



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152394
(43) 공개일자 2024년10월21일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 9/22 (2006.01) C12N 15/10 (2017.01)
C12N 15/113 (2010.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C12N 9/22 (2013.01)
C12N 15/102 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7032210</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월01일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년09월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2023/063446</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/168242
국제공개일자 2023년09월07일</p> <p>(30) 우선권주장
63/315,159 2022년03월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
에피크리스피알 바이오테크놀로지스, 인크.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼어라인 코트 7000 스위트 100</p> <p>(72) 발명자
양, 샤오
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼어라인 코트 7000 스위트 100
치, 레이 에스.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼어라인 코트 7000 스위트 100
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|--|---|

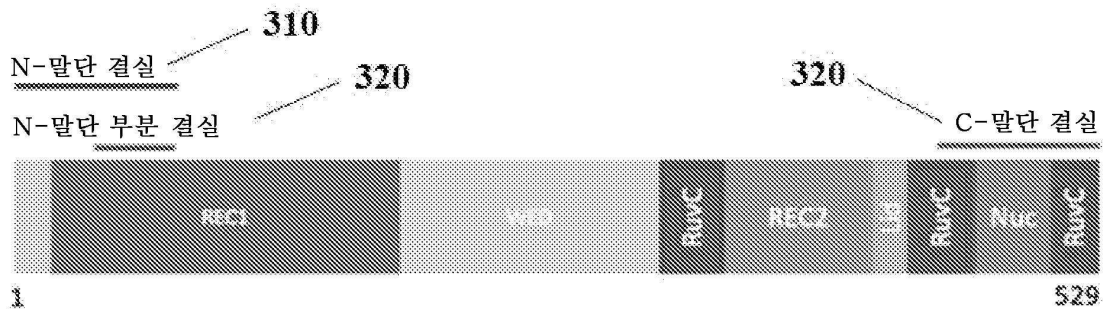
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 조작된 뉴클레아제, 그의 조성물 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 1개 이상의 조작된 뉴클레아제 및 그의 시스템, 조성물 및 방법을 제공하며, 여기서 1개 이상의 조작된 뉴클레아제는 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 결합, 절단 및/또는 편집을 발생시키는 데 사용될 수 있다. 1개 이상의 조작된 뉴클레아제는 소형 CRISPR/Cas 단백질의 조작된 변이체일 수 있다.

대표도 - 도3a



(52) CPC특허분류

C12N 15/113 (2013.01)

C12N 2310/20 (2017.05)

(72) 발명자

커틸라스, 빈센트

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼어
라인 코트 7000 스위트 100

알바레즈, 가브리엘라

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼어
라인 코트 7000 스위트 100

초우, 타비사

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼어
라인 코트 7000 스위트 100

하트, 다니엘

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼어
라인 코트 7000 스위트 100

(30) 우선권주장

63/380,178 2022년10월19일 미국(US)

63/385,171 2022년11월28일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

조작된 뉴클레아제를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-100으로부터 적어도 1개의 결실을 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 잔기 31-40으로부터의 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 잔기 41-60으로부터의 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 잔기 61-80으로부터의 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 적어도 10개의 아미노산 잔기를 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 적어도 30개의 아미노산 잔기를 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제의 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 최대 약 528개의 아미노산 길이를 갖는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 상기 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 활성이 감소된 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 11의 아미노산 서열에 대해 적어도 60% 서열 동일성

을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 11의 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 13

세포에서 표적 유전자의 발현 및/또는 활성을 조정하는 방법으로서,

상기 세포를 상기 표적 유전자에 대해 특이적 결합을 나타내는 가이드 핵산 분자와 복합체를 형성할 수 있는 조작된 폴리펩티드와 접촉시키는 것을 포함하며,

여기서 상기 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 조작된 뉴클레아제를 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-100으로부터 적어도 1개의 결실을 포함하고,

여기서, 상기 접촉 시, 상기 복합체의 상기 표적 유전자에 대한 결합은 상기 표적 유전자의 상기 발현 및/또는 활성의 조정을 발생시키는 것인

방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 복합체의 상기 표적 유전자에 대한 상기 결합이, (i) 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드 및 (ii) 상기 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체와 접촉된 대조군 세포에서의 것과 비교하여, 상기 세포에서 상기 표적 유전자의 상기 발현 및/또는 활성의 증진된 조정을 발생시키는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 잔기 31-40으로부터의 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 잔기 41-60으로부터의 것인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 아미노산 잔기 61-80으로부터의 것인 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 적어도 10개의 아미노산 잔기를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 적어도 1개의 결실이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 적어도 30개의 아미노산 잔기를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제의 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 것인 방법.

청구항 21

제13항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 최대 약 528개의 아미노산 길이를 갖는 것인 방법.

청구항 22

제13항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 상기 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 활성이 감소된 것인 방법.

청구항 23

제13항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제13항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 11의 아미노산 서열과 적어도 60% 동일한 것인 방법.

청구항 25

제13항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 11의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 것인 방법.

청구항 26

조작된 뉴클레아제를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 92% 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제의 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 적어도 약 93% 동일한 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제의 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 적어도 약 95% 동일한 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 최대 약 528개의 아미노산 길이를 갖는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 활성이 감소된 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 32

제26항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 11의 아미노산 서열과 적어도 60% 동일한 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 33

제26항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 11의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 것인 조작된 폴리펩티드.

청구항 34

세포에서 표적 유전자의 발현 및/또는 활성을 조정하는 방법으로서,

상기 세포를 상기 표적 유전자에 대해 특이적 결합을 나타내는 가이드 핵산 분자와 복합체를 형성할 수 있는 조작된 폴리펩티드와 접촉시키는 것을 포함하며,

여기서 상기 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 92% 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하는 조작된 뉴클레아제를 포함하고,

여기서, 상기 접촉 시, 상기 복합체의 상기 표적 유전자에 대한 결합은 상기 표적 유전자의 상기 발현 및/또는 활성의 조절을 발생시키는 것인

방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 복합체의 상기 표적 유전자에 대한 상기 결합이, (i) 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드 및 (ii) 상기 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체와 접촉된 대조군 세포에서의 것과 비교하여, 상기 세포에서 상기 표적 유전자의 상기 발현 및/또는 활성의 증진된 조절을 발생시키는 것인 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제의 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 적어도 약 93% 동일한 것인 방법.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제의 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 12의 아미노산 서열과 적어도 약 95% 동일한 것인 방법.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 최대 약 528개의 아미노산 길이를 갖는 것인 방법.

청구항 39

제34항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 상기 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 활성이 감소된 것인 방법.

청구항 40

제34항에 있어서, 상기 조작된 뉴클레아제가 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제34항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 11의 아미노산 서열과 적어도 60% 동일한 것인 방법.

청구항 42

제34항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 서열식별번호: 11의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한 것인 방법.

청구항 43

Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물로서, 여기서 상기 가이드 핵산 분자는:

표적 유전자에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및

상기 Cas 단백질과 상기 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 상기 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 74% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 연속 폴리뉴클레오티드 서열이 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 것인 조성물.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 연속 폴리뉴클레오티드 서열이 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 것인 조성물.

청구항 46

제43항에 있어서, 상기 연속 폴리뉴클레오티드 서열이 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 것인 조성물.

청구항 47

제43항에 있어서, 상기 스캐폴드 서열이 최대 약 110개의 뉴클레오티드 길이를 갖는 것인 조성물.

청구항 48

제43항에 있어서, 상기 스캐폴드 서열이 최대 약 105개의 뉴클레오티드 길이를 갖는 것인 조성물.

청구항 49

제43항에 있어서, 상기 Cas 단백질을 포함하는 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 Cas 단백질이 최대 약 528개의 아미노산 길이를 갖는 것인 조성물.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 Cas 단백질이 최대 약 520개의 아미노산 길이를 갖는 것인 조성물.

청구항 52

세포에서 표적 유전자의 발현 및/또는 활성을 조정하는 방법으로서,

상기 세포를 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 상기 가이드 핵산 분자는:

상기 표적 유전자에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및

상기 Cas 단백질과 상기 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 상기 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 74% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인

방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 복합체의 상기 표적 유전자에 대한 상기 결합이, (i) 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자 및 (ii) 상기 Cas 단백질을 포함하는 대조군과 접촉된 대조군 세포에서의 것과 대등한, 상기 세포에서의 상기 표적 유전자의 조정을 발생시키는 것인 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, 상기 연속 폴리뉴클레오티드 서열이 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 것인 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 상기 연속 폴리뉴클레오티드 서열이 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 것인 방법.

청구항 56

제52항에 있어서, 상기 연속 폴리뉴클레오티드 서열이 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 것인 방법.

청구항 57

제52항에 있어서, 상기 스캐폴드 서열이 최대 약 110개의 뉴클레오티드 길이를 갖는 것인 방법.

청구항 58

제52항에 있어서, 상기 스캐폴드 서열이 최대 약 105개의 뉴클레오티드 길이를 갖는 것인 방법.

청구항 59

제52항에 있어서, 상기 조성물이 상기 Cas 단백질을 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 Cas 단백질이 최대 약 528개의 아미노산 길이를 갖는 것인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 Cas 단백질이 최대 약 520개의 아미노산 길이를 갖는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2022년 3월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 63/315,159, 2022년 10월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 63/380,178 및 2022년 11월 28일에 출원된 미국 가출원 번호 63/385,171의 이익을 주장하며, 이들 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록의 참조에 의한 포함
- [0004] 본 출원은 전자 포맷의 서열 목록과 함께 출원된다. 서열 목록은 2023년 2월 15일에 생성된 표제 55176-726_601_SL.XML의 파일로서 제공되며, 크기는 426 킬로바이트이다. 서열 목록의 전자 포맷의 정보는 그 전문이 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0005] 다양한 뉴클레아제 (예를 들어, 엔도뉴클레아제)를 이용하여 세포에서 표적 서열을 편집하거나, 또는 세포에서 표적 유전자의 발현 또는 활성을 조절할 수 있다. 예를 들어, 이중 뉴클레아제가 세포에 도입 (예를 들어, 전달, 발현 등)될 수 있고, 이중 뉴클레아제는 단독으로 또는 추가의 작용제와 함께 표적 유전자의 이러한 편집 또는 조절을 수행할 수 있다. 예를 들어, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부 (CRISPR)/CRISPR-연관 단백질 (Cas)은 표적 데옥시리보핵산 (DNA) 서열 또는 리보핵산 (RNA) 서열 (예를 들어, 외래 DNA 서열 또는 RNA 서열)에 대한 특이적 결합, 절단 및/또는 편집에 수반되는 뉴클레아제 패밀리아이다. 이들 뉴클레아제의 프로그래밍 가능한 성질은 표적 유전자 조작 분야를 혁신시키는 다목적 기술로서, 예를 들어 대상체의 상태 (예를 들어, 질환)를 치료 또는 호전시키기 위한 유전자 요법으로서의 그의 사용을 용이하게 하였다.

발명의 내용

- [0006] 다양한 엔도뉴클레아제, 예컨대 CRISPR/Cas 단백질 (예를 들어, 지금까지 이용된 Cas12f 단백질)은 Cas9 또는 Cas12a와 비교하여 더 작은 크기를 가질 수 있다. 그러나, 엔도뉴클레아제의 크기는 전달 모드 (예를 들어, 바이러스 벡터, 예컨대 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터)에서 적어도 1개의 추가의 작용제 (예를 들어, 가이드

RNA, 치료 폴리뉴클레오티드 또는 단백질을 코딩하는 트랜스진 등)와 함께 이를 패키징하기에 충분히 작지 않을 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 다양한 측면은, 예를 들어, 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 결합, 절단 및/또는 편집에 있어서 보다 작지만 효과적인 조작된 뉴클레아제, 그의 조성물 및 그의 사용 방법을 제공한다.

- [0007] 본 개시내용의 한 측면은 조작된 뉴클레아제를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-100으로부터 적어도 1개의 결실을 포함한다.
- [0008] 본 개시내용의 또 다른 측면은 조작된 뉴클레아제를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 92% 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0009] 본 개시내용의 또 다른 측면은 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 변형을 포함하고, 여기서 변형은 A21Q, V23I, N32E, D29E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, E40D, K73G, A74T, R75G, K76E, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N, L522I로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 및 서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 400-529로부터 적어도 1개의 결실을 포함한다.
- [0010] 본 개시내용의 또 다른 측면은 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드 서열; 및 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함하는 키메라 폴리펩티드이고, 여기서 제1 Cas 단백질은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0011] 본 개시내용의 또 다른 측면은 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제는 제1 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드 서열 (CP1); 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드 서열 (CP2); 및 (i) 제1 Cas 단백질의 추가의 부분 (여기서 제1 Cas 단백질의 부분 및 추가의 부분은 제1 Cas 단백질에서 서로 직접 인접하지 않음); (ii) 제2 Cas 단백질의 추가의 부분 (여기서 제2 Cas 단백질의 부분 및 추가의 부분은 제2 Cas 단백질에서 서로 직접 인접하지 않음); 또는 (iii) 제1 Cas 단백질 및 제2 Cas 단백질과 상이한 제3 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제3 폴리펩티드 서열 (CPx)을 포함하는 키메라 폴리펩티드이고, 여기서 키메라 폴리펩티드는 약 1,000개 이하의 아미노산 길이를 갖는다.
- [0012] 본 개시내용의 또 다른 측면은 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 키메라 폴리펩티드이고, 여기서 제2 폴리펩티드 서열의 길이는 제1 폴리펩티드 서열의 길이보다 약 20% 미만이다.
- [0013] 본 개시내용의 또 다른 측면은 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 (i) 표 3B, 표 4B, 또는 표 5C로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; (ii) 서열식별번호: 1-3, 10, 및 13-19 중 어느 하나가 아니고; (iii) 약 800개 이하의 아미노산의 길이를 갖는다.
- [0014] 본 개시내용의 또 다른 측면은 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; (ii) 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 경우에, 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 서열식별번호: 10을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 세포에서 표적 유전자의 증진된 조정을 유도한다.
- [0015] 본 개시내용의 또 다른 측면은 세포에서 표적 유전자를 제어하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드 중 어느 하나와 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0016] 본 개시내용의 또 다른 측면은 세포에서 표적 유전자를 조정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 유전자

조정인자에 작동가능하게 커플링된 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드와 접촉시키는 것을 포함하고, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 접촉은 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 서열식별번호: 10을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 세포에서 표적 유전자의 증진된 조절을 발생시킨다.

- [0017] 본 개시내용의 또 다른 측면은 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 가이드 핵산 분자는 하기를 포함한다:
- [0018] 본 개시내용의 또 다른 측면은 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 가이드 핵산 분자는 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및 Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은:
 - [0019] (i) 서열식별번호: 555의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나;
 - [0020] (ii) 서열식별번호: 557의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 598의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 88% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나;
 - [0021] (iii) 서열식별번호: 578의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 599의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 81% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나;
 - [0022] (iv) 서열식별번호: 568의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 93% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 600의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 67% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 또는
 - [0023] (v) 서열식별번호: 569의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; 서열식별번호: 601의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 71% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0024] 본 개시내용의 또 다른 측면은 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 가이드 핵산 분자는 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및 Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은 표 6B, 표 7B 및 표 8B로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 나타내고, 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500과 동일하지 않고, 여기서 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 복합체의 결합은 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키고, 여기서 (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2) Cas 단백질 및 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어나다.
- [0025] 본 개시내용의 또 다른 측면은 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 가이드 핵산 분자는 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및 Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은 최대 약 158개의 뉴클레오티드 길이를 갖고, 여기서 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 복합체의 결합은 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키고, 여기서 (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2) Cas 단백질 및 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어나다.
- [0026] 본 개시내용의 또 다른 측면은 Cas 단백질 및 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 코딩하는 벡터를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 벡터는 Cas 단백질을 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열; 및 Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한, 가이드 핵산 분자의 스캐폴드 서열을 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이 및 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이를 합한 합계

는 최대 약 1700개 뉴클레오티드이다.

[0027] 본 개시내용의 또 다른 측면은 세포에서 표적 유전자를 제어하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 본원에 개시된 조성물 중 어느 하나와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0028] 본 개시내용의 또 다른 측면은 세포에서 표적 유전자를 조정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 가이드 핵산 분자 및 Cas 단백질을 포함하는 복합체와 접촉시키는 것을 포함하고, 여기서 복합체는 표적 유전자에 작동 가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내고, 여기서 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 복합체의 결합은 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키고, 여기서 (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2) Cas 단백질 및 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어나다.

[0029] 본 개시내용의 추가의 측면 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백해질 것이며, 여기서 본 개시내용의 단지 예시적인 실시양태가 제시되고 기재된다. 실현될 바와 같이, 본 개시내용은 다른 상이한 실시양태가 가능하며, 그의 여러 세부사항은 모두 개시내용으로부터 벗어나지 않으면서 다양한 명백한 측면에서 변형이 가능하다. 따라서, 도면 및 설명은 제한적인 것이 아니라, 사실상 예시적인 것으로 간주되어야 한다.

[0030] 참조로 포함됨

[0031] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 참조로 포함된 간행물 및 특허 또는 특허 출원이 명세서에 담긴 개시내용과 상충되는 경우, 본 명세서는 임의의 이러한 상충되는 자료를 대체하고/거나 우선하는 것으로 의도된다.

도면의 간단한 설명

[0032] 본 발명의 신규 특색은 특히 첨부된 청구범위에 제시된다. 본 발명의 특색 및 이점의 보다 나은 이해는 본 발명의 원리가 이용된 예시적인 실시양태를 제시하는 하기 상세한 설명 및 첨부 도면 (또한 본원에서 "도" 및 "FIG.")을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1은 1개 이상의 추가의 Cas12f 상동 구조에서 보존되지 않을 수 있는 Un1Cas12f1에서의 1개 이상의 도메인을 확인하기 위해, Un1Cas12f1과 AsCas12f 사이의 구조적 정렬을 개략적으로 예시한다.

도 2는 1개 이상의 추가의 Cas12f 상동 구조에서 보존되지 않을 수 있는 Un1Cas12f1에서의 1개 이상의 도메인을 확인하기 위해, Un1Cas12f1과 Un2Cas12f1 사이의 구조적 정렬을 개략적으로 예시한다.

도 3a는 1개 이상의 조작된 뉴클레아제를 생성하기 위해 적어도 부분적으로 결실시킬 Un1Cas12f1의 다양한 도메인의 선택을 개략적으로 예시한다. 도 3b는 Un1Cas12f1의 조작된 뉴클레아제 변이체를 생성하기 위한 결실 랜드스케이프 접근법을 개략적으로 예시한다.

도 4는 Cas 단백질의 활성 (예를 들어, dCas9의 변형된 변이체가 유전자 리프레서에 작동가능하게 커플링된 경우에 전사 발현을 유도하는 능력)에 대해 최소의 영향을 미치거나 또는 실질적으로 어떠한 영향도 미치지 않으면서 결실될 수 있는 Cas 단백질 내의 1개 이상의 도메인을 확인하기 위한, Cas 단백질 (예를 들어, dCas9)의 예시적인 결실 랜드스케이프를 개략적으로 예시한다.

도 5는 본원에 개시된 다양한 조작된 뉴클레아제 변이체에 의한 세포에서의 내인성 IFN 감마 (상부 플롯) 및 내인성 CD2 (하부 플롯)의 증진된 발현을 보여준다. 조작된 뉴클레아제 변이체는 감소된 뉴클레아제 활성을 나타내도록 조작되었고 (예를 들어, dCas 변이체), 유전자 활성화 조정인자와 융합되었다.

도 6은 본원에 개시된 다양한 조작된 뉴클레아제 변이체에 의한 세포에서의 표적 유전자 (예를 들어, GFP)의 감소된 발현을 보여준다. 조작된 뉴클레아제 변이체는 감소된 뉴클레아제 활성을 나타내도록 조작되었고 (예를 들어, dCas 변이체), 유전자 억제 조정인자와 융합되었다. 2종의 상이한 유전자 억제 조정인자를 사용하였다: 유전자 리프레서 A (상부 플롯) 및 유전자 리프레서 B (하부 플롯).

도 7은 본원에 개시된 다양한 조작된 뉴클레아제 변이체에 의한 세포에서의 내인성 CD2 (상부 플롯), 내인성 IFN 감마 (중간 플롯), 및 내인성 CXCR4 (하부 플롯)의 증진된 발현을 보여준다. 조작된 뉴클레아제 변이체는 감소된 뉴클레아제 활성을 나타내도록 조작되었고 (예를 들어, dCas 변이체), 유전자 활성화 조정인자와 융합되

었다.

도 8은 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 개략적으로 예시한다.

도 9는 가이드 핵산 분자를 조작하기 위해 변형 (예를 들어, 돌연변이 또는 결실)될 수 있는 가이드 핵산 분자의 스캐폴드 영역의 영역을 개략적으로 예시한다.

도 10은 본원에 개시된 복수의 조작된 가이드 RNA 변이체에 의한 세포에서의 표적 유전자 (예를 들어, GFP)의 감소된 발현을 보여준다. 복수의 조작된 가이드 RNA 변이체는 대조군 가이드 RNA 서열 ("SQ")과 비교하여 적어도 스캐폴드 영역에서 변형되었다. 유전자 억제 조정인자에 커플링된 동일한 dCas 단백질에 의해 감소된 유전자 발현이 수행되었다.

도 11은 본원에 개시된 추가의 복수의 조작된 가이드 RNA 변이체에 의한 세포에서의 표적 유전자 (예를 들어, GFP)의 감소된 발현을 보여준다. 추가의 복수의 조작된 가이드 RNA 변이체는 대조군 가이드 RNA 서열 ("SQ")과 비교하여 적어도 스캐폴드 영역에서 변형되었다. 유전자 억제 조정인자에 커플링된 동일한 dCas 단백질에 의해 감소된 유전자 발현이 수행되었다.

도 12는 본원에 개시된 상이한 복수의 조작된 가이드 RNA 변이체에 의한 세포에서의 내인성 CD2의 증진된 발현을 보여준다. 상이한 복수의 조작된 가이드 RNA 변이체는 대조군 가이드 RNA 서열 ("SQ")과 비교하여 적어도 스캐폴드 영역에서 변형되었다. 유전자 활성화 조정인자에 커플링된 동일한 dCas 단백질에 의해 증진된 유전자 발현이 수행되었다.

도 13은 본원에 개시된 조작된 가이드 핵산 분자의 예를 개략적으로 예시한다.

도 14는 각각 Cas 단백질 및 각각의 단일 가이드 핵산 분자를 코딩하는 다양한 DNA 벡터의 크기 비교를 보여준다.

도 15는 본원에 개시된 말단절단 뉴클레아제 변이체 t1에 의한 세포에서의 내인성 IFN 감마 (IFN γ)의 증가된 발현을 보여준다. 조작된 뉴클레아제 변이체 t1은 유전자 활성화 조정인자, VPR과 융합되었다.

도 16은 본원에 개시된 키메라 뉴클레아제 변이체에 의한 세포에서의 내인성 CXCR4의 감소된 발현을 보여준다. 조작된 뉴클레아제 변이체 t1은 유전자 억제 조정인자 (ZNF10-KRAB-hDNMT3L)와 융합되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변형, 변화 및 치환을 행할 수 있다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 사용될 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0034] 용어 "적어도", "초과" 또는 "이상"이 일련의 2개 이상의 수치 값의 제1 수치 값에 선행할 때마다, 용어 "적어도", "초과" 또는 "이상"은 그러한 일련의 수치 값의 각각의 수치 값에 적용된다. 예를 들어, 1, 2 또는 3 이상은 1 이상, 2 이상 또는 3 이상과 등가이다.
- [0035] 용어 "초과하지 않는", "미만" 또는 "이하"가 일련의 2개 이상의 수치 값의 제1 수치 값에 선행할 때마다, 용어 "초과하지 않는", "미만" 또는 "이하"는 그러한 일련의 수치 값의 각각의 수치 값에 적용된다. 예를 들어, 3, 2 또는 1 이하는 3 이하, 2 이하 또는 1 이하와 등가이다.
- [0036] 용어 "약" 또는 "대략"은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값에 대한 허용되는 오차 범위 내를 의미하며, 이는 부분적으로 값이 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 관련 기술분야의 실시예에 따라 1 또는 1 초과의 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 공정과 관련하여, 상기 용어는 값의 한 자릿수 이내, 바람직하게는 5-배 이내, 보다 바람직하게는 2-배 이내를 의미할 수 있다. 특정한 값이 본 출원 및 청구범위에 기재된 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 특정한 값에 대해 허용되는 오차 범위 내를 의미하는 용어 "약"이 가정되어야 한다.
- [0037] 대안 (예를 들어, "또는")의 사용은 대안 중 하나, 둘 다, 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "및/또는"은 대안 중 하나 또는 둘 다를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0038] 용어 "세포"는 일반적으로 생물학적 세포를 지칭한다. 세포는 살아있는 유기체의 기본적인 구조적, 기능적 및/또는 생물학적 단위일 수 있다. 세포는 1개 이상의 세포를 갖는 임의의 유기체로부터 기원할 수 있다. 일부 비제한적 예는 원핵 세포, 진핵 세포, 박테리아 세포, 고세균 세포, 단일-세포 진핵 유기체의 세포, 원충 세포, 식물로부터의 세포 (예를 들어, 식물 작물, 과일, 채소, 곡물, 대두, 옥수수, 메이즈, 밀, 종자, 토마토, 벼, 카사바, 사탕수수, 호박, 건초, 감자, 목화, 칸나비스, 담배, 현화 식물, 침엽수, 겉씨식물, 양치식물, 석송, 붕어마름, 우산이끼, 선류로부터의 세포), 조류 세포, (예를 들어, 보트리오크쿠스 브라우니이(*Botryococcus braunii*), 클라미도모나스 레인하르티이(*Chlamydomonas reinhardtii*), 난노클로롭시스 가디타나(*Nannochloropsis gaditana*), 클로렐라 피레노이도사(*Chlorella pyrenoidosa*), 사르가숨 파텐스 씨. 아가르드호(*Sargassum patens* C. Agardh) 등), 해조 (예를 들어, 켈프), 진균 세포 (예를 들어, 효모 세포, 버섯으로부터의 세포), 동물 세포, 무척추동물 동물 (예를 들어, 과일 파리, 자포동물, 극피동물, 선충류 등)로부터의 세포, 척추 동물 (예를 들어, 어류, 양서류, 파충류, 조류, 포유동물)로부터의 세포, 포유동물 (예를 들어, 돼지, 소, 염소, 양, 설치류, 래트, 마우스, 비-인간 영장류, 인간 등)로부터의 세포 등을 포함한다. 때때로 세포는 천연 유기체로부터 기원하지 않는다 (예를 들어, 세포는 합성적으로 제조될 수 있고, 때때로 인공 세포로 불림).

[0039] 본원에 사용된 용어 "뉴클레오티드"는 일반적으로 염기-당-포스페이트 조합물을 지칭한다. 뉴클레오티드는 합성 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드는 합성 뉴클레오티드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드는 핵산 서열 (예를 들어, 데옥시리보핵산 (DNA) 및 리보핵산 (RNA))의 단량체 단위일 수 있다. 용어 뉴클레오티드는 리보뉴클레오시드 트리포스페이트 아데노신 트리포스페이트 (ATP), 우리딘 트리포스페이트 (UTP), 시토신 트리포스페이트 (CTP), 구아노신 트리포스페이트 (GTP) 및 데옥시리보뉴클레오시드 트리포스페이트, 예컨대 dATP, dCTP, dITP, dUTP, dGTP, dTTP, 또는 그의 유도체를 포함할 수 있다. 이러한 유도체는, 예를 들어 [αS]dATP, 7-테아자-dGTP 및 7-테아자-dATP, 및 이들을 함유하는 핵산 분자에 뉴클레아제 저항성을 부여하는 뉴클레오티드 유도체를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 뉴클레오티드는 디데옥시리보뉴클레오시드 트리포스페이트 (ddNTP) 및 그의 유도체를 지칭할 수 있다. 디데옥시리보뉴클레오시드 트리포스페이트의 예시적인 예는 ddATP, ddCTP, ddGTP, ddITP 및 ddTTP를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 뉴클레오티드는 비표지되거나 또는 널리 공지된 기술에 의해 검출가능하게 표지될 수 있다. 표지화는 또한 양자점에 의해 수행될 수 있다. 검출가능한 표지는, 예를 들어 방사성 동위원소, 형광 표지, 화학발광 표지, 생물발광 표지 및 효소 표지를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드의 형광 표지는 플루오레세인, 5-카르복시플루오레세인 (FAM), 2'7'-디메톡시-4'5'-디클로로-6-카르복시플루오레세인 (JOE), 로다민, 6-카르복시로다민 (R6G), N,N,N',N'-테트라메틸-6-카르복시로다민 (TAMRA), 6-카르복시-X-로다민 (ROX), 4-(4' 디메틸아미노페닐아조) 벤조산 (DABCYL), 캐스케이드 블루, 오레곤 그린, 텍사스 레드, 시아닌 및 5-(2'-아미노에틸)아미노나프탈렌-1-술폰산 (EDANS)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 형광 표지된 뉴클레오티드의 구체적 예는 캘리포니아주 포스터 시티 소재의 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터 입수가 가능한 [R6G]dUTP, [TAMRA]dUTP, [R110]dCTP, [R6G] dCTP, [TAMRA] dCTP, [JOE] ddATP, [R6G] ddATP, [FAM] ddCTP, [R110]ddCTP, [TAMRA]ddGTP, [ROX]ddTTP, [dR6G]ddATP, [dR110]ddCTP, [dTAMRA]ddGTP, 및 [dROX]ddTTP; 일리노이주 알링턴 하이츠 소재의 아머샴(Amersham)으로부터 입수가 가능한 플루오로링크 데옥시뉴클레오티드, 플루오로링크 Cy3-dCTP, 플루오로링크 Cy5-dCTP, 플루오로링크 플루오르 X-dCTP, 플루오로링크 Cy3-dUTP, 및 플루오로링크 Cy5-dUTP; 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 베링거 만하임(Boehringer Mannheim)으로부터 입수가 가능한 플루오레세인-15-dATP, 플루오레세인-12-dUTP, 테트라메틸-로다민-6-dUTP, IR770-9-dATP, 플루오레세인-12-ddUTP, 플루오레세인-12-UTP, 및 플루오레세인-15-2'-dATP; 및 오레곤주 유진 소재의 몰레큘라 프로브스(Molecular Probes)로부터 입수가 가능한 염색체 표지된 뉴클레오티드, 바디피-FL-14-UTP, 바디피-FL-4-UTP, 바디피-TMR-14-UTP, 바디피-TMR-14-dUTP, 바디피-TR-14-UTP, 바디피-TR-14-dUTP, 캐스케이드 블루-7-UTP, 캐스케이드 블루-7-dUTP, 플루오레세인-12-UTP, 플루오레세인-12-dUTP, 오레곤 그린 488-5-dUTP, 로다민 그린-5-UTP, 로다민 그린-5-dUTP, 테트라메틸로다민-6-UTP, 테트라메틸로다민-6-dUTP, 텍사스 레드-5-UTP, 텍사스 레드-5-dUTP, 및 텍사스 레드-12-dUTP를 포함할 수 있다. 뉴클레오티드는 또한 화학적 변형에 의해 표지 또는 표시될 수 있다. 화학적으로 변형된 단일 뉴클레오티드는 비오틴-dNTP일 수 있다. 비오틴화된 dNTP의 일부 비제한적 예는 비오틴-dATP (예를 들어, 비오틴-N6-ddATP, 비오틴-14-dATP), 비오틴-dCTP (예를 들어, 비오틴-11-dCTP, 비오틴-14-dCTP), 및 비오틴-dUTP (예를 들어, 비오틴-11-dUTP, 비오틴-16-dUTP, 비오틴-20-dUTP)를 포함할 수 있다.

[0040] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 용어 "폴리뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 일반적으로 단일-, 이중- 또는 다중-가닥 형태의, 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 또는 그의 유사체인 뉴클레오티드의 임의의 길이의 중합체 형태를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드는 세포에 대해 외인성 또는 내인성일 수

있다. 폴리뉴클레오티드는 무세포 환경에 존재할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 유전자 또는 그의 단편일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 DNA일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 RNA일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 임의의 3차원 구조를 가질 수 있고, 공지의 또는 미지의 임의의 기능을 수행할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 1개 이상의 유사체 (예를 들어, 변경된 백본, 당, 또는 핵염기)를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 중합체의 어셈블리 전 또는 후에 부여될 수 있다. 유사체의 일부 비제한적 예는 5-브로모우라실, 퀘틴 핵산, 제노 핵산, 모르폴리노, 잠금 핵산, 글리콜 핵산, 트레오스 핵산, 디데옥시뉴클레오티드, 코르디세핀, 7-데아자-GTP, 형광단 (예를 들어, 당에 연결된 로다민 또는 플루오레세인), 티올 함유 뉴클레오티드, 비오틴 연결된 뉴클레오티드, 형광 염기 유사체, CpG 섬, 메틸-7-구아노신, 메틸화 뉴클레오티드, 이노신, 티오우리딘, 슈도우리딘, 디히드로우리딘, 퀘우오신, 및 와이오신을 포함한다. 폴리뉴클레오티드의 비제한적 예는 유전자 또는 유전자 단편의 코딩 또는 비-코딩 영역, 연결 분석으로부터 규정된 유전자좌 (유전자좌들), 엑손, 인트론, 메신저 RNA (mRNA), 전달 RNA (tRNA), 리보솜 RNA (rRNA), 짧은 간섭 RNA (siRNA), 짧은-헤어핀 RNA (shRNA), 마이크로-RNA (miRNA), 리보자임, cDNA, 재조합 폴리뉴클레오티드, 분지형 폴리뉴클레오티드, 플라스미드, 벡터, 임의의 서열의 단리된 DNA, 임의의 서열의 단리된 RNA, 무세포 DNA (cfDNA) 및 무세포 RNA (cfRNA)를 포함하는 무세포 폴리뉴클레오티드, 핵산 프로브, 및 프라이머를 포함한다. 뉴클레오티드의 서열에 비-뉴클레오티드 성분이 개재될 수 있다.

[0041] 용어 "유전자"는 일반적으로 RNA 전사체를 코딩하는 데 수반되는 핵산 (예를 들어, DNA, 예컨대 게놈 DNA 및 cDNA) 및 그의 상응하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 게놈 DNA와 관련하여 본원에 사용된 용어는 개재, 비-코딩 영역뿐만 아니라 조절 영역을 포함하며, 5' 및 3' 단부를 포함할 수 있다. 일부 용도에서, 상기 용어는 5' 및 3' 비번역 영역 (5'-UTR 및 3'-UTR), 엑손 및 인트론을 포함한 전사된 서열을 포함한다. 일부 유전자에서, 전사된 영역은 폴리펩티드를 코딩하는 "오픈 리딩 프레임"을 함유할 것이다. 용어의 일부 용도에서, "유전자"는 폴리펩티드를 코딩하는 데 필요한 코딩 서열 (예를 들어, "오픈 리딩 프레임" 또는 "코딩 영역")만을 포함한다. 일부 경우에, 유전자, 예를 들어 리보솜 RNA 유전자 (rRNA) 및 전달 RNA (tRNA) 유전자는 폴리펩티드를 코딩하지 않는다. 일부 경우에, 용어 "유전자"는 전사된 서열을 포함할 뿐만 아니라, 또한 상류 및 하류 조절 영역, 인핸서 및 프로모터를 포함한 비-전사 영역을 포함한다. 유전자는 유기체의 게놈 내의 그의 천연 위치 내의 "내인성 유전자" 또는 천연 유전자를 지칭할 수 있다. 유전자는 "외인성 유전자" 또는 비-천연 유전자를 지칭할 수 있다. 비-천연 유전자는 숙주 유기체에서 정상적으로 발견되지 않지만 유전자 전달에 의해 숙주 유기체 내로 도입된 유전자를 지칭할 수 있다. 비-천연 유전자는 또한 유기체의 게놈에서 그의 천연 위치에 있지 않은 유전자를 지칭할 수 있다. 비-천연 유전자는 또한 자연 발생 핵산, 또는 돌연변이, 삽입 및/또는 결실을 포함하는 폴리펩티드 서열 (예를 들어, 비-천연 서열)을 지칭할 수 있다.

