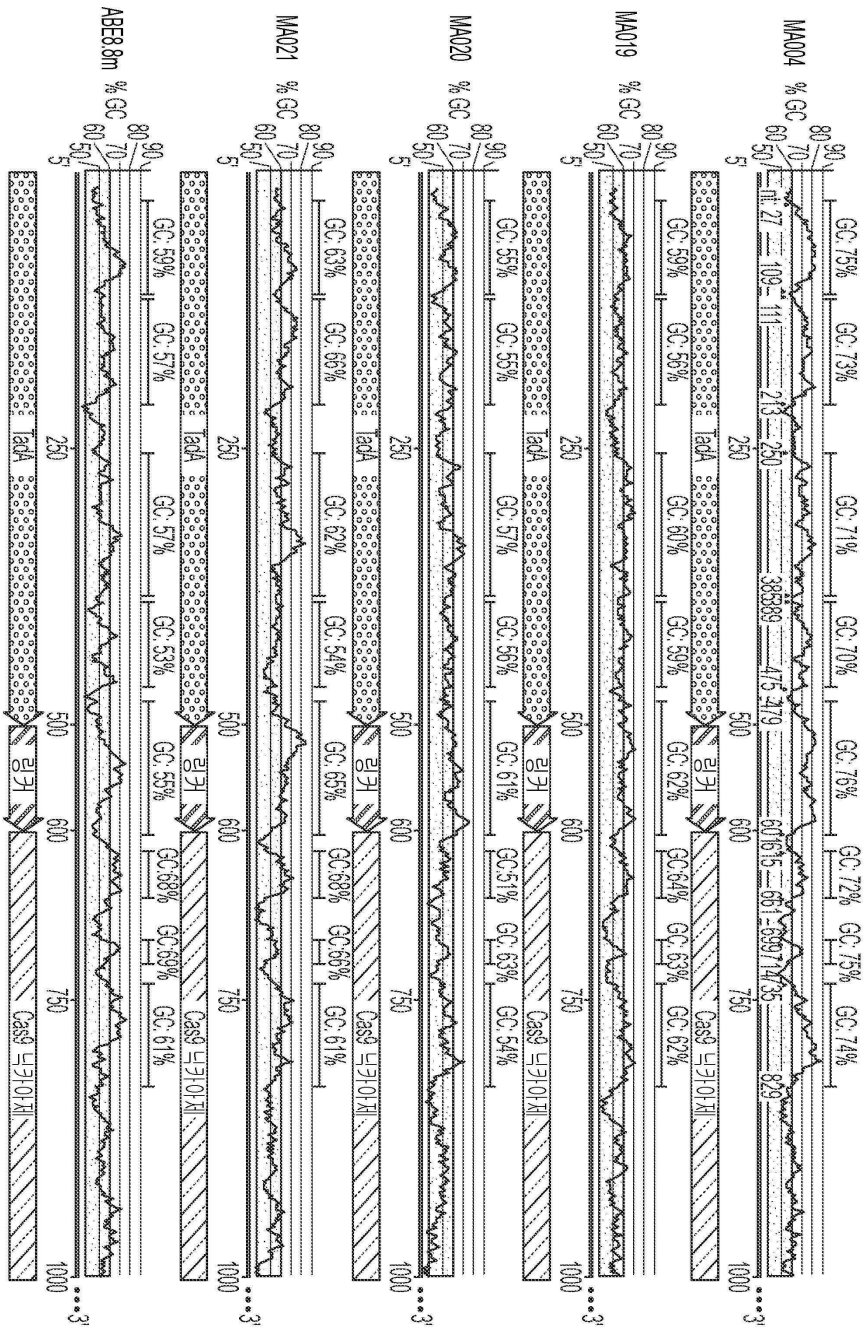
도면54b


오프 타겟 부위
편집율 %
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
GA248
GA249
GA156
GA248
GA249
GA156
2500
1250
500
250
2500
1250
500
250
2500
1250
500
250
ng/TA/mL

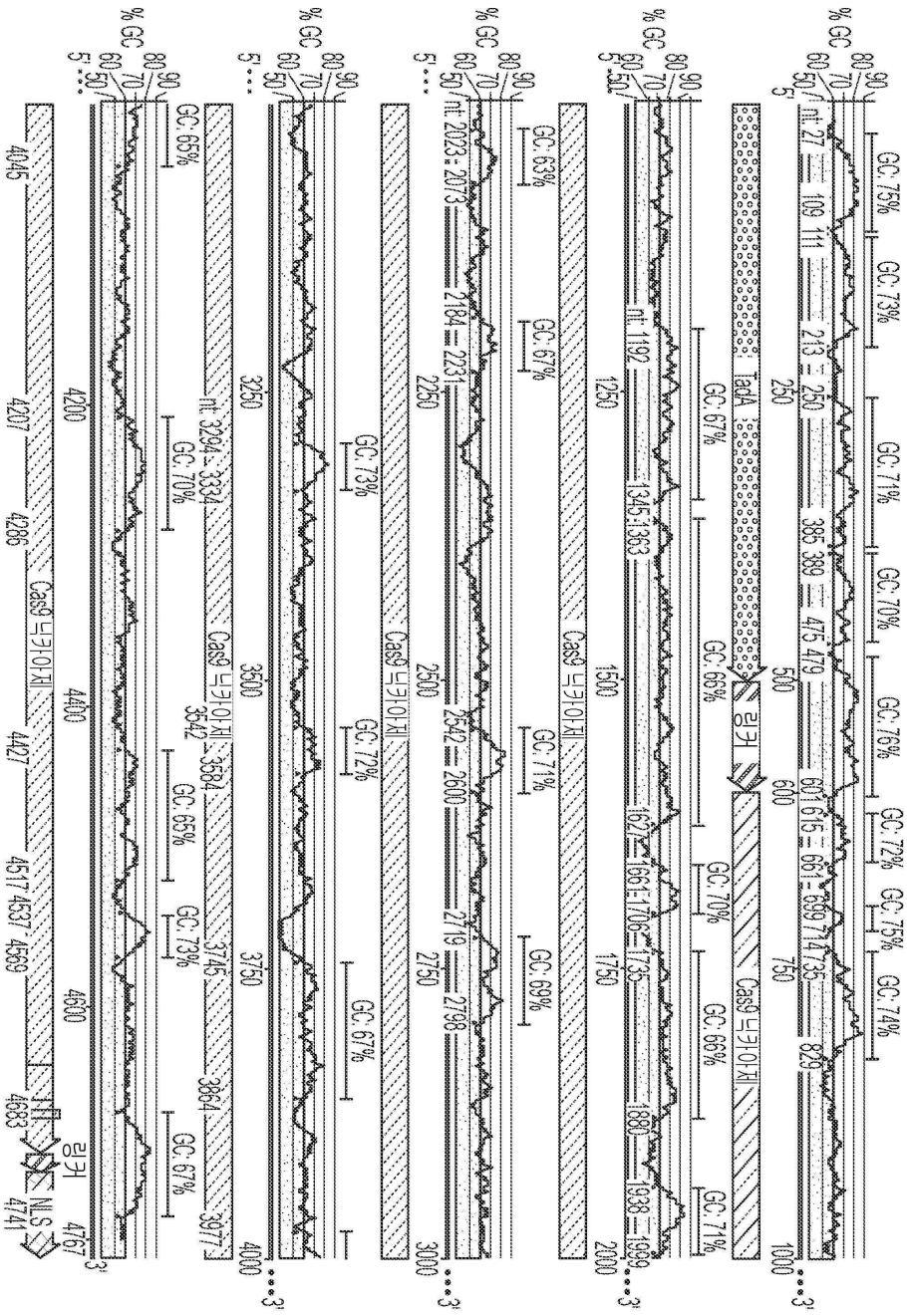
도면55aa


ABE8.8m % GC
MA021 % GC
MA020 % GC
MA019 % GC
MA004 % GC
50
60
70
80
90
1000
2000
3000
4000
TadA
링커
Cas9 닉카아제
NLS
링커

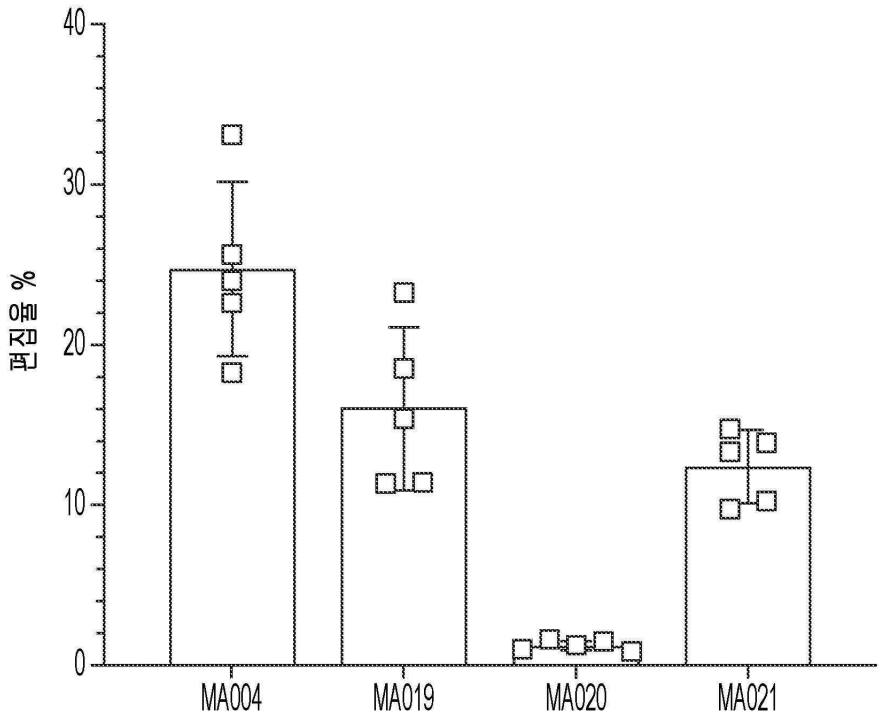
도면55ab


MA004
MA019
MA020
MA021
ABE8.8m
% GC
5'
3'
TadA
링커
Cas9 닉카아제
GC: 75%
GC: 73%
GC: 71%
GC: 70%
GC: 76%
GC: 72%
GC: 75%
GC: 74%
GC: 59%
GC: 56%
GC: 60%
GC: 59%
GC: 62%
GC: 64%
GC: 63%
GC: 62%
GC: 55%
GC: 56%
GC: 57%
GC: 56%
GC: 61%
GC: 51%
GC: 63%
GC: 54%
GC: 63%
GC: 66%
GC: 62%
GC: 54%
GC: 65%
GC: 68%
GC: 66%
GC: 61%
GC: 59%
GC: 57%
GC: 57%
GC: 53%
GC: 55%
GC: 68%
GC: 69%
GC: 61%

도면55ac



도면55b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> VERVE THERAPEUTICS, INC.

<120> BASE EDITING OF ANGPTL3 AND METHODS OF USING SAME FOR
TREATMENT OF DISEASE

<130> 53989-711.601

<140><141><150> 63/136,087

<151> 2021-01-11

<150> 63/045,032

<151> 2020-06-26

<150> 63/045,033

<151> 2020-06-26

<150> 63/007,797

<151> 2020-04-09

<150> 63/007,803

<151> 2020-04-09

<160> 2230

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 167

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 1

Met Ser Glu Val Glu Phe Ser His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu

1 5 10 15

Thr Leu Ala Lys Arg Ala Trp Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala

20 25 30

Val Leu Val His Asn Asn Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Pro

35 40 45

Ile Gly Arg His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg

50 55 60

Gln Gly Gly Leu Val Met Gln Asn Tyr Arg Leu Ile Asp Ala Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Val Thr Leu Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Ile His

85 90 95

Ser Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Ala Arg Asp Ala Lys Thr Gly

100 105 110

Ala Ala Gly Ser Leu Met Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His

115 120 125

Arg Val Glu Ile Thr Glu Gly Ile Leu Ala Asp Glu Cys Ala Ala Leu

130 135 140

Leu Ser Asp Phe Phe Arg Met Arg Arg Gln Glu Ile Lys Ala Gln Lys

145 150 155 160

Lys Ala Gln Ser Ser Thr Asp

165

<210> 2

<400> 2

000

<210> 3

<211> 1566

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 3

Met Ser Glu Val Glu Phe Ser His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ala Lys Arg Ala Arg Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala
20 25 30

Val Leu Val Leu Asn Asn Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Ala
35 40 45

Ile Gly Leu His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg
50 55 60

Gln Gly Gly Leu Val Met Gln Asn Tyr Arg Leu Ile Asp Ala Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Val Thr Phe Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Ile His
85 90 95

Ser Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Val Arg Asn Ala Lys Thr Gly
100 105 110

Ala Ala Gly Ser Leu Met Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His
115 120 125

Arg Val Glu Ile Thr Glu Gly Ile Leu Ala Asp Glu Cys Ala Ala Leu
130 135 140

Leu Cys Arg Phe Phe Arg Met Pro Arg Arg Val Phe Asn Ala Gln Lys
145 150 155 160

Lys Ala Gln Ser Ser Thr Asp Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser
165 170 175

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser
180 185 190

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala
195 200 205

Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys
210 215 220
Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser
225 230 235 240
Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr
245 250 255
Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg
260 265 270

Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met
275 280 285
Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu
290 295 300
Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile
305 310 315 320
Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu
325 330 335

Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile
340 345 350
Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
355 360 365
Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
370 375 380
Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn
385 390 395 400

Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
405 410 415
Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
420 425 430
Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
435 440 445
Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu

450 455 460

Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
465 470 475 480
Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp
485 490 495
Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
500 505 510
Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
515 520 525

Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
530 535 540
Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
545 550 555 560
Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
565 570 575
Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
580 585 590

Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile
595 600 605
Pro His Gln Ile His Leu Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln
610 615 620
Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys
625 630 635 640
Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly
645 650 655

Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr
660 665 670
Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser
675 680 685
Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys
690 695 700

Val Leu Pro Lys His Ser Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn
705 710 715 720

Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala
725 730 735

Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys
740 745 750

Thr Asn Arg Lys Val Thr Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys
755 760 765

Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg
770 775 780

Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys
785 790 795 800

Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp
805 810 815

Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu
820 825 830

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln
835 840 845

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu
850 855 860

Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe
865 870 875 880

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His
885 890 895

Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser
900 905 910

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser
915 920 925

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu
930 935 940

Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu

945 950 955 960

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg

965 970 975

Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln

980 985 990

Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys

995 1000 1005

Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp

1010 1015 1020

Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg Gln

1070 1075 1080

Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn Leu

1085 1090 1095

Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala Gly

1100 1105 1110

Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys His

1115 1120 1125

Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu

1130 1135 1140

Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser

1145 1150 1155

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val

1160 1165 1170

Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn

1175 1180 1185

Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu
1190 1195 1200
Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys
1205 1210 1215

Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys
1220 1225 1230
Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile
1235 1240 1245
Thr Leu Ala Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr
1250 1255 1260
Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe
1265 1270 1275

Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val
1280 1285 1290
Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile
1295 1300 1305
Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp
1310 1315 1320
Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala
1325 1330 1335

Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys
1340 1345 1350
Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu
1355 1360 1365
Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys
1370 1375 1380
Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys
1385 1390 1395

Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala
1400 1405 1410
Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser

1415 1420 1425

Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu

1430 1435 1440

Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu

1445 1450 1455

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

1460 1465 1470

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

1475 1480 1485

Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln

1490 1495 1500

Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala

1505 1510 1515

Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg

1520 1525 1530

Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln

1535 1540 1545

Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu

1550 1555 1560

Gly Gly Asp

1565

<210> 4

<211> 4764

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 4

atgagcgagg tcgagttctc tcacgaatat tggatgagac acgctctcac cctggctaag 60

agagccaggg acgaaagaga ggtgccagtt ggcgctgtcc tggtgttgaa caatcgcgtc 120

atcggagaag gatggaatcg cgccattggc ctgcacgatc caaccgcaca tgccgaaatt 180

atggctctgc ggcaaggcgg cctcgtgatg caaaattaca gactgatcga tgctaccctc 240

tacgtcacct tcgagccctg tgtcatgtgt gctggggcaa tgattcactc ccggattggc 300

cgcgtggtgt ttggagtgcg gaatgccaag actggcgccg ctggatctct gatggacgtc 360

ctgcaccatc ctgggatgaa ccaccgggtc gagatcacag agggaattct ggctgacgag 420

tgcgctgccc tgctgtgcag gttctttaga atgcctagaa gggtgttcaa cgcccagaaa 480

aaagctcaga gcagcaccga ttccggcgga agcagcggag gatcttctgg aagcgaaacc 540

ccaggcacca gcgagtctgc cacaccagaa tcatctggcg gtagctccgg cggcagcgac 600

aagaagtatt ctatcggact ggccatcggc accaactctg ttggatgggc cgtgatcacc 660

gacgagtaca aggtgcccag caagaaattc aaggtgctgg gcaacaccga caggcacagc 720

atcaagaaga acctgatcgg cgcactgctg ttcgactctg gcgaaacagc cgaggccacc 780

agactgaaga gaacagcccg cagacggtac accagaagaa agaaccggat ctgctacctc 840

caagagatct tcagcaacga gatggccaag gtggacgaca gcttcttcca cagactggaa 900

gagtccttcc tggtggaaga ggacaagaag cacgagagac accccatctt cggcaacatc 960

gtggacgagg tggcctacca cgagaagtac cccaccatct accacctgag aaagaaactg 1020

gtggacagca ccgacaaggc cgacctgaga ctgatctatc tggccctggc tcacatgatc 1080

aagttccggg gccacttcct gatcgagggc gacctgaatc ctgacaacag cgacgtggac 1140

aagctgttca tccagctggt gcagacctac aaccagctgt tcgaggaaaa ccccatcaac 1200

gccagcggag tggatgccaa ggccatcctg tctgccagac tgagcaagag cagacggctg 1260

gaaaatctga tcgcccagct gcctggcgag aagaagaatg gcctgttcgg caacctgatt 1320

gccctgagcc tgggcctgac acctaacttc aagagcaact tcgacctggc cgaggacgcc 1380

aaactgcagc tgagcaagga cacctacgac gacgacctgg acaatctgct ggcccagatc 1440

ggcgatcagt acgccgactt gtttctggcc gccaagaatc tgagcgacgc catcctgctg 1500

tccgacatcc tgagagtgaa caccgagatc accaaggcac ctctgagcgc ctctatgatc 1560

aagagatacg acgagcacca ccaggatctg accctgctga aggccctcgt tagacagcag 1620

ctgccagaga agtacaaaga gattttcttc gaccagagca agaacggcta cgccggctac 1680

attgatggcg gagccagcca agaggaattc tacaagttca tcaagcccat cctcgagaag 1740

atggacggca ccgaggaact gctggtcaag ctgaacagag aggacctgct gagaaagcag 1800

agaaccttcg acaacggcag catccctcac cagatccacc tgggagaact gcacgccatt 1860

ctgcggagac aagaggactt ttacccattc ctgaaggaca accgggaaaa gatcgagaaa 1920

atcctgacct tcaggatccc ctactacgtg ggaccactgg ccagaggcaa tagcagattc 1980

gcctggatga ccagaaagag cgaggaaacc atcactccct ggaacttcga ggaagtggtg 2040

gacaagggcg ccagcgctca gtccttcatc gagcggatga ccaacttcga taagaacctg 2100

cctaacgaga aggtgctgcc caagcacagc ctgctgtacg agtacttcac cgtgtacaac 2160
gagctgacca aagtgaaata cgtgaccgag ggaatgagaa agcccgcctt tctgagcggc 2220
gagcagaaaa aggccatcgt ggatctgctg ttcaagacca accggaaagt gaccgtgaag 2280
cagctgaaag aggactactt caagaaaatc gagtgcttcg acagcgtcga gatctccggc 2340
gtggaagatc ggttcaatgc cagcctgggc acataccacg atctgctgaa aattatcaag 2400
gacaaggact tcctggacaa cgaagagaac gaggacatcc ttgaggacat cgtgctgaca 2460
ctgaccctgt ttgaggacag agagatgatc gaggaacggc tgaaaacata cgcccacctg 2520

ttcgacgaca aagtgatgaa gcaactgaag cggcggagat acaccggctg gggcagactg 2580
tctcggaagc tgatcaacgg catccgggat aagcagtccg gcaagaccat cctggacttt 2640
ctgaagtccg acggcttcgc caacagaaac ttcatgcagc tgattcacga cgacagcctc 2700
accttcaaag aggatatcca gaaagcccag gtgtccggcc agggcgattc tctgcatgag 2760
cacattgcca acctggccgg ctctcccgcc attaagaaag gcatcctgca gacagtgaag 2820
gtggtggacg agcttgtgaa agtgatgggc agacacaagc ccgagaacat cgtgatcgaa 2880
atggccagag agaaccagac cacacagaag ggacagaaga acagccgcga gagaatgaag 2940

cggatcgaag agggcatcaa agagctgggc agccagatcc tgaaagaaca ccccgtggaa 3000
aacacccagc tgcagaacga gaagctgtac ctgtactacc tgcagaatgg acgggatatg 3060
tacgtggacc aagagctgga catcaacaga ctgtccgact acgatgtgga ccatatcgtg 3120
ccccagtctt ttctgaagga cgactccatc gacaacaagg tcctgaccag atccgacaag 3180
aatcggggca agagcgacaa cgtgccctcc gaagaggtgg tcaagaagat gaagaactac 3240
tggcgacagc tgctgaacgc caagctgatt acccagcgga agttcgacaa tctgaccaag 3300
gccgaaagag gcggcctgag cgaactggat aaggccggct tcatcaagag acagctggtg 3360

gaaacccggc agatcacaaa gcacgtggca cagattctgg actctcggat gaacactaag 3420
tacgacgaga acgacaaact gatccgcgaa gtgaaagtca tcaccctgaa gtccaagctg 3480
gtgtccgatt tccggaagga tttccagttc tacaaagtgc gcgagatcaa caactaccat 3540
cacgcccacg acgcctacct gaatgccgtt gttggaacag ccctgatcaa aaagtaccct 3600
aagctggaaa gcgagttcgt gtacggcgac tacaaggtgt acgacgtgcg gaagatgatc 3660
gccaagagcg agcaagagat tggcaaggca accgccaagt acttcttcta cagcaacatc 3720
atgaactttt tcaagacaga gatcaccctc gccaacggcg agatcagaaa gcggcctctg 3780

atcgagacaa acggcgaaac cggcgagatt gtgtgggata agggcagaga ctttgccaca 3840

gtgcggaaag tgctgagcat gccccaagtg aatatcgtga agaaaaccga ggtgcagaca 3900

ggcggcttca gcaaagagtc tatcctgcct aagcggaact ccgacaagct gatcgccaga 3960

aagaaggact gggaccccaa gaagtacggc ggcttcgatt ctcctaccgt ggcctatagc 4020

gtgctggtgg tggccaaagt ggaaaagggc aagtccaaga aactcaagag cgtgaaagag 4080

ctgctgggga tcaccatcat ggaaagaagc agcttcgaga agaatccgat cgatttcctc 4140

gaggccaagg gctacaaaga agtgaaaaag gacctgatca tcaagctccc caagtactcc 4200

ctgttcgagc tggaaaacgg ccggaagaga atgctggcct ctgctggcga actgcagaag 4260

ggaaacgaac tggccctgcc tagcaaatat gtgaacttcc tgtacctggc cagccactat 4320

gagaagctga agggcagccc cgaggacaat gagcaaaagc agctgtttgt ggaacagcac 4380

aagcactacc tggacgagat catcgagcag atcagcgagt ttagcaagag agtgattctg 4440

gccgacgcca atctggacaa agtgctgtcc gcctacaaca agcaccggga caagcctatc 4500

agagagcagg ccgagaatat catccacctg tttaccctga ccaacctggg agcccctgcc 4560

gccttcaagt actttgacac caccatcgac cggaagcggt acacctccac caaagaggtg 4620

ctggacgcca ctctgatcca ccagtctatc accggcctgt acgagacacg gatcgacctg 4680

tctcaactcg gaggcgacga aggcgccgat aagagaaccg ccgatggctc tgagttcgag 4740

agccccaaga aaaagcgcaa agtg 4764

<210> 5

<211> 25378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

gtccgatggg gctctggtgg cgtgatctgc gcgccccagg cgtcaagcac ccacacccta 60

gaaggtttcc gcagcgacgt cgaggcgctc atggttgcag gcgggcgccg ccgttcagtt 120

cagggtctga gcctggagga gtgagccagg cagtgagact ggctcgggcg ggccgggacg 180

cgtcgttgca gcagcggctc ccagctccca gccaggattc cgcgcgcccc ttcacgcgcc 240

ctgctcctga acttcagctc ctgcacagtc ctccccaccg caaggctcaa ggcgccgccg 300

gcgtggaccg cgcacggcct ctaggtctcc tcgccaggac agcaacctct cccctggccc 360

tcatgggcac cgtcagctcc aggcggtcct ggtggccgct gccactgctg ctgctgctgc 420

tgctgctcct gggtcccgcg ggcgcccgtg cgcaggagga cgaggacggc gactacgagg 480

agctggtgct agccttgcgt tccgaggagg acggcctggc cgaagcaccc gagcacggaa 540

ccacagccac cttccaccgc tgcgccaagg tgcgggtgta gggatgggag gccggggcga 600

acccgcagcc gggacggtgc ggtgctgttt cctctcgggc ctcagtttcc ccccatgtaa 660

gagaggaagt ggagtgcagg tcgccgaggg ctcttcgctt ggcacgatct tggggactgc 720

aggcaaggcg gcgggggagg acgggtagtg gggagcacgg tggagagcgg ggacggccgg 780

ctctttgggg acttgctggg gcgtgcggct gcgctattca gtgggaaggt tcgcggggtt 840

gggagacccg gaggccgagg aagggcgagc agagcactgc caggatatcc tgcccagatt 900

tcccagtttc tgcctcgccg cggcacaggt gggtgaagga gtgaatgcct ggaacgtact 960

gggaactgca ccaggcacag agaaagcggg cttgccatta tagtgggttc cgatttggtt 1020

tggaaaacat gggcagcgga gggtggaggg cctggagaga aggccctacc cgagacaggg 1080

gcggggtggg aaggacggca gatgctggga gcacgaggca atttctttat gacacagaac 1140

tcatgctcta gtattccatc tgtttcagcc gaagaaaaga accagctgaa ggggcagggg 1200

agaaggggcg gaggtattct cgaggcccat tggcgtcctt taggactcag gcagggaagg 1260

gcccttggtg ctctggagcc ggaggtggtg cgcctggtac tgggaccccg gagctgagcc 1320

cggcgcctca gcccacctgg ctgtctgccg accgtgtgcg gggcgagttt gctcaacaac 1380

tctgccagct tctggccctc aggctgtggg aagcttcttc ccggggcgag accactagct 1440

ttttctaagt attaccagcc caggacttgg ctgaggttct gtgtccccca gcttggagtc 1500

agatgtgggg ttgaatcttg gcttcctctc actagctgtg gtgcttgaca agtcacttat 1560

ccttgagcct ccattgccta atctttaaaa gggaggtgac aatcgtccct acggctcagt 1620

ggcagcagat ggggagatga agggaaagtt ctgttgacca tgagtgaact tacaatgcaa 1680

gccccggggg gatcacttgc agttttgtcc ctgtctgcag tgtgacctgt tggtgacatt 1740

gtctttgctc caaaccacag ctcctggggc agaggggaaa attctgccac tcacagctgc 1800

ctgcccacgc ttctgtctga gtgtgctggg tggcaggatg gcaagtcctt actcagctca 1860

gtatagccct cttccttgtt ccctgagcct ttgactttct cgagggatgt tgtggggttg 1920

tggccaggat aagaaagggc atttcaagtt accactgctc caaaacaact gttctggaaa 1980

tagtgagtac cccatcctga gaggtgagta agcagaggct gtatgaccac ctgaaccaag 2040

cccttgagga tgtttcttct ctggtggaag tttggaacag gagcctcctc aagttcattt 2100

attcattcat tcaatggtta ttttgtggga atcgaattta gaatgaaaat atttttggc 2160

aagcagaaaa taatttttag accaatcctt ttcttttagt catgagaaac tgaggcccag 2220

agagaggagg tcaccccagg tgcattagaa ctgggtttcc agaactgaca ctccactgca 2280

cagagtactc tcccaattca ttcaattttt atttagcgga aggcattttc agatgggtct 2340

ttgaagcatt agtaggagtt cagcgatgat ggtgtcatga gaattttatt ctaggattag 2400

gaggtaccat gaacaaagat acagagctgg gaaaaccaga ggtggaagat aaggagcaca 2460

tgtccacagt tctttttctt tttttttga gatggagttt cgctcttgtt gcccaggctg 2520

gagtgcaatg gtgcagtctc agctcactgc aacatctgtc tcccgggttc aagtggttct 2580

cctgcctcag cctcccaaga agctgggatt acaggtacct gccaccacgc ccggctaatt 2640

tttgtatttt tagtagagaa ggggtttcac cacgttggcc aggctagtcg caaactcctg 2700

acctcctcag tggatccgag gaggtgatcc tcccgcctca gcctcccaaa gtgctcgaat 2760

tacaggtgtg agccaccacg cctggcctcc acagttcttt atccaccgtc tgaaatgtaa 2820

aatgttacga aaaccaaaag tttttttgt gatttatttg atggtagcac ctgacgtgaa 2880

ctgacatgag attattttta atttagttgt gtgaatatgc atattcatat attttgctgc 2940

atagattaca gtatgcagct ccagattctt ccaagcagac tctgattgcc cattactgcc 3000

tttctaaaat ccaaacaagt tctgaggttc aaaaccgttt tggccctaag gctttgggta 3060

aaggggtgg actctgttct actctgactg gagtccaaga tgcatatata cagagatatg 3120

ggtgatgggg ctgcaaggta ggttgaggta ggggccaagg aggagcatgg agtttggact 3180

tgattcatga ggctgtgggg agccagtgaa ggttcttaag caggtatgtc tgcctgagag 3240

cagttggagc agacaagagc taaaaaccaa acaaatcacc atagatagtg gctgctataa 3300

tttgtttgtc ccctccaaat ctcatgtgga aatttggtcc tcagtgttgg aagtggggcc 3360

taatgggagg tgtttgggtc atgggggagg aacccctgtg aaaggcttgg tgccgtcctt 3420

gtgataatga gtaagttctc ccgctatgat ttcccttgaa ggctgattat taaaaagagc 3480

ttggcacctc cctctcttct ctcttgcttc ttctcttgcc atgtgattga tctctgcaca 3540

tgtaggctcc ccttcacctt ctgccatcag tgaaagcagc ttaaggccct caccagaagc 3600

agatgctggt gccatgcttc ctggagagct tgcagaatca tgagctgaat aaatcccttt 3660

tccttgtaaa ttactcacct tcaggtattc ctttatatag caacacaaaa ggactaagac 3720

agtggccttg acttttctct ctctttaaga agtgttgcct ttgctcactt agtcatccct 3780

tctgcctgca tttgtagagc atctggatgg gagatttata taaccgtcac tcttgacttt 3840

cccagcaggc ctatgtcata ggtactgtgg tctctacaat acagcagagg tatctgaggc 3900

tccgagaggt tgagtgactt gctcatggct gcacaaccag taaatattgg agctggaatt 3960

caggtccacg gtttcctggc tccaaagccc atgatttttt ccctcaattt attctgactg 4020

gggcatgggg gagggggtgg cctttgggca gggccaccag gagcgaccag gcccgtagag 4080

agctgggtgc aggtacagag gaaaacctgt tgtcgagtgt ggcccgtagt tcccatttt 4140

gcctgaatgg cacatttgaa agtgttatat aaccatgtga ataataatag ttggcctata 4200

tgagttcttt aatttgcttt ttggtccgca tttggtaact tctttatcat ctactatact 4260

ctgttgtgtc tcttttgttg taatttgtaa gtaggggtga gataaagtac acctagggtt 4320

tgctgggttt cttccatgtc atcatgttcc tccttgcatg gggccaggat ccgtggaggt 4380

tgcctggcac ctacgtggtg gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca 4440

ctgcccgccg cctgcaggcc caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg 4500

tcttccatgg ccttcttcct ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg 4560

tgagccaccc tttttgggaa tggcacttcc tgatagggct gggccactgc atatacactg 4620

gggactgtgc ttagtaggcc cattgctgaa aatcagaagg ggacagcaag tatgtattga 4680

gcacttatcg ggtaccaagc acagtaacta ctggctttct gtatagaatt ccctttaagc 4740

ctggccatgc cccagtggta cgtctatctt catttgaaag acgaggagac tgaagttcag 4800

aggggaccac acagacagct aggggtagag cctggatcaa acccattggt ctgcctgcca 4860

gccattcttg tgccaatgca tctgctgcct acggaaacct gtagggacaa ggccctggga 4920

tgttcagtgg agcctgagtc attttataaa aaagcatgac tctagggtcc aaaattcctt 4980

tgaagctgtt gctatccaga gtgaagtccc ttctttagga cagggtggcc ctcctccctc 5040

ctggatgtca catcttcggt ggaggggcag aaaggggact gggtattctc ctcaccctgg 5100

ccctagtgct tcaaatctta aaaaaacgtt tttatttgtg cttctgcacc accttctagc 5160

ccacctcgtt tcctggcctc taacttgatg agagcgtgtg tcattttcac actgattctc 5220

cacatggcag gcggtgcttc ttagcctcct gcagacagtg aggccccacg gtcttgtcca 5280

aggtcacaca gcgtgtaatg ggcagggtca gagtctggag tctggacctg ggtctcctag 5340

ctgcactgca ctgctgcccc atgggttaat cagctcagca taccgtggct gaacagctac 5400

ctcataccaa ggcctgtggc gccatgacag ggattgacag ggtccctgcc ttggaaaccc 5460

gtagtctaag tagaggagac tgacaagtca atgccttcca tcagtctgct caacacacgt 5520

ttaccaagtg cctactgtgt gctgcagagg cgaagatgac acagctcagg cctttccctt 5580

gagcttacag ttcaggagga gagactgacc agtgactgcc agtacagttg actatgggac 5640

aatgtgctca gccttgggga gagacgaaga aggtacccgt atagcaccag atgacaggca 5700

cgagccccac aggccagggc agctgctcag aggagagtag gccaagcaga aggcaaacag 5760

aaggctgcag gcatttgcca tcgagagctg gacttcaaac tgggcatcat accagcctgg 5820

gttcgagtcc tgcccagccc cttattggct gtctaaccct gagcaaatcc cttcacctct 5880

ctgagcctca ttcctctatc tgtaaaccag ttataataat tggaacattc atttaaggac 5940

taaatgaggt cgtgaagcat tcagcagatg ctaggtacgg aaactcgctg aagtgggggc 6000

aggttaagaa gcctctgggg atacgaaggc atccagggac tagttgtggc aggaggctgt 6060

taccacttag gtctgaaggg taaggagagg gaatagcttt ccctctgccc agttggagcc 6120
ggtggcatgg aggagaggct gcctgtgggg aatcacccga gggttcaccg ctgccatgcg 6180
cagggagtca ggaggtaggg agggagtggg gcagatgcac accatttttt ttttttttg 6240
agactctgtt gcccagactg gagtgcagtg gtgccatatc tgcacctctg cctcccgggt 6300
tcaagctcac tgcaacctct gcctcccggg ttcaagcgat tctcctgcct cagcctcccg 6360
agtagctggg actacaggtg tgtgccacca tgcctggcta atttttgtat ttttaataga 6420
gatggggttt caccatgttg gccaggctgg tctcgaactc tcgacctcag gtgatccccc 6480

acctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgagtc accgctccca gctgctgatg 6540
cactcttgtc cttctaactc ctgctagtgc ctcccattgg ctgagcccaa ctggaagctt 6600
tgcaagggag ctggtgctgc agtttgcact gagcaggctg gagaaggctg gagaatagac 6660
taggggacaa accgaattgc cagtgctgtt atgtcatgat ttaggcatgg agtccagggc 6720
ctgagcttca ctccatgtcc atcctgccca gagccttggc acagcctggc tcccagacaa 6780
gatgtcaagt tcagaatcct tcctaaaagg aatcctctat gccagaccgt gttgcaggga 6840
tatgggagtg ctgggctccc agcctgatca aggagcgaga aaactcaggc tcctagtctg 6900

tcctccgggg cactagcagg gacaaggtgg gaggctgctg ggctgggatg tggggacagg 6960
tttgatcagg taaggccagg ctgtggctgt gtttgctgct gtccaaatgg cttaagcaga 7020
gtcccccggc ctctctggct tctgcaggcc ttgaagttgc cccatgtcga ctacatcgag 7080
gaggactcct ctgtctttgc ccagagcatc ccgtggaacc tggagcggat taccctcca 7140
cggtaccggg cggatgaata ccagcccccc ggtaagaccc ccatctgtgc cctgccccac 7200
cccatctgag ctgaatccat ttgctctgcc ctggcctggc ctccctgctg gtggtttcca 7260
cttctcgggg ggctttggga ctcagcacct ccactgaccc ctttttttct gtcccatccc 7320

catcccctgc agcccccact gcctgccttc ctgttgcccc acaaatgcaa aagtcttgcc 7380
ttaaatgatc ctcttttcct tcttttctct tgttttcctt ttctcaccat ttggaatggc 7440
ccagcaggct gcacttacct tggaaggagg gttcatctga tggtgactct acctagggcc 7500
cccaggcctc tataactccc agtgccctgc agactggacc agatccttta atgggataga 7560
cacaaccctg tctgggatgc ctctgcctac cttcctgttt tgctgctcca cctgcctcca 7620
gctccgtttg gcttcctggg gctccctgcc tgggccactt tgtgtcttcc ctctaggcct 7680
ttctttccac tgttccctct gcctggtgtg gcctggctat ggaagggagg gaggaggagc 7740

ggccatggaa aacggtctgc attctagcag ggacttgcag gtggcaattc agtcggggaa 7800

gactctagat gcacctggcc tgaggagaga atgaagggtt ctagttggac tgtgttaagt 7860

ttgaggtgcc catggtgtga ggtctggagc tcagcgcaga gatgatgcaa tgtggtgggt 7920

ccatgcaaca tggtgccagg acgcagagct tggggtgaac tcagctttca ccccttaccg 7980

gttctcgtgg gatcttggga agccactttc ttctatgagc tttgtcgttc ttgtctgtaa 8040

aatgggcaca taaccctgtc cctgtccttc tcacaggttg ctgtgagact ccaatgagtt 8100

gaaggatgtg cagatgcttt tggaagtgaa aagttggggg gctactgtgt gactttgcat 8160

acacccaaac tgtgtgacct tgcatatgtc tgagttgctg ccattgcaac agatcagagc 8220

tggtgggctg ggtgtggaga aagggtttgt gtgggggaca tcctctggca agggtggcag 8280

cagcagaagt gaggggcctg gtcggtcatg tgtgctgacc cggcctgggc agcctgtggc 8340

cagggagagg acagctcctc tgtaggaaga gcctgttcct ttccaaccag gtgagacctc 8400

ttcagtggag ccctggagcc ccctgtactc cacatcagtg cctcagggac ctcccggagc 8460

aggctaatat cagagaccaa gagggacact ggcagaggat cacagagacc ccagtccagg 8520

cagggactga gaagatcttg ccccctaagt tagtttccta gcactgctgt gacaaattac 8580

cacccctcg gttggaacaa gttgattctc tgcagtcctg gaggccagaa gcctgaatca 8640

gtgtcggcag gaccactttc tcccgggggg ctccagggag aagcttctct tgcctcttcc 8700

gtgtcccaac agcggcagca caccaatccc agcctctgtc ttcacacagc cttctctgtg 8760

tctctctcct cttcattgtc tcataaggac acttgtcatt ggatttaggg cccactggat 8820

cctccaggat gatctcatgt ggggaacctt aaccacatct gcaaggaccc tttttccaaa 8880

taaggtcaca gccacaggtt gtgggggtta ggatgtgagt gtatctcttt ggcagccact 8940

gttccctcct ctcccttggg ccagaagcag acgtggggcc ctttcttccc cataggatgc 9000

ccatggattg ccccccttcc cgcttccccc gagtgtctgt gggaggtggc aggaatggca 9060

ggcaggggtg tggaacccct tctggagtca tatcaagggc ttggctggag gaagtcctcc 9120

tggagctgtt gggctggcat ggggcaggct ggctgggccc agcagcagct tcttcattca 9180

tggggaggcc acaagcatgg gccctagagc tggctgccgc cctcaaaccc agaccctgca 9240

ctcttaactg tgtgaccttg catacgtcac tcaccctctc tgatcttcag gttcctctgc 9300

aaaagggagg taatgataac cctcactctg gggggctgtt tggagggtta aatcagttat 9360

tgctgtagca tgcatttctc tgtcaggtat tgagtgaggt gctgtgattt tagccctgca 9420

tttttctttt cttaccattc aataataacg ttttgagcac ccactgtgcg ccaggcacca 9480

tattaggtgc tggggataca aatgtgaatg aaatgaatgt ggtctcttcc cccaacagtg 9540

tatccagaag attaatccat tccttaaaca aatgctactt gacacagatt agttctggat 9600

aggctgagag ctctgaagga gtgcaggcag ctgcgagcct gtgtatccag cagaaggatc 9660

aggaaaggat tcctggagga agcgctgttc tagccaagac ctacgggggc attattaacc 9720

aggcaaaggg gacggtgtcc aagcagtgga atgaacgtgg attgaagctg tgaggcagga 9780

gggagtgtgg cctgtgcaga agggaccgag gctggtgaga ccaggagggc ctgggtggcc 9840

tccaggtcag atgtgaaagg aagaacttgg ccacagtctg agcttctcag gcgtatggca 9900

gggctgcctg gtgagaggga atgagctccc tgctctggag gtatgcaagc aggactgggc 9960

tctcacctgc cagaggccac agagctttcc agaggctgga agaggccact ccaaggcctc 10020

tttgcccctg agagtggtgg ctcttcttga ggccaccttg ccacgctgtc acagggaact 10080

agcagcccct gcctcacccg ggggtttgga agatagaggg aggcctagga agggccctgt 10140

gtctcatccg agctgggccc ctttccagcc tctcactgga aggaagccca aggatgttcc 10200

tgtgggggct tttaccaggc ccacctgccc tctgctggcc atgcttgcag cctcctgacc 10260

ctgtcccagc aggacagtgg gctggtgtga gcgggcagga accgcctgca cttagaaggt 10320

gtggggctgc ctccccgagc ttccatctgc cgctggggcc acaccccagg cccagggatg 10380

ggaccccaca gtggtcacat catcttgcag cagaacccag gtacagctcc tggagcagat 10440

ggtggtccca agcacgggtg ggaccagaaa ggactctcac ctgggctaac tcagctgcag 10500

cctcagttcc ctcctcacac acgacgagga acatggactg gaagcctgcc cagcaggcct 10560

tctgctcgat gtgcgttgtg tggcttacgt ccagggaggg aagcagcctc tgtgctgtct 10620

tctagataag cctgtattcc ccgggctgtc tgccaatgta tccagttgtc ccgtcagcct 10680

ggaagctctg agggaaaacc ttgggctgct tcctgagcac ctgtatcccc tgcagccagc 10740

ccggggcctc tgctaggagc agactgagca tggcttatgg gcctggcacc atctggcctc 10800

tgcccacctt gctggccttg tcttgtgtct gcccccttcga cattccatag cccagctcaa 10860

tatctagtgg ttcctctagg gtggcgagca ctgtttggtc tccagatgtc ttcaggtcgg 10920

agctcacagc gctctcagcc acccccttccc agtgtagcac cgggcacatg gtagatgcct 10980

attgatgagt gaaagctcct aacacactca gagagcaagg actccgcctc atcccacagc 11040

ctgggaggag aggcagactg ccaaggacct gctcagcatg ctacagaaga aaccaaagtg 11100

cccacgggac tgatcagtgg agcttcctgc cgagactgga ggccttaggg cagggtagac 11160

agtgtgtgtg caggctgggg actcacagtt cggactgtgc ccagacctac tagcatagtg 11220

ggtgggtggg aggatgcggg actgggggcc gaccttgcct gaaattcatg tgggatctca 11280

gagcagccac tgaattgctc tgtagggggc taaatagtgg cccccacaga tacacacacc 11340

cagacagagc ctgtgagcca gaccttattt ggagaaaagg tctttgtaga tgtaattaag 11400

catctcaaga tggcatcatc tggattatgc ggtgggctgt aagtcctgtg atgtgtcttt 11460

atgagagaaa ggcagaggga gatttgacac acacaggagg ggccacgtgg agacagaggt 11520

ggagattgga gaaatgtggc cacaagccag ggaacaccag cagccaccag aagccggaag 11580
acgtgaggca gggttcttcc cagagccttc gctgctgagt ctgggaattt gtgaccgaag 11640
ccataagaag tgggtacacg ccctgagcct cccacacttg ctcacctgtc ctgagatgag 11700
aatctctact ctgcagcata tttggaggat cactgcgggg gccacagagg tgctgttcag 11760
atggcacttc agaagactca ggagaccctg gggcaggagc agtttgactg acagcccaga 11820
gggctgccct ctgattccac ctgaggccct gcttttcctg gctgcagggg ttccagggcc 11880
aggccatttc cgctggcgca ggactctgct agcagcaacc tgcctgaagt cttcctttgg 11940

cctggctgag agtttctgag acctgcgctg gagcggaggt gcttccttcc ttgcttcctt 12000
tcttcctctc tcccttctcc atccagcagg ctggacctgc ctggcatctg tgagctctcc 12060
ctactttctc ctatacccta acctttgtcc tgcatgggcg actcccccag tgagtctctt 12120
gcagctttta ccccagtgcc tgcttcttgg agaatccaaa ctgatccagt tagggatgat 12180
aaagtgtagg gtaggcgctc ggtgactgtt ttctctgagg ttgtgactcg tgtgaggcag 12240
aagcagtccc cgtgagccct cctggtatct tgtggagtgg agaacgcttg gacctggagc 12300
caggaggccc agacatacat cctgtccgag ctgcagcttc ctgtctctaa aatgagccgg 12360

ccagcgcagg tggccagaca tcactgttat tctcctttga gtctttaaat cttgttgtct 12420
ttcttgcaga ctcggtgagc tgtgaaaggc tataataggg gctttatttt acactttgat 12480
actatttttt gaacattcat attattgtta gatattgata ttcatatgaa ggagcaggat 12540
gacttgggtc cttcttggca gtagcattgc cagctgatgg ccttggacag ttacctgccc 12600
tctctaggcc tccctttcct tgtctatgaa atacattata gaataggatg tagtgtgtga 12660
ggatttttg gaggttaaac gagtgaatat atttaaggcg ctttcaccag tgcctgggat 12720
gtgctctgta gtttctgtgt gttaactata aggttgactt tatgctcatt ccctcctctc 12780

ccacaaatgt cgccttggaa agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc 12840
agcatacaga gtgaccaccg ggaaatcgag ggcagggtca tggtcaccga cttcgagaat 12900
gtgcccgagg aggacgggac ccgcttccac agacaggtaa gcacggccgt ctgatgggag 12960
ggctgcctct gcccatatcc ccatcctgga ggtgggtggg gactgccacc ccagagcgtt 13020
gcagctgtac tcctgggttg cacccccccc agctgtcact gtcccctccc tgccatcagt 13080
tgtgggaagg gcgttcatcc atccagccac ctgctgattt gttatagggt ggaggggggg 13140
tctttctcat gtggtccttg tgttcgtcga gcaggccagc aagtgtgaca gtcatggcac 13200

ccacctggca ggggtggtca gcggccggga tgccggcgtg gccaagggtg ccagcatgcg 13260

cagcctgcgc gtgctcaact gccaagggaa gggcacggtt agcggcaccc tcataggtaa 13320

gtgatggccc cagacgctgg tctctctcca tctggacctg gcctgggagg tggcttgggc 13380

tgggcccagg gagagctaat gtctcctaac caagaatgct gtggcagcct ctgccgcaga 13440

gccagagaac cagagtgcca aggctggcag ggttcccagt ggccacgagt gcagatgaag 13500

aaacccaggc cccaagaggg tcatgcaggt agcccaggga gttcagcctt gaccctgggt 13560

caatgacctt tccacagttc cacactgctc ccctttttaaa atccggtgat gtctttatgt 13620

ctttttgttat gttatcttca atgtggaggg actcgaggtg atctaagcaa actttttcta 13680

tcttctgctt gcatacctct gagaccaggg gactcactca cttgcatgac tgggccctgc 13740

aggtcacact ggccaggcag atgtggtgga ggaactggca gaggactttt tctagactgt 13800

gactacattt agtccaccca gcggcccccc tatgaagtcc agttgagaac taggactctg 13860

ggggccggtg gacagagaag agggagggtt ctctccctta ctgacttcct tctgtggcca 13920

gacattgagc aaggcctctg tacagcatgt cctggggctg gccttgccgt agctgctaaa 13980

tagttgacga aaccagtcca gagaggggag gtgactgcca gggtcgcaca gctcaagctg 14040

gggaactcgc tgggaaaact gtcagctctg ggcagcagct tgacttccac tgtaagcccc 14100

agcccccagg gtcaaacact ggctctggtg ctggcagagg cagcccacta gcctgtttca 14160

aaggctgaga aggcccagga gtctgccctg tgctccacca gttctgccct gagactttcc 14220

tacagagtac aggttttgat gttcagtttt aaaggcaaga atcaataacc ttctgcccca 14280

tcaggtgacc ccttgtgcct gtcccacccc tttattgact gacctcggct cagtcaggtc 14340

agttcctgaa ggtcagtgtg tggaggggag gctgttcttt cccagaaagg ccttccccag 14400

gcctggtgct ctggcctctg gaggacttcc tggagaagtc ccttctttgg ggtcccagtc 14460

agtgtatggg aagcccttat tgcatgacct ggcacggggc aggggctcaa cagtcactat 14520

tgccttcctt gccactgcca tttcctcctc tgtaagcagg tgattgtgtg tccagtctga 14580

gcacagagat aagcacacag caggtgctta ataactagca gctgtaggct gggcgcggtg 14640

gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggtg ggcagatcac ctgaggtcag 14700

gagttcgaga ccagcctgtt caacatggtg aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaat 14760

tagccaggca tggtggtggg tgtctgtatc ccagctactt gggaggctaa ggcaggagaa 14820

tcgcttgaac ccaggaggtg gaggttgcag tgagctgaga tcgtgccact gcaatccagc 14880

ctgagtgata gagcgagatt ccatctcaaa aataaataag taaataacta gcagctgtaa 14940

atgtggctgt tgttcttcac ctccacactc agtgccactc cactccctcc ctccgtggtg 15000

tgaggggcct cactagctgt ctcctaggag gagcatggct gtgagattcc agctccatcc 15060

ttggccacgg ctcctggaga catcttagag gccaggatcc agaaggctcc cacacctcat 15120

ttgacagggg agaagctgtc agttccaggt ccccttgcac atcagggcca gagctgcgtt 15180

aggcctccag tctccaggcc actgggccag agctcacagg ctggcagagg gttagaactg 15240

ttactggtgg ctgggtgcag tggctcacgc ctgtaatctt agcactttgg gagggcaagg 15300

cgggaggatc atgaggtcag gacatcgaga ccatccttgc taacacggtg aagccccgtc 15360

tctactaaaa ctacaaaaaa ttagccgggc gtggtggcag gcgcctgtag tcccagctac 15420

tcaggaggct gaggcaggag aatggcgtga acccgggagg cggagcttgc agtgagccga 15480

gattgcgcca ctgcactcca gcctgggcaa tagagcgaga ctccgtctgg aaagaaaaaa 15540

aaaaaaaaga gctgttactg ttgacagtag catgaggtag accatggcct gcaccaaaat 15600

gggggagtgg agtgccactg aggccagaag gaaccacacc ctcaagggtg gggagttatg 15660

gtatgggggg tcctaggcat ggagtctttt aattctttag acaatcctgg gagcaactgt 15720

ccctgtttca cagagggcgg ggccacacag ctggtgagtg ggcagccaag actctgttca 15780

agtttgtgtg ggtccaacac ttgcggccac ggtggagggg catctgagcc aggcctcaga 15840

gagtggcggg ggaagttggg tggggaagtg tgcccttctc attcctctga ggctcatcct 15900

cttggtgcct ctctttcatg gaaagggata ataaggttat tgtgaggatc ccctgagttc 15960

gtatattcag acgcttagac agagccaggc acagagaagg gcccggggtt ggctagtttg 16020

attgctggtg taattgctaa tatcttccag tttgtattgg tcaaggttct gcagagaagc 16080

agaaccagta ggatgtatat attaagagtt tcaagctcat gtgaccgtgc gggctggcaa 16140

gtctgaaatc cgcagggcag gccaggcagg ctggcaattc ctgcagaatt tgatgttgca 16200

atactgagtc ctaaggcagt cctggggcag aattccttct tccctgggag gcctcagtct 16260

gttctcttaa ggccttcaac tgattaaatg aggcctgccc aagttataga gagtaacctg 16320

ccttactccg tcttctgatt taaatgttag tcacatctaa aaaatatttt cgcagcagca 16380

tttccactgg cttttgacca aacatcaggc cacaaagttg atccccaaaa ttaaccatca 16440

ctctgtgcct gtaagggagg ggctgggaaa ggggagcagg tctccccaag gggtgacctt 16500

ggctttgttc ctcccaggcc tggagtttat tcggaaaagc cagctggtcc agcctgtggg 16560

gccactggtg gtgctgctgc ccctggcggg tgggtacagc cgcgtcctca acgccgcctg 16620

ccagcgcctg gcgagggctg gggtcgtgct ggtcaccgct gccggcaact tccgggacga 16680

tgcctgcctc tactccccag cctcagctcc cgaggtaggt gctggggctg ctgccccaag 16740

gcgcgggtag ggggcggagg gcggagggcg gagggagggc gggcgggcag gcgggcttct 16800

tgtggcacgt gggcttcttg tggcacgttc ctggaggccg aacccttctg gctttggaag 16860

gagtcgtcag agacccccgc catgcgggag gctggggagg aaggggctcg aaacctccat 16920

catcgcagag tctgaatagc agtggccccg ccatgcgccc acgtagcggc gcctacgtag 16980

ccacgccccc acaccccgtc ctggccactc tccctcctga aggtcttctg gtacccgccc 17040
cctccccatc tccatcccca ggccctgcgt cctctgccca atactctttg ggcctccctg 17100
ttgtccagct ctctccgcgg ctccatgact gacaacttga gcaaggctaa tgtgaatggg 17160
agcggttgag ggctcagacc tctcacccga ggaacatcca cagagtgtgc cgcatgcccg 17220
gtgcagtgtg gctgcgggga cacagacacg gagcctcggc cctgaggagc tgggggggcag 17280
tgaccgtccc tcctctgacc caccactcct ccagtgtcag gacactgcgg gtatctaggg 17340
gaaggaatct tgttccactt caagtctgga acttcaagtc tgtgtgtgtg cgtgcgcgcg 17400

cgcgcgttgg gggtgggggt tgcagagcag atgcgtacct gacagcggta acctaggtcc 17460
cccctggcct atcaaggctt ccctggcggc cgaatttaaa ggcatcaagc aaacaaagcc 17520
caacacatct ctgccttgtc ctctcagttt ccccccgtgg cacttagaac cacttgatac 17580
accgaatagt ttcctatctc ccccactagg atgtaaactc cacaggggca ttgggaatgc 17640
tgcctggcta tggtagggac agaggggagc accagggcgg ggcaggggtg ccagagttct 17700
gcctgggcag tcagattttc cttaggaggg gacatttgag tgggacccaa acaggtgtat 17760
agcagttgtc cagcccagct ggcaaggcct gagtctgcct ctgcaacccc tctcttgggc 17820

tcctttctct gccacccacc tcctcacctt tccaggtcat cacagttggg gccaccaatg 17880
cccaagacca gccggtgacc ctggggactt tggggaccaa ctttggccgc tgtgtggacc 17940
tctttgcccc aggggaggac atcattggtg cctccagcga ctgcagcacc tgctttgtgt 18000
cacagagtgg gacatcacag gctgctgccc acgtggctgg taagtcacca ccccactgcc 18060
tcggccaccg tgatgctaac agccccttg gcagtcaggg tctgtgccgg gacctccagt 18120
gccaggctct gtgcaggggg accagagatg aagtaggcct gatggtgcct tcaaggacac 18180
tcagtctgat gagggaggcg agtgcacaga ggaaacacga ggtcagggct gtattagagg 18240

gagcccagag gaggcacctg cccagcccga gggtcagaga aggcatcttg gaggagggac 18300
atttgatcgg gagcttgatg gatgaatagg agttcacctg gccgataaga cagcaactac 18360
caaggcttag aggtgtgaga ggaggctgtc ttacctcact gagtaaggac tgcaggcggc 18420
ttaccttcga gaagagagct tagtgtctgt gtgcacgtgt gtttgtgtgt atgtgtgtgc 18480
gtgtgtgcac tggcaggagt cccctgctgg ggcaggaggg ccgggccatc accatctttc 18540
accattcacc cctgcaccag gcattgcagc catgatgctg tctgccgagc cggagctcac 18600
cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc aaagatgtca tcaatgaggc 18660

ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg gtggccgccc tgccccccag 18720

cacccatggg gcaggtaagc aggatggcag ggtgggcaag tccaggctgg ggcttgggag 18780

gtctgtgtga ccttgacagt ctctcccttc tcccttgtct gtgtaaggag gatgacgcca 18840

ccttaaatag gattaaatga gaatggggct ctgaaagggc tgtgcaatat tttcataacg 18900

tgtttttata gagacagttg agtatgttct ttaagccctc ctctctccta ccatgaacta 18960

aagatttctg tggaggtccc ctcactccca gcacccccctc ctcatcccag gccctttttg 19020

caggttggca gctgttttgc aggactgtat ggtcagcaca ctcggggcct acacggatgg 19080

ccacagccgt cgcccgctgc gccccagatg aggagctgct gagctgctcc agtttctcca 19140

ggagtgggaa gcggcggggc gagcgcatgg aggtgactgt acccctcctt cgtgtgtgtg 19200

tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtcagtgct gggccctcag 19260

ggacccccag caagcccctc catcctccag actccagctc ttctgtaagc ttacagggct 19320

ggccagacca ggagtggggc actcctcact tcacgcggct gggggctgct ggagagagcc 19380

acagcgggaa gggtttccta gaggctgcag gacagtgctg gatggatttt caatgctcac 19440

ctgggtgtga gcgtgcggca gggccgcgtg agggtcagcg atctgctact ctggactcag 19500

ccatctctag gcccctctca ctcaggtgct ccatggttct gggagctgag aaatctcaaa 19560

ccagcaaaaa agtggaattg atgttgatgc tacaggatag tgcacagatg ccatctggtt 19620

gcagcatttt ggtggaaggg cagtgcccag ctaggagagt gaggaggggc aggcatttct 19680

ggcttgagga gatggggtct taatgctcgt gtgagaggca gagtgggtgg agtggagctg 19740

gctggatcct tgctttggcc tcctggattt ctctctatct ccattttgaa accactctgt 19800

gtttggaaga acttttgagt attcagagct gcccactggc agaacagtct tccttgggca 19860

ggagtgagct ccttgtcccc agaaggctgg gtctggctgg cccctggcag ggacactgat 19920

gagggtgctt gagttgatcc tgtctagtcc ctttctgtgt tttcaaagcc cattctaaag 19980

cagattccca tttccgtctt tgactctaag gcccaagggg gcaagctggt ctgccgggcc 20040

cacaacgctt ttgggggtga gggtgtctac gccattgcca ggtgctgcct gctaccccag 20100

gccaactgca gcgtccacac agctccacca gctgaggcca gcatggggac ccgtgtccac 20160

tgccaccaac agggccacgt cctcacaggt aggaggctgg gcttgccctg gggtgaggag 20220

gggtctcttt ctccttatgc acccactgcc cgcgaggctt ggtcctcaca agtgtgatcc 20280

atgagactca agcctgactt gcagttccat actctggttc tgccacttcc atgccctttg 20340

agcctgggca ggtgacctta cttctcctca tctcagcttc ctcctccata agagggaaaa 20400

aggtattacc tgcctcattg tgttgcaagg agatgggcag catctagggc actggcctgg 20460

agtatcgcag gtgctttgcc taaggtggtg cagtccagga gaggcagctc cagagagagg 20520

ccccggctg gggctgaaag gagggcagac ctcggtttga atttcaccct gccgctctat 20580

agctgtgtga cttgggcaaa ttacttaaca tctctgtatg aggaaatgat gagtgctaag 20640

cacttagctt agtgccggga caatataaat tctagctatc gttactattg ttttcatcac 20700

ccgttgcttt aaaatccagc ctctggtata ggcaactatt gacgggctac cctgtgtcga 20760

aaacatgccc aggcaggtag caggaagtca cagatgggga cctcttgggg catcaaggga 20820

tggtgccctg aggctgagct gttctggttg ggtggagcat gagaggtctg ggaagacagt 20880

gggactccag cctggaataa gaggctcaga gttgattctc gtctgagcac gtccagggga 20940

accactgagg gtttgggaac aggagagtga gggtgagaac ctggttctgg gcacagcagg 21000

ctggcatgta ggatggatgt tcaggaaaga tgagcatagt caggtggctg gtgcccttgt 21060

ccaggggaga ggctccgtca ggttcagggg tcctggcttg gagggaagtc cgccatgctc 21120

taatcacgct ccccttgga agtgctcagc cgatgagctc acaggcacat gtcagtttga 21180

agtcatggaa tctgactcca tgaagcgcac ctcaaagagc accattttgc agctaaggga 21240

actgcaggct ggacatgctg agtggctgcc ccgagccctt gcagctagga catagagaat 21300

gctagtaacc acaaccctac catgttcaga gcacatgcca ggctccatgc tggggcttcg 21360

cacgtgtcat cttcacagtg tccctgtgag taggtgtggt ttctctttcc atcttacaaa 21420

tgagtaaaca gagcctcagt gtagctaagt aaccactatt ttaggtttct tagccaatgg 21480

gtgtgtctga ctcctaagcc catggagggc attctgaggt ggttcagaca gaccccggct 21540

taccttgaa cttctgcctg ctggctgcat agggaggggc tgggggggagt ttgagcatct 21600

caggccatag agcccctgcc tcactgtctc catctctggg tggaaagatg gtgttttccc 21660

tgagaaacta aggctcagag aggttgaatg gctctcccaa ggtcacacag ctggtcagct 21720

gcagagttga gaacacagga gtcctggtgc tcaggccagc atctcttttt ttctttgagt 21780

tgtttctagg tttcctagct cttgcctcag accttaaaga gagagggtct gatggggatg 21840

ggcactggag acggagcatc ccagcatttc acatctgagc tggctttcct ctgccccagg 21900

ctgcagctcc cactgggagg tggaggacct tggcacccac aagccgcctg tgctgaggcc 21960

acgaggtcag cccaaccagt gcgtgggcca cagggaggcc agcatccacg cttcctgctg 22020

ccatgcccca ggtctggaat gcaaagtcaa ggagcatgga atcccggccc ctcaggagca 22080

ggtgaagagg cccgtgaggc cgggtgggtg gggtgctgcg tgtctctcct gcacagcttt 22140

tctgtgtcag tttgtgccac caccataccg ccatgcatca gggtggcggt ttgccaggta 22200

gatgctgtgg gcagcttccg ccattgtgtg gacagcatgt atatgtgtct ctgtgtggct 22260

gggtctgttt ttgcttttgt ccagatcagt aaggtttgct acctgggtac cccactccac 22320

ttggagtaga atgtgcataa atatggcata aagaaatgca atatgcatgc atttattgat 22380

tgatctattt ttttctgaga tggggtcttg ctgtgttgcc caggctggtc tcaaattcct 22440

gggctcaagc aatcctctgg tctcagcctc cccaagtgtt gggattatag gcatgagccg 22500
ctgcacctgg cctctctgat ctatttaaca aacctgctgg gagggtctca gggtcaggag 22560
cagcactggg ctctgaggac acagagctca ctcagccgtg acccagaggg ggtgcctgag 22620
ctgcatgctg aaggttgtta gcatgaccag caaggcaaga aaaggccctg ccgagattag 22680
caaggcatgt gccaagccct ggaatgtgac agccgggcct tctagaaacc tgagtgtata 22740
actctcctta aaagccagta ggagctcctc aaaaggcagc cctaaggagt ccactcttaa 22800
atgaactcag agtcagtttt aaaatgcaag tctgtgttga ttctggtctg gatggtgcat 22860

tcctcgagag caaaagacag tcttggtctt ggatccactt gccctgggta cactgagggc 22920
tgctaggttc caggtgctct tcctggcact ggggagggat acaggcccaa gagacatgct 22980
gttctccctc ctggagcatc tattttagtg gaggaagaca gaaaacaaac cattaatata 23040
gagtactgaa aagatgcgat ggagaaaact atagcaagga agggaatggg gtgggagaga 23100
ggtcaggaga ggtctcgctg acaaggtgga cgaaacaggc catgaggcag agaacatgtt 23160
ccaggcaaag caaaggcccc caggtgggga tgtgcaggga gtaccaggaa accagagagg 23220
tgggaatagt tatgagatgg ggggtgcctc agaggggaca gggccaagtc aggtgagacc 23280

tgagggtcac agtcagcagt gagctggggc catgcagggg tctggcctca gaggagtgtg 23340
gtctggcctg gatctgaacc tctcactgtg gcctagctgc tgagctgaga agagatgaca 23400
aggaccttgg gcagaagcag ggagactgga gggaggcggt ggagggtcca ggcgttgggg 23460
cggggctcag gctggagtct gaagggagcc tgcaggcctg gtgggtggat gtgggtggga 23520
gaggggggagg atggcaccaa ggctcgggcc cctggacaga tggagttgcc attaagtggg 23580
atggggcagg ctatggggcc atcagtttca gagggatgag tttggcactg gcatggtagg 23640
catctgtcta tctccacggc cctcaaacca ggcatgaagc aggagctcac gtgtttggtc 23700

agccatggtg cagaaccgcc tgggtgggag gtgcggggtg ggagatacac ggttgtgtcc 23760
caaatgggct ctgagccagc gagggccgtc tgcactttgg cctcacagaa ggatgtcgga 23820
gggagaaatg aagtgtgggt gggggtcccg ggccacgcta gacatgtgct ttcttttcct 23880
cgggctctgg caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc 23940
cctccctggg acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag 24000
gagccgggac gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccgttgccat 24060
ctgctgccgg agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccagtgac agccccatcc 24120

caggatgggt gtctggggag ggtcaagggc tggggctgag ctttaaaatg gttccgactt 24180

gtccctctct cagccctcca tggcctggca cgaggggatg gggatgcttc cgcctttccg 24240

gggctgctgg cctggccctt gagtggggca gcctccttgc ctggaactca ctcactctgg 24300

gtgcctcctc cccaggtgga ggtgccagga agctccctcc ctcactgtgg ggcatttcac 24360

cattcaaaca ggtcgagctg tgctcgggtg ctgccagctg ctcccaatgt gccgatgtcc 24420

gtgggcagaa tgacttttat tgagctcttg ttccgtgcca ggcattcaat cctcaggtct 24480

ccaccaagga ggcaggattc ttcccatgga taggggaggg ggcggtaggg gctgcaggga 24540

caaacatcgt tgggggggtga gtgtgaaagg tgctgatggc cctcatctcc agctaactgt 24600

ggagaagccc ctgggggctc cctgattaat ggaggcttag ctttctggat ggcatctagc 24660

cagaggctgg agacaggtgc gcccctggtg gtcacaggct gtgccttggt ttcctgagcc 24720

acctttactc tgctctatgc caggctgtgc tagcaacacc caaaggtggc ctgcggggag 24780

ccatcaccta ggactgactc ggcagtgtgc agtggtgcat gcactgtctc agccaacccg 24840

ctccactacc cggcagggta cacattcgca cccctacttc acagaggaag aaacctggaa 24900

ccagaggggg cgtgcctgcc aagctcacac agcaggaact gagccagaaa cgcagattgg 24960

gctggctctg aagccaagcc tcttcttact tcacccggct gggctcctca tttttacggg 25020

taacagtgag gctgggaagg ggaacacaga ccaggaagct cggtgagtga tggcagaacg 25080

atgcctgcag gcatggaact ttttccgtta tcacccaggc ctgattcact ggcctggcgg 25140

agatgcttct aaggcatggt cgggggagag ggccaacaac tgtccctcct tgagcaccag 25200

ccccacccaa gcaagcagac atttatcttt tgggtctgtc ctctctgttg ccttttttaca 25260

gccaactttt ctagacctgt tttgcttttg taacttgaag atatttattc tgggttttgt 25320

agcattttta ttaatatggt gacttttttaa aataaaaaca aacaaacgtt gtcctaac 25378

<210> 6

<211> 692

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu

20 25 30

Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu

35 40 45

Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe

50 55 60

His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val

65 70 75 80

Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg

85 90 95

Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu

100 105 110

His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly

115 120 125

Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu

130 135 140

Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg

145 150 155 160

Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly

165 170 175

Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp

180 185 190

His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val

195 200 205

Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp

210 215 220

Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly

225 230 235 240

Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln

245 250 255

Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg

260 265 270

Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro

275 280 285

Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val

325 330 335

Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly

340 345 350

Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile

355 360 365

Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly

370 375 380

Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu

385 390 395 400

Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile

405 410 415

His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp

420 425 430

Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr

435 440 445

His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His

450 455 460

Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp

465 470 475 480

Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg

485 490 495

Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His

500 505 510

Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu

515 520 525

Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala

530 535 540

Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545 550 555 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro

565 570 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580 585 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595 600 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
610 615 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly

625 630 635 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645 650 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val
660 665 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
675 680 685
Gln Glu Leu Gln
690

<210> 7

<

211> 14994

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

aatgacaaac tgaaaaaatc tattgtttgt tatatatata acaaagaatt agtatccaca 60
atatgtaaat aattcctaaa attagtcaga aagagacaaa cttaaaaaga gggtaacaag 120
gaggggagca aattatgtac ataaccagat gattcgcaaa gacggcaaca gagatggcca 180
gcaaaacaaa ctagatatat acttgtctat tagatttatc aacatttttt gccttttca 240
ttaaaagcat ttgtaaaagg atataggaaa agaggaactc tcatatactc ctggcaggga 300
tgtaaattgg tacaaccctt ttgaaggaca atctgacaaa agcaatcgta agttacaagt 360

caacatctat gaatgtatat gaaaatattt atatacatac atcaccacca taaaagcatt 420

ttctatacat actgtttata attagaaaat tggaaacaaa tgattaaaag ggggctgatt 480

aaattaaggt tcatctatat aacaggatta tgcagctatt aaaaaggacg tggtaactct 540

atagacattc ataggaaaat aaatttttaaa atactaagat cctgaatgat atatatatca 600

tgagctatta tacataacaa gatcccactt gtgttataaa aaattatgtt tagtcattca 660

aagggtctgg tatgatagac ccaaaatgtt aatagagtcg agatttttat tttttatagg 720

tttttgaaat acctgaattt tcacaataag tactttgcac attaaaaatc ttagctgggc 780

atggtggctc acgcttgtaa tcccagcact ctgggaggcc aaggtaggca gatcacctga 840

ggtcaggagt tcgagaccag tctggccaac atggtgaaac cccgtctcta ctaaaaatac 900

aaaaattagc caggcttggt tgggggtgcc tgtaattcca gatactcggg aagctgagac 960

aggagaatcg cttgaaccca ggaggggggaa gttgcagtga gctgagatca cgacgctgca 1020

ctccagcctg ggcaacaaag agcaaaactc cgtctcaaaa ataaataaag aaaaaatctt 1080

tacatgtcca aagatacggc tgttcaacta aaaaatatat atgtataaaa cttaacatgt 1140

taatagtgaa cacacaaaac agtaagatag ataaaattat tccttcaaag ctcacttaac 1200

ctctggatct acactgtcca aaaagacggt ctaatgagac aattgagcac ttgataggtg 1260

agtggttcta actgagatat gttctcagta taaaacatac aataggatct tcctatacaa 1320

cattaattaa aaaacaaact attgtagtta aaaaggaaaa aattagagat actatgtaaa 1380

aaagagccaa aataccttgt attttatttg aaagacatat ctccataaga ttacacaacc 1440

tcgtgtagga taaaggactt tgctttgctt ggaatttaaa caatttaggc tcttaaatgt 1500

cctaaaattc tctgtagcta agaaatttttt atattggttc ctaggaacta ggaatcctta 1560

aattaggccc tacatttgct tacaagttta ttttccttgg cataaaattt tttagttttt 1620

acattactgg ttatatttga tcagggttct atttaaatag gcacaagttc aagcaaagat 1680

cagattctgc ttttagcagt gtgtactcag acaggaagta ttaaaaggca ggcagaaaat 1740

cctttataaa attactactt tcaatgcatt ttcccacgtt gaaatgcttc tgcagtttat 1800

aattaggcaa attactttaa ttataatcaa taatgctgtt caaattacta taagaattat 1860

acagatattt ataccaagag acaatatact agaaaccaag actacgtgac cattacctct 1920

actctgtcag tgttatttgt gagaaattgc acaaattttg caaaaagtgt tagtatccta 1980

ctacagtagg atataatata gaaggaaata atttcataaa gcctgtcttt ggtactagtg 2040

ctcagttact ttcattaact aaaaaagggg ctactcttca aattcccttc tctaaaaaga 2100

atgtactata tcaaaagggg gtaaacacta ctacgtatac attctgcact tagaaatccc 2160

tatatgttga ttttatcatt ctcttattca ataaatattg tttctacaat gtgtaaggca 2220

ttactgtact aaagcattat aaggaatata agttaaaaac acatacaaat cttgccaatc 2280

aacagcttat agtgtaatag gggagagaag ctggcccatc tatattctcc ctcaactagc 2340

aagtggatga aatatcaggg tcaatagtta taagccacaa aagctgacag cttaattaag 2400

agaagttttg aaatatgtat ttcatgacca ataattacaa ctgtaacttt tctatttaaa 2460

gaaggagaaa atttgaattt cttctctagc tcaacataca cttctataat tccattacat 2520

gaaccagagt aaagggtaag atggaaatga agaatatttt cttacccttt tgtggttcta 2580

tattggacac ttaaaaatca tacacaacct aatcaaaaga tgtaattctt taaaaaggta 2640

cgagaccaaa attcagaaaa tctagactat aacaaaattt ctcaatttac attatcttaa 2700

tatgcaatta attttcacca gtaaaatact atagtatggg tacaaatgca ttgattagtt 2760

ctaattacaa aaatggctaa tatataatac tgtgtagtgt ttatgataca tcagataatg 2820

ttctaagtgc tctgaaaata taaactttta atcttttata cgaccctata aaataggtgt 2880

tattctcact ggagagatga gaaaacaggg gttcagagat gtgaagtaat ttgaccaaag 2940

gtcacaaagc tgaagaatat gaaatccggg attctgattc aggcagtctt attccagaat 3000

catgctctta accactatgg aatactgcct ctactgtaac tattataccc aaaaccctta 3060

atcctaagtc atcaaaagga agagcctcta ttttacacaa tgaagaggca tttctaagaa 3120

tagaaattta gggacgagca cagtggctta ctcctttaat atcagcactt tgagaggctg 3180

atatgggagg ttcacttgaa gtcaggagtt caaggtcagc ttgggcaaca tagtgaaaca 3240

cagtctctac aaaatattta aaaattagct gggtgtggtg gcatgcatct atagtctcag 3300

ctacttggga gacagaggga ggaggcttgc tcgagcccag gagttcgtgg ctatagtgag 3360

ctatgatcat gccactgcac tccagcctgg acaacagagc aagaccctgt ctctaaaaaa 3420

gaaaagaaat ttggaaatgg tttattttgt attaacaatt tataatttac actgaaattt 3480

attatgataa aacttttccc tgtgttaaaa agctattaac tttatgaaaa atttctttta 3540

ggtaaggttg attatatata cccacacaca tacacaggtt aaaagttagt ttcatgtgac 3600

ataataacta gcattttgag cactacctgt ttgcccagca ctgttctaag tgctctacat 3660

gtattattgt taaattatca taacactatg aattatgtac tataattacc ccagctttac 3720

agatgaggag actaatccat ggggaggtta agtaacttgt ccaaggccag acagctagag 3780

ccggcttttg gacccacacc acagtctgac tccagcaccc atattcttaa caatttcacc 3840

atattaatat gtcaagatta agcagtttta aaggatgcta ttttctcaca aatttcttaa 3900

tatgaacact caataagaat aatcactaat ataagcattt agtatttttt taacactaag 3960

ttggaagcat agtggaacat ttatttttag aaatattatt aattggctgg gctcacgctt 4020

gtaatcggct gggctcatgc ctgtaaattt tgggaggcca aggtaaaaga attgcttgag 4080

cccagtattt ccagaccagc atgggcaata cattaagaca tcatctttaa aaaaaaaatg 4140

ttattaatct cctctttttg ttaaatgtat attatcaaaa ttgttactaa gctaacaaac 4200
ttcagaaaaa cttatgatgg gcaagctgct tgtgacattg aaggtattta agattcaatt 4260
ctagtttggt cctagatgac cacatatcca ttgttccttc aacgagcaca tggtaaagag 4320
cctagaacac agagacacag aacacagtgg agaaaaggga gtgaaatgtc tttaatgaca 4380
cttactatat atgggatttt gtgacaatat acaaggatgg ttaagacata taaggtgatg 4440
caaaaaaaca tattaacaat tatagtgaca aaaaatgagg agcatataat tatacattga 4500
tttatacaga gtaccagagg aacacagcat tgagagccgt aacaccacct gagggagtgg 4560

agaaaggctt cagagagaaa gtgtttttttg gaatggatca ctgtttccaa aagaactaaa 4620
gtacagtttg agaaatgcat acttaattca ttacttttttt ccccctcaact ttaataataa 4680
atttacccaa caaaaaagtt tatttttgac ttgtaaatct cttaaaatca taaaaaagta 4740
aaattagctt ttaaaaacag gtagtcacca tagcattgaa tgtgtagttt ataatacagc 4800
aaagttaaat acaatttcaa attacctatt aagttagttg ctcatttctt tgatttcatt 4860
tagcattgat ctaactcaat gtggaagaag gttacattcg tgcaagttaa cacggcttaa 4920
tgattaacta tgttcaccta ccaaccttac cttttctggg caaatattgg tatatataga 4980

gttaagaagt ctaggtctgc ttccagaaga aaacagttcc acgttgcttg aaattgaaaa 5040
tcaagataaa aatgttcaca attaagctcc ttctttttat tgttcctcta gttatttcct 5100
ccagaattga tcaagacaat tcatcatttg attctctatc tccagagcca aaatcaagat 5160
ttgctatgtt agacgatgta aaaattttag ccaatggcct ccttcagttg ggacatggtc 5220
ttaaagactt tgtccataag acgaagggcc aaattaatga catatttcaa aaactcaaca 5280
tatttgatca gtctttttat gatctatcgc tgcaaaccag tgaaatcaaa gaagaagaaa 5340
aggaactgag aagaactaca tataaactac aagtcaaaaa tgaagaggta aagaatatgt 5400

cacttgaact caactcaaaa cttgaaagcc tcctagaaga aaaaattcta cttcaacaaa 5460
aagtgaaata tttagaagag caactaacta acttaattca aaatcaacct gaaactccag 5520
aacacccaga agtaacttca cttaaagtaa gtagaaaata aagagggttc atgtttatgt 5580
tttcaatgtg gatcttttaa aaaaaatatt tctaaggcat gccatttgaa atactttgtt 5640
gcattgttga aatacttttt tttccaagaa aaataatctc cagaaaataa aatttcctat 5700
tataatttca agttagtttt ttgtttccct aatgttatat atgaaaacac tgaaaatttg 5760
cattttatat gaaaattaca aatcggttaa attatacaat ctagaacact atgtcattac 5820

actattgtaa attactgaag gtaagtaaaa agttaaaaaa aatttaaaac tattctccag 5880

tgtttaaaac agattaaata atacagtaaa tggaaaagat ttattcatat gaaaatatgc 5940

tgggcttttt cttttaattg aagttcagaa aatcaaattt tagagatagt acaatttaaa 6000

taaaatgtta aggacaaaaa tatgtgctat ttgaaagaag catacaaggg gaaggaattg 6060

ccaatattca tttttcaaat ccattattag tttaaaaatt tagattatga tagtgttaca 6120

ggaaattaat agaaaagaaa gaggaaagca acttataacc aacctactct ctatatccag 6180

acttttgtag aaaaacaaga taatagcatc aaagaccttc tccagaccgt ggaagaccaa 6240

tataaacaat taaaccaaca gcatagtcaa ataaaagaaa tagaaaatca ggtaagtcag 6300

tattttaatg gtatgtccca tctttcacac aggtctgtaa aaacactgaa tcctaaaatt 6360

atttacaagc tttaactgga tcatgagtaa aattatcaca tcagcataac tgttaaaatt 6420

gcaggctctg aagctaataa actacctgca tttaaaccat ggctctaaaa ctttgtgtga 6480

ccttgaataa attacttcac ccctttatct ctcagtttcc tcacatatac tacaaagata 6540

ataacagaac ttataggatt attgtaagaa aaaaaattaa ttcatagcag ccaatgtcat 6600

cttactaaaa ttcaaattag atcatgtttc tctttgctca aaaccacaca atagctttcc 6660

atttcactca tattggctct ttagaccaag attacccaac ccttcgtcat ctcactgact 6720

tcacctcctc tactctagtt attctgaccg ctttaccagt attcaaacac atcaaacata 6780

ctgccacctc aaagcctttg cccttgttgt ttcctctaac tggaacgctc ttctgccctg 6840

gtatctacgt ggcccactct ctgatttccc ttagggtcgt tatcaaacaa aaaattccca 6900

atgaagactt acaaggtcac ttaaccaaaa atcacaaccg cctggtccca tccctgaaaa 6960

cttctacttc cttagctact tttctcctgc acactcacct ttatttaaca taacataaat 7020

tttagttatt tatctcttct attcctgcac taaaatgtaa gctctgtgaa tacagggatt 7080

ttttccatta tcttcatatt ttccattatt tgtatatact ccagaatata gaatactgta 7140

tggcacacag taggcatttc tgttgaatta ataaatgtaa tgtcatattc acacagaagc 7200

gtgtgctatg attattatta cttggattac tagaaatagt gtgcctcata attaaaggtc 7260

aacattcaac aatgtaatta atctacaatg taaacatctg gtgaagtgac agagggaagc 7320

acttgtttag aaaaaagcta tgtcagaatc catgtattct aatatgcagt acaatagttt 7380

aaaaatatta ataatactct caaacagcta ttcaagagga ttcaaaaaac ataatataaa 7440

ctcagagaaa ctggtaaaca aaatcatttt caagagatat aaaacaaata ttattaccaa 7500

tttccactaa acaaacataa tgttagtagt gctgctaaaa ggtttttat caactacttt 7560

tggtttccat actttccttc ttatgatgtt attattctaa attcttttca attatatctt 7620

ttactatgat taaatgaacc tgctccccaa agcaaaatgt tactatagta atatacattg 7680

tgtctaaaaa taaaaatgtg tgaagaaacc aaaacaatga atttctgagt tggaagaaga 7740

gttagatcat ttaactttct catatttaaa ttaaaaaaac aaaactctaa aaatttaagt 7800

aactttaaga tcacatagtt acttagtaga aaagagtaat acccagcaag caaactttac 7860

aatagatcct tttaaataag gtcctaggaa atatcattca tgccagcatc aaaaaactaa 7920

cactaataat gcaagatatt atatattctg cttttcttac tgtcaatgag aaaaactatc 7980

attcaataaa ttgcaaaccc aacacactta aataaaaata aaatgttact gctaaactaa 8040

cgataaacta ctgaatatat agaaagtaag caaacaaact tgccaacctg ccaacatcta 8100

cagatatgtt tacaggtcaa aaattatcaa attatcaaga aagcctggtt caaattatgt 8160

attatgtctt tatcacaggt ctgaagatca gtaagaccta aaactgaaaa ttattaaact 8220

taaaatctga acagaatatc aaatatattt tattcatata aataaaagaa tacattacaa 8280

tattctaagc aaagcagtct ctacttttgg ccttgctctg ttttccgacc aatgtctgct 8340

tttttgcctt gctttatttt tttatcttat taaataatgt ccctgattaa atattttgag 8400

aacaggtaat ctgtacaatc tgaataacac tgtttatcta aatatcaaac accgttataa 8460

cattatgaac tgaaagacaa actgtacttc tgacatcctt actcagattt cccctaattg 8520

tatattcagt atcattttaa aaaacagatt tatattcttt tatcagctca gaaggactag 8580

tattcaagaa cccacagaaa tttctctatc ttccaagcca agagcaccaa gaactactcc 8640

ctttcttcag ttgaatgaaa taagaaatgt aaaacatgat ggtaagacac tttggtgggt 8700

ttccttcttg aagctattat tatcaaattc cctattctta ggacttgttc tagactaaaa 8760

gatagttaag agatatccat caaatacaat gtatcaacct aaactggatg ctggggttct 8820

ttttacaccc tataaaagac atacctaaga caatcagaga aatacaaata tggacttgat 8880

tattagataa tatagaaggt ttattaattt tcttagatgt gatcatggta ttgcagtttt 8940

aaaggagaac aatctcctgt ttaagagata catgctgaaa tatttacgga gttaaaggtc 9000

actggactcc agactggtga tagaacaaga ctctgtctct aaaaaataat taatttttta 9060

aaagaaaata gtttggtaag atgattctta cattcttaaa taacacgcca tctaagaaaa 9120

atgctttaac ataaacatta ctgaaaaaat gctacatttg ccacaacttc ataaaatgtc 9180

aagtgaaatc tcaagctcca aagatattat tcctattact aaatctgatg taataacatt 9240

ttattgattc taggcattcc tgctgaatgt accaccattt ataacagagg tgaacataca 9300

agtggcatgt atgccatcag acccagcaac tctcaagttt ttcatgtcta ctgtgatgtt 9360

atatcaggta aaacctgtct aaggagaata gacagtagtt agttcaactt actcattacg 9420

tattaggaag attaacctgg ttatcattgt tttatacata tatatatgaa atatatatga 9480

gtattcgtat aaatataata cttttacctt gtttatgtat ttactcaata ttctcctttt 9540

cctctaaaat aatctgaagt gactattatc aataagttta ctatgccaaa attcattaat 9600

tgcctttcac ttaacttttg ggaccataat aaataataaa atgtattgcc ataacattaa 9660
taaactacct tacaaaacca ccaattaaaa tcaaacaaac aaaaaagtgt tatttacatc 9720
tgtcaacata aatctactaa aaatacatga tttcattcat tatattcagg tagtccatgg 9780
acattaattc aacatcgaat agatggatca caaaacttca atgaaacgtg ggagaactac 9840
aaatatggtt ttgggaggct tgatggtaag gggactacat tcaatcattc attcacttgc 9900
taatctacaa atatttactg agaacctctt atggaccagg tattaggaaa agtagtaacg 9960
aacgagaagc agtctcagcc ttcatataat ttattatcaa acaattacac atttgttagt 10020

aaattacact tattacaact gttattattt gaattatatt tatcacaatt acatgtctgt 10080
tcttaaatat acttatcaca atttaattcc acggcttaca atgatcataa ctataattat 10140
taaagacaat tttgattaaa tgttatgtca taagtagtaa ctgttacaaa taagctgtga 10200
aaagaaccac tcctagcatt agtcactcta ttctctcatt aacgttttac atatcaatta 10260
attggaagtt aaaaggacca ggaaactcag acatacagta tacattttaa aatttcaatt 10320
atttaaatat aatatataga atgtatggct tataatgaat tagttaactc aatgcaaatt 10380
attctatttt gattacaaat agtaaaataa gcaagataaa ataacagatg tttaaaatcc 10440

aaaaagcaca tacaaaaatc catgaatgat gtctaagtac tcacttataa agtagaagac 10500
attcattatt atatcaaatt tttaaatgct cagtactatt tgaccattta aaaattttgt 10560
attcaaacta ccagtgaaag ccctacctag aaggtatact cagtgataag ttttgtagct 10620
ccaaatcttc taatagtgag tgtaacccca aaataaaagg ctgacaggta agtcgagaat 10680
actcacttaa ttctggtaag aaagcaaccc atttgtactt gtatttacca gcaatcctta 10740
aaatgaagct tcctactaac tcaatagcaa taagacaata gtgaatgttt aatgaaaaca 10800
gtattttata aatactttaa taaaaaggat tgtgatgaag aacaatctat ttatatttgt 10860

tatttgtttt taattccaat aaaaataatt tttaaaatta cagaaaaaag ttattaagaa 10920
ccatgctttt aaatttaaaa tgatttttta aatttattcc tgtctttttc tacaaagaaa 10980
gcatacatta agcaaatacc aaaggccagg tttacatttg aagaaagtga cattattatt 11040
actcaagtct ctaggaatac ttaacacatc tcttgactgt atatggatgt taataaatag 11100
ctgacagtaa agtttatcca tataaagact tgcaaatatt cctctaccaa tgacgagact 11160
ttaaaatatc tataataatg taacacattt cactggtgaa acatgtcttg tcatatgcat 11220
tatagaaagg ataatcagac tttcagttat attaatattt ttaacatttt tgtgcacata 11280

gctatcttca ataaaattgt tttaaaaggt attattttaa gatacactaa aatgatcaag 11340

ggattcaaga ctaaacaact caattagttg caccaataaa aaacacttaa aaaaactgtc 11400

agtgtccaac ctgtacttaa taactcacag atttttaaaa cttttctttt caggagaatt 11460

ttggttgggc ctagagaaga tatactccat agtgaagcaa tctaattatg ttttacgaat 11520

tgagttggaa gactggaaag acaacaaaca ttatattgaa tattcttttt acttgggaaa 11580

tcacgaaacc aactatacgc tacatctagt tgcgattact ggcaatgtcc ccaatgcaat 11640

cccggaaaac aaagatttgg tgttttctac ttgggatcac aaagcaaaag gacacttcaa 11700

ctgtccagag ggttattcag gtatcttttt ctgataccaa tactttattt tcatatcttc 11760

aaagtatctt cccacattat tagctattat ctgcaatgac aacttttaaa aatccgaatc 11820

ccaaataagc gttttctctc tagacgaaaa cctcttaact ataatgaaag tgttcattct 11880

agttcaatca ggtattttac ctctaatctt cctcagattt tctatttttt ggtagtgtat 11940

agattattta tacagattat ttaaaattgg gacttataca gattatttaa aactgggata 12000

catgcatcta aaacactgta atatttataa gaaaggaaga taaacttacg gggaaataca 12060

gtaacagtaa ctacatacga gtctgtaccc attaaattgc atatctatct cctttaggag 12120

gctggtggtg gcatgatgag tgtggagaaa acaacctaaa tggtaaatat aacaaaccaa 12180

gagcaaaatc taagccagag aggagaagag gattatcttg gaagtctcaa aatggaaggt 12240

tatactctat aaaatcaacc aaaatgttga tccatccaac agattcagaa agctttgaat 12300

gaactgaggc aaatttaaaa ggcaataatt taaacattaa cctcattcca agttaatgtg 12360

gtctaataat ctggtattaa atccttaaga gaaagcttga gaaatagatt ttttttatct 12420

taaagtcact gtctatttaa gattaaacat acaatcacat aaccttaaag aataccgttt 12480

acatttctca atcaaaattc ttataatact atttgtttta aattttgtga tgtgggaatc 12540

aattttagat ggtcacaatc tagattataa tcaataggtg aacttattaa ataacttttc 12600

taaataaaaa atttagagac ttttatttta aaaggcatca tatgagctaa tatcacaact 12660

ttcccagttt aaaaaactag tactcttgtt aaaactctaa acttgactaa atacagagga 12720

ctggtaattg tacagttctt aaatgttgta gtattaattt caaaactaaa aatcgtcagc 12780

acagagtatg tgtaaaaatc tgtaatacaa atttttaaac tgatgcttca ttttgctaca 12840

aaataatttg gagtaaatgt ttgatatgat ttatttatga aacctaatga agcagaatta 12900

aatactgtat taaaataagt tcgctgtctt taaacaaatg gagatgacta ctaagtcaca 12960

ttgactttaa catgaggtat cactatacct tatttgttaa aatatatact gtatacattt 13020

tatatatttt aacacttaat actatgaaaa caaataattg taaaggaatc ttgtcagatt 13080

acagtaagaa tgaacatatt tgtggcatcg agttaaagtt tatatttccc ctaaatatgc 13140

tgtgattcta atacattcgt gtaggttttc aagtagaaat aaacctcgta acaagttact 13200

gaacgtttaa acagcctgac aagcatgtat atatgtttaa aattcaataa acaaagaccc 13260

agtccctaaa ttatagaaat ttaaattatt cttgcatgtt tatcgacatc acaacagatc 13320

cctaaatccc taaatcccta aagattagat acaaattttt taccacagta tcacttgtca 13380

gaatttattt ttaaatatga ttttttaaaa ctgccagtaa gaaattttaa attaaaccca 13440

tttgttaaag gatatagtgc ccaagttata tggtgaccta cctttgtcaa tacttagcat 13500

tatgtatttc aaattatcca atatacatgt catatatatt tttatatgtc acatatataa 13560

aagatatgta tgatctatgt gaatcctaag taaatatttt gttccagaaa agtacaaaat 13620

aataaaggta aaaataatct ataattttca ggaccacaga ctaagctgtc gaaattaacg 13680

ctgatttttt tagggccaga ataccaaaat ggctcctctc ttcccccaaa attggacaat 13740

ttcaaatgca aaataattca ttatttaata tatgagttgc ttcctctatt tggtttcctt 13800

aaaaaaaaaa aaaactctca taggacatgt ttcattttgt tcctttcagg agtagtaaat 13860

tagacgtttt ccccatataa agctttttc taccagaaag atacttctgg tagaagaaga 13920

gaaaggagct ctttatggtt cacacgactg tctcctgtcc taactacttt gcttaaagtg 13980

ctcaaattcc atcactactc acagttgtct aatctaagtc taatcccctt tgatctctca 14040

gactaccttc ccttttatct ctctactact taataataag aatatctttt tttcaaactt 14100

gaccttcatt ttgctttcac aatactatac tctccatgga ttatccctta tctgaatcca 14160

tctttataac cctattcctt tctcatattt agtactgtgg gccaatggac aaccttcaat 14220

catcttttct acactgaccc tcagacattc tatctgctct cacggactcc tttatttacc 14280

atgaataaag ttccaaaatc tacatattca tcccaagtct ctttccagtt ccccttctta 14340

cattgcctat ttgccatttc tcccttcaat accctatact tcactcaaat tcaacatacc 14400

aaaaataaaa ggccaggcac ggtggctcac acctgtaatc ccaggacttt gggaggctga 14460

ggcaggtgga tcacctgagg tcaggagtct gaccagcctg accaatatgg tgaaaccccg 14520

tctctaccta aaatacaaaa attagccagg cgtggtggca tgtgcctaca gtcccagcta 14580

ctcaagaggc tgagacagga gaatcgcttg aacccaggag gcggaggttg cagtgagctg 14640

agatcacacc aatgcactgg gtgacagaac aagactgact caaaaaaaaa taaataacaa 14700

attccccagc cccttactgc tactgctatc cctttctacc caccttccc tcctttatac 14760

tctttcacac catcttcctc acttctttat atccattaat atgaccagca tgttcccagt 14820

cacagaagcc tggaacccgg aagacatctc tggcttttca ctcaactttg taaactacct 14880

cttttgtatc ataagccacc aagttcaata caatcttctc ttgaaacgtc tcttaatctt 14940

ataagctttc ttccccaaag actgtcttta acttcagtgc tagattatat aagt 14994

<210> 8

<211> 460

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Phe Thr Ile Lys Leu Leu Leu Phe Ile Val Pro Leu Val Ile Ser
1 5 10 15

Ser Arg Ile Asp Gln Asp Asn Ser Ser Phe Asp Ser Leu Ser Pro Glu
20 25 30

Pro Lys Ser Arg Phe Ala Met Leu Asp Asp Val Lys Ile Leu Ala Asn
35 40 45

Gly Leu Leu Gln Leu Gly His Gly Leu Lys Asp Phe Val His Lys Thr
50 55 60

Lys Gly Gln Ile Asn Asp Ile Phe Gln Lys Leu Asn Ile Phe Asp Gln
65 70 75 80

Ser Phe Tyr Asp Leu Ser Leu Gln Thr Ser Glu Ile Lys Glu Glu Glu
85 90 95

Lys Glu Leu Arg Arg Thr Thr Tyr Lys Leu Gln Val Lys Asn Glu Glu
100 105 110

Val Lys Asn Met Ser Leu Glu Leu Asn Ser Lys Leu Glu Ser Leu Leu
115 120 125

Glu Glu Lys Ile Leu Leu Gln Gln Lys Val Lys Tyr Leu Glu Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Asn Leu Ile Gln Asn Gln Pro Glu Thr Pro Glu His Pro Glu
145 150 155 160

Val Thr Ser Leu Lys Thr Phe Val Glu Lys Gln Asp Asn Ser Ile Lys
165 170 175

Asp Leu Leu Gln Thr Val Glu Asp Gln Tyr Lys Gln Leu Asn Gln Gln
180 185 190

His Ser Gln Ile Lys Glu Ile Glu Asn Gln Leu Arg Arg Thr Ser Ile
195 200 205

Gln Glu Pro Thr Glu Ile Ser Leu Ser Ser Lys Pro Arg Ala Pro Arg
210 215 220
Thr Thr Pro Phe Leu Gln Leu Asn Glu Ile Arg Asn Val Lys His Asp
225 230 235 240
Gly Ile Pro Ala Glu Cys Thr Thr Ile Tyr Asn Arg Gly Glu His Thr
245 250 255

Ser Gly Met Tyr Ala Ile Arg Pro Ser Asn Ser Gln Val Phe His Val
260 265 270
Tyr Cys Asp Val Ile Ser Gly Ser Pro Trp Thr Leu Ile Gln His Arg
275 280 285
Ile Asp Gly Ser Gln Asn Phe Asn Glu Thr Trp Glu Asn Tyr Lys Tyr
290 295 300
Gly Phe Gly Arg Leu Asp Gly Glu Phe Trp Leu Gly Leu Glu Lys Ile
305 310 315 320

Tyr Ser Ile Val Lys Gln Ser Asn Tyr Val Leu Arg Ile Glu Leu Glu
325 330 335
Asp Trp Lys Asp Asn Lys His Tyr Ile Glu Tyr Ser Phe Tyr Leu Gly
340 345 350
Asn His Glu Thr Asn Tyr Thr Leu His Leu Val Ala Ile Thr Gly Asn
355 360 365
Val Pro Asn Ala Ile Pro Glu Asn Lys Asp Leu Val Phe Ser Thr Trp
370 375 380

Asp His Lys Ala Lys Gly His Phe Asn Cys Pro Glu Gly Tyr Ser Gly
385 390 395 400
Gly Trp Trp Trp His Asp Glu Cys Gly Glu Asn Asn Leu Asn Gly Lys
405 410 415
Tyr Asn Lys Pro Arg Ala Lys Ser Lys Pro Glu Arg Arg Arg Gly Leu
420 425 430
Ser Trp Lys Ser Gln Asn Gly Arg Leu Tyr Ser Ile Lys Ser Thr Lys
435 440 445

Met Leu Ile His Pro Thr Asp Ser Glu Ser Phe Glu

450 455 460

<210> 9

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 9

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 10

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 10

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaacaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 11

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 11

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 12

<211

> 101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 12

ccgcaccuug gcgcagcggu uuuagagcua gaaauagcaa guuaaaauaa ggcuaguccg 60

uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuuuu u 101

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 13

cccgcacctt ggcgcagcgg 20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 14

aagatacctg aataactctc 20

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 15

aagatacctg aataaccctc 20

<210> 16

<211> 84

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Bacillus phage PBS2 sequence

<400> 16

Met Thr Asn Leu Ser Asp Ile Ile Glu Lys Glu Thr Gly Lys Gln Leu
1 5 10 15

Val Ile Gln Glu Ser Ile Leu Met Leu Pro Glu Glu Val Glu Glu Val
20 25 30

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

Glu Ser Thr Asp Glu Asn Val Met Leu Leu Thr Ser Asp Ala Pro Glu
50 55 60

Tyr Lys Pro Trp Ala Leu Val Ile Gln Asp Ser Asn Gly Glu Asn Lys
65 70 75 80

Ile Lys Met Leu

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 17

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
1 5 10 15

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 18

Ser Gly Gly Ser
1

<210> 19

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 19

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala

1 5 10 15

Thr Pro Glu Ser Ser Gly Gly Ser

20

<210> 20

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 20

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 21

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 21

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser

1 5 10 15

Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly

20 25 30

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly

35 40 45

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly

50 55 60

Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly

65 70 75 80

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala

85 90 95

Thr Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

100

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 22

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 23

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 23

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser

20

<210> 24

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 24

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

35 40

<210> 25

<211> 64

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 25

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr

35 40 45

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

50 55 60

<210> 26

<211> 92

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser

1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser

20 25 30

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu

35 40 45

Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser

50 55 60

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr

65 70 75 80

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser

85 90

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Macaca mulatta polyomavirus 1

<400> 27

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

1 5

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

NLS sequence

<400> 28

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

1 5 10 15

Asn Val Arg Trp Ala Lys Gly Arg Arg Glu Thr Tyr Leu Cys

20 25 30

<210> 29

<211> 36

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Zn -coordinating motif sequence

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(29)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (4)..(29)

<223> This sequence may encompass 23-26 residues

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(35)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (32)..(35)

<223> This sequence may encompass 2-4 residues

<400> 29

His Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Cys Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Cys

35

<210> 30

<211> 160

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<400> 30

Met Gly Ser His Met Thr Asn Asp Ile Tyr Phe Met Thr Leu Ala Ile

1 5 10 15

Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Gln Leu Gly Glu Val Pro Ile Gly Ala

20 25 30

Ile Ile Thr Lys Asp Asp Glu Val Ile Ala Arg Ala His Asn Leu Arg
35 40 45
Glu Thr Leu Gln Gln Pro Thr Ala His Ala Glu His Ile Ala Ile Glu
50 55 60

Arg Ala Ala Lys Val Leu Gly Ser Trp Arg Leu Glu Gly Cys Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Val Thr Leu Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Thr Ile Val Met
85 90 95
Ser Arg Ile Pro Arg Val Val Tyr Gly Ala Asp Asp Pro Lys Gly Gly
100 105 110
Cys Ser Gly Ser Leu Met Asn Leu Leu Gln Gln Ser Asn Phe Asn His
115 120 125

Arg Ala Ile Val Asp Lys Gly Val Leu Lys Glu Ala Cys Ser Thr Leu
130 135 140
Leu Thr Thr Phe Phe Lys Asn Leu Arg Ala Asn Lys Lys Ser Thr Asn
145 150 155 160
<210> 31
<211> 161
<212> PRT
<213> Bacillus subtilis
<400> 31
Met Thr Gln Asp Glu Leu Tyr Met Lys Glu Ala Ile Lys Glu Ala Lys
1 5 10 15
Lys Ala Glu Glu Lys Gly Glu Val Pro Ile Gly Ala Val Leu Val Ile

20 25 30
Asn Gly Glu Ile Ile Ala Arg Ala His Asn Leu Arg Glu Thr Glu Gln
35 40 45
Arg Ser Ile Ala His Ala Glu Met Leu Val Ile Asp Glu Ala Cys Lys
50 55 60
Ala Leu Gly Thr Trp Arg Leu Glu Gly Ala Thr Leu Tyr Val Thr Leu
65 70 75 80

Glu Pro Cys Pro Met Cys Ala Gly Ala Val Val Leu Ser Arg Val Glu

85 90 95

Lys Val Val Phe Gly Ala Phe Asp Pro Lys Gly Gly Cys Ser Gly Thr

100 105 110

Leu Met Asn Leu Leu Gln Glu Glu Arg Phe Asn His Gln Ala Glu Val

115 120 125

Val Ser Gly Val Leu Glu Glu Glu Cys Gly Gly Met Leu Ser Ala Phe

130 135 140

Phe Arg Glu Leu Arg Lys Lys Lys Lys Ala Ala Arg Lys Asn Leu Ser

145 150 155 160

Glu

<210> 32

<211> 183

<212> PRT

<213> Salmonella typhimurium

<400> 32

Met Pro Pro Ala Phe Ile Thr Gly Val Thr Ser Leu Ser Asp Val Glu

1 5 10 15

Leu Asp His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu Thr Leu Ala Lys Arg

20 25 30

Ala Trp Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala Val Leu Val His Asn

35 40 45

His Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Pro Ile Gly Arg His Asp

50 55 60

Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg Gln Gly Gly Leu Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Val His Ser Arg Ile Gly Arg

100 105 110

Val Val Phe Gly Ala Arg Asp Ala Lys Thr Gly Ala Ala Gly Ser Leu
115 120 125

Ile Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His Arg Val Glu Ile Ile
130 135 140

Glu Gly Val Leu Arg Asp Glu Cys Ala Thr Leu Leu Ser Asp Phe Phe
145 150 155 160

Arg Met Arg Arg Gln Glu Ile Lys Ala Leu Lys Lys Ala Asp Arg Ala
165 170 175

Glu Gly Ala Gly Pro Ala Val
180

<210> 33

<211> 164

<212> PRT

<213> Shewanella putrefaciens

<400> 33

Met Asp Glu Tyr Trp Met Gln Val Ala Met Gln Met Ala Glu Lys Ala
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gly Glu Val Pro Val Gly Ala Val Leu Val Lys Asp Gly
20 25 30

Gln Gln Ile Ala Thr Gly Tyr Asn Leu Ser Ile Ser Gln His Asp Pro
35 40 45

Thr Ala His Ala Glu Ile Leu Cys Leu Arg Ser Ala Gly Lys Lys Leu
50 55 60

Glu Asn Tyr Arg Leu Leu Asp Ala Thr Leu Tyr Ile Thr Leu Glu Pro
65 70 75 80

Cys Ala Met Cys Ala Gly Ala Met Val His Ser Arg Ile Ala Arg Val
85 90 95

Val Tyr Gly Ala Arg Asp Glu Lys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Val Val
100 105 110

Asn Leu Leu Gln His Pro Ala Phe Asn His Gln Val Glu Val Thr Ser
115 120 125

Gly Val Leu Ala Glu Ala Cys Ser Ala Gln Leu Ser Arg Phe Phe Lys

130 135 140

Arg Arg Arg Asp Glu Lys Lys Ala Leu Lys Leu Ala Gln Arg Ala Gln

145 150 155 160

Gln Gly Ile Glu

<210> 34

<211> 173

<212> PRT

<213> Haemophilus influenzae

<400> 34

Met Asp Ala Ala Lys Val Arg Ser Glu Phe Asp Glu Lys Met Met Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Asn Leu Ser Ile Val Gln Ser Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile

50 55 60

Ile Ala Leu Arg Asn Gly Ala Lys Asn Ile Gln Asn Tyr Arg Leu Leu

65 70 75 80

Asn Ser Thr Leu Tyr Val Thr Leu Glu Pro Cys Thr Met Cys Ala Gly

85 90 95

Ala Ile Leu His Ser Arg Ile Lys Arg Leu Val Phe Gly Ala Ser Asp

100 105 110

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

115 120 125

Lys Met Asn His Thr Leu Glu Ile Thr Ser Gly Val Leu Ala Glu Glu

130 135 140

Cys Ser Gln Lys Leu Ser Thr Phe Phe Gln Lys Arg Arg Glu Glu Lys

145 150 155 160

Lys Ile Glu Lys Ala Leu Leu Lys Ser Leu Ser Asp Lys

165 170

<210> 35

<211> 161

<212> PRT

<213> Caulobacter crescentus

<400> 35

Met Arg Thr Asp Glu Ser Glu Asp Gln Asp His Arg Met Met Arg Leu
1 5 10 15

Ala Leu Asp Ala Ala Arg Ala Ala Ala Glu Ala Gly Glu Thr Pro Val
20 25 30

Gly Ala Val Ile Leu Asp Pro Ser Thr Gly Glu Val Ile Ala Thr Ala
35 40 45

Gly Asn Gly Pro Ile Ala Ala His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile
50 55 60

Ala Ala Met Arg Ala Ala Ala Ala Lys Leu Gly Asn Tyr Arg Leu Thr
65 70 75 80

Asp Leu Thr Leu Val Val Thr Leu Glu Pro Cys Ala Met Cys Ala Gly
85 90 95

Ala Ile Ser His Ala Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Ala Asp Asp
100 105 110

Pro Lys Gly Gly Ala Val Val His Gly Pro Lys Phe Phe Ala Gln Pro
115 120 125

Thr Cys His Trp Arg Pro Glu Val Thr Gly Gly Val Leu Ala Asp Glu
130 135 140

Ser Ala Asp Leu Leu Arg Gly Phe Phe Arg Ala Arg Arg Lys Ala Lys
145 150 155 160

Ile

<210> 36

<211> 179

<212> PRT

<213> Geobacter sulfurreducens

<400> 36

Met Ser Ser Leu Lys Lys Thr Pro Ile Arg Asp Asp Ala Tyr Trp Met
1 5 10 15
Gly Lys Ala Ile Arg Glu Ala Ala Lys Ala Ala Ala Arg Asp Glu Val
20 25 30
Pro Ile Gly Ala Val Ile Val Arg Asp Gly Ala Val Ile Gly Arg Gly

35 40 45
His Asn Leu Arg Glu Gly Ser Asn Asp Pro Ser Ala His Ala Glu Met
50 55 60
Ile Ala Ile Arg Gln Ala Ala Arg Arg Ser Ala Asn Trp Arg Leu Thr
65 70 75 80
Gly Ala Thr Leu Tyr Val Thr Leu Glu Pro Cys Leu Met Cys Met Gly
85 90 95
Ala Ile Ile Leu Ala Arg Leu Glu Arg Val Val Phe Gly Cys Tyr Asp

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

165 170 175
Pro Glu Pro

<210> 37
<211> 4107
<212> DNA
<213> Streptococcus pyogenes
<400> 37
atggataaga aatactcaat aggcttagat atcggcacaa atagcgtcgg atgggcggtg 60
atcactgatg aatataaggt tccgtctaaa aagttcaagg ttctgggaaa tacagaccgc 120
cacagtatca aaaaaaatct tataggggct cttttatttg acagtggaga gacagcggaa 180

gcgactcgtc tcaaacggac agctcgtaga aggtatacac gtcggaagaa tcgtatttgt 240

tatctacagg agatttttc aaatgagatg gcgaaagtag atgatagttt ctttcatcga 300

cttgaagagt ctttttggt ggaagaagac aagaagcatg aacgtcatcc tatttttgga 360

aatatagtag atgaagttgc ttatcatgag aaatatccaa ctatctatca tctgcgaaaa 420

aaattggtag attctactga taaagcggat ttgcgcttaa tctatttggc cttagcgcat 480

atgattaagt ttcgtggtca ttttttgatt gagggagatt taaatcctga taatagtgat 540

gtggacaaac tatttatcca gttggtacaa acctacaatc aattatttga agaaaaccct 600

attaacgcaa gtggagtaga tgctaaagcg attctttctg cacgattgag taaatcaaga 660

cgattagaaa atctcattgc tcagctcccc ggtgagaaga aaaatggctt atttgggaat 720

ctcattgctt tgtcattggg tttgacccct aattttaaat caaattttga tttggcagaa 780

gatgctaaat tacagctttc aaaagatact tacgatgatg atttagataa tttattggcg 840

caaattggag atcaatatgc tgatttgttt ttggcagcta agaatttatc agatgctatt 900

ttactttcag atatcctaag agtaaatact gaaataacta aggctcccct atcagcttca 960

atgattaaac gctacgatga acatcatcaa gacttgactc ttttaaaagc tttagttcga 1020

caacaacttc cagaaaagta taaagaaatc ttttttgatc aatcaaaaaa cggatatgca 1080

ggttatattg atgggggagc tagccaagaa gaattttata aatttatcaa accaatttta 1140

gaaaaaatgg atggtactga ggaattattg gtgaaactaa atcgtgaaga tttgctgcgc 1200

aagcaacgga cctttgacaa cggctctatt ccccatcaaa ttcacttggg tgagctgcat 1260

gctattttga gaagacaaga agacttttat ccatttttaa aagacaatcg tgagaagatt 1320

gaaaaaatct tgacttttcg aattccttat tatgttggtc cattggcgcg tggcaatagt 1380

cgttttgcat ggatgactcg gaagtctgaa gaaacaatta ccccatggaa ttttgaagaa 1440

gttgtcgata aaggtgcttc agctcaatca tttattgaac gcatgacaaa ctttgataaa 1500

aatcttccaa atgaaaaagt actaccaaaa catagtttgc tttatgagta ttttacggtt 1560

tataacgaat tgacaaaggt caaatatgtt actgaaggaa tgcgaaaacc agcatttctt 1620

tcaggtgaac agaagaaagc cattgttgat ttactcttca aaacaaatcg aaaagtaacc 1680

gttaagcaat taaaagaaga ttatttcaaa aaaatagaat gttttgatag tgttgaaatt 1740

tcaggagttg aagatagatt taatgcttca ttaggtacct accatgattt gctaaaaatt 1800

attaaagata aagatttttt ggataatgaa gaaaatgaag atatcttaga ggatattgtt 1860

ttaacattga ccttatttga agatagggag atgattgagg aaagacttaa aacatatgct 1920

cacctctttg atgataaggt gatgaaacag cttaaacgtc gccgttatac tggttgggga 1980

cgtttgtctc gaaaattgat taatggtatt agggataagc aatctggcaa aacaatatta 2040
gatttttga aatcagatgg ttttgccaat cgcaatttta tgcagctgat ccatgatgat 2100
agtttgacat ttaaagaaga cattcaaaaa gcacaagtgt ctggacaagg cgatagttta 2160
catgaacata ttgcaaattt agctggtagc cctgctatta aaaaaggtat tttacagact 2220
gtaaaagttg ttgatgaatt ggtcaaagta atggggcggc ataagccaga aaatatcgtt 2280
attgaaatgg cacgtgaaaa tcagacaact caaaagggcc agaaaaattc gcgagagcgt 2340
atgaaacgaa tcgaagaagg tatcaaagaa ttaggaagtc agattcttaa agagcatcct 2400

gttgaaaata ctcaattgca aaatgaaaag ctctatctct attatctcca aaatggaaga 2460
gacatgtatg tggaccaaga attagatatt aatcgtttaa gtgattatga tgtcgatcac 2520
attgttccac aaagtttcct taaagacgat tcaatagaca ataaggtctt aacgcgttct 2580
gataaaaatc gtggtaaatc ggataacgtt ccaagtgaag aagtagtcaa aaagatgaaa 2640
aactattgga gacaacttct aaacgccaag ttaatcactc aacgtaagtt tgataattta 2700
acgaaagctg aacgtggagg tttgagtgaa cttgataaag ctggttttat caaacgccaa 2760
ttggttgaaa ctcgccaaat cactaagcat gtggcacaaa ttttggatag tcgcatgaat 2820

actaaatacg atgaaaatga taaacttatt cgagaggtta aagtgattac cttaaaatct 2880
aaattagttt ctgacttccg aaaagatttc caattctata aagtacgtga gattaacaat 2940
taccatcatg cccatgatgc gtatctaaat gccgtcgttg gaactgcttt gattaagaaa 3000
tatccaaaac ttgaatcgga gtttgtctat ggtgattata aagtttatga tgttcgtaaa 3060
atgattgcta agtctgagca agaaataggc aaagcaaccg caaaatattt cttttactct 3120
aatatcatga acttcttcaa aacagaaatt acacttgcaa atggagagat tcgcaaacgc 3180
cctctaatcg aaactaatgg ggaaactgga gaaattgtct gggataaagg gcgagatttt 3240

gccacagtgc gcaaagtatt gtccatgccc caagtcaata ttgtcaagaa aacagaagta 3300
cagacaggcg gattctccaa ggagtcaatt ttaccaaaaa gaaattcgga caagcttatt 3360
gctcgtaaaa aagactggga tccaaaaaaa tatggtggtt ttgatagtcc aacggtagct 3420
tattcagtcc tagtggttgc taaggtggaa aaagggaaat cgaagaagtt aaaatccgtt 3480
aaagagttac tagggatcac aattatggaa agaagttcct ttgaaaaaaa tccgattgac 3540
tttttagaag ctaaaggata taaggaagtt aaaaaagact taatcattaa actacctaaa 3600
tatagtcttt ttgagttaga aaacggtcgt aaacggatgc tggctagtgc cggagaatta 3660

caaaaaggaa atgagctggc tctgccaagc aaatatgtga atttttttata tttagctagt 3720

cattatgaaa agttgaaggg tagtccagaa gataacgaac aaaaacaatt gtttgtggag 3780

cagcataagc attatttaga tgagattatt gagcaaatca gtgaattttc taagcgtgtt 3840

attttagcag atgccaattt agataaagtt cttagtgcat ataacaaaca tagagacaaa 3900

ccaatacgtg aacaagcaga aaatattatt catttattta cgttgacgaa tcttggagct 3960

cccgctgctt ttaaatattt tgatacaaca attgatcgta aacgatatac gtctacaaaa 4020

gaagttttag atgccactct tatccatcaa tccatcactg gtctttatga aacacgcatt 4080

gatttgagtc agctaggagg tgactga 4107

<210> 38

<211> 1368

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes

<400> 38

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
1 5 10 15

Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
50 55 60

Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
85 90 95

Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
130 135 140

Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His

145 150 155 160

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro

165 170 175

Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr

180 185 190

Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn

225 230 235 240

Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe

245 250 255

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

260 265 270

Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp

275 280 285

Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp

290 295 300

Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser

305 310 315 320

Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys

325 330 335

Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe

340 345 350

Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser

355 360 365

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp

370 375 380

Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg

385 390 395 400

Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
405 410 415
Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
420 425 430

Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
435 440 445
Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
450 455 460
Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465 470 475 480
Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
485 490 495

Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
500 505 510
Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
515 520 525
Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
530 535 540
Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545 550 555 560

Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
565 570 575
Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590
Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
595 600 605
Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640
His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr

645 650 655

Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp

660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe

675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe

690 695 700

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

705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly

725 730 735

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

740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln

755 760 765

Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile

770 775 780

Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro

785 790 795 800

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu

805 810 815

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

820 825 830

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys

835 840 845

Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg

850 855 860

Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys

865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys

885 890 895

Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
900 905 910
Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
915 920 925
Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
930 935 940

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
945 950 955 960
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
965 970 975
Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
980 985 990
Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
995 1000 1005

Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
1010 1015 1020
Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
1025 1030 1035
Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
1040 1045 1050
Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
1055 1060 1065

Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
1070 1075 1080
Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
1085 1090 1095
Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
1100 1105 1110
Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys

1145 1150 1155

Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly

1205 1210 1215

Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val

1220 1225 1230

Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser

1235 1240 1245

Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys

1250 1255 1260

His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys

1265 1270 1275

Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala

1280 1285 1290

Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn

1295 1300 1305

Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala

1310 1315 1320

Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser

1325 1330 1335

Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr

1340 1345 1350

Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp

1355 1360 1365

<210> 39

<211> 1368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 39

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val
1 5 10 15

Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
50 55 60

Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
85 90 95

Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
130 135 140

Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
145 150 155 160

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
165 170 175

Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
180 185 190

Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn

225 230 235 240

Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe

245 250 255

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

260 265 270

Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp

275 280 285

Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp

290 295 300

Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser

305 310 315 320

Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys

325 330 335

Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe

340 345 350

Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser

355 360 365

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp

370 375 380

Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg

385 390 395 400

Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu

405 410 415

Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe

420 425 430

Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile

435 440 445

Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
450 455 460
Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465 470 475 480
Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
485 490 495

Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
500 505 510
Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
515 520 525
Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
530 535 540
Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545 550 555 560

Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
565 570 575
Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590
Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
595 600 605
Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640
His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655
Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670
Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe

690 695 700

Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720
His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735
Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
755 760 765
Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
770 775 780
Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
785 790 795 800
Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
805 810 815

Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
820 825 830
Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp Ala Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
835 840 845
Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
850 855 860
Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
885 890 895
Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
900 905 910
Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
915 920 925
Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
930 935 940

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
945 950 955 960
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
965 970 975
Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
980 985 990
Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
995 1000 1005

Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
1010 1015 1020
Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
1025 1030 1035
Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
1040 1045 1050
Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
1055 1060 1065

Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
1070 1075 1080
Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
1085 1090 1095
Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
1100 1105 1110
Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
1115 1120 1125

Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val
1130 1135 1140
Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
1145 1150 1155
Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser
1160 1165 1170
Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys

1175 1180 1185

Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu
1190 1195 1200
Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly
1205 1210 1215
Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val
1220 1225 1230
Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser
1235 1240 1245

Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys
1250 1255 1260
His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys
1265 1270 1275
Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala
1280 1285 1290
Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn
1295 1300 1305

Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala
1310 1315 1320
Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser
1325 1330 1335
Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr
1340 1345 1350
Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

<210> 40
<211> 1367
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 40

```
Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys
            20                  25                  30
Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys
    50                  55                  60
Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe
                85                  90                  95
Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys His
            100                 105                 110

Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr His
        115                 120                 125
Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser
    130                 135                 140
Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His Met
145                 150                 155                 160
Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp
                165                 170                 175

Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn
            180                 185                 190
Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys
        195                 200                 205
Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu
    210                 215                 220
Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu
225                 230                 235                 240
```

Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp
245 250 255
Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp
260 265 270
Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu
275 280 285
Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile
290 295 300

Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met
305 310 315 320
Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala
325 330 335
Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp
340 345 350
Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln
355 360 365

Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly
370 375 380
Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys
385 390 395 400
Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu Gly
405 410 415
Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu
420 425 430

Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro
435 440 445
Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met
450 455 460
Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val
465 470 475 480
Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn

485 490 495

Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser Leu
500 505 510
Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr
515 520 525
Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys
530 535 540
Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr Val
545 550 555 560

Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser
565 570 575
Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr
580 585 590
Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn
595 600 605
Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu
610 615 620

Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His
625 630 635 640
Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr
645 650 655
Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys
660 665 670
Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala
675 680 685

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

Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly Arg
740 745 750

His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr
755 760 765

Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu
770 775 780

Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro Val
785 790 795 800

Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln
805 810 815

Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu
820 825 830

Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp
835 840 845

Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly
850 855 860

Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn
865 870 875 880

Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe
885 890 895

Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys
900 905 910

Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys
915 920 925

His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu
930 935 940

Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser Lys
945 950 955 960

Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg Glu
965 970 975

Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val Val

980 985 990

Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe Val

995 1000 1005

Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys

1010 1015 1020

Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr

1025 1030 1035

Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn

1040 1045 1050

Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr

1055 1060 1065

Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg

1070 1075 1080

Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu

1085 1090 1095

Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg

1100 1105 1110

Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys

1115 1120 1125

Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu

1130 1135 1140

Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser

1145 1150 1155

Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser Phe

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Phe

1190 1195 1200

Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly Glu

1205 1210 1215

Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val Asn
1220 1225 1230
Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser Pro
1235 1240 1245

Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His
1250 1255 1260
Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg
1265 1270 1275
Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr
1280 1285 1290
Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn Ile
1295 1300 1305

Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala Phe
1310 1315 1320
Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser Thr
1325 1330 1335
Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr Gly
1340 1345 1350
Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

<210> 41
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><221> SITE
<222> (1)..(120)
<223> This sequence may encompass 1-30 "Ser Gly Gly Ser"
repeating units
<400> 41
Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

50 55 60

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

65 70 75 80

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

85 90 95

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

100 105 110

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

115 120

<210> 42

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(120)

<223> This sequence may encompass 1-30 "Gly Gly Gly Ser" repeating units

<400> 42

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

85 90 95

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120

<210> 43

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(150)

<223> This sequence may encompass 1-30 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 43

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150

<210> 44

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(30)

<223> This sequence may encompass 1-30 residues

<400> 44

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

<210> 45

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(150)

<223> This sequence may encompass 1-30 "Glu Ala Ala Ala Lys"

repeating units

<400> 45

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
35 40 45

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
50 55 60

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
65 70 75 80

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
85 90 95

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
100 105 110

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
115 120 125

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
130 135 140

Lys Glu Ala Ala Ala Lys
145 150

<210> 46

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(90)

<223> This sequence may encompass 1-30 "Gly Gly Ser"
repeating units

<400> 46

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

50 55 60

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

85 90

<210> 47

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Any amino acid

<220><221

> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (45)..(45)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (47)..(47)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (49)..(49)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (51)..(51)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (53)..(53)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (55)..(55)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (57)..(57)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (59)..(59)

<223> Any amino acid

<220><221> SITE

<222> (1)..(60)

<223> This sequence may encompass 1-30 "Xaa Pro"
repeating units

<400> 47

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro
1 5 10 15

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro
20 25 30

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

35 40 45

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro
50 55 60

<210> 48

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 48

Glu Ala Ala Ala Lys
1 5

<210> 49

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 49

Ser Gly Gly Ser

1

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 50

gccaatggcc tccttcagtt 20

<210> 51

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(21)

<223> This sequence may encompass 1, 3 or 7 "Gly Gly Ser"

repeating units

<400

> 51

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser

20

<210> 52

<211> 1052

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<400> 52

Lys Arg Asn Tyr Ile Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ile Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Tyr Gly Ile Ile Asp Tyr Glu Thr Arg Asp Val Ile Asp Ala Gly Val
20 25 30

Arg Leu Phe Lys Glu Ala Asn Val Glu Asn Asn Glu Gly Arg Arg Ser
35 40 45

Lys Arg Gly Ala Arg Arg Leu Lys Arg Arg Arg Arg His Arg Ile Gln
50 55 60

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

Glu Leu Ser Gly Ile Asn Pro Tyr Glu Ala Arg Val Lys Gly Leu Ser
85 90 95

Gln Lys Leu Ser Glu Glu Glu Phe Ser Ala Ala Leu Leu His Leu Ala
100 105 110

Lys Arg Arg Gly Val His Asn Val Asn Glu Val Glu Glu Asp Thr Gly
115 120 125

Asn Glu Leu Ser Thr Lys Glu Gln Ile Ser Arg Asn Ser Lys Ala Leu
130 135 140

Glu Glu Lys Tyr Val Ala Glu Leu Gln Leu Glu Arg Leu Lys Lys Asp
145 150 155 160

Gly Glu Val Arg Gly Ser Ile Asn Arg Phe Lys Thr Ser Asp Tyr Val
165 170 175

Lys Glu Ala Lys Gln Leu Leu Lys Val Gln Lys Ala Tyr His Gln Leu
180 185 190

Asp Gln Ser Phe Ile Asp Thr Tyr Ile Asp Leu Leu Glu Thr Arg Arg
195 200 205

Thr Tyr Tyr Glu Gly Pro Gly Glu Gly Ser Pro Phe Gly Trp Lys Asp
210 215 220

Ile Lys Glu Trp Tyr Glu Met Leu Met Gly His Cys Thr Tyr Phe Pro

225 230 235 240

Glu Glu Leu Arg Ser Val Lys Tyr Ala Tyr Asn Ala Asp Leu Tyr Asn

245 250 255

Ala Leu Asn Asp Leu Asn Asn Leu Val Ile Thr Arg Asp Glu Asn Glu

260 265 270

Lys Leu Glu Tyr Tyr Glu Lys Phe Gln Ile Ile Glu Asn Val Phe Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Lys Asn Ser Lys Asp Ala Gln Lys Met Ile Asn Glu Met Gln Lys Arg
485 490 495
Asn Arg Gln Thr Asn Glu Arg Ile Glu Glu Ile Ile Arg Thr Thr Gly
500 505 510
Lys Glu Asn Ala Lys Tyr Leu Ile Glu Lys Ile Lys Leu His Asp Met
515 520 525
Gln Glu Gly Lys Cys Leu Tyr Ser Leu Glu Ala Ile Pro Leu Glu Asp
530 535 540

Leu Leu Asn Asn Pro Phe Asn Tyr Glu Val Asp His Ile Ile Pro Arg
545 550 555 560
Ser Val Ser Phe Asp Asn Ser Phe Asn Asn Lys Val Leu Val Lys Gln
565 570 575
Glu Glu Asn Ser Lys Lys Gly Asn Arg Thr Pro Phe Gln Tyr Leu Ser
580 585 590
Ser Ser Asp Ser Lys Ile Ser Tyr Glu Thr Phe Lys Lys His Ile Leu
595 600 605

Asn Leu Ala Lys Gly Lys Gly Arg Ile Ser Lys Thr Lys Lys Glu Tyr
610 615 620
Leu Leu Glu Glu Arg Asp Ile Asn Arg Phe Ser Val Gln Lys Asp Phe
625 630 635 640
Ile Asn Arg Asn Leu Val Asp Thr Arg Tyr Ala Thr Arg Gly Leu Met
645 650 655
Asn Leu Leu Arg Ser Tyr Phe Arg Val Asn Asn Leu Asp Val Lys Val
660 665 670

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

725 730 735

Ala Glu Ser Met Pro Glu Ile Glu Thr Glu Gln Glu Tyr Lys Glu Ile
740 745 750

Phe Ile Thr Pro His Gln Ile Lys His Ile Lys Asp Phe Lys Asp Tyr
755 760 765

Lys Tyr Ser His Arg Val Asp Lys Lys Pro Asn Arg Glu Leu Ile Asn
770 775 780

Asp Thr Leu Tyr Ser Thr Arg Lys Asp Asp Lys Gly Asn Thr Leu Ile
785 790 795 800

Val Asn Asn Leu Asn Gly Leu Tyr Asp Lys Asp Asn Asp Lys Leu Lys
805 810 815

Lys Leu Ile Asn Lys Ser Pro Glu Lys Leu Leu Met Tyr His His Asp
820 825 830

Pro Gln Thr Tyr Gln Lys Leu Lys Leu Ile Met Glu Gln Tyr Gly Asp
835 840 845

Glu Lys Asn Pro Leu Tyr Lys Tyr Tyr Glu Glu Thr Gly Asn Tyr Leu
850 855 860

Thr Lys Tyr Ser Lys Lys Asp Asn Gly Pro Val Ile Lys Lys Ile Lys
865 870 875 880

Tyr Tyr Gly Asn Lys Leu Asn Ala His Leu Asp Ile Thr Asp Asp Tyr
885 890 895

Pro Asn Ser Arg Asn Lys Val Val Lys Leu Ser Leu Lys Pro Tyr Arg
900 905 910

Phe Asp Val Tyr Leu Asp Asn Gly Val Tyr Lys Phe Val Thr Val Lys
915 920 925

Asn Leu Asp Val Ile Lys Lys Glu Asn Tyr Tyr Glu Val Asn Ser Lys
930 935 940

Cys Tyr Glu Glu Ala Lys Lys Leu Lys Lys Ile Ser Asn Gln Ala Glu
945 950 955 960

Phe Ile Ala Ser Phe Tyr Asn Asn Asp Leu Ile Lys Ile Asn Gly Glu
965 970 975

Leu Tyr Arg Val Ile Gly Val Asn Asn Asp Leu Leu Asn Arg Ile Glu
980 985 990

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

<210> 53
<211> 1300
<212> PRT
<213> Francisella sp.
<400> 53
Met Ser Ile Tyr Gln Glu Phe Val Asn Lys Tyr Ser Leu Ser Lys Thr
1 5 10 15
Leu Arg Phe Glu Leu Ile Pro Gln Gly Lys Thr Leu Glu Asn Ile Lys
20 25 30
Ala Arg Gly Leu Ile Leu Asp Asp Glu Lys Arg Ala Lys Asp Tyr Lys
35 40 45
Lys Ala Lys Gln Ile Ile Asp Lys Tyr His Gln Phe Phe Ile Glu Glu

50 55 60
Ile Leu Ser Ser Val Cys Ile Ser Glu Asp Leu Leu Gln Asn Tyr Ser
65 70 75 80
Asp Val Tyr Phe Lys Leu Lys Lys Ser Asp Asp Asp Asn Leu Gln Lys
85 90 95
Asp Phe Lys Ser Ala Lys Asp Thr Ile Lys Lys Gln Ile Ser Glu Tyr
100 105 110
Ile Lys Asp Ser Glu Lys Phe Lys Asn Leu Phe Asn Gln Asn Leu Ile

115 120 125

Asp Ala Lys Lys Gly Gln Glu Ser Asp Leu Ile Leu Trp Leu Lys Gln
130 135 140
Ser Lys Asp Asn Gly Ile Glu Leu Phe Lys Ala Asn Ser Asp Ile Thr
145 150 155 160
Asp Ile Asp Glu Ala Leu Glu Ile Ile Lys Ser Phe Lys Gly Trp Thr
165 170 175
Thr Tyr Phe Lys Gly Phe His Glu Asn Arg Lys Asn Val Tyr Ser Ser

180 185 190
Asn Asp Ile Pro Thr Ser Ile Ile Tyr Arg Ile Val Asp Asp Asn Leu
195 200 205
Pro Lys Phe Leu Glu Asn Lys Ala Lys Tyr Glu Ser Leu Lys Asp Lys
210 215 220
Ala Pro Glu Ala Ile Asn Tyr Glu Gln Ile Lys Lys Asp Leu Ala Glu
225 230 235 240
Glu Leu Thr Phe Asp Ile Asp Tyr Lys Thr Ser Glu Val Asn Gln Arg

245 250 255
Val Phe Ser Leu Asp Glu Val Phe Glu Ile Ala Asn Phe Asn Asn Tyr
260 265 270
Leu Asn Gln Ser Gly Ile Thr Lys Phe Asn Thr Ile Ile Gly Gly Lys
275 280 285
Phe Val Asn Gly Glu Asn Thr Lys Arg Lys Gly Ile Asn Glu Tyr Ile
290 295 300
Asn Leu Tyr Ser Gln Gln Ile Asn Asp Lys Thr Leu Lys Lys Tyr Lys

305 310 315 320
Met Ser Val Leu Phe Lys Gln Ile Leu Ser Asp Thr Glu Ser Lys Ser
325 330 335
Phe Val Ile Asp Lys Leu Glu Asp Asp Ser Asp Val Val Thr Thr Met
340 345 350
Gln Ser Phe Tyr Glu Gln Ile Ala Ala Phe Lys Thr Val Glu Glu Lys
355 360 365
Ser Ile Lys Glu Thr Leu Ser Leu Leu Phe Asp Asp Leu Lys Ala Gln

370 375 380

Lys Leu Asp Leu Ser Lys Ile Tyr Phe Lys Asn Asp Lys Ser Leu Thr

385 390 395 400

Asp Leu Ser Gln Gln Val Phe Asp Asp Tyr Ser Val Ile Gly Thr Ala

405 410 415

Val Leu Glu Tyr Ile Thr Gln Gln Ile Ala Pro Lys Asn Leu Asp Asn

420 425 430

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

435 440 445

Lys Tyr Leu Ser Leu Glu Thr Ile Lys Leu Ala Leu Glu Glu Phe Asn

450 455 460

Lys His Arg Asp Ile Asp Lys Gln Cys Arg Phe Glu Glu Ile Leu Ala

465 470 475 480

Asn Phe Ala Ala Ile Pro Met Ile Phe Asp Glu Ile Ala Gln Asn Lys

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Leu Leu Asp Gln Thr Asn Asn Leu Leu His Lys Leu Lys Ile Phe His

530 535 540

Ile Ser Gln Ser Glu Asp Lys Ala Asn Ile Leu Asp Lys Asp Glu His

545 550 555 560

Phe Tyr Leu Val Phe Glu Glu Cys Tyr Phe Glu Leu Ala Asn Ile Val

565 570 575

Pro Leu Tyr Asn Lys Ile Arg Asn Tyr Ile Thr Gln Lys Pro Tyr Ser

580 585 590

Asp Glu Lys Phe Lys Leu Asn Phe Glu Asn Ser Thr Leu Ala Asn Gly

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Ile Val Tyr Lys Leu Leu Pro Gly Ala Asn Lys Met Leu Pro Lys Val

660 665 670

Phe Phe Ser Ala Lys Ser Ile Lys Phe Tyr Asn Pro Ser Glu Asp Ile

675 680 685

Leu Arg Ile Arg Asn His Ser Thr His Thr Lys Asn Gly Ser Pro Gln

690 695 700

Lys Gly Tyr Glu Lys Phe Glu Phe Asn Ile Glu Asp Cys Arg Lys Phe

705 710 715 720

Ile Asp Phe Tyr Lys Gln Ser Ile Ser Lys His Pro Glu Trp Lys Asp

725 730 735

Phe Gly Phe Arg Phe Ser Asp Thr Gln Arg Tyr Asn Ser Ile Asp Glu

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

Leu Phe Gln Ile Tyr Asn Lys Asp Phe Ser Ala Tyr Ser Lys Gly Arg

785 790 795 800

Pro Asn Leu His Thr Leu Tyr Trp Lys Ala Leu Phe Asp Glu Arg Asn

805 810 815

Leu Gln Asp Val Val Tyr Lys Leu Asn Gly Glu Ala Glu Leu Phe Tyr

820 825 830

Arg Lys Gln Ser Ile Pro Lys Lys Ile Thr His Pro Ala Lys Glu Ala

835 840 845

Ile Ala Asn Lys Asn Lys Asp Asn Pro Lys Lys Glu Ser Val Phe Glu

850 855 860

Tyr Asp Leu Ile Lys Asp Lys Arg Phe Thr Glu Asp Lys Phe Phe Phe

865 870 875 880

His Cys Pro Ile Thr Ile Asn Phe Lys Ser Ser Gly Ala Asn Lys Phe

885 890 895

Asn Asp Glu Ile Asn Leu Leu Leu Lys Glu Lys Ala Asn Asp Val His

900 905 910

Ile Leu Ser Ile Asp Arg Gly Glu Arg His Leu Ala Tyr Tyr Thr Leu

915 920 925

Val Asp Gly Lys Gly Asn Ile Ile Lys Gln Asp Thr Phe Asn Ile Ile

930 935 940

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

945 950 955 960

Glu Lys Asp Arg Asp Ser Ala Arg Lys Asp Trp Lys Lys Ile Asn Asn

965 970 975

Ile Lys Glu Met Lys Glu Gly Tyr Leu Ser Gln Val Val His Glu Ile

980 985 990

Ala Lys Leu Val Ile Glu Tyr Asn Ala Ile Val Val Phe Glu Asp Leu

995 1000 1005

Asn Phe Gly Phe Lys Arg Gly Arg Phe Lys Val Glu Lys Gln Val

1010 1015 1020

Tyr Gln Lys Leu Glu Lys Met Leu Ile Glu Lys Leu Asn Tyr Leu

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Ala Tyr Gln Leu Thr Ala Pro Phe Glu Thr Phe Lys Lys Met Gly

1055 1060 1065

Lys Gln Thr Gly Ile Ile Tyr Tyr Val Pro Ala Gly Phe Thr Ser

1070 1075 1080

Lys Ile Cys Pro Val Thr Gly Phe Val Asn Gln Leu Tyr Pro Lys

1085 1090 1095

Tyr Glu Ser Val Ser Lys Ser Gln Glu Phe Phe Ser Lys Phe Asp

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Asp Tyr Lys Asn Phe Gly Asp Lys Ala Ala Lys Gly Lys Trp Thr

1130 1135 1140

Ile Ala Ser Phe Gly Ser Arg Leu Ile Asn Phe Arg Asn Ser Asp

1145 1150 1155

Lys Asn His Asn Trp Asp Thr Arg Glu Val Tyr Pro Thr Lys Glu

1160 1165 1170

Leu Glu Lys Leu Leu Lys Asp Tyr Ser Ile Glu Tyr Gly His Gly

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Phe Ala Lys Leu Thr Ser Val Leu Asn Thr Ile Leu Gln Met Arg

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Ala Asp Val Asn Gly Asn Phe Phe Asp Ser Arg Gln Ala Pro Lys

1235 1240 1245

Asn Met Pro Gln Asp Ala Asp Ala Asn Gly Ala Tyr His Ile Gly

1250 1255 1260

Leu Lys Gly Leu Met Leu Leu Gly Arg Ile Lys Asn Asn Gln Glu

1265 1270 1275

Gly Lys Lys Leu Asn Leu Val Ile Lys Asn Glu Glu Tyr Phe Glu

1280 1285 1290

Phe Val Gln Asn Arg Asn Asn

1295 1300

<210> 54

<211> 1140

<212> PRT

<213> Bacillus sp.

<400> 54

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

1 5 10 15

Ala Ala Thr Arg Ser Phe Ile Leu Lys Ile Glu Pro Asn Glu Glu Val

20 25 30

Lys Lys Gly Leu Trp Lys Thr His Glu Val Leu Asn His Gly Ile Ala

35 40 45

Tyr Tyr Met Asn Ile Leu Lys Leu Ile Arg Gln Glu Ala Ile Tyr Glu

50 55 60

His His Glu Gln Asp Pro Lys Asn Pro Lys Lys Val Ser Lys Ala Glu

65 70 75 80

Ile Gln Ala Glu Leu Trp Asp Phe Val Leu Lys Met Gln Lys Cys Asn

85 90 95

Ser Phe Thr His Glu Val Asp Lys Asp Glu Val Phe Asn Ile Leu Arg

100 105 110

Glu Leu Tyr Glu Glu Leu Val Pro Ser Ser Val Glu Lys Lys Gly Glu

115 120 125

Ala Asn Gln Leu Ser Asn Lys Phe Leu Tyr Pro Leu Val Asp Pro Asn

130 135 140

Ser Gln Ser Gly Lys Gly Thr Ala Ser Ser Gly Arg Lys Pro Arg Trp

145 150 155 160

Tyr Asn Leu Lys Ile Ala Gly Asp Pro Ser Trp Glu Glu Glu Lys Lys

165 170 175

Lys Trp Glu Glu Asp Lys Lys Lys Asp Pro Leu Ala Lys Ile Leu Gly

180 185 190

Lys Leu Ala Glu Tyr Gly Leu Ile Pro Leu Phe Ile Pro Tyr Thr Asp

195 200 205

Ser Asn Glu Pro Ile Val Lys Glu Ile Lys Trp Met Glu Lys Ser Arg

210 215 220

Asn Gln Ser Val Arg Arg Leu Asp Lys Asp Met Phe Ile Gln Ala Leu

225 230 235 240

Glu Arg Phe Leu Ser Trp Glu Ser Trp Asn Leu Lys Val Lys Glu Glu

245 250 255

Tyr Glu Lys Val Glu Lys Glu Tyr Lys Thr Leu Glu Glu Arg Ile Lys

260 265 270

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

275 280 285

Gln Glu Gln Leu Leu Arg Asp Thr Leu Asn Thr Asn Glu Tyr Arg Leu

290 295 300

Ser Lys Arg Gly Leu Arg Gly Trp Arg Glu Ile Ile Gln Lys Trp Leu

305 310 315 320

Lys Met Asp Glu Asn Glu Pro Ser Glu Lys Tyr Leu Glu Val Phe Lys

325 330 335

Asp Tyr Gln Arg Lys His Pro Arg Glu Ala Gly Asp Tyr Ser Val Tyr

340 345 350

Glu Phe Leu Ser Lys Lys Glu Asn His Phe Ile Trp Arg Asn His Pro

355 360 365

Glu Tyr Pro Tyr Leu Tyr Ala Thr Phe Cys Glu Ile Asp Lys Lys Lys

370 375 380

Lys Asp Ala Lys Gln Gln Ala Thr Phe Thr Leu Ala Asp Pro Ile Asn

385 390 395 400

His Pro Leu Trp Val Arg Phe Glu Glu Arg Ser Gly Ser Asn Leu Asn

405 410 415

Lys Tyr Arg Ile Leu Thr Glu Gln Leu His Thr Glu Lys Leu Lys Lys

420 425 430

Lys Leu Thr Val Gln Leu Asp Arg Leu Ile Tyr Pro Thr Glu Ser Gly

435 440 445

Gly Trp Glu Glu Lys Gly Lys Val Asp Ile Val Leu Leu Pro Ser Arg

450 455 460

Gln Phe Tyr Asn Gln Ile Phe Leu Asp Ile Glu Glu Lys Gly Lys His

465 470 475 480

Ala Phe Thr Tyr Lys Asp Glu Ser Ile Lys Phe Pro Leu Lys Gly Thr

485 490 495

Leu Gly Gly Ala Arg Val Gln Phe Asp Arg Asp His Leu Arg Arg Tyr
500 505 510
Pro His Lys Val Glu Ser Gly Asn Val Gly Arg Ile Tyr Phe Asn Met

515 520 525
Thr Val Asn Ile Glu Pro Thr Glu Ser Pro Val Ser Lys Ser Leu Lys
530 535 540
Ile His Arg Asp Asp Phe Pro Lys Val Val Asn Phe Lys Pro Lys Glu
545 550 555 560
Leu Thr Glu Trp Ile Lys Asp Ser Lys Gly Lys Lys Leu Lys Ser Gly
565 570 575
Ile Glu Ser Leu Glu Ile Gly Leu Arg Val Met Ser Ile Asp Leu Gly

580 585 590
Gln Arg Gln Ala Ala Ala Ala Ser Ile Phe Glu Val Val Asp Gln Lys
595 600 605
Pro Asp Ile Glu Gly Lys Leu Phe Phe Pro Ile Lys Gly Thr Glu Leu
610 615 620
Tyr Ala Val His Arg Ala Ser Phe Asn Ile Lys Leu Pro Gly Glu Thr
625 630 635 640
Leu Val Lys Ser Arg Glu Val Leu Arg Lys Ala Arg Glu Asp Asn Leu

645 650 655
Lys Leu Met Asn Gln Lys Leu Asn Phe Leu Arg Asn Val Leu His Phe
660 665 670
Gln Gln Phe Glu Asp Ile Thr Glu Arg Glu Lys Arg Val Thr Lys Trp
675 680 685
Ile Ser Arg Gln Glu Asn Ser Asp Val Pro Leu Val Tyr Gln Asp Glu
690 695 700
Leu Ile Gln Ile Arg Glu Leu Met Tyr Lys Pro Tyr Lys Asp Trp Val

705 710 715 720
Ala Phe Leu Lys Gln Leu His Lys Arg Leu Glu Val Glu Ile Gly Lys
725 730 735
Glu Val Lys His Trp Arg Lys Ser Leu Ser Asp Gly Arg Lys Gly Leu

740 745 750

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

755 760 765

Phe Leu Leu Arg Trp Ser Leu Arg Pro Thr Glu Pro Gly Glu Val Arg

770 775 780

Arg Leu Glu Pro Gly Gln Arg Phe Ala Ile Asp Gln Leu Asn His Leu

785 790 795 800

Asn Ala Leu Lys Glu Asp Arg Leu Lys Lys Met Ala Asn Thr Ile Ile

805 810 815

Met His Ala Leu Gly Tyr Cys Tyr Asp Val Arg Lys Lys Lys Trp Gln

820 825 830

Ala Lys Asn Pro Ala Cys Gln Ile Ile Leu Phe Glu Asp Leu Ser Asn

835 840 845

Tyr Asn Pro Tyr Glu Glu Arg Ser Arg Phe Glu Asn Ser Lys Leu Met

850 855 860

Lys Trp Ser Arg Arg Glu Ile Pro Arg Gln Val Ala Leu Gln Gly Glu

865 870 875 880

Ile Tyr Gly Leu Gln Val Gly Glu Val Gly Ala Gln Phe Ser Ser Arg

885 890 895

Phe His Ala Lys Thr Gly Ser Pro Gly Ile Arg Cys Ser Val Val Thr

900 905 910

Lys Glu Lys Leu Gln Asp Asn Arg Phe Phe Lys Asn Leu Gln Arg Glu

915 920 925

Gly Arg Leu Thr Leu Asp Lys Ile Ala Val Leu Lys Glu Gly Asp Leu

930 935 940

Tyr Pro Asp Lys Gly Gly Glu Lys Phe Ile Ser Leu Ser Lys Asp Arg

945 950 955 960

Lys Cys Val Thr Thr His Ala Asp Ile Asn Ala Ala Gln Asn Leu Gln

965 970 975

Lys Arg Phe Trp Thr Arg Thr His Gly Phe Tyr Lys Val Tyr Cys Lys

980 985 990

Ala Tyr Gln Val Asp Gly Gln Thr Val Tyr Ile Pro Glu Ser Lys Asp

995 1000 1005

Gln Lys Gln Lys Ile Ile Glu Glu Phe Gly Glu Gly Tyr Phe Ile

1010 1015 1020

Leu Lys Asp Gly Val Tyr Glu Trp Val Asn Ala Gly Lys Leu Lys

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Ser Asp Ile Leu Lys Asp Ser Phe Asp Leu Ala Ser Glu Leu Lys

1055 1060 1065

Gly Glu Lys Leu Met Leu Tyr Arg Asp Pro Ser Gly Asn Val Phe

1070 1075 1080

Pro Ser Asp Lys Trp Met Ala Ala Gly Val Phe Phe Gly Lys Leu

1085 1090 1095

Glu Arg Ile Leu Ile Ser Lys Leu Thr Asn Gln Tyr Ser Ile Ser

1100 1105 1110

Thr Ile Glu Asp Asp Ser Ser Lys Gln Ser Met Lys Arg Pro Ala

1115 1120 1125

Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys Lys

1130 1135 1140

<210> 55

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 55

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 56

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 56

cagguuccau gggaugcucu 20

<210> 57

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 57

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 58

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 58

cccgcacctt ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 59

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 59

aagauaccug aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 60

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 60

aagauaccug aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 61

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 61

guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 62

<211> 3166

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

ctgctcagtt catccctaga ggcagctgct ccaggtaatg ccctctgggg aggggaaaga 60

ggaggggagg aggatgaaga ggggcaagag gagctccctg cccagcccag ccagcaagcc 120

tggagaagca cttgctagag ctaaggaagc ctcggagctg gacgggtgcc ccccacccct 180

catcataacc tgaagaacat ggaggcccgg gaggggtgtc acttgcccaa agctacacag 240

ggggtggggc tggaagtggc tccaagtgca ggttcccccc tcattcttca ggcttagggc 300

tggaggaagc cttagacagc ccagtcctac cccagacagg gaaactgagg cctggagagg 360

gccagaaatc acccaaagac acacagcatg ttggctggac tggacggaga tcagtccaga 420

ccgcaggtgc cttgatgttc agtctggtgg gttttctgct ccatcccacc cacctccctt 480

tgggcctcga tccctcgccc ctcaccagtc ccccttctga gagcccgtat tagcagggag 540

ccggccccta ctccttctgg cagacccagc taaggttcta ccttaggggc cacgccacct 600

ccccagggag gggtccagag gcatggggac ctggggtgcc cctcacagga cacttccttg 660

caggaacaga ggtgccatgc agccccgggt actccttgtt gttgccctcc tggcgctcct 720

ggcctctgcc cgtaagcact tggtgggact gggctggggg cagggtggag gcaacttggg 780

gatcccagtc ccaatgggtg gtcaagcagg agcccagggc tcgtccagag gccgatccac 840

cccactcagc cctgctcttt cctcaggagc ttcagaggcc gaggatgcct cccttctcag 900

cttcatgcag ggttacatga agcacgccac caagaccgcc aaggatgcac tgagcagcgt 960

gcaggagtcc caggtggccc agcaggccag gtacacccgc tggcctccct ccccatcccc 1020

cctgccagct gcctccattc ccacccgccc ctgccctggt gagatcccaa caatggaatg 1080

gaggtgctcc agcctcccct gggcctgtgc ctcttcagcc tcctctttcc tcacagggcc 1140

tttgtcaggc tgctgcggga gagatgacag agttgagact gcattcctcc caggtccctc 1200

ctttctcccc ggagcagtcc tagggcgtgc cgttttagcc ctcatttcca ttttcctttc 1260

ctttcccttt ctttctcttt ctatttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct 1320

ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt cctttctttc tttcctttct ttctttcctt 1380

tctttctttc tttcctttct ttctctttct ttctttcttt ccttttttct tctttccctc 1440

tcttcctttc tctctttctt tcttcttctt tttttttaa tggagtctcc ctctgtcacc 1500

taggctggag tgcagtggtg ccatctcggc tcactgcaac ctccgtctcc cgggttcaac 1560

ccattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca ggcacgcgcc accacaccca 1620

gctaattttt gtatttttag cagagatggg gtttcaccat gttggccagg ttggtcttga 1680

attcctgacc tcaggggatc ctcctgcctc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcat 1740

gagccactgc gcctggcccc attttccttt tctgaaggtc tggctagagc agtggtcctc 1800

agccttttg gcaccaggga ccagttttgt ggtggacaat ttttccatgg gccagcgggg 1860

atggttttgg gatgaagctg ttccacctca gatcatcagg cattagattc tcataaggag 1920

ccctccacct agatccctgg catgtgcagt tcacaatagg gttcacactc ctatgagaat 1980

gtaaggccac ttgatctgac aggaggcgga gctcaggcgg tattgctcac tcacccacca 2040

ctcacttcgt gctgtgcagc ccggctccta acagtccatg gaccagtacc tatctatgac 2100

ttgggggttg gggacccctg ggctaggggt ttgccttggg aggccccacc tgacccaatt 2160

caagcccgtg agtgcttctg ctttgttcta agacctgggg ccagtgtgag cagaagtgtg 2220

tccttcctct cccatcctgc ccctgcccat cagtactctc ctctccccta ctcccttctc 2280

cacctcaccc tgactggcat tagctggcat agcagaggtg ttcataaaca ttcttagtcc 2340

ccagaaccgg ctttggggta ggtgttattt tctcactttg cagatgagaa aattgaggct 2400

cagagcgatt aggtgacctg ccccagatca cacaactaat caatcctcca atgactttcc 2460

aaatgagagg ctgcctccct ctgtcctacc ctgctcagag ccaccaggtt gtgcaactcc 2520

aggcggtgct gtttgcacag aaaacaatga cagccttgac ctttcacatc tccccaccct 2580

gtcactttgt gcctcaggcc caggggcata aacatctgag gtgacctgga gatggcaggg 2640

tttgacttgt gctggggttc ctgcaaggat atctcttctc ccagggtggc agctgtgggg 2700

gattcctgcc tgaggtctca gggctgtcgt ccagtgaagt tgagagggtg gtgtggtcct 2760

gactggtgtc gtccagtggg gacatgggtg tgggtcccat ggttgcctac agaggagttc 2820

tcatgccctg ctctgttgct tcccctgact gatttagggg ctgggtgacc gatggcttca 2880

gttccctgaa agactactgg agcaccgtta aggacaagtt ctctgagttc tgggatttgg 2940

accctgaggt cagaccaact tcagccgtgg ctgcctgaga cctcaatacc ccaagtccac 3000

ctgcctatcc atcctgcgag ctccttgggt cctgcaatct ccagggctgc ccctgtaggt 3060

tgcttaaaag ggacagtatt ctcagtgctc tcctacccca cctcatgcct ggccccccctc 3120

caggcatgct ggcctcccaa taaagctgga caagaagctg ctatga 3166

<210> 63

<211> 99

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Met Gln Pro Arg Val Leu Leu Val Val Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ser Ala Arg Ala Ser Glu Ala Glu Asp Ala Ser Leu Leu Ser Phe Met
20 25 30

Gln Gly Tyr Met Lys His Ala Thr Lys Thr Ala Lys Asp Ala Leu Ser
35 40 45

Ser Val Gln Glu Ser Gln Val Ala Gln Gln Ala Arg Gly Trp Val Thr
50 55 60

Asp Gly Phe Ser Ser Leu Lys Asp Tyr Trp Ser Thr Val Lys Asp Lys
65 70 75 80

Phe Ser Glu Phe Trp Asp Leu Asp Pro Glu Val Arg Pro Thr Ser Ala
85 90 95

Val Ala Ala

<210> 64

<211> 4548

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Glu His Lys Glu Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Phe Leu Lys Ser
1 5 10 15
Ala Ala Pro Glu Gln Ser His Val Val Gln Asp Cys Tyr His Gly Asp
20 25 30
Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr
35 40 45
Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Gln His Asn Arg Thr Thr

50 55 60
Glu Asn Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro
65 70 75 80
Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg
85 90 95
Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala
100 105 110
Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser

115 120 125
Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His
130 135 140
Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly
145 150 155 160
Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg
165 170 175
Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg

180 185 190
Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly

195 200 205

Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly

210 215 220

Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala

225 230 235 240

Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys

245 250 255

Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val

260 265 270

Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His

275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr

290 295 300

Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp

305 310 315 320

Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala

325 330 335

Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu

340 345 350

Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln

355 360 365

Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr

370 375 380

Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His

385 390 395 400

Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met

405 410 415

Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr

420 425 430

Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser

435 440 445

Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro
450 455 460
Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly
465 470 475 480
Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr
485 490 495
Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr

500 505 510
Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu
515 520 525
Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys
530 535 540
Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln
545 550 555 560
Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro

565 570 575
Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg
580 585 590
Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly
595 600 605
Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser
610 615 620
Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala

625 630 635 640
Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro
645 650 655
Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu
660 665 670
Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val
675 680 685
Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu

690 695 700

Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr

705 710 715 720

Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp

725 730 735

Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro

740 745 750

Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala

755 760 765

Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys

770 775 780

Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro

785 790 795 800

Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro

805 810 815

Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln

820 825 830

Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln

835 840 845

Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr

850 855 860

Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala

865 870 875 880

Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu

885 890 895

Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala

900 905 910

Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln

915 920 925

Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn

930 935 940

Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr

945 950 955 960

Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro

965 970 975

Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro

980 985 990

Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg

995 1000 1005

Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr

1010 1015 1020

Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala

1025 1030 1035

Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu

1040 1045 1050

Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr

1055 1060 1065

Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro

1070 1075 1080

His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu

1085 1090 1095

Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr

1100 1105 1110

Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu

1115 1120 1125

Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr

1130 1135 1140

Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro

1145 1150 1155

Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly

1160 1165 1170

Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr

1175 1180 1185

Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr

1190 1195 1200

Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg

1205 1210 1215

Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro

1220 1225 1230

Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala

1235 1240 1245

Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser

1250 1255 1260

Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly

1265 1270 1275

Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr

1280 1285 1290

Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser

1295 1300 1305

Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn

1310 1315 1320

Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala

1325 1330 1335

Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr

1340 1345 1350

Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala

1355 1360 1365

Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu

1370 1375 1380

Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His

1385 1390 1395

Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr

1400 1405 1410

Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His

1415 1420 1425

Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn

1430 1435 1440

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr

1445 1450 1455

Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys

1460 1465 1470

Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro

1475 1480 1485

Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln

1490 1495 1500

Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr

1505 1510 1515

Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala

1520 1525 1530

Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr

1535 1540 1545

Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp

1550 1555 1560

Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg

1565 1570 1575

Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr

1580 1585 1590

Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala

1595 1600 1605

Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu

1610 1615 1620

Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr

1625 1630 1635

Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro

1640 1645 1650

His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu

1655 1660 1665

Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr

1670 1675 1680

Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu

1685 1690 1695

Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr

1700 1705 1710

Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro

1715 1720 1725

Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly

1730 1735 1740

Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr

1745 1750 1755

Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr

1760 1765 1770

Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg

1775 1780 1785

Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro

1790 1795 1800

Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala

1805 1810 1815

Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser

1820 1825 1830

Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly

1835 1840 1845

Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr

1850 1855 1860

Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser

1865 1870 1875

Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn

1880 1885 1890

Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala

1895 1900 1905

Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr

1910 1915 1920

Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala

1925 1930 1935

Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu

1940 1945 1950

Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His

1955 1960 1965

Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr

1970 1975 1980

Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His

1985 1990 1995

Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn

2000 2005 2010

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr

2015 2020 2025

Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys

2030 2035 2040

Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro

2045 2050 2055

Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln

2060 2065 2070

Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr

2075 2080 2085

Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala

2090 2095 2100

Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr

2105 2110 2115

Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp

2120 2125 2130

Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg

2135 2140 2145

Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr

2150 2155 2160

Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala

2165 2170 2175

Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu

2180 2185 2190

Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr

2195 2200 2205

Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro

2210 2215 2220

His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu

2225 2230 2235

Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr

2240 2245 2250

Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu

2255 2260 2265

Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr

2270 2275 2280

Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro

2285 2290 2295

Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly

2300 2305 2310

Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr

2315 2320 2325

Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr

2330 2335 2340

Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg

2345 2350 2355

Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro

2360 2365 2370

Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala

2375 2380 2385

Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser

2390 2395 2400

Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly

2405 2410 2415

Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr

2420 2425 2430

Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser

2435 2440 2445

Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn

2450 2455 2460

Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala

2465 2470 2475

Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr

2480 2485 2490

Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala

2495 2500 2505

Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu

2510 2515 2520

Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His

2525 2530 2535

Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr

2540 2545 2550

Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His

2555 2560 2565

Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn

2570 2575 2580

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr

2585 2590 2595

Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys

2600 2605 2610

Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro

2615 2620 2625

Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln

2630 2635 2640

Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr

2645 2650 2655

Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala

2660 2665 2670

Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr

2675 2680 2685

Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp

2690 2695 2700

Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg

2705 2710 2715

Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr

2720 2725 2730

Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala

2735 2740 2745

Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu

2750 2755 2760

Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr

2765 2770 2775

Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro

2780 2785 2790

His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu

2795 2800 2805

Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr

2810 2815 2820

Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu

2825 2830 2835

Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr

2840 2845 2850

Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro

2855 2860 2865

Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly

2870 2875 2880

Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr

2885 2890 2895

Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr

2900 2905 2910

Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg

2915 2920 2925

Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro

2930 2935 2940

Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala

2945 2950 2955

Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser

2960 2965 2970

Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly

2975 2980 2985

Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr

2990 2995 3000

Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser

3005 3010 3015

Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn

3020 3025 3030

Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala

3035 3040 3045

Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr

3050 3055 3060

Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala

3065 3070 3075

Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu

3080 3085 3090

Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His

3095 3100 3105

Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr

3110 3115 3120

Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His

3125 3130 3135

Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn

3140 3145 3150

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr

3155 3160 3165

Arg Asp Pro Gly Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys

3170 3175 3180

Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro

3185 3190 3195

Val Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln

3200 3205 3210

Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr

3215 3220 3225

Arg Gly Thr Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala

3230 3235 3240

Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr

3245 3250 3255

Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp

3260 3265 3270

Ala Val Ala Ala Pro Tyr Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Gly Val Arg

3275 3280 3285

Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr

3290 3295 3300

Ala Val Ala Pro Pro Thr Val Thr Pro Val Pro Ser Leu Glu Ala

3305 3310 3315

Pro Ser Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu

3320 3325 3330

Cys Tyr His Gly Asn Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Tyr Ser Thr

3335 3340 3345

Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro

3350 3355 3360

His Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu

3365 3370 3375

Ile Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Pro Val Ala Ala Pro Tyr

3380 3385 3390

Cys Tyr Thr Arg Asp Pro Ser Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu

3395 3400 3405

Thr Gln Cys Ser Asp Ala Glu Gly Thr Ala Val Ala Pro Pro Thr

3410 3415 3420

Ile Thr Pro Ile Pro Ser Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro

3425 3430 3435

Thr Glu Gln Arg Pro Gly Val Gln Glu Cys Tyr His Gly Asn Gly

3440 3445 3450

Gln Ser Tyr Gln Gly Thr Tyr Phe Ile Thr Val Thr Gly Arg Thr

3455 3460 3465

Cys Gln Ala Trp Ser Ser Met Thr Pro His Ser His Ser Arg Thr

3470 3475 3480

Pro Ala Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Ile Lys Asn Tyr Cys Arg

3485 3490 3495

Asn Pro Asp Pro Val Ala Ala Pro Trp Cys Tyr Thr Thr Asp Pro

3500 3505 3510

Ser Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Arg Cys Ser Asp Ala

3515 3520 3525

Glu Trp Thr Ala Phe Val Pro Pro Asn Val Ile Leu Ala Pro Ser

3530 3535 3540

Leu Glu Ala Phe Phe Glu Gln Ala Leu Thr Glu Glu Thr Pro Gly

3545 3550 3555

Val Gln Asp Cys Tyr Tyr His Tyr Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr

3560 3565 3570

Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ala Trp Ser Ser

3575 3580 3585

Met Thr Pro His Gln His Ser Arg Thr Pro Glu Asn Tyr Pro Asn

3590 3595 3600

Ala Gly Leu Thr Arg Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Glu Ile

3605 3610 3615

Arg Pro Trp Cys Tyr Thr Met Asp Pro Ser Val Arg Trp Glu Tyr

3620 3625 3630

Cys Asn Leu Thr Gln Cys Leu Val Thr Glu Ser Ser Val Leu Ala

3635 3640 3645

Thr Leu Thr Val Val Pro Asp Pro Ser Thr Glu Ala Ser Ser Glu

3650 3655 3660

Glu Ala Pro Thr Glu Gln Ser Pro Gly Val Gln Asp Cys Tyr His

3665 3670 3675

Gly Asp Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Ser Phe Ser Thr Thr Val Thr

3680 3685 3690

Gly Arg Thr Cys Gln Ser Trp Ser Ser Met Thr Pro His Trp His

3695 3700 3705

Gln Arg Thr Thr Glu Tyr Tyr Pro Asn Gly Gly Leu Thr Arg Asn

3710 3715 3720

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Glu Ile Ser Pro Trp Cys Tyr Thr

3725 3730 3735

Met Asp Pro Asn Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln Cys
3740 3745 3750
Pro Val Thr Glu Ser Ser Val Leu Ala Thr Ser Thr Ala Val Ser
3755 3760 3765
Glu Gln Ala Pro Thr Glu Gln Ser Pro Thr Val Gln Asp Cys Tyr

3770 3775 3780
His Gly Asp Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Ser Phe Ser Thr Thr Val
3785 3790 3795
Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ser Trp Ser Ser Met Thr Pro His Trp
3800 3805 3810
His Gln Arg Thr Thr Glu Tyr Tyr Pro Asn Gly Gly Leu Thr Arg
3815 3820 3825
Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Glu Ile Arg Pro Trp Cys Tyr

3830 3835 3840
Thr Met Asp Pro Ser Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Gln
3845 3850 3855
Cys Pro Val Met Glu Ser Thr Leu Leu Thr Thr Pro Thr Val Val
3860 3865 3870
Pro Val Pro Ser Thr Glu Leu Pro Ser Glu Glu Ala Pro Thr Glu
3875 3880 3885
Asn Ser Thr Gly Val Gln Asp Cys Tyr Arg Gly Asp Gly Gln Ser

3890 3895 3900
Tyr Arg Gly Thr Leu Ser Thr Thr Ile Thr Gly Arg Thr Cys Gln
3905 3910 3915
Ser Trp Ser Ser Met Thr Pro His Trp His Arg Arg Ile Pro Leu
3920 3925 3930
Tyr Tyr Pro Asn Ala Gly Leu Thr Arg Asn Tyr Cys Arg Asn Pro
3935 3940 3945
Asp Ala Glu Ile Arg Pro Trp Cys Tyr Thr Met Asp Pro Ser Val

3950 3955 3960
Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Arg Cys Pro Val Thr Glu Ser

3965 3970 3975

Ser Val Leu Thr Thr Pro Thr Val Ala Pro Val Pro Ser Thr Glu

3980 3985 3990

Ala Pro Ser Glu Gln Ala Pro Pro Glu Lys Ser Pro Val Val Gln

3995 4000 4005

Asp Cys Tyr His Gly Asp Gly Arg Ser Tyr Arg Gly Ile Ser Ser

4010 4015 4020

Thr Thr Val Thr Gly Arg Thr Cys Gln Ser Trp Ser Ser Met Ile

4025 4030 4035

Pro His Trp His Gln Arg Thr Pro Glu Asn Tyr Pro Asn Ala Gly

4040 4045 4050

Leu Thr Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ser Gly Lys Gln Pro

4055 4060 4065

Trp Cys Tyr Thr Thr Asp Pro Cys Val Arg Trp Glu Tyr Cys Asn

4070 4075 4080

Leu Thr Gln Cys Ser Glu Thr Glu Ser Gly Val Leu Glu Thr Pro

4085 4090 4095

Thr Val Val Pro Val Pro Ser Met Glu Ala His Ser Glu Ala Ala

4100 4105 4110

Pro Thr Glu Gln Thr Pro Val Val Arg Gln Cys Tyr His Gly Asn

4115 4120 4125

Gly Gln Ser Tyr Arg Gly Thr Phe Ser Thr Thr Val Thr Gly Arg

4130 4135 4140

Thr Cys Gln Ser Trp Ser Ser Met Thr Pro His Arg His Gln Arg

4145 4150 4155

Thr Pro Glu Asn Tyr Pro Asn Asp Gly Leu Thr Met Asn Tyr Cys

4160 4165 4170

Arg Asn Pro Asp Ala Asp Thr Gly Pro Trp Cys Phe Thr Met Asp

4175 4180 4185

Pro Ser Ile Arg Trp Glu Tyr Cys Asn Leu Thr Arg Cys Ser Asp

4190 4195 4200

Thr Glu Gly Thr Val Val Ala Pro Pro Thr Val Ile Gln Val Pro

4205 4210 4215

Ser Leu Gly Pro Pro Ser Glu Gln Asp Cys Met Phe Gly Asn Gly

4220 4225 4230

Lys Gly Tyr Arg Gly Lys Lys Ala Thr Thr Val Thr Gly Thr Pro

4235 4240 4245

Cys Gln Glu Trp Ala Ala Gln Glu Pro His Arg His Ser Thr Phe

4250 4255 4260

Ile Pro Gly Thr Asn Lys Trp Ala Gly Leu Glu Lys Asn Tyr Cys

4265 4270 4275

Arg Asn Pro Asp Gly Asp Ile Asn Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Met

4280 4285 4290

Asn Pro Arg Lys Leu Phe Asp Tyr Cys Asp Ile Pro Leu Cys Ala

4295 4300 4305

Ser Ser Ser Phe Asp Cys Gly Lys Pro Gln Val Glu Pro Lys Lys

4310 4315 4320

Cys Pro Gly Ser Ile Val Gly Gly Cys Val Ala His Pro His Ser

4325 4330 4335

Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Thr Arg Phe Gly Lys His Phe

4340 4345 4350

Cys Gly Gly Thr Leu Ile Ser Pro Glu Trp Val Leu Thr Ala Ala

4355 4360 4365

His Cys Leu Lys Lys Ser Ser Arg Pro Ser Ser Tyr Lys Val Ile

4370 4375 4380

Leu Gly Ala His Gln Glu Val Asn Leu Glu Ser His Val Gln Glu

4385 4390 4395

Ile Glu Val Ser Arg Leu Phe Leu Glu Pro Thr Gln Ala Asp Ile

4400 4405 4410

Ala Leu Leu Lys Leu Ser Arg Pro Ala Val Ile Thr Asp Lys Val

4415 4420 4425

Met Pro Ala Cys Leu Pro Ser Pro Asp Tyr Met Val Thr Ala Arg

4430 4435 4440

Thr Glu Cys Tyr Ile Thr Gly Trp Gly Glu Thr Gln Gly Thr Phe

4445 4450 4455

Gly Thr Gly Leu Leu Lys Glu Ala Gln Leu Leu Val Ile Glu Asn

4460 4465 4470

Glu Val Cys Asn His Tyr Lys Tyr Ile Cys Ala Glu His Leu Ala

4475 4480 4485

Arg Gly Thr Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val

4490 4495 4500

Cys Phe Glu Lys Asp Lys Tyr Ile Leu Gln Gly Val Thr Ser Trp

4505 4510 4515

Gly Leu Gly Cys Ala Arg Pro Asn Lys Pro Gly Val Tyr Ala Arg

4520 4525 4530

Val Ser Arg Phe Val Thr Trp Ile Glu Gly Met Met Arg Asn Asn

4535 4540 4545

<210> 65

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 65

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaacaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 66

ggtgctagcc ttgcgttccg 20

<210> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 67

gcttacctgt ctgtggaagc 20

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 68

tgcttacctg tctgtggaag 20

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 69

cccatacctt ggagcaacgg 20

<210> 70

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 70

ccagccaagc gcacctaatt tcc 23

<210> 71

<211> 98

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 71

ggaaauuagg ugcgcuuggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuu 98

<210> 72

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 72

ggcgcauaaa gaugagacgc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu gucaccgagu cggugcuucg 100

<210> 73

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 73

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 74

<211> 118

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 74

ggcgcauaaa gaugagacgc guuuuagagc uaugcuguuu ugaaaaaaac agcauagcaa 60

guuaaaauaa ggcuaguccg uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuu 118

<210> 75

<211> 29

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 75

gctgcgccaa ggcgcgggtg tagggatgg 29

<210> 76

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 76

ggttattcag ncntcttttt ctgatac 27

<210> 77

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 77

acacccgcac cttggcgcag cggtggaagg tgg 33

<210> 78

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 78

acacccgcac cttggcgcag gggggagggg ggg 33

<210> 79

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 79

acacccgcgc cttggcgcag cggtggaagg tgg 33

<210> 80

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 80

cccgcacctt ggcgcagcgg tgg 23

<210> 81

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 81

caggttccat gggatgctct 20

<210> 82

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 82

ggtggctcac cagctccagc 20

<210> 83

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 83

ttggaaagac ggaggcagcc 20

<210> 84

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 84

gaaagacgga ggcagcctgg 20

<210> 85

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 85

tcccaggcct ggagtttatt 20

<210> 86

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 86

agcacctacc tcgggagctg 20

<210> 87

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 87

ctttccaggt catcacagtt 20

<210> 88

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 88

cctttccagg tcatcacagt 20

<210> 89

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 89

tttccaggtc atcacagttg 20

<210> 90

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 90

cttacctgcc ccatgggtgc 20

<210> 91

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 91

taaggcccaa gggggcaagc 20

<210> 92

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 92

cctcttcacc tgctcctgag 20

<210> 93

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 93

gcctcttcac ctgctcctga 20

<210> 94

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 94

ttcacctgct cctgaggggc 20

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 95

tcacctgctc ctgaggggcc 20

<210> 96

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 96

cccaggctgc agctcccact 20

<210> 97

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 97

ccccaggctg cagctcccac 20

<210> 98

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 98

gcaggtgacc gtggcctgcg 20

<210> 99

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 99

ctcctttagg aggctggtgg 20

<210> 100

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 100

ttttcaggag aattttggtt 20

<210> 101

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 101

cttttcagga gaattttggt 20

<210> 102

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 102

taatttggcc cttcgtctta 20

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 103

agactttgtc cataagacga 20

<210> 104

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 104

gactttgtcc ataagacgaa 20

<210> 105

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 105

agccaatggc ctccttcagt 20

<210> 106

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 106

tcccaactga aggaggccat 20

<210> 107

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 107

ggcctccttc agttgggaca 20

<210> 108

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 108

gaccatgtcc caactgaagg 20

<210> 109

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 109

gccaatggcc tccttcagtt 20

<210> 110

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 110

attgtcttga tcaattctgg 20

<210> 111

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 111

attctggagg aaataactag 20

<210> 112

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 112

tctgggtgtt ctggagtttc 20

<210> 113

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 113

aacatagcaa atcttgattt 20

<210> 114

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 114

gtagaatttt ttcttctagg 20

<210> 115

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 115

actacaagtc aaaaatgaag 20

<210> 116

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 116

tatattggtc ttccacggtc 20

<210> 117

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 117

caaagacctt ctccagaccg 20

<210> 118

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 118

ggtcttccac ggtctggaga 20

<210> 119

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 119

ttgtttatat tggtcttcca 20

<210> 120

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 120

cttttatttg actatgctgt 20

<210> 121

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 121

aaagtctgga tatagagagt 20

<210> 122

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 122

gttggtttaa ttgtttatat 20

<210> 123

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 123

tgatggtaag acactttggt 20

<210> 124

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 124

ggagtagttc ttggtgctct 20

<210> 125

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 125

aacatgatgg taagacactt 20

<210> 126

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 126

tgaagaaagg gagtagttct 20

<210> 127

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 127

agttcttggt gctcttggct 20

<210> 128

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 128

atgatggtaa gacactttgg 20

<210> 129

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 129

gaagatagag aaatttctgt 20

<210> 130

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 130

ggaagataga gaaatttctg 20

<210> 131

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 131

tatttcattc aactgaagaa 20

<210> 132

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 132

atttcattca actgaagaaa 20

<210> 133

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 133

gtctactgtg atgttatatc 20

<210> 134

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 134

taaatggtgg tacattcagc 20

<210> 135

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 135

tatcaggtaa aacctgtcta 20

<210> 136

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 136

tgtaccacca tttataacag 20

<210> 137

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 137

ttcacctctg ttataaatgg 20

<210> 138

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 138

aacagaggtg aacatacaag 20

<210> 139

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 139

ttgagagttg ctgggtctga 20

<210> 140

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 140

tgaaaaactt gagagttgct 20

<210> 141

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 141

ttaattcaac atcgaataga 20

<210> 142

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 142

tttgggaggc ttgatggtaa 20

<210> 143

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 143

cattatattc aggtagtcca 20

<210> 144

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 144

ttgggaggct tgatggtaag 20

<210> 145

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 145

ttttgggagg cttgatggta 20

<210> 146

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 146

acaaaacttc aatgaaacgt 20

<210> 147

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 147

tatggttttg ggaggcttga 20

<210> 148

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 148

actacaaata tggttttggg 20

<210> 149

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 149

gagaactaca aatatggttt 20

<210> 150

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 150

aggacacttc aactgtccag 20

<210> 151

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 151

gccgtcctcc tcggaacgca 20

<210> 152

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 152

gctagccttg cgttccgagg 20

<210> 153

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 153

gcgttccgag gaggacggcc 20

<210> 154

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 154

gccttgcgtt ccgaggagga 20

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 155

ggacgaggac ggcgactacg 20

<210> 156

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 156

ggacggcgac tacgaggagc 20

<210> 157

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 157

cgtcctcgtc ctcctgcgca 20

<210> 158

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 158

gtcctcgtcc tcctgcgcac 20

<210> 159

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 159

ccgtcagctc caggcggtcc 20

<210> 160

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 160

cgcccgtgcg caggaggacg 20

<210> 161

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 161

tcagctccag gcggtcctgg 20

<210> 162

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 162

cttggcgcag cggtggaagg 20

<210> 163

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 163

cgtgcgcagg aggacgagga 20

<210> 164

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 164

ccaggaccgc ctggagctga 20

<210> 165

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 165

tcttggtgag gtatccccgg 20

<210> 166

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 166

cagtgcgctc tgactgcgag 20

<210> 167

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 167

cttggtgagg tatccccggc 20

<210> 168

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 168

ggatcttggt gaggtatccc 20

<210> 169

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 169

gaagatgagt ggcgacctgc 20

<210> 170

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 170

agcaccacca cgtaggtgcc 20

<210> 171

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 171

ggtcgccact catcttcacc 20

<210> 172

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 172

ctccttcagc accaccacgt 20

<210> 173

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 173

gagtggcgac ctgctggagc 20

<210> 174

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 174

gcgcactgcc cgccgcctgc 20

<210> 175

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 175

ggcttcctgg tgaagatgag 20

<210> 176

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 176

cacctacgtg gtggtgctga 20

<210> 177

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 177

ctacgtggtg gtgctgaagg 20

<210> 178

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 178

atggaagaca tgcaggatct 20

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 179

agacatgcag gatcttggtg 20

<210> 180

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 180

ctcatcttca ccaggaagcc 20

<210> 181

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 181

ctcctcgatg tagtcgacat 20

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 182

tattcatccg cccggtaccg 20

<210> 183

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 183

tcctcgatgt agtcgacatg 20

<210> 184

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 184

cctcctcgat gtagtcgaca 20

<210> 185

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 185

gccccatgtc gactacatcg 20

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 186

ccatgtcgac tacatcgagg 20

<210> 187

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 187

ggggctggta ttcatccgcc 20

<210> 188

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 188

gtcgacatgg ggcaacttca 20

<210> 189

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 189

accaccggga aatcgagggc 20

<210> 190

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 190

gagtgaccac cgggaaatcg 20

<210> 191

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 191

agtgaccacc gggaaatcga 20

<210> 192

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 192

ccaccgggaa atcgagggca 20

<210> 193

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 193

gaagcgggtc ccgtcctcct 20

<210> 194

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 194

ctaggagata cacctccacc 20

<210> 195

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 195

cagcatacag agtgaccacc 20

<210> 196

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 196

aagcgggtcc cgtcctcctc 20

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 197

tgaccctgcc ctcgatttcc 20

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 198

cactctgtat gctggtgtct 20

<210> 199

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 199

ccctgccctc gatttcccgg 20

<210> 200

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 200

ccggtggtca ctctgtatgc 20

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 201

ggaaatcgag ggcagggtca 20

<210> 202

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 202

ccagcataca gagtgaccac 20

<210> 203

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 203

cttggcagtt gagcacgcgc 20

<210> 204

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 204

ctgcgcgtgc tcaactgcca 20

<210> 205

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 205

tgcgcgtgct caactgccaa 20

<210> 206

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 206

cgggatgccg gcgtggccaa 20

<210> 207

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 207

cgtgctcaac tgccaaggga 20

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 208

ccttggccac gccggcatcc 20

<210> 209

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 209

cagcggccgg gatgccggcg 20

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 210

ccgggatgcc ggcgtggcca 20

<210> 211

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 211

gtggtcagcg gccgggatgc 20

<210> 212

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 212

cgctgaccac ccctgccagg 20

<210> 213

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 213

ggcaggggtg gtcagcggcc 20

<210> 214

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 214

gtgctcaact gccaagggaa 20

<210> 215

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 215

tcatggcacc cacctggcag 20

<210> 216

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 216

tggcaggggt ggtcagcggc 20

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 217

gctgaccacc cctgccaggt 20

<210> 218

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 218

ggccgctgac cacccctgcc 20

<210> 219

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 219

ggcatcgtcc cggaagttgc 20

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 220

ggcttttccg aataaactcc 20

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 221

gtcccggaag ttgccggcag 20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 222

cggctgtacc cacccgccag 20

<210> 223

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 223

gtcgtgctgg tcaccgctgc 20

<210> 224

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 224

agtagaggca ggcatcgtcc 20

<210> 225

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 225

tccgaataaa ctccaggcct 20

<210> 226

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 226

gtttattcgg aaaagccagc 20

<210> 227

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 227

gcggctgtac ccacccgcca 20

<210> 228

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 228

caccgctgcc ggcaacttcc 20

<210> 229

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 229

agccctcgcc aggcgctggc 20

<210> 230

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 230

caacgccgcc tgccagcgcc 20

<210> 231

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 231

gcacgacccc agccctcgcc 20

<210> 232

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 232

ccgcctgcca gcgcctggcg 20

<210> 233

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 233

tgccagcgcc tggcgagggc 20

<210> 234

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 234

tgctgctgcc cctggcgggt 20

<210> 235

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 235

tcaccgctgc cggcaacttc 20

<210> 236

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 236

ggcgagggct ggggtcgtgc 20

<210> 237

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 237

ttccgaataa actccaggcc 20

<210> 238

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 238

gtgctgctgc ccctggcggg 20

<210> 239

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 239

gccagcgcct ggcgagggct 20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 240

cctcgccagg cgctggcagg 20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 241

gagatacctg agtaactttc 20

<210> 242

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 242

acgtgggaga actacaaata 20

<210> 243

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 243

cgatgttgaa ttaatgtcca 20

<210> 244

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 244

cacaaaactt caatgaaacg 20

<210> 245

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 245

tacgaattga gttggaagac 20

<210> 246

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 246

ctatggagta tatcttctct 20

<210> 247

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 247

ccgcaccttg gcgcagcgg 19

<210> 248

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 248

agatacctga ataaccctc 19

<210> 249

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 249

gatacctgaa taaccctc 18

<210> 250

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 250

atacctgaat aaccctc 17

<210> 251

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 251

ggctgatgag gccgcacatg 20

<210> 252

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 252

cgcctgccag cgcctggcga 20

<210> 253

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 253

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 254

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 254

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 255

<211> 101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 255

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu u 101

<210> 256

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 256

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 257

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 257

aagauaccug aauaacucuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 258

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 258

gguggcucac cagcuccagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 259

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 259

gcuuaccugu cuguggaagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 260

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 260

ugcuuaccug ucuguggaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 261

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 261

uuggaaagac ggaggcagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 262

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 262

gaaagacgga ggcagccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 263

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 263

ucccaggccu ggaguuuauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 264

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 264

agcaccuacc ucgggagctg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 265

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<

400> 265

cuuuccaggu caucacaguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 266

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 266

ccuuuccagg ucaucacagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 267

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 267

uuuccagguc aucacaguug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 268

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 268

cuuaccugcc ccaugggugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 269

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 269

uaaggcccaa gggggcaagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 270

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 270

ccucuucacc ugcuccugag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 271

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 271

gccucuucac cugcuccuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 272

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 272

uucaccugcu ccugaggggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 273

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 273

ucaccugcuc cugaggggcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 274

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 274

cccaggcugc agcucccacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 275

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 275

ccccaggcug cagcucccac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 276

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 276

gcaggugacc guggccugcg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 277

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 277

cuccuuuagg aggcuggugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 278

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 278

uuuucaggag aauuuugguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 279

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 279

cuuuucagga gaauuuuggu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 280

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 280

uaauuuggcc cuucgucuua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 281

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 281

agacuuuguc cauaagacga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 282

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 282

gacuuugucc auaagacgaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 283

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 283

agccaauggc cuccuucagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 284

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 284

ucccaacuga aggaggccau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 285

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 285

ggccuccuuc aguuggggaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 286

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 286

gaccaugucc caacugaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 287

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 287

gccaauggcc uccuucaguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 288

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 288

auugucuuga ucaauucugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 289

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 289

auucuggagg aaauaacuag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 290

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 290

ucuggguguu cuggaguuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 291

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 291

aacauagcaa aucuugauuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 292

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 292

guagaauuuu uucuucuagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 293

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 293

acuacaaguc aaaaaugaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 294

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 294

uauauugguc uuccacgguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 295

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 295

caaagaccuu cuccagaccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 296

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 296

ggucuuccac ggucuggaga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 297

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 297

uuguuuauau uggucuucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 298

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 298

cuuuuauuug acuaugcugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 299

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 299

aaagucugga uauagagagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 300

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 300

guugguuuaa uuguuuauau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 301

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 301

ugaugguaag acacuuuggu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 302

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 302

ggaguaguuc uuggugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 303

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 303

aacaugaugg uaagacacuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 304

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 304

ugaagaaagg gaguaguucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 305

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 305

aguucuuggu gcucuuggcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 306

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 306

augaugguaa gacacuuugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 307

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 307

gaagauagag aaauuucugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 308

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 308

ggaagauaga gaaauuucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 309

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 309

uauuucauuc aacugaagaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 310

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 310

auuucauuca acugaagaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 311

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 311

gucuacugug auguuauauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 312

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 312

uaaauggugg uacauucagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 313

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 313

uaucagguaa aaccugucua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 314

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 314

uguaccacca uuuauaacag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 315

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 315

uucaccucug uuauaaaugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 316

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 316

aacagaggug aacauacaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 317

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 317

uugagaguug cugggucuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 318

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 318

ugaaaaacuu gagaguugcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 319

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 319

uuaauucaac aucgaauaga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 320

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 320

uuugggaggc uugaugguaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 321

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 321

cauuauauuc agguagucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 322

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 322

uugggaggcu ugaugguaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 323

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 323

uuuugggagg cuugauggua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 324

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 324

acaaaacuuc aaugaaacgu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 325

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 325

uaugguuuug ggaggcuuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 326

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 326

acuacaaaua ugguuuuggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 327

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 327

gagaacuaca aauaugguuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 328

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 328

aggacacuuc aacuguccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 329

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 329

gccguccucc ucggaacgca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 330

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 330

gcuagccuug cguuccgagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 331

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 331

gcguuccgag gaggacggcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 332

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 332

gccuugcguu ccgaggagga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 333

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 333

ggacgaggac ggcgacuacg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 334

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 334

ggacggcgac uacgaggagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 335

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 335

cguccucguc cuccugcgca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 336

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 336

guccucgucc uccugcgcac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 337

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 337

ccgucagcuc caggcggucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 338

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 338

cgcccgugcg caggaggacg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 339

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 339

ucagcuccag gcgguccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 340

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 340

cuuggcgcag cgguggaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 341

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 341

cgugcgcagg aggacgagga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 342

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 342

ccaggaccgc cuggagcuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 343

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 343

ucuuggugag guaucccggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 344

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 344

cagugcgcuc ugacugcgag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 345

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 345

cuuggugagg uaucccggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 346

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 346

ggaucuuggu gagguauccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 347

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 347

gaagaugagu ggcgaccugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 348

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 348

agcaccacca cguaggugcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 349

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 349

ggucgccacu caucuucacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 350

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 350

cuccuucagc accaccacgu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 351

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 351

gaguggcgac cugcuggagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 352

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 352

gcgcacugcc cgccgccugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 353

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 353

ggcuuccugg ugaagaugag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 354

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 354

caccuacgug guggugcuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 355

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 355

cuacguggug gugcugaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 356

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 356

auggaagaca ugcaggaucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 357

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 357

agacaugcag gaucuuggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 358

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 358

cucaucuuca ccaggaagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 359

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 359

cuccucgaug uagucgacau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 360

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 360

uauucauccg cccgguaccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 361

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 361

uccucgaugu agucgacaug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 362

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 362

ccuccucgau guagucgaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 363

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 363

gccccauguc gacuacaucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 364

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 364

ccaugucgac uacaucgagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 365

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 365

ggggcuggua uucauccgcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 366

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 366

gucgacaugg ggcaacuuca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 367

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 367

accaccggga aaucgagggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 368

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 368

gagugaccac cgggaaaucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 369

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 369

agugaccacc gggaaaucga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 370

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 370

ccaccgggaa aucgagggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 371

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 371

gaagcggguc ccguccuccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 372

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 372

cuaggagaua caccuccacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 373

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 373

cagcauacag agugaccacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 374

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 374

aagcgggucc cguccuccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 375

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 375

ugacccugcc cucgauuucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 376

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 376

cacucuguau gcuggugucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 377

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 377

cccugcccuc gauuucccgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 378

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 378

ccggugguca cucuguaugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 379

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 379

ggaaaucgag ggcaggguca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 380

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 380

ccagcauaca gagugaccac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 381

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 381

cuuggcaguu gagcacgcgc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 382

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 382

cugcgcgugc ucaacugcca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 383

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 383

ugcgcgugcu caacugccaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 384

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 384

cgggaugccg gcguggccaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 385

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 385

cgugcucaac ugccaaggga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 386

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 386

ccuuggccac gccggcaucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 387

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 387

cagcggccgg gaugccggcg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 388

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 388

ccgggaugcc ggcguggcca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 389

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 389

guggucagcg gccgggaugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 390

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 390

cgcugaccac cccugccagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 391

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 391

ggcaggggug gucagcggcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 392

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 392

gugcucaacu gccaagggaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 393

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 393

ucauggcacc caccuggcag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 394

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 394

uggcaggggu ggucagcggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 395

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 395

gcugaccacc ccugccaggu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 396

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 396

ggccgcugac cacccugcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 397

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 397

ggcaucgucc cggaaguugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 398

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 398

ggcuuuuccg aauaaacucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 399

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 399

gucccggaag uugccggcag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 400

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 400

cggcuguacc cacccgccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 401

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 401

gucgugcugg ucaccgcugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 402

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 402

aguagaggca ggcaucgucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 403

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 403

uccgaauaaa cuccaggccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 404

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 404

guuuauucgg aaaagccagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 405

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 405

gcggcuguac ccacccgcca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 406

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 406

caccgcugcc ggcaacuucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 407

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 407

agcccucgcc aggcgcuggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 408

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 408

caacgccgcc ugccagcgcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 409

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 409

gcacgacccc agcccucgcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 410

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 410

ccgccugcca gcgccuggcg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 411

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 411

ugccagcgcc uggcgagggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 412

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 412

ugcugcugcc ccuggcgggu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 413

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 413

ucaccgcugc cggcaacuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 414

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 414

ggcgagggcu ggggucgugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 415

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 415

uuccgaauaa acuccaggcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 416

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 416

gugcugcugc cccuggcggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 417

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 417

gccagcgccu ggcgagggcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 418

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 418

ccucgccagg cgcuggcagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 419

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 419

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 420

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 420

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 421

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 421

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 422

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 422

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 423

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 423

acgugggaga acuacaaaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 424

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 424

cgauguugaa uuaaugucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 425

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 425

cacaaaacuu caaugaaacg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 426

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 426

uacgaauuga guuggaagac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 427

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 427

cuauggagua uaucuucucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 428

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 428

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaacaac gggaaaccgu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 429