[0042] 용어 "결실"은 일반적으로 폴리펩티드 서열로부터 1개 이상 (또는 명시된 수의) 아미노산 (예를 들어, 인접 또는 비-인접 아미노산)의 제거 (또는 상실), 또는 (예를 들어, 폴리펩티드 서열을 코딩하는) 폴리뉴클레오티드 서열로부터 1개 이상 (또는 명시된 수의) 핵산 염기 (예를 들어, 인접 또는 비-인접 핵산 염기)의 제거 (또는 상실)를 지칭한다. 용어 "내부 결실"은 일반적으로 폴리펩티드의 N- 또는 C-말단 또는 폴리뉴클레오티드의 5' 또는 3' 단부는 포함하지 않는 결실을 지칭한다. 결실 (예를 들어, 내부 결실)은 참조 서열과 비교하여, 예를 들어 참조 서열 대비 결실의 시작 및 종료 위치를 명시함으로써 확인될 수 있다. 결실 (예를 들어, 내부 결실)은 치환과 상이하고 별개이다. 예를 들어, 적어도 1개의 아미노산의 결실은 참조 폴리펩티드 서열과 비교하여 적어도 1개의 아미노산과 동일한 위치에서 적어도 1개의 상이한 아미노산의 삽입이 이어지지 않아서, 적어도 1개의 아미노산의 결실을 포함하는 변형된 (또는 조작된) 폴리펩티드 서열의 크기 (예를 들어, 아미노산 잔기(들)의 수)는 결실된 적어도 1개의 아미노산의 크기만큼 참조 폴리펩티드 서열보다 작다.

[0043] 용어 "서열 동일성"은 일반적으로 각각 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 정확한 뉴클레오티드-대-뉴클레오티드 또는 아미노산-대-아미노산 상응성을 지칭한다. 전형적으로, 서열 동일성을 결정하기 위한 기술은 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열을 결정하는 것 및/또는 그에 의해 코딩된 아미노산 서열을 결정하는 것, 및 이들 서열을 제2 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열과 비교하는 것을 포함한다. 2개 이상의 서열 (폴리뉴클레오티드 또는 아미노산)은 그의 "퍼센트 동일성"을 결정함으로써 비교될 수 있다. 2개의 서열의 퍼센트 동일성은, 핵산이든 아미노산 서열이든, 2개의 정렬된 서열 사이의 정확한 매치의 수를 보다 긴 서열의 길이로 나누고 100을 곱한 것이다. 퍼센트 동일성은 또한, 예를 들어 국립 보건원으로부터 입수가 가능한 버전 2.2.9를 포함한 진보된 BLAST 컴퓨터 프로그램을 사용하여 서열 정보를 비교함으로써 결정될 수 있다. BLAST 프로그램은 문헌 [Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:2264-2268 (1990)]의 정렬 방법을 기초로 하고, 이는 문헌 [Altschul, et al., J. Mol. Biol., 215:403-410 (1990); Karlin And Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877 (1993); 및 Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997)]에서

논의된 바와 같다. 프로그램은 비교되는 단백질의 전체 길이에 걸쳐 퍼센트 동일성을 결정하는 데 사용될 수 있다. 디폴트 파라미터는 예를 들어 blastp 프로그램으로 짧은 질의 서열에 의한 검색을 최적화하기 위해 제공된다. 프로그램은 또한 문헌 [Wootton and Federhen, Computers and Chemistry 17:149-163 (1993)]의 SEG 프로그램에 의해 결정된 바와 같이 SEG 필터를 사용하여 질의 서열의 세그먼트를 차폐하는 것을 허용한다. 목적하는 정도의 서열 동일성의 범위는 대략 50% 내지 100% 및 그 사이의 정수 값이다. 일반적으로, 본 개시내용은 본원에 제공된 임의의 서열과 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 서열을 포괄한다.

[0044] 용어 "발현"은 일반적으로 폴리뉴클레오티드가 DNA 주형으로부터 (예컨대 mRNA 또는 다른 RNA 전사체로) 전사되는 1가지 이상의 과정 및/또는 전사된 mRNA가 후속적으로 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질로 번역되는 과정을 지칭한다. 전사체 및 코딩된 폴리펩티드는 집합적으로 "유전자 산물"로 지칭될 수 있다. 폴리뉴클레오티드가 계놈 DNA로부터 유래되는 경우에, 발현은 진핵 세포에서의 mRNA의 스플라이싱을 포함할 수 있다. 발현에 관하여 "상향조절된"은 일반적으로 야생형 상태에서의 그의 발현 수준에 비해 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예컨대 mRNA) 및/또는 폴리펩티드 서열의 증가된 발현 수준을 지칭하는 한편, "하향조절된"은 일반적으로 야생형 상태에서의 그의 발현에 비해 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, RNA, 예컨대 mRNA) 및/또는 폴리펩티드 서열의 감소된 발현 수준을 지칭한다. 형질감염된 유전자의 발현은 세포에서 일시적으로 또는 안정적으로 일어날 수 있다. "일시적 발현" 동안, 형질감염된 유전자는 세포 분열 동안 딸세포로 전달되지 않는다. 그의 발현은 형질감염된 세포로 제한되기 때문에, 유전자의 발현은 시간 경과에 따라 상실된다. 대조적으로, 형질감염된 유전자의 안정한 발현은 유전자가 형질감염된 세포에 선택 이점을 부여하는 또 다른 유전자와 공동-형질감염되는 경우에 일어날 수 있다. 이러한 선택 이점은 세포에 제시된 특정 독소에 대한 저항성일 수 있다.

[0045] 용어 "발현 프로파일"은 일반적으로 샘플 (예를 들어, 세포)에서의 1종 이상의 유전자의 정량적 (예를 들어, 풍부도) 및 정성적 발현을 지칭한다. 1종 이상의 유전자는 핵산 분자 (예를 들어, mRNA 또는 다른 RNA 전사체)의 형태로 발현되고 확인될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 1종 이상의 유전자는 폴리펩티드 (예를 들어, 웨스턴 블롯을 통해 측정되는 단백질)의 형태로 발현되고 확인될 수 있다. 유전자의 발현 프로파일은 일정 기간 (예를 들어, 적어도 또는 최대 약 1 시간, 적어도 또는 최대 약 2시간, 적어도 또는 최대 약 3시간, 적어도 또는 최대 약 4시간, 적어도 또는 최대 약 5시간, 적어도 또는 최대 약 6시간, 적어도 또는 최대 약 7시간, 적어도 또는 최대 약 8시간, 적어도 또는 최대 약 9시간, 적어도 또는 최대 약 10시간, 적어도 또는 최대 약 11시간, 적어도 또는 최대 약 12시간, 적어도 또는 최대 약 16시간, 적어도 또는 최대 약 18시간, 적어도 또는 최대 약 24시간, 적어도 또는 최대 약 36시간, 적어도 또는 최대 약 48시간, 적어도 최대 약 3일, 적어도 최대 약 4일, 적어도 최대 약 5일, 적어도 최대 약 6일, 적어도 최대 약 7일, 적어도 최대 약 8일, 적어도 최대 약 9일, 적어도 최대 약 10일, 적어도 최대 약 11일, 적어도 최대 약 12일, 적어도 최대 약 13일, 적어도 최대 약 14일 등)에 걸친 유전자의 발현 수준의 형상으로서 정의될 수 있다. 대안적으로, 유전자의 발현 프로파일은 관심 시점에서의 유전자의 발현 수준 (예를 들어, 이러한 발현 수준을 유도하도록 세포를 처리한 후 적어도 또는 최대 약 1 시간, 적어도 또는 최대 약 2시간, 적어도 또는 최대 약 3시간, 적어도 또는 최대 약 4시간, 적어도 또는 최대 약 5시간, 적어도 또는 최대 약 6시간, 적어도 또는 최대 약 7시간, 적어도 또는 최대 약 8시간, 적어도 또는 최대 약 9시간, 적어도 또는 최대 약 10시간, 적어도 또는 최대 약 11시간, 적어도 또는 최대 약 12시간, 적어도 또는 최대 약 16시간, 적어도 또는 최대 약 18시간, 적어도 또는 최대 약 24시간, 적어도 또는 최대 약 36시간, 적어도 또는 최대 약 48시간, 적어도 최대 약 3일, 적어도 최대 약 4일, 적어도 최대 약 5일, 적어도 최대 약 6일, 적어도 최대 약 7일, 적어도 최대 약 8일, 적어도 최대 약 9일, 적어도 최대 약 10일, 적어도 최대 약 11일, 적어도 최대 약 12일, 적어도 최대 약 13일, 또는 적어도 최대 약 14일째에 측정된 유전자의 발현 수준)으로서 정의될 수 있다.

[0046] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 용어 "펩티드", "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 일반적으로 펩티드 결합(들)에 의해 연결된 적어도 2개의 아미노산 잔기의 중합체를 지칭한다. 이러한 용어는 특정 길이의 중합체를 내포하지 않고, 펩티드가 재조합 기술, 화학적 또는 효소적 합성을 사용하여 생산된 것인지 또는 자연 발생인지를 암시하거나 구별하는 것으로 의도되지 않는다. 상기 용어는 자연 발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 적어도 1개의 변형된 아미노산을 포함하는 아미노산 중합체에도 적용된다. 일부 경우에, 중합체에 비-아미노산이 개재될 수 있다. 상기 용어는 전장 단백질, 및 2차 및/또는 3차 구조 (예를 들어, 도메인)가 존재하거나 또는 존재하지 않는 단백질을 비롯하여 임의의 길이의 아미노산 쇄를 포함한다. 상기 용어는 또한, 예를 들어 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 산화, 및 임의의 다른 조작, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "아미노산" 및 "아미노산들"은 일반적으로 변형된 아미노산 및 아미노산 유사체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 천연 및 비-천연 아미노산을 지칭한다. 변형된

아미노산은 천연 아미노산, 및 아미노산 상에 자연적으로 존재하지 않는 기 또는 화학적 모이어티를 포함하도록 화학적으로 변형된 비-천연 아미노산을 포함할 수 있다. 아미노산 유사체는 아미노산 유도체를 지칭할 수 있다. 용어 "아미노산"은 D-아미노산 및 L-아미노산 둘 다를 포함한다.

[0047] 폴리펩티드와 관련하여 본원에 사용된 용어 "유도체", "변이체" 또는 "단편"은 일반적으로, 예를 들어 아미노산 서열, 구조 (예를 들어, 2차 및/또는 3차), 활성 (예를 들어, 효소적 활성) 및/또는 기능에 의해 야생형 폴리펩티드와 관련된 폴리펩티드를 지칭한다. 폴리펩티드의 유도체, 변이체 및 단편은 야생형 폴리펩티드와 비교하여 1가지 이상의 아미노산 변이 (예를 들어, 돌연변이, 삽입 및 결실), 말단절단, 변형 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0048] 폴리펩티드 분자 (예를 들어, 단백질)와 관련하여 본원에 사용된 용어 "조작된", "키메라" 또는 "제조합"은 일반적으로 폴리펩티드 분자를 코딩하는 핵산, 뿐만 아니라 폴리펩티드 분자를 발현하는 세포 또는 유기체에 대한 유전자 조작 기술의 적용의 결과로서 이중 아미노산 서열 또는 변경된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드 분자를 지칭한다. 폴리뉴클레오티드 분자 (예를 들어, DNA 또는 RNA 분자)와 관련하여 본원에 사용된 용어 "조작된" 또는 "제조합"은 일반적으로 유전자 조작 기술의 적용의 결과로서 이중 핵산 서열 또는 변경된 핵산 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드 분자를 지칭한다. 유전자 조작 기술은 PCR 및 DNA 클로닝 기술; 형질감염, 형질전환 및 다른 유전자 전달 기술; 상동 제조합; 부위-지정 돌연변이유발; 및 유전자 융합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 조작된 또는 제조합 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 게놈 DNA 서열)는 유전자 편집 모이어티에 의해 변형 또는 변경될 수 있다.

[0049] 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 (예를 들어, 조작된 Cas 단백질)는 자연 발생 뉴클레아제가 아니다 (예를 들어, 자연 발생 Cas 단백질이 아님). 용어 "조작된 뉴클레아제" 및 "조작된 뉴클레아제 변이체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0050] 용어 "조작된" 및 "변형된"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "조작하는" 및 "변형하는"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "조작된 세포" 또는 "변형된 세포"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "조작된 특징" 및 "변형된 특징"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0051] 용어 "증진된 발현", "증가된 발현" 또는 "상향조절된 발현"은 일반적으로 숙주 균주 (예를 들어, 숙주 세포)에서의 관심 모이어티 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드)의 정상 발현 수준을 초과하는 수준으로의 관심 모이어티의 생산을 지칭한다. 정상 발현 수준은 실질적으로 0 (또는 널)이거나 또는 0보다 높을 수 있다. 관심 모이어티는 숙주 균주의 내인성 유전자 또는 폴리펩티드 구축물을 포함할 수 있다. 관심 모이어티는 숙주 균주에 또는 그 내로 도입된 이중 유전자 또는 폴리펩티드 구축물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 관심 폴리펩티드를 코딩하는 이중 유전자는 숙주 균주에서의 관심 폴리펩티드의 증진된 발현을 위해 숙주 균주의 게놈에 녹-인 (KI)될 수 있다.

[0052] 용어 "증진된 활성", "증가된 활성" 또는 "상향조절된 활성"은 일반적으로 숙주 균주 (예를 들어, 숙주 세포)에서의 관심 모이어티 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드)의 정상 활성 수준을 초과하는 수준으로 변형된 관심 모이어티의 활성을 지칭한다. 정상 활성 수준은 실질적으로 0 (또는 널)이거나 또는 0보다 높을 수 있다. 관심 모이어티는 숙주 균주의 폴리펩티드 구축물을 포함할 수 있다. 관심 모이어티는 숙주 균주에 또는 그 내로 도입된 이중 폴리펩티드 구축물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 관심 폴리펩티드를 코딩하는 이중 유전자는 숙주 균주에서의 관심 폴리펩티드의 증진된 활성을 위해 숙주 균주의 게놈에 녹-인 (KI)될 수 있다.

[0053] 용어 "저하된 발현", "감소된 발현" 또는 "하향조절된 발현"은 일반적으로 숙주 균주 (예를 들어, 숙주 세포)에서의 관심 모이어티 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드)의 정상 발현 수준 미만인 수준으로의 관심 모이어티의 생산을 지칭한다. 정상 발현 수준은 0보다 높다. 관심 모이어티는 숙주 균주의 내인성 유전자 또는 폴리펩티드 구축물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 관심 모이어티는 숙주 균주에서 녹아웃 또는 녹다운될 수 있다. 일부 예에서, 관심 모이어티의 감소된 발현은 숙주 균주에서의 이러한 발현의 완전한 억제체를 포함할 수 있다.

[0054] 용어 "저하된 활성", "감소된 활성" 또는 "하향조절된 활성"은 일반적으로 숙주 균주 (예를 들어, 숙주 세포)에서의 관심 모이어티 (예를 들어, 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드)의 정상 활성 수준 미만인 수준으로 변형된 관심 모이어티의 활성을 지칭한다. 정상 활성 수준은 0보다 높다. 관심 모이어티는 숙주 균주의 내인성 유전자 또는 폴리펩티드 구축물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 관심 모이어티는 숙주 균주에서 녹아웃 또는 녹다운될 수 있다. 일부 예에서, 관심 모이어티의 감소된 활성은 숙주 균주에서의 이러한 활성의 완전한 억제체를 포

함할 수 있다.

- [0055] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 일반적으로 척추동물, 바람직하게는 포유동물, 예컨대 인간을 지칭한다. 포유동물은 무린, 원숭이, 인간, 가축, 스포츠 동물 및 애완동물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 생체내 수득되거나 시험관내 배양된 생물학적 실체의 조직, 세포 및 그의 자손이 또한 포괄된다.
- [0056] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 일반적으로 치료 이익 및/또는 예방 이익을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유익한 또는 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 지칭한다. 예를 들어, 치료는 본원에 개시된 시스템 또는 세포 집단을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 치료 이익은 치료 하의 1종 이상의 질환, 상태 또는 증상에서의 임의의 치료상 적절한 개선 또는 효과를 의미한다. 예방 이익을 위해, 조성물은 특정한 질환, 상태 또는 증상이 발생할 위험이 있는 대상체, 또는 질환, 상태 또는 증상이 아직 나타나지 않았을 수 있더라도 질환의 생리학적 증상 중 1종 이상이 보고된 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0057] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 일반적으로 그를 필요로 하는 대상체에게 투여 시 목적하는 활성을 발생시키기에 충분한 조성물, 예를 들어 이중 폴리펩티드, 이중 폴리뉴클레오티드 및/또는 변형된 세포 (예를 들어, 변형된 줄기 세포)를 포함하는 조성물의 양을 지칭한다. 본 개시내용의 문맥 내에서, 용어 "치료상 유효한"은 일반적으로 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 장애의 징후를 지연시키거나, 진행을 정지시키거나, 적어도 1종의 증상을 경감 또는 완화시키기에 충분한 조성물의 양을 지칭한다.
- [0058] 개관
- [0059] 본 개시내용의 다양한 측면은 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 결합, 절단 및/또는 편집에 있어서 보다 작지만 효과적인 조작된 뉴클레아제, 그의 조성물, 및 그의 사용 방법을 제공할 수 있다. 이러한 조작된 뉴클레아제 (예를 들어, 조작된 CRISPR/Cas 뉴클레아제)는, 예를 들어 세포에서 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)의 발현 또는 활성의 조작을 발생시켜, 예를 들어 대상체의 상태 (예를 들어, 질환)를 치료 또는 호전시킬 수 있다. 유전자 발현은 세포 및 조직에서 다양한 생리학적 및 병리학적 효과를 뒷받침하여 많은 질환 및 상태의 원인이 될 수 있고, 따라서 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제를 이용한 조성물 및 방법은 치료 이익을 갖는 바람직한 방식으로 특정 유전자의 발현을 조정할 수 있다.
- [0060] 조작된 뉴클레아제, 그의 조성물 및 방법
- [0061] 일부 측면에서, 본 개시내용은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 50% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 조작된 뉴클레아제를 제공한다. 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 서열식별번호: 1 (또는 서열식별번호: 10)의 폴리펩티드 서열과 비교하여 (예를 들어, 그와 정렬한 경우에) 적어도 1개의 결실을 포함할 수 있다. 적어도 1개의 결실은 본 개시내용에 따라 선택적으로 제거될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 서열식별번호: 1은 Un1Cas12f1 (또는 Cas14a1)의 폴리펩티드 서열을 코딩한다. 본원에 개시된 바와 같이, 서열식별번호: 10은 감소된 뉴클레아제 활성을 갖는 Un1Cas12f1의 조작된 변이체를 코딩한다. 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 Un1Cas12f1 (또는 그의 비활성화된 변이체)의 돌연변이체 서열 (또는 돌연변이체 변이체)일 수 있다.
- [0062] 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 대조군 CRISPR/Cas 단백질과 구조적으로 정렬되지 않는 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제의 1개 이상의 영역에서 발견될 수 있다. 대조군 CRISPR/Cas 단백질은 (예를 들어, 야생형 CRISPR/Cas 단백질로서) 부류 1 CRISPR 시스템 또는 부류 2 CRISPR 시스템으로부터의 것일 수 있다. 부류 1 CRISPR 시스템은 유형 I, III 및 IV로 나뉠 수 있고, 부류 2 CRISPR 시스템은 유형 II, V 및 VI으로 나뉠 수 있다. 일부 경우에, 대조군 CRISPR/Cas 단백질은 유형 V Cas 단백질, 예를 들어, 유형 V-A Cas 단백질, 유형 V-B Cas 단백질, 유형 V-C Cas 단백질, 유형 V-D Cas 단백질, 유형 V-E Cas 단백질, 유형 V-F Cas 단백질, 유형 V-G Cas 단백질, 유형 V-H Cas 단백질, 유형 V-I Cas 단백질, 유형 V-J Cas 단백질, 유형 V-K Cas 단백질, 또는 유형 V-U Cas 단백질일 수 있다. 일부 경우에, 대조군 CRISPR/Cas 단백질은 유형 V-J 단백질, 예컨대 야생형 Cas ϕ (Cas 12J) 단백질일 수 있다. 일부 경우에, 대조군 CRISPR/Cas 단백질은 Un2Cas12f1 (서열식별번호: 2) 또는 AsCas12f (서열식별번호: 3)일 수 있다.
- [0063] 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1 (또는 서열식별번호: 10)의 폴리펩티드 서열에 의해 코딩된 Cas 뉴클레아제의 결실 랜드스케이프 연구 (예를 들어, 반복적 및/또는 포괄적 결실)를 수행함으로써 결정될 수 있다.

[0064]

이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 복수의 상이한 변이체는 상이한 활성 (예를 들어, 대조군 sgRNA에 대한 상이한 결합 친화도, 대조군 표적 유전자에 대한 상이한 결합 친화도, 상이한 표적 유전자 절단 수준, 상이한 표적 유전자 활성화 수준, 상이한 표적 유전자 억제 수준 등)을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수의 상이한 변이체 중 제1 변이체는 (예를 들어, 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 정렬한 경우) 아미노산 잔기 1-100에서 적어도 1개의 결실을 포함할 수 있고, 복수의 상이한 변이체 중 제2 변이체는 (예를 들어, 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 정렬한 경우) 아미노산 잔기 101-529에서 적어도 1개의 결실을 포함할 수 있고, 제1 변이체 및 제2 변이체는 상이한 활성을 나타낼 수 있다 (예를 들어, 제1 변이체는 제2 변이체의 것과 비교하여 증진된 표적 유전자 활성화 및/또는 발현을 발생시킬 수 있거나, 또는 그 반대일 수 있음). 대안적으로, 제1 변이체 및 제2 변이체는 대등한 활성을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수의 상이한 변이체 중 제1 변이체는 (예를 들어, 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 정렬한 경우) 아미노산 잔기 1-100에서 단일 결실을 포함할 수 있고, 복수의 상이한 변이체 중 제2 변이체는 (예를 들어, 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 정렬한 경우) 아미노산 잔기 1-100에서 복수의 결실을 포함할 수 있고, 제1 변이체 및 제2 변이체는 상이한 활성을 나타낼 수 있다 (예를 들어, 제2 변이체는 제1 변이체의 것과 비교하여 증진된 표적 유전자 활성화 및/또는 발현을 발생시킬 수 있거나, 또는 그 반대일 수 있음). 대안적으로, 제1 변이체 및 제2 변이체는 대등한 활성을 나타낼 수 있다.

SEQ ID NO: 1 (Un1Cas12f1)

[0065]

1 MAKNTITKTL KLRIVRFPYNS AVEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVKEAC

51 SKHLKVAAYC TTQVERNACL FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE
 101 IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSDVCYTRAA
 151 ELFKNAAIAS GLRSKIKSNF RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG
 201 QYTGFEISNH NSDFIIKIPF GRWQVKKEID KYRPWEKFD EKVQKSPKPI
 251 SLLLTQRRK RNKGWSKDEG TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKIGEKS
 301 AWMLNLSIDV PKIDKGVDPV IIGGIDVGVK SPLVCAINNA FSRYSISDND
 351 LFHFNKMFMA RRRILLKKNR HKRAGHGAKN KLKPTILTE KSERFRKKLI
 401 ERWACEIADF FIKNKVGTVQ MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN
 451 KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPHFKC
 501 EKNFKNENAD YNAALNISNP KLKSTKEEP

SEQ ID NO: 10 (Un1Cas12f1 의 비활성화된 뉴클레아제 변이체, 즉 dCasMINI)

1 MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVKEAC
 51 SKHLKVAAYC TTQVERNACL FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE
 101 IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSRVCYRRAA
 151 ELFKNAAIAS GLRSKIKSNF RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG
 201 QYTGFEISNH NSDFIIKIPF GRWQVKKEID KYRPWEKFD EKVQKSPKPI
 251 SLLLTQRRK RNKGWSKDEG TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKICEKS
 301 AWMLNLSIDV PKIDKGVDPV IIGGIAVGVR SPLVCAINNA FSRYSISDND
 351 LFHFNKMFMA RRRILLKKNR HKRAGHGAKN KLKPTILTE KSERFRKKLI
 401 ERWACEIADF FIKNKVGTVQ MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN
 451 KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPHFKC
 501 EKNFKNENAA YNAALNISNP KLKSTKERP

SEQ ID NO: 2 (Un2Cas12f1)

1 MEVQKTVMKT LSLRILRPLY SQEIEKEIKE EKERRKQAGG TGELDGGFYK
 51 KLEKKHSEMF SFDRNLNLLN QLQREIAKVY NHAISELYIA TIAQGNKSNK
 101 HYISSIVYNR AYGIFYNAYI ALGICSKVEA NFRSNELLTQ QSALPTAKSD
 151 NFPIVLHKQK GAEGEDGGFR ISTEGLDIF EIPPIFYEYN GENRKEPYKW
 201 VKKGGQKPVV KLILSTFRRQ RNKGWAKDEG TDAEIRKVT E GKYQVSQIEI
 251 NRGKGLGEHQ KWFANFSIEQ PIYERKPNRS IVGGLDVGIR SPLVCAINNS
 301 FSRYSVDSND VFKFSKQVFA FRRRLLSKNS LKRKGHGAH KLEPITEMTE
 351 KNDKFRKKII ERWAKEVTNF FVKNQVGIQ IEDLSTMKDR EDHFFNQYLR
 401 GFWPYYQMQT LIENKLKEYG IEVKRVQAKY TSQLCSPNC RYWNYYFNFE
 451 YRKVNKFPKF KCEKCNLEIS ADYNAARNLS TPDIEKFVAK ATKGINLPEK

SEQ ID NO: 3 (AsCas12f)

1 MIKVYRYEIV KPLDLLWKEF GTILRQLQE TRFALNKATQ LAWEMMGFSS
 51 DYKDNHGEYP KSKDILGYTN VHGYAYHTIK TKAYRLNSGN LSQTIKRATD
 101 RPKAYQKEIL RGDMSIPSYK RDIPLDLIKE NISVNRNMHG DYIASLSLLS
 151 NPAQEMNVK RKISVIIVR GAGKTIMDRI LSGEYQVSAS QIIHDDRKNK
 201 WYLNISYDFE PQTRVLDLKN IMGIDLGVAV AVYMAFQHTP ARYKLEGGEI
 251 ENFRRQVESR RISMLRQKGY AGGARGGHGR DKRIKPIEQL RDKIANFRDT
 301 TNHRYRYIV DMAIKEGCGT IQMEDLTNIR DIGSRFLQNW TTYDLQKII
 351 YKABEAGIKV IKIDPQYTSQ RCSECGNIDS GNRIGQAIKF CRACGYEANA
 401 DYNAARNIAI PNIDKIIAES IK

[0066]

[0067]

[0068]

[0069]

본 개시내용 전반에 걸쳐, (i) 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열과 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 사이의 서열 비교는 (ii) 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열과 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열 사이의 서열 비교와 동등할 (예를 들어, 실질적으로 동일할) 수 있다.

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열과 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 55%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 62%, 적어도 또는 최대 약 64%, 적어도 또는 최대 약 65%, 적어도 또는 최대 약 66%, 적어도 또는 최대 약 68%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 72%, 적어도 또는 최대 약 74%, 적어도 또는 최대 약 75%, 적어도 또는 최대 약 76%, 적어도 또는 최대 약 78%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 82%, 적어도 또는 최대 약 84%, 적어도 또는 최대 약 85%, 적어도 또는 최대 약 86%, 적어도 또는 최대 약 88%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 91%,

적어도 또는 최대 약 92%, 적어도 또는 최대 약 93%, 적어도 또는 최대 약 94%, 적어도 또는 최대 약 95%, 적어도 또는 최대 약 96%, 적어도 또는 최대 약 97%, 적어도 또는 최대 약 98%, 적어도 또는 최대 약 99% 동일할 수 있다. 예를 들어, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열과 약 80% 내지 약 100% 동일할 수 있다.

- [0070] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열과 동일하지 않다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 N-말단 결실, C-말단 결실, 및/또는 내부 결실을 포함할 수 있다. 예를 들어, 적어도 1개의 결실은 N-말단 결실이 아니라, 내부 결실 및/또는 C-말단 결실을 포함할 수 있다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 1-100 (예를 들어, 아미노산 잔기 2-100), 아미노산 잔기 101-429, 아미노산 잔기 101-200, 아미노산 잔기 201-300, 아미노산 잔기 301-400, 아미노산 잔기 401-500, 또는 아미노산 잔기 500-529, 및/또는 아미노산 잔기 430-529로부터의 것일 수 있다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 2-100으로부터의 적어도 1개의 결실일 수 있다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 2-98, 아미노산 잔기 2-96, 아미노산 잔기 2-95, 아미노산 잔기 2-94, 아미노산 잔기 2-92, 아미노산 잔기 2-90, 아미노산 잔기 2-88, 아미노산 잔기 2-86, 아미노산 잔기 2-85, 아미노산 잔기 2-84, 아미노산 잔기 2-82, 아미노산 잔기 2-80, 아미노산 잔기 2-78, 아미노산 잔기 2-76, 아미노산 잔기 2-75, 아미노산 잔기 2-74, 아미노산 잔기 2-72, 아미노산 잔기 2-70, 아미노산 잔기 2-68, 아미노산 잔기 2-66, 아미노산 잔기 2-65, 아미노산 잔기 2-64, 아미노산 잔기 2-62, 아미노산 잔기 2-60, 아미노산 잔기 2-58, 아미노산 잔기 2-56, 아미노산 잔기 2-55, 아미노산 잔기 2-54, 아미노산 잔기 2-52, 아미노산 잔기 2-50, 아미노산 잔기 2-48, 아미노산 잔기 2-46, 아미노산 잔기 2-45, 아미노산 잔기 2-44, 아미노산 잔기 2-42, 아미노산 잔기 2-40, 아미노산 잔기 2-38, 아미노산 잔기 2-36, 아미노산 잔기 2-35, 아미노산 잔기 2-34, 아미노산 잔기 2-32, 아미노산 잔기 2-30, 아미노산 잔기 2-28, 아미노산 잔기 2-26, 아미노산 잔기 2-25, 아미노산 잔기 2-24, 아미노산 잔기 2-22, 아미노산 잔기 2-20, 아미노산 잔기 2-18, 아미노산 잔기 2-16, 아미노산 잔기 2-15, 아미노산 잔기 2-14, 아미노산 잔기 2-12, 아미노산 잔기 2-10, 아미노산 잔기 2-8, 아미노산 잔기 2-6, 아미노산 잔기 2-5, 또는 아미노산 잔기 2-4로부터의 것일 수 있다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 2-100, 아미노산 잔기 4-100, 아미노산 잔기 5-100, 아미노산 잔기 6-100, 아미노산 잔기 8-100, 아미노산 잔기 10-100, 아미노산 잔기 12-100, 아미노산 잔기 14-100, 아미노산 잔기 15-100, 아미노산 잔기 16-100, 아미노산 잔기 18-100, 아미노산 잔기 20-100, 아미노산 잔기 22-100, 아미노산 잔기 24-100, 아미노산 잔기 25-100, 아미노산 잔기 26-100, 아미노산 잔기 28-100, 아미노산 잔기 30-100, 아미노산 잔기 32-100, 아미노산 잔기 34-100, 아미노산 잔기 35-100, 아미노산 잔기 36-100, 아미노산 잔기 38-100, 아미노산 잔기 40-100, 아미노산 잔기 42-100, 아미노산 잔기 44-100, 아미노산 잔기 45-100, 아미노산 잔기 46-100, 아미노산 잔기 48-100, 아미노산 잔기 50-100, 아미노산 잔기 52-100, 아미노산 잔기 54-100, 아미노산 잔기 55-100, 아미노산 잔기 56-100, 아미노산 잔기 58-100, 아미노산 잔기 60-100, 아미노산 잔기 62-100, 아미노산 잔기 64-100, 아미노산 잔기 65-100, 아미노산 잔기 66-100, 아미노산 잔기 68-100, 아미노산 잔기 70-100, 아미노산 잔기 72-100, 아미노산 잔기 75-100, 아미노산 잔기 76-100, 아미노산 잔기 78-100, 아미노산 잔기 80-100, 아미노산 잔기 82-100, 아미노산 잔기 84-100, 아미노산 잔기 85-100, 아미노산 잔기 86-100, 아미노산 잔기 88-100, 아미노산 잔기 90-100, 아미노산 잔기 92-100, 아미노산 잔기 94-100, 아미노산 잔기 95-100, 아미노산 잔기 96-100, 또는 아미노산 잔기 98-100으로부터의 것일 수 있다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교

하여 아미노산 잔기 30-100, 아미노산 잔기 30-98, 아미노산 잔기 30-96, 아미노산 잔기 30-95, 아미노산 잔기 30-94, 아미노산 잔기 30-92, 아미노산 잔기 30-90, 아미노산 잔기 30-88, 아미노산 잔기 30-86, 아미노산 잔기 30-85, 아미노산 잔기 30-84, 아미노산 잔기 30-82, 아미노산 잔기 30-80, 아미노산 잔기 30-78, 아미노산 잔기 30-76, 아미노산 잔기 30-75, 아미노산 잔기 30-74, 아미노산 잔기 30-72, 아미노산 잔기 30-70, 아미노산 잔기 30-68, 아미노산 잔기 30-66, 아미노산 잔기 30-65, 아미노산 잔기 30-64, 아미노산 잔기 30-62, 아미노산 잔기 30-60, 아미노산 잔기 30-58, 아미노산 잔기 30-56, 아미노산 잔기 30-55, 아미노산 잔기 30-54, 아미노산 잔기 30-52, 아미노산 잔기 30-50, 아미노산 잔기 30-48, 아미노산 잔기 30-46, 아미노산 잔기 30-45, 아미노산 잔기 30-44, 아미노산 잔기 30-42, 아미노산 잔기 30-40, 아미노산 잔기 30-38, 아미노산 잔기 30-36, 아미노산 잔기 30-34, 또는 아미노산 잔기 30-32로부터의 것일 수 있다.

[0077] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 55-56, 아미노산 잔기 54-57, 아미노산 잔기 54-58, 아미노산 잔기 53-59, 아미노산 잔기 52-60, 아미노산 잔기 51-61, 아미노산 잔기 50-62, 아미노산 잔기 49-63, 아미노산 잔기 48-64, 아미노산 잔기 47-65, 아미노산 잔기 46-66, 아미노산 잔기 45-67, 아미노산 잔기 44-68, 아미노산 잔기 43-69, 아미노산 잔기 42-70, 아미노산 잔기 41-71, 아미노산 잔기 40-72, 아미노산 잔기 39-73, 아미노산 잔기 38-74, 아미노산 잔기 37-73, 아미노산 잔기 36-74, 또는 아미노산 잔기 35-75로부터 1개 이상의 결실 (예를 들어, 그로부터 실질적으로 모든 아미노산 잔기의 결실)을 포함할 수 있다.

[0078] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-10, 아미노산 잔기 11-20, 아미노산 잔기 21-30, 아미노산 잔기 31-40, 아미노산 잔기 41-50, 아미노산 잔기 51-60, 아미노산 잔기 61-70, 및 아미노산 잔기 71-80으로 이루어진 균으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 단일 구성원, 적어도 2개의 구성원, 적어도 3개의 구성원, 적어도 4개의 구성원, 적어도 5개의 구성원, 또는 그 초과)으로부터의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 2-5, 아미노산 잔기 6-10, 아미노산 잔기 11-15, 아미노산 잔기 16-20, 아미노산 잔기 21-25, 아미노산 잔기 26-30, 아미노산 잔기 31-35, 아미노산 잔기 36-40, 아미노산 잔기 41-45, 아미노산 잔기 46-50, 아미노산 잔기 51-55, 아미노산 잔기 56-60, 아미노산 잔기 61-65, 아미노산 잔기 66-70, 아미노산 잔기 71-75, 및 아미노산 잔기 76-80으로 이루어진 균으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 단일 구성원, 적어도 2개의 구성원, 적어도 3개의 구성원, 적어도 4개의 구성원, 적어도 5개의 구성원, 또는 그 초과)으로부터의 것일 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 10-90, 아미노산 잔기 15-85, 아미노산 잔기 20-80, 아미노산 잔기 25-75, 아미노산 잔기 30-70, 아미노산 잔기 35-75, 아미노산 잔기 40-70, 아미노산 잔기 45-65, 또는 아미노산 잔기 50-60으로 이루어진 균으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 2개 이상의 구성원, 3개 이상의 구성원, 4개 이상의 구성원, 5개 이상의 구성원 등)으로부터의 것일 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 20-30, 아미노산 잔기 25-35, 아미노산 잔기 30-40, 아미노산 잔기 35-45, 아미노산 잔기 40-50, 아미노산 잔기 45-55, 아미노산 잔기 50-60, 아미노산 잔기 55-65, 아미노산 잔기 60-70, 아미노산 잔기 65-75, 아미노산 잔기 70-80, 아미노산 잔기 75-85, 및 아미노산 잔기 80-90으로 이루어진 균으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 2개 이상의 구성원, 3개 이상의 구성원, 4개 이상의 구성원, 5개 이상의 구성원 등)으로부터의 것일 수 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 20-25, 아미노산 잔기 25-30, 아미노산 잔기 30-35, 아미노산 잔기 35-40, 아미노산 잔기 40-45, 아미노산 잔기 45-50, 아미노산 잔기 50-55, 아미노산 잔기 55-60, 아미노산 잔기 60-65, 아미노산 잔기 65-70, 아미노산 잔기 70-75, 아미노산 잔기 75-80, 및 아미노산 잔기 85-90으로 이루어진 균으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 2개 이상의 구성원, 3개 이상의 구성원, 4개 이상의 구성원, 5개

이상의 구성원 등)으로부터의 것일 수 있다.

[0082] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 430-529로부터의 것일 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 430-528, 아미노산 잔기 430-526, 아미노산 잔기 430-525, 아미노산 잔기 430-524, 아미노산 잔기 430-522, 아미노산 잔기 430-520, 아미노산 잔기 430-518, 아미노산 잔기 430-516, 아미노산 잔기 430-515, 아미노산 잔기 430-514, 아미노산 잔기 430-512, 아미노산 잔기 430-510, 아미노산 잔기 430-508, 아미노산 잔기 430-506, 아미노산 잔기 430-505, 아미노산 잔기 430-504, 아미노산 잔기 430-502, 아미노산 잔기 430-500, 아미노산 잔기 430-498, 아미노산 잔기 430-496, 아미노산 잔기 430-495, 아미노산 잔기 430-494, 아미노산 잔기 430-492, 아미노산 잔기 430-490, 아미노산 잔기 430-488, 아미노산 잔기 430-486, 아미노산 잔기 430-485, 아미노산 잔기 430-484, 아미노산 잔기 430-482, 아미노산 잔기 430-480, 아미노산 잔기 430-478, 아미노산 잔기 430-476, 아미노산 잔기 430-475, 아미노산 잔기 430-474, 아미노산 잔기 430-472, 아미노산 잔기 430-470, 아미노산 잔기 430-468, 아미노산 잔기 430-466, 아미노산 잔기 430-465, 아미노산 잔기 430-464, 아미노산 잔기 430-462, 아미노산 잔기 430-460, 아미노산 잔기 430-458, 아미노산 잔기 430-456, 아미노산 잔기 430-455, 아미노산 잔기 430-454, 아미노산 잔기 430-452, 아미노산 잔기 430-450, 아미노산 잔기 430-448, 아미노산 잔기 430-446, 아미노산 잔기 430-445, 아미노산 잔기 430-444, 아미노산 잔기 430-442, 아미노산 잔기 430-440, 아미노산 잔기 430-438, 아미노산 잔기 430-436, 아미노산 잔기 430-435, 아미노산 잔기 430-434, 또는 아미노산 잔기 430-432로부터의 것일 수 있다.

[0084] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 430-529, 아미노산 잔기 432-529, 아미노산 잔기 434-529, 아미노산 잔기 435-529, 아미노산 잔기 436-529, 아미노산 잔기 438-529, 아미노산 잔기 440-529, 아미노산 잔기 442-529, 아미노산 잔기 444-529, 아미노산 잔기 445-529, 아미노산 잔기 446-529, 아미노산 잔기 448-529, 아미노산 잔기 450-529, 아미노산 잔기 452-529, 아미노산 잔기 454-529, 아미노산 잔기 455-529, 아미노산 잔기 456-529, 아미노산 잔기 458-529, 아미노산 잔기 460-529, 아미노산 잔기 462-529, 아미노산 잔기 464-529, 아미노산 잔기 465-529, 아미노산 잔기 466-529, 아미노산 잔기 468-529, 아미노산 잔기 470-529, 아미노산 잔기 472-529, 아미노산 잔기 474-529, 아미노산 잔기 475-529, 아미노산 잔기 476-529, 아미노산 잔기 478-529, 아미노산 잔기 480-529, 아미노산 잔기 482-529, 아미노산 잔기 484-529, 아미노산 잔기 485-529, 아미노산 잔기 486-529, 아미노산 잔기 488-529, 아미노산 잔기 490-529, 아미노산 잔기 492-529, 아미노산 잔기 494-529, 아미노산 잔기 495-529, 아미노산 잔기 496-529, 아미노산 잔기 498-529, 아미노산 잔기 500-529, 아미노산 잔기 502-529, 아미노산 잔기 504-529, 아미노산 잔기 505-529, 아미노산 잔기 506-529, 아미노산 잔기 508-529, 아미노산 잔기 510-529, 아미노산 잔기 512-529, 아미노산 잔기 514-529, 아미노산 잔기 515-529, 아미노산 잔기 516-529, 아미노산 잔기 518-529, 아미노산 잔기 520-529, 아미노산 잔기 522-529, 아미노산 잔기 524-529, 아미노산 잔기 525-529, 아미노산 잔기 526-529, 또는 아미노산 잔기 528-529로부터의 것일 수 있다.

[0085] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 450-459, 아미노산 잔기 460-469, 아미노산 잔기 470-479, 아미노산 잔기 480-489, 아미노산 잔기 490-499, 아미노산 잔기 500-509, 아미노산 잔기 510-519, 및 아미노산 잔기 520-529로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 단일 구성원, 적어도 2개의 구성원, 적어도 3개의 구성원, 적어도 4개의 구성원, 적어도 5개의 구성원, 또는 그 초과)으로부터의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 아미노산 잔기 450-459, 아미노산 잔기 460-465, 아미노산 잔기 466-469, 아미노산 잔기 470-475, 아미노산 잔기 476-479, 아미노산 잔기 480-485, 아미노산 잔기 486-489, 아미노산 잔기 490-495, 아미노산 잔기 496-499, 아미노산 잔기 500-505, 아미노산 잔기 506-509, 아미노산 잔기 510-515, 아미노산 잔기 516-519, 아미노산 잔기 520-525, 및 아미노산 잔기 526-529로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 단일 구성원, 적어도 2개의 구성원, 적어도 3개의 구성원, 적어도 4개의 구성원, 적어도 5개의 구성원, 또는 그 초과)으로부터의 것일

수 있다.

[0086]

일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 단일 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 복수의 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다. 결실된 복수의 아미노산 잔기는 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 정렬한 경우 서로 인접 (예를 들어, 연속)할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 결실된 복수의 아미노산 잔기는 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 정렬한 경우 서로 인접하지 않을 수 있다. 복수의 아미노산 잔기는 적어도 또는 최대 약 2개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 3개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 4개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 5개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 6개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 7개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 9개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 11개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 12개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 13개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 14개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 15개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 16개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 17개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 18개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 19개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 22개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 24개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 25개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 26개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 28개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 32개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 34개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 35개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 36개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 38개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 42개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 44개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 45개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 46개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 48개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 50개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 52개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 54개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 55개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 56개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 58개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 60개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 62개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 64개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 65개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 66개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 68개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 70개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 72개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 74개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 75개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 76개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 78개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 80개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 82개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 84개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 85개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 86개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 88개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 90개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 92개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 94개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 95개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 96개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 98개의 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 100개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0087]

일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열을 생성하기 위한 복수의 아미노산 잔기의 결실은, 예를 들어 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 복수의 비-연속 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열에서 복수의 비-연속 아미노산 잔기의 결실은, (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 정렬한 경우, 서로 연속적이지 않은 제1 아미노산 잔기 (예를 들어, 제1 단일 아미노산 잔기 또는 제1 세트의 다중 아미노산 잔기, 예컨대 제1 세트의 연속 아미노산 잔기) 및 제2 아미노산 잔기 (예를 들어, 제2 단일 아미노산 잔기 또는 제2 세트의 다중 아미노산 잔기, 예컨대 제2 세트의 연속 아미노산 잔기)의 결실을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 아미노산 잔기 및 제2 아미노산 잔기의 위치는 (예를 들어, 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 정렬한 경우) 적어도 또는 최대 약 1, 적어도 또는 최대 약 2, 적어도 또는 최대 약 3, 적어도 또는 최대 약 4, 적어도 또는 최대 약 5, 적어도 또는 최대 약 10, 적어도 또는 최대 약 15, 적어도 또는 최대 약 20, 적어도 또는 최대 약 30, 적어도 또는 최대 약 40, 적어도 또는 최대 약 50, 적어도 또는 최대 약 60,

적어도 또는 최대 약 70, 적어도 또는 최대 약 80, 적어도 또는 최대 약 90, 적어도 또는 최대 약 100, 적어도 또는 최대 약 120, 적어도 또는 최대 약 150, 적어도 또는 최대 약 200, 적어도 또는 최대 약 250, 적어도 또는 최대 약 300, 적어도 또는 최대 약 350, 적어도 또는 최대 약 400, 적어도 또는 최대 약 450, 적어도 또는 최대 약 500, 적어도 또는 최대 약 510, 적어도 또는 최대 약 520, 또는 적어도 또는 최대 약 525개의 아미노산 잔기 만큼 분리될 수 있다.

[0088] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열을 생성하기 위한 복수의 아미노산 잔기의 결실은, 예를 들어 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 복수의 연속 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 복수의 연속 아미노산 잔기의 결실은, 예를 들어 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여, 적어도 또는 최대 약 2개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 3개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 4개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 5개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 6개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 7개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 9개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 11개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 12개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 13개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 14개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 15개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 16개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 17개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 18개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 19개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 21개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 22개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 23개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 24개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 25개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 26개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 27개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 28개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 29개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 31개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 32개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 34개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 35개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 36개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 37개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 38개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 39개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 45개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 50개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 55개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 60개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 65개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 70개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 75개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 80개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 85개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 80개의 연속 아미노산 잔기 90, 적어도 또는 최대 약 95개의 연속 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 100개의 연속 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다.

[0089] 예를 들어, 결실은 복수의 연속 아미노산 잔기의 단일 결실을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 결실은 제1 복수의 연속 아미노산 잔기의 제1 결실 및 제2 복수의 연속 아미노산 잔기의 제2 결실을 포함할 수 있고, 제1 복수의 연속 아미노산 잔기 및 제2 복수의 연속 아미노산 잔기는 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 정렬한 경우 연속적이지 않을 수 있다 (예를 들어, 서로 인접하지 않을 수 있음).

[0090] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)과 비교하여 1개 이상의 이종 아미노산 잔기 (예를 들어, 1개 이상의 폴리펩티드 서열)의 부가를 포함할 수 있다. 1개 이상의 이종 아미노산 잔기는 조작된 뉴클레아제의 적어도 1개의 결실 위치에 있을 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 1개 이상의 이종 아미노산 잔기는 조작된 뉴클레아제의 적어도 1개의 결실 위치에 있지 않을 수 있다. 예를 들어, 1개 이상의 이종 아미노산 잔기는 조작된 뉴클레아제의 적어도 1개의 결실의 위치의 상류 및/또는 하류에 있을 수 있다.

[0091] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 1개 이상의 이종 아미노산 잔기는 단일 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 1개 이상의 이종 아미노산 잔기는 복수의 아미노산 잔기, 예컨대 적어도 또는 최대 약 2개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 3개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 4개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 5개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 6개의 아미노산 잔기, 적

어도 또는 최대 약 7개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 9개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 11개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 12개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 13개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 14개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 15개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 16개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 17개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 18개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 19개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 22개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 24개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 25개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 26개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 28개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 32개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 34개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 35개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 36개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 38개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 42개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 44개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 45개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 46개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 48개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 50개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 52개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 54개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 55개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 56개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 58개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 60개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 62개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 64개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 65개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 66개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 68개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 70개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 72개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 74개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 75개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 76개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 78개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 80개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 82개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 84개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 85개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 86개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 88개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 90개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 92개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 94개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 95개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 96개의 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 98개의 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 100개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0092] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 이중 아미노산 잔기의 복수의 아미노산 잔기는 연속 아미노산 잔기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 이중 아미노산 잔기의 복수의 아미노산 잔기는 복수의 비-연속 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0093] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제의 1개 이상의 이중 아미노산 잔기는 이중 폴리펩티드 서열 (예를 들어, (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열 (적용가능한 경우)에 대해 이중)을 포함할 수 있다. 이중 폴리펩티드 서열은 알짜 양전하 (예를 들어, 약 pH 7.4의 완충제에서 측정 시, 예를 들어 알짜 +1 전하, 알짜 +2 전하, 알짜 +3 전하, 알짜 +4 전하, 알짜 +5 전하 등)를 나타낼 수 있다. 이중 폴리펩티드 서열은 알짜 음전하 (예를 들어, 약 pH 7.4의 완충제에서 측정 시, 예를 들어 알짜 -1 전하, 알짜 -2 전하, 알짜 -3 전하, 알짜 -4 전하, 알짜 -5 전하 등)를 나타낼 수 있다. 이중 폴리펩티드 서열은 예를 들어 약 pH 7.4의 완충제에서 측정 시 중성 전하를 나타낼 수 있다. 일부 경우에, 이중 폴리펩티드 서열은 서열식별번호: 11의 폴리펩티드 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

SEQ ID NO: 11 (이중 폴리펩티드)

1 ERRKQAGGTG E

[0094]

[0095] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-100 및/또는 (ii) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 430-529로부터 1개 이상의 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있고, 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 잔기 101-429로부터 1개 이상의 추가의 아미노산 잔기 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20개, 또는 그 초과와 추가의 아미노산 잔기)의 결실을 추가로 포함할 수 있다.

[0096] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (i) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-100 및/또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열과 비교하여 마지막 100개의 C-말단 아미노산 잔기로부터 1개 이상의 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있고, 아미노산 서열은 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열과 비교하여 그 사이의 아미노산 잔기로부터 1개 이상의 추가의 아미노산 잔기 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20개, 또는 그 초과)의 추가의 아미노산 잔기)의 결실을 추가로 포함할 수 있다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 1에 제공된 바와 같은 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제와 비교하여 1개 이상의 이종 아미노산 잔기 (예를 들어, 돌연변이 이외의 것)를 포함할 수 있다. 1개 이상의 이종 아미노산 잔기의 존재는 예를 들어 조작된 폴리펩티드의 활성, 안정성, 발현, 각각의 가이드 핵산 분자에 대한 결합 등을 증진시킬 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드 (예를 들어, 비활성화된 Cas 뉴클레아제 변이체)는 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 55%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 65%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 75%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 85%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 91%, 적어도 또는 최대 약 92%, 적어도 또는 최대 약 93%, 적어도 또는 최대 약 94%, 적어도 또는 최대 약 95%, 적어도 또는 최대 약 96%, 적어도 또는 최대 약 97%, 적어도 또는 최대 약 98%, 적어도 또는 최대 약 99%, 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

SEQ ID NO: 12 (예시적인 조작된 뉴클레아제 폴리펩티드)

```

1  MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KERRKQAGGT GELDDKIFYQK
51  LRGQFPDAVF WQEISEIFRQ LQKQAAEYIN QSLIELYYEI FIKGKGIANA
101 SSVHEHYLSRV CYRRAAELFK NAAIASGLRS KIKSNFRLKE LKNMKSGFLT
151 TKSDNFPPIPL VKQKGGQYTG FEISNHNSDF IIKIPFGRWQ VKKEIDKYRP
201 WEKFDPEQVQ KSPKPISELL STQRRKRKNG WSKDEGTEAE IKKVMNGDYQ
251 TSYIEVKRGS KICEKSAWML NLSIDVPKID KGVDPISIIGG IAVGVRSPLV
301 CAINNAFSRY SISDNDFHF NKKMFARRRI LLKKNRHKRA GHGAKNKLKP
351 ITILTEKSER FRKKLIERWA CEIADFFIKN KVGTVQMENL ESMKRKEDSY
401 FNIRLRGFWP YAEMQNKIEF KLKQYGIEIR KVAPNNTSKT CSKCGHLNNY
451 FNFYRKKKNK FPHFKCEKCN FKENAAYNAA LNISNPKLKS TKERP
    
```

[0099] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드는 표 3B (예를 들어, 서열식별번호: 20-27 중 1개 이상), 표 4B (예를 들어, 서열식별번호: 28-111 중 1개 이상), 및/또는 표 5C (예를 들어, 서열식별번호: 112-201 중 1개 이상)로부터의 조작된 뉴클레아제 변이체의 폴리펩티드 서열과 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 55%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 65%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 75%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 85%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 91%, 적어도 또는 최대 약 92%, 적어도 또는 최대 약 93%, 적어도 또는 최대 약 94%, 적어도 또는 최대 약 95%, 적어도 또는 최대 약 96%, 적어도 또는 최대 약 97%, 적어도 또는 최대 약 98%, 적어도 또는 최대 약 99%, 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0101] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 1 및 표 2로부터의 임의의 Cas 단백질 (서열식별번호: 2, 3, 및 13-19) 중 어느 하나와 동일하지 않을 수 있다.

[0102] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 적어도 1개의 아미노산 변형은 A21Q, V23I, N32E, D29E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, E40D, K73G, A74T, R75G, K76E, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N, L522I로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원, 및 본원에 개시된 바와 같은 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열 대비 1개 이상의 아미노산 잔기의 임의의 결실 (예를 들어, 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 10의 아미노산 잔기 400-529로부터 적어도 1개의 결실)을 포함할 수 있다. 1개 이상의 구성원은 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열과 비교하여 A21Q, V23I, N32E, D29E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, E40D, K73G, A74T, R75G, K76E, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N, L522I로 이루어진 군으로부터 선택

된 적어도 또는 최대 약 1, 적어도 또는 최대 약 2, 적어도 또는 최대 약 3, 적어도 또는 최대 약 4, 적어도 또는 최대 약 5, 적어도 또는 최대 약 6, 적어도 또는 최대 약 7, 적어도 또는 최대 약 8, 적어도 또는 최대 약 9, 적어도 또는 최대 약 10, 적어도 또는 최대 약 11, 적어도 또는 최대 약 12, 적어도 또는 최대 약 13, 적어도 또는 최대 약 14, 적어도 또는 최대 약 15, 적어도 또는 최대 약 20개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 25개의 아미노산, 또는 적어도 또는 최대 약 30개의 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 적어도 1개의 아미노산 변형은 표 5A로부터 선택된 적어도 1개의 변형의 세트를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 적어도 1개의 아미노산 변형은 표 5B로부터 선택된 적어도 1개의 변형의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 표 5B로부터 선택된 적어도 1개의 변형의 조합은 cA2.55 또는 cA2.84가 아닐 수 있다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 적어도 1개의 아미노산 변형은 A21Q, V23I, D29E, N33R, E40D, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N, 및 L522I로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개, 또는 그 초과)의 구성원)을 포함할 수 있다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 적어도 1개의 아미노산 변형은 N32E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, K73G, A74T, R75G, 및 K76E로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 구성원)을 포함할 수 있다.

[0105] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드의 조작된 뉴클레아제 변이체는 상이한 Cas 단백질로부터 유래된 상이한 폴리뉴클레오티드 서열 도메인을 포함하는 키메라 폴리펩티드일 수 있다. 키메라 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드 서열, 및 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다. 제1 Cas 단백질 및 제2 Cas 단백질은 상이한 자연 발생 Cas 단백질일 수 있다. 제1 Cas 단백질 및 제2 Cas 단백질은 500개 이하, 400개 이하, 350개 이하, 300개 이하, 250개 이하, 200개 이하, 150개 이하, 140개 이하, 130개 이하, 120개 이하, 110개 이하, 100개 이하, 90개 이하, 80개 이하, 70개 이하, 60개 이하, 50개 이하, 40개 이하, 30개 이하, 또는 20개 이하의 아미노산 잔기만큼 서로 상이한 크기 (또는 아미노산 서열 길이)를 가질 수 있다.

[0106] 일부 경우에, 제1 폴리펩티드 서열의 길이는 제2 폴리펩티드 서열의 길이와 실질적으로 동일할 수 있다. 대안적으로, 제1 폴리펩티드 서열의 길이는 제2 폴리펩티드 서열의 길이와 상이할 수 있다. 제2 폴리펩티드 서열의 길이는 제1 폴리펩티드 서열의 길이의 약 90% 이하, 약 85% 이하, 약 80% 이하, 약 75% 이하, 약 70% 이하, 약 65% 이하, 약 60% 이하, 약 55% 이하, 약 50% 이하, 약 45% 이하, 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 약 25% 이하, 약 20% 이하, 약 18% 이하, 약 16% 이하, 약 15% 이하, 약 14% 이하, 약 12% 이하, 약 10% 이하, 약 9% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 미만, 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하일 수 있다. 제2 폴리펩티드 서열의 길이는 제1 폴리펩티드 서열의 길이의 적어도 또는 최대 약 1%, 적어도 또는 최대 약 2%, 적어도 또는 최대 약 3%, 적어도 또는 최대 약 4%, 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 6%, 적어도 또는 최대 약 7%, 적어도 또는 최대 약 8%, 적어도 또는 최대 약 9%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 12%, 적어도 또는 최대 약 14%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 16%, 적어도 또는 최대 약 18%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 25%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 35%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 45%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 55%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 90%, 또는 적어도 또는 최대 약 95%일 수 있다.

[0107] 일부 경우에, 제1 Cas 단백질 및 제2 Cas 단백질은 서열식별번호: 1 및 표 2로부터의 임의의 Cas 단백질 (서열식별번호: 2, 3, 및 13-19)로부터 선택된 2개의 상이한 구성원일 수 있다. 제1 Cas 단백질 또는 제2 Cas 단백질은 서열식별번호: 1 및 표 2로부터의 임의의 Cas 단백질 (서열식별번호: 2, 3 및 13-19)로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 75%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 85%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 92%, 적어도 또는 최대 약 95%, 적어도 또는 최대 약 96%, 적어도 또는 최대 약 97%, 적어도 또는 최대 약 98%, 적어도 또는 최대 약 99%, 또는 실질적으로 약 100%

동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 구성원은 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 2 일 수 있다.

[0108] 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드의 제1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 또는 최대 약 4개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 6개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 7개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 9개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 11개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 12개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 13개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 14개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 15개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 18개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 50개의 인접 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0109] 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드의 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 또는 최대 약 4개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 6개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 7개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 9개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 11개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 12개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 13개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 14개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 15개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 18개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 50개의 인접 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0110] 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드의 제2 폴리펩티드에서, 제1 폴리펩티드의 길이는 제2 폴리펩티드의 길이보다 적어도 또는 최대 약 1개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 2개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 5개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 10개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 15개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 20개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 25개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 30개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 35개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 40개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 45개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 50개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 55개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 60개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 70개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 80개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 90개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 100개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 110개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 120개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 130개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 140개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 150개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 200개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 250개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 300개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 350개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 400개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 450개의 아미노산, 또는 적어도 또는 최대 약 500개의 아미노산만큼 더 클 수 있다.

[0111] 일부 경우에, 제1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질의 N-말단 50%, N-말단 45%, N-말단 40%, N-말단 35%, N-말단 30%, N-말단 25%, N-말단 20%, N-말단 15%, N-말단 10%, 또는 N-말단 5%로부터 유래될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질의 C-말단 50%, C-말단 45%, C-말단 40%, C-말단 35%, C-말단 30%, C-말단 25%, C-말단 20%, C-말단 15%, C-말단 10%, 또는 C-말단 5%로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에, 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질의 N-말단 50%, N-말단 45%, N-말단 40%, N-말단 35%, N-말단 30%, N-말단 25%, N-말단 20%, N-말단 15%, N-말단 10%, 또는 N-말단 5%로부터 유래될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질의 C-말단 50%, C-말단 45%, C-말단 40%, C-말단 35%, C-말단 30%, C-말단 25%, C-말단 20%, C-말단 15%, C-말단 10%, 또는 C-말단 5%로부터 유래될 수 있다.

[0112] 일부 경우에, 제1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질의 N-말단으로부터의 처음 5개의 아미노산 잔기, 처음 10개의 아미노산 잔기, 처음 15개의 아미노산 잔기, 처음 20개의 아미노산 잔기, 처음 30개의 아미노산 잔기, 처음 40개의 아미노산 잔기, 처음 50개의 아미노산 잔기, 처음 60개의 아미노산 잔기, 처음 70개의 아미노산 잔기, 처음 80개의 아미노산 잔기, 처음 90개의 아미노산 잔기, 처음 100개의 아미노산 잔기, 처음 150개의 아미노산 잔기, 처음 200개의 아미노산 잔기, 처음 250개의 아미노산 잔기, 또는 처음 300개의 아미노산 잔기로부터 유래될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질의 C-말단으로부터의 처음 5개의 아미노산 잔기, 처음 10개의 아미노산 잔기, 처음 15개의 아미노산 잔기, 처음 20개의 아미노산 잔기, 처음 30개의 아미노산 잔기, 처음 40개의 아미노산 잔기, 처음 50개의 아미노산 잔기, 처음 60개의 아미노산 잔기, 처음 70개의 아

미노산 잔기, 처음 80개의 아미노산 잔기, 처음 90개의 아미노산 잔기, 처음 100개의 아미노산 잔기, 처음 150개의 아미노산 잔기, 처음 200개의 아미노산 잔기, 처음 250개의 아미노산 잔기, 또는 처음 300개의 아미노산 잔기로부터 유래될 수 있다.

[0113] 일부 경우에, 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질의 N-말단으로부터의 처음 5개의 아미노산 잔기, 처음 10개의 아미노산 잔기, 처음 15개의 아미노산 잔기, 처음 20개의 아미노산 잔기, 처음 30개의 아미노산 잔기, 처음 40개의 아미노산 잔기, 처음 50개의 아미노산 잔기, 처음 60개의 아미노산 잔기, 처음 70개의 아미노산 잔기, 처음 80개의 아미노산 잔기, 처음 90개의 아미노산 잔기, 처음 100개의 아미노산 잔기, 처음 150개의 아미노산 잔기, 처음 200개의 아미노산 잔기, 처음 250개의 아미노산 잔기, 또는 처음 300개의 아미노산 잔기로부터 유래될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질의 C-말단으로부터의 처음 5개의 아미노산 잔기, 처음 10개의 아미노산 잔기, 처음 15개의 아미노산 잔기, 처음 20개의 아미노산 잔기, 처음 30개의 아미노산 잔기, 처음 40개의 아미노산 잔기, 처음 50개의 아미노산 잔기, 처음 60개의 아미노산 잔기, 처음 70개의 아미노산 잔기, 처음 80개의 아미노산 잔기, 처음 90개의 아미노산 잔기, 처음 100개의 아미노산 잔기, 처음 150개의 아미노산 잔기, 처음 200개의 아미노산 잔기, 처음 250개의 아미노산 잔기, 또는 처음 300개의 아미노산 잔기로부터 유래될 수 있다.

[0114] 일부 경우에, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드의 조작된 뉴클레아제 변이체는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기 (또는 본원에 개시된 바와 같이 그 초과)를 포함하는 제3 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 제1 폴리펩티드 서열 및 제3 폴리펩티드 서열은 키메라 폴리펩티드 내에서 서로 인접할 수 있거나 또는 인접하지 않을 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제3 폴리펩티드 서열은 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기 (또는 본원에 개시된 바와 같이 그 초과)를 포함할 수 있다. 제1 폴리펩티드 서열 및 제3 폴리펩티드 서열은 키메라 폴리펩티드에서 서로 인접하지 않을 수 있다. 대안적으로, 제1 폴리펩티드 서열 및 제3 폴리펩티드 서열은 키메라 폴리펩티드에서 서로 인접할 수 있다. 제2 폴리펩티드 서열 및 제3 폴리펩티드 서열은 키메라 폴리펩티드에서 서로 인접하지 않을 수 있다. 대안적으로, 제2 폴리펩티드 서열 및 제3 폴리펩티드 서열은 키메라 폴리펩티드에서 서로 인접할 수 있다. 또 다른 대안에서 또는 추가적으로, 제3 폴리펩티드 서열은 제1 Cas 단백질 및 제2 Cas 단백질과 상이한 제3 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 Cas 단백질, 제2 Cas 단백질 및 제3 Cas 단백질은 서열식별번호: 1 및 표 2로부터 선택된 임의의 Cas 단백질로부터 선택된 3개의 상이한 구성원일 수 있다.

[0115] 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드의 제3 폴리펩티드는 제3 Cas 단백질과 공통인 적어도 또는 최대 약 4개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 6개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 7개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 9개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 11개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 12개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 13개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 14개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 15개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 18개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 50개의 인접 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.

[0116] 일부 경우에, 제3 폴리펩티드는 제3 Cas 단백질의 N-말단으로부터의 처음 5개의 아미노산 잔기, 처음 10개의 아미노산 잔기, 처음 15개의 아미노산 잔기, 처음 20개의 아미노산 잔기, 처음 30개의 아미노산 잔기, 처음 40개의 아미노산 잔기, 처음 50개의 아미노산 잔기, 처음 60개의 아미노산 잔기, 처음 70개의 아미노산 잔기, 처음 80개의 아미노산 잔기, 처음 90개의 아미노산 잔기, 처음 100개의 아미노산 잔기, 처음 150개의 아미노산 잔기, 처음 200개의 아미노산 잔기, 처음 250개의 아미노산 잔기, 또는 처음 300개의 아미노산 잔기로부터 유래될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제3 폴리펩티드는 제3 Cas 단백질의 C-말단으로부터의 처음 5개의 아미노산 잔기, 처음 10개의 아미노산 잔기, 처음 15개의 아미노산 잔기, 처음 20개의 아미노산 잔기, 처음 30개의 아미노산 잔기, 처음 40개의 아미노산 잔기, 처음 50개의 아미노산 잔기, 처음 60개의 아미노산 잔기, 처음 70개의 아미노산 잔기, 처음 80개의 아미노산 잔기, 처음 90개의 아미노산 잔기, 처음 100개의 아미노산 잔기, 처음 150개의 아미노산 잔기, 처음 200개의 아미노산 잔기, 처음 250개의 아미노산 잔기, 또는 처음 300개의 아미노산 잔기로부터 유래될 수 있다.

[0117] 일부 경우에, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드 내에서, 제1 폴리펩티드 서열, 제2 폴리펩티드 서열 및 제3 폴리펩티드 서열은 키메라 폴리펩티드의 N-말단에서 C-말단으로 하기 구조

중 임의의 것: CP1-CP2-CPx (I), CP1-CPx-CP2 (II), CP2-CP1-CPx (III), CP2-CPx-CP1 (IV), CPx-CP1-CP2 (V), 또는 CPx-CP2-CP1 (VI)로 배열될 수 있으며, 여기서 "-"는 아미노산 링커 (예를 들어, 1개 이상의 아미노산 서열을 포함함) 또는 직접 공유 결합일 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 링커는 단일 아미노산, 적어도 또는 최대 약 2개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 3개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 4개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 5개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 8개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 10개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 12개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 15개의 아미노산, 적어도 또는 최대 약 16개의 아미노산, 또는 적어도 또는 최대 약 20개의 아미노산을 포함할 수 있다. 아미노산 링커는 적어도 1개의 글리신, 적어도 1개의 세린, 또는 적어도 1개의 글리신-세린 디펩티드를 포함할 수 있다.