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<

400> 429

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 430

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 430

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 431

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 431

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 432

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 432

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 433

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 433

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 434

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 434

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 435

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 435

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 436

<211> 102

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 436

cccgcaccuu ggcgcagcgg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuuu uu 102

<210> 437

<211> 99

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 437

ccgcaccuug gcgcagcggg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 438

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 438

aagauaccug aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 439

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> Inosine

<400> 439

aanauaccug aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 440

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> Inosine

<220><221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> Inosine

<400> 440

aanauaccun aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 441

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> Inosine

<400> 441

aagauaccun aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 442

<211> 99

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 442

agauaccuga auaacccucg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 443

<211> 98

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 443

gauaccugaa uaacccucgu uuuagagcua gaaauagcaa guuaaaauaa ggcuaguccg 60

uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuu 98

<210> 444

<211> 97

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 444

auaccugaau aacccucguu uuagagcuag aaauagcaag uuaaaauaag gcuaguccgu 60

uaucaacuug aaaaaguggc accgagucgg ugcuuuu 97

<210> 445

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 445

aagauaccug aauaacucuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 446

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 446

ggcugaugag gccgcacaug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 447

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 447

ucagcuccag gcgguccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 448

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 448

ucagcuccag gcgguccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 449

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 449

ucagcuccag gcgguccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 450

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 450

ucagcuccag gcgguccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 451

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 451

ucagcuccag gcgguccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 452

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 452

cgccugccag cgccuggcga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 453

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 453

ctagcacctg ccccagcggt gg 22

<210> 454

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 454

tccctaccct ggcacagcag ggg 23

<210> 455

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 455

cccacactca gacgcagcga ggg 23

<210> 456

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 456

cccgcactgg agcagcaggg a 21

<210> 457

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 457

cttgcacctt ggtagcagct gggg 24

<210> 458

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 458

ctggcaccat ggcccagcag tgg 23

<210> 459

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 459

actgcatctt agtgcagagg tgg 23

<210> 460

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 460

tccacacctt ggcgcactgg aag 23

<210> 461

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 461

cattcacctt gtcacagctg ggg 23

<210> 462

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 462

accgcaccat tgcacagcct agg 23

<210> 463

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 463

gccgcaccat gggcacagcg ggga 24

<210> 464

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 464

cccatacctg gcacagcggt gg 22

<210> 465

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 465

caagcacctg gctcagaggt gg 22

<210> 466

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 466

accgcacctg gcacagtgga ag 22

<210> 467

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 467

ccccaccctt ggcacagagc agg 23

<210> 468

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 468

ccagcaccta gcgcagagct gg 22

<210> 469

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 469

cccgcaccta cctcagcagg gg 22

<210> 470

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 470

cccgcacccc accgcagcgg ggg 23

<210> 471

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 471

tctttacctt ggagcagctg agg 23

<210> 472

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 472

cccgcaccac agtgcaccgg ggg 23

<210> 473

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 473

cctccacaat ggcgcagggg cgg 23

<210> 474

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 474

ccagcacctg gcacagaaga gg 22

<210> 475

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 475

accgcaccaa ggtgcatagg agg 23

<210> 476

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 476

ccagcacttg ccccagcaga gg 22

<210> 477

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 477

ctcccaccct ggcccagcgg ggg 23

<210> 478

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 478

acagcacctt ggcccagagg cga 23

<210> 479

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 479

acggcacctt gggctagcgg ggg 23

<210> 480

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 480

cccgcaccca gctgcagccg agg 23

<210> 481

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 481

ccagcacctg gtgcagagta gg 22

<210> 482

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 482

cccacacctg ggcccagtgg agg 23

<210> 483

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 483

ccagcacctg gtgcagctta gg 22

<210> 484

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 484

tccacacaat ggcacagcag agg 23

<210> 485

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 485

cccgcacctg gctcagaggg tc 22

<210> 486

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 486

cgggcaccat ggcagcagcg gagg 24

<210> 487

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 487

cccacaccat ggcccagtga gag 23

<210> 488

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 488

ccagcacctg gcacagtgaa gg 22

<210> 489

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 489

cccacacatg gccacagcag tgg 23

<210> 490

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 490

ctggcacctt agcacagagg agg 23

<210> 491

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 491

cccgcaccag agcgcagggg gag 23

<210> 492

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 492

gccacacctg gcccagcagg gg 22

<210> 493

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 493

cccgcaccag ggcgcagatg gag 23

<210> 494

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 494

tccacacctc agcacagcag agg 23

<210> 495

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 495

accgcacctt ggcccagtgc tgg 23

<210> 496

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 496

accgcagctg gcgcagcatg gg 22

<210> 497

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 497

cccgcatttg cctcagcggt gg 22

<210> 498

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 498

ccagcacttg gcacagcagt gg 22

<210> 499

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 499

cccacacctt ggtgtcagcg gagg 24

<210> 500

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 500

cctgcacccg gagcagcagg gg 22

<210> 501

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 501

cctccacctt ggcccagtgg agg 23

<210> 502

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 502

ctcccaccct ggcgcagagg agg 23

<210> 503

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 503

tcagcacctg gtgcagagga gg 22

<210> 504

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 504

cgagcaccat ggcgcagccc cgg 23

<210> 505

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 505

cccgcacttg gagcagccgg cg 22

<210> 506

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 506

ggagcacctt gacccagcag agg 23

<210> 507

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 507

ccagcactta gcccagcagc gg 22

<210> 508

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 508

cccgcacctc ggcacagcta ggg 23

<210> 509

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 509

gccccatctt ggcccagcgg agg 23

<210> 510

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 510

ctagaaccat ggtgcagagg ggg 23

<210> 511

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 511

atcccacctc ggcacagctg ggg 23

<210> 512

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 512

cccgcaccgt ggtacagcct gtg 23

<210> 513

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 513

cccgcaccag gcccagctgg cg 22

<210> 514

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 514

cccacacctt ggtgcagctc tgt 23

<210> 515

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 515

accacacctg tcccagcgga gg 22

<210> 516

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 516

cacactactt ggcacagagg agg 23

<210> 517

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 517

accgcactca gagcagcgga gg 22

<210> 518

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 518

tccgcacttg gctcagcggg gc 22

<210> 519

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 519

ccccgcactc ggagcagcgg cgg 23

<210> 520

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 520

tccgcaccct gagagcagtg gagg 24

<210> 521

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 521

ccctgcactt ggtgcagctg ggg 23

<210> 522

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 522

accgcacctg acccagtggt gg 22

<210> 523

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 523

ctcctaccat ggcacagctg agg 23

<210> 524

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 524

cccacaccag ggcgcagctg aag 23

<210> 525

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 525

ccagtacctt ggcccagctt tgg 23

<210> 526

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 526

acagcacctg gcacagtggt gg 22

<210> 527

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 527

cccacacctg gagcaccagg gg 22

<210> 528

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 528

caagcacctt ggcagcagct gagg 24

<210> 529

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 529

cccatgcctt agcacagcga tgg 23

<210> 530

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 530

ctctatcctt ggcccagcag tgg 23

<210> 531

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 531

cccgcacctt gccgcagcgg ccc 23

<210> 532

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 532

atggcacctt ggcacatcag agg 23

<210> 533

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 533

tccccacact gtcgcagagg agg 23

<210> 534

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 534

ccagcaccat ggcacagaga ggt 23

<210> 535

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 535

acagcacctg gcacagagga gg 22

<210> 536

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 536

accgcacctg gcagcagccg tgg 23

<210> 537

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 537

ccagcacctg gagcagccga gg 22

<210> 538

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 538

ccagcacctg gcacaaagga gg 22

<210> 539

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 539

gaggcacctt ggaccagcag cgg 23

<210> 540

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 540

cccgcacttg gagcagccgg tg 22

<210> 541

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 541

ccagcactta gtgcagcgca gg 22

<210> 542

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 542

cccacacctg gagcagcagg ag 22

<210> 543

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 543

cccacaccag gcacggcggg gg 22

<210> 544

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 544

ccctcaccag ccgcagcagg gg 22

<210> 545

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 545

cacccgactt ggcgacagcg gggg 24

<210> 546

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 546

accgcacctg gcacagaagg gg 22

<210> 547

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 547

accacacctg gcccagcagt gg 22

<210> 548

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 548

ccctcaccgg gcacagagga gg 22

<210> 549

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 549

ccagtacctg gcccagagga gg 22

<210> 550

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 550

cccgcaccag gcgcaggtgg ag 22

<210> 551

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 551

caggcacctt ggcggcagcc gcgg 24

<210> 552

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 552

tgtgcaccat ggcacagcgg gga 23

<210> 553

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 553

cccgcacaca gacgcagagc agg 23

<210> 554

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 554

tccacacctg gcccagctgt gg 22

<210> 555

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 555

cctgcactgg cccagcagcg g 21

<210> 556

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 556

cctgcactag ccgcaacggg gg 22

<210> 557

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 557

tgagcacctt ggggcagctg ggg 23

<210> 558

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 558

cccgcacttg gcgcagctgg cc 22

<210> 559

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 559

ccagcacctt ggcagcagca ccgg 24

<210> 560

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 560

tcccccactt ggcacagctg ggg 23

<210> 561

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 561

ccagcacagg gcgcagaggt gg 22

<210> 562

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 562

cccacccctt agcacagcaa tgg 23

<210> 563

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 563

cccacaccgt ggcccagagg tgg 23

<210> 564

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 564

ccagcacctg gcacagcata gg 22

<210> 565

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 565

accactacct ggcccagcgg tgg 23

<210> 566

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 566

tccgcacctt ggtccagcag ggg 23

<210> 567

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 567

tacgcacctg gctcagcaga gg 22

<210> 568

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 568

agcccagcat ggcgcagagg tgg 23

<210> 569

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 569

ccagcacctg gcacagagga ga 22

<210> 570

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 570

accgcacctg gcccagatgg gg 22

<210> 571

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 571

cccgcacctg gctcagaggg gt 22

<210> 572

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 572

accgcacctg gcccagtgga gg 22

<210> 573

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 573

cccacatcct ggcccagcag ggg 23

<210> 574

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 574

cctgcaccag gctcagtggg gg 22

<210> 575

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 575

cgagcacctt ggcagcagct gagg 24

<210> 576

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 576

accgcacctg gcccagagta gg 22

<210> 577

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 577

acagcacctg gcgcagagcg gg 22

<210> 578

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 578

actccaccat ggcacagcgt ggg 23

<210> 579

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 579

accacacctg gcccagagga gg 22

<210> 580

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 580

gcggcacctt ggcccagcgt ggg 23

<210> 581

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 581

cctgcacctg agcacagagg agg 23

<210> 582

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 582

cccgcaccct gtgcagccga gg 22

<210> 583

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 583

cccactcttg gcacagggga gg 22

<210> 584

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 584

cccgcaccag gtgcaggagt gg 22

<210> 585

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 585

accgcacctg gcccagcaaa gg 22

<210> 586

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 586

gctgcacctt agcacagtga agg 23

<210> 587

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 587

tcagcacctt ggcgaagcct tgg 23

<210> 588

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 588

accgcacctg gcccaaaggg gg 22

<210> 589

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 589

ccctcaccct ggcacagccg ggg 23

<210> 590

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 590

ttcacacctt ggtgcagagg tga 23

<210> 591

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 591

ccagcaccta gcgcagcggc tg 22

<210> 592

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 592

accgcacctg gcccatcagg gg 22

<210> 593

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 593

cccgcacctg gctcagcggg tc 22

<210> 594

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 594

tcagcacctg gagcagccga gg 22

<210> 595

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 595

ccccaccctt ggtgcagagg agg 23

<210> 596

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 596

catacacctt gccgcagcca ggg 23

<210> 597

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 597

cacacacctt agcacagcca agg 23

<210> 598

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 598

ctagcacctg gcacagtggt gg 22

<210> 599

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 599

accgtacctg gcccagagga gg 22

<210> 600

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 600

gccccacctt aatgcagcgg ggg 23

<210> 601

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 601

ccagctacat ggcccagagg agg 23

<210> 602

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 602

cccacaccat gcgcagagtg gg 22

<210> 603

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 603

cccgcaccca ggccagctgt gg 22

<210> 604

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 604

ccagcacctg ctgcagcgat gg 22

<210> 605

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 605

tccgcacctt ggcccagttg aag 23

<210> 606

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 606

acagcacctt ggcagcagag gtgg 24

<210> 607

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 607

cccgcaccag gctcagcagc ag 22

<210> 608

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 608

ccagcacctg gcacagccag gg 22

<210> 609

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 609

gctgcaccct gccacagagg agg 23

<210> 610

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 610

ccagcaccct agtgcagagt ggg 23

<210> 611

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 611

cccgcacctg gcacagcacc ag 22

<210> 612

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 612

cccgaccctg acgcagcctg gg 22

<210> 613

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 613

cccgcaccct atcacagcag agg 23

<210> 614

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 614

ctcgcaccag gcgcagccgt gg 22

<210> 615

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 615

catgtacctt gccacagcag ggg 23

<210> 616

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 616

cgagcacctt ggcggcagct gagg 24

<210> 617

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 617

tccacaccta ggcacagcct agg 23

<210> 618

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 618

ccagcaccaa ggctcagctg agg 23

<210> 619

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 619

accgcacctg gcacattgga gg 22

<210> 620

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 620

cccacacctt ggcccagccc tgg 23

<210> 621

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 621

gccgcacctg ccgcagccgt gg 22

<210> 622

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 622

cccgcactgg gtgcagtggt gg 22

<210> 623

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 623

cccacaccca ggtgcagcgg cag 23

<210> 624

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 624

ccagcacctg gcacagcagg tg 22

<210> 625

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 625

cccgcatctt ggtgcagctg ctt 23

<210> 626

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 626

accgcaccat ggtgcagctg ggc 23

<210> 627

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 627

ccaacacctg gcgcagagta gg 22

<210> 628

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 628

ctcgtaccaa agcgcagagg agg 23

<210> 629

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 629

cccgcactcg gtgcagcggt at 22

<210> 630

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 630

cccgcactgg gtgcagcgga ag 22

<210> 631

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 631

gccgcacttg gcgcagctgt gg 22

<210> 632

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 632

ctaacacctt ggtgcagagg tgg 23

<210> 633

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 633

cctacaccat ggcgcagcgt cag 23

<210> 634

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 634

ccagcacctg gcacatcggt gg 22

<210> 635

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 635

cccgcacatg gtgcagtggc tg 22

<210> 636

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 636

cccacccctg gcccagccga gg 22

<210> 637

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 637

tgcacacctt ggcgcagtgg ggg 23

<210> 638

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 638

ccagcacctg gcacagggga gg 22

<210> 639

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 639

cccacaccag gcacagagga gg 22

<210> 640

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 640

gtagcacgtt gacgcagcag cgg 23

<210> 641

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 641

gccgcaccgg gcgcagttgg gg 22

<210> 642

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 642

cccacacctg ccccagaggt gg 22

<210> 643

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 643

cccacagctg gcccagcagg gg 22

<210> 644

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 644

tcagcacctt ggcacagctg aag 23

<210> 645

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 645

acagcacctc ggtgcagcag aga 23

<210> 646

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 646

ccctcccatg gcgcagcttc gg 22

<210> 647

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 647

cccgcaccgg gcgcagcagc tg 22

<210> 648

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 648

catgctacat ggcgcagcgg tag 23

<210> 649

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 649

ctcgcacccg aacgcagcag agg 23

<210> 650

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 650

tccccacccc agcgcagcag agg 23

<210> 651

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 651

cgaagacctt ggcgcagaag cgg 23

<210> 652

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 652

cccgcacctt ggcctagcgc ggt 23

<210> 653

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 653

tctgcacctt ggcgcagctg gag 23

<210> 654

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 654

ctcccacctt aaagcagcgg tgg 23

<210> 655

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 655

accgcacctg gcccagagtg gg 22

<210> 656

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 656

cccccacctt ggcccagcgt tgg 23

<210> 657

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 657

gccacacctc gcacagcggt gg 22

<210> 658

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 658

accacacctt gctgcagagg agg 23

<210> 659

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 659

cccgcagagg gcgcagcggc tg 22

<210> 660

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 660

ccagcactgg ctcagcagag g 21

<210> 661

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 661

accgcacccg gcccagtgga gg 22

<210> 662

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 662

cctgcactca ggcgcagacg ggg 23

<210> 663

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 663

gctgcacctt ggcacagtgg agg 23

<210> 664

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 664

cccacaccca ggcccagagg agg 23

<210> 665

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 665

cctgcacctg cacagcaggg g 21

<210> 666

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 666

ctcgcacctg gtgcagcacc gg 22

<210> 667

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 667

gccgcacagg cacagcggcg g 21

<210> 668

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 668

tcagcacctt ggcacatcca ggg 23

<210> 669

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 669

cctgcacctt tgcacagcac tgg 23

<210> 670

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 670

cccgcatgtg gcgcagcagt gt 22

<210> 671

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 671

cccagcactt ggtgaagcgg agg 23

<210> 672

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 672

cccacactgg tgcagaggtg g 21

<210> 673

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 673

cctgcaccat ggtgcaccgg cag 23

<210> 674

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 674

cccgcacagc cgcagaggag g 21

<210> 675

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 675

accgcacctg gcacagcttg gg 22

<210> 676

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 676

cccacaccct ggcccagcct cgg 23

<210> 677

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 677

ccagcacttt ggtacagcat agg 23

<210> 678

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 678

cccgcaccct ggctcagtgt tgg 23

<210> 679

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 679

cccgcacagg cgcagaggtg g 21

<210> 680

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 680

ccagcacctg gtccagtgga gg 22

<210> 681

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 681

ccagcacctg gcacagagta gg 22

<210> 682

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 682

cagataccat aaaaatcatc tgg 23

<210> 683

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 683

aagatactga aaaaccctgc aa 22

<210> 684

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 684

cagagagcag agtaaacctc tgg 23

<210> 685

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 685

cagaaaacta taaccctcag g 21

<210> 686

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 686

agaatggctg cataaccctt ggg 23

<210> 687

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 687

aaggttactt aataaacatc tgg 23

<210> 688

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 688

aagatacctg aattaaatct caaa 24

<210> 689

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 689

aagtatcttg aataaccctc ctg 23

<210> 690

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 690

caaataacta aatgaccctc ttg 23

<210> 691

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 691

aagatactga aaaactctct tc 22

<210> 692

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 692

tagataacct gaatagccct atag 24

<210> 693

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 693

tagatacttc aatacctctc agt 23

<210> 694

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 694

agcaatcctg aaaaatcctc tgg 23

<210> 695

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 695

acgatacttg gataaccctc tgg 23

<210> 696

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 696

gagataccta ataagcctct at 22

<210> 697

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 697

aagatacctg aataaccctc tgg 23

<210> 698

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 698

aagttactga atatctctca gc 22

<210> 699

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 699

agtatacctc aataaccacc tgg 23

<210> 700

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 700

aagatccaga agaatcccct gg 22

<210> 701

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 701

aggatacctg gaaaccctac tgg 23

<210> 702

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 702

aagataacta gctagctctc tgg 23

<210> 703

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 703

gagatacttg aataaacttc tat 23

<210> 704

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 704

aagatacctg actaacctgt ttt 23

<210> 705

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 705

tagatacatg attaaaccac tgc 23

<210> 706

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 706

tatatacatg aataactccg g 21

<210> 707

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 707

attattcttg aataacccca ggg 23

<210> 708

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 708

aagatacctg agaaactctg caa 23

<210> 709

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 709

atgactgctg agaaaccctc tgg 23

<210> 710

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 710

aagaatccta gatatccctc agt 23

<210> 711

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 711

aaaataccaa aaaaacccta tag 23

<210> 712

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 712

aagaatttga ataaccctca at 22

<210> 713

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 713

aggctaacag aatcaccctc ggg 23

<210> 714

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 714

gtgatcctga gtaaacctca gg 22

<210> 715

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 715

tagataccta taagcctctg g 21

<210> 716

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 716

aagatacatg aaaaaaacat tgg 23

<210> 717

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 717

aagatacctt aaaacccttc agc 23

<210> 718

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 718

aatttacctg aatagtcatt agg 23

<210> 719

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 719

aagatacaca aatagccatc aag 23

<210> 720

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 720

aacaaacctg aatagtccta ctg 23

<210> 721

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 721

cagatatctg aatcactctt ctg 23

<210> 722

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 722

aaaatatgaa taacccttg g 21

<210> 723

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 723

cagatactga gtcaccctca gc 22

<210> 724

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 724

aagtacctaa ataccttgg gg 22

<210> 725

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 725

aagataccat tctaaccctc tga 23

<210> 726

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 726

aaggtaacta agaaaccctc aga 23

<210> 727

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 727

ctcataccac aataaccctc atg 23

<210> 728

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 728

aagataatga atatcaccca gg 22

<210> 729

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 729

aagatactaa taaacactca gg 22

<210> 730

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 730

cagatacctg aataagcaga agc 23

<210> 731

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 731

ataatacctg aatactctca ga 22

<210> 732

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 732

tctatacctg cataacccta agg 23

<210> 733

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 733

aagttaccag gaggaccctc agg 23

<210> 734

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 734

aagagaccgg aatgcccct tgg 23

<210> 735

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 735

aacaggccat aagaaccctc tgg 23

<210> 736

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 736

taaatgccag gataagcctc tgg 23

<210> 737

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 737

tacataactg aataactctc caa 23

<210> 738

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 738

aagaaagctg agtaagcccg gg 22

<210> 739

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 739

gggatacccg aataacccca cag 23

<210> 740

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 740

gagacacctg ggtaacccca gg 22

<210> 741

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 741

gttatacctg aataaatctg ggg 23

<210> 742

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 742

aaaatacctg cataaccctg aga 23

<210> 743

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 743

cagttccctg agtcaccctc agt 23

<210> 744

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 744

aagatacatg aacttcccac agg 23

<210> 745

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 745

aaaataagtg aataacccac taa 23

<210> 746

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 746

taggtacctg agtaactctg cgg 23

<210> 747

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 747

aagaaaccag ataacccaca gc 22

<210> 748

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 748

aagatacctg cataatctag ga 22

<210> 749

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 749

aggatacctg cgtaactcgc agc 23

<210> 750

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 750

aagatacctg gagatgcccc ttg 23

<210> 751

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 751

aagatatcag aataactctg gct 23

<210> 752

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 752

cctgtacctg cataaccttc tgg 23

<210> 753

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 753

aagataccta aaaagccccc agc 23

<210> 754

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 754

tagataccca atagcccct cagg 24

<210> 755

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 755

tctataccta atagtcctc agg 23

<210> 756

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 756

aaaataccag aataacccat tta 23

<210> 757

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 757

aagatatctg aataaactcc aaa 23

<210> 758

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 758

atgattatta aataaccctc aag 23

<210> 759

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 759

aagatccctg attaccattc cag 23

<210> 760

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 760

aagatacctg gctcaacctc atc 23

<210> 761

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 761

aatgtggctg aaaaagcctc tgg 23

<210> 762

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 762

aagataccta aacattccag tgg 23

<210> 763

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 763

aagagagctg gacaactcta agg 23

<210> 764

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 764

aagataggtc aataaccacc cgg 23

<210> 765

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 765

tagataactg aataaactct atgg 24

<210> 766

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 766

aagatgtatt attgaccctc tgg 23

<210> 767

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 767

tagaaaacag aatgactctc agg 23

<210> 768

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 768

aataaccaaa ataaccctcc ag 22

<210> 769

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 769

tatgtaccta ataagcctca gg 22

<210> 770

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 770

catatatctg aatagccttc tgg 23

<210> 771

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 771

aagatacaga attcccctct ga 22

<210> 772

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 772

aagttacatg aaaaacatct gg 22

<210> 773

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 773

aaaatacctg aataatcctc gaa 23

<210> 774

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 774

aagataccag agaaagtctc aga 23

<210> 775

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 775

caaataccag aataccctac agg 23

<210> 776

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 776

atgatcctaa ataaccttcc ag 22

<210> 777

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 777

aacaacatga atgactctct gg 22

<210> 778

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 778

aagataaagg tatctccctc tgg 23

<210> 779

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 779

aagccaactg aataacactg ttg 23

<210> 780

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 780

atgatacctg aatacctcta atg 23

<210> 781

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 781

aagccaactg aagagccctt ggg 23

<210> 782

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 782

aagaacttga taaaccctca ag 22

<210> 783

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 783

ttgacaccta ataaccctt tgg 23

<210> 784

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 784

aagagaccag aagcaacctc tgt 23

<210> 785

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 785

aagaaacatg aacagagcct cagg 24

<210> 786

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 786

gagatacctg tataagtcac tag 23

<210> 787

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 787

aaaatgcctt aagaaccctg ggg 23

<210> 788

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 788

tagatactca gtaaccctct tg 22

<210> 789

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 789

aagagacagg aataaccctc agc 23

<210> 790

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 790

aaaataccat gtaaaacact ctgg 24

<210> 791

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 791

gagatacaga atagccctgg gg 22

<210> 792

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 792

aagaacctaa atcaccattg gg 22

<210> 793

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 793

aagatatctg gataatccac caa 23

<210> 794

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 794

aagatactgg aataaacata aag 23

<210> 795

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 795

aaaatgcctc aatatctctg tgg 23

<210> 796

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 796

aaaataccaa aataacccta aag 23

<210> 797

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 797

tagatacctg aaatactcta tgc 23

<210> 798

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 798

aaaataccat aatttccctc aga 23

<210> 799

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 799

aagataccaa ataaacctct ga 22

<210> 800

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 800

aagataccta aaatacctat tgg 23

<210> 801

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 801

cagatacctg aaaaactctc tct 23

<210> 802

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 802

aataaacact gaataaccct ttgt 24

<210> 803

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 803

cagctaccta attaccctct gg 22

<210> 804

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 804

taggtacctg atttaccctg atg 23

<210> 805

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 805

aagatacctc aggaaccagc agc 23

<210> 806

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 806

aaaagaccta aaaagccctc tgg 23

<210> 807

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 807

tcaattactg aataaccctc ttg 23

<210> 808

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 808

aatatacatg aataaatctc aca 23

<210> 809

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 809

aaaaaacgtg aaaaacctta ggg 23

<210> 810

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 810

aagatacctg ttagccctca cc 22

<210> 811

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 811

aagtttcatg cataaaactc tgg 23

<210> 812

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 812

aaggtacctg aagaactcaa ctg 23

<210> 813

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 813

aagatgtatg aataactctc ggg 23

<210> 814

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 814

aagcaaccta aatgtccatc agg 23

<210> 815

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 815

gagatacctg gataaccact tgg 23

<210> 816

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 816

aagacacctg gagaactctc ggg 23

<210> 817

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 817

aagtaaccca ataaccctga gg 22

<210> 818

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 818

acaatacgtg aatgaatcct ctgg 24

<210> 819

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 819

aagattccag acatacactc tgg 23

<210> 820

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 820

taagtagctg tataaccctg ggg 23

<210> 821

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 821

taaatacttg aaaaacccac aga 23

<210> 822

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 822

aagttatctg actaacaatc tgt 23

<210> 823

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 823

aatatacatg aatttctctt agg 23

<210> 824

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 824

aagatgcctc cctaacactg ggg 23

<210> 825

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 825

tacataccaa caaccctctg g 21

<210> 826

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 826

aatagagctg aaaaaccctc act 23

<210> 827

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 827

aaattagatg aataaccctt agt 23

<210> 828

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 828

aaaatacctg ataccccctg g 21

<210> 829

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 829

agagtacctg aatacctctg g 21

<210> 830

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 830

agaatatctg aattaccctc aag 23

<210> 831

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 831

aagatacatg agtaaaccca gc 22

<210> 832

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 832

aggagacctg cacaggcctc tgg 23

<210> 833

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 833

aatttatatg aaaaacccac tgg 23

<210> 834

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 834

aagatacctg atcaatcctc ttc 23

<210> 835

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 835

aagataccag accaaagctc agg 23

<210> 836

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 836

tagagacatg aaaaaccctc caa 23

<210> 837

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 837

aatattcctg aatccctcgg g 21

<210> 838

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 838

ctcatacctg aataaccttc tca 23

<210> 839

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 839

cagataccga gaaaaaccct ctgg 24

<210> 840

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 840

aagatatatg aaaaagccta tgc 23

<210> 841

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 841

cagatacctc accaacactc cag 23

<210> 842

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 842

cagagacctg aaaagccctg ccg 23

<210> 843

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 843

aaaaggcctg cagaaacctc tgg 23

<210> 844

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 844

caaatccttg aatcaccccc agg 23

<210> 845

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 845

aagatacctg gccacacccc agg 23

<210> 846

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 846

gagataatga atagccctcc gg 22

<210> 847

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 847

aagatacctg tcatccctcc gt 22

<210> 848

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 848

gggatacctg cataactctc agg 23

<210> 849

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 849

gaaatgcctg aatcacactc gag 23

<210> 850

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 850

aagatactga atcaacttca gt 22

<210> 851

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 851

aagataccag tacaccccca gg 22

<210> 852

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 852

atgatacctc aataacccta ttt 23

<210> 853

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 853

aaaatacctg aacatacctt gag 23

<210> 854

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 854

tacataccta acaacccctc agg 23

<210> 855

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 855

aagaaacaag ggaaaccctc agg 23

<210> 856

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 856

aagataccag gatggctctc tgc 23

<210> 857

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 857

caacaaccag aataacccac agg 23

<210> 858

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 858

aagattaaaa gaataaacct cagg 24

<210> 859

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 859

aacttacctg caaaaccatc tgg 23

<210> 860

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 860

aagatctgaa ttaccatcag t 21

<210> 861

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 861

gagatcctta acaaccctca ag 22

<210> 862

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 862

aagatatctg agccacactc tcg 23

<210> 863

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 863

aagctacctg aaaaccttca gg 22

<210> 864

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 864

aagatgactg aagaaacctt ggg 23

<210> 865

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 865

aagatccctg caaacccttt tgg 23

<210> 866

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 866

aagacagcta aatcacccca cgg 23

<210> 867

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 867

aagatcacag aatcaccctc ctc 23

<210> 868

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 868

aatagacatg aataacccta aga 23

<210> 869

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 869

cagacacctt actaactctc ctg 23

<210> 870

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 870

aagatacaca aataaacttc tag 23

<210> 871

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 871

aagatatctg aaaaactctc aaa 23

<210> 872

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 872

aagacactga ataacccaca ga 22

<210> 873

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 873

tagatagcaa ataaccctag gg 22

<210> 874

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 874

aatagaccta aataacctca ag 22

<210> 875

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 875

aagttacctg actaaccctg agg 23

<210> 876

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 876

aagatatctg aataactaca agg 23

<210> 877

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 877

aagatacttg gataactctg cta 23

<210> 878

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 878

aagaggctgg aataagccac ggg 23

<210> 879

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 879

aagatacata aatatcactg cag 23

<210> 880

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 880

cactaacctg aatagcccta agg 23

<210> 881

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 881

aatatacctg aaaaaccatc agg 23

<210> 882

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 882

aaaataccta aagaaatttc agg 23

<210> 883

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 883

cgtgtacctg aaaaagcctc agg 23

<210> 884

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 884

gtgaggcctg aagaacactc tgg 23

<210> 885

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 885

aagttactga atatccctcc ag 22

<210> 886

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 886

aagaaaccgg aatgagcccc cag 23

<210> 887

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 887

cagataccag aagcaccctc gag 23

<210> 888

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 888

tagataactg aaatatccct ctgg 24

<210> 889

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 889

gagataccca aataaacctc aaa 23

<210> 890

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 890

aagatactga ataaagctct ta 22

<210> 891

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 891

aagataactg aagaaactga agg 23

<210> 892

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 892

aagataccag ggtaactcta tga 23

<210> 893

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 893

aagatacctg aatatccaac cta 23

<210> 894

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 894

aagctgactg aagagccctt ggg 23

<210> 895

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 895

agtatttctg acaaaccctc agg 23

<210> 896

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 896

gagatagcta ataacccct gg 22

<210> 897

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 897

aagacaactg aaaaacgctg tgg 23

<210> 898

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 898

aagacacctg aataatctct gga 23

<210> 899

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 899

atgataagtg aataagtctc atg 23

<210> 900

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 900

aggatatatg aaaaagcctg cgg 23

<210> 901

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 901

aagataccct aaaagccttt gg 22

<210> 902

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 902

aagatgcatg aataacctct gga 23

<210> 903

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 903

atgacaccag aaagacccta agg 23

<210> 904

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 904

aaaatactaa ataaccccat gg 22

<210> 905

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 905

cagattcctg gaagaccctc aag 23

<210> 906

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 906

aagagacctc aaggtctctc tgg 23

<210> 907

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 907

aagactaaag aataaccctc tgg 23

<210> 908

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 908

aatatgccta cattacactc agg 23

<210> 909

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 909

aagacactga ataacccttg gc 22

<210> 910

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 910

aagatagtga gtaagtctca gg 22

<210> 911

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 911

tagataagaa tagccctcag g 21

<210> 912

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 912

tctatacctc aataacctcc tgg 23

<210> 913

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 913

aagataccta agtgctccac agg 23

<210> 914

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 914

aagaaaccta caataacctt catg 24

<210> 915

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 915

ccgatatcag aatatccctt agg 23

<210> 916

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 916

aagatgcatg aaaaagcttc agt 23

<210> 917

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 917

tagatatctg cagaactctc cgc 23

<210> 918

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 918

aacatacatc aataactttc ttg 23

<210> 919

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 919

aagatacttg aataccaatc aag 23

<210> 920

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 920

taaagacctg aataacctca ag 22

<210> 921

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 921

aagatattga atatacctca gg 22

<210> 922

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 922

tagttacctg aatacacctc tgg 23

<210> 923

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 923

tatatacctg gaaaacccta aag 23

<210> 924

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 924

tagatacata ataaccaact gg 22

<210> 925

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 925

gagatacttg aatccctcag g 21

<210> 926

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 926

aagatacctg tatgacactg tgt 23

<210> 927

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 927

aagataccta ataacaagc tgg 23

<210> 928

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 928

aggatacatg cataacccat gag 23

<210> 929

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 929

aagatccaga ataattctct gg 22

<210> 930

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 930

aagatacatg aaaaattctc tca 23

<210> 931

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 931

aatataccct aataagcctt ctg 23

<210> 932

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 932

aagatggctg aatagaacct tccag 25

<210> 933

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 933

aatatacctt attatccttc aga 23

<210> 934

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 934

cagatacaag agtactcctc agg 23

<210> 935

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 935

tctataccta aataaaccta agg 23

<210> 936

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 936

tagatacctc aataattctc tct 23

<210> 937

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 937

aaataacata aataaccctc aga 23

<210> 938

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 938

cagaagctgg atagccctcg gg 22

<210> 939

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 939

aagaacatga gtaaccctaa gg 22

<210> 940

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 940

aagatacttg aaaaacacca ggt 23

<210> 941

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 941

aagagaactg aaaagcctca ag 22

<210> 942

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 942

aagataccaa ataactctct gg 22

<210> 943

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 943

aatatgcctg taaccctcaa g 21

<210> 944

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 944

aagctgactg aagagcccttagg 23

<210> 945

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 945

aaaattcatg aagaaccctg ggt 23

<210> 946

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 946

aagatacgtg aataactcag gat 23

<210> 947

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 947

aagatatctg aacaattcta agg 23

<210> 948

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 948

aagatacttg aatcactgtc agt 23

<210> 949

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 949

aagatcctga ataattctct gg 22

<210> 950

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 950

aagaagcctg gatagaactc tgg 23

<210> 951

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 951

ttgatacctg aataacactc cag 23

<210> 952

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 952

aaaaaaaatg aattaccctc atg 23

<210> 953

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 953

gagatccaga attacccttg gg 22

<210> 954

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 954

aacataccta ataactcct ggc 23

<210> 955

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 955

aatctacctg atgaccctcg gc 22

<210> 956

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 956

aagttaactg taaaacagcc tcagg 25

<210> 957

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 957

aagaaatctg aaagccctgg gg 22

<210> 958

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 958

gagatacctg cataacactt aat 23

<210> 959

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 959

cagataactg aacaaccaga tgg 23

<210> 960

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 960

aacttaggtg attaaccctc acg 23

<210> 961

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 961

atgatactga ataagtctca gg 22

<210> 962

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 962

agaataccta gtgaccctca gg 22

<210> 963

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 963

aacagacctt catagccctc aga 23

<210> 964

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 964

tatataccta aataacctag gg 22

<210> 965

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 965

aagatctctg aaatgccctg agg 23

<210> 966

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 966

aacttaacat aataaccttc agg 23

<210> 967

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 967

atgatagtga ataatcctca tg 22

<210> 968

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 968

aagatacgag aataacctca aga 23

<210> 969

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 969

aaactacctg gatgaccctc tga 23

<210> 970

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 970

aagaagatga attactctct gg 22

<210> 971

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 971

aagatacaga gtaactcttg gg 22

<210> 972

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 972

gagatagctg aataatccct cag 23

<210> 973

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 973

aagatacatc agtaagccac agt 23

<210> 974

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 974

aaaatacatt aataaaacta agg 23

<210> 975

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 975

agtagaggtg aataaccctc agc 23

<210> 976

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 976

cagatactta ataaccata agg 23

<210> 977

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 977

aagaacctga caagccctca ga 22

<210> 978

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 978

aagatccatc ataaaccac gtg 23

<210> 979

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 979

aagatacttt taaaacccag tgg 23

<210> 980

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 980

aagatcctga attactctca ag 22

<210> 981

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 981

aagatacctg aacaactcca cac 23

<210> 982

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 982

aagctgactg aagagcccta ggg 23

<210> 983

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 983

ttgatacctg tattacactc atg 23

<210> 984

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 984

aagatacaga gaataaccct caca 24

<210> 985

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 985

aaaatacctc actagctctc cag 23

<210> 986

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 986

aaaataattg aaaaactctc tgt 23

<210> 987

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 987

ataagaacag aataaccttc tgg 23

<210> 988

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 988

aagagtcatg catagccctc cag 23

<210> 989

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 989

aagatactga ataaactcct gc 22

<210> 990

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 990

aagaaacaca aataaccatc aga 23

<210> 991

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 991

gagatgctga ataactctct gg 22

<210> 992

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 992

aagatactga gtatctcaca gg 22

<210> 993

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 993

aagacaccaa gatagcaccc tcggg 25

<210> 994

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 994

agtatacctt aatacccccct gg 22

<210> 995

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 995

attataccta ataaccctat gg 22

<210> 996

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 996

aatatagccc aatatccctc atg 23

<210> 997

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 997

cagatacctg aatgatcctt ttc 23

<210> 998

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 998

aagaaagctg agtagtcctc aga 23

<210> 999

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 999

aagggacagg aagaaccctg agg 23

<210> 1000

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1000

aagatagctg tataaccttt atc 23

<210> 1001

<211> 24

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1001

aagttagcgg aactcaccct cagg 24

<210> 1002

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1002

aagagagcta gctagccctc tgg 23

<210> 1003

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1003

aggatttctg gataacactt tgg 23

<210> 1004

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1004

gaagtacctg aaaaaccctc tgc 23

<210> 1005

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1005

gaggtacttg aatcaccatc aag 23

<210> 1006

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1006

tagcttactg aataacccta agg 23

<210> 1007

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1007

aagaggcatg aataaccctg ttc 23

<210> 1008

<211> 21

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1008

cagttacgaa taaccctcag a 21

<210> 1009

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1009

aagatactga aaaaccctct ga 22

<210> 1010

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1010

aacagacatg aagaaggctc agg 23

<210> 1011

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1011

accatacctg aaggaccatc ttg 23

<210> 1012

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1012

aagagacctt aaaactctct gt 22

<210> 1013

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1013

acaagaccaa aataacccac agg 23

<210> 1014

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1014

acgatggcag aacaaacctc agg 23

<210> 1015

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1015

aagatacctc aaacaccagc cgt 23

<210> 1016

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1016

aagacaccta aatatccctg gga 23

<210> 1017

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1017

aagatactga ctaatcatct gc 22

<210> 1018

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1018

tagacacctg agtcaccctc tta 23

<210> 1019

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1019

gtgataccag attaacctct gg 22

<210> 1020

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1020

agagtaactg aataacccta cag 23

<210> 1021

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1021

tttgtaccag aataaccctc ctg 23

<210> 1022

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1022

aaattaactg cataaccctg ggt 23

<210> 1023

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1023

aaaaaacttg aattaccttc tag 23

<210> 1024

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1024

ctgaaaccta aataatcccc cgg 23

<210> 1025

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1025

aagacccagg aatcacactc tgg 23

<210> 1026

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1026

agaagacctg aataccccca gg 22

<210> 1027

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1027

caaataccta aagaactctc ctg 23

<210> 1028

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1028

cctataccta ataaccttca gg 22

<210> 1029

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1029

aagatacctg gaaaactccc aaa 23

<210> 1030

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1030

tagacaccta ataatcccca gg 22

<210> 1031

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1031

gtgatacctg tcagaccctc ggg 23

<210> 1032

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1032

aagataccag aattcccctc ttc 23

<210> 1033

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1033

aagatggctg agaaaaactc agg 23

<210> 1034

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1034

cgtgtaccag aatcaccctc agg 23

<210> 1035

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1035

aagaacttgt agaaccatca gg 22

<210> 1036

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1036

aagatacccc atcacccctc ccg 23

<210> 1037

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1037

aagatcagca gaagaacctt ctgg 24

<210> 1038

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1038

agtataccta aacaaacctc aga 23

<210> 1039

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1039

aagatcctgc ataccttct gt 22

<210> 1040

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1040

aagatccaga ttaaccctct ag 22

<210> 1041

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1041

aacatccctg aagacccttg agg 23

<210> 1042

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1042

aagatacctg ggtccccatt tgg 23

<210> 1043

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1043

aagatcctta aataccctct gg 22

<210> 1044

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1044

aagataacta actcaccttc ccg 23

<210> 1045

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1045

atgatatatg aacaaccctc tgg 23

<210> 1046

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1046

aacatactcg aataccctc aaa 23

<210> 1047

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1047

agcttacctg cttaaccctc agg 23

<210> 1048

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1048

aagataccaa aattccccaa tgg 23

<210> 1049

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1049

acgatactgg aataagcctt tga 23

<210> 1050

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1050

cagtacctca acaacccccct gg 22

<210> 1051

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1051

aatatcctga ataaacctct ag 22

<210> 1052

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1052

aagacacctg ataaaaactc tgt 23

<210> 1053

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1053

aagatacaga ataaacctaa gg 22

<210> 1054

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1054

gagatacttg aacaactcac tgg 23

<210> 1055

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1055

aagaaaccag agaaaccttc gag 23

<210> 1056

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1056

aaagtaccta ataaccaac cag 23

<210> 1057

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1057

aagaaggtga ataacactta gg 22

<210> 1058

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1058

aagatacctg gctagccata tgc 23

<210> 1059

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1059

aagctaccag aggaacaatc agg 23

<210> 1060

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1060

catttactga ataacccttt gg 22

<210> 1061

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1061

gataaacatg aaggaccctc agg 23

<210> 1062

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1062

aacgtacctg aacaaccctc agg 23

<210> 1063

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1063

acactacctg aatgaccctc aag 23

<210> 1064

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1064

aatatacatg aaacacactt agg 23

<210> 1065

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1065

aagataccta aatgtccatc aac 23

<210> 1066

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1066

cagatatgaa taaacctcta g 21

<210> 1067

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1067

aatagtactc aataaacctc tgg 23

<210> 1068

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1068

agtatacatg aatagccctc agg 23

<210> 1069

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1069

ttgctacctg aataaccctc ttg 23

<210> 1070

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1070

aagatatctg aggaagcgtc ttg 23

<210> 1071

<211> 21

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1071

aagatacctg aaaccctctg g 21

<210> 1072

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1072

cagatattga aaaaccctct gg 22

<210> 1073

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1073

aaggtatcca ataaccctt tgg 23

<210> 1074

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1074

taaatacctg aacaactcta ggg 23

<210> 1075

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1075

aagattacat gagtacccct cctg 24

<210> 1076

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1076

atgatagtga ataactctct tg 22

<210> 1077

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1077

aagatatctg aaaaatccac aaa 23

<210> 1078

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1078

aagatttctt ataaccctct gg 22

<210> 1079

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1079

aagatactct gaataacttt ctgg 24

<210> 1080

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1080

aagtcatctg aataaccctc aag 23

<210> 1081

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1081

aagatacgtg caataactat caag 24

<210> 1082

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1082

aagatacatt agtaacattt tgg 23

<210> 1083

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1083

aagaaacact taaaaaccat ctgg 24

<210> 1084

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1084

tagatacctg tataaccacc acc 23

<210> 1085

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1085

aacttacctg aacatgcccc tgg 23

<210> 1086

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1086

tagatacatg gattaacttc tgg 23

<210> 1087

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1087

aagacagcag taaaacactc tgg 23

<210> 1088

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1088

aagatctgga agaactctct gg 22

<210> 1089

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1089

aagaaaggtg agcaacactc ggg 23

<210> 1090

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1090

aagatacttt aaaaaacccc tgc 23

<210> 1091

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1091

aatataccta gctaagcctc aga 23

<210> 1092

<211> 24

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1092

aagatagcct gagtcacact cttg 24

<210> 1093

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1093

aagaaaacag cgtaagcctc agg 23

<210> 1094

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1094

atgaaaccta aataagtctc tgg 23

<210> 1095

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1095

tgtttacctg aataaccttc agg 23

<210> 1096

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1096

aagatatctg aaaagcccac ttt 23

<210> 1097

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1097

tgtaaacctg gataaccctc tag 23

<210> 1098

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1098

aagtatcatg aataccctca gg 22

<210> 1099

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1099

aagatcctat ataaccctct ga 22

<210> 1100

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1100

aaaatacctg aataacctgg gcc 23

<210> 1101

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1101

aagttaccag aacaaccctt agg 23

<210> 1102

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1102

aagaatttga ataactctct ag 22

<210> 1103

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1103

aggatacctg aatccctcca g 21

<210> 1104

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1104

gagacacctg aataagtgtc tgg 23

<210> 1105

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1105

aagctagtga aaaaccatca gg 22

<210> 1106

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1106

aggatacttg aatatccctg cct 23

<210> 1107

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1107

cagatactga aaaacactct gg 22

<210> 1108

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1108

aagaaatctg gataaccccc aat 23

<210> 1109

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1109

aacataccca aaaaaacctc tga 23

<210> 1110

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1110

aaaatatcca aataaccccc tgg 23

<210> 1111

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1111

aagatatctg aataatcatc agg 23

<210> 1112

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1112

aagatactga gtaacactga ag 22

<210> 1113

<211> 21

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1113

aagttaccta aataactttg g 21

<210> 1114

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1114

accataattg attaactctc tgg 23

<210> 1115

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1115

aagaaaccta agtaaacctc taa 23

<210> 1116

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1116

aagatacatc atcaccctcc tg 22

<210> 1117

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1117

aagacacata aggaaccctc atg 23

<210> 1118

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1118

gagatacctg agctgccctc agc 23

<210> 1119

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1119

gagataccta ataaccttc cag 23

<210> 1120

<211> 21

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1120

aagatacgaa taatcctccg a 21

<210> 1121

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1121

attaaaccaa aataaccctc ggg 23

<210> 1122

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1122

cacaaacctt aataaccctc aag 23

<210> 1123

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1123

aagataaaaa aataccccta ggg 23

<210> 1124

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1124

aagatatctg aaaaagtctt gag 23

<210> 1125

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1125

gagataactg aataaccatt tgg 23

<210> 1126

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1126

aagatatctg taaaaccctt cag 23

<210> 1127

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1127

aacatacatg aaaaatcctc aac 23

<210> 1128

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1128

aaggtaactg gatagccatc tgc 23

<210> 1129

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1129

aagagacctg agtcaccctg tct 23

<210> 1130

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1130

aagataaatg aatttccttc tgt 23

<210> 1131

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1131

aagatacggg aaatcccctt tgg 23

<210> 1132

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1132

cagatatcag ataaccctat gg 22

<210> 1133

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1133

cagatgcttg taaaaccatc agg 23

<210> 1134

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1134

acagtagttg cataaccctc tgg 23

<210> 1135

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1135

aagattcagc actaacccac agg 23

<210> 1136

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1136

gagatactga attaccctct gg 22

<210> 1137

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1137

aagagacatg cataatcttc agg 23

<210> 1138

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1138

aagtaaactg aataccttct gg 22

<210> 1139

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1139

aagaaaccac tataaccatc agt 23

<210> 1140

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1140

cagatactgt ataaccctca ga 22

<210> 1141

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1141

aatgtaaatg tataaccctc tgt 23

<210> 1142

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1142

aggataccat aataaccagc atg 23

<210> 1143

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1143

gcaatacctg aataacccat tgt 23

<210> 1144

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1144

aagataccag accatctccc agg 23

<210> 1145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1145

aagatctgaa tagcaccctg g 21

<210> 1146

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1146

aagatcacag gacaaccctc cgc 23

<210> 1147

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1147

aagattcatg ataaccatca tg 22

<210> 1148

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1148

caggtacctg gagaacccta gag 23

<210> 1149

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1149

aagatacctg aacaccctac tgg 23

<210> 1150

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1150

tagctagctg ataacactct gg 22

<210> 1151

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1151

attatactga ataaccttcc ag 22

<210> 1152

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1152

aagttacctg catcaaactc atg 23

<210> 1153

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1153

aagatacaga ataaccctct ag 22

<210> 1154

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1154

gatatactct aataaccctc aag 23

<210> 1155

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1155

aagatacata aatcactttc cag 23

<210> 1156

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1156

aaaatgccta atagacctct gg 22

<210> 1157

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1157

aaaacacctg aaaaatcctc cac 23

<210> 1158

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1158

aagaaacact gaatgtccct cttg 24

<210> 1159

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1159

gtgaaaccta ataaccctc aga 23

<210> 1160

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1160

aatataccag aatagttctc agt 23

<210> 1161

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1161

aagatactga atattcctca gg 22

<210> 1162

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1162

gagatacttg aataaccatc tca 23

<210> 1163

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1163

aaagtacatt aaaaaccttc tgg 23

<210> 1164

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1164

aagataattg aatagccatc tta 23

<210> 1165

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1165

aacaaacccg taaaaccctc acg 23

<210> 1166

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1166

aagatagtta aatatccccc tgt 23

<210> 1167

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1167

aagataataa ataaccctca ag 22

<210> 1168

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1168

aagctacttg ataaccctat gg 22

<210> 1169

<211> 21

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1169

attatacctg aatccctcag g 21

<210> 1170

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1170

aagttatcct aataacccta tgg 23

<210> 1171

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1171

atgtttactg aataccctc tgg 23

<210> 1172

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1172

aagggacctg aaattccctg agg 23

<210> 1173

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1173

tagataacag aatgactcac agg 23

<210> 1174

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1174

aagattctga atagacccca gg 22

<210> 1175

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1175

aacataccca aatactctca gg 22

<210> 1176

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1176

aagatacctc aataagactc ggg 23

<210> 1177

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1177

tagatactga aaatctctca gg 22

<210> 1178

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1178

agaatacaag aataaccctg ggg 23

<210> 1179

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1179

aagatacctg aaattcctgc aga 23

<210> 1180

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1180

ctggtactta ataaccctca gg 22

<210> 1181

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1181

gagataccta acacacactc tgg 23

<210> 1182

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1182

acaatacctg aaaaactccc ttg 23

<210> 1183

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1183

cagatacatt aaaaccctct gg 22

<210> 1184

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1184

cagaacccac aataagcctc tgg 23

<210> 1185

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1185

aataacatga ataacactca ag 22

<210> 1186

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1186

aagtaaccca aataacccca gg 22

<210> 1187

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1187

aagatacaga atttcccttt gg 22

<210> 1188

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1188

aaggtccctg agccaccctc cag 23

<210> 1189

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1189

aagatctgga acaactctct gg 22

<210> 1190

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1190

aacactattg aataaccatc tgg 23

<210> 1191

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1191

gggatacctg aatattctct gg 22

<210> 1192

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1192

aagatgcctg cacatccctc ctt 23

<210> 1193

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1193

aagatacatg aattaccaaa aag 23

<210> 1194

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1194

aagatgcttg aagtagcttc agg 23

<210> 1195

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1195

tagatacctc ttataaccct ccag 24

<210> 1196

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1196

aagatacatc aataaacctg att 23

<210> 1197

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1197

aagatagtcc tataactctc tgg 23

<210> 1198

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1198

aaaattagtg gataaacctc tgg 23

<210> 1199

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1199

aagatcctga agaattctct ga 22

<210> 1200

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1200

agaatacctg aacaacactc tag 23

<210> 1201

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1201

attaaacctg aaaccctcag g 21

<210> 1202

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1202

aagatagcta aataacctct ga 22

<210> 1203

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1203

gagacaactg attatccctc aag 23

<210> 1204

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1204

aatttaccag aatagccctc tga 23

<210> 1205

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1205

aagatactga aataccccta tgg 23

<210> 1206

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1206

aaggtaaatg agtaatcctt tgg 23

<210> 1207

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1207

aagattactt gaagaagcct ctga 24

<210> 1208

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1208

aaagtagctg aataaacctc aag 23

<210> 1209

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1209

aagataactg aaatgccttc gag 23

<210> 1210

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1210

actattcctg aataaccctt tgg 23

<210> 1211

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1211

aacatcctga atcaacctct gc 22

<210> 1212

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1212

gaaatactga gtacccctca gg 22

<210> 1213

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1213

tagatctaga ataagcctct gg 22

<210> 1214

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1214

aagataccca ataaccatc aga 23

<210> 1215

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1215

aagacagcta actaactctc ggg 23

<210> 1216

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1216

aaagtagctg aacagccctc agg 23

<210> 1217

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1217

aagatacctc attaatcatc aca 23

<210> 1218

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1218

aagatatgga atcaacctca gg 22

<210> 1219

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1219

aagataccta ataaccacag gg 22

<210> 1220

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1220

acagcacctg aatcacactc tgg 23

<210> 1221

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1221

aagatacaaa aacaaccgac tgg 23

<210> 1222

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1222

aagatactca ataaacctca ag 22

<210> 1223

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1223

atgatagtga ataattctca gg 22

<210> 1224

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1224

aagacacata aaccactctc agg 23

<210> 1225

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1225

aagatactgg ataaccttcc ag 22

<210> 1226

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1226

atgataatga ataacccttg gg 22

<210> 1227

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1227

aagacactga aaaaccctca ag 22

<210> 1228

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1228

aagatagcag attagtcctc agt 23

<210> 1229

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1229

aagagatcgg gataagcctt tgg 23

<210> 1230

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1230

taagtaccca aataagcctc tgg 23

<210> 1231

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1231

aagatatctg aatatggacc agg 23

<210> 1232

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1232

aagatagcta agaatccctc cag 23

<210> 1233

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1233

tagttacaag aataacccca gg 22

<210> 1234

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1234

tagatacata atagcccttt gg 22

<210> 1235

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1235

aagagccctg aataagcttt agg 23

<210> 1236

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1236

aagatactga ataaacccga ag 22

<210> 1237

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1237

aagatatctg gataatcccc aaa 23

<210> 1238

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1238

aatatacctt gaatacccct ccct 24

<210> 1239

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1239

gggatacctt aacaaccctg tgg 23

<210> 1240

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1240

aaaatacctg acagaaccac tgg 23

<210> 1241

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1241

aaaatacctg agtgacccta gaa 23

<210> 1242

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1242

aagatttgtg aatgacccta atg 23

<210> 1243

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1243

aagataccag tatactctct gg 22

<210> 1244

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1244

aagatccctg aacaacacca aag 23

<210> 1245

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1245

aagataccag tcccaccctc ttg 23

<210> 1246

<211> 24

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1246

tagatactct caatgaccct ctga 24

<210> 1247

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1247

aagttactta aatagctctc tgc 23

<210> 1248

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1248

aagatgcttg aatttcccta atg 23

<210> 1249

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1249

aagagatctg gatcaccccc agc 23

<210> 1250

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1250

aagatatttg aatattccct agg 23

<210> 1251

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1251

taattaccag aataacccta tga 23

<210> 1252

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1252

aagatacctg aaatacctgg gt 22

<210> 1253

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1253

aaggtacctg agtaaacatt ctg 23

<210> 1254

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1254

aagatacatg aatgaattca gg 22

<210> 1255

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1255

cagataccta agaaccctga cg 22

<210> 1256

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1256

agtataacag aataacccta tgt 23

<210> 1257

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1257

aacatatctg aatatctctc taa 23

<210> 1258

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1258

aagatcctgc ctcaacctct gg 22

<210> 1259

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1259

aagataccaa gctaatcctc tgc 23

<210> 1260

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1260

gagatttctg aataacccac cct 23

<210> 1261

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1261

gagaggcctg agtagcccac ggg 23

<210> 1262

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1262

aaggaaactg gagaactctc cgg 23

<210> 1263

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1263

aagatacttg aataaccatt tca 23

<210> 1264

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1264

tgcttacatg aataaccctc cag 23

<210> 1265

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1265

tctgtacctg gataaccccc tgg 23

<210> 1266

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1266

aaggtaactg acaaaccatc tga 23

<210> 1267

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1267

aaaataaatg aataaaactg tgg 23

<210> 1268

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1268

aagtcaccag tttaacactc agg 23

<210> 1269

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1269

aagataccag aataaatcat tctag 25

<210> 1270

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1270

taaatacatg aataaccatt agg 23

<210> 1271

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1271

aaaagccctg atcaaacctc agg 23

<210> 1272

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1272

cacttacctg tataacctca gg 22

<210> 1273

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1273

aagatacttg cagaaccatc tga 23

<210> 1274

<211> 21

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1274

aagatctgaa tttccatcag g 21

<210> 1275

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1275

aagatataca tactaaccct ctgg 24

<210> 1276

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1276

gagtaccata ataaacctca gg 22

<210> 1277

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1277

aaagaaccta ataagcctc ttg 23

<210> 1278

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1278

aagacattaa ataacccac agg 23

<210> 1279

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1279

aatatacctg gaaaacccac acc 23

<210> 1280

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1280

aagacacatg aatatcacta atg 23

<210> 1281

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1281

aagatattga ataacccaca tt 22

<210> 1282

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1282

aacatcccag aatgacccac agc 23

<210> 1283

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1283

aagaaagctg gctagctctc tgg 23

<210> 1284

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1284

aagataactg acttgaccct gtgg 24

<210> 1285

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1285

aagatatgaa taaaactctg g 21

<210> 1286

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1286

aagctatctg agaaaccctt ttg 23

<210> 1287

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1287

cagataccta ataaccacac gg 22

<210> 1288

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1288

aagatacctg aaattatttc agg 23

<210> 1289

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1289

ttgataccta aataccctgt gg 22

<210> 1290

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1290

taaatacatg aataatcctc ggg 23

<210> 1291

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1291

aattaaccta cataaccctc agt 23

<210> 1292

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1292

aagattctta aataacccac ttt 23

<210> 1293

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1293

aagatttaag aatgaacctc agg 23

<210> 1294

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1294

tggatacctg tcaaccctct gg 22

<210> 1295

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1295

aagatccgtg aataaaccac agc 23

<210> 1296

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1296

aacatacacg aatacctcac agg 23

<210> 1297

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1297

aagatgataa acaaccctct gg 22

<210> 1298

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1298

tagatcctaa ttaaccctca ga 22

<210> 1299

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1299

aagatacagg tgtagccctc ctg 23

<210> 1300

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1300

ctgatatgtg aaaaacccta agg 23

<210> 1301

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1301

aacatactga accagcctct gg 22

<210> 1302

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1302

aagacacgag aagaaccttc tga 23

<210> 1303

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1303

aagacacttg aataccactc ttt 23

<210> 1304

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1304

tacatacctt gataaccttc agg 23

<210> 1305

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1305

aagttacctg aacaaacctg caa 23

<210> 1306

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1306

aaaaaactag aagaaccctt tgg 23

<210> 1307

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1307

aagatccctg aatttccatc aga 23

<210> 1308

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1308

aaaatacctg catacctca gg 22

<210> 1309

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1309

aacttacatg aattactctt agg 23

<210> 1310

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1310

aacatttctc aatatccctt tgg 23

<210> 1311

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1311

cagataactg aataaccctc tgt 23

<210> 1312

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1312

taaataccta taacccactg g 21

<210> 1313

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1313

gagatacctg aatattcttc caa 23

<210> 1314

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1314

attatatctg aatatcctct gg 22

<210> 1315

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1315

atgataccca ataccctcc ag 22

<210> 1316

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1316

cagatacctg aatctccttc ttt 23

<210> 1317

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1317

cagttacctg gataactccc tgg 23

<210> 1318

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1318

aaaatactag aataaccagc ttg 23

<210> 1319

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1319

aagactcagg aatatcactc agg 23

<210> 1320

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1320

aagatccaga agaatcatct gg 22

<210> 1321

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1321

aaaacacctg aataaatccc atg 23

<210> 1322

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1322

aacatcactg aagaaccctg aag 23

<210> 1323

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1323

aaaatacctc atagccctct gc 22

<210> 1324

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1324

aaaatagctt aataatgctc agt 23

<210> 1325

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1325

aagttccctg aacacacctc tgg 23

<210> 1326

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1326

actatactga ctaaccctct ag 22

<210> 1327

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1327

agaatatctt cataaccttc ggg 23

<210> 1328

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1328

agaaaacctg aataacctat gg 22

<210> 1329

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1329

aagatattca aataaccctg ctg 23

<210> 1330

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1330

gagatactga ataacctctg gg 22

<210> 1331

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1331

aagatagctg ctaaccctga gt 22

<210> 1332

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1332

aaaataaatg aataaccatc aga 23

<210> 1333

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1333

aaggtactag aaaaccctgt gg 22

<210> 1334

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1334

aagacactgc caaaccctcc gg 22

<210> 1335

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1335

aagatacatg aatggccaac gcg 23

<210> 1336

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1336

cagagacctg catagcactg agg 23

<210> 1337

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1337

aagatatctg aaaatccctg cgc 23

<210> 1338

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1338

aagaacactg agaaaaccct ctgg 24

<210> 1339

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1339

aagaaacctc catatccatc gtg 23

<210> 1340

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1340

aaggtacctt aacaacattt tgg 23

<210> 1341

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1341

aaggtgactg aaggaccctt ggg 23

<210> 1342

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1342

acgataactg aacagctctc aag 23

<210> 1343

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1343

aagagggctt aataaccttc aag 23

<210> 1344

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1344

aagataactg gatagctcta tga 23

<210> 1345

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1345

aagattcagc aataccctct gg 22

<210> 1346

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1346

caaaaaccag aaaaccctca gg 22

<210> 1347

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1347

catataccaa aataacccat ggg 23

<210> 1348

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1348

aaaatacaaa taaccctcag a 21

<210> 1349

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1349

aaaatacctg aataaacctg aag 23

<210> 1350

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1350

aagataactt aataggcctc cac 23

<210> 1351

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1351

aagatggctg aaaaagcctt tcg 23

<210> 1352

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1352

aagttaccag ataacccaca gg 22

<210> 1353

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1353

cagatacctg gttaaacatc acg 23

<210> 1354

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1354

aagatacatg aatggccaac agg 23

<210> 1355

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1355

aagctaccag catagcccac tag 23

<210> 1356

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1356

aagaaagctg gaaaacactc cag 23

<210> 1357

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1357

aagatgcctg agtctccccc gtg 23

<210> 1358

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1358

aaggaaactg aataaccctc aga 23

<210> 1359

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1359

ctgagaactg aataaacctc gag 23

<210> 1360

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1360

aaggttacag aataaaactc tgg 23

<210> 1361

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1361

caggatactg aataaccctc aga 23

<210> 1362

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1362

ccattacatg aataaccttc agg 23

<210> 1363

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1363

aagacacctg gataaccatc agg 23

<210> 1364

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1364

aaattatgaa aaaccctcag g 21

<210> 1365

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1365

aagatacttg acaactctct ga 22

<210> 1366

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1366

aagatagatg aatgacccac tac 23

<210> 1367

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1367

aagatactta aatgatcctt ggc 23

<210> 1368

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1368

aatataccta aataacttac agc 23

<210> 1369

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1369

aagataactg gatagccata tgc 23

<210> 1370

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1370

aacaaacatg aaaaacactc agc 23

<210> 1371

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1371

aagataccta aatatatatc tga 23

<210> 1372

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1372

aggatgactg aaaaatcccc agg 23

<210> 1373

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1373

aagatgactg cttaaccccc agt 23

<210> 1374

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1374

aagataccaa aatgtaactc agg 23

<210> 1375

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1375

aagataactt aaaaactcta agg 23

<210> 1376

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1376

acagaacctg aatagcccta ggg 23

<210> 1377

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1377

aagatgcctg aactagtcct tggg 24

<210> 1378

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1378

aaaataactg aaaaccctca ac 22

<210> 1379

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1379

aacatacatc cacaaccatc agg 23

<210> 1380

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1380

aagatacatg aataagcacc atg 23

<210> 1381

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1381

catatacttg aataaccaac tgg 23

<210> 1382

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1382

aagatcttaa taatcatctg g 21

<210> 1383

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1383

aagaaacccg agtccctctg g 21

<210> 1384

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1384

aagatatctc atatcactca gg 22

<210> 1385

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1385

acaatacctt gaataaccca caag 24

<210> 1386

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1386

aagatacata aataacctca cag 23

<210> 1387

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1387

aagtaacaga ataatcctaa gg 22

<210> 1388

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1388

gaataacctg aataaccccc aga 23

<210> 1389

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1389

aaattaccta ataaacccaa ggc 23

<210> 1390

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1390

aaggtacctg aatattgttc tgt 23

<210> 1391

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1391

aagacagctg ggtatctctc tgg 23

<210> 1392

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1392

ctgatagtga ataagcctca gg 22

<210> 1393

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1393

atgatagtga ataagtctca gg 22

<210> 1394

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1394

tagatatttg aataaccatt tag 23

<210> 1395

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1395

aagatgccct gagcaaccct cctg 24

<210> 1396

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1396

atgatctctg aatggccttc agg 23

<210> 1397

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1397

cgtgtacctg aatgacccac ggg 23

<210> 1398

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1398

tagatactga gaaagcctct gg 22

<210> 1399

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1399

aagttatcta aaaaccctct ag 22

<210> 1400

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1400

aagatatctg aaaaattctc aaa 23

<210> 1401

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1401

aagtaaactg aaaaccttct gg 22

<210> 1402

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1402

aatataactg aataaaactc ttt 23

<210> 1403

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1403

tagctacatg aaaaccctgg gg 22

<210> 1404

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1404

ataatactga ataacccttt ga 22

<210> 1405

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1405

cttttacctg aataccctca gg 22

<210> 1406

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1406

aagatgactg aagagccctt ggg 23

<210> 1407

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1407

atgagcccag aagaaccctc ttg 23

<210> 1408

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1408

gagatacctg aaaaatcctg gct 23

<210> 1409

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1409

tgtataccag aatcacccta ggg 23

<210> 1410

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1410

cagatacctg gtaactctca gg 22

<210> 1411

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1411

aaattacctg gacaaccttc gcg 23

<210> 1412

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1412

aagatacatg aataaccttg tca 23

<210> 1413

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1413

aagatacatt agaaccctct gt 22

<210> 1414

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1414

aagatatatg aatggccctg aag 23

<210> 1415

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1415

aagatacaca aacagcccac agg 23

<210> 1416

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1416

aacatacctg aaaaaacctc agc 23

<210> 1417

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1417

aggattccag aagaagcctg tgg 23

<210> 1418

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1418

aagaaacctg gatttacctc tgt 23

<210> 1419

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1419

agaatagctg aaggaccctg ggg 23

<210> 1420

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1420

aggatgccag ggtaacccac tgg 23

<210> 1421

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1421

taggtacctg aatgacctca gg 22

<210> 1422

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1422

aagatacctg acataccctc ccc 23

<210> 1423

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1423

gagatacatg aatgaccctt tca 23

<210> 1424

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1424

gtgatagtga ataactctca gg 22

<210> 1425

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1425

aggaaagctg aataactctc tta 23

<210> 1426

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1426

aagaaacgct aataaacctc agg 23

<210> 1427