[0118] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 키메라 폴리펩티드)의 아미노산 서열은 최대 528개의 아미노산, 최대 527개의 아미노산, 최대 526개의 아미노산, 최대 525개의 아미노산, 최대 524개의 아미노산, 최대 523개의 아미노산, 최대 522개의 아미노산, 최대 521개의 아미노산, 최대 520개의 아미노산, 최대 519개의 아미노산, 최대 518개의 아미노산, 최대 517개의 아미노산, 최대 516개의 아미노산, 최대 515개의 아미노산, 최대 514개의 아미노산, 최대 513개의 아미노산, 최대 512개의 아미노산, 최대 511개의 아미노산, 최대 510개의 아미노산, 최대 509개의 아미노산, 최대 508개의 아미노산, 최대 507개의 아미노산, 최대 506개의 아미노산, 최대 505개의 아미노산, 최대 504개의 아미노산, 최대 503개의 아미노산, 최대 502개의 아미노산, 최대 501개의 아미노산, 최대 약 500개의 아미노산, 최대 약 495개의 아미노산, 최대 약 490개의 아미노산, 최대 약 485개의 아미노산, 최대 약 480개의 아미노산, 최대 약 475개의 아미노산, 최대 약 470개의 아미노산, 최대 약 465개의 아미노산, 최대 약 460개의 아미노산, 최대 약 455개의 아미노산, 최대 약 450개의 아미노산, 최대 약 445개의 아미노산, 최대 약 440개의 아미노산, 최대 약 435개의 아미노산, 최대 약 430개의 아미노산, 최대 약 425개의 아미노산, 최대 약 420개의 아미노산, 최대 약 415개의 아미노산, 최대 약 410개의 아미노산, 최대 약 405개의 아미노산, 최대 약 400개의 아미노산, 최대 약 395개의 아미노산, 최대 약 390개의 아미노산, 최대 약 385개의 아미노산, 최대 약 380개의 아미노산, 최대 약 375개의 아미노산, 최대 약 370개의 아미노산, 최대 약 365개의 아미노산, 최대 약 360개의 아미노산, 최대 약 355개의 아미노산, 최대 약 350개의 아미노산, 최대 약 345개의 아미노산, 최대 약 340개의 아미노산, 최대 약 335개의 아미노산, 최대 약 330개의 아미노산, 최대 약 325개의 아미노산, 최대 약 320개의 아미노산, 최대 약 315개의 아미노산, 최대 약 310개의 아미노산, 최대 약 305개의 아미노산, 또는 최대 약 300개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 조작된 뉴클레아제는 최대 약 1000개의 아미노산, 최대 약 950개의 아미노산, 최대 약 900개의 아미노산, 최대 약 850개의 아미노산, 최대 약 800개의 아미노산, 최대 약 750개의 아미노산, 최대 약 700개의 아미노산, 최대 약 650개의 아미노산, 최대 약 640개의 아미노산, 최대 약 630개의 아미노산, 최대 약 620개의 아미노산, 최대 약 610개의 아미노산, 최대 약 600개의 아미노산, 최대 약 590개의 아미노산, 최대 약 580개의 아미노산, 최대 약 570개의 아미노산, 최대 약 560개의 아미노산, 최대 약 550개의 아미노산, 최대 약 540개의 아미노산, 최대 약 530개의 아미노산, 최대 약 520개의 아미노산, 최대 약 510개의 아미노산, 최대 약 500개의 아미노산, 최대 약 490개의 아미노산, 최대 약 480개의 아미노산, 최대 약 470개의 아미노산, 최대 약 460개의 아미노산, 최대 약 450개의 아미노산, 최대 약 440개의 아미노산, 최대 약 430개의 아미노산, 최대 약 420개의 아미노산, 최대 약 410개의 아미노산, 최대 약 400개의 아미노산, 최대 약 350개의 아미노산, 또는 최대 약 300개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 변이체의 적어도 일부는 자연 발생 Cas 단백질 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 제1 Cas 단백질, 제2 Cas 단백질 또는 제3 Cas 단백질)로부터 (예를 들어, 그의 조작을 통해) 유래될 수 있다. 일부 경우에, 자연 발생 Cas 단백질은 최대 약 800개의 아미노산, 최대 약 750개의 아미노산, 최대 약 700개의 아미노산, 최대 약 650개의 아미노산, 최대 약 600개의 아미노산, 최대 약 550개의 아미노산, 최대 약 540개의 아미노산, 최대 약 530개의 아미노산, 최대 약 510개의 아미노산, 최대 약 500개의 아미노산, 최대 약 490개의 아미노산, 최대 약 480개의 아미노산, 최대 약 470개의 아미노산, 최대 약 460개의 아미노산, 최대 약 450개의 아미노산, 또는 최대 약 400개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 자연 발생 Cas 단백질은, 예를 들어 서열식별번호: 1 및 표 2로부터 선택된 임의의 Cas 단백질로부터의 구성원일 수 있다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드의 제1 폴리펩티드 서열, 제2 폴리펩티드 서열 및/또는 제3 폴리펩티드 서열은 Cas12a로부터 유래되지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드는 Cas12a로부터 유래되지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제 변이체의 키메라 폴리펩티드는 1개 이상의 Cas12f 유형 오르토로그 (예를 들어,

서열식별번호: 1 또는 표 2로부터 선택된 Cas 단백질)로부터 전적으로 유래될 수 있다.

[0122] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 조작된 뉴클레아제는 뉴클레아제 결핍 단백질 또는 야생형 Cas 단백질에 비해 감소된 뉴클레아제 활성을 갖는 단백질을 생성하기 위해 돌연변이 및/또는 변형될 수 있다. 뉴클레아제 결핍 단백질은 표적 유전자 (예를 들어, DNA)에 결합하는 능력을 보유할 수 있지만, 핵산 절단 활성이 결여되거나 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 Cas 뉴클레아제 또는 표 2로부터 선택된 Cas 단백질과 비교하여 감소된 뉴클레아제 활성 (예를 들어, 뉴클레아제 결핍 또는 뉴클레아제 널)을 나타낼 수 있다. 감소된 뉴클레아제 활성은 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 Cas 뉴클레아제의 활성 또는 표 2로부터 선택된 Cas 단백질의 활성보다 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 80%, 최대 약 70%, 최대 약 60%, 최대 약 50%, 최대 약 40%, 최대 약 30%, 최대 약 20%, 최대 약 10%, 최대 약 5%, 최대 약 1%, 최대 약 0.5%, 최대 약 0.1%, 또는 그 미만일 수 있다. 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 D326 및/또는 D510에서 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, D326 및/또는 D510 치환(들)은 알라닌 치환 (예를 들어, D326A 및/또는 D510A)일 수 있다.

[0123] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 천연 아미노산 서열에서 1개 이상의 치환을 포함할 수 있으며, 여기서 이들 치환 중 적어도 일부의 위치는 조작된 뉴클레아제에 대해 놀라운 이점을 갖는 것으로 결정된 1종 이상의 특정한 규칙을 따른다. 일부 경우에, 특정한 치환 규칙은 예를 들어 진핵 세포 내에서 기능할 수 있는 조작된 뉴클레아제의 변이체를 생산하는 그의 능력을 위해 선택되었다. 이들 특정한 규칙에 따르면, 천연 아미노산 서열에서 1개 이상의 치환의 전부 또는 일부는 (1) 천연 아미노산 서열의 (D/E/K/N)X(R/F)(E/K)N 모티프의 하류의 30개 아미노산 내 또는 그 이하에, (2) 천연 아미노산 서열의 위치 241의 상류 또는 하류의 30개 아미노산 이하에, (3) 천연 아미노산 서열의 위치 516의 상류 또는 하류의 30개 아미노산 이하에 존재하고/거나 (4) 천연 아미노산 서열 내에 전기적으로 하전된 아미노산을 갖는다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 1개 이상의 치환이 없는 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열과 비교하여, (D/E/K/N)X(R/F)(E/K)N 모티프의 상류 및/또는 하류의 역치 길이 (예를 들어, 30개 아미노산 잔기) 내 또는 그 이하의 아미노산 위치에서 1개 이상의 치환을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 1개 이상의 치환 중 적어도 1개는, 예를 들어 모티프의 28개 아미노산, 26개 아미노산, 24개 아미노산, 22개 아미노산, 20개 아미노산, 18개 아미노산, 16개 아미노산, 14개 아미노산, 12개 아미노산, 또는 10개 아미노산 내 또는 그 이하에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 1개 이상의 치환 중 적어도 1개는 R, A, S, 또는 G 아미노산 잔기에 대한 것일 수 있다. 일부 경우에, 1개 이상의 치환은 D143, T147, E151 및 K154로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서의 치환을 포함할 수 있다 (예를 들어, D143R, T147R, E151R 및/또는 K154R). 일부 경우에, 1개 이상의 치환은 N504, E507, N516, N519, E527, 및 E528로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서의 치환을 포함할 수 있다 (예를 들어, N504R, E507R, N516R, N519R, E527R, 및/또는 E528R). 일부 경우에, 1개 이상의 치환은 K11, K73, D143, T147, E151, K154, E241, D318, K330, K457, E425, E462, N504, E507, N516, N519, E527, 및 E528로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서의 치환을 포함할 수 있다 (예를 들어, K11R, K73R, D143R, T147R, E151R, K154R, E241R, D318R, K330R, E425N, K457R, E462R, N504R, E507R, N516R, N519R, E527R, 및/또는 E528R).

[0125] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 (D/E/K/N)X(R/F)(E/K)N 모티프의 상류 및/또는 하류의 1개 이상의 치환을 포함하는 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 1개 이상의 치환이 결여된 조작된 뉴클레아제의 대조군 아미노산 서열보다 적어도 또는 최대 약 1개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 2개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 3개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 4개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 5개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 6개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 7개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 8개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 9개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 10개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 11개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 12개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 13개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 14개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 15개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 16개의 양이온성 전하, 적어도 또는 최대 약 17개의 양이온성 전하, 또는 적어도 또는 최대 약 18개의 양이온성 전하만큼 더 큰 양이온성 전하 (예를 들어, 양성)를 나타낼 수 있다.

[0126] 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 개시된 바와 같은 (D/E/K/N)X(R/F)(E/K)N 모티프의 상류 및/또는 하류에 1개 이상의 치환을 포함하는 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (A) 1개 이상의 치환이 결여된 조작된 뉴클레아제의 대조군 아미노산 서열 및/또는 (B) 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 CRISPR/Cas 단백질과 비

교하여, 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 또는 등은 적정 열량측정법 (IRC) 검정에 의해 확인 시, Cas/가이드 핵산 복합체의 (i) 가이드 핵산 서열 (예를 들어, 가이드 RNA 서열) 및/또는 (ii) 표적 폴리뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 세포 내의 표적 유전자, 예컨대 표적 내인성 유전자)에 대해 적어도 또는 최대 약 1%, 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 25%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 100%, 적어도 또는 최대 약 110%, 적어도 또는 최대 약 120%, 적어도 또는 최대 약 125%, 적어도 또는 최대 약 150%, 적어도 또는 최대 약 200%, 적어도 또는 최대 약 250%, 적어도 또는 최대 약 300%, 적어도 또는 최대 약 350%, 적어도 또는 최대 약 400%, 적어도 또는 최대 약 450%, 또는 적어도 또는 최대 약 500%만큼 증진된 (예를 들어, 더 높은) 결합 친화도를 나타낼 수 있다.

[0127] 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 개시된 바와 같은 (D/E/K/N)X(R/F)(E/K/N) 모티프의 상류 및/또는 하류에 1개 이상의 치환을 포함하는 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 (A) 1개 이상의 치환이 결합된 조작된 뉴클레아제의 대조군 아미노산 서열 및/또는 (B) 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 CRISPR/Cas 단백질과 비교하여, 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 또는 등은 적정 열량측정법 (IRC) 검정에 의해 확인 시, Cas/가이드 핵산 복합체의 (i) 가이드 핵산 서열 (예를 들어, 가이드 RNA 서열) 및/또는 (ii) 표적 폴리뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 세포 내의 표적 유전자, 예컨대 표적 내인성 유전자)에 대해 적어도 또는 최대 약 0.1-배, 적어도 또는 최대 약 0.2-배, 적어도 또는 최대 약 0.5-배, 적어도 또는 최대 약 1-배, 적어도 또는 최대 약 2-배, 적어도 또는 최대 약 3-배, 적어도 또는 최대 약 4-배, 적어도 또는 최대 약 5-배, 적어도 또는 최대 약 6-배, 적어도 또는 최대 약 7-배, 적어도 또는 최대 약 8-배, 적어도 또는 최대 약 9-배, 적어도 또는 최대 약 10-배, 적어도 또는 최대 약 15-배, 적어도 또는 최대 약 20-배, 적어도 또는 최대 약 25-배, 적어도 또는 최대 약 30-배, 적어도 또는 최대 약 35-배, 또는 적어도 또는 최대 약 40-배만큼 증진된 (예를 들어, 더 높은) 결합 친화도를 나타낼 수 있다.

[0128] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제를 포함하는 시스템을 제공한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 조작된 뉴클레아제의 재조합적으로 발현된 (또는 생성된) 형태를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 적어도 조작된 뉴클레아제를 코딩하는 1개 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 적어도 조작된 뉴클레아제를 포함하는 (예를 들어, 이를 포함하도록 조작된, 예컨대 이를 발현하도록 형질감염 또는 형질도입된) 세포 (또는 세포 집단)를 포함할 수 있다.

[0129] 조작된 뉴클레아제의 사용 방법

[0130] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 결합, 절단 및/또는 편집을 발생시키기 위해, 예를 들어 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되거나 또는 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 커플링된 폴리펩티드 (예를 들어, 단백질)의 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 발현 및/또는 활성 수준을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이종 폴리펩티드는 세포 (예를 들어, 포유동물 세포)에 도입되어, 세포의 표적 폴리뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 세포의 내인성 유전자 또는 이종 유전자)에 대한 결합, 절단 및/또는 편집을 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 또는 조작된 뉴클레아제를 포함하는 단백질은 작동기 모이어티로서 지칭될 수 있다.

[0131] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열에 의해 코딩된 뉴클레아제의 뉴클레아제 활성의 또는 표 2로부터 선택된 Cas 단백질의 뉴클레아제 활성의 적어도 일부 (예를 들어, 실질적으로 모두)를 보유할 수 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 뉴클레아제-결핍일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 그것이 본 개시내용의 1개 이상의 이종 유전자 이펙터와 복합체로 존재하지 않는 한 표적 DNA 서열의 전사 활성화 또는 억제를 유도하지 못하는 뉴클레아제-널 DNA 결합 단백질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 표적 DNA 서열의 전사 활성화 또는 억제를 유도할 수 있는 (예를 들어, 이는 본원에 제공된 바와 같은 이종 유전자 이펙터의 존재에 의해 변경되거나 증대될 수 있음) 뉴클레아제-널 DNA 결합 단백질일 수 있다. 용어 "유전자 이펙터" 및 "유전자 조정인자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용어 "유전자 이펙터 폴리펩티드" 및 "유전자 조정인자 폴리펩티드"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0133] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 RNA 뉴클레아제, 예컨대 조작된 (예를 들어,

프로그램가능한 또는 표적화가능한) RNA 뉴클레아제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 그것이 본 개시내용의 1개 이상의 이중 유전자 이펙터와 복합체로 존재하지 않는 한 표적 RNA 서열의 전사 활성화 또는 억제를 유도하지 못하는 뉴클레아제-널 RNA 결합 단백질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 표적 RNA 서열의 전사 활성화 또는 억제를 유도할 수 있는 (예를 들어, 이는 본원에 제공된 바와 같은 이중 유전자 이펙터의 존재에 의해 변경되거나 증대될 수 있음) 뉴클레아제-널 RNA 결합 단백질일 수 있다.

[0134] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 핵산-가이드된 표적화 시스템일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 DNA-가이드된 표적화 시스템일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 RNA-가이드된 표적화 시스템일 수 있다. 핵산-가이드된 표적화 시스템은, 예를 들어 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자) 또는 표적 유전자 조절 서열에 대한 CRISPR-Cas 시스템 (예를 들어, 그의 뉴클레아제 결핍 형태, 예컨대 dCas9 또는 dCas14)의 특이적 결합을 용이하게 하는 가이드 핵산 서열을 포함할 수 있고 이를 이용할 수 있다. 예를 들어, 표적 유전자는 표 1에 열거된 유전자 중 어느 하나일 수 있고, 표적 유전자 조절 서열은 표 1에 열거된 유전자 중 어느 하나에 작동가능하게 커플링될 수 있다. 결합 특이성은 가이드 핵산, 예컨대 단일 가이드 RNA (sgRNA) 또는 그의 일부를 사용하는 것에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 sgRNA의 사용은 본 개시내용의 조성물 및 방법을 상이한 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자) 또는 표적 유전자 조절 서열과 함께 사용 (예를 들어, 표적화)하는 것을 가능하게 한다.

[0135] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 가이드 핵산, 예컨대 가이드 RNA 또는 그의 일부와 복합체를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 단일 가이드 핵산, 예컨대 단일 가이드 RNA (sgRNA)와 복합체를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 Cas 단백질과 복합체를 형성할 수 있는 가이드 핵산, 예컨대 가이드 RNA (예를 들어, sgRNA)와 임의로 복합체화된 RNA-결합 단백질 (RBP)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 표적 DNA 서열의 전사 활성화 또는 억제를 유도할 수 있는 뉴클레아제-널 DNA 결합 단백질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 RNA로부터 유래된 뉴클레아제-널 RNA 결합 단백질일 수 있다.

[0136] 본 개시내용의 조성물 및 방법에 사용되는 가이드 핵산은, 예를 들어 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 적어도 30, 적어도 31, 적어도 32, 적어도 33, 적어도 34, 적어도 35, 적어도 36, 적어도 37, 적어도 38, 적어도 39, 또는 적어도 40개 뉴클레오티드일 수 있다.

[0137] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법에 사용되는 가이드 핵산은 최대 최대 10, 최대 11, 최대 12, 최대 13, 최대 14, 최대 15, 최대 16, 최대 17, 최대 18, 최대 19, 최대 20, 최대 21, 최대 22, 최대 23, 최대 24, 최대 25, 최대 26, 최대 27, 최대 28, 최대 29, 최대 30, 최대 31, 최대 32, 최대 33, 최대 34, 최대 35, 최대 36, 최대 37, 최대 38, 최대 39, 또는 최대 40개 뉴클레오티드이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법에 사용되는 가이드 핵산은 약 8 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 26 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 28 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 30 내지 약 40개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 26 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 28 내지 약 30개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 25개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 15개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 10개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 5개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 3개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 2개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 1개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 22 내지 약 0개 뉴클레오티드, 약 24 내지 약 0개 뉴클레오티드.

레오티드, 약 13 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 17 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 18 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 19 내지 약 20개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 16 내지 약 18개 뉴클레오티드, 약 8 내지 약 16개 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 16개 뉴클레오티드, 약 11 내지 약 16개 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 16개 뉴클레오티드, 약 13 내지 약 16개 뉴클레오티드, 약 14 내지 약 16개 뉴클레오티드, 또는 약 15 내지 약 16개 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 가이드 핵산은 가이드 RNA 또는 그의 일부일 수 있다.

[0139] 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는, 예를 들어 본원에 개시된 복합체의 일부로서, 본 개시내용의 조성물 및 방법에 의해 유전자 발현의 조절을 증진시키도록 변형될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 핵산 결합 친화도, 핵산 결합 특이성, 효소적 활성, 및/또는 다른 인자, 예컨대 이중이량체화 또는 올리고머화 도메인에 대한 결합을 증가 또는 감소시키고 리간드를 유도하도록 변형될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 또한 단백질의 임의의 다른 활성 또는 특성, 예컨대 안정성을 변화시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 단백질 또는 복합체의 목적하는 기능에 필수적이지 않은 도메인을 제거하기 위해 조작된 뉴클레아제의 1개 이상의 뉴클레아제 도메인이 변형, 결실 또는 불활성화될 수 있거나, 또는 조작된 뉴클레아제의 적어도 일부가 말단절단될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 이중 유전자 이펙터를 포함하는 본 개시내용의 복합체에 의해 유전자 발현을 조절하기 위해 조작된 뉴클레아제의 활성을 조정하도록 (예를 들어, 증진 또는 감소시키도록) 변형될 수 있다.

[0140] 예를 들어, 조작된 뉴클레아제는 이중 유전자 이펙터 (예를 들어, 후성적 변형 도메인, 전사 활성화 도메인 및/또는 전사 리프레서 도메인)에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링 또는 비-공유 커플링)될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 본원에 개시된 바와 같은 올리고머화 또는 이량체화 도메인 (예를 들어, 이중이량체화 도메인)에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링 또는 비-공유 커플링)될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 증가 또는 감소된 안정성을 제공하는 이중 폴리펩티드에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링 또는 비-공유 커플링)될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 조작된 뉴클레아제 또는 조작된 뉴클레아제를 함유하는 복합체의 분해를 용이하게 할 수 있는 서열에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링 또는 비-공유 커플링)될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 표적 폴리뉴클레오티드 서열을 (직접적으로 또는 간접적으로) 편집, 돌연변이 또는 변형시키는 유전자 편집 모이어티 (예를 들어, 이중 단백질, 또는 그의 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링 또는 비-공유 커플링)될 수 있다.

[0141] 조작된 뉴클레아제는 임의의 적합한 수의 파트너, 예를 들어 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 또는 최대 10개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 1 - 5, 1 - 4, 1 - 3, 1 - 2, 2 - 5, 2 - 4, 2 - 3, 3 - 5, 3 - 4, 또는 4 - 5개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 1개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 2개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 3개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 4개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 5개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제는 6개의 파트너에 커플링 (예를 들어, 융합, 공유 커플링, 또는 비-공유 커플링)된다.

[0142] 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 융합 단백질, 예를 들어, 조작된 뉴클레아제와 본원에 개시된 바와 같은 파트너 중 1개 이상을 포함하는 융합체일 수 있다. 융합된 도메인 또는 이중 폴리펩티드는 조작된 뉴클레아제 내에서 N-말단, C-말단, 또는 내부에 위치할 수 있다.

[0143] 조작된 뉴클레아제의 파트너 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 결핍 또는 널 변이체에 공유 또는 비-공유 커플링됨)는 전사 이펙터 (예를 들어, 전사 활성화인자 또는 전사 리프레서)일 수 있다. 전사 이펙터는 본원에 제공된 바와 같은 세포에 대해 이중일 수 있다.

- [0144] 일부 실시양태에서, 전사 이펙터는 히스톤 후성적 변형인자 (또는 히스톤 변형인자)일 수 있다. 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는 메틸화를 통해 히스톤을 조정할 수 있다 (예를 들어, 히스톤 메틸화 변형인자, 예컨대 아미노산 메틸트랜스퍼라제, 예를 들어, KRAB). 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는 아세틸화를 통해 히스톤을 조정할 수 있다. 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는 인산화를 통해 히스톤을 조정할 수 있다. 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는 ADP-리보실화를 통해 히스톤을 조정할 수 있다. 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는 글리코실화를 통해 히스톤을 조정할 수 있다. 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는 SUMO화를 통해 히스톤을 조정할 수 있다. 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는 유비퀴틴화를 통해 히스톤을 조정할 수 있다. 일부 경우에, 히스톤 후성적 변형인자는, 예를 들어 ATP 가수분해-의존적 프로세스를 통해, 히스톤 구조를 리모델링함으로써 히스톤을 조정할 수 있다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 전사 이펙터는 유전자 후성적 변형인자 (또는 유전자 변형인자)일 수 있다. 일부 경우에, 유전자 변형인자는 메틸화를 통해 유전자를 조정할 수 있다 (예를 들어, 유전자 메틸화 변형인자, 예컨대 DNA 메틸트랜스퍼라제 또는 DNMT). 일부 경우에, 유전자 변형인자는 아세틸화를 통해 유전자를 조정할 수 있다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 전사 이펙터는 관련된 히스톤 아세틸트랜스퍼라제의 패밀리로부터의 것이다. 히스톤 아세틸트랜스퍼라제의 비제한적 예는 GNAT 서브패밀리, MYST 서브패밀리, p300/CBP 서브패밀리, HAT1 서브패밀리, GCN5, PCAF, Tip60, MOZ, MORF, MOF, HBO1, p300, CBP, HAT1, ATF-2, SRC1 및 TAFII250을 포함한다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 전사 이펙터는 후성적 변형인자를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 전사 이펙터는 히스톤 후성적 변형인자 (예를 들어, 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 리신 데메틸라제, 또는 DNA 메틸라제)를 포함한다. 후성적 변형인자의 비제한적 예는 EZH 서브패밀리, 비-SET 서브패밀리, 다른 SET 서브패밀리, PRDM 서브패밀리, SET1 서브패밀리, SET2 서브패밀리, SUV39 서브패밀리, SYMD 서브패밀리, ASH1L, EHMT1, EHMT2, EZH1, EZH2, MLL, MLL2, MLL3, MLL4, MLL5, NSD1, NSD2, NSD3, PRDM1, PRDM10, PRDM11, PRDM12, PRDM13, PRDM14, PRDM15, PRDM16, PRDM2, PRDM4, PRDM5, PRDM6, PRDM7, PRDM8, PRDM9, SET1, SET1L, SET2L, SETD2, SETD3, SETD4, SETD5, SETD6, SETD7, SETD8, SETDB1, SETDB2, SETMAR, SUV39H1, SUV39H2, SUV420H1, SUV420H2, SYMD1, SYMD2, SYMD3, SYMD4, 및 SYMD5를 포함할 수 있다.
- [0148] 전사를 증가시키기 위한 융합 파트너로서 사용될 수 있는 단백질 (또는 그의 단편)의 예는 전사 활성화인자, 예컨대 VP16, VP64, VP48, VP160, p65 서브도메인 (예를 들어, NFκB로부터의 것), 및 EDLL의 활성화 도메인 및/또는 TAL 활성화 도메인 (예를 들어, 식물에서의 활성을 위한 것), SET1A, SET1B, MLL1 to 5, ASH1, SYMD2, NSD1, JHDM2a/b, UTX, JMJD3, GCN5, PCAF, CBP, p300, TAF1, TIP60/PLIP, MOZMYST3, MORFMYST4, SRC1, ACTR, PI 60, CLOCK, 10-11 전위 (TET) 디옥시게나제 1 (TET1CD), TET1, DME, DML1, DML2, ROS1 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 유전자 활성화 조정인자의 추가의 예는 VP64-p65-Rta 융합 폴리펩티드 (VPR)이다.
- [0149] 전사를 감소시키기 위한 융합 파트너로서 사용될 수 있는 단백질 (또는 그의 단편)의 예는 전사 리프레서, 예컨대 전사 리프레서 예컨대 크루펠 연관 박스 (KRAB 또는 SKD); KOX1 억제 도메인; Mad mSIN3 상호작용 도메인 (SID); ERF 리프레서 도메인 (ERD), SRDX 억제 도메인 (예를 들어, 식물에서의 억제를 위한 것) 등; 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라제 예컨대 Pr-SET7/8, SUV4-20H1, RIZ1 등; 히스톤 리신 데메틸라제 예컨대 JMJD2A/JHDM3A, JMJD2B, JMJD2C/GASC1, JMJD2D, JARID1A/RBP2, JARID1B/PLU-1, JARID1C/SMCX, JARID1D/SMCY 등; 히스톤 리신 데아세틸라제 예컨대 HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8, HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9, SIRT1, SIRT2, HDAC11 등; DNA 메틸라제 예컨대 Hha1 DNA m5c-메틸트랜스퍼라제 (M.Hha1), DNA 메틸트랜스퍼라제 1 (DNMT1), DNA 메틸트랜스퍼라제 3a (DNMT3a), DNA 메틸트랜스퍼라제 3b (DNMT3b), MET1, DRM3 (식물), ZMET2, CMT1, CMT2 (식물) 등; 및 주변부 동원 요소 예컨대 라민 A, 라민 B 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0150] 다양한 측면에서, 본원에 제공된 조작된 뉴클레아제는 본원에 기재된 바와 같은 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열을 편집 또는 돌연변이시키는 것은 표적 폴리뉴클레오티드 내의 1개 이상의 뉴클레오티드를 1개 이상의 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 구아닌 (G)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 것을 수반한다. 일부 경우에, 구아닌 (G)은 아데닌 (A)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 구아닌 (G)은 티민 (T)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 구아닌 (G)은 시토신 (C)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 구아닌 (G)은 우라실 (U)로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 구아닌 (G)은 이노신 (I)으로 변화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 시토신 (C)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 것을 수반한다. 일부 경우에, 시토신 (C)은 구아닌 (G)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 시토신 (C)은 아데닌 (A)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 시토신 (C)은 티민

(T)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 시토신 (C)은 우라실 (U)로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 시토신 (C)은 이노신 (I)으로 변화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 티민 (T)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 것을 수반한다. 일부 경우에, 티민 (T)은 시토신 (C)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 티민 (T)은 구아닌 (G)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 티민 (T)은 아데닌 (A)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 티민 (T)은 우라실 (U)로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 티민 (T)은 이노신 (I)으로 변화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 아데닌 (A)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 것을 수반한다. 일부 경우에, 아데닌 (A)은 구아닌 (G)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 아데닌 (A)은 시토신 (C)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 아데닌 (A)은 티민 (T)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 아데닌 (A)은 우라실 (U)로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 아데닌 (A)은 이노신 (I)으로 변화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 우라실 (U)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 것을 수반한다. 일부 경우에, 우라실 (U)은 구아닌 (G)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 우라실 (U)은 시토신 (C)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 우라실 (U)은 티민 (T)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 우라실 (U)은 아데닌 (A)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 우라실 (U)은 이노신 (I)으로 변화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 이노신 (I)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 것을 수반한다. 일부 경우에, 이노신 (I)은 구아닌 (G)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 이노신 (I)은 시토신 (C)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 이노신 (I)은 티민 (T)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 이노신 (I)은 아데닌 (A)으로 변화될 수 있다. 일부 경우에, 이노신 (I)은 우라실 (U)로 변화될 수 있다.

[0151] 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 1개 이상의 점 돌연변이를 표적 폴리뉴클레오티드 내로 도입하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 (예를 들어, 1개 이상의 뉴클레오티드의) 1개 이상의 결실을 표적 폴리뉴클레오티드 내로 도입하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 (예를 들어, 1개 이상의 뉴클레오티드의) 1개 이상의 삽입을 표적 폴리뉴클레오티드 내로 도입하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 (예를 들어, 2개 이상의 뉴클레오티드의) 1개 이상의 역위를 표적 폴리뉴클레오티드 내에 도입하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 (예를 들어, 1개 이상의 뉴클레오티드의) 1개 이상의 전위를 표적 폴리뉴클레오티드 내에 도입하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드를 편집 또는 돌연변이시키는 것은 1개 이상의 전좌를 표적 폴리뉴클레오티드 내에 도입하는 것을 수반한다.

[0152] 일부 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 본원에 기재된 바와 같은 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 파트너 (예를 들어, 유전자 편집 모이어티)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 본원에 제공된 바와 같은 뉴클레아제-결핍 또는 뉴클레아제-널 조작된 뉴클레아제는 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 공유 또는 비-공유 커플링된다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 1개 이상의 뉴클레오티드를 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 유전자 편집 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 구아닌 (G)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 유전자 편집 모이어티이다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 구아닌 (G)을 시토신 (C)으로 변화시킨다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 구아닌 (G)을 티민 (T)으로 변화시킨다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 구아닌 (G)을 아데닌 (A)으로 변화시킨다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 구아닌 (G)을 우라실 (U)로 변화시킨다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 구아닌 (G)을 이노신 (I)으로 변화시킨다. 일부 실시양태에서, 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 시토신 (C)을 상이한 뉴클레오티드로 변화시키는 유전자 편집 모이어티이다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 시토신 (C)을 구아닌 (G)으로 변화시킨다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 시토신 (C)을 티민 (T)으로 변화시킨다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집 또는 돌연변이를 발생시키는 유전자 편집 모이어티는 시토신 (C)을 아데닌 (A)으로 변화시킨다. 일부 경우에, 표적 폴리뉴클레오티드의 편집

에 기재된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 뉴클레아제-결핍 또는 뉴클레아제-널 조작된 뉴클레아제)는 (예를 들어, 1개 이상의 뉴클레오티드의) 1개 이상의 전위를 표적 폴리뉴클레오티드 내에 도입하는 파트너 (예를 들어, 유전자 편집 모이어티)에 (예를 들어, 공유 또는 비-공유) 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 뉴클레아제-결핍 또는 뉴클레아제-널 조작된 뉴클레아제)는 1개 이상의 전좌를 표적 폴리뉴클레오티드 내에 도입하는 파트너 (예를 들어, 유전자 편집 모이어티)에 (예를 들어, 공유 또는 비-공유) 커플링될 수 있다.

[0154] 일부 실시양태에서, 유전자 편집 모이어티는 염기-편집 단백질 또는 염기-편집 효소일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염기-편집 단백질 또는 염기-편집 효소는 데아미나제이다. 일부 경우에, 데아미나제는 시티딘 데아미나제이다. 일부 경우에, 시티딘 데아미나제는 시토신 (C)의 우라실 (U) (이는 티민의 염기-쌍형성 특성을 가짐)로의 반응을 촉매한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 폴리뉴클레오티드가 이중-가닥 (예를 들어, 이중-가닥 DNA)인 경우에, 우라실 염기는 이어서 (예를 들어, 세포 복구 기구에 의해) 티미딘 염기로 치환되어 C·G에서 T·A로의 전이가 일어날 수 있다. 일부 실시양태에서, 데아미나제는 아데닌 데아미나제이다. 일부 경우에, 아데닌 데아미나제는 아데노신 (A)의 이노신 (I)으로의 반응을 촉매한다. 본원에 사용하기에 적합한 데아미나제의 비제한적 예는 비제한적으로 APOBEC 1 데아미나제, APOBEC2 데아미나제, APOBEC3 데아미나제, APOBEC3A 데아미나제, APOBEC3B 데아미나제, APOBEC3C 데아미나제, APOBEC3D 데아미나제, APOBEC3E 데아미나제, APOBEC3F 데아미나제, APOBEC3G 데아미나제, APOBEC3H 데아미나제, APOBEC4 데아미나제, 활성화-유도된 시티딘 데아미나제 (AID), 아데노신 데아미나제 1 (ADAR1), 아데노신 데아미나제 2 (ADAR2), 아데노신 데아미나제 3 (ADAR3) 또는 TadA를 포함한다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 프라임 편집에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 리버스 트랜스크립타제 효소 (예를 들어, 조작된 M-MLV 리버스 트랜스크립타제) 및 프라임 편집 RNA (pegRNA)에 커플링될 수 있다. 이러한 경우에, 조작된 뉴클레아제는 니카제 활성을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 프라임 편집은 표적화된 삽입, 결실 또는 염기-대-염기 전환을 매개하는데 사용될 수 있다.

[0156] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 유전자 기록에 사용될 수 있다.

[0157] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 표적 기질을 메틸화하는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 표적 기질을 메틸화하는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 메틸트랜스퍼라제이다. 일부 경우에, 메틸트랜스퍼라제는 DNA 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 메틸트랜스퍼라제, 또는 RNA 메틸트랜스퍼라제이다. 일부 경우에, DNA 메틸트랜스퍼라제는 DNMT1 또는 DNMT3이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 데메틸라제 활성을 갖는 (예를 들어, 핵산, 단백질 또는 다른 분자로부터 메틸기를 제거할 수 있는) 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 데메틸라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 히스톤 리신 데메틸라제, 예컨대, 비제한적으로 KDM1, KDM2, KDM3, KDM4, KDM5, 및 KDM6이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 디스뮤타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 디스뮤타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 슈퍼옥시드 디스뮤타제, 포름알데히드 디스뮤타제, 또는 클로라이트 디스뮤타제이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 알킬화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 알킬화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 프레닐트랜스퍼라제, 테르펜 시클라제, 또는 테르펜 신타제이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 탈퓨린화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 탈퓨린화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 DNA 글리코실라제이다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 산화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 산화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어,

단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 퍼옥시다제 또는 옥시다제이다.

- [0163] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 피리미딘 이량체 형성 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 인테그라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 인테그라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 레트로바이러스 인테그라제 또는 HIV 인테그라제이다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 트랜스포사제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 트랜스포사제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 ty1, 마리너 트랜스포사제, Tn3, 트랜스포사제 (Tnp) Tn5, 또는 Tn7 트랜스포손이다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 레콤비나제 활성을 갖는 파트너, 예를 들어 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 레콤비나제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 티로신 레콤비나제, Rad51 레콤비나제, RecA 레콤비나제, 또는 Dmc1 레콤비나제이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 폴리머라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 폴리머라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 DNA 폴리머라제, RNA 폴리머라제, 리버스 트랜스크립타제, 또는 RdRp 레플리카제이다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 리가제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 리가제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 유비퀴틴 리가제, 글루타메이트-시스테인 리가제, 아미노아실 tRNA 신테타제, 숙시닐 조효소 A 신테타제, 아세틸-CoA 신테타제, 피루베이트 카르복실라제, 아세틸-CoA 카르복실라제, 프로피오닐-CoA 카르복실라제, 메틸크로토닐-CoA 카르복실라제, DNA 리가제, 마그네슘 킬라타제, 코발트 킬라타제, 또는 DNA 신테타제이다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 헬리카제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 헬리카제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 DNA 헬리카제, RNA 헬리카제, 크로모도메인 헬리카제, 또는 DEAD 박스/DEAD/DEAH 박스 헬리카제이다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 포토리아제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 포토리아제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 광재활성화 효소, DNA 포토리아제, DNA-광재활성화 효소, DNA 시클로부탄 디피리미딘 포토리아제, DNA 포토리아제, 테옥시리보핵산 포토리아제, 테옥시리보디피리미딘 포토리아제, 포토리아제, PRE, PhrB 포토리아제, 테옥시리보핵산 시클로부탄 디피리미딘 포토리아제, phr A 포토리아제, 디피리미딘 포토리아제 (감광성), 또는 테옥시리보핵산 피리미딘 이량체 리아제 (감광성)이다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 글리코실라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 글리코실라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 N-메틸퓨린 DNA 글리코실라제, UNG, hOGG1, hNTH1, hNEIL1, hMYH, hSMUG1, TDG, MBD4, Mag1, Ung1, Ogg1, Ntg1, AlkE, Ntg2, hNEIL2, hNEIL3, AlkC, AlkD, MutY, Nei, Nth, Fpg, 또는 UDG이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 아세틸트랜스퍼라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 아세틸트랜스퍼라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 CBP 히스톤 아세틸트랜스퍼라제, 콜린 아세틸트랜스퍼라제, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제, 세로토닌 N-아세틸트랜스퍼라제, NatA 아세틸트랜스퍼라제, 또는 NatB 아세틸트랜스퍼라제이다.

- [0173] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 데아세틸라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 데아세틸라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, 또는 HDAC- 8이다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 키나제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 키나제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 Ca²⁺/칼모둘린-의존성 단백질 키나제, 시클린-의존성 키나제, 뉴클레오시드-디포스페이트 키나제, 포스포타디일이노시톨 포스페이트 키나제, 티미딘 키나제, 티미딜레이트 키나제, 또는 핵-연관 키나제이다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 포스파타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 포스파타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 산 포스파타제, 알칼리성 포스파타제, 엔도뉴클레아제/엑소뉴클레아제/포스파타제 패밀리를 포함하는, 키나제, 포스포타움, 포스포트랜스퍼라제, 단백질 포스파타제, 또는 단백질 포스파타제 2이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 유비퀴틴 리가제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 유비퀴틴 리가제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 E3A, mdm2, 후기-축진 복합체 (APC), UBR5 (EDD1), SOCS/ BC-박스/ e1oBC/ CUL5/ RING, LNXp80, CBX4, CBL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HERC5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PP1L2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL, WWP1, WWP2, 파킨, 또는 MKRN1이다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 탈유비퀴틴화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 탈유비퀴틴화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 탈유비퀴틴화 펩티다제, 탈유비퀴틴화 이소펩티다제, 데유비퀴티나제, 유비퀴틴 프로테아제, 유비퀴틴 히드롤라제, 또는 유비퀴틴 이소펩티다제이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 아데닐화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 아데닐화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 카르복실산 리덕타제이다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 탈아데닐화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 탈아데닐화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 5'-데아데닐라제, CNOT6 데아데닐라제, CNOT6L 데아데닐라제, 또는 CCR4-NOT 데아데닐라제이다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 SUMO화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, SUMO화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 소형 유비퀴틴-관련 변형체 (SUMO-1), SUMO-2, 또는 SUMO-3이다.
- [0181] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 탈SUMO화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 탈SUMO화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 SENP1, SENP2, SENP3, 또는 SENP5이다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 리보실화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 리보실화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 모노(ADP-리보실)트랜스퍼라제, 폴리(ADP-리보스)폴리머라제, 또는 히스톤 리보실라제이다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 탈리보실화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 탈리보실화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 히스톤 리신 데리보실라제 또는 ADP-리

보스 데리보실라제이다.

- [0184] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 미리스토일화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 미리스토일화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 N-미리스톨트랜스퍼라제 (NMT) 1, N-미리스톨트랜스퍼라제 (NMT) 2, 또는 글리실캡티드 N-테트라테카노일트랜스퍼라제이다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 재형성 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 재형성 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 히스톤 아세틸트랜스퍼라제 (HAT), 데아세틸라제, 또는 메틸트랜스퍼라제이다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 프로테아제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 프로테아제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 트립신, 키모트립신, 엘라스타제, 파파인, 브로멜라인, 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 아스파르트산 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테아제, 또는 아스파라긴 캡티드 리아제이다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 옥시도리덕타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 옥시도리덕타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 공여자 데히드로게나제, 피옥시다제, 리덕타제, 데히드로게나제, 옥시다제, 옥시게나제, 히드록실라제, 루시페라제, DMSO 리덕타제, 글루코스 옥시다제, L-글로노락톤 옥시다제, 티아민 옥시다제, 크산틴 옥시다제, 아세트알데히드 데히드로게나제, 피루베이트 데히드로게나제, 옥소글루타레이트 데히드로게나제, 모노아민 옥시다제, 빌리베르딘 리덕타제, 디히드로폴레이트 리덕타제, 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타제, 사르코신 옥시다제, 또는 디히드로벤조페난트리딘 옥시다제이다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 트랜스퍼라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 트랜스퍼라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 조효소 A 트랜스퍼라제, 아실 트랜스퍼라제, 캡티딜 트랜스퍼라제, N-아세틸트랜스퍼라제, 또는 피루베이트 데히드로게나제이다.
- [0189] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 히드롤라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 히드롤라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 에스테라제, 프로테아제, 글리코시다제, 또는 리파제이다.
- [0190] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 리아제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 리아제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 페닐알라닌 암모니아-리아제, 시트레이트 리아제, 이소시트레이트 리아제, 히드록시니트릴, 핵테이트 리아제, 아르기니노숙시네이트 리아제, 피루베이트 포르메이트 리아제, 알기네이트 리아제, 또는 핵틴 리아제이다.
- [0191] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 이소머라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 이소머라제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 리보스 포스페이트 이소머라제, 비스포스포글리세레이트 뮤타제, 또는 포토이소머라제이다.
- [0192] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 신타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 신타제 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 ATP 신타제, 시트레이트 신타제, 트립토판 신타제, 슈도우리딘 신타제, 또는 지방산 신타제이다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 탈미리스토일화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 탈미리스토일화 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 T3SS 이펙터 단백질이다.

- [0194] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조작된 뉴클레아제는 전좌 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)에 커플링될 수 있다. 일부 경우에, 전좌 활성을 갖는 파트너 (예를 들어, 단백질, 또는 그의 기능적 도메인 또는 기능적 단편)는 트랜스포사제 Tn5 또는 슬리핑 뷰티 트랜스포사제이다.
- [0195] 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 임의의 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 조작된 뉴클레아제는 단백질, 예컨대 조작된 뉴클레아제 단독의 형태로 또는 가이드 핵산과 복합체화되어 리보핵단백질로서 제공될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 복합체로, 예를 들어 본 개시내용의 가이드 핵산 및/또는 1개 이상의 이중 유전자 이펙터와 복합체화되어 제공될 수 있다. 조작된 뉴클레아제는 적어도 조작된 뉴클레아제를 코딩하는 핵산, 예컨대 RNA (예를 들어, 메신저 RNA (mRNA)), 또는 DNA의 형태로 제공될 수 있다. 적어도 조작된 뉴클레아제를 코딩하는 핵산은 특정한 세포 또는 유기체에서 단백질로의 효율적인 번역을 위해 코돈 최적화될 수 있다 (예를 들어, 인간 코돈 최적화).
- [0196] 본원에 개시된 바와 같은 적어도 조작된 뉴클레아제, 그의 단편 또는 유도체를 코딩하는 핵산은 세포의 게놈에 안정하게 통합될 수 있다. 적어도 조작된 뉴클레아제를 코딩하는 핵산은 프로모터, 예를 들어 세포에서 구성적으로 또는 유도적으로 활성인 프로모터에 작동가능하게 연결될 수 있다. 적어도 조작된 뉴클레아제를 코딩하는 핵산은 발현 구축물 내의 프로모터에 작동가능하게 연결될 수 있다. 발현 구축물은 관심 유전자 또는 다른 핵산 서열 (예를 들어, 적어도 조작된 뉴클레아제)의 발현을 지시할 수 있고 이러한 관심 핵산 서열을 표적 세포로 전달할 수 있는 임의의 핵산 구축물을 포함할 수 있다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제는 단일 가이드 RNA (sgRNA)와 회합되어, 예를 들어 본원에 개시된 이중 유전자 이펙터(들)와 조합되어 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)의 전사를 활성화 또는 억제할 수 있다. sgRNA는 본원에 제공된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 또는 그의 변이체를 발현하는 세포 내로 도입될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 세포는 동일한 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자) 또는 표적 유전자 조절 서열을 표적화하는 1개 이상의 상이한 sgRNA를 함유할 수 있다. 다른 경우에, sgRNA는 세포 내의 상이한 핵산 (예를 들어, 상이한 표적 유전자, 상이한 표적 유전자 조절 서열, 또는 동일한 표적 유전자 또는 표적 유전자 조절 서열 내의 상이한 서열)을 표적화한다.
- [0198] 효소적 불활성 (예를 들어, 뉴클레아제 결핍)은 서열-특이적 방식으로 폴리뉴클레오티드 내의 핵산 서열에 결합할 수는 있지만, 표적 폴리뉴클레오티드를 절단할 수 없거나 또는 이를 실질적으로 감소된 빈도로 절단할 뉴클레아제를 지칭할 수 있다. 효소적 불활성 가이드 모이어티는 효소적 불활성 도메인 (예를 들어, 뉴클레아제 도메인)을 포함할 수 있다. 효소적 불활성은 활성이 없음을 지칭할 수 있다. 효소적 불활성은 실질적으로 활성이 없음을 지칭할 수 있다. 효소적 불활성은 본질적으로 활성이 없음을 지칭할 수 있다. 효소적 불활성은 대등한 야생형 활성 (예를 들어, 핵산 절단 활성, 야생형 Cas 활성)과 비교하여 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하, 6% 이하, 7% 이하, 8% 이하, 9% 이하, 또는 10% 이하의 활성을 지칭할 수 있다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 표적 핵산은 dsDNA일 수 있다. 이러한 실시양태에서, dsDNA-표적화 특이성은 적어도 부분적으로 2개의 파라미터에 의해 결정된다: 표적 dsDNA 내의 프로토스페이스 (비-상보적 DNA 가닥 상의 gRNA 스페이스에 상응하는 표적 dsDNA 내의 서열)를 표적화하는 gRNA 스페이스 및 비-상보적 DNA 가닥 상의 프로토스페이스의 바로 5' (상류)에 위치한 짧은 서열인 프로토스페이스-인접 모티프 (PAM). 일부 실시양태에서, PAM은 5'-TTTG-3', 5'-TTTA-3', 또는 5'-TTTR-3'이다. 일부 실시양태에서, PAM은 5'-TTTG-3'이다. 일부 실시양태에서, PAM은 5'-TTTA-3'이다. 일부 실시양태에서, PAM은 5'-TTTR-3'이다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 표적 핵산은 RNA일 수 있다. 이러한 실시양태에서, RNA-표적화 특이성은 적어도 부분적으로 표적 RNA 내의 프로토스페이스-유사 서열 (gRNA 스페이스에 상보적인 표적 RNA 내의 서열)을 표적화하는 gRNA 스페이스에 의해 결정되고, 프로토스페이스-유사 서열의 바로 5' (상류)에 위치한 서열에는 비의존적이다. 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 추가로 dsDNA 분자를 표적화할 수 있으며, 여기서 gRNA 스페이스는 그것이 5'-TTTG-3', 5'-TTTA-3', 및 5'-TTTR-3'로부터 선택된 PAM을 갖는 표적 dsDNA 분자 내의 프로토스페이스를 표적화하도록 선택된다. 다른 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제는 dsDNA 분자를 표적화할 수 없으며, 여기서 gRNA 스페이스는 gRNA 스페이스에 의해 표적화된 dsDNA 분자 내의 임의의 프로토스페이스가 5'-TTTG-3', 5'-TTTA-3', 및 5'-TTTR-3'로부터 선택된 PAM을 갖지 않도록 선택된다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드 (예를 들어, 및/또는 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체)는 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)의 발현 및/또는 활성을 조절할 수 있다. 일부

실시양태에서, 이중 폴리펩티드 및/또는 그의 복합체는 핵산 (예를 들어, 유전자 및/또는 유전자 산물)의 서열을 편집할 수 있다. 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제-활성 변이체는 표적 폴리뉴클레오티드에서 이중-가닥 파괴 또는 단일-가닥 파괴를 생성함으로써 핵산 서열을 편집할 수 있다.

[0202] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드 (예를 들어, 및/또는 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체)는 표적 폴리뉴클레오티드, 예컨대 DNA에서 이중-가닥 파괴를 생성할 수 있다. DNA에서의 이중-가닥 파괴는 유전자 변형(들)의 도입 (예를 들어, 핵산 편집)을 가능하게 하는 DNA 파괴 복구를 발생시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 뉴클레아제는 부위-특이적 단일-가닥 DNA 파괴 또는 Nick을 유도하여, HDR을 발생시킨다.

[0203] DNA에서의 이중-가닥 파괴는 유전자 변형(들)의 도입 (예를 들어, 핵산 편집)을 가능하게 하는 DNA 파괴 복구를 발생시킬 수 있다. DNA 파괴 복구는 비-상동 말단 연결 (NHEJ) 또는 상동성-지정 복구 (HDR)를 통해 발생할 수 있다. HDR에서, 표적 DNA의 상동성 아암 플랭킹 부위를 함유하는 공여자 DNA 복구 주형 또는 주형 폴리뉴클레오티드가 제공될 수 있다.

[0204] 일부 실시양태에서, 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드 (예를 들어, 및/또는 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체)는 표적 폴리뉴클레오티드, 예컨대 DNA에서 이중-가닥 파괴를 생성하지 않는다. 핵산 파괴의 부재 하의 이중 폴리펩티드 또는 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체 (예를 들어, 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 결핍 변이체 및 가이드 RNA를 포함하는 복합체)의 결합은 표적 유전자 (예를 들어, 내인성 표적 유전자)의 발현을 조절 (예를 들어, 증진 또는 억제)하는 데 충분할 수 있다.

[0205] 표적 유전자

[0206] 본 개시내용은 1개 이상의 표적 유전자의 발현을 조정하기 위한 조성물, 방법 및 시스템을 제공한다. 표적 유전자(들)는 1개 이상의 내인성 표적 유전자, 예컨대 (i) 질환 유발 대립유전자, 예를 들어 돌연변이체 대립유전자, 및/또는 (ii) 비-질환 유발 대립유전자, 예를 들어 야생형 대립유전자일 수 있다. 예를 들어, 가이드 모이어티 및 (예를 들어, 세포에서) 표적 유전자의 활성 또는 발현 수준을 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있는 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드를 포함하는 (예를 들어, 조작된 뉴클레아제를 포함하는) 1개 이상의 이중 폴리펩티드를 포함하는 1개 이상의 복합체가 본원에 개시된다. 가이드 모이어티 (예를 들어, 소형 가이드 RNA) 및 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이러한 복합체는 표적 유전자(들)의 절단을 통해 표적 유전자(들)의 발현의 조정을 발생시킬 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 이러한 복합체는 조작된 뉴클레아제에 작동가능하게 커플링된 (예를 들어, 그에 융합된) 유전자 조정인자를 포함하여, 복합체는 표적 유전자(들)의 절단 없이 표적 유전자(들)의 발현의 조정을 발생시킬 수 있다. 일부 경우에, 유전자 조정인자는 표적 유전자의 발현의 증가를 발생시킬 수 있다. 일부 경우에, 유전자 조정인자는 표적 유전자의 발현의 감소를 발생시킬 수 있다. 일부 경우에, 유전자 조정인자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 유전자 편집 모이어티)는 예를 들어 돌연변이된 유전자의 발현이 감소되고 교정된 유전자의 발현이 증가되도록 표적 유전자에서 바람직하지 않은 돌연변이를 교정하기 위해 표적 유전자의 편집을 발생시킬 수 있다.

[0207] 일부 실시양태에서, 표적 유전자 또는 그의 조절 서열은 예를 들어 세포의 게놈에 존재하는, 세포에 대해 내인성이거나, 또는 예를 들어 대상체의 게놈에 존재하는, 대상체에 대해 내인성이다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자 또는 그의 조절 서열은 조작된 리포터 시스템의 일부가 아니다.

[0208] 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 숙주 대상체에 대해 외인성이고, 예를 들어 병원체 표적 유전자이거나 또는 치료적 개입, 예컨대 유전자 요법 및/또는 세포 요법의 결과로서 발현된 외인성 유전자이다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 외인성 리포터 유전자이다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 외인성 합성 유전자이다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자의 발현을 (예를 들어, 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체를 세포 또는 세포 집단 내로 도입 시) 또는 그의 지속기간을 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 수준은 RNA 발현 수준이고, 이는 예를 들어 RNAseq, qPCR, 마이크로어레이, 유전자 어레이, FISH 등에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 발현 수준은 단백질 발현 수준이고, 이는 예를 들어 웨스턴 블롯, ELISA, 멀티플렉스 면역검정, 질량 분광측정법, NMR, 단백질체학, 유동 세포측정법, 질량 세포측정법 등에 의해 측정될 수 있다.

[0210] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자의 발현을 (예를 들어, 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체를 세포 또는 세포 집단 내로 도입 시) 또는 그의 지속기간을 적어도 약 10%, 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 2-배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 11배, 적어도 약 12배, 적어도 약 13배, 적어도 약 14배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 30배, 적어도 약 40배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 70배, 적어도 약 80배, 적어도 약 90배, 적어도 약 100배, 적어도 약 150배, 적어도 약 200배, 적어도 약 250배, 적어도 약 300배, 적어도 약 350배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 600배, 적어도 약 700배, 적어도 약 800배, 적어도 약 900배, 적어도 약 1000배, 적어도 약 1500배, 적어도 약 2000배, 또는 적어도 약 3000배만큼 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다.

[0211] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자의 발현을 (예를 들어, 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체를 세포 또는 세포 집단 내로 도입 시) 또는 그의 지속기간을 최대 약 50%, 최대 약 60%, 최대 약 70%, 최대 약 80%, 최대 약 90%, 최대 약 2-배, 최대 약 3배, 최대 약 4배, 최대 약 5배, 최대 약 6배, 최대 약 7배, 최대 약 8배, 최대 약 9배, 최대 약 10배, 최대 약 11배, 최대 약 12배, 최대 약 13배, 최대 약 14배, 최대 약 15배, 최대 약 20배, 최대 약 30배, 최대 약 40배, 최대 약 50배, 최대 약 60배, 최대 약 70배, 최대 약 80배, 최대 약 90배, 최대 약 100배, 최대 약 150배, 최대 약 200배, 최대 약 250배, 최대 약 300배, 최대 약 350배, 최대 약 400배, 최대 약 500배, 최대 약 600배, 최대 약 700배, 최대 약 800배, 최대 약 900배, 최대 약 1000배, 최대 약 1500배, 최대 약 2000배, 최대 약 3000배, 최대 약 5000배, 또는 최대 약 10000배만큼 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다.

[0212] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자의 발현을 (예를 들어, 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체를 세포 또는 세포 집단 내로 도입 시) 또는 그의 지속기간을 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 2-배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 6배, 약 7배, 약 8배, 약 9배, 약 10배, 약 11배, 약 12배, 약 13배, 약 14, 약 15배, 약 20배, 약 30배, 약 40배, 약 50배, 약 60배, 약 70배, 약 80배, 약 90배, 약 100배, 약 150배, 약 200배, 약 250배, 약 300배, 약 350배, 약 400배, 약 500배, 약 600배, 약 700배, 약 800배, 약 900배, 약 1000배, 약 1500배, 약 2000배, 약 3000배, 약 5000배, 또는 약 10000배만큼 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다.

[0213] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자의 발현을 (예를 들어, 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체를 세포 또는 세포 집단 내로 도입 시) 또는 그의 지속기간을 검출 한계 미만으로부터 검출가능한 수준까지 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다.

[0214] 일부 실시양태에서, 발현 또는 그의 지속기간의 변화의 정도는 본 개시내용의 시스템 (예를 들어, 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체)을 세포 또는 세포 집단 내로 도입하기 전과 대비된다. 일부 실시양태에서, 발현 또는 그의 지속기간의 변화의 정도는 본 개시내용의 시스템으로 처리되지 않은 상응하는 대조군 세포 또는 세포 집단과 대비된다. 일부 실시양태에서, 발현 또는 그의 지속기간의 변화의 정도는 본 개시내용의 시스템에 대한 대안으로 처리된 상응하는 대조군 세포 또는 세포 집단과 대비된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 발현 또는 그의 지속기간의 변화의 정도는 대조군 뉴클레아제와 대비된다. 대조군 뉴클레아제는 자연 발생 뉴클레아제 (예를 들어, (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열) 또는 그의 임의의 변형 (예를 들어, 감소된 뉴클레아제 활성을 갖고 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 그의 변이체)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 대조군 뉴클레아제는 동일한 유전자 조정인자에 커플링되고 (예를 들어, 그에 융합되고), 동일한 유전자 조정인자는 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제에 커플링된 dCasMINI일 수 있다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자의 활성 수준을 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드를 포함하는 복합체를 세포 또는 세포 집단 내로 도입 시) 또는 그의 지속기간을 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다. 활성 수준은 표적 유전자의 기능적 특징에 따라 해당 표적 유전자에 대한 적합한 기능적 검정에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 미토젠인 표적 유전자의 활성 수준은 세포 증식을 측정함으로써 결정될 수 있고; 아포토시스를 유도하는 표적 유전자의 활성 수준은 아넥신 V 검정 또는 다른 적합한 세포 사멸 검정에 의해 측정될 수 있고; 항염증 시토카인의 활성 수준은 LPS-유도된 시토카인 방출 검정에 의해 측정될 수 있다.

[0217] 본 개시내용의 시스템 및 방법은, 일부 경우에, 대안적 조성물 및 방법에 의해 달성될 수 있는 것 (예를 들어 siRNA를 사용한, 예를 들어 RNAi를 통한 억제)보다 더 길게 지속되는 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)의 발현 및/또는 활성 수준의 변화를 도출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 발현의 지속적 조정은 일시적 조정과 비교하여 유리하다.

[0218] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 5시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 7시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 9시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 14시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 20시간, 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 14일, 적어도 약 21일, 적어도 약 28일, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 9주, 적어도 약 10주, 적어도 약 12주, 적어도 약 14주, 적어도 약 18주, 적어도 약 20주, 적어도 약 26주, 또는 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 12개월 또는 그 초과 동안 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다.

[0219] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)의 발현 및/또는 활성 수준을 적어도 또는 최대 약 1시간, 적어도 또는 최대 약 2시간, 적어도 또는 최대 약 3시간, 적어도 또는 최대 약 4시간, 적어도 또는 최대 약 5시간, 적어도 또는 최대 약 6시간, 적어도 또는 최대 약 7시간, 적어도 또는 최대 약 8시간, 적어도 또는 최대 약 9시간, 적어도 또는 최대 약 10시간, 적어도 또는 최대 약 12시간, 적어도 또는 최대 약 14시간, 적어도 또는 최대 약 18시간, 적어도 또는 최대 약 20시간, 적어도 또는 최대 약 1일, 적어도 또는 최대 약 2일, 적어도 또는 최대 약 3일, 적어도 또는 최대 약 4일, 적어도 또는 최대 약 5일, 적어도 또는 최대 약 6일, 적어도 또는 최대 약 7일, 적어도 또는 최대 약 8일, 적어도 또는 최대 약 9일, 적어도 또는 최대 약 10일, 적어도 또는 최대 약 14일, 적어도 또는 최대 약 21일, 적어도 또는 최대 약 28일, 적어도 또는 최대 약 5주, 적어도 또는 최대 약 6주, 적어도 또는 최대 약 7주, 적어도 또는 최대 약 8주, 적어도 또는 최대 약 9주, 적어도 또는 최대 약 10주, 적어도 또는 최대 약 12주, 적어도 또는 최대 약 14주, 적어도 또는 최대 약 18주, 적어도 또는 최대 약 20주, 적어도 또는 최대 약 26주, 또는 적어도 또는 최대 약 5개월, 적어도 또는 최대 약 6개월, 적어도 또는 최대 약 9개월, 또는 적어도 또는 최대 약 12개월 동안 특정 역치 초과로 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다.

[0220] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 시스템 및 방법은 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)의 발현 및/또는 활성 수준을 약 1 시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 12시간, 약 14시간, 약 18시간, 약 20시간, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 12주, 약 14주, 약 18주, 약 20주, 약 26주, 약 5개월, 약 6개월, 약 9개월, 또는 약 12개월 동안 특정 역치 초과로 조정할 (예를 들어, 증가 또는 감소시킬) 수 있다.

[0221] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드 (예를 들어, 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 조작된 뉴클레아제)는 대조군 폴리펩티드 (예를 들어, 동일한 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 대조군 뉴클레아제)에 의한 표적 유전자의 조정과 비교하여 표적 유전자의 증진된 조정을 수행할 수 있거나 또는 이를 발생시킬 수 있다. 대조군 뉴클레아제는 자연 발생 뉴클레아제 (예를 들어, (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열) 또는 그의 임의의 변형 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 dCasMINI)일 수 있다.

[0222] 일부 경우에, 표적 유전자의 증진된 조정은 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 더 큰 표적 유전자의 발현 수준에서의 변화를 특징으로 할 수 있다. 일부 예에서, 이러한 변화는 표적 유전자의 증가된 발현 수준일 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드에 의한 표적 유전자의 증가된 발현 수준은 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 또는 최대 약 1%, 적어도 또는 최대 약 2%, 적어도 또는 최대 약 3%, 적어도 또는 최대 약 4%, 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 100%, 적어도 또는 최대 약 110%, 적어도 또는 최대 약 120%, 적어도 또는 최대 약 150%, 적어도 또는 최대 약 200%, 적어도 또는 최대 약 300%, 적어도 또는 최대 약 400%, 또는 적어도 또는 최대 약 500% 더 클 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드에 의한 표적 유전자의 증가된 발현 수준은 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 또는 최대 약 0.1-배, 적어도 또는 최대 약 0.2-배, 적어도 또는 최대 약 0.5-배, 적어도 또는 최대 약 1-배, 적어도 또는 최대 약 1.5-배, 적어도 또는 최대 약 2-배, 적어도 또는 최대 약 3-배, 적어도 또는 최대 약 4-배, 적어도 또는 최대 약 5-배, 적어도 또는 최대 약 6-배, 적어도 또는 최대 약 7-배, 적어도 또는 최대 약 8-배, 적어도 또는 최대 약 9-배, 적어도 또는 최대 약 10-배, 적어도 또는 최대 약 15-배, 적어도 또는 최대 약 20-배, 적어도 또는 최대 약 30-배, 적어도 또는 최대 약 40-배, 또는 적어도 또는 최대 약 100-배 더 클

수 있다. 일부 예에서, 이러한 변화는 표적 유전자의 감소된 (또는 저하된) 발현 수준일 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드에 의한 표적 유전자의 감소된 발현 수준은 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 또는 최대 약 1%, 적어도 또는 최대 약 2%, 적어도 또는 최대 약 3%, 적어도 또는 최대 약 4%, 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 100%, 적어도 또는 최대 약 110%, 적어도 또는 최대 약 120%, 적어도 또는 최대 약 150%, 적어도 또는 최대 약 200%, 적어도 또는 최대 약 300%, 적어도 또는 최대 약 400%, 또는 적어도 또는 최대 약 500% 더 낮을 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드에 의한 표적 유전자의 감소된 (또는 저하된) 발현 수준은 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 또는 최대 약 0.1-배, 적어도 또는 최대 약 0.2-배, 적어도 또는 최대 약 0.5-배, 적어도 또는 최대 약 1-배, 적어도 또는 최대 약 1.5-배, 적어도 또는 최대 약 2-배, 적어도 또는 최대 약 3-배, 적어도 또는 최대 약 4-배, 적어도 또는 최대 약 5-배, 적어도 또는 최대 약 6-배, 적어도 또는 최대 약 7-배, 적어도 또는 최대 약 8-배, 적어도 또는 최대 약 9-배, 적어도 또는 최대 약 10-배, 적어도 또는 최대 약 15-배, 적어도 또는 최대 약 20-배, 적어도 또는 최대 약 30-배, 적어도 또는 최대 약 40-배, 또는 적어도 또는 최대 약 100-배 더 낮을 수 있다.

[0223] 일부 경우에, 표적 유전자의 증진된 조정은 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 더 긴 표적 유전자의 발현 수준에서의 연장된 변화 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 특정 역치를 초과하는 증가된 발현 또는 감소된 발현)를 특징으로 할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드에 의한 표적 유전자의 발현 수준에서의 연장된 변화는 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 또는 최대 약 1%, 적어도 또는 최대 약 2%, 적어도 또는 최대 약 3%, 적어도 또는 최대 약 4%, 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 100%, 적어도 또는 최대 약 110%, 적어도 또는 최대 약 120%, 적어도 또는 최대 약 150%, 적어도 또는 최대 약 200%, 적어도 또는 최대 약 300%, 적어도 또는 최대 약 400%, 또는 적어도 또는 최대 약 500% 더 길 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조작된 폴리펩티드에 의한 표적 유전자의 발현 수준에서의 연장된 변화는 대조군 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 또는 최대 약 0.1-배, 적어도 또는 최대 약 0.2-배, 적어도 또는 최대 약 0.5-배, 적어도 또는 최대 약 1-배, 적어도 또는 최대 약 1.5-배, 적어도 또는 최대 약 2-배, 적어도 또는 최대 약 3-배, 적어도 또는 최대 약 4-배, 적어도 또는 최대 약 5-배, 적어도 또는 최대 약 6-배, 적어도 또는 최대 약 7-배, 적어도 또는 최대 약 8-배, 적어도 또는 최대 약 9-배, 적어도 또는 최대 약 10-배, 적어도 또는 최대 약 15-배, 적어도 또는 최대 약 20-배, 적어도 또는 최대 약 30-배, 적어도 또는 최대 약 40-배, 또는 적어도 또는 최대 약 100-배 더 길 수 있다. 예를 들어, 역치 수준은 (i) 증진된 조정 전의 표적 유전자의 발현 수준, (ii) 표적 유전자 또는 그의 부분을 활성화하는 경우 표적 유전자의 발현 수준에서의 최대 증가 (예를 들어, 그의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%), 또는 (iii) 표적 유전자 또는 그의 부분을 억제하는 경우 표적 유전자의 발현 수준에서의 최대 감소 (예를 들어, 그의 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%)와 대비될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자 (예를 들어, 내인성 표적 유전자)는 질환-유발 대립유전자, 예컨대 야생형 대립유전자의 돌연변이체 변이체일 수 있다. 질환은 유전 질환, 예컨대 유전성 장애일 수 있다. 유전 장애의 비제한적 예는 뒤시엔느 근육이영양증 (DMD), 혈우병, 낭성 섬유증, 헌팅톤 무도병, 가족성 고콜레스테롤혈증 (LDL 수용체 결함), 간모세포종, 윌슨병, 선천성 간 포르피린증, 간 대사의 유전성 장애, 레쉬 니한 증후군, 겸상 적혈구성 빈혈, 지중해빈혈, 색소성 건피증, 판코니 빈혈, 색소성 망막염, 모세혈관확장성 운동실조, 블루움 증후군, 망막모세포종, 및 데이-삭스병을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 표적 유전자는 단백질을 코딩하는 유전자일 수 있다. 일부 경우에, 표적 유전자는 본원에 제공된 바와 같은 관심 단백질을 코딩하는 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있는 유전자 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 인핸서, 리프레서, 사일렌서, 인슐레이터, 시스-조절 요소, 트랜스-조절 요소, 후성적 변형 (예를 들어, DNA 메틸화) 부위 등)일 수 있다. 예를 들어, 표적 유전자 조절 서열은 표적 유전자의 산물을 코딩하는 전사 단위 또는 오픈 리딩 프레임의 외부에 물리적으로 위치할 수 있다.

[0224] 일부 실시양태에서, 표적 유전자 조절 서열은 대상체 또는 숙주 세포에 대해 외인성인 뉴클레오티드 서열을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자 조절 서열은 조작된 또는 인공적으로 생성된 또는 도입된 뉴클레오티드 서열을 함유하지 않는다.

[0225] 일부 실시양태에서, 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)는 질환 또는 상태에서 과다발현되거나 또는 과소발현되는 유전자이다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 유전적 유전 질환에서 과다발현되거나 또는 과소

발현되는 유전자이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 표적 유전자 (예를 들어, 표적 내인성 유전자)는 암, 예를 들어 급성 백혈병, 정상세포종, 담도암 (담관암종), 골암, 유방암, 뇌간 신경교종, 세기관지폐포 세포 폐암, 부신암, 항문부암, 방광암, 내분비계암, 식도암, 두경부암, 신장암, 부갑상선암, 음경암, 흉막/복막암, 타액선암, 소장암, 갑상선암, 요관암, 요도암, 자궁경부 암종, 자궁내막 암종, 난관 암종, 신우 암종, 질 암종, 외음부 암종, 자궁경부암, 만성 백혈병, 결장암, 결장직장암, 피부 흑색종, 상의세포종, 표피양 종양, 유잉 육종, 위암, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 신경교종, 혈액 악성종양, 간세포 (간) 암종, 간세포암, 호지킨병, 안내 흑색종, 카포시 육종, 폐암, 림프종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 중피종, 다발성 골수종, 근육암, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 뉴런암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 골육종, 난소암, 췌장암, 소아 악성종양, 뇌하수체 선종, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 연부 조직 육종, 슈반세포종, 피부암, 척수축 종양, 편평 세포 암종, 위암, 활막 육종, 고환암, 자궁암, 또는 임의의 상기 암의 불응성 버전을 포함한 종양 및 그의 전이, 또는 그의 조합에서 과다발현되거나 또는 과소발현되는 유전자이다.

[0227] 본원에 개시된 바와 같은 표적 유전자 또는 관심 단백질을 코딩하는 유전자의 비제한적 예는 표 1에 포함된다.

[0228] 가이드 핵산 분자

[0229] 일부 측면에서, 본 개시내용은 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자 (예를 들어, 조작된 가이드 핵산 분자)를 제공한다. Cas 단백질은 자연 발생 단백질일 수 있다. Cas 단백질은 본원에 제공된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 변이체일 수 있다. 가이드 핵산 분자는 (예를 들어, 세포에서) 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 표적 유전자의 일부일 수 있다. 대안적으로, 표적 폴리뉴클레오티드 서열은 표적 유전자의 상류 (예를 들어, 표적 유전자의 프로모터 서열의 일부 또는 그에 인접) 또는 하류 (예를 들어, 표적 유전자의 종결 서열의 일부 또는 그에 인접)일 수 있다. 가이드 핵산 분자는 Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함할 수 있다. 스페이서 서열 및 스캐폴드 서열은 단일 폴리뉴클레오티드 서열 (예를 들어, 단일 가이드 핵산 분자, 예컨대 sgRNA)의 일부일 수 있다. 대안적으로, 스페이서 서열 및 스캐폴드 서열은 Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위해 혼성화되는 별개의 분자일 수 있다.