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1427

aacattccac actaaccatc agg 23

<210> 1428

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1428

aagatacgag agaaacgccc ggg 23

<210> 1429

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1429

caattaccag aataacccac aga 23

<210> 1430

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1430

aagagatttg ataaccttct gg 22

<210> 1431

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1431

aagattcctg attcagcctc tga 23

<210> 1432

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1432

aagaagccag actaacactg ggg 23

<210> 1433

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1433

caaataaatg aataatcatc agg 23

<210> 1434

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1434

aagaggcctg actctccctc cag 23

<210> 1435

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1435

aagatacttg tataacctca aga 23

<210> 1436

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1436

aacatacctg aacaaccctc agg 23

<210> 1437

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1437

aagatattta tatacccctc cag 23

<210> 1438

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1438

tagttacatg aagaaacctc tag 23

<210> 1439

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1439

aagatacatg cgtgaagcct ctgg 24

<210> 1440

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1440

atggtacctg tacaaacttc agg 23

<210> 1441

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1441

aaggcacctg aaagctctct gg 22

<210> 1442

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1442

gagatacctg gaaaacccca ggc 23

<210> 1443

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1443

atgttaacag aagacccctc tgg 23

<210> 1444

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1444

tagataactg gataccccac tgc 23

<210> 1445

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1445

aaaattcctg tccagccctc tgg 23

<210> 1446

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1446

aggatgcctg aaaaaacctc aaa 23

<210> 1447

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1447

aagatacatg agaacccttt gc 22

<210> 1448

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1448

aagatacatg aatagccctc cac 23

<210> 1449

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1449

taaatacctg aataacccat agt 23

<210> 1450

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1450

tatatacatg tataacccac agg 23

<210> 1451

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1451

aagatacatt cttagccctc aag 23

<210> 1452

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1452

aagaaacctt gtgaaccctc agt 23

<210> 1453

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1453

aagaaatgga tagccctctg g 21

<210> 1454

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1454

aaaatagctt aaaaagcctg tgg 23

<210> 1455

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1455

agggtgcccc aacaaccctc ggg 23

<210> 1456

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1456

aagaaatgtg ggtaagcctc agg 23

<210> 1457

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1457

atcatatctg aataactctc aac 23

<210> 1458

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1458

aacaagcctg tataaccctc atg 23

<210> 1459

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1459

gtgatactga ataagtctca gg 22

<210> 1460

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1460

aacatacatg aataatcttc aaa 23

<210> 1461

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1461

attatacctc aatatccctc tgg 23

<210> 1462

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1462

aagatacatg aaaaacactg gct 23

<210> 1463

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1463

aagatacctg tacaacacta tac 23

<210> 1464

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1464

cagatacctc atttaccctg atg 23

<210> 1465

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1465

cagatactta taaccctctg g 21

<210> 1466

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1466

aaaatacttg aaaaatccct cagt 24

<210> 1467

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1467

aagatcaaga ataactgtca gg 22

<210> 1468

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1468

aagacacttg tctagtcctc tgg 23

<210> 1469

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1469

aagaatccgg aaaaacccta tgc 23

<210> 1470

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1470

aagacagctg gagaactctc agg 23

<210> 1471

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1471

aagaaaaatg aacaaacctc aga 23

<210> 1472

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1472

aagttacgtg aataggactc agt 23

<210> 1473

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1473

aagataaaga acaactctct gg 22

<210> 1474

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1474

cagatacaca gataaccccc agg 23

<210> 1475

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1475

aagaaacttg aaaaatccca gg 22

<210> 1476

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1476

cagataacag aaaaaccctg ttg 23

<210> 1477

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1477

aagataccca gatccccctc cag 23

<210> 1478

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1478

tagatattct gaatatacct ctgg 24

<210> 1479

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1479

cagatacatg aaataatcct ccag 24

<210> 1480

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1480

agtcatcctg aataaccctc atg 23

<210> 1481

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1481

gccataccaa ataaccctct gg 22

<210> 1482

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1482

aagatacctg gataagcaac tgc 23

<210> 1483

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1483

aagaaaccta tagaaccctg agt 23

<210> 1484

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1484

aagaaaacag aataaacctc taa 23

<210> 1485

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1485

aagatacctt atcaacccta aag 23

<210> 1486

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1486

cagaaatata aaaaaccctc agg 23

<210> 1487

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1487

aagattcaag aaagaccctc tgc 23

<210> 1488

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1488

taaatactga ataaccctgt ga 22

<210> 1489

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1489

gagatctcag cataactctc tgg 23

<210> 1490

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1490

aagatacctt atttacctat gg 22

<210> 1491

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1491

ttcataccta aataaccctt aga 23

<210> 1492

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1492

aagatacctg aataacctaa gac 23

<210> 1493

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1493

aagatacata ataatcatct gt 22

<210> 1494

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1494

aagagccctt gctaaccatc tgg 23

<210> 1495

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1495

aaagtatctg aataacactt ctg 23

<210> 1496

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1496

agcctaccta aatagcccta ggg 23

<210> 1497

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1497

cagacacctg aatgacccca ggc 23

<210> 1498

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1498

cactgacctg aatcaccccc agg 23

<210> 1499

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1499

gaaatactga ataatcctca gg 22

<210> 1500

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1500

aagacacaga aagatccctc tgg 23

<210> 1501

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1501

aaggtaccag atgagccctt ggg 23

<210> 1502

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1502

aggatacctc ccaaatcctc tgg 23

<210> 1503

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1503

caaatacttg aaaagccctc gag 23

<210> 1504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1504

taaatatgaa tgaccctcag g 21

<210> 1505

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1505

cagatatctg aagatccctc cag 23

<210> 1506

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1506

acagaacctg tataaccctc cag 23

<210> 1507

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1507

aagaaatcta gaataccct aggg 24

<210> 1508

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1508

aagttaaatg aatgaccctg accgg 25

<210> 1509

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1509

aagatatttg atcaaccctt gga 23

<210> 1510

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1510

aggtaacatc aatatccctc cgg 23

<210> 1511

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1511

aacgtacctg aataactcat aag 23

<210> 1512

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1512

aagataccag catagtcctc ctg 23

<210> 1513

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1513

aagatatctg aagagccttc cca 23

<210> 1514

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1514

aagatacctg aatttaccat gag 23

<210> 1515

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1515

aagatacttt attaactctc aag 23

<210> 1516

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1516

tagatatgtg aattaacttc tgg 23

<210> 1517

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1517

aagatacctg atcacacatc aga 23

<210> 1518

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1518

cagatacctc aataaccctg atg 23

<210> 1519

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1519

aagatacttg gataatgctt ggt 23

<210> 1520

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1520

aaggtatctg aattaccctc aag 23

<210> 1521

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1521

ctgagacctg agtaactctc atg 23

<210> 1522

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1522

aagaaaatga ataaccctac ag 22

<210> 1523

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1523

tagatacatg aaaaaccctt cag 23

<210> 1524

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1524

tagatgctta aatgaccctc tgc 23

<210> 1525

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1525

taggatcctg gataaccctc cag 23

<210> 1526

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1526

ttgatacttg aataaccatc tga 23

<210> 1527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1527

aagaaaccaa taaccctcag g 21

<210> 1528

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1528

aaggaaccag aattactctc agt 23

<210> 1529

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1529

cagaaaccag aataaccttc agg 23

<210> 1530

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1530

aaaattcctg aatagctctc tgg 23

<210> 1531

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1531

atgatagtga ataacactca tg 22

<210> 1532

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1532

aggatacaga atatccatct gg 22

<210> 1533

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1533

aatctacctg aaaagccctc tgg 23

<210> 1534

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1534

ctgataccag ataaccctga gg 22

<210> 1535

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1535

cagatatctg aataacccac cag 23

<210> 1536

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1536

aagatacatg gataatgttc agg 23

<210> 1537

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1537

aagaaacatg aagaaaactc agc 23

<210> 1538

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1538

aaaatacatg gaaaatcctc atg 23

<210> 1539

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1539

attatacctg aataaacctg act 23

<210> 1540

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1540

gatttaccag aaaaaccctc tgg 23

<210> 1541

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1541

gattgaccag aataaccctc tgg 23

<210> 1542

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1542

aagatacatc gaataaccct tcta 24

<210> 1543

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1543

aaggcaactg aagatccttc agg 23

<210> 1544

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1544

aagatatctg aattcagctc ttg 23

<210> 1545

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1545

aagaaaacag aataaacctc tca 23

<210> 1546

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1546

aagatagctg atgaaatatc agg 23

<210> 1547

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1547

atgatagtga ataagcctca gg 22

<210> 1548

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1548

aagattcatg tacaaacctc atg 23

<210> 1549

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1549

aagacacatg aagaaaactg agg 23

<210> 1550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1550

aagttgactg aaaccctctg g 21

<210> 1551

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1551

gagataccct agataaccct caga 24

<210> 1552

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1552

gtgataactg aataaccctg ctc 23

<210> 1553

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1553

gagataactg catagcccta ggt 23

<210> 1554

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1554

gagacacctg aacgacctca gg 22

<210> 1555

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1555

aagacacctg actaacccca ggc 23

<210> 1556

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1556

tagacacctg aacaacccca ggc 23

<210> 1557

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1557

aagacacctg gctgacccca gg 22

<210> 1558

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1558

aagacacctg agcaacctca gg 22

<210> 1559

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1559

aagatatctg agcaacactc tgt 23

<210> 1560

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1560

gagatatgtg aataaaactc tga 23

<210> 1561

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1561

cagaagctga atgacccttt gg 22

<210> 1562

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1562

aaaataactg ataaatcctc tga 23

<210> 1563

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1563

aagctcctgc atagcccaca gg 22

<210> 1564

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1564

aacataccta aatataccct gg 22

<210> 1565

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1565

tagatacctg actttcccac ttg 23

<210> 1566

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1566

aagattcctg aagcctcctc aga 23

<210> 1567

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1567

catatactga ataaccatct gg 22

<210> 1568

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1568

aagatatctg aaatgcccta gag 23

<210> 1569

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1569

aaatagcctg aataacccta gtg 23

<210> 1570

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1570

aacaaacatg aataacacta agc 23

<210> 1571

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1571

aagaaatctg acaaaccttt agg 23

<210> 1572

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1572

aagatccaga agaactctct ga 22

<210> 1573

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1573

tagataccta aatagcccat ggg 23

<210> 1574

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1574

aagaaacctc tataagcctc tta 23

<210> 1575

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1575

aatctactga ataactctca gg 22

<210> 1576

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1576

atgaatactg aataacattc agg 23

<210> 1577

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1577

aagataccaa taaccctcaa a 21

<210> 1578

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1578

aatgtacccg aacaaccctc agg 23

<210> 1579

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1579

cagatagctg aaagaacact cagg 24

<210> 1580

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1580

aacataactg aataaccata agg 23

<210> 1581

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1581

aatcaacctg aatatccatc agt 23

<210> 1582

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1582

aagataccca ttcaccctct gg 22

<210> 1583

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1583

aaagaaccta aaaaaccctc ttg 23

<210> 1584

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1584

aagatagggg aaagccctct gg 22

<210> 1585

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1585

aaggcaaatg aataacccac agc 23

<210> 1586

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1586

aaaatacaaa taaccctcag t 21

<210> 1587

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1587

aagatccaga agaattctct gg 22

<210> 1588

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1588

agaatacctg aataccccca ga 22

<210> 1589

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1589

caaatacctt aatcaccatg agg 23

<210> 1590

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1590

aagatgccaa cataaagctc agg 23

<210> 1591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1591

taaataccta taaccctgag g 21

<210> 1592

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1592

agcacacatg aataacccta agg 23

<210> 1593

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1593

aagatcccag aataactact gg 22

<210> 1594

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1594

ccaatggcct ccttcagtt 19

<210> 1595

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1595

caatggcctc cttcagtt 18

<210> 1596

<211> 17

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1596

aatggcctcc ttcagtt 17

<210> 1597

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1597

tccaatggcc tccttcagtt 20

<210> 1598

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1598

gcgaatggcc tcctgcagct 20

<210> 1599

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1599

agcccttcaa cacaaggtca 20

<210> 1600

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1600

taagaccatg tcccaactga 20

<210> 1601

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1601

caatgtcccc aatgcaatcc 20

<210> 1602

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1602

ttgttttccg ggattgcatt 20

<210> 1603

<211> 20

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1603

tttgttttcc gggattgcat 20

<210> 1604

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1604

aatcccggaa aacaaagatt 20

<210> 1605

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1605

tgttttccgg gattgcattg 20

<210> 1606

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1606

gatacctgaa taactctc 18

<210> 1607

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1607

atacctgaat aactctc 17

<210> 1608

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1608

gcaaatcttg attttggctc 20

<210> 1609

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1609

gatgtaaaaa ttttagccaa 20

<210> 1610

<211> 20

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1610

atgaaaaact tgagagttgc 20

<210> 1611

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1611

acttgggatc acaaagcaaa 20

<210> 1612

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1612

aagatttggt gttttctact 20

<210> 1613

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1613

aaggagtacc cggggctgca 20

<210> 1614

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1614

cagaggccag gagcgccagg 20

<210> 1615

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1615

agaggccagg agcgccagga 20

<210> 1616

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1616

ctcggcctct gaagctcctg 20

<210> 1617

<211> 19

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1617

cagctccagg cggtcctgg 19

<210> 1618

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1618

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210
> 1619

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1619

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1620

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1620

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1621

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1621

ggugcuagcc uugcguuccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1622

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> Inosine

<400> 1622

nccaauggcc uccuucaguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1623

<211> 99

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1623

ccaauggccu ccuucaguug uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 1624

<211> 98

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1624

caauggccuc cuucaguugu uuuagagcua gaaauagcaa guuaaaauaa ggcuaguccg 60

uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuu 98

<210> 1625

<211> 98

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1625

caauggccuc cuucaguugu uuuagagcua gaaauagcaa guuaaaauaa ggcuaguccg 60

uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuu 98

<210> 1626

<211> 97

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1626

aauggccucc uucaguuguu uuagagcuag aaauagcaag uuaaaauaag gcuaguccgu 60

uaucaacuug aaaaaguggc accgagucgg ugcuuuu 97

<210> 1627

<211> 97

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1627

aauggccucc uucaguuguu uuagagcuag aaauagcaag uuaaaauaag gcuaguccgu 60

uaucaacuug aaaaaguggc accgagucgg ugcuuuu 97

<210> 1628

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> Inosine

<400> 1628

gccaauggcc uccuucanuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1629

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> Inosine

<220><221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> Inosine

<400> 1629

nccaauggcc uccuucanuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1630

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (7)..(8)

<223> Inosine

<220><221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> Inosine

<400> 1630

gccaaunncc uccuucanuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1631

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1631

accaauggcc uccuucaguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1632

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> Inosine

<220><221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> Inosine

<400> 1632

nccaaungcc uccuucaguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210

> 1633

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> Inosine

<400> 1633

gccaaungcc uccuucaguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1634

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1634

gcgaauggcc uccugcagcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1635

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1635

agcccuucaa cacaagguca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1636

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1636

uaagaccaug ucccaacuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1637

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1637

caaugucccc aaugcaaucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1638

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1638

uuguuuuccg ggauugcauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1639

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1639

uuuguuuucc gggauugcau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1640

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1640

aaucccggaa aacaaagauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1641

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1641

uguuuuccgg gauugcauug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1642

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1642

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1643

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1643

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1644

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1644

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1645

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1645

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1646

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1646

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1647

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1647

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1648

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1648

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1649

<211> 108

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1649

cccgcaccuu ggcgcagcgg guuuuagagu uuuagagcua gaaauagcaa guuaaaauaa 60

ggcuaguccg uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuu 108

<210> 1650

<211> 99

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1650

agauaccuga auaacccucg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 1651

<211> 98

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1651

gauaccugaa uaacccucgu uuuagagcua gaaauagcaa guuaaaauaa ggcuaguccg 60

uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuu 98

<210> 1652

<211> 98

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1652

gauaccugaa uaacucucgu uuuagagcua gaaauagcaa guuaaaauaa ggcuaguccg 60

uuaucaacuu gaaaaagugg caccgagucg gugcuuuu 98

<210> 1653

<211> 97

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1653

auaccugaau aacucucguu uuagagcuag aaauagcaag uuaaaauaag gcuaguccgu 60

uaucaacuug aaaaaguggc accgagucgg ugcuuuu 97

<210> 1654

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> Nebularine

<400> 1654

aagaunccug aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1655

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> Nebularine

<400> 1655

aagaunccug nauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1656

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> Nebularine

<400> 1656

aagaunccug aauancccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1657

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> Nebularine

<220><221
> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1657

aagaunccug naunacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1658

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> Nebularine

<400> 1658

aagnunccug aauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1659

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> Nebularine

<400> 1659

aagnunccug aauancccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1660

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1660

aagnuaccug aaunacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1661

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> Nebularine

<400> 1661

aagauaccug nauaacccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1662

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> Nebularine

<400> 1662

aagauaccug nauancccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1663

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1663

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1664

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1664

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1665

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1665

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1666

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1666

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1667

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1667

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1668

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1668

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1669

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1669

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1670

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1670

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1671

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1671

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1672

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1672

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1673

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1673

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1674

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1674

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1675

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1675

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1676

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1676

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1677

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1677

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1678

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1678

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1679

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1679

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1680

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1680

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1681

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1681

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1682

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1682

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1683

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1683

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1684

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1684

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1685

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1685

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1686

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1686

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1687

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1687

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1688

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1688

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1689

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1689

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1690

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1690

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1691

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1691

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1692

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1692

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1693

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1693

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1694

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1694

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1695

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1695

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1696

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1696

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1697

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1697

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1698

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1698

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1699

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1699

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1700

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1700

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1701

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1701

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1702

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1702

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1703

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1703

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1704

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1704

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1705

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1705

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1706

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1706

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1707

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1707

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1708

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1708

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1709

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1709

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1710

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1710

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1711

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1711

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1712

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1712

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1713

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1713

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1714

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1714

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1715

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1715

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1716

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1716

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1717

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1717

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1718

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1718

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1719

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1719

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1720

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1720

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1721

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1721

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1722

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1722

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1723

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1723

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1724

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1724

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1725

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1725

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1726

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1726

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1727

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1727

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1728

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1728

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1729

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1729

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1730

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1730

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1731

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1731

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1732

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1732

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1733

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1733

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1734

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1734

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1735

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1735

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1736

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1736

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1737

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1737

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1738

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1738

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1739

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1739

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1740

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1740

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1741

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1741

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1742

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1742

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1743

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1743

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1744

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1744

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1745

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1745

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1746

<211> 102

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1746

gaauaccuga guaacuuucg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuuu uu 102

<210> 1747

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1747

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1748

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1748

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1749

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1749

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1750

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1750

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1751

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1751

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1752

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1752

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1753

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1753

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1754

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1754

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1755

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1755

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1756

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1756

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1757

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1757

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1758

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1758

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1759

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1759

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1760

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1760

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1761

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1761

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1762

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 1762

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1763

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1763

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1764

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1764

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1765

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1765

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1766

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1766

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1767

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1767

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1768

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1768

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1769

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1769

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1770

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1770

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1771

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1771

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1772

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1772

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1773

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1773

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1774

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1774

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1775

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1775

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1776

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1776

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1777

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1777

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1778

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1778

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1779

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1779

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1780

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1780

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1781

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1781

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1782

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1782

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1783

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1783

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1784

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1784

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1785

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1785

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1786

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1786

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1787

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1787

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1788

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1788

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1789

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1789

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1790

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1790

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1791

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1791

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1792

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1792

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1793

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1793

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1794

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1794

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu uuu 103

<210> 1795

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1795

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1796

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1796

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1797

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1797

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1798

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1798

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1799

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1799

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1800

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1800

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1801

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1801

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1802

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1802

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1803

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1803

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1804

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1804

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1805

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1805

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1806

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1806

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1807

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1807

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1808

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1808

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1809

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1809

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1810

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1810

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1811

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1811

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1812

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1812

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1813

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1813

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1814

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1814

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1815

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1815

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1816

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1816

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1817

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1817

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1818

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1818

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1819

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1819

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1820

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1820

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1821

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1821

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1822

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1822

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1823

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1823

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1824

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1824

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1825

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1825

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1826

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1826

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1827

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1827

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1828

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1828

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1829

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1829

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1830

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1830

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1831

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1831

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1832

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1832

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1833

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1833

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1834

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1834

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1835

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1835

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1836

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1836

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1837

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1837

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1838

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1838

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1839

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1839

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1840

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1840

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1841

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1841

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1842

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1842

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1843

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1843

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1844

<211> 102

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (100)..(102)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1844

gaauaccuga guaacuuucg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuun nn 102

<210> 1845

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1845

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1846

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1846

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1847

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1847

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1848

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1848

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1849

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1849

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1850

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1850

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1851

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1851

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1852

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1852

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1853

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1853

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1854

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1854

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1855

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1855

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1856

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1856

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1857

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1857

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1858

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1858

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1859

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1859

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1860

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1860

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1861

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1861

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1862

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1862

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1863

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1863

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1864

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1864

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1865

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1865

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1866

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1866

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1867

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1867

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1868

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1868

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1869

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1869

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1870

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1870

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1871

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1871

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1872

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1872

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1873

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1873

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1874

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1874

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1875

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1875

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1876

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1876

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1877

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1877

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1878

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1878

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1879

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1879

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1880

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1880

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1881

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1881

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1882

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1882

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1883

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1883

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1884

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1884

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1885

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1885

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1886

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1886

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1887

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1887

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1888

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1888

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1889

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1889

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1890

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1890

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1891

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1891

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1892

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1892

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1893

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1893

cccauaccuu ggagcaacgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1894

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1894

gagauaccug aguaacuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1895

<211> 103

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> a, c, u, g, unknown or other

<400> 1895

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 1896

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1896

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1897

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 1897

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1898

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1898

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1899

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1899

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1900

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1900

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1901

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400

> 1901

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1902

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1902

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1903

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1903

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210

> 1904

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1904

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1905

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1905

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1906

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1906

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1907

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (65)..(65)
<223> Nebularine
<400> 1907
cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60
cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 1908

<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (57)..(57)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1908

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1909

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222

> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1909

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1910

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1910

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1911

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1911

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1912

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1912

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1913

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1913

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1914

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1914

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1915

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1915

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1916

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220
><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1916

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1917

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221
> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1917

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1918

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1918

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1919

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1919

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1920

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222

> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1920

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1921

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1921

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1922

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1922

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1923

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1923

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1924

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1924

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1925

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 1925

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1926

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1926

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1927

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1927

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1928

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1928

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1929

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1929

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1930

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1930

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1931

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 1931

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1932

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1932

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1933

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1933

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1934

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1934

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1935

<211> 100

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1935

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1936

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1936

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1937

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 1937

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1938

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1938

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1939

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223

> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1939

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1940

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1940

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1941

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1941

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1942

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 1942

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1943

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1943

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1944

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1944

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1945

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1945

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1946

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1946

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1947

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1947

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1948

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1948

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1949

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1949

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1950

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1950

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1951

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 1951

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1952

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1952

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1953

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1953

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1954

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (57)..(57)
<223> Nebularine
<400> 1954
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 1955
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (57)..(57)
<223> Nebularine
<400> 1955
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 1956
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (65)..(65)
<223> Nebularine
<400> 1956

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1957

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1957

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1958

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220

><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1958

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1959

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1959

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1960

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1960

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1961

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1961

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1962

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1962

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1963

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220

><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1963

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1964

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221>

modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1964

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1965

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1965

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1966

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1966

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1967

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1967

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1968

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1968

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1969

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1969

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1970

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1970

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1971

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1971

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1972

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1972

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1973

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1973

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1974

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 1974

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1975

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (42)..(42)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (57)..(57)

<223> Nebularine
<400> 1975
cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 1976
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1976

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1977

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><

221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1977

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1978

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1978

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1979

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 1979

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1980

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1980

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1981

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1981

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1982

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1982

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1983

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1983

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1984

<211> 100

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 1984

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1985

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1985

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1986

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1986

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1987

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1987

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1988

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1988

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1989

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1989

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1990

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 1990

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1991

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1991

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1992

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221

> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 1992

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1993

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1993

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1994

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221

> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1994

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1995

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 1995

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1996

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 1996

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1997

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 1997

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1998

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1998

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1999

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 1999

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2000

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2000

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2001

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2001

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2002

<211> 100

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2002

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2003

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 2003

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2004

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 2004

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2005

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 2005

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2006

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2006

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2007

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (57)..(57)
<223> Nebularine
<400> 2007
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 2008
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (57)..(57)
<223> Nebularine
<400> 2008
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 2009
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (65)..(65)
<223> Nebularine
<400> 2009

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2010

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2010

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2011

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220

><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2011

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2012

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2012

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2013

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2013

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2014

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2014

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2015

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2015

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2016

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220

><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2016

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2017

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221>

modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2017

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2018

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2018

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2019

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2019

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2020

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2020

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2021

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2021

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2022

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2022

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2023

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2023

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2024

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2024

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2025

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2025

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2026

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2026

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2027

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2027

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2028

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (42)..(42)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (57)..(57)

<223> Nebularine
<400> 2028
cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 2029
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2029

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2030

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><

221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2030

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2031

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2031

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2032

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 2032

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2033

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2033

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2034

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2034

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2035

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2035

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2036

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2036

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2037

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2037

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210

> 2038

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 2038

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2039

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2039

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2040

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2040

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2041

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220

><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2041

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2042

<211> 100

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2042

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2043

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2043

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2044

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 2044

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2045

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2045

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2046

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223

> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2046

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2047

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2047

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2048

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 2048

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2049

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 2049

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2050

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 2050

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2051

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2051

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2052

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2052

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2053

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2053

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2054

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2054

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2055

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2055

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2056

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2056

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2057

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 2057

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2058

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 2058

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2059

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 2059

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2060

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2060

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2061

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2061

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2062

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2062

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2063

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2063

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2064

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2064

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2065

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220

><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2065

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2066

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2066

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2067

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2067

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2068

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2068

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2069

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2069

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2070

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220

><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2070

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2071

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221>

modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2071

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2072

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2072

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2073

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2073

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2074

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2074

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2075

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2075

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2076

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<400> 2076

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2077

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2077

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2078

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2078

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2079

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2079

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2080

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2080

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2081

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2081

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2082

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2082

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2083

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2083

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2084

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2084

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2085

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2085

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2086

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 2086

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2087

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2087

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2088

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2088

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2089

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2089

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2090

<211> 100

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 2090

cagguuccau gggnugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2091

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2091

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2092

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2092

cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2093

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2093

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2094

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2094

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2095

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2095

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2096

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<400> 2096

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagngc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2097

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<400> 2097

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2098

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221
> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base
<222> (42)..(42)
<223> Nebularine
<400> 2098
cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc anguuaaaau aaggcuaguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 2099
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> Nebularine
<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<400> 2099
cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 2100
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<220><221
> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> Nebularine

<400> 2100

cagguuccnu gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2101

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> Nebularine

<400> 2101

cagguuccnu gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2102

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> Nebularine
<400> 2102
cagguuccau gggnugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100
<210> 2103
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine
<400> 2103
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2104
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2104

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2105

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<400> 2105

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2106

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2106

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2107

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2107

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagnaauagc aaguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2108

<211> 100

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (57)..(57)

<223> Nebularine

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> Nebularine

<400> 2108

cagguuccau gggaugcucu guuuuagngc uagnaauagc anguuaaaau aaggcunguc 60

cguunucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2109

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (98)..(100)

<223> Nubularine

<400> 2109

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcunnn 100

<210> 2110

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (98)..(100)

<223> Nubularine

<400> 2110

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcunnn 100

<210> 2111

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (99)..(100)

<223> Nubularine

<400> 2111

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuunn 100

<210> 2112

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (99)..(100)

<223> Nubularine

<400> 2112

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuunn 100

<210> 2113

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (100)..(100)
<223> Nubularine
<400> 2113
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuun 100
<210> 2114
<211> 100
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<220><221> modified_base
<222> (100)..(100)
<223> Nubularine
<400> 2114
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuun 100
<210> 2115
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<220><221> modified_base
<222> (98)..(100)
<223> Nebularine
<400> 2115
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcunnn 100

<210> 2116

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (98)..(100)

<223> Nebularine

<400> 2116

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcunnn 100

<210> 2117

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (99)..(100)

<223> Nebularine

<400

> 2117

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuunn 100

<210> 2118

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><221> modified_base
<222> (99)..(100)
<223> Nebularine
<400> 2118
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuunn 100
<210> 2119
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><221> modified_base
<222> (100)..(100)
<223> Nebularine
<400> 2119
cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60
cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuun 100

<210> 2120
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><221> modified_base

<222> (100)..(100)

<223> Nebularine

<400> 2120

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuun 100

<210> 2121

<211> 103

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (101)..(103)

<223> Nebularine

<400> 2121

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu nnn 103

<210> 2122

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2122

gccaauggcc uccuucaguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2123

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2123

gcaaaucuug auuuuggcuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2124

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2124

gauguaaaaa uuuuagccaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2125

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2125

augaaaaacu ugagaguugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2126

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2126

acuugggauc acaaagcaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2127

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2127

aagauuuggu guuuucuacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2128

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2128

aaggaguacc cggggcugca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2129

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2129

cagaggccag gagcgccagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2130

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2130

agaggccagg agcgccagga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2131

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2131

cucggccucu gaagcuccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2132

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2132

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2133

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 2133

cagguuccau gggaugcucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2134

<211> 99

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2134

cagcuccagg cgguccuggg uuuuagagcu agaaauagca aguuaaaaua aggcuagucc 60

guuaucaacu ugaaaaagug gcaccgaguc ggugcuuuu 99

<210> 2135

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2135

ucagcuccag gcgguccugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2136

<211> 4929

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2136

augagcgagg uggaguucag ccacgaguac uggaugcggc acgcccugac ccuggccaag 60

cgggcccggg acgagcggga ggugcccgug ggcgccgugc uggugcugaa caaccgggug 120

aucggcgagg gcuggaaccg ggccaucggc cugcacgacc ccaccgccca cgccgagauc 180

auggcccugc ggcagggcgg ccuggugaug cagaacuacc ggcugaucga cgccacccug 240

uacgugaccu ucgagcccug cgugaugugc gccggcgcca ugauccacag ccggaucggc 300

cggguggugu ucggcgugcg gaacgccaag accggcgccg ccggcagccu gauggacgug 360

cugcaccacc ccggcaugaa ccaccgggug gagaucaccg agggcauccu ggccgacgag 420

ugcgccgccc ugcugugccg guucuuccgg augccccggc ggguguucaa cgcccagaag 480

aaggcccaga gcagcaccga caggaaauaa gagagaaaag aagaguaaga agaaauauaa 540

gagccaccag cggcggcagc agcggcggca gcagcggcag cgagacaccc ggcaccagcg 600

agagcgccac ccccgagagc agcggcggca gcagcggcgg cagcgacaag aaguacagca 660

ucggccuggc caucggcacc aacagcgugg gcugggccgu gaucaccgac gaguacaagg 720

ugcccagcaa gaaguucaag gugcugggca acaccgaccg gcacagcauc aagaagaacc 780

ugaucggcgc ccugcuguuc gacagcggcg agacagccga ggccacccgg cugaagcgga 840

ccgcccggcg gcgguacacc cggcggaaga accggaucug cuaccugcag gagaucuuca 900

gcaacgagau ggccaaggug gacgacagcu ucuuccaccg gcuggaggag agcuuccugg 960

uggaggagga caagaagcac gagcggcacc ccaucuucgg caacaucgug gacgaggugg 1020

ccuaccacga gaaguacccc accaucuacc accugcggaa gaagcuggug gacagcaccg 1080

acaaggccga ccugcggcug aucuaccugg cccuggccca caugaucaag uuccggggcc 1140

acuuccugau cgagggcgac cugaaccccg acaacagcga cguggacaag cuguucaucc 1200

agcuggugca gaccuacaac cagcuguucg aggagaaccc caucaacgcc agcggcgugg 1260

acgccaaggc cauccugagc gcccggcuga gcaagagccg gcggcuggag aaccugaucg 1320

cccagcugcc cggcgagaag aagaacggcc uguucggcaa ccugaucgcc cugagccugg 1380

gccugacccc caacuucaag agcaacuucg accuggccga ggacgccaag cugcagcuga 1440

gcaaggacac cuacgacgac gaccuggaca accugcuggc ccagaucggc gaccaguacg 1500

ccgaccuguu ccuggccgcc aagaaccuga gcgacgccau ccugcugagc gacauccugc 1560

gggugaacac cgagaucacc aaggcccccc ugagcgccag caugaucaag cgguacgacg 1620

agcaccacca ggaccugacc cugcugaagg cccuggugcg gcagcagcug cccgagaagu 1680

acaaggagau cuucuucgac cagagcaaga acggcuacgc cggcuacauc gacggcggcg 1740

ccagccagga ggaguucuac aaguucauca agcccauccu ggagaagaug gacggcaccg 1800

aggagcugcu ggugaagcug aaccgggagg accugcugcg gaagcagcgg accuucgaca 1860

acggcagcau ccccccaccag auccaccugg gcgagcugca cgccauccug cggcggcagg 1920

aggacuucua ccccuuccug aaggacaacc gggagaagau cgagaagauc cugaccuucc 1980

ggauccccua cuacgugggc ccccuggccc ggggcaacag ccgguucgcc uggaugaccc 2040

gcaagagcga ggagacaauc acccccugga acuucgagga ggugguggac aagggcgcca 2100

gcgcccagag cuucaucgag cggaugacca acuucgacaa gaaccugccc aacgagaagg 2160

ugcugcccaa gcacagccug cuguacgagu acuucaccgu guacaacgag cugaccaagg 2220

ugaaguacgu gaccgagggc augcggaagc ccgccuuccu gagcggcgag cagaagaagg 2280

ccaucgugga ccugcuguuc aagaccaacc ggaaggugac cgugaagcag cugaaggagg 2340

acuacuucaa gaagaucgag ugcuucgaca gcguggagau cagcggcgug gaggaccggu 2400

ucaacgccag ccugggcacc uaccacgacc ugcugaagau caucaaggac aaggacuucc 2460

uggacaacga ggagaacgag gacauccugg aggacaucgu gcugacccug acccuguucg 2520

aggaccggga gaugaucgag gagcggcuga agaccuacgc ccaccuguuc gacgacaagg 2580

ugaugaagca gcugaagcgg cggcgguaca ccggcugggg ccggcugagc cggaagcuga 2640

ucaacggcau ccgggacaag cagagcggca agaccauccu ggacuuccuc aagagcgacg 2700

gcuucgccaa ccggaacuuc augcagcuga uccacgacga cagccugacc uucaaggagg 2760

acauccagaa ggcccaggug agcggccagg gcgacagccu gcacgagcac aucgccaacc 2820

uggccggcag ccccgccauc aagaagggca uccugcagac cgugaaggug guggacgagc 2880

uggugaaggu gaugggccgg cacaagcccg agaacaucgu gaucgagaug gcccgggaga 2940

accagaccac ccagaagggc cagaagaaca gccgggagcg gaugaagcgg aucgaggagg 3000

gcaucaagga gcugggcagc cagauccuga aggagcaccc cguggagaac acccagcugc 3060

agaacgagaa gcuguaccug uacuaccugc agaacggccg ggacauguac guggaccagg 3120

agcuggacau caaccggcug agcgacuacg acguggacca caucgugccc cagagcuucc 3180

ugaaggacga cagcaucgac aacaaggugc ugacccggag cgacaagaac cggggcaaga 3240

gcgacaacgu gcccagcgag gaggugguga agaagaugaa gaacuacugg cggcagcugc 3300

ugaacgccaa gcugaucacc cagcggaagu ucgacaaccu gaccaaggcc gagcggggcg 3360

gccugagcga gcuggacaag gccggcuuca ucaagcggca gcugguggag acacggcaga 3420

ucaccaagca cguggcccag auccuggaca gccggaugaa caccaaguac gacgagaacg 3480

acaagcugau ccgggaggug aaggugauca cccucaagag caagcuggug agcgacuucc 3540

ggaaggacuu ccaguucuac aaggugcggg agaucaacaa cuaccaccac gcccacgacg 3600

ccuaccugaa cgccguggug ggcaccgccc ugaucaagaa guaccccaag cuggagagcg 3660

aguucgugua cggcgacuac aagguguacg acgugcggaa gaugaucgcc aagagcgagc 3720

aggagaucgg caaggccacc gccaaguacu ucuucuacag caacaucaug aacuucuuca 3780

agaccgagau cacccuggcc aacggcgaga uccggaagcg gccccugauc gagacaaacg 3840

gcgagacagg cgagaucgug ugggacaagg gccgggacuu cgccaccgug cggaaggugc 3900

ugagcaugcc ccaggugaac aucgugaaga agaccgaggu gcagaccggc ggcuucagca 3960

aggagagcau ccugcccaag cggaacagcg acaagcugau cgcccggaag aaggacuggg 4020

accccaagaa guacggcggc uucgacagcc ccaccguggc cuacagcgug cugguggugg 4080

ccaaggugga gaagggcaag agcaagaagc ucaagagcgu gaaggagcug cugggcauca 4140

ccaucaugga gcggagcagc uucgagaaga accccaucga cuuccuggag gccaagggcu 4200

acaaggaggu gaagaaggac cugaucauca agcugcccaa guacagccug uucgagcugg 4260

agaacggccg gaagcggaug cuggccagcg ccggcgagcu gcagaagggc aacgagcugg 4320

cccugcccag caaguacgug aacuuccugu accuggccag ccacuacgag aagcugaagg 4380

gcagccccga ggacaacgag cagaagcagc uguucgugga gcagcacaag cacuaccugg 4440

acgagaucau cgagcagauc agcgaguuca gcaagcgggu gauccuggcc gacgccaacc 4500

uggacaaggu gcugagcgcc uacaacaagc accgggacaa gcccauccgg gagcaggccg 4560

agaacaucau ccaccuguuc acccugacca accugggcgc ccccgccgcc uucaaguacu 4620

ucgacaccac caucgaccgg aagcgguaca ccagcaccaa ggaggugcug gacgccaccc 4680

ugauccacca gagcaucacc ggccuguacg agacacggau cgaccugagc cagcugggcg 4740

gcgacgaggg cgccgacaag cggaccgccg acggcagcga guucgagagc cccaagaaga 4800

agcggaaggu gugagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860

augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920

aagucuaga 4929

<210> 2137

<211> 1588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2137

Met Ser Glu Val Glu Phe Ser His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ala Lys Arg Ala Arg Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala
20 25 30

Val Leu Val Leu Asn Asn Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Ala
35 40 45

Ile Gly Leu His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg
50 55 60

Gln Gly Gly Leu Val Met Gln Asn Tyr Arg Leu Ile Asp Ala Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Val Thr Phe Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Ile His
85 90 95
Ser Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Val Arg Asn Ala Lys Thr Gly
100 105 110
Ala Ala Gly Ser Leu Met Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His
115 120 125

Arg Val Glu Ile Thr Glu Gly Ile Leu Ala Asp Glu Cys Ala Ala Leu
130 135 140
Leu Cys Arg Phe Phe Arg Met Pro Arg Arg Val Phe Asn Ala Gln Lys
145 150 155 160
Lys Ala Gln Ser Ser Thr Asp Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser
165 170 175
Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser
180 185 190

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala
195 200 205
Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys
210 215 220
Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser
225 230 235 240
Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr
245 250 255

Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg
260 265 270
Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met
275 280 285
Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu
290 295 300
Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile

305 310 315 320

Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu
325 330 335
Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile
340 345 350
Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
355 360 365
Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
370 375 380

Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn
385 390 395 400
Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
405 410 415
Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
420 425 430
Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
435 440 445

Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu
450 455 460
Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
465 470 475 480
Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp
485 490 495
Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
500 505 510

Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
515 520 525
Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
530 535 540
Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
545 550 555 560

Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
565 570 575

Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
580 585 590

Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile
595 600 605

Pro His Gln Ile His Leu Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln
610 615 620

Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys
625 630 635 640

Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly
645 650 655

Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr
660 665 670

Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser
675 680 685

Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys
690 695 700

Val Leu Pro Lys His Ser Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn
705 710 715 720

Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala
725 730 735

Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys
740 745 750

Thr Asn Arg Lys Val Thr Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys
755 760 765

Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg
770 775 780

Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys
785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln

835 840 845

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu

850 855 860

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

865 870 875 880

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His

885 890 895

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

900 905 910

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser

915 920 925

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu

930 935 940

Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu

945 950 955 960

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg

965 970 975

Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln

980 985 990

Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys

995 1000 1005

Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp

1010 1015 1020

Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn Val
1055 1060 1065
Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg Gln
1070 1075 1080

Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn Leu
1085 1090 1095
Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala Gly
1100 1105 1110
Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys His
1115 1120 1125
Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu
1130 1135 1140

Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
1145 1150 1155
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val
1160 1165 1170
Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn
1175 1180 1185
Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu
1190 1195 1200

Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys
1205 1210 1215
Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys
1220 1225 1230
Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile
1235 1240 1245
Thr Leu Ala Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr
1250 1255 1260

Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe
1265 1270 1275
Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val

1280 1285 1290

Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile

1295 1300 1305

Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp

1310 1315 1320

Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala

1325 1330 1335

Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys

1340 1345 1350

Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu

1355 1360 1365

Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys

1370 1375 1380

Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys

1385 1390 1395

Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala

1400 1405 1410

Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser

1415 1420 1425

Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu

1430 1435 1440

Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu

1445 1450 1455

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

1460 1465 1470

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

1475 1480 1485

Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln

1490 1495 1500

Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala

1505 1510 1515

Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg
1520 1525 1530
Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln
1535 1540 1545
Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu
1550 1555 1560

Gly Gly Asp Glu Gly Ala Asp Lys Arg Thr Ala Asp Gly Ser Glu
1565 1570 1575
Phe Glu Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1580 1585

<210> 2138
<211> 47
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 2138
aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccacc 47

<210> 2139
<211> 501
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 2139
augagcgagg uggaguucag ccacgaguac uggaugcggc acgcccugac ccuggccaag 60
cgggcccggg acgagcggga ggugcccgug ggcgccgugc uggugcugaa caaccgggug 120
aucggcgagg gcuggaaccg ggccaucggc cugcacgacc ccaccgccca cgccgagauc 180
auggcccugc ggcagggcgg ccuggugaug cagaacuacc ggcugaucga cgccacccug 240
uacgugaccu ucgagcccug cgugaugugc gccggcgcca ugauccacag ccggaucggc 300
cggguggugu ucggcgugcg gaacgccaag accggcgccg ccggcagccu gauggacgug 360

cugcaccacc ccggcaugaa ccaccgggug gagaucaccg agggcauccu ggccgacgag 420

ugcgccgccc ugcugugccg guucuuccgg augccccggc ggguguucaa cgcccagaag 480

aaggcccaga gcagcaccga c 501

<210> 2140

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2140

Met Ser Glu Val Glu Phe Ser His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ala Lys Arg Ala Arg Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala
20 25 30

Val Leu Val Leu Asn Asn Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Ala
35 40 45

Ile Gly Leu His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg
50 55 60

Gln Gly Gly Leu Val Met Gln Asn Tyr Arg Leu Ile Asp Ala Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Val Thr Phe Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Ile His
85 90 95

Ser Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Val Arg Asn Ala Lys Thr Gly
100 105 110

Ala Ala Gly Ser Leu Met Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His
115 120 125