[0230] 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 본원에 개시된 바와 같은 가이드 핵산 분자는 Un1Cas12f1, 표 2로부터 선택된 것, 또는 본 개시내용 전반에 걸쳐 제공된 임의의 조작된 뉴클레아제 변이체 (예를 들어, 서열식별번호: 12의 폴리펩티드)를 포함하나 이에 제한되지 않는 1종 이상의 Cas 단백질에 작동가능하게 커플링될 수 있다 (예를 들어, 그와 기능적 복합체를 형성할 수 있음).

[0231] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열과 동일하지 않다. 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열과 비교하여 (예를 들어, 정렬한 경우) 적어도 1개의 결실을 포함할 수 있다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 스캐폴드 서열의 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 500의 대조군 스캐폴드 서열의 결실 랜드스케이프 연구를 수행함으로써 결정될 수 있다 (예를 들어, 반복적 및/또는 포괄적 결실). 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열과 비교하여 (예를 들어, 정렬한 경우) 적어도 1개의 돌연변이를 포함할 수 있다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 스캐폴드 서열의 적어도 1개의 돌연변이는 서열식별번호: 500의 대조군 스캐폴드 서열의 돌연변이 랜드스케이프 연구를 수행함으로써 결정될 수 있다 (예를 들어, 반복적 및/또는 포괄적 돌연변이). 본원에 개시된 바와 같은 적어도 1개의 결실은 뉴클레오티드의 제거일 수 있다. 대안적으로, 적어도 1개의 결실은 뉴클레오티드의 상이한 뉴클레오티드로의 대체 (예를 들어, 돌연변이)일 수 있다.

[0232] 일부 실시양태에서, 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오티드 서열과 정렬한 경우 (또는 그와 비교하여) 1개 이상의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다. 1개 이상의 뉴클레오티드 결실은 단일 결실을 포함할 수 있다. 1개 이상의 뉴클레오티드 결실은 복수의 뉴클레오티드 결실, 예컨대 적어도 또는 최대 약 2개 결실, 적어도 또는 최대 약 3개 결실, 적어도 또는 최대 약 4개 결실, 적어도 또는 최대 약 5개 결실, 적어도 또는 최대 약 6개 결실, 적어도 또는 최대 약 7개 결실, 적어도 또는 최대 약 8개 결실, 적어도 또는 최대 약 9개 결실, 적어도 또는 최대 약 10개 결실, 적어도 또는 최대 약 11개 결실, 적어도 또는 최대 약 12개 결실, 적어도 또는 최대 약 13개 결실, 적어도 또는 최대 약 14개 결실, 적어도 또는 최대 약 15개 결실, 적어도 또는 최대 약 16개 결실, 적어도 또는 최대 약 17개 결실, 적어도 또는 최대 약 18개 결실, 적어도 또는 최대 약 19개 결실, 적어도 또는 최대 약 20개 결실, 적어도 또는 최대 약 22개 결실, 적어도 또는 최대 약 24개 결실, 적어도 또는 최대 약 25개 결실, 적어도 또는 최대 약 26개 결실, 적어도 또는 최대 약 28개 결실, 적어

도 또는 최대 약 30개 결실, 적어도 또는 최대 약 32개 결실, 적어도 또는 최대 약 34개 결실, 적어도 또는 최대 약 35개 결실, 적어도 또는 최대 약 36개 결실, 적어도 또는 최대 약 38개 결실, 적어도 또는 최대 약 40개 결실, 적어도 또는 최대 약 42개 결실, 적어도 또는 최대 약 44개 결실, 적어도 또는 최대 약 45개 결실, 적어도 또는 최대 약 46개 결실, 적어도 또는 최대 약 48개 결실, 적어도 또는 최대 약 50개 결실, 적어도 또는 최대 약 52개 결실, 적어도 또는 최대 약 54개 결실, 적어도 또는 최대 약 55개 결실, 적어도 또는 최대 약 56개 결실, 적어도 또는 최대 약 58개 결실, 적어도 또는 최대 약 60개 결실, 적어도 또는 최대 약 70개 결실, 또는 적어도 또는 최대 약 80개 결실을 포함할 수 있다. 복수의 뉴클레오타이드 결실은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우 서로 인접 (예를 들어, 연속)할 수 있다. 스캐폴드 서열은 단일 연속 결실을 포함할 수 있다. 스캐폴드 서열은 복수의 연속 결실을 포함할 수 있고, 여기서 1개의 연속 결실은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우 또 다른 연속 결실에 직접 인접하지 않는다.

[0233] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 뉴클레오타이드 1-10, 뉴클레오타이드 11-20, 뉴클레오타이드 21-30, 뉴클레오타이드 31-40, 뉴클레오타이드 41-50, 뉴클레오타이드 51-60, 뉴클레오타이드 61-70, 뉴클레오타이드 71-80, 뉴클레오타이드 81-90, 뉴클레오타이드 91-100, 뉴클레오타이드 101-110, 뉴클레오타이드 111-120, 뉴클레오타이드 121-130, 뉴클레오타이드 131-140, 뉴클레오타이드 141-150, 및/또는 뉴클레오타이드 151-159로부터의 1개 이상의 구성원에서 1개 이상의 뉴클레오타이드 결실을 포함할 수 있다.

[0234] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 1-25, 예컨대 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 1-23, 뉴클레오타이드 3-23, 뉴클레오타이드 5-23, 뉴클레오타이드 7-23, 뉴클레오타이드 9-23, 뉴클레오타이드 11-23, 뉴클레오타이드 13-23, 뉴클레오타이드 15-23, 뉴클레오타이드 17-23, 뉴클레오타이드 19-23, 및/또는 뉴클레오타이드 21-23에서 1개 이상의 뉴클레오타이드 결실을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 1-23, 뉴클레오타이드 1-21, 뉴클레오타이드 1-19, 뉴클레오타이드 1-17, 뉴클레오타이드 1-15, 뉴클레오타이드 1-13, 뉴클레오타이드 1-11, 뉴클레오타이드 1-9, 뉴클레오타이드 1-7, 뉴클레오타이드 1-5, 및/또는 뉴클레오타이드 1-3에서 1개 이상의 뉴클레오타이드 결실을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 1-5, 뉴클레오타이드 6-10, 뉴클레오타이드 11-15, 뉴클레오타이드 16-20, 및/또는 뉴클레오타이드 21-23에서 1개 이상의 뉴클레오타이드 결실을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 1, 뉴클레오타이드 2, 뉴클레오타이드 3, 뉴클레오타이드 4, 뉴클레오타이드 5, 뉴클레오타이드 6, 뉴클레오타이드 7, 뉴클레오타이드 8, 뉴클레오타이드 9, 뉴클레오타이드 10, 뉴클레오타이드 11, 뉴클레오타이드 12, 뉴클레오타이드 13, 뉴클레오타이드 14, 뉴클레오타이드 15, 뉴클레오타이드 16, 뉴클레오타이드 17, 뉴클레오타이드 18, 뉴클레오타이드 19, 뉴클레오타이드 20, 뉴클레오타이드 21, 뉴클레오타이드 22, 뉴클레오타이드 23, 뉴클레오타이드 24, 및/또는 뉴클레오타이드 25에서 1개 이상의 뉴클레오타이드 결실을 포함할 수 있다.

[0235] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 35-65, 예컨대 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 35-61, 뉴클레오타이드 37-61, 뉴클레오타이드 39-61, 뉴클레오타이드 41-61, 뉴클레오타이드 43-61, 뉴클레오타이드 45-61, 뉴클레오타이드 47-61, 뉴클레오타이드 49-61, 뉴클레오타이드 51-61, 뉴클레오타이드 53-61, 뉴클레오타이드 55-61, 뉴클레오타이드 57-61, 및/또는 뉴클레오타이드 59-61에서 1개 이상의 뉴클레오타이드 결실을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 35-61, 뉴클레오타이드 35-59, 뉴클레오타이드 35-57, 뉴클레오타이드 35-55, 뉴클레오타이드 35-53, 뉴클레오타이드 35-51, 뉴클레오타이드 35-49, 뉴클레오타이드 35-47, 뉴클레오타이드 35-45, 뉴클레오타이드 35-43, 뉴클레오타이드 35-41, 뉴클레오타이드 35-39, 및/또는 뉴클레오타이드 35-37에서 1개 이상의 뉴클레오타이드 결실을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오타이드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드 35, 뉴클레오타이드 36, 뉴클레오타이드 37, 뉴클레오타이드 38, 뉴클레오타이드 39, 뉴클레오타이드 40, 뉴클레오타이드 41, 뉴클레오타이드 42, 뉴클레오타이드 43, 뉴클레오타이드 44, 뉴클레오타이드 45, 뉴클레오타이드 46, 뉴클레오타이드 47, 뉴클레오타이드 48, 뉴클레오타이드 49, 뉴클레오타이드 50, 뉴클레오타이드 51, 뉴클레오타이드 52, 뉴클레오타이드 53, 뉴클레오타이드 54, 뉴클레오타이드 55, 뉴클레오타이드 56, 뉴클레오타이드 57, 뉴클레오타이드 58, 뉴클레오타이드 59, 뉴클레오타이드 60, 뉴클레오타이드 61, 뉴클레오타이드 62, 뉴클레오타이드

63, 뉴클레오티드 64, 및/또는 뉴클레오티드 65에서 1개 이상의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다.

[0236] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오티드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드 135-150, 예컨대 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드 136-149, 뉴클레오티드 137-149, 뉴클레오티드 139-149, 뉴클레오티드 141-149, 뉴클레오티드 143-149, 뉴클레오티드 145-149, 및/또는 뉴클레오티드 147-149 뉴클레오티드에서 1개 이상의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오티드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드 136-149, 뉴클레오티드 136-147, 뉴클레오티드 136-145, 뉴클레오티드 136-143, 뉴클레오티드 136-141, 뉴클레오티드 136-139, 및/또는 뉴클레오티드 136-137에서 1개 이상의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오티드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드 135, 뉴클레오티드 136, 뉴클레오티드 137, 뉴클레오티드 138, 뉴클레오티드 139, 뉴클레오티드 140, 뉴클레오티드 141, 뉴클레오티드 142, 뉴클레오티드 143, 뉴클레오티드 144, 뉴클레오티드 145, 뉴클레오티드 146, 뉴클레오티드 147, 뉴클레오티드 148, 뉴클레오티드 149, 및/또는 뉴클레오티드 150에서 1개 이상의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다.

[0237] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 500의 대조군 폴리뉴클레오티드 서열과 정렬한 경우, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드 136-151에서 1개 이상의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드 T136, T137, C138, A139, T140, T141, T142, G143, A144, A145, T146, G147, A148, A149, G150 및/또는 G151에서 1개 이상의 뉴클레오티드 결실을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열의 뉴클레오티드 T136, T137, C138, A139, T140, T141, T142, A144, A145, T146, A148, 및/또는 A149에서 1개 이상의 뉴클레오티드 결실 (예를 들어, 그 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 또는 12개 모두)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열과 정렬한 경우 G143, G147, G150 및 G151로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 또는 최대 약 1개의 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 2개의 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 3개의 뉴클레오티드, 또는 모든 4개의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0238] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 549 및 서열식별번호: 550의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열과 동일하지 않다. 예를 들어, 서열식별번호: 549 및 서열식별번호: 550의 폴리뉴클레오티드는 본원에 제공된 임의의 스캐폴드 서열의 활성을 비교하기 위해 대조군 sgRNA 분자로서 사용될 스페이스 서열의 5' 단부 및 3' 단부에 각각 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 551 및 서열식별번호: 552의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열과 동일하지 않다. 예를 들어, 서열식별번호: 551 및 서열식별번호: 552의 폴리뉴클레오티드는 본원에 제공된 임의의 스캐폴드 서열의 활성을 비교하기 위해 대조군 sgRNA 분자로서 사용될 스페이스 서열의 5' 단부 및 3' 단부에 각각 커플링될 수 있다.

[0239] 일부 실시양태에서, 스캐폴드 서열 (예를 들어, 스캐폴드 서열의 연속 폴리뉴클레오티드 서열)은 표 6B, 표 7B, 및 표 8B로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 65%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 71%, 적어도 또는 최대 약 72%, 적어도 또는 최대 약 73%, 적어도 또는 최대 약 74%, 적어도 또는 최대 약 75%, 적어도 또는 최대 약 76%, 적어도 또는 최대 약 77%, 적어도 또는 최대 약 78%, 적어도 또는 최대 약 79%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 81%, 적어도 또는 최대 약 82%, 적어도 또는 최대 약 83%, 적어도 또는 최대 약 84%, 적어도 또는 최대 약 85%, 적어도 또는 최대 약 86%, 적어도 또는 최대 약 87%, 적어도 또는 최대 약 88%, 적어도 또는 최대 약 89%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 91%, 적어도 또는 최대 약 92%, 적어도 또는 최대 약 93%, 적어도 또는 최대 약 94%, 적어도 또는 최대 약 95%, 적어도 또는 최대 약 96%, 적어도 또는 최대 약 97%, 적어도 또는 최대 약 98%, 적어도 또는 최대 약 99, 또는 실질적으로 100% 서열 동일성 (또는 상보성)을 나타내는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0240] 일부 경우에, 구성원은 서열식별번호: 503-152, 519, 524, 528, 및 553으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 구성원은 서열식별번호: 555, 557, 558, 568, 569, 578, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 구성원은 서열식별번호: 555, 557, 568, 569, 576, 577, 578, 580, 593, 519,

및 528로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0241]

일부 경우에, 스캐폴드 서열의 길이는 적어도 또는 최대 약 80개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 85개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 90개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 91개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 92개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 93개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 94개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 95개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 96개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 97개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 98개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 99개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 100개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 101개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 102개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 103개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 104개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 105개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 106개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 107개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 108개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 109개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 110개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 112개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 114개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 115개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 116개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 118개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 120개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 122개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 124개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 125개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 126개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 128개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 130개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 135개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 140개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 145개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 150개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 155개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 또는 최대 약 160개 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0242]

일부 실시양태에서, 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 597 또는 서열식별번호: 598의 폴리뉴클레오타이드 서열에 대해 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 65%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 71%, 적어도 또는 최대 약 72%, 적어도 또는 최대 약 73%, 적어도 또는 최대 약 74%, 적어도 또는 최대 약 75%, 적어도 또는 최대 약 76%, 적어도 또는 최대 약 77%, 적어도 또는 최대 약 78%, 적어도 또는 최대 약 79%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 81%, 적어도 또는 최대 약 82%, 적어도 또는 최대 약 83%, 적어도 또는 최대 약 84%, 적어도 또는 최대 약 85%, 적어도 또는 최대 약 86%, 적어도 또는 최대 약 87%, 적어도 또는 최대 약 88%, 적어도 또는 최대 약 89%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 91%, 적어도 또는 최대 약 92%, 적어도 또는 최대 약 93%, 적어도 또는 최대 약 94%, 적어도 또는 최대 약 95%, 적어도 또는 최대 약 96%, 적어도 또는 최대 약 97%, 적어도 또는 최대 약 98%, 적어도 또는 최대 약 99, 또는 실질적으로 100% 서열 동일성 (또는 상보성)을 나타내는 연속 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 스캐폴드 서열의 연속 폴리뉴클레오타이드 서열은 적어도 또는 최대 약 15개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 16개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 17개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 18개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 19개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 20개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 21개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 22개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 23개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 24개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 25개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 26개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 27개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 28개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 29개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 30개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 31개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 32개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 33개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 34개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 35개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 36개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 37개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 38개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 39개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 또는 최대 약 40개 뉴클레오타이드의 길이를 가질 수 있다. 연속 폴리뉴클레오타이드 서열은 스캐폴드 서열의 N-말단 또는 C-말단에 배치될 수 있다. 연속 폴리뉴클레오타이드 서열은 스캐폴드 서열의 N-말단 50%, N-말단 45%, N-말단 40%, N-말단 35%, N-말단 30%, N-말단 25%, N-말단 20%, N-말단 15%, 또는 N-말단 10%에 배치될 수 있다. 대안적으로, 연속 폴리뉴클레오타이드 서열은 스캐폴드 서열의 C-말단 50%, C-말단 45%, C-말단 40%, C-말단 35%, C-말단 30%, C-말단 25%, C-말단 20%, C-말단 15%, 또는 C-말단 10%에 배치될 수 있다. 연속 폴리뉴클레오타이드 서열은 스캐폴드 서열 사이에 배치될 수 있다.

[0243]

일부 실시양태에서, 가이드 핵산 분자의 스페이서 서열은 적어도 또는 최대 약 12개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 13개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 14개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 15개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 16개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 17개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 18개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 19개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 20개 뉴클레오타이드, 적어도 또는 최대 약 21개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 또는 최대 약 22개 뉴클레오타이드의 길이를 가질 수 있다.

[0244] 일부 실시양태에서, 가이드 핵산 분자는 적어도 또는 최대 약 80개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 85개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 90개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 95개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 96개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 97개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 98개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 99개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 100개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 101개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 102개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 103개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 104개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 105개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 106개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 107개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 108개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 109개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 110개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 111개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 112개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 113개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 114개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 115개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 116개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 117개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 118개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 119개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 120개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 121개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 122개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 123개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 124개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 125개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 130개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 135개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 140개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 145개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 150개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 155개 뉴클레오티드, 또는 적어도 또는 최대 약 160개 뉴클레오티드의 길이를 가질 수 있다.

[0245] 일부 예에서, 스캐폴드 서열의 연속 폴리뉴클레오티드 서열은 적어도 약 20, 적어도 약 25, 또는 적어도 약 30개 뉴클레오티드 길이일 수 있고, 이러한 연속 폴리뉴클레오티드 서열은 표 6B, 표 7B, 및 표 8B로부터 선택된 구성원 (예를 들어, 서열식별번호: 555, 557, 568, 569, 576, 577, 578, 580, 593, 519, 및 528로부터의 1개 이상의 구성원)의 (i) N-말단 30개 뉴클레오티드 서열 또는 (ii) C-말단 30개 뉴클레오티드 서열의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 65%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 71%, 적어도 또는 최대 약 72%, 적어도 또는 최대 약 73%, 적어도 또는 최대 약 74%, 적어도 또는 최대 약 75%, 적어도 또는 최대 약 76%, 적어도 또는 최대 약 77%, 적어도 또는 최대 약 78%, 적어도 또는 최대 약 79%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 81%, 적어도 또는 최대 약 82%, 적어도 또는 최대 약 83%, 적어도 또는 최대 약 84%, 적어도 또는 최대 약 85%, 적어도 또는 최대 약 86%, 적어도 또는 최대 약 87%, 적어도 또는 최대 약 88%, 적어도 또는 최대 약 89%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 91%, 적어도 또는 최대 약 92%, 적어도 또는 최대 약 93%, 적어도 또는 최대 약 94%, 적어도 또는 최대 약 95%, 적어도 또는 최대 약 96%, 적어도 또는 최대 약 97%, 적어도 또는 최대 약 98%, 적어도 또는 최대 약 99, 또는 실질적으로 100% 서열 동일성 (또는 상보성)을 나타낼 수 있다.

[0246] 이종 폴리뉴클레오티드

[0247] 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 표적 유전자를 편집하기 위한 본 개시내용의 시스템 (예를 들어, 그의 뉴클레아제 활성의 적어도 일부를 보유하는 조작된 뉴클레아제의 변이체 포함)에 의해 표적화될 수 있다. 일부 경우에, (i) 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이종 폴리펩티드 및 (ii) 가이드 핵산 (예를 들어, sgRNA)을 포함하는 복합체는 표적 유전자, 예를 들어 표적 유전자 내의 복합체의 표적 서열 또는 그 근처를 인식하고, 그에 결합하고, Nick (1개의 가닥) 또는 파괴 (2개의 가닥)를 생성할 수 있다. 일부 경우에, Nick 또는 파괴는 비-상동 말단 연결 (NHEJ)을 통해 복구될 수 있다. 일부 경우에, Nick 또는 파괴는 폴리뉴클레오티드 변형 주형 (예를 들어, 공여자 주형, 예컨대 공여자 DNA 주형)에 의한 상동성-지정 복구 (HDR)를 통해 또는 상동 재조합 (HR)을 통해 복구될 수 있다. 일부 예에서, 관심 유전자를 코딩하는 이종 폴리뉴클레오티드 변형 주형은, 예를 들어 유전자 대체 요법을 위해 관심 유전자가 표적 유전자 내로 삽입될 수 있도록 세포에 제공될 수 있다.

[0248] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 시스템 및 조성물은 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제의 작용을 통해 세포의 게놈 내로 도입되는 양으면서 세포에 도입되는 이종 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 관심 유전자, 예컨대 표 1로부터 선택된 1개 이상의 유전자를 코딩함)를 포함한다. 일부 경우에, 관심 유전자를 코딩하는 이러한 이종 폴리뉴클레오티드는 다른 수단을 통해, 예를 들어 아데노-연관 바이러스 벡터 (예를 들어, AAV2 또는 AAV8)를 통해 세포의 게놈 내로 도입될 수 있다. 대안적으로, 관심 유전자를 코딩하는 이러한 이종 폴리뉴클레오티드는 세포의 세포내 부분에 도입될 수 있고, (예를 들어, 비염색체 플라스미드로서) 비염색체로 남아있을 수 있다.

[0249] 따라서, 시스템 및 조성물은 상기 언급된 바와 같은 표적 유전자의 비-질환 유발 야생형 또는 변이체를 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 시스템 및 조성물은 적어도 본원에 개시된 바와 같은 표적 유전자의 비-질

환 유발 야생형 또는 변이체 (예를 들어, 내인성 표적 유전자의 것)를 코딩하는 (또는 포함하는) 이중 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다.

[0250]

조성물

[0251]

일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 임의의 방법에 사용하기 위한, 기재된 바와 같은 시스템의 적어도 일부, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 (i) 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드 또는 이중 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 이중 폴리뉴클레오티드 및/또는 (ii) 가이드 핵산 또는 가이드 핵산을 코딩하는 이중 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 제공한다. 대상 조성물은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 세포를 변형시키는 데 사용가능할 수 있다. 대상 조성물은 본원에 개시된 바와 같이 대상체의 상태를 치료 또는 증진시키는 데 사용가능할 수 있다.

[0252]

본원에 개시된 바와 같은 조성물은 활성 성분 (예를 들어, 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드, 가이드 핵산 등) 및 임의로 추가의 성분 (예를 들어, 부형제)을 포함할 수 있다. 필요하고/거나 바람직한 경우에, 조성물은 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위 또는 단일- 또는 다중-이식 단위로 분할, 형상화 및/또는 패키징될 수 있다.

[0253]

일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 활성 성분을 코딩하는 1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 활성 성분 내에 상이한 구성원이 존재하는 경우에, 각각의 구성원은 상이한 이중 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩될 수 있다. 대안적으로, 2개 이상의 (예를 들어, 모든) 성분은 단일 이중 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩될 수 있다. 일부 경우에, 단일 이중 폴리뉴클레오티드는 (i) 조작된 뉴클레아제 (예를 들어, dCas-전사 이펙터 융합 단백질, 예컨대 dCas-KRAB, dCas-DNMT, dCas-ADA)를 포함하는 이중 폴리펩티드 및 (ii) 표적 유전자의 특이적 영역(들) 또는 서열(들)을 표적화하기 위한 1개 이상의 가이드 핵산 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 그 초과)의 가이드 핵산)을 코딩한다.

[0254]

1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드는 1개 이상의 프로모터 (또는 1개 이상의 전사 제어 요소, 본원에서 상호교환가능하게 사용됨)를 추가로 포함할 수 있다. 1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 상이한 활성 성분은 동일한 프로모터 또는 상이한 프로모터의 제어 하에 있을 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 프로모터는 진핵, 포유동물, 비-인간 포유동물 또는 인간 세포에서 활성일 수 있다. 프로모터는 유도성 또는 구성적으로 활성인 프로모터일 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 프로모터는 조직 또는 세포 특이적일 수 있다. 적합한 진핵 프로모터 (즉, 진핵 세포에서 기능성인 프로모터)의 비제한적 예는 시토메갈로바이러스 (CMV) 극초기, 단순 포진 바이러스 (HSV) 티미딘 키나제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복부 (LTR), 인간 신장 인자-1 프로모터 (EF1), 닭 베타-활성 프로모터 (CAG)에 융합된 시토메갈로바이러스 (CMV) 인핸서를 포함하는 하이브리드 구축물, 뮤린 줄기 세포 바이러스 프로모터 (MSCV), 포스포글리세레이트 키나제-1 유전자 좌 프로모터 (PGK) 및 마우스 메탈로티오네인-I로부터의 것을 포함할 수 있다. 프로모터는 진균 프로모터일 수 있다. 프로모터는 식물 프로모터일 수 있다. 식물 프로모터의 데이터베이스를 찾을 수 있다 (예를 들어, 플랜트프롬(PlantProm)). 발현 벡터는 또한 번역 개시를 위한 리보솜 결합 부위 및 전사 종결인자를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 또한 발현을 증폭시키기 위한 적절한 서열을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 개시된 바와 같은 프로모터는 본원에 제공된 임의의 조직에 특이적인 프로모터, 또는 본원에 제공된 임의의 세포 유형에 특이적인 프로모터일 수 있다.

[0255]

1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 단일 이중 폴리뉴클레오티드)의 이중 폴리뉴클레오티드는 적어도 또는 최대 약 2.5 키로염기, 적어도 또는 최대 약 2.6 키로염기, 적어도 또는 최대 약 2.7 키로염기, 적어도 또는 최대 약 2.8 키로염기, 적어도 또는 최대 약 2.9 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.0 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.1 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.2 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.3 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.4 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.5 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.6 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.7 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.8 키로염기, 적어도 또는 최대 약 3.9 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.0 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.1 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.2 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.3 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.4 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.5 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.6 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.7 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.8 키로염기, 적어도 또는 최대 약 4.9 키로염기, 적어도 또는 최대 약 5.0 키로염기, 적어도 또는 최대 약 5.5 키로염기, 적어도 또는 최대 약 6.0 키로염기, 적어도 또는 최대 약 6.5 키로염기, 적어도 또는 최대 약 7.0 키로염기, 적어도 또는 최대 약 7.5 키로염기, 적어도 또는 최대 약 8.0 키로염기, 적어도 또는 최대 약 9.0 키로염기, 또는 적어도 또는 최대 약 10 키로염기의 크기를 가질 수 있다. 일부 경우에, 1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 단일 이

중 폴리뉴클레오티드)의 이중 폴리뉴클레오티드는 약 3 키로염기 내지 약 5 키로염기, 약 3 키로염기 내지 약 4.8 키로염기, 약 3 키로염기 내지 약 4.6 키로염기, 약 3 키로염기 내지 약 4.4 키로염기, 약 3 키로염기 내지 약 4.2 키로염기, 약 3 키로염기 내지 약 4.0 키로염기, 약 3 키로염기 내지 약 3.5 키로염기, 약 3.5 키로염기 내지 약 5 키로염기, 약 3.5 키로염기 내지 약 4.8 키로염기, 약 3.5 키로염기 내지 약 4.6 키로염기, 약 3.5 키로염기 내지 약 4.4 키로염기, 약 3.5 키로염기 내지 약 4.2 키로염기, 약 3.5 키로염기 내지 약 4 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 5 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.9 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.8 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.7 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.6 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.5 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.4 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.3 키로염기, 약 4 키로염기 내지 약 4.2 키로염기, 또는 약 4 키로염기 내지 약 4.1 키로염기의 크기를 가질 수 있다.

[0256] 벡터 (또는 발현 카세트)는 적어도 본원에 제공된 바와 같은 (i) Cas 단백질 및 (ii) 스페이서 서열 및 스캐폴드 서열을 포함하는 가이드 핵산 분자를 코딩할 수 있다. 벡터는 Cas 단백질을 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열, 스캐폴드 서열을 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열, 및/또는 스캐폴드 서열을 코딩하는 제3 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이 및 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이를 합한 합계는 적어도 또는 최대 약 1400개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1420개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1440개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1450개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1460개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1480개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1500개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1520개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1540개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1550개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1560개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1580개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1600개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1620개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1640개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1650개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1660개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1680개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1700개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1720개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1740개 뉴클레오티드, 또는 적어도 또는 최대 약 1750개 뉴클레오티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이 및 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이를 합한 합계는 1746개 미만의 뉴클레오티드, 1737개 미만의 뉴클레오티드, 또는 1720개 미만의 뉴클레오티드일 수 있다.

[0257] 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이는 적어도 또는 최대 약 1400개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1420개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1440개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1450개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1460개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1480개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1500개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1520개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1540개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1550개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1560개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1580개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1600개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1620개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1640개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1650개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1660개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 1680개 뉴클레오티드, 또는 적어도 또는 최대 약 1700개 뉴클레오티드일 수 있다.

[0258] 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이는 적어도 또는 최대 약 80개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 85개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 90개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 91개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 92개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 93개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 94개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 95개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 96개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 97개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 98개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 99개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 100개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 101개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 102개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 103개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 104개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 105개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 106개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 107개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 108개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 109개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 110개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 112개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 114개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 115개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 116개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 118개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 120개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 122개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 124개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 125개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 126개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 128개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 130개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 135개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 140개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 145개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 150개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 155개 뉴클레오티드, 또는 적

어도 또는 최대 약 160개 뉴클레오티드일 수 있다.

[0259] 일부 실시양태에서, 조합된 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이 및 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이의 합은, 적어도 Cas 단백질 및 가이드 핵산 분자를 코딩하는 벡터가 (i) 작고/조밀할 수 있고/거나 (ii) 추가의 화물 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 Cas 단백질 또는 이중 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 커플링되는 유전자 조정인자(들))을 위한 충분한 공간을 가질 수 있도록 충분히 작을 수 있다. 벡터의 작은/조밀한 크기로도, 벡터에 의해 코딩된 Cas 단백질 및 가이드 핵산 분자를 포함하는 복합체는 기능적일 수 있다. 일부 경우에, 벡터에 의해 코딩된 복합체는 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 결합하고 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 적어도 일부를 편집 (예를 들어, 뉴클레오티드(들)를 절단, 결실, 뉴클레오티드(들)를 추가, 염기(들)를 편집 등)하기 위해 기능적으로 활성일 수 있다. 일부 경우에, 벡터에 의해 코딩된 복합체는 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키기 위해 기능적으로 활성일 수 있다. 따라서, (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준 (대안적으로 또는 추가로 그의 활성 수준)은 (A2) Cas 단백질 및 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어날 수 있다.

[0260] 일부 경우에, (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2)와 대등할 수 있고, (A1)은 (A2)와 (A2)의 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 8% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1% 이하만큼 차이가 없다.

[0261] 일부 경우에, 표적 유전자의 발현 수준은 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제 변이체 및/또는 가이드 핵산 분자에 의해 활성화될 수 있고, (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2)보다 뛰어날 수 있으며, (A1)은 (A2)보다 (A2)의 적어도 또는 최대 약 1%, 적어도 또는 최대 약 2%, 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 100%, 적어도 또는 최대 약 150%, 적어도 또는 최대 약 200%, 적어도 또는 최대 약 250%, 적어도 또는 최대 약 300%, 적어도 또는 최대 약 350%, 적어도 또는 최대 약 400%, 적어도 또는 최대 약 450%, 또는 적어도 또는 최대 약 500%만큼 더 크거나, 또는 (A1)은 (A2)보다 (A2)와 비교하여 적어도 또는 최대 약 0.1-배, 적어도 또는 최대 약 0.2-배, 적어도 또는 최대 약 0.3-배, 적어도 또는 최대 약 0.4-배, 적어도 또는 최대 약 0.5-배, 적어도 또는 최대 약 1-배, 적어도 또는 최대 약 1.5-배, 적어도 또는 최대 약 2-배, 적어도 또는 최대 약 3-배, 적어도 또는 최대 약 4-배, 적어도 또는 최대 약 5-배, 적어도 또는 최대 약 6-배, 적어도 또는 최대 약 7-배, 적어도 또는 최대 약 8-배, 적어도 또는 최대 약 9-배, 또는 적어도 또는 최대 약 10-배만큼 더 크다.

[0262] 일부 경우에, 표적 유전자의 발현 수준은 본원에 개시된 조작된 뉴클레아제 변이체 및/또는 가이드 핵산 분자에 의해 감소 (예를 들어, 억제)될 수 있고, (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2)보다 뛰어날 수 있으며, (A1)은 (A2)보다 (A2)의 적어도 또는 최대 약 1%, 적어도 또는 최대 약 2%, 적어도 또는 최대 약 5%, 적어도 또는 최대 약 10%, 적어도 또는 최대 약 15%, 적어도 또는 최대 약 20%, 적어도 또는 최대 약 30%, 적어도 또는 최대 약 40%, 적어도 또는 최대 약 50%, 적어도 또는 최대 약 60%, 적어도 또는 최대 약 70%, 적어도 또는 최대 약 80%, 적어도 또는 최대 약 90%, 적어도 또는 최대 약 100%, 적어도 또는 최대 약 150%, 적어도 또는 최대 약 200%, 적어도 또는 최대 약 250%, 적어도 또는 최대 약 300%, 적어도 또는 최대 약 350%, 적어도 또는 최대 약 400%, 적어도 또는 최대 약 450%, 또는 적어도 또는 최대 약 500%만큼 더 낮거나, 또는 (A1)은 (A2)보다 (A2)와 비교하여 적어도 또는 최대 약 0.1-배, 적어도 또는 최대 약 0.2-배, 적어도 또는 최대 약 0.3-배, 적어도 또는 최대 약 0.4-배, 적어도 또는 최대 약 0.5-배, 적어도 또는 최대 약 1-배, 적어도 또는 최대 약 1.5-배, 적어도 또는 최대 약 2-배, 적어도 또는 최대 약 3-배, 적어도 또는 최대 약 4-배, 적어도 또는 최대 약 5-배, 적어도 또는 최대 약 6-배, 적어도 또는 최대 약 7-배, 적어도 또는 최대 약 8-배, 적어도 또는 최대 약 9-배, 또는 적어도 또는 최대 약 10-배만큼 더 낮다.

[0263] 일부 경우에, 대조군 가이드 핵산 분자는 본원에 개시된 벡터에 의해 코딩된 가이드 핵산 분자보다 더 길 수 있다. 대조군 가이드 핵산 분자의 대조군 스캐폴드 서열은 벡터에 의해 코딩된 가이드 핵산 분자의 스캐폴드 서열보다 적어도 또는 최대 약 1개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 2개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 5개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 10개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 15개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 20개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 25개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 30개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 35개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 40개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 45개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 50개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 55개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 60개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 65개 뉴클레오티드, 적어도 또는 최대 약 70개 뉴클레오티드

드, 적어도 또는 최대 약 75개 뉴클레오티드, 또는 적어도 또는 최대 약 80개 뉴클레오티드만큼 더 길 수 있다. 예를 들어, 대조군 가이드 핵산 분자는 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다.

- [0264] 본원에 제공된 1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드를 세포에 전달하는 방법은 바이러스 전달 방법 또는 비-바이러스 전달 방법을 수반할 수 있다. 따라서, 1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드는 1개 이상의 바이러스 벡터 (예를 들어, 1개 이상의 AAV 벡터)일 수 있다. 대안적으로, 1개 이상의 이중 폴리뉴클레오티드는 비-바이러스 전달 모이어티, 예컨대 양이온성 지질 및/또는 지질 입자 (예를 들어, 지질 나노입자 (LNP))와 복합체화되거나 또는 그에 의해 캡슐화된 비-바이러스 벡터일 수 있다.
- [0265] 핵산의 비-바이러스 전달 방법은 리포펙션, 뉴클레오펙션, 미세주사, 바이오리스틱, 비로솜, 리포솜, 이뮤노리포솜, 다가양이온 또는 지질:핵산 접합체, 네이키드 DNA, 인공 비리온, 및 DNA의 작용제-증진된 흡수를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 효율적인 수용체-인식 리포펙션에 적합한 양이온성 및 중성 지질이 사용될 수 있다. 전달은 세포 (예를 들어, 시험관내 또는 생체의 투여) 또는 표적 조직 (예를 들어, 생체내 투여)에 대한 것일 수 있다.
- [0266] RNA 또는 DNA 바이러스 기반 시스템은 신체 내의 특이적 세포를 표적화하고 바이러스 페이로드를 세포의 핵으로 트래픽킹하는 데 사용될 수 있다. 바이러스 벡터는 직접 (생체내) 투여될 수 있거나, 또는 시험관내에서 세포를 처리하는 데 사용될 수 있고, 변형된 세포는 임의로 (생체외) 투여될 수 있다. 바이러스 기반 시스템은 유전자 전달을 위한 레트로바이러스, 렌티바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 및 단순 포진 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 숙주 게놈에의 통합은 레트로바이러스, 렌티바이러스, 및 아데노-연관 바이러스 유전자 전달 방법에 의해 이루어질 수 있으며, 이는 삽입된 트랜스진의 장기간 발현을 발생시킬 수 있다. 많은 상이한 세포 유형 및 표적 조직에서 높은 형질도입 효율이 관찰될 수 있다.
- [0267] 레트로바이러스의 항성은 외래 외피 단백질을 혼입하는 것에 의해 변경될 수 있어서, 표적 세포의 잠재적 표적 집단이 확장될 수 있다. 렌티바이러스 벡터는 비-분열 세포를 형질도입 또는 감염시키고 높은 바이러스 역가를 생산할 수 있는 레트로바이러스 벡터이다. 레트로바이러스 유전자 전달 시스템의 선택은 표적 조직에 좌우될 수 있다. 레트로바이러스 벡터는 최대 6-10 kb의 외래 서열에 대한 패키징 능력을 갖는 시스-작용 긴 말단 반복부를 포함할 수 있다. 최소 시스-작용 LTR이 벡터의 복제 및 패키징에 충분할 수 있으며, 이는 치료 유전자를 표적 세포 내로 통합시켜 영구적인 트랜스진 발현을 제공하는 데 사용될 수 있다. 레트로바이러스 벡터는 무른 백혈병 바이러스 (MuLV), 긴팔원숭이 유인원 백혈병 바이러스 (GaLV), 원숭이 면역 결핍 바이러스 (SIV), 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 및 그의 조합에 기초한 것을 포함할 수 있다.
- [0268] 아데노바이러스-기반 시스템이 사용될 수 있다. 아데노바이러스-기반 시스템은 트랜스진의 일시적 발현을 야기할 수 있다. 아데노바이러스 기반 벡터는 세포에서 높은 형질도입 효율을 가질 수 있고, 세포 분열을 필요로 하지 않을 수 있다. 아데노바이러스 기반 벡터에 의해 높은 역가 및 발현 수준이 수득될 수 있다. 아데노-연관 바이러스 ("AAV") 벡터는, 예를 들어 핵산 및 펩티드의 시험관내 생산에서, 및 생체내 및 생체외 유전자 요법 절차를 위해, 세포를 표적 핵산으로 형질도입하는 데 사용될 수 있다.
- [0269] 패키징 세포는 숙주 세포를 감염시킬 수 있는 바이러스 입자를 형성하는 데 사용될 수 있다. 이러한 세포는 293 세포 (예를 들어, 아데노바이러스 패키징을 위함), 및 Psi2 세포 또는 PA317 세포 (예를 들어, 레트로바이러스 패키징을 위함)를 포함할 수 있다. 바이러스 벡터는 핵산 벡터를 바이러스 입자 내로 패키징하는 세포주를 생산함으로써 생성될 수 있다. 벡터는 패키징 및 숙주 내로의 후속 통합에 필요한 최소 바이러스 서열을 함유할 수 있다. 벡터는 발현될 폴리뉴클레오티드(들)에 대한 발현 카세트에 의해 대체되는 다른 바이러스 서열을 함유할 수 있다. 누락된 바이러스 기능은 패키징 세포주에 의해 트랜스로 공급될 수 있다. 예를 들어, AAV 벡터는 패키징 및 숙주 게놈 내로의 통합에 필요한 AAV 게놈으로부터의 ITR 서열을 포함할 수 있다. 바이러스 DNA는 ITR 서열이 결여되어 있으면서 다른 AAV 유전자, 즉 rep 및 cap를 코딩하는 헬퍼 플라스미드를 함유할 수 있는 세포주에서 패키징될 수 있다. 세포주는 또한 헬퍼로서 아데노바이러스로 감염될 수 있다. 헬퍼 바이러스는 헬퍼 플라스미드로부터 AAV 벡터의 복제 및 AAV 유전자의 발현을 촉진할 수 있다. 아데노바이러스에 의한 오염은, 예를 들어 아데노바이러스가 AAV보다 더 감수성인 열 처리에 의해 감소될 수 있다.
- [0270] 숙주 세포는 본원에 기재된 1개 이상의 벡터로 일시적으로 또는 비-일시적으로 형질감염될 수 있다. 세포는 대상체에서 자연 발생하는 바와 같이 형질감염될 수 있다. 세포는 대상체로부터 채취되거나 유래되어 형질감염될 수 있다. 세포는 대상체로부터 채취한 세포, 예컨대 세포주로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 1개 이상의 벡터로 형질감염된 세포는 1개 이상의 벡터-유래 서열을 포함하는 새로운 세포주를 확립하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물에 의해 일시적으로 형질감염되고 (예컨대 1개 이

상의 벡터의 일시적 형질감염, 또는 RNA에 의한 형질감염에 의한), 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드의 활성을 통해 변형된 세포는, 변형을 함유하지만 임의의 다른 외인성 서열은 결여된 세포를 포함하는 새로운 세포주를 확립하는 데 사용된다.

- [0271] 숙주 세포와 상용성인 임의의 적합한 벡터가 본 개시내용의 방법과 함께 사용될 수 있다. 진핵 숙주 세포에 대한 벡터의 비제한적 예는 pXT1, pSG5 (스트라타진(Stratagene)TM), pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVLSV40 (파마시아(Pharmacia)TM)을 포함한다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조성물의 추가의 성분은 부형제를 포함할 수 있다. 부형제의 비제한적 예는 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점 또는 유화제, 보존제, 리피도이드, 리포솜, 지질 나노입자, 중합체, 리포플렉스, 코어-셸 나노입자, 펩티드, 단백질, 히알루로니다제, 나노입자 모방체, 불활성 희석제, 완충제, 윤활제, 오일, 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 1종 이상의 부형제를, 각각 (i) 이중 폴리펩티드 또는 그를 코딩하는 이중 유전자 및/또는 (ii) 세포 또는 변형된 세포의 안정성을 함께 증가시키는 양으로 포함할 수 있다.
- [0273] 일부 측면에서, 본 개시내용은 이러한 조성물, 및 (i) 세포를 조성물과 (예를 들어, 시험관내, 생체의 또는 생체내) 접촉시키거나, 또는 (ii) 본원에 개시된 조성물 중 어느 하나를 포함하는 세포를 대상체에게 투여하는 것을 지시하는 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 대상체는 유전성 질환과 같은 상태를 가질 수 있거나 또는 갖는 것으로 의심될 수 있다.
- [0274] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 임의의 조성물은 대상체에게 경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 근육내로, 리포솜으로, 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 또는 척수강내로 투여될 수 있다.
- [0275] 본원에 개시된 바와 같은 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)은 인간에게 투여하기에 적합할 수 있다. 또한, 이러한 조성물은 임의의 다른 동물, 예를 들어 비-인간 동물, 예를 들어 비-인간 포유동물에게 투여하기에 적합할 수 있다. 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 하기 위해 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물을 변형시키는 것은 널리 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는, 만약 존재한다면, 단지 통상적인 실험만으로 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다. 제약 조성물의 투여가 고려되는 대상체는 인간 및/또는 다른 영장류; 상업적으로 관련된 포유동물을 포함한 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 고양이, 개, 마우스 및/또는 래트; 및/또는 상업적으로 관련된 조류를 포함한 조류, 예컨대 가금류, 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0276] 세포
- [0277] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 세포는 표적 세포로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 시스템, 조성물 및 방법은 표적 세포를 변형시키는 데 (예를 들어, 표적 세포의 표적 유전자, 예컨대 표 1에서의 1개 이상의 유전자의 발현 프로파일을 변형시키는 데) 적용될 수 있다. 표적 세포는 매우 다양한 세포 유형을 포함할 수 있다. 표적 세포는 시험관내 세포일 수 있다. 표적 세포는 생체내 세포일 수 있다. 표적 세포는 생체의 세포일 수 있다. 표적 세포는 단리된 세포일 수 있다. 표적 세포는 유기체 내부의 세포일 수 있다. 표적 세포는 유기체일 수 있다. 표적 세포는 세포 배양물 내의 세포일 수 있다. 표적 세포는 세포의 집합 중 1개일 수 있다. 표적 세포는 포유동물 세포일 수 있거나 또는 포유동물 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 설치류 세포일 수 있거나 또는 설치류 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 인간 세포일 수 있거나 또는 인간 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 원핵 세포일 수 있거나 또는 원핵 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 박테리아 세포일 수 있거나 또는 박테리아 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 고세균 세포일 수 있거나 또는 고세균 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 진핵 세포일 수 있거나 또는 진핵 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 만능 줄기 세포일 수 있다. 표적 세포는 식물 세포일 수 있거나 또는 식물 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 동물 세포일 수 있거나 또는 동물 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 무척추동물 세포일 수 있거나 또는 무척추동물 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 척추동물 세포일 수 있거나 또는 척추동물 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 미생물 세포일 수 있거나 또는 미생물 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 진균 세포일 수 있거나 또는 진균 세포로부터 유래될 수 있다. 표적 세포는 특정 기관 또는 조직으로부터의 것일 수 있다.
- [0278] 표적 세포는 줄기 세포 또는 전구 세포일 수 있다. 표적 세포는 줄기 세포 (예를 들어, 성체 줄기 세포, 배아

줄기 세포, 유도된 만능 줄기 (iPS) 세포) 및 전구 세포 (예를 들어, 심장 전구 세포, 신경 전구 세포 등)를 포함할 수 있다. 표적 세포는 포유동물 줄기 세포 및 전구 세포, 예컨대 설치류 줄기 세포, 설치류 전구 세포, 인간 줄기 세포, 인간 전구 세포 등을 포함할 수 있다. 클론 세포는 세포의 자손을 포함할 수 있다. 표적 세포는 표적 핵산을 포함할 수 있다. 표적 세포는 살아있는 유기체 내에 존재할 수 있다. 표적 세포는 유전자 변형 세포일 수 있다. 표적 세포는 숙주 세포일 수 있다.

[0279] 표적 세포는 1차 세포일 수 있다. 예를 들어, 1차 세포의 배양물은 0회, 1회, 2회, 4회, 5회, 10회, 15회 또는 그 초과로 계대배양될 수 있다. 세포는 단세포 유기체일 수 있다. 세포는 배양물 중에서 성장될 수 있다.

[0280] 표적 세포는 이환 세포일 수 있다. 이환 세포는 변경된 대사, 유전자 발현 및/또는 형태학적 특색을 가질 수 있다. 이환 세포는 암 세포, 당뇨병 세포, 및 아홉토시스 세포일 수 있다. 이환 세포는 이환 대상체로부터의 세포일 수 있다. 예시적인 질환은 혈액 장애, 암, 대사 장애, 눈 장애, 기관 장애, 근골격 장애, 심장 질환 등을 포함할 수 있다.

[0281] 표적 세포가 1차 세포인 경우에, 이는 임의의 방법에 의해 개체로부터 수거될 수 있다. 예를 들어, 백혈구는 분리반출술, 백혈구분리반출술, 밀도 구배 분리 등에 의해 수거될 수 있다. 조직, 예컨대 피부, 근육, 골수, 비장, 간, 췌장, 폐, 장, 위 등으로부터의 세포는 생검에 의해 수거될 수 있다.

[0282] 표적 세포일 수 있는 세포의 비제한적 예는 림프성 세포, 예컨대 B 세포, T 세포 (세포독성 T 세포, 자연 킬러 T 세포, 조절 T 세포, T 헬퍼 세포), 자연 킬러 세포, 시토카인 유도된 킬러 (CIK) 세포; 골수 세포, 예컨대 과립구 (호염기구 과립구, 호산구 과립구, 호중구 과립구/과다분엽 호중구), 단핵구/대식세포, 적혈구 (망상적혈구), 비만 세포, 혈소판/거핵구, 수지상 세포; 내분비계로부터의 세포, 예컨대 갑상선 (갑상선 상피 세포, 소포결 세포), 부갑상선 (부갑상선 주세포, 호산 세포), 부신 (크로마핀 세포), 송과체 (솔방울샘세포) 세포; 신경계의 세포, 예컨대 신경교 세포 (성상세포, 소교세포), 대세포성 신경분비 세포, 성상 세포, 비트허 세포, 및 너하수체 (생식선자극, 피질자극, 갑상선자극, 성장자극, 프로락틴분비); 호흡기계의 세포, 예컨대 폐포세포 (유형 I 폐포세포, 유형 II 폐포세포), 클라라 세포, 배상 세포, 먼지 세포; 순환계의 세포, 예컨대 심근세포, 혈관주위세포; 소화기계의 세포, 예컨대 위 (위 주세포, 벽 세포), 배상 세포, 파네트 세포, G 세포, D 세포, ECL 세포, I 세포, K 세포, S 세포; 장내분비 세포, 예컨대 장크롬친화 세포, APUD 세포, 간 (간세포, 쿠퍼 세포), 연골/골/근육; 골 세포, 예컨대 골모세포, 골세포, 파골세포, 치아 (시멘트질모세포, 사기질모세포); 연골 세포, 예컨대 연골모세포, 연골세포; 피부 세포, 예컨대 모발세포, 각질세포, 멜라닌세포 (모반 세포); 근육 세포, 예컨대 근세포; 비뇨기계 세포, 예컨대 족세포, 사구체근접 세포, 사구체내 혈관간 세포/사구체외 혈관간 세포, 신장 근위 세관 술가장자리 세포, 치밀반 세포; 생식기계 세포, 예컨대 정자, 세르톨리 세포, 라이디히 세포, 난자; 및 다른 세포, 예컨대 지방세포, 섬유모세포, 건 세포, 표피 각질세포 (분화 표피 세포), 표피 기저 세포 (줄기 세포), 손톱 및 발톱의 각질세포, 손발톱 바닥 기저 세포 (줄기 세포), 수질성 모간 세포, 피질 모간 세포, 각피 모간 세포, 각피 모근초 세포, 혁슬리층의 모근초 세포, 헨레층의 모근초 세포, 외모근초 세포, 모기질 세포 (줄기 세포), 습윤 중층 장벽 상피 세포, 각막, 혀, 구강, 식도, 항문관, 원위 요도 및 질의 중층 편평 상피의 표면 상피 세포, 각막, 혀, 구강, 식도, 항문관, 원위 요도 및 질의 상피의 기저 세포 (줄기 세포), 비뇨기 상피 세포 (방광 및 요도 라이닝), 외분비 분비 상피 세포, 타액선 점액 세포 (폴리사카라이드-풍부 분비), 타액선 장액성 세포 (당단백질 효소-풍부 분비), 혀의 폰 에브너선 세포 (미피 세척), 유선 세포 (젖 분비), 누선 세포 (눈물 분비), 귀의 귀지선 세포 (왁스 분비), 에크린 한선 어둠 세포 (당단백질 분비), 에크린 한선 투명 세포 (소분자 분비), 아포크린 한선 세포 (체취 분비, 성-호르몬 감수성), 안검의 물선 세포 (특화된 한선), 피지선 세포 (지질-풍부 피지 분비), 코의 보우만선 세포 (후각 상피 세척), 십이지장의 브루너 선 세포 (효소 및 알칼리 점액), 정낭 세포 (정자 유형을 위한 프록토스를 포함한 정액 성분을 분비), 전립선 세포 (정액 성분 분비), 망울요도선 세포 (점액 분비), 바르톨린선 세포 (질 윤활액 분비), 리트레선 세포 (점액 분비), 자궁 자궁내막 세포 (탄수화물 분비), 호흡기도 및 소화관의 단리된 배상 세포 (점액 분비), 위 내층 점액 세포 (점액 분비), 위선 효소원 세포 (펩시노겐 분비), 위선 산분비 세포 (염산 분비), 췌장 선방 세포 (비카르보네이트 및 소화 효소 분비), 소장외 파네트 세포 (리소자임 분비), 폐의 유형 II 폐포세포 (계면활성제 분비), 폐의 클라라 세포, 호르몬 분비 세포, 전방 너하수체 세포, 성장자극, 프로락틴분비, 갑상선자극, 생식선자극, 피질자극, 중간체 너하수체 세포, 대세포성 신경분비 세포, 장 및 호흡기도 세포, 갑상선 세포, 갑상선 상피 세포, 소포결 세포, 부갑상선 세포, 부갑상선 주세포, 호산 세포, 부신 세포, 크로마핀 세포, 고환의 라이디히 세포, 난소 여포의 난포막 세포, 과열된 난소 여포의 황체 세포, 과립막 루테인 세포, 난포막 루테인 세포, 사구체근접 세포 (레닌 분비), 신장의 치밀반 세포, 대사 및 저장 세포, 장벽 기능 세포 (폐, 장, 외분비선 및 비뇨생식관), 신장, 유형 I 폐포세포 (폐의 공기 공간 라이닝), 췌장관 세포 (중심선방 세포),

(한선, 타액선, 유선 등의) 민무늬관 세포, (정낭, 전립선 등의) 관세포, 단힌 내부 채강을 라이닝하는 상피 세포, 추진 기능을 가진 섬모 세포, 세포의 매트릭스 분비 세포, 수축 세포; 골격근 세포, 줄기 세포, 심장 근육 세포, 혈액 및 면역계 세포, 에리트로사이트 (적혈구), 거핵구 (혈소판 전구체), 단핵구, 결합 조직 대식세포 (다양한 유형), 표피 랑게르한스 세포, 파골세포 (골 내), 수지상 세포 (림프성 조직 내), 소교 세포 (중추 신경계 내), 호중구 과립구, 호산구 과립구, 호염기구 과립구, 비만 세포, 헬퍼 T 세포, 억제 T 세포, 세포독성 T 세포, 자연 킬러 T 세포, B 세포, 자연 킬러 세포, 망상적혈구, 혈액 및 면역계에 대한 줄기 세포 및 수입 전구 세포 (다양한 유형), 만능 줄기 세포, 전능 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 감각 전달자 세포, 자율 뉴런 세포, 감각 기관 및 말초 뉴런 지지 세포, 중추 신경계 뉴런 및 신경교 세포, 렌스 세포, 안료 세포, 멜라닌세포, 망막 색소성 상피 세포, 배세포, 난조세포/난모세포, 정세포, 정모세포, 정조세포 세포 (정 모세포에 대한 줄기 세포), 정자, 영양 세포, 난소 여포 세포, 세르톨리 세포 (고환 내), 흥선 상피 세포, 간질 세포, 및 간질성 신장 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0283] 세포 (또는 표적 세포)는 본원에 개시된 바와 같은 시스템 또는 조성물 중 어느 하나를 포함하도록 (또는 나타내도록) 조작될 수 있거나, 또는 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 의해 시험관내 또는 생체의 처리된 다음, 예를 들어 대상체의 상태를 치료하기 위해 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 임의의 대상체 변형된 세포 산물이 대상체의 신체 조직의 상태를 치료하기 위해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 세포는 대상체의 신체 내에 상주할 수 있고, 임의의 시스템 또는 그의 조성물은 시스템/조성물이 세포와 접촉하도록 (예를 들어, 시스템/조성물이 세포를 조작하도록) 대상체에게 투여될 수 있다.

[0284] 실시예

[0285] 실시예 1: 조작된 뉴클레아제

[0286] 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열에 의해 코딩된 Cas 단백질은 529개 아미노산 잔기의 크기를 갖는다. 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터, 예컨대 AAV 벡터로 Cas 단백질을 코딩하는 유전자를 전달하는 경우에, 이러한 Cas 단백질의 크기를 감소시키는 것은 벡터 (예를 들어, 화물 크기 또는 길이 제한을 갖는 바이러스 벡터) 내에 보다 많은 화물 공간을 제공할 수 있다. 벡터 내의 증가된 화물 공간은 목적하는 결과 (예를 들어, 치료 효과)를 달성하도록 적어도 1개의 추가의 성분 (예를 들어, 1개 이상의 이중 유전자 이펙터(들), 1개 이상의 가이드 핵산 분자, 치료 유전자 전달을 위한 1개 이상의 cDNA 등)을 전달 (예를 들어, 코딩)하는 데 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 전달 비히클 (예를 들어, 지질 나노입자, 바이러스 캡시드 등)로 본원에 개시된 바와 같은 Cas 단백질의 재조합 버전을 전달하는 경우에, Cas 단백질의 크기를 감소시키는 것은 목적하는 결과를 발생시키도록, 예를 들어 적어도 1개의 추가의 성분과 적합한 보다 많은 화물 공간을 제공할 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 적어도 1개의 추가의 성분과 함께 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 사용은 상이한 대조군 뉴클레아제와 비교하여 그의 활성 (예를 들어, 그의 표적화된 유전자 결합, 절단, 편집 및/또는 조절)을 증진시킬 수 있다.

[0287] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 실시예 전반에 걸쳐, 본 개시내용의 1개 이상의 조작된 뉴클레아제는, 예를 들어 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되거나 또는 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 커플링된 폴리펩티드 (예를 들어, 단백질)의 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 발현 및/또는 활성 수준을 조절하기 위한, 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 결합, 절단 및/또는 편집에서의 1개 이상의 조작된 뉴클레아제 활성을 각각 평가하기 위해 (예를 들어, 시험관내) 평가될 수 있다. 일부 예에서, 조작된 뉴클레아제를 포함하는 이중 폴리펩티드 및 표적 폴리뉴클레오티드에 대한 가이드 핵산 (예를 들어, sgRNA)을 포함하는 이중 폴리뉴클레오티드는 표적 폴리뉴클레오티드에서의 유전자 녹아웃 효율을 평가하기 위해 세포에서 (예를 들어, 시험관내) 시험될 수 있다. 일부 예에서, 조작된 뉴클레아제에 대해 이중인 유전자 이펙터 (예를 들어, 유전자 활성화인자, 유전자 리프레서)에 커플링된 (예를 들어, 융합된) 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 결핍 변이체를 포함하는 이중 폴리펩티드 및 표적 폴리뉴클레오티드에 대한 가이드 핵산 (예를 들어, sgRNA)을 포함하는 이중 폴리뉴클레오티드는 표적 폴리뉴클레오티드에 커플링된 (또는 그를 포함하는) 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 조절하는 능력을 평가하기 위해 세포에서 (예를 들어, 시험관내) 시험될 수 있다.

[0288] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 실시예 전반에 걸쳐, 복수의 조작된 뉴클레아제 후보의 라이브러리는 결실 영역에 걸쳐 반대쪽을 향하는 프라이머를 통한 완전-플라스미드 증폭을 사용함으로써 생성될 수 있다.

[0289] 실시예 2: 구조 비교에 기초한 조작된 뉴클레아제

[0290] A. 접근법

- [0291] 일부 실시양태에서, CasMini 또는 비활성화된 CasMini (dCasMini) (예를 들어, 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열의 돌연변이된 변이체)의 크기 (예를 들어, 아미노산 잔기의 수)는, 그의 활성 (예를 들어, 전체적인 후성적 유전자 조절 활성)은 유지되거나 증진되면서, 추가적으로 감소될 수 있다. 예를 들어, 서열식별번호: 1의 것보다 더 작은 추가의 Cas 단백질 (예를 들어, 자연 발생 Cas12f 단백질, 예컨대 Un2Cas12f1 (서열식별번호: 2) 또는 AsCas12f (서열식별번호: 3))은, 예를 들어 그의 활성은 최소로 포함하거나 또는 포함하지 않으면서 변형 (예를 들어, 결실)될 수 있는 서열식별번호: 1의 Cas 단백질의 적어도 1개의 아미노산 잔기 및/또는 적어도 1개의 3차 구조를 결정하기 위한 참조 포인트로서의 역할을 할 수 있다.
- [0292] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제는, 예를 들어 실시예 1에 기재된 1가지 이상의 이유로 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제를 생성하기 위해 적어도 1개의 결실을 생성함으로써 조작될 수 있다.
- [0293] 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 AsCas12f (서열식별번호: 3)에 구조적으로 정렬되지 않는 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제의 1개 이상의 영역에서 발견될 수 있다. AsCas12f와 비교할 경우, Un1Cas12f1은 추가의 아미노산 잔기 1-71 도메인을 포함하고, 도메인의 적어도 일부 및/또는 도메인 근처의 1개 이상의 아미노산 잔기는, 예를 들어 조작된 뉴클레아제의 활성 (예를 들어, 조작된 뉴클레아제의 가이드 핵산 분자 (예를 들어, crRNA)와의 상호작용) 감소를 최소로 갖거나 또는 실질적으로 갖지 않으면서 제거될 수 있다. 도 1에 제시된 바와 같이, Un1Cas12f1은 AsCas12f에서 보존되지 않을 수 있는 (예를 들어, 추가의 아미노산 잔기 1-71 도메인의 적어도 일부를 포함하는) 도메인(110)을 포함한다. 다른 한편으로는, Un1Cas12f1은 AsCas12f에서 보존될 수 있는 도메인(120)을 포함한다.
- [0294] 일부 경우에, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 Un2Cas12f1 (서열식별번호: 2)에 구조적으로 정렬되지 않는 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제의 1개 이상의 영역에서 발견될 수 있다. Un2Cas12f1과 비교할 경우, Un1Cas12f1은 추가의 아미노산 잔기 41-71 도메인을 포함하고, 도메인의 적어도 일부 및/또는 도메인 근처의 1개 이상의 아미노산 잔기는, 예를 들어 조작된 뉴클레아제의 활성 (예를 들어, 조작된 뉴클레아제의 가이드 핵산 분자 (예를 들어, crRNA)와의 상호작용) 감소를 최소로 갖거나 또는 실질적으로 갖지 않으면서 제거될 수 있다. 도 2에 제시된 바와 같이, Un1Cas12f1은 Un2Cas12f1에서 보존되지 않을 수 있는 (예를 들어, 추가의 아미노산 잔기 41-71 도메인의 적어도 일부를 포함하는) 도메인(210)을 포함한다. 다른 한편으로는, Un1Cas12f1은 Un2Cas12f1에서 보존될 수 있는 도메인(220)을 포함한다.
- [0295] B. 예시적인 라이브러리 설계
- [0296] 도 3a는 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 바와 같은 Un1Cas12f1의 상이한 영역, 및 본원에 개시된 바와 같은 1개 이상의 조작된 뉴클레아제를 생성하기 위해 적어도 부분적으로 결실될 수 있는 예시적인 도메인(310, 320, 및 330)을 개략적으로 예시한다. 예를 들어, 도메인(310)은 N-말단 결실 (예를 들어, 서열식별번호: 1과 정렬한 경우 아미노산 잔기 2-76)을 지칭할 수 있고, 이는 단백질의 N-말단으로부터 한 번에 3개의 아미노산의 증분 제거를 통해 25개의 변이체를 생성함으로써 평가될 수 있다. 또 다른 예에서, 도메인(320)은 N-말단 부분 결실 (예를 들어, 서열식별번호: 1과 정렬한 경우 아미노산 잔기 41-71)을 지칭할 수 있고, 이는 이러한 영역의 중간으로부터 한 번에 추가의 2개의 아미노산의 증분 제거를 통해 16개의 변이체 (예를 들어, del155-56, del154-57, del154-58, del153-59, del152-60, del151-61, del150-62, del149-63, del148-64, del147-65, del146-66, del145-67, del144-68, del143-69, del142-70, del141-71 등)를 생성함으로써 평가될 수 있다. 상이한 예에서, 도메인(330)은 C-말단 결실 (예를 들어, 서열식별번호: 1과 정렬한 경우 마지막 75개의 아미노산 잔기)을 지칭할 수 있고, 이는 C-말단으로부터 한 번에 3개의 아미노산의 증분 제거에 의해 25개의 변이체를 생성함으로써 평가될 수 있다.
- [0297] 본 개시내용에 따라 생성된 바와 같은, 감소된 뉴클레아제 활성을 갖는 조작된 뉴클레아제의 예는 본원에 제공된 바와 같은 서열식별번호: 4-9를 포함할 수 있다.

**SEQ ID NO: 4 (SEQ ID NO: 1 과 정렬한 경우, N-말단 결실을 포함함, 예를 들어
아미노산 잔기 2-21 (AKNTITKTLKLRIVRPYNSA))**

1 MEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVKEAC SKHLKVAAYC TTQVERNACL
51 FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL
101 YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSRVCYRRAA ELFKNAAIAS GLRSKIKSNF
151 RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG QYTGFEISNH NSDFIIKIPF
201 GRWQVKKEID KYRPWEKDFD EQVQKSPKPI SLLSTQRRK RNKGWSKDEG
251 TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKICEKS AWMLNLSIDV PKIDKGVDP
301 IIGGIAVGVR SPLVCAINNA FSRYSISDND LFHFNKMFMA RRRILLKKNR
351 HKRAGHGAKN KLKPITILTE KSERFRKKLI ERWACEIADF FIKNKVGTVQ

401 MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN
451 TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPFKC EKC�FKENAA YNAALNISNP
501 KLKSTKERP

**SEQ ID NO: 5 (SEQ ID NO: 1 과 정렬한 경우, N-말단 결실을 포함함, 예를 들어
아미노산 잔기 2-31 (AKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEK))**

1 MNNREKIALE KNKDKVKEAC SKHLKVAAYC TTQVERNACL FCKARKLDDK
51 FYQKLRGQFP DAVFWQEISE IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL YYEIFIKGKG
101 IANASSVEHY LSRVCYRRAA ELFKNAAIAS GLRSKIKSNF RLKELKNMKS
151 GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG QYTGFEISNH NSDFIIKIPF GRWQVKKEID
201 KYRPWEKDFD EQVQKSPKPI SLLSTQRRK RNKGWSKDEG TEAEIKKVMN
251 GDYQTSYIEV KRGSKICEKS AWMLNLSIDV PKIDKGVDP IIGGIAVGVR
301 SPLVCAINNA FSRYSISDND LFHFNKMFMA RRRILLKKNR HKRAGHGAKN
351 KLKPITILTE KSERFRKKLI ERWACEIADF FIKNKVGTVQ MENLESMKRK
401 EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN TSKTCSKCGH
451 LNNYFNFEYR KKNKFPFKC EKC�FKENAA YNAALNISNP KLKSTKERP

**SEQ ID NO: 6 (SEQ ID NO: 1 과 정렬한 경우, C-말단 결실을 포함함, 예를 들어
아미노산 잔기 510-529 (DYNAALNISNPKLKSTKEEP))**

1 MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVKEAC
51 SKHLKVAAYC TTQVERNACL FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE
101 IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSRVCYRRAA
151 ELFKNAAIAS GLRSKIKSNF RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG
201 QYTGFEISNH NSDFIIKIPF GRWQVKKEID KYRPWEKDFD EQVQKSPKPI
251 SLLSTQRRK RNKGWSKDEG TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKICEKS
301 AWMLNLSIDV PKIDKGVDP IIGGIAVGVR SPLVCAINNA FSRYSISDND
351 LFHFNKMFMA RRRILLKKNR HKRAGHGAKN KLKPITILTE KSERFRKKLI
401 ERWACEIADF FIKNKVGTVQ MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN
451 KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPFKC
501 EKC�FKENA

**SEQ ID NO: 7 (SEQ ID NO: 1 과 정렬한 경우, C-말단 결실을 포함함, 예를 들어
아미노산 잔기 500-529 (CEKC�FKENADYNAALNISNPKLKSTKEEP))**

1 MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVKEAC
51 SKHLKVAAYC TTQVERNACL FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE
101 IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSRVCYRRAA
151 ELFKNAAIAS GLRSKIKSNF RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG
201 QYTGFEISNH NSDFIIKIPF GRWQVKKEID KYRPWEKDFD EQVQKSPKPI
251 SLLSTQRRK RNKGWSKDEG TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKICEKS
301 AWMLNLSIDV PKIDKGVDP IIGGIAVGVR SPLVCAINNA FSRYSISDND
351 LFHFNKMFMA RRRILLKKNR HKRAGHGAKN KLKPITILTE KSERFRKKLI
401 ERWACEIADF FIKNKVGTVQ MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN

[0298]

[0299]

451 KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPHPFK

**SEQ ID NO: 8 (SEQ ID NO: 1 과 정렬한 경우, 부분 N-말단 결실을 포함함,
예를 들어 아미노산 잔기 47-66 (KEACSKHLKVAAYCTTQVER))**

1 MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KNNREKIALE KNKDKVNACL
51 FCKARKLDDK FYQKLRGQFP DAVFWQEISE IFRQLQKQAA EIYNQSLIEL
101 YYEIFIKGKG IANASSVEHY LSRVCYRRAA ELFKNAAIAS GLRSKIKSNF
151 RLKELKNMKS GLPTTKSDNF PIPLVKQKGG QYTGFEISNH NSDFIIKIPF
201 GRWQVKKEID KYRPWEKDFD EQVQKSPKPI SLLLSTQRRK RNKGWSKDEG
251 TEAEIKKVMN GDYQTSYIEV KRGSKICEKS AWMLNLSIDV PKIDKGVDP
301 IIGGIAGVGR SPLVCAINNA FSRYSISDND LFHFNKKMFA RRRILLKKNR
351 HKRAGHGAKN KLKPTILTE KSERFRKKLI ERWACEIADF FIKNKVGTVQ
401 MENLESMKRK EDSYFNIRLR GFWPYAEMQN KIEFKLKQYG IEIRKVAPNN
451 TSKTCSKCGH LNNYFNFEYR KKNKFPHPFK EKNCFKENAA YNAALNISNP
501 KLKSTKERP

**SEQ ID NO: 9 (SEQ ID NO: 1 과 정렬한 경우, 부분 N-말단 결실을 포함함,
예를 들어 아미노산 잔기 41-71 (KNKDKVKEACSKHLKVAAYCTTQVERNACLF))**

1 MAKNTITKTL KLRIVRPYNS AEVEKIVADE KNNREKIALE CKARKLDDKF
51 YQKLRGQFPD AVFWQEISEI FRQLQKQAAE IYNQSLIELY YEIFIKGKGI
101 ANASSVEHYL SRVCYRRAAE LFKNAAIASG LRSKIKSNFR LKELKNMKS
151 LPTTKSDNFP IPLVKQKGGQ YTGFEISNHN SDFIIKIPFG RWQVKKEIDK
201 YRPWEKDFDE QVQKSPKPI SLLLSTQRRK RNKGWSKDEGT EAEIKKVMNG
251 DYQTSYIEVK RGSKICEKSA WMLNLSIDVP KIDKGVDP
301 PLVCAINNAF SRYISDNDL FHFNKKMFAR RRILLKKNRH KRAGHGAKNK
351 LKPITILTEK SERFRKKLIE RWACEIADFF IKNKVGTVQM ENLESMKRKE
401 DSYFNIRLRG FWPYAEMQNK IEFKQKQYGI EIRKVAPNNT SKTCSKCGHL
451 NNYFNFEYRK KKNKFPHPKCE KCNCFKENAAY NAALNISNPK LKSTKERP

[0300]

[0301]

실시예 3: 결실 랜드스케이프에 기초한 조작된 뉴클레아제

[0302]

서열식별번호: 1에 의해 코딩된 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제는, 예를 들어 실시예 1에 기재된 1가지 이상의 이 유로 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제를 생성하기 위해 적어도 1개의 결실을 생성함으로써 조작될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은, 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 Cas 단백질 (또는 그의 뉴클레아제-결핍 변이체)의 결실 (또는 말단절단) 랜드스케이프에 기초하여 결정될 수 있다.