Arg Val Glu Ile Thr Glu Gly Ile Leu Ala Asp Glu Cys Ala Ala Leu
130 135 140

Leu Cys Arg Phe Phe Arg Met Pro Arg Arg Val Phe Asn Ala Gln Lys
145 150 155 160

Lys Ala Gln Ser Ser Thr Asp
165

<210> 2141

<211> 96

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2141

agcggcggca gcagcggcgg cagcagcggc agcgagacac ccggcaccag cgagagcgcc 60

acccccgaga gcagcggcgg cagcagcggc ggcagc 96

<210> 2142

<211> 4101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2142

gacaagaagu acagcaucgg ccuggccauc ggcaccaaca gcgugggcug ggccgugauc 60

accgacgagu acaaggugcc cagcaagaag uucaaggugc ugggcaacac cgaccggcac 120

agcaucaaga agaaccugau cggcgcccug cuguucgaca gcggcgagac agccgaggcc 180

acccggcuga agcggaccgc ccggcggcgg uacacccggc ggaagaaccg gaucugcuac 240

cugcaggaga ucuucagcaa cgagauggcc aagguggacg acagcuucuu ccaccggcug 300

gaggagagcu uccuggugga ggaggacaag aagcacgagc ggcaccccau cuucggcaac 360

aucguggacg agguggccua ccacgagaag uaccccacca ucuaccaccu gcggaagaag 420

cugguggaca gcaccgacaa ggccgaccug cggcugaucu accuggcccu ggcccacaug 480

aucaaguucc ggggccacuu ccugaucgag ggcgaccuga accccgacaa cagcgacgug 540

gacaagcugu ucauccagcu ggugcagacc uacaaccagc uguucgagga gaaccccauc 600

aacgccagcg gcguggacgc caaggccauc cugagcgccc ggcugagcaa gagccggcgg 660

cuggagaacc ugaucgccca gcugcccggc gagaagaaga acggccuguu cggcaaccug 720

aucgcccuga gccugggccu gacccccaac uucaagagca acuucgaccu ggccgaggac 780

gccaagcugc agcugagcaa ggacaccuac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcccag 840

aucggcgacc aguacgccga ccuguuccug gccgccaaga accugagcga cgccauccug 900

cugagcgaca uccugcgggu gaacaccgag aucaccaagg ccccccugag cgccagcaug 960

aucaagcggu acgacgagca ccaccaggac cugacccugc ugaaggcccu ggugcggcag 1020

cagcugcccg agaaguacaa ggagaucuuc uucgaccaga gcaagaacgg cuacgccggc 1080

uacaucgacg gcggcgccag ccaggaggag uucuacaagu ucaucaagcc cauccuggag 1140

aagauggacg gcaccgagga gcugcuggug aagcugaacc gggaggaccu gcugcggaag 1200

cagcggaccu ucgacaacgg cagcaucccc caccagaucc accugggcga gcugcacgcc 1260

auccugcggc ggcaggagga cuucuacccc uuccugaagg acaaccggga gaagaucgag 1320

aagauccuga ccuuccggau ccccuacuac gugggccccc uggcccgggg caacagccgg 1380

uucgccugga ugacccgcaa gagcgaggag acaaucaccc ccuggaacuu cgaggaggug 1440

guggacaagg gcgccagcgc ccagagcuuc aucgagcgga ugaccaacuu cgacaagaac 1500

cugcccaacg agaaggugcu gcccaagcac agccugcugu acgaguacuu caccguguac 1560

aacgagcuga ccaaggugaa guacgugacc gagggcaugc ggaagcccgc cuuccugagc 1620

ggcgagcaga agaaggccau cguggaccug cuguucaaga ccaaccggaa ggugaccgug 1680

aagcagcuga aggaggacua cuucaagaag aucgagugcu ucgacagcgu ggagaucagc 1740

ggcguggagg accgguucaa cgccagccug ggcaccuacc acgaccugcu gaagaucauc 1800

aaggacaagg acuuccugga caacgaggag aacgaggaca uccuggagga caucgugcug 1860

acccugaccc uguucgagga ccgggagaug aucgaggagc ggcugaagac cuacgcccac 1920

cuguucgacg acaaggugau gaagcagcug aagcggcggc gguacaccgg cuggggccgg 1980

cugagccgga agcugaucaa cggcauccgg gacaagcaga gcggcaagac cauccuggac 2040

uuccucaaga gcgacggcuu cgccaaccgg aacuucaugc agcugaucca cgacgacagc 2100

cugaccuuca aggaggacau ccagaaggcc caggugagcg gccagggcga cagccugcac 2160

gagcacaucg ccaaccuggc cggcagcccc gccaucaaga agggcauccu gcagaccgug 2220

aagguggugg acgagcuggu gaaggugaug ggccggcaca agcccgagaa caucgugauc 2280

gagauggccc gggagaacca gaccacccag aagggccaga agaacagccg ggagcggaug 2340

aagcggaucg aggagggcau caaggagcug ggcagccaga uccugaagga gcaccccgug 2400

gagaacaccc agcugcagaa cgagaagcug uaccuguacu accugcagaa cggccgggac 2460

auguacgugg accaggagcu ggacaucaac cggcugagcg acuacgacgu ggaccacauc 2520

gugccccaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca aggugcugac ccggagcgac 2580

aagaaccggg gcaagagcga caacgugccc agcgaggagg uggugaagaa gaugaagaac 2640

uacuggcggc agcugcugaa cgccaagcug aucacccagc ggaaguucga caaccugacc 2700

aaggccgagc ggggcggccu gagcgagcug gacaaggccg gcuucaucaa gcggcagcug 2760

guggagacac ggcagaucac caagcacgug gcccagaucc uggacagccg gaugaacacc 2820

aaguacgacg agaacgacaa gcugauccgg gaggugaagg ugaucacccu caagagcaag 2880
cuggugagcg acuuccggaa ggacuuccag uucuacaagg ugcgggagau caacaacuac 2940
caccacgccc acgacgccua ccugaacgcc guggugggca ccgcccugau caagaaguac 3000
cccaagcugg agagcgaguu cguguacggc gacuacaagg uguacgacgu gcggaagaug 3060
aucgccaaga gcgagcagga gaucggcaag gccaccgcca aguacuucuu cuacagcaac 3120
aucaugaacu ucuucaagac cgagaucacc cuggccaacg gcgagauccg gaagcggccc 3180
cugaucgaga caaacggcga gacaggcgag aucguguggg acaagggccg ggacuucgcc 3240

accgugcgga aggugcugag caugccccag gugaacaucg ugaagaagac cgaggugcag 3300
accggcggcu ucagcaagga gagcauccug cccaagcgga acagcgacaa gcugaucgcc 3360
cggaagaagg acugggaccc caagaaguac ggcggcuucg acagccccac cguggccuac 3420
agcgugcugg ugguggccaa gguggagaag ggcaagagca agaagcucaa gagcgugaag 3480
gagcugcugg gcaucaccau cauggagcgg agcagcuucg agaagaaccc caucgacuuc 3540
cuggaggcca agggcuacaa ggaggugaag aaggaccuga ucaucaagcu gcccaaguac 3600
agccuguucg agcuggagaa cggccggaag cggaugcugg ccagcgccgg cgagcugcag 3660

aagggcaacg agcuggcccu gcccagcaag uacgugaacu uccuguaccu ggccagccac 3720
uacgagaagc ugaagggcag ccccgaggac aacgagcaga agcagcuguu cguggagcag 3780
cacaagcacu accuggacga gaucaucgag cagaucagcg aguucagcaa gcgggugauc 3840
cuggccgacg ccaaccugga caaggugcug agcgccuaca acaagcaccg ggacaagccc 3900
auccgggagc aggccgagaa caucauccac cuguucaccc ugaccaaccu gggcgccccc 3960
gccgccuuca aguacuucga caccaccauc gaccggaagc gguacaccag caccaaggag 4020
gugcuggacg ccacccugau ccaccagagc aucaccggcc uguacgagac acggaucgac 4080

cugagccagc ugggcggcga c 4101

<210> 2143

<211> 12

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2143

gagggcgccg ac 12

<210> 2144

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2144

Glu Gly Ala Asp

1

<210> 2145

<211> 57

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2145

aagcggaccg ccgacggcag cgaguucgag agccccaaga agaagcggaa gguguga 57

<210> 2146

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2146

Lys Arg Thr Ala Asp Gly Ser Glu Phe Glu Ser Pro Lys Lys Lys Arg

1 5 10 15

Lys Val

<210> 2147

<211> 115

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2147

gcggccgcuu aauuaagcug ccuucugcgg ggcuugccuu cuggccaugc ccuucuucuc 60

ucccuugcac cuguaccucu uggucuuuga auaaagccug aguaggaagu cuaga 115

<210> 2148

<211> 4929

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2148

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug agcgaggugg 60

aguucagcca cgaguacugg augcggcacg cccugacccu ggccaagcgg gcccgggacg 120

agcgggaggu gcccgugggc gccgugcugg ugcugaacaa ccgggugauc ggcgagggcu 180

ggaaccgggc caucggccug cacgacccca ccgcccacgc cgagaucaug gcccugcggc 240

agggcggccu ggugaugcag aacuaccggc ugaucgacgc cacccuguac gugaccuucg 300

agcccugcgu gaugugcgcc ggcgccauga uccacagccg gaucggccgg gugguguucg 360

gcgugcggaa cgccaagacc ggcgccgccg gcagccugau ggacgugcug caccaccccg 420

gcaugaacca ccggguggag aucaccgagg gcauccuggc cgacgagugc gccgcccugc 480

ugugccgguu cuuccggaug ccccggcggg uguucaacgc ccagaagaag gcccagagca 540

gcaccgacag cggcggcagc agcggcggca gcagcggcag cgagacaccc ggcaccagcg 600

agagcgccac ccccgagagc agcggcggca gcagcggcgg cagcgacaag aaguacagca 660

ucggccuggc caucggcacc aacagcgugg gcugggccgu gaucaccgac gaguacaagg 720

ugcccagcaa gaaguucaag gugcugggca acaccgaccg gcacagcauc aagaagaacc 780

ugaucggcgc ccugcuguuc gacagcggcg agacagccga ggccacccgg cugaagcgga 840

ccgcccggcg gcgguacacc cggcggaaga accggaucug cuaccugcag gagaucuuca 900

gcaacgagau ggccaaggug gacgacagcu ucuuccaccg gcuggaggag agcuuccugg 960

uggaggagga caagaagcac gagcggcacc ccaucuucgg caacaucgug gacgaggugg 1020

ccuaccacga gaaguacccc accaucuacc accugcggaa gaagcuggug gacagcaccg 1080

acaaggccga ccugcggcug aucuaccugg cccuggccca caugaucaag uuccggggcc 1140

acuuccugau cgagggcgac cugaaccccg acaacagcga cguggacaag cuguucaucc 1200

agcuggugca gaccuacaac cagcuguucg aggagaaccc caucaacgcc agcggcgugg 1260

acgccaaggc cauccugagc gcccggcuga gcaagagccg gcggcuggag aaccugaucg 1320

cccagcugcc cggcgagaag aagaacggcc uguucggcaa ccugaucgcc cugagccugg 1380
gccugacccc caacuucaag agcaacuucg accuggccga ggacgccaag cugcagcuga 1440
gcaaggacac cuacgacgac gaccuggaca accugcuggc ccagaucggc gaccaguacg 1500
ccgaccuguu ccuggccgcc aagaaccuga gcgacgccau ccugcugagc gacauccugc 1560
gggugaacac cgagaucacc aaggcccccc ugagcgccag caugaucaag cgguacgacg 1620
agcaccacca ggaccugacc cugcugaagg cccuggugcg gcagcagcug cccgagaagu 1680
acaaggagau cuucuucgac cagagcaaga acggcuacgc cggcuacauc gacggcggcg 1740

ccagccagga ggaguucuac aaguucauca agcccauccu ggagaagaug gacggcaccg 1800
aggagcugcu ggugaagcug aaccgggagg accugcugcg gaagcagcgg accuucgaca 1860
acggcagcau ccccccaccag auccaccugg gcgagcugca cgccauccug cggcggcagg 1920
aggacuucua ccccuuccug aaggacaacc gggagaagau cgagaagauc cugaccuucc 1980
ggauccccua cuacgugggc ccccuggccc ggggcaacag ccgguucgcc uggaugaccc 2040
gcaagagcga ggagacaauc acccccugga acuucgagga ggugguggac aagggcgcca 2100
gcgcccagag cuucaucgag cggaugacca acuucgacaa gaaccugccc aacgagaagg 2160

ugcugcccaa gcacagccug cuguacgagu acuucaccgu guacaacgag cugaccaagg 2220
ugaaguacgu gaccgagggc augcggaagc ccgccuuccu gagcggcgag cagaagaagg 2280
ccaucgugga ccugcuguuc aagaccaacc ggaaggugac cgugaagcag cugaaggagg 2340
acuacuucaa gaagaucgag ugcuucgaca gcguggagau cagcggcgug gaggaccggu 2400
ucaacgccag ccugggcacc uaccacgacc ugcugaagau caucaaggac aaggacuucc 2460
uggacaacga ggagaacgag gacauccugg aggacaucgu gcugacccug acccuguucg 2520
aggaccggga gaugaucgag gagcggcuga agaccuacgc ccaccuguuc gacgacaagg 2580

ugaugaagca gcugaagcgg cggcgguaca ccggcugggg ccggcugagc cggaagcuga 2640
ucaacggcau ccgggacaag cagagcggca agaccauccu ggacuuccuc aagagcgacg 2700
gcuucgccaa ccggaacuuc augcagcuga uccacgacga cagccugacc uucaaggagg 2760
acauccagaa ggcccaggug agcggccagg gcgacagccu gcacgagcac aucgccaacc 2820
uggccggcag ccccgccauc aagaagggca uccugcagac cgugaaggug guggacgagc 2880
uggugaaggu gaugggccgg cacaagcccg agaacaucgu gaucgagaug gcccgggaga 2940
accagaccac ccagaagggc cagaagaaca gccgggagcg gaugaagcgg aucgaggagg 3000

gcaucaagga gcugggcagc cagauccuga aggagcaccc cguggagaac acccagcugc 3060

agaacgagaa gcuguaccug uacuaccugc agaacggccg ggacauguac guggaccagg 3120

agcuggacau caaccggcug agcgacuacg acguggacca caucgugccc cagagcuucc 3180

ugaaggacga cagcaucgac aacaaggugc ugacccggag cgacaagaac cggggcaaga 3240

gcgacaacgu gcccagcgag gaggugguga agaagaugaa gaacuacugg cggcagcugc 3300

ugaacgccaa gcugaucacc cagcggaagu ucgacaaccu gaccaaggcc gagcggggcg 3360

gccugagcga gcuggacaag gccggcuuca ucaagcggca gcugguggag acacggcaga 3420

ucaccaagca cguggcccag auccuggaca gccggaugaa caccaaguac gacgagaacg 3480

acaagcugau ccgggaggug aaggugauca cccucaagag caagcuggug agcgacuucc 3540

ggaaggacuu ccaguucuac aaggugcggg agaucaacaa cuaccaccac gcccacgacg 3600

ccuaccugaa cgccguggug ggcaccgccc ugaucaagaa guaccccaag cuggagagcg 3660

aguucgugua cggcgacuac aagguguacg acgugcggaa gaugaucgcc aagagcgagc 3720

aggagaucgg caaggccacc gccaaguacu ucuucuacag caacaucaug aacuucuuca 3780

agaccgagau cacccuggcc aacggcgaga uccggaagcg gccccugauc gagacaaacg 3840

gcgagacagg cgagaucgug ugggacaagg gccgggacuu cgccaccgug cggaaggugc 3900

ugagcaugcc ccaggugaac aucgugaaga agaccgaggu gcagaccggc ggcuucagca 3960

aggagagcau ccugcccaag cggaacagcg acaagcugau cgcccggaag aaggacuggg 4020

accccaagaa guacggcggc uucgagagcc ccaccguggc cuacagcgug cugguggugg 4080

ccaaggugga gaagggcaag agcaagaagc ucaagagcgu gaaggagcug cugggcauca 4140

ccaucaugga gcggagcagc uucgagaaga accccaucga cuuccuggag gccaagggcu 4200

acaaggaggu gaagaaggac cugaucauca agcugcccaa guacagccug uucgagcugg 4260

agaacggccg gaagcggaug cuggccagcg ccggcgagcu gcagaagggc aacgagcugg 4320

cccugcccag caaguacgug aacuuccugu accuggccag ccacuacgag aagcugaagg 4380

gcagccccga ggacaacgag cagaagcagc uguucgugga gcagcacaag cacuaccugg 4440

acgagaucau cgagcagauc agcgaguuca gcaagcgggu gauccuggcc gacgccaacc 4500

uggacaaggu gcugagcgcc uacaacaagc accgggacaa gcccauccgg gagcaggccg 4560

agaacaucau ccaccuguuc acccugacca accuggggcgc ccccgccgcc uucaaguacu 4620

ucgacaccac caucgaccgg aagcgguaca ccagcaccaa ggaggugcug gacgccaccc 4680

ugauccacca gagcaucacc ggccuguacg agacacggau cgaccugagc cagcugggcg 4740

gcgacgaggg cgccgacaag cggaccgccg acggcagcga guucgagagc cccaagaaga 4800

agcggaaggu gugagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860

augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920

aagucuaga 4929

<210> 2149

<211> 1588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2149

Met Ser Glu Val Glu Phe Ser His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ala Lys Arg Ala Arg Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala
20 25 30

Val Leu Val Leu Asn Asn Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Ala
35 40 45

Ile Gly Leu His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg
50 55 60

Gln Gly Gly Leu Val Met Gln Asn Tyr Arg Leu Ile Asp Ala Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Val Thr Phe Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Ile His
85 90 95

Ser Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Val Arg Asn Ala Lys Thr Gly
100 105 110

Ala Ala Gly Ser Leu Met Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His
115 120 125

Arg Val Glu Ile Thr Glu Gly Ile Leu Ala Asp Glu Cys Ala Ala Leu
130 135 140

Leu Cys Arg Phe Phe Arg Met Pro Arg Arg Val Phe Asn Ala Gln Lys
145 150 155 160

Lys Ala Gln Ser Ser Thr Asp Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser
165 170 175

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser

180 185 190

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala
195 200 205
Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys
210 215 220
Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser
225 230 235 240
Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr
245 250 255

Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg
260 265 270
Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met
275 280 285
Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu
290 295 300
Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile
305 310 315 320

Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu
325 330 335
Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile
340 345 350
Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
355 360 365
Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
370 375 380

Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn
385 390 395 400
Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
405 410 415
Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
420 425 430

Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
435 440 445

Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu
450 455 460
Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
465 470 475 480
Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp
485 490 495
Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
500 505 510

Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
515 520 525
Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
530 535 540
Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
545 550 555 560
Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
565 570 575

Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
580 585 590
Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile
595 600 605
Pro His Gln Ile His Leu Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln
610 615 620
Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys
625 630 635 640

Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly
645 650 655
Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr
660 665 670
Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln

835 840 845

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu

850 855 860

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

865 870 875 880

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His

885 890 895

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

900 905 910

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser

915 920 925

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu
930 935 940
Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu
945 950 955 960

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg
965 970 975
Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln
980 985 990
Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys
995 1000 1005
Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp
1010 1015 1020

Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His
1025 1030 1035
Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys
1040 1045 1050
Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn Val
1055 1060 1065
Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg Gln
1070 1075 1080

Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn Leu
1085 1090 1095
Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala Gly
1100 1105 1110
Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys His
1115 1120 1125
Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu
1130 1135 1140

Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
1145 1150 1155
Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val

1160 1165 1170

Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn

1175 1180 1185

Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu

1190 1195 1200

Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys

1205 1210 1215

Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys

1220 1225 1230

Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe

1265 1270 1275

Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val

1280 1285 1290

Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile

1295 1300 1305

Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp

1310 1315 1320

Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Glu Ser Pro Thr Val Ala

1325 1330 1335

Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys

1340 1345 1350

Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu

1355 1360 1365

Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys

1370 1375 1380

Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys

1385 1390 1395

Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala
1400 1405 1410
Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser
1415 1420 1425
Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu
1430 1435 1440

Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu
1445 1450 1455
Gln His Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu
1460 1465 1470
Phe Ser Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val
1475 1480 1485
Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln
1490 1495 1500

Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala
1505 1510 1515
Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg
1520 1525 1530
Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln
1535 1540 1545
Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu
1550 1555 1560

Gly Gly Asp Glu Gly Ala Asp Lys Arg Thr Ala Asp Gly Ser Glu
1565 1570 1575
Phe Glu Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1580 1585
<210> 2150
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2150

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 2151

<211> 4101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2151

gacaagaagu acagcaucgg ccuggccauc ggcaccaaca gcgugggcug ggccgugauc 60

accgacgagu acaaggugcc cagcaagaag uucaaggugc ugggcaacac cgaccggcac 120

agcaucaaga agaaccugau cggcgcccug cuguucgaca gcggcgagac agccgaggcc 180

acccggcuga agcggaccgc ccggcggcgg uacacccggc ggaagaaccg gaucugcuac 240

cugcaggaga ucuucagcaa cgagauggcc aagguggacg acagcuucuu ccaccggcug 300

gaggagagcu uccuggugga ggaggacaag aagcacgagc ggcaccccau cuucggcaac 360

aucguggacg agguggccua ccacgagaag uaccccacca ucuaccaccu gcggaagaag 420

cugguggaca gcaccgacaa ggccgaccug cggcugaucu accuggcccu ggcccacaug 480

aucaaguucc ggggccacuu ccugaucgag ggcgaccuga accccgacaa cagcgacgug 540

gacaagcugu ucauccagcu ggugcagacc uacaaccagc uguucgagga gaaccccauc 600

aacgccagcg gcguggacgc caaggccauc cugagcgccc ggcugagcaa gagccggcgg 660

cuggagaacc ugaucgccca gcugcccggc gagaagaaga acggccuguu cggcaaccug 720

aucgcccuga gccugggccu gaccccaac uucaagagca acuucgaccu ggccgaggac 780

gccaagcugc agcugagcaa ggacaccuac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcccag 840

aucggcgacc aguacgccga ccuguuccug gccgccaaga accugagcga cgccauccug 900

cugagcgaca uccugcgggu gaacaccgag aucaccaagg ccccccugag cgccagcaug 960

aucaagcggu acgacgagca ccaccaggac cugacccugc ugaaggcccu ggugcggcag 1020

cagcugcccg agaaguacaa ggagaucuuc uucgaccaga gcaagaacgg cuacgccggc 1080

uacaucgacg gcggcgccag ccaggaggag uucuacaagu ucaucaagcc cauccuggag 1140

aagauggacg gcaccgagga gcugcuggug aagcugaacc gggaggaccu gcugcggaag 1200

cagcggaccu ucgacaacgg cagcaucccc caccagaucc accugggcga gcugcacgcc 1260

auccugcggc ggcaggagga cuucuacccc uuccugaagg acaaccggga gaagaucgag 1320

aagauccuga ccuuccggau ccccuacuac gugggccccc uggcccgggg caacagccgg 1380

uucgccugga ugacccgcaa gagcgaggag acaaucaccc ccuggaacuu cgaggaggug 1440

guggacaagg gcgccagcgc ccagagcuuc aucgagcgga ugaccaacuu cgacaagaac 1500

cugcccaacg agaaggugcu gcccaagcac agccugcugu acgaguacuu caccguguac 1560

aacgagcuga ccaaggugaa guacgugacc gagggcaugc ggaagcccgc cuuccugagc 1620

ggcgagcaga agaaggccau cguggaccug cuguucaaga ccaaccggaa ggugaccgug 1680

aagcagcuga aggaggacua cuucaagaag aucgagugcu ucgacagcgu ggagaucagc 1740

ggcguggagg accgguucaa cgccagccug ggcaccuacc acgaccugcu gaagaucauc 1800

aaggacaagg acuuccugga caacgaggag aacgaggaca uccuggagga caucgugcug 1860

acccugaccc uguucgagga ccgggagaug aucgaggagc ggcugaagac cuacgcccac 1920

cuguucgacg acaaggugau gaagcagcug aagcggcggc gguacaccgg cuggggccgg 1980

cugagccgga agcugaucaa cggcauccgg gacaagcaga gcggcaagac cauccuggac 2040

uuccucaaga gcgacggcuu cgccaaccgg aacuucaugc agcugaucca cgacgacagc 2100

cugaccuuca aggaggacau ccagaaggcc caggugagcg gccagggcga cagccugcac 2160

gagcacaucg ccaaccuggc cggcagcccc gccaucaaga agggcauccu gcagaccgug 2220

aagguggugg acgagcuggu gaaggugaug ggccggcaca agcccgagaa caucgugauc 2280

gagauggccc gggagaacca gaccacccag aagggccaga agaacagccg ggagcggaug 2340

aagcggaucg aggagggcau caaggagcug ggcagccaga uccugaagga gcaccccgug 2400

gagaacaccc agcugcagaa cgagaagcug uaccuguacu accugcagaa cggccgggac 2460

auguacgugg accaggagcu ggacaucaac cggcugagcg acuacgacgu ggaccacauc 2520

gugccccaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca aggugcugac ccggagcgac 2580

aagaaccggg gcaagagcga caacgugccc agcgaggagg uggugaagaa gaugaagaac 2640

uacuggcggc agcugcugaa cgccaagcug aucacccagc ggaaguucga caaccugacc 2700

aaggccgagc ggggcggccu gagcgagcug gacaaggccg gcuucaucaa gcggcagcug 2760

guggagacac ggcagaucac caagcacgug gcccagaucc uggacagccg gaugaacacc 2820

aaguacgacg agaacgacaa gcugauccgg gaggugaagg ugaucacccu caagagcaag 2880

cuggugagcg acuuccggaa ggacuuccag uucuacaagg ugcgggagau caacaacuac 2940

caccacgccc acgacgccua ccugaacgcc gugguggggca ccgcccugau caagaaguac 3000

cccaagcugg agagcgaguu cguguacggc gacuacaagg uguacgacgu gcggaagaug 3060

aucgccaaga gcgagcagga gaucggcaag gccaccgcca aguacuucuu cuacagcaac 3120

aucaugaacu ucuucaagac cgagaucacc cuggccaacg gcgagauccg gaagcggccc 3180

cugaucgaga caaacggcga gacaggcgag aucguguggg acaagggccg ggacuucgcc 3240

accgugcgga aggugcugag caugccccag gugaacaucg ugaagaagac cgaggugcag 3300

accggcggcu ucagcaagga gagcauccug cccaagcgga acagcgacaa gcugaucgcc 3360

cggaagaagg acugggaccc caagaaguac ggcggcuucg agagccccac cguggccuac 3420

agcgugcugg ugguggccaa gguggagaag ggcaagagca agaagcucaa gagcgugaag 3480

gagcugcugg gcaucaccau cauggagcgg agcagcuucg agaagaaccc caucgacuuc 3540

cuggaggcca agggcuacaa ggaggugaag aaggaccuga ucaucaagcu gcccaaguac 3600

agccuguucg agcuggagaa cggccggaag cggaugcugg ccagcgccgg cgagcugcag 3660

aagggcaacg agcuggcccu gcccagcaag uacgugaacu uccuguaccu ggccagccac 3720

uacgagaagc ugaagggcag ccccgaggac aacgagcaga agcagcuguu cguggagcag 3780

cacaagcacu accuggacga gaucaucgag cagaucagcg aguucagcaa gcgggugauc 3840

cuggccgacg ccaaccugga caaggugcug agcgccuaca acaagcaccg ggacaagccc 3900

auccgggagc aggccgagaa caucauccac cuguucaccc ugaccaaccu gggcgccccc 3960

gccgccuuca aguacuucga caccaccauc gaccggaagc gguacaccag caccaaggag 4020

gugcuggacg ccacccugau ccaccagagc aucaccggcc uguacgagac acggaucgac 4080

cugagccagc ugggcggcga c 4101

<210> 2152

<211> 1367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2152

Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly
1 5 10 15

Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys
20 25 30

Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly

35 40 45

Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys

50 55 60

Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys His

100 105 110

Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr His

115 120 125

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

130 135 140

Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His Met

145 150 155 160

Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp

165 170 175

Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu

225 230 235 240

Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp

245 250 255

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

260 265 270

Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu

275 280 285

Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile
290 295 300
Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met
305 310 315 320
Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala
325 330 335
Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp
340 345 350

Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln
355 360 365
Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly
370 375 380
Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys
385 390 395 400
Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu Gly
405 410 415

Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu
420 425 430
Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro
435 440 445
Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met
450 455 460
Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val
465 470 475 480

Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn
485 490 495
Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser Leu
500 505 510
Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr
515 520 525
Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys

530 535 540

Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr Val
545 550 555 560
Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser
565 570 575
Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr
580 585 590
Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn
595 600 605

Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu
610 615 620
Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His
625 630 635 640
Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr
645 650 655
Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys
660 665 670

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

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

Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro Val
785 790 795 800

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

Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn
865 870 875 880
Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe
885 890 895
Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys
900 905 910
Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys
915 920 925

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

Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe Val
995 1000 1005
Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys
1010 1015 1020
Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr

1025 1030 1035

Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn

1040 1045 1050

Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr

1055 1060 1065

Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg

1070 1075 1080

Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu

1085 1090 1095

Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg

1100 1105 1110

Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys

1115 1120 1125

Lys Tyr Gly Gly Phe Glu Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu

1130 1135 1140

Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser

1145 1150 1155

Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser Phe

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Phe

1190 1195 1200

Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly Glu

1205 1210 1215

Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val Asn

1220 1225 1230

Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser Pro

1235 1240 1245

Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His

1250 1255 1260

Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg
1265 1270 1275
Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr
1280 1285 1290

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

Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

<210> 2153

<211> 4929

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2153

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug agcgaggugg 60
aguucagcca cgaguacugg augcggcacg cccugacccu ggccaagcgg gcccgggacg 120
agcgggaggu gcccgugggc gccgugcugg ugcugaacaa ccgggugauc ggcgagggcu 180

ggaaccgggc caucggccug cacgacccca ccgcccacgc cgagaucaug gcccugcggc 240
agggcggccu ggugaugcag aacuaccggc ugaucgacgc cacccuguac gugaccuucg 300
agcccugcgu gaugugcgcc ggcgccauga uccacagccg gaucggccgg gugguguucg 360
gcgugcggaa cgccaagacc ggcgccgccg gcagccugau ggacgugcug caccaccccg 420
gcaugaacca ccggguggag aucaccgagg gcauccuggc cgacgagugc gccgcccugc 480
ugugccgguu cuuccggaug ccccggcggg uguucaacgc ccagaagaag gcccagagca 540
gcaccgacag cggcggcagc agcggcggca gcagcggcag cgagacaccc ggcaccagcg 600

agagcgccac ccccgagagc agcggcggca gcagcggcgg cagcgacaag aaguacagca 660

ucggccuggc caucggcacc aacagcgugg gcugggccgu gaucaccgac gaguacaagg 720

ugcccagcaa gaaguucaag gugcugggca acaccgaccg gcacagcauc aagaagaacc 780

ugaucggcgc ccugcuguuc gacagcggcg agacagccga ggccacccgg cugaagcgga 840

ccgcccggcg gcgguacacc cggcggaaga accggaucug cuaccugcag gagaucuuca 900

gcaacgagau ggccaaggug gacgacagcu ucuuccaccg gcuggaggag agcuuccugg 960

uggaggagga caagaagcac gagcggcacc ccaucuucgg caacaucgug gacgaggugg 1020

ccuaccacga gaaguacccc accaucuacc accugcggaa gaagcuggug gacagcaccg 1080

acaaggccga ccugcggcug aucuaccugg cccuggccca caugaucaag uuccggggcc 1140

acuuccugau cgagggcgac cugaaccccg acaacagcga cguggacaag cuguucaucc 1200

agcuggugca gaccuacaac cagcuguucg aggagaaccc caucaacgcc agcggcgugg 1260

acgccaaggc cauccugagc gcccggcuga gcaagagccg gcggcuggag aaccugaucg 1320

cccagcugcc cggcgagaag aagaacggcc uguucggcaa ccugaucgcc cugagccugg 1380

gccugacccc caacuucaag agcaacuucg accuggccga ggacgccaag cugcagcuga 1440

gcaaggacac cuacgacgac gaccuggaca accugcuggc ccagaucggc gaccaguacg 1500

ccgaccuguu ccuggccgcc aagaaccuga gcgacgccau ccugcugagc gacauccugc 1560

gggugaacac cgagaucacc aaggcccccc ugagcgccag caugaucaag cgguacgacg 1620

agcaccacca ggaccugacc cugcugaagg cccuggugcg gcagcagcug cccgagaagu 1680

acaaggagau cuucuucgac cagagcaaga acggcuacgc cggcuacauc gacggcggcg 1740

ccagccagga ggaguucuac aaguucauca agcccauccu ggagaagaug gacggcaccg 1800

aggagcugcu ggugaagcug aaccgggagg accugcugcg gaagcagcgg accuucgaca 1860

acggcagcau cccccaccag auccaccugg gcgagcugca cgccauccug cggcggcagg 1920

aggacuucua ccccuuccug aaggacaacc gggagaagau cgagaagauc cugaccuucc 1980

ggauccccua cuacgugggc ccccuggccc ggggcaacag ccgguucgcc uggaugaccc 2040

gcaagagcga ggagacaauc acccccugga acuucgagga ggugguggac aagggcgcca 2100

gcgcccagag cuucaucgag cggaugacca acuucgacaa gaaccugccc aacgagaagg 2160

ugcugcccaa gcacagccug cuguacgagu acuucaccgu guacaacgag cugaccaagg 2220

ugaaguacgu gaccgagggc augcggaagc ccgccuuccu gagcggcgag cagaagaagg 2280

ccaucgugga ccugcuguuc aagaccaacc ggaaggugac cgugaagcag cugaaggagg 2340

acuacuucaa gaagaucgag ugcuucgaca gcguggagau cagcggcgug gaggaccggu 2400

ucaacgccag ccugggcacc uaccacgacc ugcugaagau caucaaggac aaggacuucc 2460

uggacaacga ggagaacgag gacauccugg aggacaucgu gcugacccug acccuguucg 2520

aggaccggga gaugaucgag gagcggcuga agaccuacgc ccaccuguuc gacgacaagg 2580

ugaugaagca gcugaagcgg cggcgguaca ccggcugggg ccggcugagc cggaagcuga 2640

ucaacggcau ccgggacaag cagagcggca agaccauccu ggacuuccuc aagagcgacg 2700

gcuucgccaa cgccaacuuc augcagcuga uccacgacga cagccugacc uucaaggagg 2760

acauccagaa ggcccaggug agcggccagg gcgacagccu gcacgagcac aucgccaacc 2820

uggccggcag ccccgccauc aagaagggca uccugcagac cgugaaggug guggacgagc 2880

ugugaaggu gaugggccgg cacaagcccg agaacaucgu gaucgagaug gcccgggaga 2940

accagaccac ccagaagggc cagaagaaca gccgggagcg gaugaagcgg aucgaggagg 3000

gcaucaagga gcugggcagc cagauccuga aggagcaccc cguggagaac acccagcugc 3060

agaacgagaa gcuguaccug uacuaccugc agaacggccg ggacauguac guggaccagg 3120

agcuggacau caaccggcug agcgacuacg acguggacca caucgugccc cagagcuucc 3180

ugaaggacga cagcaucgac aacaaggugc ugacccggag cgacaagaac cggggcaaga 3240

gcgacaacgu gcccagcgag gaggugguga agaagaugaa gaacuacugg cggcagcugc 3300

ugaacgccaa gcugaucacc cagcggaagu ucgacaaccu gaccaaggcc gagcggggcg 3360

gccugagcga gcuggacaag gccggcuuca ucaagcggca gcugguggag acacggcaga 3420

ucaccaagca cguggcccag auccuggaca gccggaugaa caccaaguac gacgagaacg 3480

acaagcugau ccgggaggug aaggugauca cccucaagag caagcuggug agcgacuucc 3540

ggaaggacuu ccaguucuac aaggugcggg agaucaacaa cuaccaccac gcccacgacg 3600

ccuaccugaa cgccguggug ggcaccgccc ugaucaagaa guaccccaag cuggagagcg 3660

aguucgugua cggcgacuac aagguguacg acgugcggaa gaugaucgcc aagagcgagc 3720

aggagaucgg caaggccacc gccaaguacu ucuucuacag caacaucaug aacuucuuca 3780

agaccgagau cacccuggcc aacggcgaga uccggaagcg gccccugauc gagacaaacg 3840

gcgagacagg cgagaucgug ugggacaagg gccgggacuu cgccaccgug cggaaggugc 3900

ugagcaugcc ccaggugaac aucgugaaga agaccgaggu gcagaccggc ggcuucagca 3960

aggagagcau ccugcccaag cggaacagcg acaagcugau cgcccggaag aaggacuggg 4020

accccaagaa guacggcggc uucgagagcc ccaccguggc cuacagcgug cuggugguga 4080

ccaaggugga gaagggcaag agcaagaagc ucaagagcgu gaaggagcug cugggcauca 4140

ccaucaugga gcggagcagc uucgagaaga accccaucga cuuccuggag gccaagggcu 4200

acaaggaggu gaagaaggac cugaucauca agcugcccaa guacagccug uucgagcugg 4260

agaacggccg gaagcggaug cuggccagcg ccggcgagcu gcagaagggc aacgagcugg 4320

cccugcccag caaguacgug aacuuccugu accuggccag ccacuacgag aagcugaagg 4380

gcagccccga ggacaacgag cagaagcagc uguucgugga gcagcacaag cacuaccugg 4440
acgagaucau cgagcagauc agcgaguuca gcaagcgggu gauccuggcc gacgccaacc 4500
uggacaaggu gcugagcgcc uacaacaagc accgggacaa gcccauccgg gagcaggccg 4560
agaacaucau ccaccuguuc acccugacca accuggggcgc ccccgccgcc uucaaguacu 4620
ucgacaccac caucgaccgg aagcgguaca ccagcaccaa ggaggugcug gacgccaccc 4680
ugauccacca gagcaucacc ggccuguacg agacacggau cgaccugagc cagcugggcg 4740
gcgacgaggg cgccgacaag cggaccgccg acggcagcga guucgagagc cccaagaaga 4800

agcggaaggu gugagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860
augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920
aagucuaga 4929

<210> 2154
<211> 1588
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 2154

Met Ser Glu Val Glu Phe Ser His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ala Lys Arg Ala Arg Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala
20 25 30
Val Leu Val Leu Asn Asn Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Ala
35 40 45
Ile Gly Leu His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg
50 55 60
Gln Gly Gly Leu Val Met Gln Asn Tyr Arg Leu Ile Asp Ala Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Val Thr Phe Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Ile His
85 90 95
Ser Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Val Arg Asn Ala Lys Thr Gly

100 105 110

Ala Ala Gly Ser Leu Met Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His

115 120 125

Arg Val Glu Ile Thr Glu Gly Ile Leu Ala Asp Glu Cys Ala Ala Leu

130 135 140

Leu Cys Arg Phe Phe Arg Met Pro Arg Arg Val Phe Asn Ala Gln Lys

145 150 155 160

Lys Ala Gln Ser Ser Thr Asp Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser

165 170 175

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser

180 185 190

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala

195 200 205

Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys

210 215 220

Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg

260 265 270

Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met

275 280 285

Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu

290 295 300

Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile

305 310 315 320

Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu

325 330 335

Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile

340 345 350

Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
355 360 365
Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
370 375 380
Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn
385 390 395 400

Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
405 410 415
Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
420 425 430
Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
435 440 445
Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu
450 455 460

Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
465 470 475 480
Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp
485 490 495
Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
500 505 510
Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
515 520 525

Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
530 535 540
Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
545 550 555 560
Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
565 570 575
Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln

835 840 845

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu
850 855 860

Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe
865 870 875 880

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Ala Asn Phe Met Gln Leu Ile His
885 890 895

Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser
900 905 910

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser
915 920 925

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu
930 935 940

Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu
945 950 955 960

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg
965 970 975

Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln
980 985 990

Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys
995 1000 1005

Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp
1010 1015 1020

Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His
1025 1030 1035

Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys
1040 1045 1050

Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn Val
1055 1060 1065

Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg Gln
1070 1075 1080

Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn Leu

1085 1090 1095

Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala Gly
1100 1105 1110
Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys His
1115 1120 1125
Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu
1130 1135 1140
Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
1145 1150 1155

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val
1160 1165 1170
Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn
1175 1180 1185
Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu
1190 1195 1200
Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys
1205 1210 1215

Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys
1220 1225 1230
Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile
1235 1240 1245
Thr Leu Ala Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr
1250 1255 1260
Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe
1265 1270 1275

Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val
1280 1285 1290
Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile
1295 1300 1305
Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp
1310 1315 1320

Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Glu Ser Pro Thr Val Ala
1325 1330 1335

Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys
1340 1345 1350
Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu
1355 1360 1365
Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys
1370 1375 1380
Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys
1385 1390 1395

Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala
1400 1405 1410
Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser
1415 1420 1425
Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu
1430 1435 1440
Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu
1445 1450 1455

Gln His Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu
1460 1465 1470
Phe Ser Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val
1475 1480 1485
Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln
1490 1495 1500
Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala
1505 1510 1515

Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg
1520 1525 1530
Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln
1535 1540 1545
Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu

1550 1555 1560

Gly Gly Asp Glu Gly Ala Asp Lys Arg Thr Ala Asp Gly Ser Glu

1565 1570 1575

Phe Glu Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

1580 1585

<210> 2155

<211> 4101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2155

gacaagaagu acagcaucgg ccuggccauc ggcaccaaca gcgugggcug ggccgugauc 60

accgacgagu acaaggugcc cagcaagaag uucaaggugc ugggcaacac cgaccggcac 120

agcaucaaga agaaccugau cggcgcccug cuguucgaca gcggcgagac agccgaggcc 180

acccggcuga agcggaccgc ccggcggcgg uacacccggc ggaagaaccg gaucugcuac 240

cugcaggaga ucuucagcaa cgagauggcc aagguggacg acagcuucuu ccaccggcug 300

gaggagagcu uccuggugga ggaggacaag aagcacgagc ggcaccccau cuucggcaac 360

aucguggacg agguggccua ccacgagaag uaccccacca ucuaccaccu gcggaagaag 420

cugguggaca gcaccgacaa ggccgaccug cggcugaucu accuggcccu ggcccacaug 480

aucaaguucc ggggccacuu ccugaucgag ggcgaccuga accccgacaa cagcgacgug 540

gacaagcugu ucauccagcu ggugcagacc uacaaccagc uguucgagga gaaccccauc 600

aacgccagcg gcguggacgc caaggccauc cugagcgccc ggcugagcaa gagccggcgg 660

cuggagaacc ugaucgccca gcugcccggc gagaagaaga acggccuguu cggcaaccug 720

aucgcccuga gccugggccu gaccccaac uucaagagca acuucgaccu ggccgaggac 780

gccaagcugc agcugagcaa ggacaccuac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcccag 840

aucggcgacc aguacgccga ccuguuccug gccgccaaga accugagcga cgccauccug 900

cugagcgaca uccugcgggu gaacaccgag aucaccaagg ccccccugag cgccagcaug 960

aucaagcggu acgacgagca ccaccaggac cugacccugc ugaaggcccu ggugcggcag 1020

cagcugcccg agaaguacaa ggagaucuuc uucgaccaga gcaagaacgg cuacgccggc 1080

uacaucgacg gcggcgccag ccaggaggag uucuacaagu ucaucaagcc cauccuggag 1140

aagauggacg gcaccgagga gcugcuggug aagcugaacc gggaggaccu gcugcggaag 1200

cagcggaccu ucgacaacgg cagcaucccc caccagaucc accugggcga gcugcacgcc 1260

auccugcggc ggcaggagga cuucuacccc uuccugaagg acaaccggga gaagaucgag 1320

aagauccuga ccuuccggau ccccuacuac gugggccccc uggcccgggg caacagccgg 1380

uucgccugga ugacccgcaa gagcgaggag acaaucaccc ccuggaacuu cgaggaggug 1440

guggacaagg gcgccagcgc ccagagcuuc aucgagcgga ugaccaacuu cgacaagaac 1500

cugcccaacg agaaggugcu gcccaagcac agccugcugu acgaguacuu caccguguac 1560

aacgagcuga ccaaggugaa guacgugacc gagggcaugc ggaagcccgc cuuccugagc 1620

ggcgagcaga agaaggccau cguggaccug cuguucaaga ccaaccggaa ggugaccgug 1680

aagcagcuga aggaggacua cuucaagaag aucgagugcu ucgacagcgu ggagaucagc 1740

ggcguggagg accgguucaa cgccagccug ggcaccuacc acgaccugcu gaagaucauc 1800

aaggacaagg acuuccugga caacgaggag aacgaggaca uccuggagga caucgugcug 1860

acccugaccc uguucgagga ccgggagaug aucgaggagc ggcugaagac cuacgcccac 1920

cuguucgacg acaaggugau gaagcagcug aagcggcggc gguacaccgg cuggggccgg 1980

cugagccgga agcugaucaa cggcauccgg gacaagcaga gcggcaagac cauccuggac 2040

uuccucaaga gcgacggcuu cgccaacgcc aacuucaugc agcugaucca cgacgacagc 2100

cugaccuuca aggaggacau ccagaaggcc caggugagcg gccagggcga cagccugcac 2160

gagcacaucg ccaaccuggc cggcagcccc gccaucaaga agggcauccu gcagaccgug 2220

aagguggugg acgagcuggu gaaggugaug ggccggcaca agcccgagaa caucgugauc 2280

gagauggccc gggagaacca gaccacccag aagggccaga agaacagccg ggagcggaug 2340

aagcggaucg aggagggcau caaggagcug ggcagccaga uccugaagga gcaccccgug 2400

gagaacaccc agcugcagaa cgagaagcug uaccuguacu accugcagaa cggccgggac 2460

auguacgugg accaggagcu ggacaucaac cggcugagcg acuacgacgu ggaccacauc 2520

gugccccaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca aggugcugac ccggagcgac 2580

aagaaccggg gcaagagcga caacgugccc agcgaggagg uggugaagaa gaugaagaac 2640

uacuggcggc agcugcugaa cgccaagcug aucacccagc ggaaguucga caaccugacc 2700

aaggccgagc ggggcggccu gagcgagcug gacaaggccg gcuucaucaa gcggcagcug 2760

guggagacac ggcagaucac caagcacgug gcccagaucc uggacagccg gaugaacacc 2820

aaguacgacg agaacgacaa gcugauccgg gaggugaagg ugaucacccu caagagcaag 2880

cuggugagcg acuuccggaa ggacuuccag uucuacaagg ugcgggagau caacaacuac 2940

caccacgccc acgacgccua ccugaacgcc gugguggggca ccgcccugau caagaaguac 3000

cccaagcugg agagcgaguu cguguacggc gacuacaagg uguacgacgu gcggaagaug 3060

aucgccaaga gcgagcagga gaucggcaag gccaccgcca aguacuucuu cuacagcaac 3120

aucaugaacu ucuucaagac cgagaucacc cuggccaacg gcgagauccg gaagcggccc 3180

cugaucgaga caaacggcga gacaggcgag aucguguggg acaagggccg ggacuucgcc 3240

accgugcgga aggugcugag caugccccag gugaacaucg ugaagaagac cgaggugcag 3300

accggcggcu ucagcaagga gagcauccug cccaagcgga acagcgacaa gcugaucgcc 3360

cggaagaagg acugggaccc caagaaguac ggcggcuucg agagccccac cguggccuac 3420

agcgugcugg ugguggccaa gguggagaag ggcaagagca agaagcucaa gagcgugaag 3480

gagcugcugg gcaucaccau cauggagcgg agcagcuucg agaagaaccc caucgacuuc 3540

cuggaggcca agggcuacaa ggaggugaag aaggaccuga ucaucaagcu gcccaaguac 3600

agccuguucg agcuggagaa cggccggaag cggaugcugg ccagcgccgg cgagcugcag 3660

aagggcaacg agcuggcccu gcccagcaag uacgugaacu uccuguaccu ggccagccac 3720

uacgagaagc ugaagggcag ccccgaggac aacgagcaga agcagcuguu cguggagcag 3780

cacaagcacu accuggacga gaucaucgag cagaucagcg aguucagcaa gcgggugauc 3840

cuggccgacg ccaaccugga caaggugcug agcgccuaca acaagcaccg ggacaagccc 3900

auccgggagc aggccgagaa caucauccac cuguucaccc ugaccaaccu gggcgccccc 3960

gccgccuuca aguacuucga caccaccauc gaccggaagc gguacaccag caccaaggag 4020

gugcuggacg ccacccugau ccaccagagc aucaccggcc uguacgagac acggaucgac 4080

cugagccagc ugggcggcga c 4101

<210> 2156

<211> 1367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2156

Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly
1 5 10 15

Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys
20 25 30

Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly

35 40 45

Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys

50 55 60

Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys His

100 105 110

Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr His

115 120 125

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

130 135 140

Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His Met

145 150 155 160

Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp

165 170 175

Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu

225 230 235 240

Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp

245 250 255

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

260 265 270

Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu

275 280 285

Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile
290 295 300
Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met
305 310 315 320
Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala
325 330 335
Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp
340 345 350

Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln
355 360 365
Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly
370 375 380
Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys
385 390 395 400
Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu Gly
405 410 415

Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu
420 425 430
Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro
435 440 445
Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met
450 455 460
Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val
465 470 475 480

Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn
485 490 495
Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser Leu
500 505 510
Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr
515 520 525
Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys

530 535 540

Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr Val
545 550 555 560
Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser
565 570 575
Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr
580 585 590
Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn
595 600 605

Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu
610 615 620
Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His
625 630 635 640
Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr
645 650 655
Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys
660 665 670

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

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

Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro Val
785 790 795 800

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

Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn
865 870 875 880
Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe
885 890 895
Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys
900 905 910
Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys
915 920 925

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

Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe Val
995 1000 1005
Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys
1010 1015 1020
Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr

1025 1030 1035

Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn

1040 1045 1050

Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr

1055 1060 1065

Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg

1070 1075 1080

Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu

1085 1090 1095

Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg

1100 1105 1110

Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys

1115 1120 1125

Lys Tyr Gly Gly Phe Glu Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu

1130 1135 1140

Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser

1145 1150 1155

Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser Phe

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Phe

1190 1195 1200

Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly Glu

1205 1210 1215

Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val Asn

1220 1225 1230

Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser Pro

1235 1240 1245

Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His

1250 1255 1260

Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg
1265 1270 1275
Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr
1280 1285 1290

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

Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

<210> 2157

<211> 4929

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2157

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug agcgaggugg 60

aguucagcca cgaguacugg augcggcacg cccugacccu ggccaagcgg gcccgggacg 120

agcgggaggu gcccgugggc gccgugcugg ugcugaacaa ccgggugauc ggcgagggcu 180

ggaaccgggc caucggccug cacgacccca ccgcccacgc cgagaucaug gcccugcggc 240

agggcggccu ggugaugcag aacuaccggc ugaucgacgc cacccuguac gugaccuucg 300

agcccugcgu gaugugcgcc ggcgccauga uccacagccg gaucggccgg gugguguucg 360

gcgugcggaa cgccaagacc ggcgccgccg gcagccugau ggacgugcug caccaccccg 420

gcaugaacca ccgggguggag aucaccgagg gcauccuggc cgacgagugc gccgcccugc 480

ugugccgguu cuuccggaug ccccggcggg uguucaacgc ccagaagaag gcccagagca 540

gcaccgacag cggcggcagc agcggcggca gcagcggcag cgagacaccc ggcaccagcg 600

agagcgccac ccccgagagc agcggcggca gcagcggcgg cagcgacaag aaguacagca 660

ucggccuggc caucggcacc aacagcgugg gcugggccgu gaucaccgac gaguacaagg 720

ugcccagcaa gaaguucaag gugcugggca acaccgaccg gcacagcauc aagaagaacc 780

ugaucggcgc ccugcuguuc gacagcggcg agacagccga ggccacccgg cugaagcgga 840

ccgcccggcg gcgguacacc cggcggaaga accggaucug cuaccugcag gagaucuuca 900

gcaacgagau ggccaaggug gacgacagcu ucuuccaccg gcuggaggag agcuuccugg 960

uggaggagga caagaagcac gagcggcacc ccaucuucgg caacaucgug gacgaggugg 1020

ccuaccacga gaaguacccc accaucuacc accugcggaa gaagcuggug gacagcaccg 1080

acaaggccga ccugcggcug aucuaccugg cccuggccca caugaucaag uuccggggcc 1140

acuuccugau cgagggcgac cugaaccccg acaacagcga cguggacaag cuguucaucc 1200

agcuggugca gaccuacaac cagcuguucg aggagaaccc caucaacgcc agcggcgugg 1260

acgccaaggc cauccugagc gcccggcuga gcaagagccg gcggcuggag aaccugaucg 1320

cccagcugcc cggcgagaag aagaacggcc uguucggcaa ccugaucgcc cugagccugg 1380

gccugacccc caacuucaag agcaacuucg accuggccga ggacgccaag cugcagcuga 1440

gcaaggacac cuacgacgac gaccuggaca accugcuggc ccagaucggc gaccaguacg 1500

ccgaccuguu ccuggccgcc aagaaccuga gcgacgccau ccugcugagc gacauccugc 1560

gggugaacac cgagaucacc aaggcccccc ugagcgccag caugaucaag cgguacgacg 1620

agcaccacca ggaccugacc cugcugaagg cccuggugcg gcagcagcug cccgagaagu 1680

acaaggagau cuucuucgac cagagcaaga acggcuacgc cggcuacauc gacggcggcg 1740

ccagccagga ggaguucuac aaguucauca agcccauccu ggagaagaug gacggcaccg 1800

aggagcugcu ggugaagcug aaccgggagg accugcugcg gaagcagcgg accuucgaca 1860

acggcagcau cccccaccag auccaccugg gcgagcugca cgccauccug cggcggcagg 1920

aggacuucua ccccuuccug aaggacaacc gggagaagau cgagaagauc cugaccuucc 1980

ggauccccua cuacgugggc ccccuggccc ggggcaacag ccgguucgcc uggaugaccc 2040

gcaagagcga ggagacaauc acccccugga acuucgagga ggugguggac aagggcgcca 2100

gcgcccagag cuucaucgag cggaugacca acuucgacaa gaaccugccc aacgagaagg 2160

ugcugcccaa gcacagccug cuguacgagu acuucaccgu guacaacgag cugaccaagg 2220

ugaaguacgu gaccgagggc augcggaagc ccgccuuccu gagcggcgag cagaagaagg 2280

ccaucgugga ccugcuguuc aagaccaacc ggaaggugac cgugaagcag cugaaggagg 2340

acuacuucaa gaagaucgag ugcuucgaca gcguggagau cagcggcgug gaggaccggu 2400

ucaacgccag ccugggcacc uaccacgacc ugcugaagau caucaaggac aaggacuucc 2460

uggacaacga ggagaacgag gacauccugg aggacaucgu gcugacccug acccuguucg 2520

aggaccggga gaugaucgag gagcggcuga agaccuacgc ccaccuguuc gacgacaagg 2580

ugaugaagca gcugaagcgg cggcgguaca ccggcugggg ccggcugagc cggaagcuga 2640

ucaacggcau ccgggacaag cagagcggca agaccauccu ggacuuccuc aagagcgacg 2700

gcuucgccaa cgccaacuuc augcagcuga uccacgacga cagccugacc uucaaggagg 2760

acauccagaa ggcccaggug agcggccagg gcgacagccu gcacgagcac aucgccaacc 2820

uggccggcag ccccgccauc aagaagggca uccugcagac cgugaaggug guggacgagc 2880

ugugaaggu gaugggccgg cacaagcccg agaacaucgu gaucgagaug gcccgggaga 2940

accagaccac ccagaagggc cagaagaaca gccgggagcg gaugaagcgg aucgaggagg 3000

gcaucaagga gcugggcagc cagauccuga aggagcaccc cguggagaac acccagcugc 3060

agaacgagaa gcuguaccug uacuaccugc agaacggccg ggacauguac guggaccagg 3120

agcuggacau caaccggcug agcgacuacg acguggacca caucgugccc cagagcuucc 3180

ugaaggacga cagcaucgac aacaaggugc ugacccggag cgacaagaac cggggcaaga 3240

gcgacaacgu gcccagcgag gaggugguga agaagaugaa gaacuacugg cggcagcugc 3300

ugaacgccaa gcugaucacc cagcggaagu ucgacaaccu gaccaaggcc gagcggggcg 3360

gccugagcga gcuggacaag gccggcuuca ucaagcggca gcugguggag acacggcaga 3420

ucaccaagca cguggcccag auccuggaca gccggaugaa caccaaguac gacgagaacg 3480

acaagcugau ccgggaggug aaggugauca cccucaagag caagcuggug agcgacuucc 3540

ggaaggacuu ccaguucuac aaggugcggg agaucaacaa cuaccaccac gcccacgacg 3600

ccuaccugaa cgccguggug ggcaccgccc ugaucaagaa guaccccaag cuggagagcg 3660

aguucgugua cggcgacuac aagguguacg acgugcggaa gaugaucgcc aagagcgagc 3720

aggagaucgg caaggccacc gccaaguacu ucuucuacag caacaucaug aacuucuuca 3780

agaccgagau cacccuggcc aacggcgaga uccggaagcg gccccugauc gagacaaacg 3840

gcgagacagg cgagaucgug ugggacaagg gccgggacuu cgccaccgug cggaaggugc 3900

ugagcaugcc ccaggugaac aucgugaaga agaccgaggu gcagaccggc ggcuucagca 3960

aggagagcau ccugcccaag cggaacagcg acaagcugau cgcccggaag aaggacuggg 4020

accccaagaa guacggcggc uucgacagcc ccaccguggc cuacagcgug cuggugguga 4080

ccaaggugga gaagggcaag agcaagaagc ucaagagcgu gaaggagcug cugggcauca 4140

ccaucaugga gcggagcagc uucgagaaga accccaucga cuuccuggag gccaagggcu 4200

acaaggaggu gaagaaggac cugaucauca agcugcccaa guacagccug uucgagcugg 4260

agaacggccg gaagcggaug cuggccagcg ccggcgagcu gcagaagggc aacgagcugg 4320

cccugcccag caaguacgug aacuuccugu accuggccag ccacuacgag aagcugaagg 4380

gcagccccga ggacaacgag cagaagcagc uguucgugga gcagcacaag cacuaccugg 4440
acgagaucau cgagcagauc agcgaguuca gcaagcgggu gauccuggcc gacgccaacc 4500
uggacaaggu gcugagcgcc uacaacaagc accgggacaa gcccauccgg gagcaggccg 4560
agaacaucau ccaccuguuc acccugacca accuggggcgc ccccgccgcc uucaaguacu 4620
ucgacaccac caucgaccgg aagcgguaca ccagcaccaa ggaggugcug gacgccaccc 4680
ugauccacca gagcaucacc ggccuguacg agacacggau cgaccugagc cagcugggcg 4740
gcgacgaggg cgccgacaag cggaccgccg acggcagcga guucgagagc cccaagaaga 4800

agcggaaggu gugagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860
augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920
aagucuaga 4929

<210> 2158
<211> 1588
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2158

Met Ser Glu Val Glu Phe Ser His Glu Tyr Trp Met Arg His Ala Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ala Lys Arg Ala Arg Asp Glu Arg Glu Val Pro Val Gly Ala
20 25 30
Val Leu Val Leu Asn Asn Arg Val Ile Gly Glu Gly Trp Asn Arg Ala
35 40 45
Ile Gly Leu His Asp Pro Thr Ala His Ala Glu Ile Met Ala Leu Arg
50 55 60
Gln Gly Gly Leu Val Met Gln Asn Tyr Arg Leu Ile Asp Ala Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Val Thr Phe Glu Pro Cys Val Met Cys Ala Gly Ala Met Ile His
85 90 95
Ser Arg Ile Gly Arg Val Val Phe Gly Val Arg Asn Ala Lys Thr Gly

100 105 110

Ala Ala Gly Ser Leu Met Asp Val Leu His His Pro Gly Met Asn His

115 120 125

Arg Val Glu Ile Thr Glu Gly Ile Leu Ala Asp Glu Cys Ala Ala Leu

130 135 140

Leu Cys Arg Phe Phe Arg Met Pro Arg Arg Val Phe Asn Ala Gln Lys

145 150 155 160

Lys Ala Gln Ser Ser Thr Asp Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser

165 170 175

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Ser

180 185 190

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala

195 200 205

Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys

210 215 220

Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg

260 265 270

Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met

275 280 285

Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu

290 295 300

Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile

305 310 315 320

Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu

325 330 335

Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile

340 345 350

Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
355 360 365
Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
370 375 380
Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn
385 390 395 400

Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
405 410 415
Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
420 425 430
Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
435 440 445
Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu
450 455 460

Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
465 470 475 480
Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp
485 490 495
Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
500 505 510
Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
515 520 525

Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
530 535 540
Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
545 550 555 560
Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
565 570 575
Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln

835 840 845

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu
850 855 860

Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe
865 870 875 880

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Ala Asn Phe Met Gln Leu Ile His
885 890 895

Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser
900 905 910

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser
915 920 925

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu
930 935 940

Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu
945 950 955 960

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg
965 970 975

Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln
980 985 990

Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys
995 1000 1005

Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp
1010 1015 1020

Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His
1025 1030 1035

Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys
1040 1045 1050

Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn Val
1055 1060 1065

Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg Gln
1070 1075 1080

Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn Leu

1085 1090 1095

Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala Gly
1100 1105 1110
Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys His
1115 1120 1125
Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu
1130 1135 1140
Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
1145 1150 1155

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val
1160 1165 1170
Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn
1175 1180 1185
Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu
1190 1195 1200
Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys
1205 1210 1215

Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys
1220 1225 1230
Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile
1235 1240 1245
Thr Leu Ala Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr
1250 1255 1260
Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe
1265 1270 1275

Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val
1280 1285 1290
Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile
1295 1300 1305
Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp
1310 1315 1320

Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala
1325 1330 1335

Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys
1340 1345 1350
Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu
1355 1360 1365
Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys
1370 1375 1380
Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys
1385 1390 1395

Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala
1400 1405 1410
Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser
1415 1420 1425
Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu
1430 1435 1440
Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu
1445 1450 1455

Gln His Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu
1460 1465 1470
Phe Ser Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val
1475 1480 1485
Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln
1490 1495 1500
Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala
1505 1510 1515

Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg
1520 1525 1530
Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln
1535 1540 1545
Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu

1550 1555 1560

Gly Gly Asp Glu Gly Ala Asp Lys Arg Thr Ala Asp Gly Ser Glu

1565 1570 1575

Phe Glu Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

1580 1585

<210> 2159

<211> 4101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2159

gacaagaagu acagcaucgg ccuggccauc ggcaccaaca gcgugggcug ggccgugauc 60

accgacgagu acaaggugcc cagcaagaag uucaaggugc ugggcaacac cgaccggcac 120

agcaucaaga agaaccugau cggcgcccug cuguucgaca gcggcgagac agccgaggcc 180

acccggcuga agcggaccgc ccggcggcgg uacacccggc ggaagaaccg gaucugcuac 240

cugcaggaga ucuucagcaa cgagauggcc aagguggacg acagcuucuu ccaccggcug 300

gaggagagcu uccuggugga ggaggacaag aagcacgagc ggcaccccau cuucggcaac 360

aucguggacg agguggccua ccacgagaag uaccccacca ucuaccaccu gcggaagaag 420

cugguggaca gcaccgacaa ggccgaccug cggcugaucu accuggcccu ggcccacaug 480

aucaaguucc ggggccacuu ccugaucgag ggcgaccuga accccgacaa cagcgacgug 540

gacaagcugu ucauccagcu ggugcagacc uacaaccagc uguucgagga gaaccccauc 600

aacgccagcg gcguggacgc caaggccauc cugagcgccc ggcugagcaa gagccggcgg 660

cuggagaacc ugaucgccca gcugcccggc gagaagaaga acggccuguu cggcaaccug 720

aucgcccuga gccugggccu gaccccaac uucaagagca acuucgaccu ggccgaggac 780

gccaagcugc agcugagcaa ggacaccuac gacgacgacc uggacaaccu gcuggcccag 840

aucggcgacc aguacgccga ccuguuccug gccgccaaga accugagcga cgccauccug 900

cugagcgaca uccugcgggu gaacaccgag aucaccaagg ccccccugag cgccagcaug 960

aucaagcggu acgacgagca ccaccaggac cugacccugc ugaaggcccu ggugcggcag 1020

cagcugcccg agaaguacaa ggagaucuuc uucgaccaga gcaagaacgg cuacgccggc 1080

uacaucgacg gcggcgccag ccaggaggag uucuacaagu ucaucaagcc cauccuggag 1140

aagauggacg gcaccgagga gcugcuggug aagcugaacc gggaggaccu gcugcggaag 1200

cagcggaccu ucgacaacgg cagcaucccc caccagaucc accugggcga gcugcacgcc 1260

auccugcggc ggcaggagga cuucuacccc uuccugaagg acaaccggga gaagaucgag 1320

aagauccuga ccuuccggau ccccuacuac gugggccccc uggcccgggg caacagccgg 1380

uucgccugga ugacccgcaa gagcgaggag acaaucaccc ccuggaacuu cgaggaggug 1440

guggacaagg gcgccagcgc ccagagcuuc aucgagcgga ugaccaacuu cgacaagaac 1500

cugcccaacg agaaggugcu gcccaagcac agccugcugu acgaguacuu caccguguac 1560

aacgagcuga ccaaggugaa guacgugacc gagggcaugc ggaagcccgc cuuccugagc 1620

ggcgagcaga agaaggccau cguggaccug cuguucaaga ccaaccggaa ggugaccgug 1680

aagcagcuga aggaggacua cuucaagaag aucgagugcu ucgacagcgu ggagaucagc 1740

ggcguggagg accgguucaa cgccagccug ggcaccuacc acgaccugcu gaagaucauc 1800

aaggacaagg acuuccugga caacgaggag aacgaggaca uccuggagga caucgugcug 1860

acccugaccc uguucgagga ccgggagaug aucgaggagc ggcugaagac cuacgcccac 1920

cuguucgacg acaaggugau gaagcagcug aagcggcggc gguacaccgg cuggggccgg 1980

cugagccgga agcugaucaa cggcauccgg gacaagcaga gcggcaagac cauccuggac 2040

uuccucaaga gcgacggcuu cgccaacgcc aacuucaugc agcugaucca cgacgacagc 2100

cugaccuuca aggaggacau ccagaaggcc caggugagcg gccagggcga cagccugcac 2160

gagcacaucg ccaaccuggc cggcagcccc gccaucaaga agggcauccu gcagaccgug 2220

aagguggugg acgagcuggu gaaggugaug ggccggcaca agcccgagaa caucgugauc 2280

gagauggccc gggagaacca gaccacccag aagggccaga agaacagccg ggagcggaug 2340

aagcggaucg aggagggcau caaggagcug ggcagccaga uccugaagga gcaccccgug 2400

gagaacaccc agcugcagaa cgagaagcug uaccuguacu accugcagaa cggccgggac 2460

auguacgugg accaggagcu ggacaucaac cggcugagcg acuacgacgu ggaccacauc 2520

gugccccaga gcuuccugaa ggacgacagc aucgacaaca aggugcugac ccggagcgac 2580

aagaaccggg gcaagagcga caacgugccc agcgaggagg uggugaagaa gaugaagaac 2640

uacuggcggc agcugcugaa cgccaagcug aucacccagc ggaaguucga caaccugacc 2700

aaggccgagc ggggcggccu gagcgagcug gacaaggccg gcuucaucaa gcggcagcug 2760

guggagacac ggcagaucac caagcacgug gcccagaucc uggacagccg gaugaacacc 2820

aaguacgacg agaacgacaa gcugauccgg gaggugaagg ugaucacccu caagagcaag 2880

cuggugagcg acuuccggaa ggacuuccag uucuacaagg ugcgggagau caacaacuac 2940

caccacgccc acgacgccua ccugaacgcc gugguggggca ccgcccugau caagaaguac 3000

cccaagcugg agagcgaguu cguguacggc gacuacaagg uguacgacgu gcggaagaug 3060

aucgccaaga gcgagcagga gaucggcaag gccaccgcca aguacuucuu cuacagcaac 3120

aucaugaacu ucuucaagac cgagaucacc cuggccaacg gcgagauccg gaagcggccc 3180

cugaucgaga caaacggcga gacaggcgag aucguguggg acaagggccg ggacuucgcc 3240

accgugcgga aggugcugag caugccccag gugaacaucg ugaagaagac cgaggugcag 3300

accggcggcu ucagcaagga gagcauccug cccaagcgga acagcgacaa gcugaucgcc 3360

cggaagaagg acugggaccc caagaaguac ggcggcuucg acagccccac cguggccuac 3420

agcgugcugg ugguggccaa gguggagaag ggcaagagca agaagcucaa gagcgugaag 3480

gagcugcugg gcaucaccau cauggagcgg agcagcuucg agaagaaccc caucgacuuc 3540

cuggaggcca agggcuacaa ggaggugaag aaggaccuga ucaucaagcu gcccaaguac 3600

agccuguucg agcuggagaa cggccggaag cggaugcugg ccagcgccgg cgagcugcag 3660

aagggcaacg agcuggcccu gcccagcaag uacgugaacu uccuguaccu ggccagccac 3720

uacgagaagc ugaagggcag ccccgaggac aacgagcaga agcagcuguu cguggagcag 3780

cacaagcacu accuggacga gaucaucgag cagaucagcg aguucagcaa gcgggugauc 3840

cuggccgacg ccaaccugga caaggugcug agcgccuaca acaagcaccg ggacaagccc 3900

auccgggagc aggccgagaa caucauccac cuguucaccc ugaccaaccu gggcgccccc 3960

gccgccuuca aguacuucga caccaccauc gaccggaagc gguacaccag caccaaggag 4020

gugcuggacg ccacccugau ccaccagagc aucaccggcc uguacgagac acggaucgac 4080

cugagccagc ugggcggcga c 4101

<210> 2160

<211> 1367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2160

Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly
1 5 10 15

Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys
20 25 30

Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly

35 40 45

Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys

50 55 60

Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys His

100 105 110

Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr His

115 120 125

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

130 135 140

Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His Met

145 150 155 160

Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp

165 170 175

Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu

225 230 235 240

Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp

245 250 255

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

260 265 270

Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu

275 280 285

Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile
290 295 300
Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met
305 310 315 320
Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala
325 330 335
Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp
340 345 350

Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln
355 360 365
Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly
370 375 380
Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys
385 390 395 400
Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu Gly
405 410 415

Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu
420 425 430
Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro
435 440 445
Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met
450 455 460
Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val
465 470 475 480

Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn
485 490 495
Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser Leu
500 505 510
Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr
515 520 525
Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys

530 535 540

Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr Val
545 550 555 560
Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser
565 570 575
Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr
580 585 590
Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn
595 600 605

Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu
610 615 620
Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His
625 630 635 640
Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr
645 650 655
Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys
660 665 670

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

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

Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro Val
785 790 795 800

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

Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn
865 870 875 880
Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe
885 890 895
Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys
900 905 910
Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys
915 920 925

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

Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe Val
995 1000 1005
Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys
1010 1015 1020
Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr

1025 1030 1035

Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn

1040 1045 1050

Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr

1055 1060 1065

Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg

1070 1075 1080

Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu

1085 1090 1095

Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg

1100 1105 1110

Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys

1115 1120 1125

Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu

1130 1135 1140

Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser

1145 1150 1155

Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser Phe

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Phe

1190 1195 1200

Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly Glu

1205 1210 1215

Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val Asn

1220 1225 1230

Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser Pro

1235 1240 1245

Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His

1250 1255 1260

Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg
1265 1270 1275
Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr
1280 1285 1290

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

Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

<210> 2161

<211> 4929

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2161

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug uccgaagucg 60
aauucagcca cgaguacugg augagacaug cacugacccu cgcgaagaga gcucgggaug 120
agagggaagu gccaguggga gcugugcugg ugcucaacaa cagggucauu ggggaaggau 180

ggaacagggc cauuggacuu cacgauccga cggcucaugc ggaaaucaug gcacugagac 240
agggcggucu ugugaugcag aacuaucgcc ugauugaugc cacucuguac gugaccuucg 300
aaccuugcgu gaugugcgcc ggugccauga uccacucacg caucggucgg gugguguucg 360
gcgugcgaaa cgcuaagacu ggagccgccg gaucacugau ggaugugcuc caucaccccg 420
ggaugaacca caggguggag aucaccgaag gcauucuggc cgacgaaugc gcagcccugu 480
ugugucgcuu cuuccggaug ccucgaagag uguucaacgc gcagaagaag gcgcagagcu 540
ccacugacuc uggagguucc ucgggcggau cgucaggguc cgaaacuccu ggaaccucgg 600

agucagcaac uccggaaucc ucaggaggcu ccagcggagg cuccgauaag aaguacagca 660

ucgggcuugc caucggaacc aacucggucg gcugggcugu gaucacugac gaguacaagg 720

ucccuuccaa aaaguucaaa gugcucggca acacugaucg gcacucgauu aagaagaacc 780

ugaucggugc acugcuguuc gacucugggg agacugcgga agcaacucgc cugaagagga 840

cugcgcgcag acgguacacc aggcgcaaga accggaucug cuacuugcaa gagauuuuca 900

gcaacgagau ggccaagguc gacgacucgu uuuuccaccg gcucgaggaa agcuuccugg 960

uggaggaaga uaagaagcau gagcgccauc ccaucuucgg aaacaucgug gacgaagugg 1020

ccuaccauga gaaguacccg accaucuacc aucugcgcaa gaagcucgug gacagcacug 1080

acaaagccga cuugcgccug aucuaccuug cccuggccca caugaucaag uucagagggc 1140

acuuccugau cgagggcgac cugaacccgg acaauuccga cguggauaag cuguucaucc 1200

aacugguaca aacuuacaac cagcuguuug aggagaaccc gaucaacgcu uccggcgugg 1260

acgcgaaggc cauucugagc gcacggcugu ccaagucccg gagauuagaa aaccugauug 1320

cccaacugcc uggagaaaag aagaauggcc uguucggaaa ccugaucgcc cucucgcucg 1380

gucugacccc caacuuuaag agcaacuucg accuggcuga ggacgcgaag cuccagcugu 1440

ccaaggacac cuacgaugau gaccucgaua aucuccucgc ccaaaucggc gaccaauaug 1500

cggaccuguu ucuggccgcc aagaaucugu ccgacgccau ccuccugagc gauauccugc 1560

gcgugaacac ugaaaucacc aaggccccac ugagcgcuag caugauuaag cgcuacgacg 1620

aacaccauca ggaccucacc cugcugaagg cucuugugcg gcagcagcuc ccagagaagu 1680

acaaggagau cuucuucgac caaucgaaga augguuacgc cggcuacauu gacggaggag 1740

cgucacagga ggaguucuac aaguucauua agccaauccu ggagaagaug gacggaaccg 1800

aggaacugcu cgugaagcug aacagagaag aucuacugcg caagcagcgc acuuucgaca 1860

acggaucgau cccacaucag auucaccugg gagagcugca cgcgauccug cggagacagg 1920

aagauuucua cccguuccug aaggacaacc gcgagaagau cgaaaagauc cugaccuucc 1980

gcauuccgua cuacguggga ccccucgcaa gaggaaacuc gcgguucgcc uggaugacca 2040

ggaagucgga agaaaccauu acuccgugga acuucgagga agugguggac aagggcgccu 2100

cagcgcaauc cuucaucgaa cggaugacca acuucgacaa gaacuugccu aacgagaaag 2160

ugcuuccuaa gcauucccuc cuuuacgaau acuucacugu guacaacgag cuuaccaagg 2220

ucaaauaugu gaccgagggc augcgcaagc cggccuuucu uuccggggag caaaagaagg 2280

ccaucgugga ccuguuguuc aagaccaacc ggaaggucac cgucaagcag cugaaggagg 2340

acuacuuuaa gaaaaucgag ugcuuugauu ccgucgaaau cuccggagug gaagauagau 2400

ucaacgccag ccuaggcacc uaccacgauc ugcucaagau cauuaaggau aaggauuucc 2460

uggacaacga ggagaacgag gauauccugg aggacauugu gcugacccug acacuguucg 2520

aagaucgcga aaugaucgag gagcggcuga aaacauacgc ccaccuguuc gacgacaagg 2580

ucaugaagca gcucaagcgg aggagguaca cgggaugggg aaggcugucc cggaagcuga 2640

ucaacgggau uagagacaag caguccggaa agaccauucu ggacuuccuc aagucggacg 2700

gcuucgcgaa ccggaacuuc augcaacuga uccacgacga cucccugacg uucaaggagg 2760

acauucagaa ggcccaagug uccggacagg gagauucacu gcacgaacac aucgccaauc 2820

uggcuggaag uccggccauc aagaaaggca uccugcaaac cgugaagguc guggacgagc 2880

ucgugaaggu caugggccgc cacaagccug agaacaucgu gaucgaaaug gcccgggaga 2940

accagaccac gcagaaaggg cagaagaaca gccgcgagag gaugaagaga aucgaggaag 3000

gaaucaagga acuuggaagc cagauccuga aggaacaccc cguggaaaac acucagcuuc 3060

aaaacgaaaa gcuguaccuc uacuaucugc aaaacggacg ggauauguac guggaccagg 3120

aauuggacau caaucgccug uccgacuacg auguggauca cauugugccg cagagcuuuc 3180

ugaaggacga uucaauugau aacaaggugc ucacccgguc cgacaagaac cggggcaaaa 3240

gcgauaacgu gccgagcgaa gaggugguca agaagaugaa gaauuacugg cggcagcucu 3300

ugaacgccaa acugaucacc cagcggaagu ucgacaaccu gaccaaggcc gaaaggggcg 3360

gucuuuccga acuggacaag gccgggguuua ucaagcgcca acugguggaa acccggcaga 3420

ucacuaagca cguggcccag auacuggacu cuaggaugaa uaccaaauac gacgagaacg 3480

acaagcugau ucgcgaaguc aaagucauua cccugaaauc caagcucgug uccgacuucc 3540

ggaaggacuu ccaguucuau aagguucgcg aaaucaacaa cuaccaccac gcccaugacg 3600

cguaccugaa cgccgucgug gguaccgccc ugauuaagaa guacccuaag cucgaguccg 3660

aguucgucua cggagacuac aaaguguacg acgugcggaa gaugaucgcc aaguccgagc 3720

aggaaauagg gaaggccacc gccaaguacu ucuucuacuc caacaucaug aacuucuuca 3780

agaccgagau cacccuugcc aacggggaga uucggaagcg cccguugauu gagacuaacg 3840

gagaaaccgg cgaaauugug ugggauaagg gcagagacuu ugcgacugug cgcaaagucu 3900

ugucaaugcc ccaagucaac auugucaaaa agaccgaagu gcaaaccggc ggcuucagca 3960

aggaaagcau ccugcccaag cgcaauuccg acaagcucau cgcccggaag aaggacuggg 4020

accccaagaa auauggaggc uucgacuccc ccacuguggc cuacuccguc cugguggucg 4080

cgaaagugga aaagggaaag ucgaagaagc ucaaguccgu gaaggagcuc cuggggauca 4140

ccauuaugga acgguccagc uucgagaaga acccgauuga cuuccuggaa gccaaggguu 4200

acaaggaggu caagaaggau cugauuauua agcugccgaa guauucccuc uucgaacucg 4260

aaaauggccg caagcgaaug uuggcaucgg cgggagagcu ccagaaggga aacgaacugg 4320

ccuugccuuc caaauacgug aacuuucugu accuggccag ccacuacgag aagcugaagg 4380

guuccccga ggacaacgag cagaagcagc uguucgugga gcagcacaag cacuaccugg 4440
augagaucau cgaacagauc ucggaauucu ccaagagagu gauccuggcc gacgcgaacc 4500
uggauaaggu ccuguccgcg uacaacaagc accgggacaa gcccauccgg gagcaggcug 4560
agaacauuau ccaccuguuc acccucacua accuuggagc gccugccgca uucaaguacu 4620
ucgacacaac caucgacaga aagcgcuaca cuuccaccaa ggaggugcug gacgccaccc 4680
ugauccacca guccaucacu gggcucuaug agacucgcau ugaccugucc caguugggag 4740
gggacgaagg agccgauaag agaaccgccg auggguccga auucgagucg cccaagaaga 4800

agcggaaagu guaagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860
augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920
aagucuaga 4929

<210> 2162
<211> 501
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2162
auguccgaag ucgaauucag ccacgaguac uggaugagac augcacugac ccucgcgaag 60
agagcucggg augagaggga agugccagug ggagcugugc uggugcucaa caacaggguc 120

auuggggaag gauggaacag ggccauugga cuucacgauc cgacggcuca ugcggaaauc 180
auggcacuga gacagggcgg ucuugugaug cagaacuauc gccugauuga ugccacucug 240
uacgugaccu ucgaaccuug cgugaugugc gccggugcca ugauccacuc acgcaucggu 300
cggguggugu ucggcgugcg aaacgcuaag acuggagccg ccggaucacu gauggaugug 360
cuccaucacc ccgggaugaa ccacagggug gagaucaccg aaggcauucu ggccgacgaa 420
ugcgcagccc uguugugucg cuucuuccgg augccucgaa gaguguucaa cgcgcagaag 480
aaggcgcaga gcuccacuga c 501

<210> 2163
<211> 96
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2163

ucuggagguu ccucgggcgg aucgucaggg uccgaaacuc cuggaaccuc ggagucagca 60

acuccggaau ccucaggagg cuccagcgga ggcucc 96

<210> 2164

<211> 4101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2164

gauaagaagu acagcaucgg gcuugccauc ggaaccaacu cggucggcug ggcugugauc 60

acugacgagu acaaggcccc uuccaaaaag uucaaagugc ucggcaacac ugaucggcac 120

ucgauuaaga agaaccugau cggugcacug cuguucgacu cuggggagac ugcggaagca 180

acucgccuga agaggacugc gcgcagacgg uacaccaggc gcaagaaccg gaucugcuac 240

uugcaagaga uuuucagcaa cgagauggcc aaggucgacg acucguuuuu ccaccggcuc 300

gaggaaagcu uccuggugga ggaagauaag aagcaugagc gccaucccau cuucggaaac 360

aucguggacg aaguggccua ccaugagaag uacccgacca ucuaccaucu gcgcaagaag 420

cucguggaca gcacugacaa agccgacuug cgccugaucu accuugcccu ggcccacaug 480

aucaaguuca gagggcacuu ccugaucgag ggcgaccuga acccggacaa uuccgacgug 540

gauaagcugu ucauccaacu gguacaaacu uacaaccagc uguuugagga gaacccgauc 600

aacgcuuccg gcguggacgc gaaggccauu cugagcgcac ggcuguccaa gucccggaga 660

uuagaaaacc ugauugccca acugccugga gaaaagaaga auggccuguu cggaaaccug 720

aucgcccucu cgcucggucu gacccccaac uuuaagagca acuucgaccu ggcugaggac 780

gcgaagcucc agcuguccaa ggacaccuac gaugaugacc ucgauaaucu ccucgcccaa 840

aucggcgacc aauaugcgga ccuguuucug gccgccaaga aucuguccga cgccauccuc 900

cugagcgaua uccugcgcgu gaacacugaa aucaccaagg ccccacugag cgcuagcaug 960

auuaagcgcu acgacgaaca ccaucaggac cucacccugc ugaaggcucu ugugcggcag 1020

cagcucccag agaaguacaa ggagaucuuc uucgaccaau cgaagaaugg uuacgccggc 1080

uacauugacg gaggagcguc acaggaggag uucuacaagu ucauuaagcc aauccuggag 1140

aagauggacg gaaccgagga acugcucgug aagcugaaca gagaagaucu acugcgcaag 1200

cagcgcacuu ucgacaacgg aucgauccca caucagauuc accugggaga gcugcacgcg 1260

auccugcgga gacaggaaga uuucuacccg uuccugaagg acaaccgcga gaagaucgaa 1320

aagauccuga ccuuccgcau uccguacuac gugggacccc ucgcaagagg aaacucgcgg 1380

uucgccugga ugaccaggaa gucggaagaa accauuacuc cguggaacuu cgaggaagug 1440

guggacaagg gcgccucagc gcaauccuuc aucgaacgga ugaccaacuu cgacaagaac 1500

uugccuaacg agaaagugcu uccuaagcau ucccuccuuu acgaauacuu cacuguguac 1560

aacgagcuua ccaaggucaa auaugugacc gagggcaugc gcaagccggc cuuucuuucc 1620

ggggagcaaa agaaggccau cguggaccug uuguucaaga ccaaccggaa ggucaccguc 1680

aagcagcuga aggaggacua cuuuaagaaa aucgagugcu uugauuccgu cgaaaucucc 1740

ggaguggaag auagauucaa cgccagccua ggcaccuacc acgaucugcu caagaucauu 1800

aaggauaagg auuuccugga caacgaggag aacgaggaua uccuggagga cauugugcug 1860

acccugacac uguucgaaga ucgcgaaaug aucgaggagc ggcugaaaac auacgcccac 1920

cuguucgacg acaaggucau gaagcagcuc aagcggagga gguacacggg auggggaagg 1980

cugucccgga agcugaucaa cgggauuaga gacaagcagu ccggaaagac cauucuggac 2040

uuccucaagu cggacggcuu cgcgaaccgg aacuucaugc aacugaucca cgacgacucc 2100

cugacguuca aggaggacau ucagaaggcc caaguguccg gacagggaga uucacugcac 2160

gaacacaucg ccaaucuggc uggaaguccg gccaucaaga aaggcauccu gcaaaccgug 2220

aaggucgugg acgagcucgu gaaggucaug ggccgccaca agccugagaa caucgugauc 2280

gaaauggccc gggagaacca gaccacgcag aaagggcaga agaacagccg cgagaggaug 2340

aagagaaucg aggaaggaau caaggaacuu ggaagccaga uccugaagga acaccccgug 2400

gaaaacacuc agcuucaaaa cgaaaagcug uaccucuacu aucugcaaaa cggacgggau 2460

auguacgugg accaggaauu ggacaucaau cgccuguccg acuacgaugu ggaucacauu 2520

gugccgcaga gcuuucugaa ggacgauuca auugauaaca aggugcucac ccgguccgac 2580

aagaaccggg gcaaaagcga uaacgugccg agcgaagagg uggucaagaa gaugaagaau 2640

uacuggcggc agcucuugaa cgccaaacug aucacccagc ggaaguucga caaccugacc 2700

aaggccgaaa ggggcggucu uuccgaacug gacaaggccg gguuuaucaa gcgccaacug 2760

guggaaaccc ggcagaucac uaagcacgug gcccagauac uggacucuag gaugaauacc 2820

aaauacgacg agaacgacaa gcugauucgc gaagucaaag ucauuacccu gaaauccaag 2880

cucguguccg acuuccggaa ggacuuccag uucuauaagg uucgcgaaau caacaacuac 2940

caccacgccc augacgcgua ccugaacgcc gucgugggua ccgcccugau uaagaaguac 3000

ccuaagcucg aguccgaguu cgucuacgga gacuacaaag uguacgacgu gcggaagaug 3060
aucgccaagu ccgagcagga aauagggaag gccaccgcca aguacuucuu cuacuccaac 3120
aucaugaacu ucuucaagac cgagaucacc cuugccaacg gggagauucg gaagcgcccg 3180
uugauugaga cuaacggaga aaccggcgaa auuguguggg auaagggcag agacuuugcg 3240
acugugcgca aagucuuguc aaugccccaa gucaacauug ucaaaaagac cgaagugcaa 3300
accggcggcu ucagcaagga aagcauccug cccaagcgca auuccgacaa gcucaucgcc 3360
cggaagaagg acugggaccc caagaaauau ggaggcuucg acucccccac uguggccuac 3420

uccguccugg uggucgcgaa aguggaaaag ggaaagucga agaagcucaa guccgugaag 3480
gagcuccugg ggaucaccau uauggaacgg uccagcuucg agaagaaccc gauugacuuc 3540
cuggaagcca aggguuacaa ggaggucaag aaggaucuga uuauuaagcu gccgaaguau 3600
ucccucuucg aacucgaaaa uggccgcaag cgaauguugg caucggcggg agagcuccag 3660
aagggaaacg aacuggccuu gccuuccaaa uacgugaacu uucuguaccu ggccagccac 3720
uacgagaagc ugaaggguuc ccccgaggac aacgagcaga agcagcuguu cguggagcag 3780
cacaagcacu accuggauga gaucaucgaa cagaucucgg aauucuccaa gagagugauc 3840

cuggccgacg cgaaccugga uaagguccug uccgcguaca acaagcaccg ggacaagccc 3900
auccgggagc aggcugagaa cauuauccac cuguucaccc ucacuaaccu uggagcgccu 3960
gccgcauuca aguacuucga cacaaccauc gacagaaagc gcuacacuuc caccaaggag 4020
gugcuggacg ccacccugau ccaccagucc aucacugggc ucuaugagac ucgcauugac 4080
cugucccagu ugggagggga c 4101

<210> 2165
<211> 1367
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 2165
Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly
1 5 10 15
Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys
20 25 30

Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly
35 40 45
Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys
50 55 60

Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe
85 90 95
Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys His
100 105 110
Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr His
115 120 125

Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser
130 135 140
Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His Met
145 150 155 160
Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp
165 170 175
Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn
180 185 190

Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys
195 200 205
Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu
210 215 220
Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu
225 230 235 240
Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp
245 250 255

Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp
260 265 270
Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu

275 280 285

Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile

290 295 300

Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met

305 310 315 320

Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln

355 360 365

Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly

370 375 380

Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys

385 390 395 400

Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu Gly

405 410 415

Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met

450 455 460

Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val

465 470 475 480

Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn

485 490 495

Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser Leu

500 505 510

Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr

515 520 525

Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys
530 535 540
Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr Val
545 550 555 560
Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser
565 570 575

Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr
580 585 590
Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn
595 600 605
Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu
610 615 620
Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His
625 630 635 640

Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr
645 650 655
Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys
660 665 670
Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala
675 680 685
Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys
690 695 700

Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu His
705 710 715 720
Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile
725 730 735
Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly Arg
740 745 750
His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr
755 760 765

Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu

770 775 780

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

785 790 795 800

Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln

805 810 815

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

820 825 830

Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp

835 840 845

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

850 855 860

Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn

865 870 875 880

Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe

885 890 895

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

900 905 910

Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys

915 920 925

His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu

930 935 940

Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser Lys

945 950 955 960

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

965 970 975

Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val Val

980 985 990

Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe Val

995 1000 1005

Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys

1010 1015 1020

Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr
1025 1030 1035
Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn
1040 1045 1050
Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr
1055 1060 1065
Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg
1070 1075 1080

Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu
1085 1090 1095
Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg
1100 1105 1110
Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys
1115 1120 1125
Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu
1130 1135 1140

Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser
1145 1150 1155
Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser Phe
1160 1165 1170
Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys Glu
1175 1180 1185
Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Phe
1190 1195 1200

Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly Glu
1205 1210 1215
Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val Asn
1220 1225 1230
Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser Pro
1235 1240 1245
Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His

1250 1255 1260

Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg
1265 1270 1275
Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr
1280 1285 1290
Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn Ile
1295 1300 1305
Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala Phe
1310 1315 1320

Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser Thr
1325 1330 1335
Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr Gly
1340 1345 1350
Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

<210> 2166
<211> 12
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2166
gaaggagccg au 12

<210> 2167
<211> 57
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 2167
aagagaaccg ccgaugggguc cgaauucgag ucgcccaaga agaagcggaa aguguaa 57

<210> 2168

<211> 4929

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2168

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug ucagaaguag 60

aauucuccca cgaguauugg augagacacg cucucacacu cgccaagcga gcuagggaug 120

aaagggaagu accagugggg gccguacugg uacucaacaa uagggucaua ggagaggggu 180

ggaaucgagc aauugggcug caugauccca cugcacacgc ggagauuaug gcucuuagac 240

aaggggccu ggugaugcag aauuaccgcc ucauugacgc aacccuuuac gugacauuug 300

agccaugcgu uaugugcgcg ggcgcaauga uacacucuag gauaggccgc guaguuuucg 360

gaguccgaaa ugcgaagacu ggggcggccg gaucucugau ggacgugcuc caccauccag 420

gcaugaacca ccgaguggag auaacggaag gcaucuuggc ggacgaaugu gcugcgcucc 480

uuugcagguu cuuccggaug ccaagacggg uauucaacgc gcagaagaag gcacagucaa 540

gcacugauag uggcggcagu uccggaggau cuaguggguc cgaaacgcca gggaccuccg 600

aauccgcaac ucccgaaagu ucaggaggcu ccuccggcgg cagcgacaag aaguacucca 660

uuggucuggc gaucgguacg aauaguguug ggugggcugu aauaacugac gaguauaagg 720

ugcccaguaa gaaguucaaa guccuggggа acacagaccg acauagcauc aagaagaacc 780

ugauaggugc gcucuuguuu gacuccggag agacagcaga agccacacga cuuaaacgaa 840

ccgcucgaag gcgguacaca cggcgaaaga auaggauuug uuaccugcag gagauauuua 900

gcaacgagau ggcaaagguu gacgauuccu ucuuccaccg gcuugaagag ucuuuccugg 960

uggaggagga caagaaacau gaacgccacc ccauauuugg caauauagug gacgaaguag 1020

cauaccauga gaaauacccu accauauauc aucuucgaaa gaagcuugua gauucaacgg 1080

auaaagcaga ucucagguug auauaucugg cacuggcaca caugaucaag uuucgagguc 1140

acuuucuuau cgagggcgau cuuaauccgg acaacuccga cguggauaag cuguucaucc 1200

agcucgucca aacguauaac caacucuucg aggagaaucc gaucaaugcc ucuggagugg 1260

acgcgaaagc gauacucuca gcaaggcuua guaagucucg ccggcuugag aaccucaucg 1320

cacaguugcc aggagagaag aagaauggcu uguuugguaa ccuuauugca cucagucucg 1380

gccuuacacc uaacuucaag uccaacuucg aucuugccga ggacgccaag cuccagcuua 1440

gcaaggauac cuacgaugac gaucuugaua accugcuggc ccagauaggc gaccaguacg 1500

cggaccuuuu cuuggcagca aagaauuugu ccgacgccau ccucuugagc gacauccucc 1560

ggguaaacac ugaaauuacu aaggcgccac uuuccgccag caugaucaag agauacgaug 1620

agcaucauca ggaucugacc cugcuuaaag cgcuuguacg ccagcaauug ccugagaagu 1680

auaaagaaau cuuuuucgac caaagcaaga acgguuaugc uggcuacaua gacggcgggg 1740

cuucucagga ggaauucuac aaguuuauca agccgauucu cgagaagaug gauggaacag 1800

aggagcuguu ggugaaacug aaccgggagg accugcucag aaagcagcgg accuucgaua 1860

augggagcau cccgcaccag auucauuugg gugagcugca ugcaaucuug cgcaggcaag 1920

aagauuuuua ccccuuccuc aaggacaaua gagagaagau ugagaagauc cuuacguuua 1980

ggauuccgua uuacguaggc ccgcucgcac gcgguaauuc ucgcuuugcg uggaugacac 2040

gaaagagcga ggaaaccaua acacccugga acuuugaaga ggucgucgau aagggugcca 2100

gcgcacaauc auuuaucgaa cgaaugacua auuucgauaa gaaucuccca aaugagaagg 2160

uguugccaaa gcauagccuu uuguaugagu auuuuacugu auacaacgag cucaccaagg 2220

ugaaauaugu cacugaaggg augcgcaagc cggccuuuuu gagcggagaa cagaagaaag 2280

cuauuguaga cuugcuuuuu aagacgaaua gaaagguuac ggucaagcag cucaaagaag 2340

acuacuuuaa gaagauagaa ugcuuugacu cugucgagau uaguggggua gaggaucgau 2400

ucaaugcaag ccuggggaca uaccacgauc ucuugaagau uaucaaggau aaggauuuuc 2460

uggacaacga agagaaugaa gacaucuugg aagauauugu uuugacuuug acucuuuucg 2520

aagaucgcga gaugauagag gaaagguuga agacuuaugc ccaucuuuuu gaugacaagg 2580

uuaugaaaca acugaagaga cggcgauaua cugguugggg gagacucuca cgaaagcuca 2640

uuaacggcau ccgggacaaa cagaguggua agacgauuuu ggacuuccuu aagagcgacg 2700

gguuugcgaa uaggaacuuc augcaguuga uccaugauga uucuuugacc uuuaaggagg 2760

auauacagaa ggcacaaguc aguggacaag gagauagucu gcaugagcac auugccaacc 2820

uugcgggcuc cccagccauc aagaagggua uccugcaaac cgucaaagua guagaugaac 2880

uugugaaagu caugggacga cauaagccug agaauauugu gaucgaaaug gcuagggaga 2940

aucagacgac ucagaagggu cagaagaauu ccagggaacg gaugaagaga auagaggagg 3000

gaauuaagga acucggguca caaauauuga aggagcaucc uguagagaac acacagcuuc 3060

agaacgagaa gcuguaccug uauuaucucc agaauggcag agacauguau gucgaccaag 3120

aacuggauau caaucgcuug uccgauuaug auguagauca cauaguccca caauccuucu 3180

ugaaagacga uaguauugac aauaagguac uuacgagauc cgacaagaac cgcggaaagu 3240

ccgauaacgu accgagugaa gaagugguaa agaagaugaa gaauuauugg aggcagcucc 3300

ucaacgccaa acuuauuacu cagagaaagu ucgauaaccu uacgaaagcu gagcgaggcg 3360

gguugucuga gcucgauaaa gcuggauuca uaaagcggca gcuuguggaa acuagacaga 3420

ucacaaagca cguugcacag auccuugauu ccagaaugaa cacuaaauau gaugagaacg 3480
auaagcugau acgcgaggug aaaguaauaa cacuuaaguc aaagcuggua agcgauuuuc 3540
gcaaagacuu ccaauuuuau aaggucagag agauaaacaa uuaucaucac gcgcaugacg 3600
cuuaccugaa cgcaguugug gggacagcac uuauaaagaa auacccaaag uuggaaagug 3660
aauuugucua uggagacuau aagguauacg auguacggaa gaugauugcg aagucagagc 3720
aagaaaucgg uaaggcaacu gcuaaguacu ucuuuuacuc aaauauuaug aacuuuuuca 3780
agacggaaau cacucuggcu aacggagaaa uucggaagag gcccuugaua gagacgaaug 3840

gggagacugg ugagaucguu ugggacaaag ggcgagauuu cgcaacgguc cgaaaggugc 3900
ucucaaugcc acaagucaau auagucaaga agacagaggu acaaacagga gguuucucca 3960
aggaaucaau acucccaaag cggaauuccg acaaacugau agcuagaaag aaggacuggg 4020
auccgaagaa guauggaggg uuugauuccc caacaguagc guauucagua cuggugguag 4080
cuaaggugga gaaaggcaag ucuaagaagc uuaagucugu caaagagcug cucggcauca 4140
ccauuaugga gcgcaguagc uucgagaaga acccuauaga uuuucuggaa gccaaaggau 4200
auaaggaggu uaagaaggau cucaucauca aacucccgaa guauagucuu uuugaguugg 4260

agaacggacg aaagcgcaug cuugcgucug cgggugaauu gcagaaagga aaugagcucg 4320
ccuugccguc aaaguauguc aauuucuugu accuugcgag ucacuaugag aagcugaaag 4380
gaagcccaga agauaaugaa cagaagcaau uguucguuga acaacauaag cauuauuugg 4440
acgagaucau cgagcaaauc agcgaguuca gcaagcgcgu cauacuugcg gacgccaauc 4500
uggacaaagu gcuguccgcc uauaacaaac auagggacaa accuauacga gagcaggcag 4560
agaauauaau acaucucuuc acacuuacua aucuuggagc uccagccgca uucaaguauu 4620
uugacacgac uauagaucgc aagcgauaua ccucuacgaa agaaguucug gacgcuacuc 4680

uuauacauca auccauuacg ggccuguacg agacgaggau ugacuuguca cagcuuggug 4740
gugacgaggg ugcagacaag cgaacagcgg acgggucaga auucgaaagc cccaagaaga 4800
agcggaaagu uuaagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860
augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920
aagucuaga 4929

<210> 2169

<211> 501

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2169

augucagaag uagaauucuc ccacgaguau uggaugagac acgcucucac acucgccaag 60

cgagcuaggg augaaaggga aguaccagug ggggccguac ugguacucaa caauaggguc 120

auaggagagg gguggaaucg agcaauuggg cugcaugauc ccacugcaca cgcggagauu 180

auggcucuua gacaaggggg ccuggugaug cagaauuacc gccucauuga cgcaacccuu 240

uacgugacau uugagccaug cguuaugugc gcgggcgcaa ugauacacuc uaggauaggc 300

cgcguaguuu ucggaguccg aaaugcgaag acuggggcgg ccggaucucu gauggacgug 360

cuccaccauc caggcaugaa ccaccgagug gagauaacgg aaggcaucuu ggcggacgaa 420

ugugcugcgc uccuuugcag guucuuccgg augccaagac ggguauucaa cgcgcagaag 480

aaggcacagu caagcacuga u 501

<210> 2170

<211> 96

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2170

aguggcggca guuccggagg aucuaguggg uccgaaacgc cagggaccuc cgaauccgca 60

acucccgaaa guucaggagg cuccuccggc ggcagc 96

<210> 2171

<211> 4101

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2171

gacaagaagu acuccauugg ucuggcgauc gguacgaaua guguugggug ggcuguaaua 60

acugacgagu auaaggugcc caguaagaag uucaaagucc uggggaacac agaccgacau 120

agcaucaaga agaaccugau aggugcgcuc uuguuugacu ccggagagac agcagaagcc 180

acacgacuua aacgaaccgc ucgaaggcgg uacacacggc gaaagaauag gauuuguuac 240

cugcaggaga uauuuagcaa cgagauggca aagguugacg auuccuucuu ccaccggcuu 300

gaagagucuu uccuggugga ggaggacaag aaacaugaac gccaccccau auuuggcaau 360

auaguggacg aaguagcaua ccaugagaaa uacccuacca uauaucaucu ucgaaagaag 420

cuuguagauu caacggauaa agcagaucuc agguugauau aucuggcacu ggcacacaug 480

aucaaguuuc gaggucacuu ucuuaucgag ggcgaucuua auccggacaa cuccgacgug 540

gauaagcugu ucauccagcu cguccaaacg uauaaccaac ucuucgagga gaauccgauc 600

aaugccucug gaguggacgc gaaagcgaua cucucagcaa ggcuuaguaa gucucgccgg 660

cuugagaacc ucaucgcaca guugccagga gagaagaaga auggcuuguu ugguaaccuu 720

auugcacuca gucucggccu uacaccuaac uucaagucca acuucgaucu ugccgaggac 780

gccaagcucc agcuuagcaa ggauaccuac gaugacgauc uugauaaccu gcuggcccag 840

auaggcgacc aguacgcgga ccuuuucuug gcagcaaaga auuuguccga cgccauccuc 900

uugagcgaca uccuccgggu aaacacugaa auuacuaagg cgccacuuuc cgccagcaug 960

aucaagagau acgaugagca ucaucaggau cugacccugc uuaaagcgcu uguacgccag 1020

caauugccug agaaguauaa agaaaucuuu uucgaccaaa gcaagaacgg uuaugcuggc 1080

uacauagacg gcggggcuuc ucaggaggaa uucuacaagu uuaucaagcc gauucucgag 1140

aagauggaug gaacagagga gcuguuggug aaacugaacc gggaggaccu gcucagaaag 1200

cagcggaccu ucgauaaugg gagcaucccg caccagauuc auuuggguga gcugcaugca 1260

aucuugcgca ggcaagaaga uuuuuacccc uuccucaagg acaauagaga gaagauugag 1320

aagauccuua cguuuaggau uccguauuac guaggcccgc ucgcacgcgg uaauucucgc 1380

uuugcgugga ugacacgaaa gagcgaggaa accauaacac ccuggaacuu ugaagagguc 1440

gucgauaagg gugccagcgc acaaucauuu aucgaacgaa ugacuaauuu cgauaagaau 1500

cucccaaaug agaagguguu gccaaagcau agccuuuugu augaguauuu uacuguauac 1560

aacgagcuca ccaaggugaa auaugucacu gaagggaugc gcaagccggc cuuuuugagc 1620

ggagaacaga agaaagcuau uguagacuug cuuuuuaaga cgaauagaaa gguuacgguc 1680

aagcagcuca aagaagacua cuuuaagaag auagaaugcu uugacucugu cgagauuagu 1740

gggguagagg aucgauucaa ugcaagccug gggacauacc acgaucucuu gaagauuauc 1800

aaggauaagg auuuucugga caacgaagag aaugaagaca ucuuggaaga uauuguuuug 1860

acuuugacuc uuuucgaaga ucgcgagaug auagaggaaa gguugaagac uuaugcccau 1920

cuuuuugaug acaagguuau gaaacaacug aagagacggc gauauacugg uuggggggaga 1980

cucucacgaa agcucauuaa cggcauccgg gacaaacaga gugguaagac gauuuuggac 2040

uuccuuaaga gcgacggguu ugcgaauagg aacuucaugc aguugaucca ugaugauucu 2100
uugaccuuua aggaggauau acagaaggca caagucagug gacaaggaga uagucugcau 2160
gagcacauug ccaaccuugc gggcucccca gccaucaaga aggguauccu gcaaaccguc 2220
aaaguaguag augaacuugu gaaagucaug ggacgacaua agccugagaa uauugugauc 2280
gaaauggcua gggagaauca gacgacucag aagggucaga agaauuccag ggaacggaug 2340
aagagaauag aggagggaau uaaggaacuc gggucacaaa uauugaagga gcauccugua 2400
gagaacacac agcuucagaa cgagaagcug uaccuguauu aucuccagaa uggcagagac 2460

auguaugucg accaagaacu ggauaucaau cgcuuguccg auuaugaugu agaucacaua 2520
gucccacaau ccuucuugaa agacgauagu auugacaaua agguacuuac gagauccgac 2580
aagaaccgcg gaaaguccga uaacguaccg agugaagaag ugguaaagaa gaugaagaau 2640
uauuggaggc agcuccucaa cgccaaacuu auuacucaga gaaaguucga uaaccuuacg 2700
aaagcugagc gaggcggguu gucugagcuc gauaaagcug gauucauaaa gcggcagcuu 2760
guggaaacua gacagaucac aaagcacguu gcacagaucc uugauuccag aaugaacacu 2820
aaauaugaug agaacgauaa gcugauacgc gaggugaaag uaauaacacu uaagucaaag 2880

cugguaagcg auuuucgcaa agacuuccaa uuuuauaagg ucagagagau aaacaauuau 2940
caucacgcgc augacgcuua ccugaacgca guuguggga cagcacuuau aaagaaauac 3000
ccaaaguugg aaagugaauu ugucuaugga gacuauaagg uauacgaugu acggaagaug 3060
auugcgaagu cagagcaaga aaucgguaag gcaacugcua aguacuucuu uuacucaaau 3120
auuaugaacu uuuucaagac ggaaaucacu cuggcuaacg gagaaauucg gaagaggccc 3180
uugauagaga cgaaugggga gacuggugag aucguuuggg acaaagggcg agauuucgca 3240
acgguccgaa aggugcucuc aaugccacaa gucaauauag ucaagaagac agagguacaa 3300

acaggagguu ucuccaagga aucaauacuc ccaaagcgga auuccgacaa acugauagcu 3360
agaaagaagg acugggaucc gaagaaguau ggaggguuug auuccccaac aguagcguau 3420
ucaguacugg ugguagcuaa gguggagaaa ggcaagucua agaagcuuaa gucugucaaa 3480
gagcugcucg gcaucaccau uauggagcgc aguagcuucg agaagaaccc uauagauuuu 3540
cuggaagcca aaggauauaa ggagguuaag aaggaucuca ucaucaaacu cccgaaguau 3600
agucuuuuug aguuggagaa cggacgaaag cgcaugcuug cgucugcggg ugaauugcag 3660
aaaggaaaug agcucgccuu gccgucaaag uaugucaauu ucuuguaccu ugcgagucac 3720

uaugagaagc ugaaaggaag cccagaagau aaugaacaga agcaauuguu cguugaacaa 3780

cauaagcauu auuuggacga gaucaucgag caaaucagcg aguucagcaa gcgcgucaua 3840

cuugcggacg ccaaucugga caaagugcug uccgccuaua acaaacauag ggacaaaccu 3900

auacgagagc aggcagagaa uauaaauacau cucuucacac uuacuaaucu uggagcucca 3960

gccgcauuca aguauuuuga cacgacuaua gaucgcaagc gauauaccuc uacgaaagaa 4020

guucuggacg cuacucuuau acaucaaucc auuacgggcc uguacgagac gaggauugac 4080

uugucacagc uuggugguga c 4101

<210> 2172

<211> 12

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2172

gagggugcag ac 12

<210> 2173

<211> 57

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2173

aagcgaacag cggacggguc agaauucgaa agccccaaga agaagcggaa aguuuaa 57

<210> 2174

<211> 4929

<212> RNA

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2174

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug ucugaggugg 60

aguucuccca cgaguacugg augcggcaug cucugacuuu ggccaagaga gcccgagaug 120

agcgggaggu cccugugggc gcagugcugg ugcugaacaa cagggugauc ggcgagggcu 180

ggaaccgggc caucggccug cacgacccua cagcucacgc cgagaucaug gcccuuagac 240

agggcggccu ggugaugcag aacuacagac ugaucgacgc cacacuguac gucaccuuug 300

agccuugcgu gaugugcgcc ggagccauga uccauagccg gauaggacgg guggucuuug 360

gcgugcggaa cgcgaagacc ggcgccgccg gcagccuuau ggaugugcug caccauccug 420

gcaugaacca caggguggag aucaccgaag gcauccuggc ugaugaaugu gccgcucugc 480

ugugcagauu cuuucggaug ccuagaagag uguucaacgc ccagaagaaa gcccagagua 540

gcaccgauag cggcggcagc agcggcggca gcagcggaag cgagacaccu ggcaccagcg 600

aauccgccac accugagagc ucuggaggaa gcucaggcgg cucugacaag aaauacucaa 660

ucggacuggc caucggcacc aauagcgugg gcugggccgu gaucacagau gaauauaagg 720

ugccuagcaa gaaguucaag gugcugggca acaccgauag acacagcauc aagaagaacc 780

ugaucggagc ccugcuguuc gacagcggcg aaaccgccga agccaccaga cugaagagaa 840

ccgccagaag acgguacacc cggcguaaga acaggaucug uuaccugcag gagaucuuca 900

gcaacgaaau ggccaaggug gacgacucuu ucuuccacag acuggaggag agcuuucugg 960

uggaagaaga caagaagcau gagcggcacc ccaucuuugg caacaucgug gacgaagugg 1020

ccuaccacga gaaauaccca acaaucuauc accugagaaa gaagcuggug gacagcaccg 1080

auaaggccga ccugcggcug aucuaccugg cccuggcaca caugaucaag uucagaggcc 1140

acuuccugau cgagggcgac cugaaccccg auaauagcga uguggauaag cuguucaucc 1200

agcuggugca gaccuacaac cagcuguucg aggagaaccc gaucaacgcc ucgggaguug 1260

augccaaggc aauccugucu gcuagacuga guaagagcag aagacuggag aaccugaucg 1320

cccagcugcc cggagagaag aagaaugggc uguuuggcaa ccugauugcc cugucucugg 1380

gccuuacacc uaacuucaag agcaacuuug accuggccga agacgccaag cugcaacugu 1440

cuaaggauac cuacgacgac gaucuggaca accugcuggc ccaaaucggg gaucaauacg 1500

ccgaccuguu ccuggcugcc aagaaucugu cugacgccau ccuucugucc gauauccugc 1560

gggugaacac agagauaacc aaagcuccuc uuagugcgag caugaucaag agauaugaug 1620

agcaccacca agaucugacg cuccugaagg cccuggucag acagcagcuc ccugagaaau 1680

acaaggaaau uuucuucgac cagagcaaga auggcuacgc cggcuacauc gauggcggcg 1740

ccagccagga ggaauuuuac aaguuuauca aaccaauccu cgagaagaug gacggcaccg 1800

aggaacugcu cgugaagcug aacagagagg accuacugcg gaagcagcgg acguucgaca 1860

acggcagcau cccucaccag auccaccugg gugagcugca cgcaauccug agaagacagg 1920

aagauuucua ccccuuccug aaagacaacc gggagaagau cgagaagauc cugacauuua 1980

gaauucccua cuacgugggc ccucuggcua gaggcaacuc ccgguucgcc uggaugaccc 2040

ggaaguccga agaaaccauc acccccugga acuuugagga gguaguggac aagggcgcca 2100
gcgcucagag cuuuauagag agaaugacca acuucgacaa gaaucugcca aacgagaaag 2160
uccugccuaa gcacucucug cuguaugagu acuucaccgu uuacaacgag cugacaaagg 2220
ugaaauacgu gacggagggg augaggaagc ccgccuuccu gagcggcgaa cagaagaagg 2280
cuaucguuga ccugcuguuc aagaccaaua ggaaggugac cgugaagcag cucaaggagg 2340
acuacuucaa gaagauugag ugcuucgacu cuguggaaau cucuggaguu gaggaccggu 2400
ucaacgcauc ccugggaaca uaccacgauc ugcugaagau cauuaaggac aaggacuuuc 2460

uggacaauga ggagaacgaa gauauccugg aggacauugu gcugacccug acacuguuug 2520
aagaucguga aaugaucgaa gaacggcuga agacauacgc ccaucuguuc gacgacaagg 2580
uuaugaagca gcugaagaga agaagauaua cagggugggg caggcugucc aggaaacuga 2640
ucaacggcau ccgggacaag cagagcggca agacaauucu ggacuuccuc aagagcgacg 2700
gcuucgccaa cagaaauuuu augcagcuga uccaugacga uagccugaca uucaaggaag 2760
acauccagaa ggcccaggug agcgggcaag gcgacagccu gcacgagcac aucgccaacc 2820
uggccggcuc ucccgcuauc aagaagggaa uccugcagac agugaaggug guugaugagu 2880

uagugaaagu gaugggccgg cacaagccug agaauaucgu gauugaaaug gccagagaga 2940
accagacaac ucagaagggc cagaagaacu cccgagagag aaugaagaga aucgaagagg 3000
gaaucaaaga gcuaggcagc caaauccuca aagaacaccc cguggagaau acccagcugc 3060
agaacgagaa gcuguaccug uacuaccugc agaacggccg agauauguac guggaucagg 3120
agcuggacau caauaggcug ucagacuacg acguggacca caucgugccu cagagcuuuc 3180
ugaaggauga uucuaucgac aacaaggugu uaaccagauc cgacaagaac agaggcaaga 3240
gcgauaacgu cccauccgaa gaggucguga agaagaugaa gaacuacugg agacagcugc 3300

ugaacgcgaa acugauuacc cagagaaagu uugacaaccu caccaaagcu gagagaggag 3360
gccugagcga gcuggacaag gcugguuuca ucaagcggca gcuaguggaa acacggcaaa 3420
ucaccaagca cguggcucaa auccuagaua gcagaaugaa uaccaaguac gaugagaacg 3480
acaaacugau cagagaagug aaggugauca cauuaaaguc uaaacugguc agcgacuuca 3540
gaaaggacuu ccaguucuac aaagucagag agaucaacaa cuaccaccac gcccacgacg 3600
ccuaccugaa cgccguggug ggcaccgccc ugaucaagaa guaucccaag cuggaguccg 3660
aauucgugua cggcgacuac aagguguacg acgugcggaa gaugaucgcc aagucugaac 3720

aggagaucgg caaggccacc gccaaguauu ucuucuacag caacauuaug aacuucuuca 3780

agaccgagau cacccuggcu aauggagaga ucagaaagcg cccccugauc gaaaccaacg 3840

gagaaaccgg cgagaucgug ugggacaagg gcagagacuu cgccaccgug agaaaggugu 3900

uguccaugcc ucaggugaac aucgugaaga agacagaggu gcagacagga ggguuuagca 3960

aggagagcau ccugccuaaa cggaacagcg acaagcugau cgccagaaag aaggacuggg 4020

auccuaagaa auacggcggc uucgauuccc cuaccguggc cuacagcgug cugguggugg 4080

ccaaggucga gaagggcaag agcaagaaac ugaaguccgu gaaggaacug cugggaauca 4140

ccaucaugga aagaucuagc uucgagaaga auccuaucga cuuccuggaa gccaagggcu 4200

auaaagaggu gaagaaagac cugaucauca agcucccgaa guacagccug uucgagcugg 4260

agaacggccg caagcggaug cuggccuccg ccggcgagcu gcagaagggc aaugagcucg 4320

cccugccuuc uaaauacgug aacuuccugu accuggccuc gcacuacgag aagcucaagg 4380

gcaguccaga ggacaacgag cagaaacagc uguucgugga acaacacaag cacuaccugg 4440

augagauuau cgagcagauc agcgaguucu ccaaacgggu gauccuggcg gaugcuaacc 4500

uagauaaggu ucugagcgcc uacaacaagc accgcgacaa gccuauaaga gaacaggccg 4560

agaauaucau ccaccuguuc acccugacca accugggcgc accugcugcc uucaaguacu 4620

ucgacaccac caucgacaga aagagauaca caagcaccaa ggagguucug gacgccaccc 4680

ugauacacca gagcaucaca ggucuguaug aaacccggau cgaccugucu cagcugggcg 4740

gugacgaagg ugcugacaag agaaccgccg acggcagcga guucgagagc cccaagaaga 4800

agcgcaaggu gugagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860

augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920

aagucuaga 4929

<210> 2175

<211> 501

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2175

augucugagg uggaguucuc ccacgaguac uggaugcggc augcucugac uuuggccaag 60

agagcccgag augagcggga ggucccugug ggcgcagugc uggugcugaa caacagggug 120

aucggcgagg gcuggaaccg ggccaucggc cugcacgacc cuacagcuca cgccgagauc 180

auggcccuua gacagggcgg ccuggugaug cagaacuaca gacugaucga cgccacacug 240

uacgucaccu uugagccuug cgugaugugc gccggagcca ugauccauag ccggauagga 300

cggguggucu uuggcgugcg gaacgcgaag accggcgccg ccggcagccu uauggaugug 360
cugcaccauc cuggcaugaa ccacagggug gagaucaccg aaggcauccu ggcugaugaa 420
ugugccgcuc ugcugugcag auucuuucgg augccuagaa gaguguucaa cgcccagaag 480
aaagcccaga guagcaccga u 501

<210> 2176
<211> 96
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2176
agcggcggca gcagcggcgg cagcagcgga agcgagacac cuggcaccag cgaauccgcc 60

acaccugaga gcucuggagg aagcucaggc ggcucu 96

<210> 2177
<211> 4101
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 2177
gacaagaaau acucaaucgg acuggccauc ggcaccaaua gcgugggcug ggccgugauc 60
acagaugaau auaaggugcc uagcaagaag uucaaggugc ugggcaacac cgauagacac 120
agcaucaaga agaaccugau cggagcccug cuguucgaca gcggcgaaac cgccgaagcc 180
accagacuga agagaaccgc cagaagacgg uacacccggc guaagaacag gaucuguuac 240

cugcaggaga ucuucagcaa cgaaauggcc aagguggacg acucuuucuu ccacagacug 300
gaggagagcu uucuggugga agaagacaag aagcaugagc ggcaccccau cuuuggcaac 360
aucguggacg aaguggccua ccacgagaaa uacccaacaa ucuaucaccu gagaaagaag 420
cugguggaca gcaccgauaa ggccgaccug cggcugaucu accuggcccu ggcacacaug 480
aucaaguuca gaggccacuu ccugaucgag ggcgaccuga accccgauaa uagcgaugug 540
gauaagcugu ucauccagcu ggugcagacc uacaaccagc uguucgagga gaacccgauc 600

aacgccucgg gaguugaugc caaggcaauc cugucugcua gacugaguaa gagcagaaga 660

cuggagaacc ugaucgccca gcugcccgga gagaagaaga augggcuguu uggcaaccug 720

auugcccugu cucugggccu uacaccuaac uucaagagca acuuugaccu ggccgaagac 780

gccaagcugc aacugucuaa ggauaccuac gacgacgauc uggacaaccu gcuggcccaa 840

aucggggauc aauacgccga ccuguuccug gcugccaaga aucugucuga cgccauccuu 900

cuguccgaua uccugcgggu gaacacagag auaaccaaag cuccucuuag ugcgagcaug 960

aucaagagau augaugagca ccaccaagau cugacgcucc ugaaggcccu ggucagacag 1020

cagcucccug agaaauacaa ggaaauuuuc uucgaccaga gcaagaaugg cuacgccggc 1080

uacaucgaug gcggcgccag ccaggaggaa uuuuacaagu uuaucaaacc aauccucgag 1140

aagauggacg gcaccgagga acugcucgug aagcugaaca gagaggaccu acugcggaag 1200

cagcggacgu ucgacaacgg cagcaucccu caccagaucc accuggguga gcugcacgca 1260

auccugagaa gacaggaaga uuucuacccc uuccugaaag acaaccggga gaagaucgag 1320

aagauccuga cauuuagaau ucccuacuac gugggcccuc uggcuagagg caacucccgg 1380

uucgccugga ugacccggaa guccgaagaa accaucaccc ccuggaacuu ugaggaggua 1440

guggacaagg gcgccagcgc ucagagcuuu auagagagaa ugaccaacuu cgacaagaau 1500

cugccaaacg agaaaguccu gccuaagcac ucucugcugu augaguacuu caccguuuac 1560

aacgagcuga caaaggugaa auacgugacg gaggggauga ggaagcccgc cuuccugagc 1620

ggcgaacaga agaaggcuau cguugaccug cuguucaaga ccaauaggaa ggugaccgug 1680

aagcagcuca aggaggacua cuucaagaag auugagugcu ucgacucugu ggaaaucucu 1740

ggaguugagg accgguucaa cgcaucccug ggaacauacc acgaucugcu gaagaucauu 1800

aaggacaagg acuuucugga caaugaggag aacgaagaua uccuggagga cauugugcug 1860

acccugacac uguuugaaga ucgugaaaug aucgaagaac ggcugaagac auacgcccau 1920

cuguucgacg acaagguuau gaagcagcug aagagaagaa gauauacagg guggggcagg 1980

cuguccagga aacugaucaa cggcauccgg gacaagcaga gcggcaagac aauucuggac 2040

uuccucaaga gcgacggcuu cgccaacaga aauuuuaugc agcugaucca ugacgauagc 2100

cugacauuca aggaagacau ccagaaggcc caggugagcg ggcaaggcga cagccugcac 2160

gagcacaucg ccaaccuggc cggcucuccc gcuaucaaga agggaauccu gcagacagug 2220

aaggugguug augaguuagu gaaagugaug ggccggcaca agccugagaa uaucgugauu 2280

gaaauggcca gagagaacca gacaacucag aagggccaga agaacucccg agagagaaug 2340

aagagaaucg aagagggaau caaagagcua ggcagccaaa uccucaaaga acaccccgug 2400

gagaauaccc agcugcagaa cgagaagcug uaccuguacu accugcagaa cggccgagau 2460

auguacgugg aucaggagcu ggacaucaau aggcugucag acuacgacgu ggaccacauc 2520

gugccucaga gcuuucugaa ggaugauucu aucgacaaca agguguuaac cagauccgac 2580

aagaacagag gcaagagcga uaacguccca uccgaagagg ucgugaagaa gaugaagaac 2640

uacuggagac agcugcugaa cgcgaaacug auuacccaga gaaaguuuga caaccucacc 2700

aaagcugaga gaggaggccu gagcgagcug gacaaggcug guuucaucaa gcggcagcua 2760

guggaaacac ggcaaaucac caagcacgug gcucaaaucc uagauagcag aaugaauacc 2820

aaguacgaug agaacgacaa acugaucaga gaagugaagg ugaucacauu aaagucuaaa 2880

cuggucagcg acuucagaaa ggacuuccag uucuacaaag ucagagagau caacaacuac 2940

caccacgccc acgacgccua ccugaacgcc gugguggggca ccgcccugau caagaaguau 3000

cccaagcugg aguccgaauu cguguacggc gacuacaagg uguacgacgu gcggaagaug 3060

aucgccaagu cugaacagga gaucggcaag gccaccgcca aguauuucuu cuacagcaac 3120

auuaugaacu ucuucaagac cgagaucacc cuggcuaaug gagagaucag aaagcgcccc 3180

cugaucgaaa ccaacggaga aaccggcgag aucguguggg acaagggcag agacuucgcc 3240

accgugagaa agguguuguc caugccucag gugaacaucg ugaagaagac agaggugcag 3300

acaggagggu uuagcaagga gagcauccug ccuaaacgga acagcgacaa gcugaucgcc 3360

agaaagaagg acugggaucc uaagaaauac ggcggcuucg auuccccuac cguggccuac 3420

agcgugcugg ugguggccaa ggucgagaag ggcaagagca agaaacugaa guccgugaag 3480

gaacugcugg gaaucaccau cauggaaaga ucuagcuucg agaagaaucc uaucgacuuc 3540

cuggaagcca agggcuauaa agaggugaag aaagaccuga ucaucaagcu cccgaaguac 3600

agccuguucg agcuggagaa cggccgcaag cggaugcugg ccuccgccgg cgagcugcag 3660

aagggcaaug agcucgcccu gccuucuaaa uacgugaacu uccuguaccu ggccucgcac 3720

uacgagaagc ucaagggcag uccagaggac aacgagcaga aacagcuguu cguggaacaa 3780

cacaagcacu accuggauga gauuaucgag cagaucagcg aguucuccaa acgggugauc 3840

cuggcggaug cuaaccuaga uaagguucug agcgccuaca acaagcaccg cgacaagccu 3900

auaagagaac aggccgagaa uaucauccac cuguucaccc ugaccaaccu gggcgcaccu 3960

gcugccuuca aguacuucga caccaccauc gacagaaaga gauacacaag caccaaggag 4020

guucuggacg ccacccugau acaccagagc aucacagguc uguaugaaac ccggaucgac 4080

cugucucagc ugggcgguga c 4101

<210> 2178

<211> 12

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2178

gaaggugcug ac 12

<210> 2179

<211> 57

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2179

aagagaaccg ccgacggcag cgaguucgag agccccaaga agaagcgcaa gguguga 57

<210> 2180

<211> 4767

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2180

atgtccgaag tcgagttttc ccatgagtac tggatgagac acgcattgac tctcgcaaag 60

agggctcgag atgaacgcga ggtgcccgtg ggggcagtac tcgtgctcaa caatcgcgta 120

atcggcgaag gttggaatag ggcaatcgga ctccacgacc ccactgcaca tgcggaaatc 180

atggcccttc gacagggagg gcttgtgatg cagaattatc gacttatcga tgcgacgctg 240

tacgtcacgt ttgaaccttg cgtaatgtgc gcgggagcta tgattcactc ccgcattgga 300

cgagttgtat tcggtgttcg caacgccaag acgggtgccg caggttcact gatggacgtg 360

ctgcatcatc caggcatgaa ccaccgggta gaaatcacag aaggcatatt ggcggacgaa 420

tgtgcggcgc tgttgtgtcg ttttttttcgc atgcccaggc gggtctttaa cgcccagaaa 480

aaagcacaat cctctactga ctctggtggt tcttctggtg gttctagcgg cagcgagact 540

cccgggacct cagagtccgc cacacccgaa agttctggtg gttcttctgg tggttctgac 600

aagaagtaca gcatcggcct ggccatcggc accaactctg tgggctgggc cgtgatcacc 660

gacgagtaca aggtgcccag caagaaattc aaggtgctgg gcaacaccga ccggcacagc 720

atcaagaaga acctgatcgg agccctgctg ttcgacagcg gcgaaacagc cgaggccacc 780

cggctgaaga gaaccgccag aagaagatac accagacgga agaaccggat ctgctatctg 840

caagagatct tcagcaacga gatggccaag gtggacgaca gcttcttcca cagactggaa 900

gagtccttcc tggtggaaga ggataagaag cacgagcggc accccatctt cggcaacatc 960

gtggacgagg tggcctacca cgagaagtac cccaccatct accacctgag aaagaaactg 1020

gtggacagca ccgacaaggc cgacctgcgg ctgatctatc tggccctggc ccacatgatc 1080

aagttccggg gccacttcct gatcgagggc gacctgaacc ccgacaacag cgacgtggac 1140

aagctgttca tccagctggt gcagacctac aaccagctgt tcgaggaaaa ccccatcaac 1200

gccagcggcg tggacgccaa ggccatcctg tctgccagac tgagcaagag cagacggctg 1260

gaaaatctga tcgcccagct gcccggcgag aagaagaatg gcctgttcgg aaacctgatt 1320

gccctgagcc tgggcctgac ccccaacttc aagagcaact tcgacctggc cgaggatgcc 1380

aaactgcagc tgagcaagga cacctacgac gacgacctgg acaacctgct ggcccagatc 1440

ggcgaccagt acgccgacct gtttctggcc gccaagaacc tgtccgacgc catcctgctg 1500

agcgacatcc tgagagtgaa caccgagatc accaaggccc ccctgagcgc ctctatgatc 1560

aagagatacg acgagcacca ccaggacctg accctgctga aagctctcgt gcggcagcag 1620

ctgcctgaga agtacaaaga gattttcttc gaccagagca agaacggcta cgccggctac 1680

attgacggcg gagccagcca ggaagagttc tacaagttca tcaagcccat cctggaaaag 1740

atggacggca ccgaggaact gctcgtgaag ctgaacagag aggacctgct gcggaagcag 1800

cggaccttcg acaacggcag catcccccac cagatccacc tgggagagct gcacgccatt 1860

ctgcggcggc aggaagattt ttacccattc ctgaaggaca accgggaaaa gatcgagaag 1920

atcctgacct tccgcatccc ctactacgtg ggccctctgg ccaggggaaa cagcagattc 1980

gcctggatga ccagaaagag cgaggaaacc atcacccccc ggaacttcga ggaagtggtg 2040

gacaagggcg cttccgccca gagcttcatc gagcggatga ccaacttcga taagaacctg 2100

cccaacgaga aggtgctgcc caagcacagc ctgctgtacg agtacttcac cgtgtataac 2160

gagctgacca aagtgaaata cgtgaccgag ggaatgagaa agcccgcctt cctgagcggc 2220

gagcagaaaa aggccatcgt ggacctgctg ttcaagacca accggaaagt gaccgtgaag 2280

cagctgaaag aggactactt caagaaaatc gagtgcttcg actccgtgga aatctccggc 2340

gtggaagatc ggttcaacgc ctccctgggc acataccacg atctgctgaa aattatcaag 2400

gacaaggact tcctggacaa tgaggaaaac gaggacattc tggaagatat cgtgctgacc 2460

ctgacactgt ttgaggacag agagatgatc gaggaacggc tgaaaaccta tgcccacctg 2520

ttcgacgaca aagtgatgaa gcagctgaag cggcggagat acaccggctg gggcaggctg 2580

agccggaagc tgatcaacgg catccgggac aagcagtccg gcaagacaat cctggatttc 2640

ctgaagtccg acggcttcgc caacagaaac ttcatgcagc tgatccacga cgacagcctg 2700

acctttaaag aggacatcca gaaagcccag gtgtccggcc agggcgatag cctgcacgag 2760

cacattgcca atctggccgg cagccccgcc attaagaagg gcatcctgca gacagtgaag 2820

gtggtggacg agctcgtgaa agtgatgggc cggcacaagc ccgagaacat cgtgatcgaa 2880

atggccagag agaaccagac cacccagaag ggacagaaga acagccgcga gagaatgaag 2940

cggatcgaag agggcatcaa agagctgggc agccagatcc tgaaagaaca ccccgtggaa 3000

aacacccagc tgcagaacga gaagctgtac ctgtactacc tgcagaatgg gcgggatatg 3060

tacgtggacc aggaactgga catcaaccgg ctgtccgact acgatgtgga ccatatcgtg 3120

cctcagagct ttctgaagga cgactccatc gacaacaagg tgctgaccag aagcgacaag 3180

aaccggggca agagcgacaa cgtgccctcc gaagaggtcg tgaagaagat gaagaactac 3240

tggcggcagc tgctgaacgc caagctgatt acccagagaa agttcgacaa tctgaccaag 3300

gccgagagag gcggcctgag cgaactggat aaggccggct tcatcaagag acagctggtg 3360

gaaacccggc agatcacaaa gcacgtggca cagatcctgg actcccggat gaacactaag 3420

tacgacgaga atgacaagct gatccgggaa gtgaaagtga tcaccctgaa gtccaagctg 3480

gtgtccgatt tccggaagga tttccagttt tacaaagtgc gcgagatcaa caactaccac 3540

cacgcccacg acgcctacct gaacgccgtc gtgggaaccg ccctgatcaa aaagtaccct 3600

aagctggaaa gcgagttcgt gtacggcgac tacaaggtgt acgacgtgcg gaagatgatc 3660

gccaagagcg agcaggaaat cggcaaggct accgccaagt acttcttcta cagcaacatc 3720

atgaactttt tcaagaccga gattaccctg gccaacggcg agatccggaa gcggcctctg 3780

atcgagacaa acggcgaaac cggggagatc gtgtgggata agggccggga ttttgccacc 3840

gtgcggaaag tgctgagcat gccccaagtg aatatcgtga aaaagaccga ggtgcagaca 3900

ggcggcttca gcaaagagtc tatcctgccc aagaggaaca gcgataagct gatcgccaga 3960

aagaaggact gggaccctaa gaagtacggc ggcttcgaca gccccaccgt ggcctattct 4020

gtgctggtgg tggccaaagt ggaaaagggc aagtccaaga aactgaagag tgtgaaagag 4080

ctgctgggga tcaccatcat ggaaagaagc agcttcgaga agaatcccat cgactttctg 4140

gaagccaagg gctacaaaga agtgaaaaag gacctgatca tcaagctgcc taagtactcc 4200

ctgttcgagc tggaaaacgg ccggaagaga atgctggcct ctgccggcga actgcagaag 4260

ggaaacgaac tggccctgcc ctccaaatat gtgaacttcc tgtacctggc cagccactat 4320

gagaagctga agggctcccc cgaggataat gagcagaaac agctgtttgt ggaacagcac 4380

aagcactacc tggacgagat catcgagcag atcagcgagt tctccaagag agtgatcctg 4440

gccgacgcta atctggacaa agtgctgtcc gcctacaaca agcaccggga taagcccatc 4500

agagagcagg ccgagaatat catccacctg tttaccctga ccaatctggg agcccctgcc 4560

gccttcaagt actttgacac caccatcgac cggaagaggt acaccagcac caaagaggtg 4620

ctggacgcca ccctgatcca ccagagcatc accggcctgt acgagacacg gatcgacctg 4680

tctcagctgg gaggtgacga gggagctgat aagcgcaccg ccgatggttc cgagttcgaa 4740

agccccaaga agaagaggaa agtctaa 4767

<210> 2181

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 2181

atgtccgaag tcgagttttc ccatgagtac tggatgagac acgcattgac tctcgcaaag 60

agggctcgag atgaacgcga ggtgcccgtg ggggcagtac tcgtgctcaa caatcgcgta 120

atcggcgaag gttggaatag ggcaatcgga ctccacgacc ccactgcaca tgcggaaatc 180

atggcccttc gacagggagg gcttgtgatg cagaattatc gacttatcga tgcgacgctg 240

tacgtcacgt ttgaaccttg cgtaatgtgc gcgggagcta tgattcactc ccgcattgga 300

cgagttgtat tcggtgttcg caacgccaag acgggtgccg caggttcact gatggacgtg 360

ctgcatcatc caggcatgaa ccaccgggta gaaatcacag aaggcatatt ggcggacgaa 420

tgtgcggcgc tgttgtgtcg ttttttttcgc atgcccaggc gggtctttaa cgcccagaaa 480

aaagcacaat cctctactga c 501

<210> 2182

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2182

tctggtggtt cttctggtgg ttctagcggc agcgagactc ccgggacctc agagtccgcc 60

acacccgaaa gttctggtgg ttcttctggt ggttct 96

<210> 2183

<211> 4101

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2183

gacaagaagt acagcatcgg cctggccatc ggcaccaact ctgtgggctg ggccgtgatc 60

accgacgagt acaaggtgcc cagcaagaaa ttcaaggtgc tgggcaacac cgaccggcac 120

agcatcaaga agaacctgat cggagccctg ctgttcgaca gcggcgaaac agccgaggcc 180

acccggctga agagaaccgc cagaagaaga tacaccagac ggaagaaccg gatctgctat 240

ctgcaagaga tcttcagcaa cgagatggcc aaggtggacg acagcttctt ccacagactg 300

gaagagtcct tcctggtgga agaggataag aagcacgagc ggcaccccat cttcggcaac 360

atcgtggacg aggtggccta ccacgagaag taccccacca tctaccacct gagaaagaaa 420

ctggtggaca gcaccgacaa ggccgacctg cggctgatct atctggccct ggcccacatg 480

atcaagttcc ggggccactt cctgatcgag ggcgacctga accccgacaa cagcgacgtg 540

gacaagctgt tcatccagct ggtgcagacc tacaaccagc tgttcgagga aaaccccatc 600

aacgccagcg gcgtggacgc caaggccatc ctgtctgcca gactgagcaa gagcagacgg 660

ctggaaaatc tgatcgccca gctgcccggc gagaagaaga atggcctgtt cggaaacctg 720

attgccctga gcctgggcct gaccccaac ttcaagagca acttcgacct ggccgaggat 780

gccaaactgc agctgagcaa ggacacctac gacgacgacc tggacaacct gctggcccag 840

atcggcgacc agtacgccga cctgtttctg gccgccaaga acctgtccga cgccatcctg 900

ctgagcgaca tcctgagagt gaacaccgag atcaccaagg ccccccctgag cgcctctatg 960

atcaagagat acgacgagca ccaccaggac ctgaccctgc tgaaagctct cgtgcggcag 1020

cagctgcctg agaagtacaa agagattttc ttcgaccaga gcaagaacgg ctacgccggc 1080

tacattgacg gcggagccag ccaggaagag ttctacaagt tcatcaagcc catcctggaa 1140

aagatggacg gcaccgagga actgctcgtg aagctgaaca gagaggacct gctgcggaag 1200

cagcggacct tcgacaacgg cagcatcccc caccagatcc acctgggaga gctgcacgcc 1260

attctgcggc ggcaggaaga tttttaccca ttcctgaagg acaaccggga aaagatcgag 1320

aagatcctga ccttccgcat cccctactac gtgggccctc tggccagggg aaacagcaga 1380

ttcgcctgga tgaccagaaa gagcgaggaa accatcaccc cctggaactt cgaggaagtg 1440

gtggacaagg gcgcttccgc ccagagcttc atcgagcgga tgaccaactt cgataagaac 1500

ctgcccaacg agaaggtgct gcccaagcac agcctgctgt acgagtactt caccgtgtat 1560

aacgagctga ccaaagtgaa atacgtgacc gagggaatga gaaagcccgc cttcctgagc 1620

ggcgagcaga aaaaggccat cgtggacctg ctgttcaaga ccaaccggaa agtgaccgtg 1680

aagcagctga aagaggacta cttcaagaaa atcgagtgct tcgactccgt ggaaatctcc 1740

ggcgtggaag atcggttcaa cgcctccctg ggcacatacc acgatctgct gaaaattatc 1800

aaggacaagg acttcctgga caatgaggaa aacgaggaca ttctggaaga tatcgtgctg 1860

accctgacac tgtttgagga cagagagatg atcgaggaac ggctgaaaac ctatgcccac 1920

ctgttcgacg acaaagtgat gaagcagctg aagcggcgga gatacaccgg ctggggcagg 1980

ctgagccgga agctgatcaa cggcatccgg gacaagcagt ccggcaagac aatcctggat 2040

ttcctgaagt ccgacggctt cgccaacaga aacttcatgc agctgatcca cgacgacagc 2100

ctgaccttta aagaggacat ccagaaagcc caggtgtccg gccagggcga tagcctgcac 2160

gagcacattg ccaatctggc cggcagcccc gccattaaga agggcatcct gcagacagtg 2220

aaggtggtgg acgagctcgt gaaagtgatg ggccggcaca agcccgagaa catcgtgatc 2280

gaaatggcca gagagaacca gaccacccag aagggacaga agaacagccg cgagagaatg 2340

aagcggatcg aagagggcat caaagagctg ggcagccaga tcctgaaaga acaccccgtg 2400

gaaaacaccc agctgcagaa cgagaagctg tacctgtact acctgcagaa tgggcgggat 2460

atgtacgtgg accaggaact ggacatcaac cggctgtccg actacgatgt ggaccatatc 2520

gtgcctcaga gctttctgaa ggacgactcc atcgacaaca aggtgctgac cagaagcgac 2580

aagaaccggg gcaagagcga caacgtgccc tccgaagagg tcgtgaagaa gatgaagaac 2640

tactggcggc agctgctgaa cgccaagctg attacccaga gaaagttcga caatctgacc 2700

aaggccgaga gaggcggcct gagcgaactg gataaggccg gcttcatcaa gagacagctg 2760

gtggaaaccc ggcagatcac aaagcacgtg gcacagatcc tggactcccg gatgaacact 2820

aagtacgacg agaatgacaa gctgatccgg gaagtgaaag tgatcaccct gaagtccaag 2880

ctggtgtccg atttccggaa ggatttccag ttttacaaag tgcgcgagat caacaactac 2940

caccacgccc acgacgccta cctgaacgcc gtcgtgggaa ccgccctgat caaaaagtac 3000

cctaagctgg aaagcgagtt cgtgtacggc gactacaagg tgtacgacgt gcggaagatg 3060

atcgccaaga gcgagcagga aatcggcaag gctaccgcca agtacttctt ctacagcaac 3120

atcatgaact ttttcaagac cgagattacc ctggccaacg gcgagatccg gaagcggcct 3180

ctgatcgaga caaacggcga aaccggggag atcgtgtggg ataagggccg ggattttgcc 3240

accgtgcgga aagtgctgag catgccccaa gtgaatatcg tgaaaaagac cgaggtgcag 3300

acaggcggct tcagcaaaga gtctatcctg cccaagagga acagcgataa gctgatcgcc 3360

agaaagaagg actgggaccc taagaagtac ggcggcttcg acagccccac cgtggcctat 3420

tctgtgctgg tggtggccaa agtggaaaag ggcaagtcca agaaactgaa gagtgtgaaa 3480

gagctgctgg ggatcaccat catggaaaga agcagcttcg agaagaatcc catcgacttt 3540

ctggaagcca agggctacaa agaagtgaaa aaggacctga tcatcaagct gcctaagtac 3600

tccctgttcg agctggaaaa cggccggaag agaatgctgg cctctgccgg cgaactgcag 3660

aagggaaacg aactggccct gccctccaaa tatgtgaact tcctgtacct ggccagccac 3720

tatgagaagc tgaagggctc ccccgaggat aatgagcaga aacagctgtt tgtggaacag 3780

cacaagcact acctggacga gatcatcgag cagatcagcg agttctccaa gagagtgatc 3840

ctggccgacg ctaatctgga caaagtgctg tccgcctaca acaagcaccg ggataagccc 3900

atcagagagc aggccgagaa tatcatccac ctgtttaccc tgaccaatct gggagccccc 3960

gccgccttca agtactttga caccaccatc gaccggaaga ggtacaccag caccaaagag 4020

gtgctggacg ccaccctgat ccaccagagc atcaccggcc tgtacgagac acggatcgac 4080

ctgtctcagc tgggaggtga c 4101

<210> 2184

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2184

gagggagctg at 12

<210> 2185

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2185

aagcgcaccg ccgatggttc cgagttcgaa agccccaaga agaagaggaa agtctaa 57

<210> 2186

<211> 4380

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2186

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gcccccaaga 60

agaagcggaa ggugggcauc cacggcgugc ccgccgccga caagaaguac agcaucggcc 120

uggacaucgg caccaacagc gugggcuggg ccgugaucac cgacgaguac aaggugccca 180

gcaagaaguu caaggugcug ggcaacaccg accggcacag caucaagaag aaccugaucg 240

gcgcccugcu guucgacagc ggcgagacgg ccgaggccac ccggcugaag cggaccgccc 300

ggcggcggua cacccggcgg aagaaccgga ucugcuaccu gcaggagauc uucagcaacg 360

agauggccaa gguggacgac agcuucuucc accggcugga ggagagcuuc cugguggagg 420

aggacaagaa gcacgagcgg caccccaucu ucggcaacau cguggacgag guggccuacc 480

acgagaagua ccccaccauc uaccaccugc ggaagaagcu gguggacagc accgacaagg 540

ccgaccugcg gcugaucuac cuggcccugg cccacaugau caaguuccgg ggccacuucc 600

ugaucgaggg cgaccugaac cccgacaaca gcgacgugga caagcuguuc auccagcugg 660

ugcagaccua caaccagcug uucgaggaga accccaucaa cgccagcggc guggacgcca 720

aggccauccu gagcgcccgg cugagcaaga gccggcggcu ggagaaccug aucgcccagc 780

ugcccggcga gaagaagaac ggccuguucg gcaaccugau cgcccugagc cugggccuga 840

cccccaacuu caagagcaac uucgaccugg ccgaggacgc caagcugcag cugagcaagg 900

acaccuacga cgacgaccug gacaaccugc uggcccagau cggcgaccag uacgccgacc 960

uguuccuggc cgccaagaac cugagcgacg ccauccugcu gagcgacauc cugcggguga 1020

acaccgagau caccaaggcc ccccugagcg ccagcaugau caagcgguac gacgagcacc 1080

accaggaccu gacccugcug aaggcccugg ugcggcagca gcugcccgag aaguacaagg 1140

agaucuucuu cgaccagagc aagaacggcu acgccggcua caucgacggc ggcgccagcc 1200

aggaggaguu cuacaaguuc aucaagccca uccuggagaa gauggacggc accgaggagc 1260

ugcuggugaa gcugaaccgg gaggaccugc ugcggaagca gcggaccuuc gacaacggca 1320

gcauccccca ccagauccac cugggcgagc ugcacgccau ccugcggcgg caggaggacu 1380

ucuaccccuu ccugaaggac aaccgggaga agaucgagaa gauccugacc uuccggaucc 1440

ccuacuacgu gggccccug gcccggggca acagccgguu cgccuggaug acccgcaaga 1500

gcgaggagac gaucaccccc uggaacuucg aggagguggu ggacaagggc gccagcgccc 1560

agagcuucau cgagcggaug accaacuucg acaagaaccu gcccaacgag aaggugcugc 1620

ccaagcacag ccugcuguac gaguacuuca ccguguacaa cgagcugacc aaggugaagu 1680

acgugaccga gggcaugcgg aagcccgccu uccugagcgg cgagcagaag aaggccaucg 1740

uggaccugcu guucaagacc aaccggaagg ugaccgugaa gcagcugaag gaggacuacu 1800

ucaagaagau cgagugcuuc gacagcgugg agaucagcgg cguggaggac cgguucaacg 1860

ccagccuggg caccuaccac gaccugcuga agaucaucaa ggacaaggac uuccuggaca 1920

acgaggagaa cgaggacauc cuggaggaca ucgugcugac ccugacccug uucgaggacc 1980

gggagaugau cgaggagcgg cugaagaccu acgcccaccu guucgacgac aaggugauga 2040

agcagcugaa gcggcggcgg uacaccggcu ggggccggcu gagccggaag cugaucaacg 2100

gcauccggga caagcagagc ggcaagacca uccuggacuu ccucaagagc gacggcuucg 2160

ccaaccggaa cuucaugcag cugauccacg acgacagccu gaccuucaag gaggacaucc 2220

agaaggccca ggugagcggc cagggcgaca gccugcacga gcacaucgcc aaccuggccg 2280

gcagccccgc caucaagaag ggcauccugc agaccgugaa ggugguggac gagcugguga 2340

aggugauggg ccggcacaag cccgagaaca ucgugaucga gauggcccgg gagaaccaga 2400

ccacccagaa gggccagaag aacagccggg agcggaugaa gcggaucgag gagggcauca 2460

aggagcuggg cagccagauc cugaaggagc accccgugga gaacacccag cugcagaacg 2520

agaagcugua ccuguacuac cugcagaacg gccgggacau guacguggac caggagcugg 2580

acaucaaccg gcugagcgac uacgacgugg accacaucgu gccccagagc uuccugaagg 2640

acgacagcau cgacaacaag gugcugaccc ggagcgacaa gaaccggggc aagagcgaca 2700

acgugcccag cgaggaggug gugaagaaga ugaagaacua cuggcggcag cugcugaacg 2760

ccaagcugau cacccagcgg aaguucgaca accugaccaa ggccgagcgg ggcggccuga 2820

gcgagcugga caaggccggc uucaucaagc ggcagcuggu ggagacgcgg cagaucacca 2880

agcacguggc ccagauccug gacagccgga ugaacaccaa guacgacgag aacgacaagc 2940

ugauccggga ggugaaggug aucacccuca agagcaagcu ggugagcgac uuccggaagg 3000

acuuccaguu cuacaaggug cgggagauca acaacuacca ccacgcccac gacgccuacc 3060

ugaacgccgu ggugggcacc gcccugauca agaaguaccc caagcuggag agcgaguucg 3120

uguacggcga cuacaaggug uacgacgugc ggaagaugau cgccaagagc gagcaggaga 3180

ucggcaaggc caccgccaag uacuucuucu acagcaacau caugaacuuc uucaagaccg 3240

agaucacccu ggccaacggc gagauccgga agcggccccu gaucgagacg aacggcgaga 3300
cgggcgagau cgugugggac aagggccggg acuucgccac cgugcggaag gugcugagca 3360
ugccccaggu gaacaucgug aagaagaccg aggugcagac cggcggcuuc agcaaggaga 3420
gcauccugcc caagcggaac agcgacaagc ugaucgcccg gaagaaggac ugggacccca 3480
agaaguacgg cggcuucgac agccccaccg uggccuacag cgugcuggug guggccaagg 3540
uggagaaggg caagagcaag aagcucaaga gcgugaagga gcugcugggc aucaccauca 3600
uggagcggag cagcuucgag aagaacccca ucgacuuccu ggaggccaag ggcuacaagg 3660

aggugaagaa ggaccugauc aucaagcugc ccaaguacag ccuguucgag cuggagaacg 3720
gccggaagcg gaugcuggcc agcgccggcg agcugcagaa gggcaacgag cuggcccugc 3780
ccagcaagua cgugaacuuc cuguaccugg ccagccacua cgagaagcug aagggcagcc 3840
ccgaggacaa cgagcagaag cagcuguucg uggagcagca caagcacuac cuggacgaga 3900
ucaucgagca gaucagcgag uucagcaagc gggugauccu ggccgacgcc aaccuggaca 3960
aggugcugag cgccuacaac aagcaccggg acaagcccau ccgggagcag gccgagaaca 4020
ucauccaccu guucacccug accaaccugg gcgccccgc cgccuucaag uacuucgaca 4080

ccaccaucga ccggaagcgg uacaccagca ccaaggaggu gcuggacgcc acccugaucc 4140
accagagcau caccggccug uacgagacgc ggaucgaccu gagccagcug ggcggcgaca 4200
gcggcggcaa gcggcccgcc gccaccaaga aggccggcca ggccaagaag aagaaguaau 4260
gauaggcggc cgcuuaauua agcugccuuc ugcggggcuu gccuucuggc caugcccuuc 4320
uucucucccu ugcaccugua ccucuugguc uuugaauaaa gccugaguag gaagucuaga 4380

<210> 2187

<211> 4218

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2187

auggccccca agaagaagcg gaaggugggc auccacggcg ugcccgccgc cgacaagaag 60
uacagcaucg gccuggacau cggcaccaac agcgugggcu gggccgugau caccgacgag 120
uacaaggugc ccagcaagaa guucaaggug cugggcaaca ccgaccggca cagcaucaag 180
aagaaccuga ucggcgcccu gcuguucgac agcggcgaga cggccgaggc cacccggcug 240

aagcggaccg cccggcggcg guacacccgg cggaagaacc ggaucugcua ccugcaggag 300

aucuucagca acgagauggc caagguggac gacagcuucu uccaccggcu ggaggagagc 360

uuccuggugg aggaggacaa gaagcacgag cggcacccca ucuucggcaa caucguggac 420

gagguggccu accacgagaa guaccccacc aucuaccacc ugcggaagaa gcugguggac 480

agcaccgaca aggccgaccu gcggcugauc uaccuggccc uggcccacau gaucaaguuc 540

cggggccacu uccugaucga gggcgaccug aaccccgaca acagcgacgu ggacaagcug 600

uucauccagc uggugcagac cuacaaccag cuguucgagg agaaccccau caacgccagc 660

ggcguggacg ccaaggccau ccugagcgcc cggcugagca agagccggcg gcuggagaac 720

cugaucgccc agcugcccgg cgagaagaag aacggccugu ucggcaaccu gaucgcccug 780

agccugggcc ugacccccaa cuucaagagc aacuucgacc uggccgagga cgccaagcug 840

cagcugagca aggacaccua cgacgacgac cuggacaacc ugcuggccca gaucggcgac 900

caguacgccg accuguuccu ggccgccaag aaccugagcg acgccauccu gcugagcgac 960

auccugcggg ugaacaccga gaucaccaag gccccccuga gcgccagcau gaucaagcgg 1020

uacgacgagc accaccagga ccugacccug cugaaggccc uggugcggca gcagcugccc 1080

gagaaguaca aggagaucuu cuucgaccag agcaagaacg gcuacgccgg cuacaucgac 1140

ggcggcgcca gccaggagga guucuacaag uucaucaagc ccauccugga gaagauggac 1200

ggcaccgagg agcugcuggu gaagcugaac cgggaggacc ugcugcggaa gcagcggacc 1260

uucgacaacg gcagcauccc ccaccagauc caccugggcg agcugcacgc cauccugcgg 1320

cggcaggagg acuucuaccc cuuccugaag gacaaccggg agaagaucga gaagauccug 1380

accuuccgga uccccuacua cgugggcccc cuggcccggg gcaacagccg guucgccugg 1440

augacccgca agagcgagga gacgaucacc cccuggaacu ucgaggaggu gguggacaag 1500

ggcgccagcg cccagagcuu caucgagcgg augaccaacu ucgacaagaa ccugcccaac 1560

gagaaggugc ugcccaagca cagccugcug uacgaguacu ucaccgugua caacgagcug 1620

accaagguga aguacgugac cgagggcaug cggaagcccg ccuuccugag cggcgagcag 1680

aagaaggcca ucguggaccu gcuguucaag accaaccgga aggugaccgu gaagcagcug 1740

aaggaggacu acuucaagaa gaucgagugc uucgacagcg uggagaucag cggcguggag 1800

gaccgguuca acgccagccu gggcaccuac cacgaccugc ugaagaucau caaggacaag 1860

gacuuccugg acaacgagga gaacgaggac auccuggagg acaucgugcu gacccugacc 1920

cuguucgagg accgggagau gaucgaggag cggcugaaga ccuacgccca ccuguucgac 1980

gacaagguga ugaagcagcu gaagcggcgg cgguacaccg gcuggggccg gcugagccgg 2040

aagcugauca acggcauccg ggacaagcag agcggcaaga ccauccugga cuuccucaag 2100

agcgacggcu ucgccaaccg gaacuucaug cagcugaucc acgacgacag ccugaccuuc 2160

aaggaggaca uccagaaggc ccaggugagc ggccagggcg acagccugca cgagcacauc 2220

gccaaccugg ccggcagccc cgccaucaag aagggcaucc ugcagaccgu gaagguggug 2280

gacgagcugg ugaaggugau gggccggcac aagcccgaga acaucgugau cgagauggcc 2340

cgggagaacc agaccaccca gaagggccag aagaacagcc gggagcggau gaagcggauc 2400

gaggagggca ucaaggagcu gggcagccag auccugaagg agcaccccgu ggagaacacc 2460

cagcugcaga acgagaagcu guaccuguac uaccugcaga acggccggga cauguacgug 2520

gaccaggagc uggacaucaa ccggcugagc gacuacgacg uggaccacau cgugccccag 2580

agcuuccuga aggacgacag caucgacaac aaggugcuga cccggagcga caagaaccgg 2640

ggcaagagcg acaacgugcc cagcgaggag guggugaaga agaugaagaa cuacuggcgg 2700

cagcugcuga acgccaagcu gaucacccag cggaaguucg acaaccugac caaggccgag 2760

cggggcggcc ugagcgagcu ggacaaggcc ggcuucauca agcggcagcu gguggagacg 2820

cggcagauca ccaagcacgu ggcccagauc cuggacagcc ggaugaacac caaguacgac 2880

gagaacgaca agcugauccg ggaggugaag gugaucaccc ucaagagcaa gcuggugagc 2940

gacuuccgga aggacuucca guucuacaag gugcgggaga ucaacaacua ccaccacgcc 3000

cacgacgccu accugaacgc cguggugggc accgcccuga ucaagaagua ccccaagcug 3060

gagagcgagu ucguguacgg cgacuacaag guguacgacg ugcggaagau gaucgccaag 3120

agcgagcagg agaucggcaa ggccaccgcc aaguacuucu ucuacagcaa caucaugaac 3180

uucuucaaga ccgagaucac ccuggccaac ggcgagaucc ggaagcggcc ccugaucgag 3240

acgaacggcg agacgggcga gaucgugugg gacaagggcc gggacuucgc caccgugcgg 3300

aaggugcuga gcaugcccca ggugaacauc gugaagaaga ccgaggugca gaccggcggc 3360

uucagcaagg agagcauccu gcccaagcgg aacagcgaca agcugaucgc ccggaagaag 3420

gacugggacc ccaagaagua cggcggcuuc gacagcccca ccguggccua cagcgugcug 3480

gugguggcca agguggagaa gggcaagagc aagaagcuca agagcgugaa ggagcugcug 3540

ggcaucacca ucauggagcg gagcagcuuc gagaagaacc ccaucgacuu ccuggaggcc 3600

aagggcuaca aggaggugaa gaaggaccug aucaucaagc ugcccaagua cagccuguuc 3660

gagcuggaga acggccggaa gcggaugcug gccagcgccg gcgagcugca gaagggcaac 3720

gagcuggccc ugcccagcaa guacgugaac uuccuguacc uggccagcca cuacgagaag 3780

cugaagggca gccccgagga caacgagcag aagcagcugu ucguggagca gcacaagcac 3840

uaccuggacg agaucaucga gcagaucagc gaguucagca agcgggugau ccuggccgac 3900

gccaaccugg acaaggugcu gagcgccuac aacaagcacc gggacaagcc cauccgggag 3960

caggccgaga acaucaucca ccuguucacc cugaccaacc ugggcgcccc cgccgccuuc 4020

aaguacuucg acaccaccau cgaccggaag cgguacacca gcaccaagga ggugcuggac 4080

gccacccuga uccaccagag caucaccggc cuguacgaga cgcggaucga ccugagccag 4140

cugggcggcg acagcggcgg caagcggccc gccgccacca agaaggccgg ccaggccaag 4200

aagaagaagu aaugauag 4218

<210> 2188

<211> 1403

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2188

Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly Ile His Gly Val Pro Ala
1 5 10 15

Ala Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
20 25 30

Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
35 40 45

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
50 55 60

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
85 90 95

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
100 105 110

Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
115 120 125

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr

130 135 140

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp

145 150 155 160

Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His

165 170 175

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro

180 185 190

Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr

195 200 205

Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn

245 250 255

Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe

260 265 270

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

275 280 285

Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp

290 295 300

Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp

305 310 315 320

Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser

325 330 335

Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe

355 360 365

Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser

370 375 380

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
385 390 395 400
Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
405 410 415
Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu

420 425 430
Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
435 440 445
Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
450 455 460
Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
465 470 475 480
Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu

485 490 495
Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
500 505 510
Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
515 520 525
Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
530 535 540
Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln

545 550 555 560
Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
565 570 575
Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
580 585 590
Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
595 600 605
Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp

610 615 620
Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr

625 630 635 640

Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala

645 650 655

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr

660 665 670

Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp

675 680 685

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe

690 695 700

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe

705 710 715 720

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

725 730 735

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly

740 745 750

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

755 760 765

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln

770 775 780

Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile

785 790 795 800

Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro

805 810 815

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu

820 825 830

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

835 840 845

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys

850 855 860

Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg

865 870 875 880

Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys

885 890 895

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys

900 905 910

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

915 920 925

Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr

930 935 940

Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp

945 950 955 960

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser

965 970 975

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg

980 985 990

Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val

995 1000 1005

Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu

1010 1015 1020

Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile

1025 1030 1035

Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe

1040 1045 1050

Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr

1085 1090 1095

Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu

1160 1165 1170

Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala

1220 1225 1230

Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr

1235 1240 1245

Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly

1250 1255 1260

Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His

1265 1270 1275

Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser

1280 1285 1290

Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser

1295 1300 1305

Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu

1310 1315 1320

Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala

1325 1330 1335

Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr

1340 1345 1350

Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile

1355 1360 1365

Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly

1370 1375 1380

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

1385 1390 1395

Ala Lys Lys Lys Lys

1400

<210> 2189

<211> 4380

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2189

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug gcccccaaga 60

agaagcgcaa ggugggcauc cacggcgugc ccgccgccga caagaaguac agcaucggcc 120

uggacaucgg caccaacagc gugggcuggg ccgugaucac cgacgaguac aaggugccca 180

gcaagaaguu caaggugcug ggcaacaccg accgccacag caucaagaag aaccugaucg 240

gcgcccugcu guucgacagc ggcgagacag ccgaggccac ccgccugaag cgcaccgccc 300

gccgccgcua cacccgccgc aagaaccgca ucugcuaccu gcaggagauc uucagcaacg 360

agauggccaa gguggacgac agcuucuucc accgccugga ggagagcuuc cugguggagg 420

aggacaagaa gcacgagcgc caccccaucu ucggcaacau cguggacgag guggccuacc 480

acgagaagua ccccaccauc uaccaccugc gcaagaagcu gguggacagc accgacaagg 540

ccgaccugcg ccugaucuac cuggcccugg cccacaugau caaguuccgc ggccacuucc 600

ugaucgaggg cgaccugaac cccgacaaca gcgacgugga caagcuguuc auccagcugg 660

ugcagaccua caaccagcug uucgaggaga accccaucaa cgccagcggc guggacgcca 720

aggccauccu gagcgcccgc cugagcaaga gccgccgccu ggagaaccug aucgcccagc 780

ugcccggcga gaagaagaac ggccuguucg gcaaccugau cgcccugagc cugggccuga 840

cccccaacuu caagagcaac uucgaccugg ccgaggacgc caagcugcag cugagcaagg 900

acaccuacga cgacgaccug gacaaccugc uggcccagau cggcgaccag uacgccgacc 960

uguuccuggc cgccaagaac cugagcgacg ccauccugcu gagcgacauc cugcgcguga 1020

acaccgagau caccaaggcc ccccugagcg ccagcaugau caagcgcuac gacgagcacc 1080

accaggaccu gacccugcug aaggcccugg ugcgccagca gcugcccgag aaguacaagg 1140

agaucuucuu cgaccagagc aagaacggcu acgccggcua caucgacggc ggcgccagcc 1200

aggaggaguu cuacaaguuc aucaagccca uccuggagaa gauggacggc accgaggagc 1260

ugcuggugaa gcugaaccgc gaggaccugc ugcgcaagca gcgcaccuuc gacaacggca 1320

gcaucccccа ccagauccac cugggcgagc ugcacgccau ccugcgccgc caggaggacu 1380

ucuaccccuu ccugaaggac aaccgcgaga agaucgagaa gauccugacc uuccgcaucc 1440

ccuacuacgu gggcccccug gcccgcggca acagccgcuu cgccuggaug acccgcaaga 1500

gcgaggagac aaucaccccc uggaacuucg aggagguggu ggacaagggc gccagcgccc 1560

agagcuucau cgagcgcaug accaacuucg acaagaaccu gcccaacgag aaggugcugc 1620

ccaagcacag ccugcuguac gaguacuuca ccguguacaa cgagcugacc aaggugaagu 1680

acgugaccga gggcaugcgc aagcccgccu uccugagcgg cgagcagaag aaggccaucg 1740

uggaccugcu guucaagacc aaccgcaagg ugaccgugaa gcagcugaag gaggacuacu 1800

ucaagaagau cgagugcuuc gacagcgugg agaucagcgg cguggaggac cgcuucaacg 1860

ccagccuggg caccuaccac gaccugcuga agaucaucaa ggacaaggac uuccuggaca 1920

acgaggagaa cgaggacauc cuggaggaca ucgugcugac ccugacccug uucgaggacc 1980

gcgagaugau cgaggagcgc cugaagaccu acgcccaccu guucgacgac aaggugauga 2040

agcagcugaa gcgccgccgc uacaccggcu ggggccgccu gagccgcaag cugaucaacg 2100

gcauccgcga caagcagagc ggcaagacca uccuggacuu ccucaagagc gacggcuucg 2160

ccaaccgcaa cuucaugcag cugauccacg acgacagccu gaccuucaag gaggacaucc 2220

agaaggccca ggugagcggc cagggcgaca gccugcacga gcacaucgcc aaccuggccg 2280

gcagccccgc caucaagaag ggcauccugc agaccgugaa ggugguggac gagcuggуga 2340

aggugauggg ccgccacaag cccgagaaca ucgugaucga gauggcccgc gagaaccaga 2400

ccacccagaa gggccagaag aacagccgcg agcgcaugaa gcgcaucgag gagggcauca 2460

aggagcuggg cagccagauc cugaaggagc accccgugga gaacacccag cugcagaacg 2520

agaagcugua ccuguacuac cugcagaacg gccgcgacau guacguggac caggagcugg 2580

acaucaaccg ccugagcgac uacgacgugg accacaucgu gccccagagc uuccugaagg 2640

acgacagcau cgacaacaag gugcugaccc gcagcgacaa gaaccgcggc aagagcgaca 2700

acgugcccag cgaggaggug gugaagaaga ugaagaacua cuggcgccag cugcugaacg 2760

ccaagcugau cacccagcgc aaguucgaca accugaccaa ggccgagcgc ggcggccuga 2820

gcgagcugga caaggccggc uucaucaagc gccagcuggu ggagacacgc cagaucacca 2880

agcacguggc ccagauccug gacagccgca ugaacaccaa guacgacgag aacgacaagc 2940

ugauccgcga ggugaaggug aucacccuca agagcaagcu ggugagcgac uuccgcaagg 3000

acuuccaguu cuacaaggug cgcgagauca acaacuacca ccacgcccac gacgccuacc 3060

ugaacgccgu ggugggcacc gcccugauca agaaguaccc caagcuggag agcgaguucg 3120

uguacggcga cuacaaggug uacgacgugc gcaagaugau cgccaagagc gagcaggaga 3180

ucggcaaggc caccgccaag uacuucuucu acagcaacau caugaacuuc uucaagaccg 3240

agaucacccu ggccaacggc gagauccgca agcgcccccu gaucgagaca aacggcgaga 3300

caggcgagau cgugugggac aagggccgcg acuucgccac cgugcgcaag gugcugagca 3360

ugccccaggu gaacaucgug aagaagaccg aggugcagac cggcggcuuc agcaaggaga 3420

gcauccugcc caagcgcaac agcgacaagc ugaucgcccg caagaaggac ugggacccca 3480

agaaguacgg cggcuucgac agccccaccg uggccuacag cgugcuggug guggccaagg 3540

uggagaaggg caagagcaag aagcucaaga gcgugaagga gcugcugggc aucaccauca 3600

uggagcgcag cagcuucgag aagaacccca ucgacuuccu ggaggccaag ggcuacaagg 3660

aggugaagaa ggaccugauc aucaagcugc ccaaguacag ccuguucgag cuggagaacg 3720

gccgcaagcg caugcuggcc agcgccggcg agcugcagaa gggcaacgag cuggcccugc 3780

ccagcaagua cgugaacuuc cuguaccugg ccagccacua cgagaagcug aagggcagcc 3840

ccgaggacaa cgagcagaag cagcuguucg uggagcagca caagcacuac cuggacgaga 3900

ucaucgagca gaucagcgag uucagcaagc gcgugauccu ggccgacgcc aaccuggaca 3960

aggugcugag cgccuacaac aagcaccgcg acaagcccau ccgcgagcag gccgagaaca 4020

ucauccaccu guucacccug accaaccugg gcgcccccgc cgccuucaag uacuucgaca 4080

ccaccaucga ccgcaagcgc uacaccagca ccaaggaggu gcuggacgcc acccugaucc 4140

accagagcau caccggccug uacgagacac gcaucgaccu gagccagcug ggcggcgaca 4200

gcggcggcaa gcgccccgcc gccaccaaga aggccggcca ggccaagaag aagaaguaau 4260

aauaagcggc cgcuuaauua agcugccuuc ugcggggcuu gccuucuggc caugcccuuc 4320

uucucucccu ugcaccugua ccucuugguc uuugaauaaa gccugaguag gaagucuaga 4380

<210> 2190

<211> 4218

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2190

auggccccca agaagaagcg caaggugggc auccacggcg ugcccgccgc cgacaagaag 60

uacagcaucg gccuggacau cggcaccaac agcgugggcu gggccgugau caccgacgag 120

uacaaggugc ccagcaagaa guucaaggug cugggcaaca ccgaccgcca cagcaucaag 180

aagaaccuga ucggcgcccu gcuguucgac agcggcgaga cagccgaggc cacccgccug 240

aagcgcaccg cccgccgccg cuacacccgc cgcaagaacc gcaucugcua ccugcaggag 300

aucuucagca acgagauggc caagguggac gacagcuucu uccaccgccu ggaggagagc 360

uuccuggugg aggaggacaa gaagcacgag cgccacccca ucuucggcaa caucguggac 420

gagguggccu accacgagaa guaccccacc aucuaccacc ugcgcaagaa gcugguggac 480

agcaccgaca aggccgaccu gcgccugauc uaccuggccc uggcccacau gaucaaguuc 540

cgcggccacu uccugaucga gggcgaccug aaccccgaca acagcgacgu ggacaagcug 600

uucauccagc uggugcagac cuacaaccag cuguucgagg agaaccccau caacgccagc 660

ggcguggacg ccaaggccau ccugagcgcc cgccugagca agagccgccg ccuggagaac 720

cugaucgccc agcugccccgg cgagaagaag aacggccugu ucggcaaccu gaucgcccug 780

agccugggcc ugacccccaa cuucaagagc aacuucgacc uggccgagga cgccaagcug 840

cagcugagca aggacaccua cgacgacgac cuggacaacc ugcuggccca gaucggcgac 900

caguacgccg accuguuccu ggccgccaag aaccugagcg acgccauccu gcugagcgac 960

auccugcgcg ugaacaccga gaucaccaag gccccccuga gcgccagcau gaucaagcgc 1020

uacgacgagc accaccagga ccugacccug cugaaggccc uggugcgcca gcagcugccc 1080

gagaaguaca aggagaucuu cuucgaccag agcaagaacg gcuacgccgg cuacaucgac 1140

ggcggcgcca gccaggagga guucuacaag uucaucaagc ccauccugga gaagauggac 1200

ggcaccgagg agcugcuggu gaagcugaac cgcgaggacc ugcugcgcaa gcagcgcacc 1260

uucgacaacg gcagcauccc ccaccagauc caccuggggcg agcugcacgc cauccugcgc 1320

cgccaggagg acuucuaccc cuuccugaag gacaaccgcg agaagaucga gaagauccug 1380

accuuccgca uccccuacua cgugggcccc cuggcccgcg gcaacagccg cuucgccugg 1440

augacccgca agagcgagga gacaaucacc cccuggaacu ucgaggaggu gguggacaag 1500

ggcgccagcg cccagagcuu caucgagcgc augaccaacu ucgacaagaa ccugcccaac 1560

gagaaggugc ugcccaagca cagccugcug uacgaguacu ucaccgugua caacgagcug 1620

accaagguga aguacgugac cgagggcaug cgcaagcccg ccuuccugag cggcgagcag 1680

aagaaggcca ucguggaccu gcuguucaag accaaccgca aggugaccgu gaagcagcug 1740

aaggaggacu acuucaagaa gaucgagugc uucgacagcg uggagaucag cggcguggag 1800

gaccgcuuca acgccagccu gggcaccuac cacgaccugc ugaagaucau caaggacaag 1860

gacuuccugg acaacgagga gaacgaggac auccuggagg acaucgugcu gacccugacc 1920

cuguucgagg accgcgagau gaucgaggag cgccugaaga ccuacgccca ccuguucgac 1980

gacaagguga ugaagcagcu gaagcgccgc cgcuacaccg gcuggggccg ccugagccgc 2040

aagcugauca acggcauccg cgacaagcag agcggcaaga ccauccugga cuuccucaag 2100

agcgacggcu ucgccaaccg caacuucaug cagcugaucc acgacgacag ccugaccuuc 2160

aaggaggaca uccagaaggc ccaggugagc ggccagggcg acagccugca cgagcacauc 2220

gccaaccugg ccggcagccc cgccaucaag aagggcaucc ugcagaccgu gaagguggug 2280

gacgagcugg ugaaggugau gggccgccac aagcccgaga acaucgugau cgagauggcc 2340

cgcgagaacc agaccaccca gaagggccag aagaacagcc gcgagcgcau gaagcgcauc 2400

gaggagggca ucaaggagcu gggcagccag auccugaagg agcaccccgu ggagaacacc 2460

cagcugcaga acgagaagcu guaccuguac uaccugcaga acggccgcga cauguacgug 2520

gaccaggagc uggacaucaa ccgccugagc gacuacgacg uggaccacau cgugccccag 2580

agcuuccuga aggacgacag caucgacaac aaggugcuga cccgcagcga caagaaccgc 2640

ggcaagagcg acaacgugcc cagcgaggag guggugaaga agaugaagaa cuacuggcgc 2700

cagcugcuga acgccaagcu gaucacccag cgcaaguucg acaaccugac caaggccgag 2760

cgcggcggcc ugagcgagcu ggacaaggcc ggcuucauca agcgccagcu gguggagaca 2820

cgccagauca ccaagcacgu ggcccagauc cuggacagcc gcaugaacac caaguacgac 2880

gagaacgaca agcugauccg cgaggugaag gugaucaccc ucaagagcaa gcuggugagc 2940

gacuuccgca aggacuucca guucuacaag gugcgcgaga ucaacaacua ccaccacgcc 3000

cacgacgccu accugaacgc cguggugggc accgcccuga ucaagaagua ccccaagcug 3060

gagagcgagu ucguguacgg cgacuacaag guguacgacg ugcgcaagau gaucgccaag 3120

agcgagcagg agaucggcaa ggccaccgcc aaguacuucu ucuacagcaa caucaugaac 3180

uucuucaaga ccgagaucac ccuggccaac ggcgagaucc gcaagcgccc ccugaucgag 3240

acaaacggcg agacaggcga gaucgugugg gacaagggcc gcgacuucgc caccgugcgc 3300

aaggugcuga gcaugcccca ggugaacauc gugaagaaga ccgaggugca gaccggcggc 3360

uucagcaagg agagcauccu gcccaagcgc aacagcgaca agcugaucgc ccgcaagaag 3420

gacugggacc ccaagaagua cggcggcuuc gacagcccca ccguggccua cagcgugcug 3480

gugguggcca agguggagaa gggcaagagc aagaagcuca agagcgugaa ggagcugcug 3540

ggcaucacca ucauggagcg cagcagcuuc gagaagaacc ccaucgacuu ccuggaggcc 3600

aagggcuaca aggaggugaa gaaggaccug aucaucaagc ugcccaagua cagccuguuc 3660

gagcuggaga acggccgcaa gcgcaugcug gccagcgccg gcgagcugca gaagggcaac 3720

gagcuggccc ugcccagcaa guacgugaac uuccuguacc uggccagcca cuacgagaag 3780

cugaagggca gccccgagga caacgagcag aagcagcugu ucguggagca gcacaagcac 3840

uaccuggacg agaucaucga gcagaucagc gaguucagca agcgcgugau ccuggccgac 3900

gccaaccugg acaaggugcu gagcgccuac aacaagcacc gcgacaagcc cauccgcgag 3960

caggccgaga acaucaucca ccuguucacc cugaccaacc ugggcgcccc cgccgccuuc 4020

aaguacuucg acaccaccau cgaccgcaag cgcuacacca gcaccaagga ggugcuggac 4080

gccacccuga uccaccagag caucaccggc cuguacgaga cacgcaucga ccugagccag 4140

cugggcggcg acagcggcgg caagcgcccc gccgccacca agaaggccgg ccaggccaag 4200

aagaagaagu aauaauaa 4218

<210> 2191

<211> 100

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2191

uaagaccaug ucccaacuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 2192

<211> 4929

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 2192

aggaaauaag agagaaaaga agaguaagaa gaaauauaag agccaccaug agcgaggugg 60

aguucagcca cgaguacugg augcggcacg cccugacccu ggccaagcgg gcccgggacg 120

agcgggaggu gcccgugggc gccgugcugg ugcugaacaa ccgggugauc ggcgagggcu 180

ggaaccgggc caucggccug cacgacccca ccgcccacgc cgagaucaug gcccugcggc 240

agggcggccu ggugaugcag aacuaccggc ugaucgacgc cacccuguac gugaccuucg 300

agcccugcgu gaugugcgcc ggcgccauga uccacagccg gaucggccgg gugguguucg 360

gcgugcggaa cgccaagacc ggcgccgccg gcagccugau ggacgugcug caccaccccg 420

gcaugaacca ccggguggag aucaccgagg gcauccuggc cgacgagugc gccgcccugc 480

ugugccgguu cuuccggaug ccccggcggg uguucaacgc ccagaagaag gcccagagca 540

gcaccgacag cggcggcagc agcggcggca gcagcggcag cgagacaccc ggcaccagcg 600

agagcgccac ccccgagagc agcggcggca gcagcggcgg cagcgacaag aaguacagca 660

ucggccuggc caucggcacc aacagcgugg gcugggccgu gaucaccgac gaguacaagg 720

ugcccagcaa gaaguucaag gugcugggca acaccgaccg gcacagcauc aagaagaacc 780

ugaucggcgc ccugcuguuc gacagcggcg agacagccga ggccacccgg cugaagcgga 840

ccgcccggcg gcgguacacc cggcggaaga accggaucug cuaccugcag gagaucuuca 900

gcaacgagau ggccaaggug gacgacagcu ucuuccaccg gcuggaggag agcuuccugg 960

uggaggagga caagaagcac gagcggcacc ccaucuucgg caacaucgug gacgaggugg 1020

ccuaccacga gaaguacccc accaucuacc accugcggaa gaagcuggug gacagcaccg 1080

acaaggccga ccugcggcug aucuaccugg cccuggccca caugaucaag uuccggggcc 1140

acuuccugau cgagggcgac cugaaccccg acaacagcga cguggacaag cuguucaucc 1200

agcuggugca gaccuacaac cagcuguucg aggagaaccc caucaacgcc agcggcgugg 1260

acgccaaggc cauccugagc gcccggcuga gcaagagccg gcggcuggag aaccugaucg 1320

cccagcugcc cggcgagaag aagaacggcc uguucggcaa ccugaucgcc cugagccugg 1380

gccugacccc caacuucaag agcaacuucg accuggccga ggacgccaag cugcagcuga 1440

gcaaggacac cuacgacgac gaccuggaca accugcuggc ccagaucggc gaccaguacg 1500

ccgaccuguu ccuggccgcc aagaaccuga gcgacgccau ccugcugagc gacauccugc 1560

gggugaacac cgagaucacc aaggcccccc ugagcgccag caugaucaag cgguacgacg 1620

agcaccacca ggaccugacc cugcugaagg cccuggugcg gcagcagcug cccgagaagu 1680

acaaggagau cuucuucgac cagagcaaga acggcuacgc cggcuacauc gacggcggcg 1740

ccagccagga ggaguucuac aaguucauca agcccauccu ggagaagaug gacggcaccg 1800

aggagcugcu ggugaagcug aaccgggagg accugcugcg gaagcagcgg accuucgaca 1860

acggcagcau cccccaccag auccaccugg gcgagcugca cgccauccug cggcggcagg 1920

aggacuucua ccccuuccug aaggacaacc gggagaagau cgagaagauc cugaccuucc 1980

ggauccccua cuacgugggc ccccuggccc ggggcaacag ccgguucgcc uggaugaccc 2040

gcaagagcga ggagacaauc acccccugga acuucgagga ggugguggac aagggcgcca 2100

gcgcccagag cuucaucgag cggaugacca acuucgacaa gaaccugccc aacgagaagg 2160

ugcugcccaa gcacagccug cuguacgagu acuucaccgu guacaacgag cugaccaagg 2220

ugaaguacgu gaccgagggc augcggaagc ccgccuuccu gagcggcgag cagaagaagg 2280

ccaucgugga ccugcuguuc aagaccaacc ggaaggugac cgugaagcag cugaaggagg 2340

acuacuucaa gaagaucgag ugcuucgaca gcguggagau cagcggcgug gaggaccggu 2400

ucaacgccag ccugggcacc uaccacgacc ugcugaagau caucaaggac aaggacuucc 2460

uggacaacga ggagaacgag gacauccugg aggacaucgu gcugacccug acccuguucg 2520

aggaccggga gaugaucgag gagcggcuga agaccuacgc ccaccuguuc gacgacaagg 2580

ugaugaagca gcugaagcgg cggcgguaca ccggcugggg ccggcugagc cggaagcuga 2640

ucaacggcau ccgggacaag cagagcggca agaccauccu ggacuuccuc aagagcgacg 2700

gcuucgccaa ccggaacuuc augcagcuga uccacgacga cagccugacc uucaaggagg 2760

acauccagaa ggcccaggug agcggccagg gcgacagccu gcacgagcac aucgccaacc 2820

uggccggcag ccccgccauc aagaagggca uccugcagac cgugaaggug guggacgagc 2880

uggugaaggu gaugggccgg cacaagcccg agaacaucgu gaucgagaug gcccgggaga 2940

accagaccac ccagaagggc cagaagaaca gccgggagcg gaugaagcgg aucgaggagg 3000

gcaucaagga gcugggcagc cagauccuga aggagcaccc cguggagaac acccagcugc 3060

agaacgagaa gcuguaccug uacuaccugc agaacggccg ggacauguac guggaccagg 3120

agcuggacau caaccggcug agcgacuacg acguggacca caucgugccc cagagcuucc 3180

ugaaggacga cagcaucgac aacaaggugc ugacccggag cgacaagaac cggggcaaga 3240

gcgacaacgu gcccagcgag gaggugguga agaagaugaa gaacuacugg cggcagcugc 3300

ugaacgccaa gcugaucacc cagcggaagu ucgacaaccu gaccaaggcc gagcggggcg 3360

gccugagcga gcuggacaag gccggcuuca ucaagcggca gcugguggag acacggcaga 3420

ucaccaagca cguggcccag auccuggaca gccggaugaa caccaaguac gacgagaacg 3480

acaagcugau ccgggaggug aaggugauca cccucaagag caagcuggug agcgacuucc 3540

ggaaggacuu ccaguucuac aaggugcggg agaucaacaa cuaccaccac gcccacgacg 3600

ccuaccugaa cgccguggug ggcaccgccc ugaucaagaa guaccccaag cuggagagcg 3660

aguucgugua cggcgacuac aagguguacg acgugcggaa gaugaucgcc aagagcgagc 3720

aggagaucgg caaggccacc gccaaguacu ucuucuacag caacaucaug aacuucuuca 3780

agaccgagau cacccuggcc aacggcgaga uccggaagcg gccccugauc gagacaaacg 3840

gcgagacagg cgagaucgug ugggacaagg gccgggacuu cgccaccgug cggaaggugc 3900

ugagcaugcc ccaggugaac aucgugaaga agaccgaggu gcagaccggc ggcuucagca 3960
aggagagcau ccugcccaag cggaacagcg acaagcugau cgcccggaag aaggacuggg 4020
accccaagaa guacggcggc uucgacagcc ccaccguggc cuacagcgug cugguggugg 4080
ccaaggugga gaagggcaag agcaagaagc ucaagagcgu gaaggagcug cugggcauca 4140
ccaucaugga gcggagcagc uucgagaaga accccaucga cuuccuggag gccaagggcu 4200
acaaggaggu gaagaaggac cugaucauca agcugcccaa guacagccug uucgagcugg 4260
agaacggccg gaagcggaug cuggccagcg ccggcgagcu gcagaagggc aacgagcugg 4320

cccugcccag caaguacgug aacuuccugu accuggccag ccacuacgag aagcugaagg 4380
gcagccccga ggacaacgag cagaagcagc uguucgugga gcagcacaag cacuaccugg 4440
acgagaucau cgagcagauc agcgaguuca gcaagcgggu gauccuggcc gacgccaacc 4500
uggacaaggu gcugagcgcc uacaacaagc accgggacaa gcccauccgg gagcaggccg 4560
agaacaucau ccaccuguuc acccugacca accugggcgc ccccgccgcc uucaaguacu 4620
ucgacaccac caucgaccgg aagcgguaca ccagcaccaa ggaggugcug gacgccaccc 4680
ugauccacca gagcaucacc ggccuguacg agacacggau cgaccugagc cagcugggcg 4740

gcgacgaggg cgccgacaag cggaccgccg acggcagcga guucgagagc cccaagaaga 4800
agcggaaggu gugagcggcc gcuuaauuaa gcugccuucu gcggggcuug ccuucuggcc 4860
augcccuucu ucucucccuu gcaccuguac cucuuggucu uugaauaaag ccugaguagg 4920
aagucuaga 4929

<210> 2193
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2193
cccgcacctg gcacagagag gg 22

<210> 2194
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2194

cagcaccttg gcagcagagg tgg 23

<210> 2195

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2195

cccgcacctg gtgcagcaag tg 22

<210> 2196

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2196

accgcaccag gcccagcggc gg 22

<210> 2197

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2197

accacacctg gcccagcaga gg 22

<210> 2198

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2198

cctgcacctt ggagcagcag ggg 23

<210> 2199

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2199

ccagcacctt agtgcagcag aag 23

<210> 2200

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2200

cccgcaccca gacacagcgg cgg 23

<210> 2201

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2201

cccacacctg gcacagcgcc gg 22

<210> 2202

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2202

ccgcactcat ggagcagctg tgg 23

<210> 2203

<211> 22

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2203

gccgcacctg gcgcagggga gg 22

<210> 2204

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2204

cccacaccta ggcacagcta ggg 23

<210> 2205

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2205

accacacctt ggtgcaaagg agg 23

<210> 2206

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2206

aatgcacctt ggcatagtgg ggg 23

<210> 2207

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2207

gccgcacctt ggcacaccag tgg 23

<210> 2208

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2208

cccacacctg gcccagcggg gc 22

<210> 2209

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2209

gtggcacctt ggtgcagcca agg 23

<210> 2210

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2210

ccagcaccct agtgcagcgt ggg 23

<210> 2211

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2211

cccacacatg gagcagcagg gg 22

<210> 2212

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2212

aagcaccttg gcagcagctg agg 23

<210> 2213

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2213

tctgcacctt ggcccagcgt aag 23

<210> 2214

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2214

cccgcacctg gctcagcagt ga 22

<210> 2215

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2215

cccgcactgg gtgcagaggt gg 22

<210> 2216

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2216

cccgcactcg gcgcagccat gg 22

<210> 2217

<211> 22

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2217

cccgcacccg gcgtagcgac gg 22

<210> 2218

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2218

gctgcaccct gccgcagagg agg 23

<210> 2219

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2219

gagcaccttg gcagcagctg agg 23

<210> 2220

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2220

cccgcacctg gcgcagcgcc cg 22

<210> 2221

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2221

atggcacctt ggcacagcag agg 23

<210> 2222

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2222

gaggcaccat gacgcagcag tgg 23

<210> 2223

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2223

cccacaacct ggcacagagg cgg 23

<210> 2224

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2224

tctgcaccat ggtgcagctg agg 23

<210> 2225

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2225

accgcacctg gcccagccag gg 22

<210> 2226

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2226

ccagcacctt ggcacagagt agg 23

<210> 2227

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2227

cccgcagttg gcccagctga gg 22

<210> 2228

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2228

ccagcacctt tgtgcagtgg agg 23

<210> 2229

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2229

ccagcaccaa gacacagcag tgg 23

<210> 2230

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2230

ttagcatctt ggtgcagagg tgg 23