[0303]

예를 들어, 도 4에 예시된 바와 같이, dCas9의 말단절단 랜드스케이프의 맵핑은 유의한 결실, 예를 들어 dCas9의 아미노산 잔기 167-316의 결실에 대한 허용을 시사한다. 따라서, 유사한 결실 랜드스케이프를 이용하여, 활성에 유의하게 영향을 미치지 않으면서 (예를 들어, 활성에 영향을 미치지 않으면서) Un1Cas12f1 단백질의 결실 돌연변이체를 생성하기 위한 천연 Un1Cas12f1 (또는 그의 뉴클레아제-결핍 변이체)의 1개 이상의 아미노산 잔기 (예를 들어, 복수의 연속 아미노산 잔기)를 결정할 수 있다. 일부 경우에, 야생형 Un1Cas12f1과 비교하여 대등한 (또는 증진된) 활성을 여전히 나타내는 Un1Cas12f1의 돌연변이체 변이체를 생성하기 위해 (예를 들어, 1개의 연속 영역으로부터의 또는 2개의 비-연속 영역으로부터의) 약 20개의 아미노산 잔기의 결실을 결정할 수 있다. 일부 경우에, 작은 결실 윈도우 (예를 들어, 약 3 내지 약 5개의 아미노산 윈도우)가 천연 Un1Cas12f1 단백질 전반에 걸쳐 결실 랜드스케이프에 대해 평가될 수 있다.

[0304]

도 3b는 Un1Cas12f1의 조작된 뉴클레아제 변이체를 생성하기 위한 결실 랜드스케이프 접근법을 개략적으로 예시한다. 예를 들어 개별 형질감염 스크리닝을 위한 최대 95개의 변이체를 생성하기 위해 복수의 아미노산 잔기 (예를 들어, 복수의 연속 아미노산 잔기, 예컨대 5개의 연속 아미노산 잔기)의 결실 타일(510)이 Un1Cas12f1의 적어도 일부 (예를 들어, 이량체화 도메인 및/또는 PAM 도메인을 제외한 전체 Un1Cas12f1)의 전반에 걸쳐 스캐닝될 수 있다.

[0305]

실시예 4: 결실 랜드스케이프에 기초한 조작된 뉴클레아제

[0306]

조작된 뉴클레아제를 생성하기 위한 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제로부터의 1개 이상의 아미노산 잔기의 결실에 더하여, 예를 들어 실시예 1에 기재된 1가지 이상의 이유로 본 개시내용의 조작된 뉴클레아제를 추가로 변형시키기 위해 천연 Un1Cas12f1 뉴클레아제와 비교하여 1개 이상의 아미노산 잔기를 돌연변이시킬 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열의 적어도 1개의 결실은 부위 포화 돌연변이유발 (SSM)에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 천연 Un1Cas12f1 단백질 (또는 그의 뉴

클레아제-결핍 변이체)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 단일 코돈 또는 코돈 세트는 증진된 활성 (예를 들어, 후성적 조절 개선, 예컨대 증진된 활성화/억제, 상이한 PAM 인식 등), 안정성, 발현, 각각의 가이드 핵산 분자에 대한 결합 등을 위한 위치에서 1개 이상의 가능한 아미노산으로 치환될 수 있다.

[0307] 실시예 5: 조작된 뉴클레아제(들)의 평가

[0308] 본원에 개시된 바와 같은 (예를 들어, 실시예 1-4에 따라 생성된) 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제-결핍 변이체를 이중 유전자 이펙터 (예를 들어, VP16, VP64, p65, Rta, VPR 등)에 커플링 (예를 들어, 융합)시킬 수 있고, 이러한 융합 단백질 및/또는 가이드 RNA를 코딩하는 1개 이상의 이중 폴리펩티드를 세포 내로 형질감염시켜 표적 유전자의 발현의 활성화/활성 수준을 평가할 수 있다. 예를 들어, 합성 리포터를 보유하는 조작된 HEK93T 세포가 사용될 수 있으며, 여기서 형광 활성화가 판독물로서 측정될 수 있다. 복수의 조작된 뉴클레아제가 확인되면, 스크리닝 방법 (예를 들어, 조작된 HEK93T 세포를 사용하는 것을 포함)을 반복하여 (i) 이전 스크리닝 결과를 확증하고/거나 (ii) 상위 히트를 확인할 수 있다.

[0309] 제1 라운드 조작으로부터의 결과에 따라, 아미노산 잔기의 복수의 결실 (예를 들어, 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 정렬한 경우)을 조합하여 1개 이상의 추가의 조작된 뉴클레아제를 생성할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제1 라운드 조작으로부터의 1개 이상의 리드 주위의 1개 이상의 과립상 결실을 평가함으로써 1개 이상의 추가의 조작된 뉴클레아제를 생성할 수 있다.

[0310] A. 제1 라운드 조작

[0311] 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 변이체를 생성하는 데 있어서 1개 이상의 잠재적으로 유익한 돌연변이를 확인하기 위한, dCasMINI (서열식별번호: 10)와, 박테리아에서 보고된 뉴클레아제 활성을 갖는 1개 이상의 자연 발생 Cas12f 단백질 오르토토로그 (예를 들어, Un1Cas12f1, Un2Cas12f1, AsCas12f, 및 표 2에 제공된 바와 같은 다른 오르토토로그)의 다중 서열 정렬. 조작된 뉴클레아제 변이체를 생성하기 위해, 또한 Cas12f 오르토토로그의 상동성 모델링을 수행하여 구조적 보존 (예를 들어, 아미노산 기반 보존에 전적으로 기초하지는 않음)을 확인하였다. 이들 2가지 접근법 (예를 들어, 서열 정렬 및 구조적 보존 분석)을 조합하여, 조작된 뉴클레아제 변이체를 생성하기 위한 유망한 후보로서 아미노산 서열의 스트레치뿐만 아니라 개별 잔기 돌연변이의 조합을 확인하였다. 확인된 정보에 기초하여, 서열 스와핑을 통해 키메라 단백질 변이체를 설계하고, 1개 이상의 잔기 돌연변이를 통해 돌연변이 변이체를 설계하였다. 일부 경우에, 서열 스와핑 변이체는 또한 전체적으로 감소된 단백질 크기를 야기하였다.

[0312] 제1 라운드 조작에서, 조작된 뉴클레아제 변이체 (예를 들어, 말단절단 변이체, 키메라 단백질 변이체, 및/또는 돌연변이 변이체)를 생성하고, 시험하고, 스크리닝하여 리드 히트를 확인하였다. 예를 들어, 감소된 뉴클레아제 활성을 갖는 다양한 키메라 조작된 뉴클레아제 변이체를 설계하고 (표 3B에 제공된 바와 같음), 유전자 조정 인자, 예컨대 유전자 활성화인자 또는 유전자 리프레셔와 조합하여 (예를 들어, 그에 융합시켜) 시험하여, 대조군 dCasMINI (서열식별번호: 10)와 비교하여 유전자 조정에서의 그의 효능을 시험하였다.

[0313] 유전자 활성화는 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체를 유전자 활성화인자와 융합시킴으로써 평가하였다. 감소된 뉴클레아제 활성을 갖는 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체를 전사 활성화를 위해 유전자 활성화인자 (예를 들어, VPR)와 인 프레임으로 dCas 플라스미드 내로 개별적으로 클로닝하였다. HEK293T 세포를 동일한 sgRNA 플라스미드 및 개별 dCas 변이체 플라스미드로 96-웰 플레이트 포맷으로 삼중 또는 사중 반복으로서 형질감염시켰다. 형질감염 후 수일 후 (예를 들어, 2일 후, 3일 후, 또는 4일 후)에, 살아있는 세포의 세포 표면 항체 염색에 이어 유동 세포측정법에 의해 CD2 단백질 수준을 정량화하고, 세포 배양 상청액에 대해 ELISA를 사용하여 분비된 IFN 감마 (IFN γ) 단백질 수준을 측정하였다. 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체의 유전자 활성화 수준을 대조군과 동일한 유전자 활성화인자에 융합된 dCasMINI의 활성과 비교하였다.

[0314] 유전자 억제제는 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체를 유전자 리프레셔와 융합시킴으로써 평가하였다. 감소된 뉴클레아제 활성을 갖는 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체를 전사 억제를 위해 유전자 리프레셔와 인 프레임으로 dCas 플라스미드 내로 개별적으로 클로닝하였다. 96-웰 플레이트 포맷으로, HEK293T GFP 리포터 세포 (예를 들어, ESR221)를 동일한 sgRNA 플라스미드 및 개별 dCas 변이체 플라스미드로 삼중 또는 사중 반복으로서 형질감염시켰다. 형질감염 후 수일 (예를 들어, 5 내지 7일) 후에, GFP 발현의 억제를 유동 세포측정법에 의해 측정하였다. 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체의 유전자 억제 수준을 대조군과 동일한 유전자 활성화인자에 융합된 dCasMINI의 활성과 비교하였다.

[0315] 도 5에 제시된 바와 같이, 키메라 조작된 뉴클레아제 변이체 cA1 내지 cA9 중에서, 키메라 조작된 뉴클레아제

변이체 cA2가 가장 큰 IFN 감마 발현의 활성화 (예를 들어, dCasMINI 대조군에 의한 것보다 더 큼) 및 또한 CD2 활성화 (표 3A에 요약된 바와 같음)를 발생시켰다. dCasMINI와 비교하여 조작된 뉴클레아제 변이체의 전체 크기를 유의하게 변화시키지 않으면서, Un1Cas12f1 대비 1개 이상의 돌연변이를 갖는 추가의 조작된 뉴클레아제 변이체를 설계하였다. 이러한 조작된 뉴클레아제 변이체의 아미노산 서열에 대해서는 표 4B를 참조한다. 도 5에 제시된 바와 같이, 유전자 활성화인자에 융합되었을 때, 다양한 조작된 뉴클레아제 (예를 들어 mD2, mD4)는 대조군 dCasMINI와 비교하여 표적 유전자 (예를 들어 IFN 감마 또는 CD2)를 활성화하는 데 있어서 대등하거나 더 큰 효능을 나타내었다 (표 4A에 요약되어 있는 바와 같음). 도 6에 제시된 바와 같이, 다양한 조작된 뉴클레아제 중 일부 (예를 들어, mD2, mD4)는 대조군 dCasMINI와 비교하여 표적 유전자 (예를 들어, eGFP)를 억제하는 데 있어서 대등하거나 더 큰 효능을 나타내었다 (표 4A에 요약된 바와 같음). 유전자 조정 활성을 회생시키지 않으면서, 서열식별번호: 1과 비교하여 C-말단 영역 상에 결실을 포함하는 또 다른 조작된 뉴클레아제 변이체 (t1)를 또한 확인하였다. 도 15에 제시된 바와 같이, 유전자 활성화인자에 융합되었을 때, 조작된 뉴클레아제 변이체 t1은 대조군 dCasMINI와 비교하여 표적 유전자 (예를 들어, IFN 감마)를 활성화하는 데 있어서 대등한 효능을 나타내었다.

[0316] 카메라 조작된 뉴클레아제 변이체 cA2를 아연-결합 모티프에서 서열 결실을 갖도록 설계하였다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 특정한 아연-결합 모티프에서의 이러한 결실은 1개 이상의 유전자 조정인자에 작동가능하게 연결된 (예를 들어, 융합된) 경우에 유전자 조정 활성 (예를 들어, 후성적 변형 활성)을 유지시키거나 또는 심지어 개선시키는, 보다 작은 뉴클레아제 변이체를 생성하였다.

[0317] 표 5A는 dCasMINI (서열식별번호: 10)와 비교하여 증진된 유전자 조정 활성을 얻기 위해 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체에 매립된 Un1Cas12f1 (서열식별번호: 1)의 아미노산 서열 대비 각각의 변형의 세트를 요약한다.

[0318] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 목적하는 활성 (예를 들어, 가이드 핵산 분자와의 복합체 형성, 표적 서열 뉴클레아제 활성, 표적 유전자의 발현 증가, 표적 유전자의 발현 감소 등)을 증진시키기 위해 표 3A, 표 4A, 표 5A 및 표 5B로부터의 조작된 뉴클레아제 변이체 중 임의의 것에 대해 1개 이상의 추가의 변형이 이루어질 수 있다.

[0319] B. 제2 라운드 조작

[0320] 제2 라운드 조작에서, 조작된 뉴클레아제 변이체 "cA2" (서열식별번호: 12)를 스캐폴드로서 선택하여, cA2 스캐폴드 상에 표 5A에서 확인되고 열거된 돌연변이 및/또는 말단절단의 1개 이상의 조합을 그래프팅함으로써 조작된 뉴클레아제 변이체의 새로운 라이브러리를 생성하였다. 표 5B는 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체 상에 그래프팅된 변형의 조합을 나타낸, 새로운 라이브러리의 조작된 뉴클레아제 변이체의 목록을 보여준다. 표 5C는 표 5B에 열거된 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체의 각각의 아미노산 서열을 보여준다. 도 7에 제시된 바와 같이, 유전자 활성화인자 (예를 들어, VPR)와 조합된 경우 표적 유전자 (예를 들어, CD2, IFN 감마, 및 CXCR4)를 활성화하는 그의 능력에 대해 시험하였을 때, 다양한 조작된 뉴클레아제 변이체는 대조군 dCasMINI와 대등하거나 증진된 유전자 활성화를 나타내었고, 일부는 출발 스캐폴드 cA2를 능가하였다 (예를 들어, cA2.6, cA2.39, cA2.69, cA2.29, cA2.10, cA2.4, cA2.21, cA2.13, cA2.3, cA2.16, cA2.23, cA2.8, cA2.31, cA2.30, cA2.11, cA2.5, cA2.41, cA2.49, cA2.26, cA2.14, cA2.20, cA2.1, cA2.24, cA2.58, cA2.61, cA2.38, cA2.88, cA2.2, cA2.51, cA2.34, cA2.25, cA2.85, cA2.54, cA2.15, cA2.75, cA2.32, cA2.90, cA2.89, 또는 cA2.46). 대조적으로, 일부 새로이 조작된 뉴클레아제 변이체는 대조군 dCasMINI와 비교하여 증진된 활성을 나타내지 않았다 (예를 들어, cA2.55, cA2.84). 도 16에 제시된 바와 같이, 유전자 억제 조정인자 (예를 들어, ZNF10-KRAB-hDNMT3L)와 조합된 경우 표적 유전자 (예를 들어, CXCR4)를 억제하는 그의 능력에 대해 시험하였을 때, 다양한 조작된 뉴클레아제 변이체는 대조군 dCasMINI와 대등하거나 증진된 유전자 억제를 나타내었고, 일부 조작된 뉴클레아제 변이체는 출발 스캐폴드 cA2와 대등하게 수행하였다 (예를 들어, cA2.69, cA2.29, cA2.4, cA2.2, cA2.34 또는 cA2.7). 대조적으로, 일부 새로이 조작된 뉴클레아제 변이체는 대조군 dCasMINI와 비교하여 증진된 유전자 억제 활성을 나타내지 않았다 (예를 들어, cA2.26, cA2.63).

[0321] 요약하면, 2개의 영역의 서열 결실이 본원에서 조밀한 Cas 변이체로서 확인되었다. 유전자 조정인자 및 가이드 핵산 분자와 함께 사용한 경우에 개선된 유전자 조정 활성에 기여하는 추가의 점 돌연변이가 또한 확인되었다. 이들 서열 변형을 조합한, cA2 단백질 (서열식별번호: 12) 및 그의 변이체 (추가의 점 돌연변이 및 서열 결실을 가짐, 표 5C 참조)는 다중 내인성 유전자좌에 걸친 전사 활성화 및 억제 활성 둘 다의 관점에서 대조군 dCasMINI를 능가하였다.

[0322] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 조작된 뉴클레아제 변이체의 유전자 조정 효능을 증진시키기 위해 본원

에서 확인된 임의의 아미노산 결실, 구조적 결실 또는 아미노산 변형 (예를 들어, 돌연변이/치환)은 대조군 Cas 단백질 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 dCasMINI)보다 더 큰 유전자 조정 효능을 생성할 수 있는 1개 이상의 추가의 조작된 뉴클레아제 변이체를 생성하기 위해 임의의 다른 자연 또는 비-자연 발생 Cas 단백질 (예를 들어, 표 2로부터 선택된 자연 발생 Cas 단백질 또는 그의 비활성화된 뉴클레아제 변이체) 내로 역 "그래프팅" 될 수 있다.

[0323] 실시예 6: 조작된 뉴클레아제(들)의 평가

[0324] (예를 들어, 서열식별번호: 1과 비교하여) 뉴클레아제 활성의 적어도 일부를 유지하는, 본원에 개시된 바와 같은 (예를 들어, 실시예 1-4에 따라 생성된) 조작된 뉴클레아제의 조작된 뉴클레아제 변이체를 세포에서 그의 뉴클레아제 활성에 대해 시험할 수 있다. 조작된 뉴클레아제 변이체 및/또는 가이드 RNA를 포함하는 폴리펩티드를 세포 내로 형질감염시켜, 조작된 뉴클레아제 및 가이드 RNA를 포함하는 복합체가 표적 폴리뉴클레오티드 서열 내에 파괴를 생성하는 (예를 들어, 적절한 PAM을 포함하는 표적 폴리뉴클레오티드 서열 내에 또는 그에 인접하여 이중 가닥 파괴를 생성하는) 능력을 평가할 수 있다. 이러한 뉴클레아제 활성은 시험관내 효소적 검정 (예를 들어, 정제된 효소 또는 세포 용해물을 사용함)에 의해 또는 생체내에서 (예를 들어, 이. 콜라이에서 또는 진핵 세포에서) 관찰할 수 있다.

[0325] 실시예 7: 가이드 핵산 스캐폴드 조작

[0326] Cas 단백질은 자연 발생 Cas 단백질 (예를 들어, (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열 또는 (ii) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열) 또는 그의 임의의 변형 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드)을 포함할 수 있다. Cas 단백질은 가이드 핵산 분자 (예를 들어, sgRNA)와 복합체 (예를 들어, 리보핵단백질 (RNP) 복합체)를 형성할 수 있으며, 복합체는 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 결합하여 표적 유전자를 조정할 수 있다. 가이드 핵산 분자는 (i) 적어도 Cas 단백질과 복합체를 형성하는 스캐폴드 서열 및 (ii) 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 부분적인 서열 상보성을 나타내는 스페이서 서열을 포함할 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, (예를 들어, dCasMINI에 대한 것과 비교하여) 보다 작고 보다 조밀한 가이드 핵산 스캐폴드 서열을 생성하는 것은 복합체의 전체 생물활성을 증진시킬 수 있다 (예를 들어, 표적 유전자의 증진된 조정, 감소된 오프-타겟 효과 등).

[0327] 본 실시예 전반에 걸쳐 사용된 대조군 가이드 핵산은 "SQ"로 표시된다 (도 8의 개략도 및 표 6B의 그의 스캐폴드 폴리뉴클레오티드 서열 참조). 대조군 가이드 핵산 SQ는 20 nt 스페이서 서열을 포함하여 179개 뉴클레오티드 (nt) 길이이다.

[0328] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 가이드 핵산 서열 (예를 들어, SQ)로부터의 하기 영역 중 1개 이상은 생성된 RNP 복합체의 생물활성을 유지시키거나 또는 이러한 생물활성을 개선시키면서 변형 (예를 들어, 돌연변이 또는 결실)될 수 있다. 도 9에 제시된 바와 같이, 이러한 영역은 스캐폴드 서열 내에 구조적으로 탈배향된 및/또는 용매 노출된 루프 (예를 들어, 스템 루프)를 포함할 수 있다. SQ 가이드 핵산 서열의 경우, 이러한 영역의 비제한적 예는 영역 1 (예를 들어, 1-23 nt), 영역 2 (예를 들어, 35-61 nt), 및 영역 3 (예를 들어, 138-143 nt)을 포함할 수 있고, 각각의 nt 위치는 SQ의 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 것이다.

[0329] A. 말단절단된 가이드 핵산 분자

[0330] 상기 논의된 3개의 영역에서 단계적 결실의 조합을 포함하는 가이드 RNA 스캐폴드 변이체를 생성하였다. 영역 1의 경우, 단계적 염기 쌍 트리밍을 수행하였다. 영역 2의 경우, 탈배향된 스템 루프를 제거하는 것에 더하여, 본 발명자들은 RNA에서 통상적으로 발견되는 안정한 헤어핀 구조 (예를 들어, cUUCGg)를 설치하였다. 영역 3 및 그의 인접한 서열의 경우, 1개 이상의 결실을 수행하였고 (예를 들어, 136-149 nt의 결실), 다른 서열(들)의 추가의 단계적 말단절단을 수행하여 영역 3 근처의 스캐폴드 크기를 추가로 감소시켰다.

[0331] 유전자 억제제 유전자 리프레서와 융합된 조작된 뉴클레아제 변이체를 갖는 gRNA 스캐폴드 변이체를 시험함으로써 평가하였다. 관심 유전자를 표적화하는 동일한 스페이서 서열을 갖는 sgRNA 플라스미드 내로 각각의 gRNA 스캐폴드 변이체를 개별적으로 클로닝하였다. 96-웰 플레이트 포맷에서, (각각의 웰 내의) HEK293T GFP 리포터 세포 ESR221을 동일한 dCas 플라스미드 (예를 들어, 유전자 억제제 조정인자, 예를 들어 유전자 리프레서, 예컨대 KRAB와 융합된 dCas (예컨대 본원에 개시된 바와 같은 dCasMINI)를 코딩함), 및 개별 sgRNA 변이체 플라스미드로 삼중 또는 사중 반복으로 형질감염시켰다. 형질감염 5 내지 7일 후에, GFP 발현의 억제를 유동 세포측정법에 의해 측정하였다. 각각의 gRNA 스캐폴드 변이체의 GFP 억제 수준을 SQ 대조군 gRNA의 활성과 비교하였다.

[0332] 유전자 활성화는 유전자 활성화인자와 융합된 조작된 뉴클레아제 변이체를 갖는 gRNA 스캐폴드 변이체를 시험함

으로써 평가하였다. 관심 유전자를 표적화하는 동일한 스페이스 서열을 갖는 sgRNA 플라스미드 내로 각각의 gRNA 스캐폴드 변이체를 개별적으로 클로닝하였다. HEK293T 세포를 동일한 dCas 플라스미드 (예를 들어, 유전자 활성화 조정인자, 예를 들어 유전자 활성화인자, 예컨대 VPR과 융합된 dCas (예컨대 본원에 개시된 바와 같은 dCasMINI)를 코딩함), 및 개별 sgRNA 변이체 플라스미드로 96-웰 플레이트 포맷에서 삼중 또는 사중 반복으로 형질감염시켰다. 형질감염 2 내지 4일 후에, 표적 유전자 활성화를 측정하였다 (예를 들어, CD2 단백질 수준은 살아있는 세포의 세포 표면 항체 염색에 이어 유동 세포측정법에 의해 정량화하였고, 분비된 IFN γ 단백질 수준은 세포 배양 상청액에 대해 ELISA를 사용하여 측정함). 각각의 gRNA 스캐폴드 변이체의 유전자 활성화 수준을 SQ 대조군 gRNA의 활성과 비교하였다.

[0333] B. 제1 라운드

[0334] 제1 라운드에서, 표 6B에 제공된 gRNA 스캐폴드 변이체 (예를 들어, 서열식별번호: 501-554 및 600) 및 대조군 gRNA 스캐폴드 서열 SQ (서열식별번호: 500)를 합성 GFP 프로모터 영역을 표적화하는 동일한 스페이스 서열 및 동일한 유전자 억제 조정인자를 사용하여 시험하였다. 형질감염 후 제5일에, GFP 발현 수준을 유동 세포측정법에 의해 정량화하고, 음성 대조군 (비-표적화 스페이스 서열을 갖는 SQ 스캐폴드)에 대해 정규화하였다. 도 10에 제시되고 표 6A에 요약된 바와 같이, SQ 양성 대조군보다 더 작은 다양한 gRNA 스캐폴드 변이체는 (i) SQ 양성 대조군과 대등한 유전자 억제 또는 (ii) SQ 양성 대조군보다 더 큰 유전자 억제를 나타내었다 (예를 들어, 서열식별번호: 503-152, 519, 524, 528, 553 등).

[0335] C. 제2 라운드

[0336] 제2 라운드에서, 표 7B에 제공된 gRNA 스캐폴드 변이체 (예를 들어, 서열식별번호: 555-588) 및 대조군 gRNA 스캐폴드 서열 SQ (서열식별번호: 500)를 합성 GFP 프로모터 영역을 표적화하는 동일한 스페이스 서열 및 동일한 유전자 억제 조정인자를 사용하여 시험하였다. 형질감염 후 제5일에, eGFP 발현 수준을 유동 세포측정법에 의해 정량화하고, 음성 대조군 (비-표적화 스페이스 서열을 갖는 SQ 스캐폴드)에 대해 정규화하였다. 도 11에 제시되고 표 7A에 요약된 바와 같이, SQ 양성 대조군보다 더 작은 다양한 gRNA 스캐폴드 변이체는 (i) SQ 양성 대조군과 대등한 유전자 억제 또는 (ii) SQ 양성 대조군보다 더 큰 유전자 억제를 나타내었다 (예를 들어, 서열식별번호: 555, 557, 558, 568, 569, 578, 580 등).

[0337] D. 제3 라운드

[0338] 제3 라운드에서, 제1 및 제2 라운드로부터의 리드 gRNA 스캐폴드 변이체 (예를 들어, 표 6B, 표 7B, 및 표 8B 전반에 걸쳐 제공됨) 및 대조군 gRNA 스캐폴드 서열 SQ (서열식별번호: 500)를 CD2 유전자좌의 상류를 표적화하는 (예를 들어, 내인성 DNA 서열을 표적화하는) 동일한 스페이스 서열 및 동일한 유전자 활성화 조정인자를 사용하여 시험하였다. 형질감염 후 제2일에, CD2 발현 수준을 항체 염색 및 유동 세포측정법에 의해 정량화하고, 음성 대조군 (비-표적화 스페이스 서열을 갖는 SQ 스캐폴드)에 대해 정규화하였다. 도 12에 제시되고 표 8A에 요약된 바와 같이, SQ 양성 대조군보다 더 작은 다양한 gRNA 스캐폴드 변이체는 (i) SQ 양성 대조군과 대등한 유전자 활성화 또는 (ii) SQ 양성 대조군보다 더 큰 유전자 활성화를 나타내었다 (예를 들어, 서열식별번호: 555, 557, 568, 569, 576, 577, 578, 580, 593, 519, 528 등). 예를 들어, gRNA 스캐폴드 변이체, 예컨대 서열식별번호: 555 (gRNA 스캐폴드 변이체 "45.1"), 서열식별번호: 557 (gRNA 스캐폴드 변이체 "2-6"), 서열식별번호: 556 (gRNA 스캐폴드 변이체 "2-17"), 및 서열식별번호: 578 (gRNA 스캐폴드 변이체 "2-27")은 SQ 양성 대조군에 의한 것보다 더 큰 CD2 활성화를 발생시켰다 (예를 들어, SQ 양성 대조군과 비교하여 유전자 활성화의 정도의 0.5-배 초과, 1-배 초과, 또는 1.5-배 초과 증가). gRNA 스캐폴드 변이체 45.1 및 2-27, 및 2-17을 포함하는 단일 가이드 RNA 분자는 도 13에 개략적으로 예시되어 있다.

[0339] 본원에 개시된 gRNA 스캐폴드 변이체 (예를 들어, 45.1, 2-17 또는 2-27)는 그의 N-말단 서열의 적어도 일부, 예를 들어 표 9로부터의 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0340] 본원에 개시된 gRNA 스캐폴드 변이체 (예를 들어, 2-6)는 그의 N-말단 서열의 적어도 일부, 예를 들어 표 9로부터의 서열식별번호: 598의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0341] E. gRNA 스캐폴드 변이체 및 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 RNP 복합체

[0342] 본원에 개시된 gRNA 스캐폴드 변이체 (예를 들어, 45.1 또는 서열식별번호: 555)는 (i) 도 14에 예시된 바와 같이 sgRNA 및 조작된 뉴클레아제 변이체를 코딩하는 벡터의 크기를 감소시키고/거나 (ii) 표적 유전자 조절을 추가로 개선시키기 위해 (예를 들어, 보다 큰 정도의 조절, 보다 긴 지속기간의 조절 등) 본원에 개시된 임의의 조작된 뉴클레아제 변이체 (예를 들어, 서열식별번호: 12)와 함께 사용될 수 있는 sgRNA를 생성하는 데 사용될

수 있다.

[0343] 표

[0344] 표 1. (예를 들어, 관심 단백질을 코딩하는) 표적 유전자의 예의 목록

관심 표적 유전자/단백질 목록
A1BG, CCND3, FAM163A, KCNK10, NRG4, REM1, TECTB, A1CF, CCNDBP1, FAM163B, KCNK12, NRGN, REM2, TEDDM1, A2M, CCNE1, FAM166A, KCNK13, NRIP1, REN, TEF, A2ML1, CCNE2, FAM166B, KCNK15, NRIP2, RENBP, TEFM, A3GALT2, CCNF, FAM167A, KCNK16, NRIP3, REP15, TEK, A4GALT, CCNG1, FAM167B, KCNK17, NRK, REPIN1, TEKT1, A4GNT, CCNG2, FAM168A, KCNK18, NRL, REPS1, TEKT2, AAAS, CCNH, FAM168B, KCNK2, NRM, REPS2, TEKT3, AACS, CCNI, FAM169A, KCNK3, NRN1, RER1, TEKT4, AADAC, CCNI2, FAM169B, KCNK4, NRN1L, RERE, TEKT5, AADAACL2, CCNJ, FAM170A, KCNK5, NRP1, RERG, TELO2, AADAACL3, CCNJL, FAM170B, KCNK6, NRP2, RERGL, TEN1, AADAACL4, CCNK, FAM171A1, KCNK7, NRROS, RESP18, TENC1, AADAT, CCNL1, FAM171A2, KCNK9, NRSN1, REST, TENM1, AAED1, CCNL2, FAM171B, KCNMA1, NRSN2, RET, TENM2, AAGAB, CCNO, FAM172A, KCNMB1, NRTN, RETN, TENM3, AAK1, CCNT1, FAM173A, KCNMB2, NRXN1, RETNLB, TENM4, AAMDC, CCNT2, FAM173B, KCNMB3, NRXN2, RETSAT, TEP1, AAMP, CCNY, FAM174A, KCNMB4, NRXN3, REV1, TEPP, AANAT, CCNYL1, FAM174B, KCNN1, NSA2, REV3L, TERF1, AAR2, CCP110, FAM175A, KCNN2, NSD1, REXO1, TERF2, AARD, CCPG1, FAM175B, KCNN3, NSDHL, REXO2, TERF2IP, AARS, CCR1, FAM177A1, KCNN4, NSF, REXO4, TERT, AARS2, CCR10, FAM177B, KCNQ1, NSFL1C, RFC1, TES, AARSD1, CCR2, FAM178A, KCNQ2, NSG1, RFC2, TESC, AASDH, CCR3, FAM178B, KCNQ3, NSL1, RFC3, TESK1, AASDHPPT, CCR4, FAM179A, KCNQ4, NSMAF, RFC4, TESK2, AASS, CCR5, FAM179B, KCNQ5, NSMCE1, RFC5, TESPA1, AATF, CCR6, FAM180A, KCNRG, NSMCE2, RFESD, TET1, AATK, CCR7, FAM180B, KCNS1, NSMCE4A, RFFL, TET2, ABAT, CCR8, FAM181A, KCNS2, NSMF, RFK, TET3, ABCA1, CCR9, FAM181B, KCNS3, NSRP1, RFNG, TEX10, ABCA10, CCRL2, FAM183A, KCNT1, NSUN2, RFPL1, TEX101, ABCA12, CCRN4L, FAM184A, KCNT2, NSUN3, RFPL2, TEX11, ABCA13, CCS, FAM184B,

[0345]

KCNU1, NSUN4, RFPL3, TEX12, ABCA2, CCSAP, FAM185A, KCNV1, NSUN5, RFPL4A, TEX13A, ABCA3, CCSER1, FAM186A, KCNV2, NSUN6, RFPL4AL1, TEX13B, ABCA4, CCSER2, FAM186B, KCP, NSUN7, RFPL4B, TEX14, ABCA5, CCT2, FAM187B, KCTD1, NT5C, RFT1, TEX15, ABCA6, CCT3, FAM188A, KCTD10, NT5C1A, RFTN1, TEX19, ABCA7, CCT4, FAM188B, KCTD11, NT5C1B, RFTN2, TEX2, ABCA8, CCT5, FAM189A1, KCTD12, NT5C1B-RDH14, RFWD2, TEX22, ABCA9, CCT6A, FAM189A2, KCTD13, NT5C2, RFWD3, TEX26, ABCB1, CCT6B, FAM189B, KCTD14, NT5C3A, RFX1, TEX261, ABCB10, CCT7, FAM192A, KCTD15, NT5C3B, RFX2, TEX264, ABCB11, CCT8, FAM193A, KCTD16, NT5DC1, RFX3, TEX28, ABCB4, CCT8L2, FAM193B, KCTD17, NT5DC2, RFX4, TEX29, ABCB5, CCZ1, FAM194A, KCTD18, NT5DC3, RFX5, TEX30, ABCB6, CCZ1B, FAM194B, KCTD19, NT5E, RFX6, TEX33, ABCB7, CD101, FAM195A, KCTD2, NT5M, RFX7, TEX35, ABCB8, CD109, FAM195B, KCTD20, NTAN1, RFX8, TEX36, ABCB9, CD14, FAM196A, KCTD21, NTF3, RFXANK, TEX37, ABCC1, CD151, FAM196B, KCTD3, NTF4, RFXAP, TEX38, ABCC10, CD160, FAM198A, KCTD4, NTHL1, RGAG1, TEX40, ABCC11, CD163, FAM198B, KCTD5, NTM, RGAG4, TEX9, ABCC12, CD163L1, FAM199X, KCTD6, NTMT1, RGCC, TF, ABCC2, CD164, FAM19A1, KCTD7, NTN1, RGL1, TFAM, ABCC3, CD164L2, FAM19A2, KCTD8, NTN3, RGL2, TFAP2A, ABCC4, CD177, FAM19A3, KCTD9, NTN4, RGL3, TFAP2B, ABCC5, CD180, FAM19A4, KDEL1, NTN5, RGL4, TFAP2C, ABCC6, CD19, FAM19A5, KDEL2, NTNG1, RGMA, TFAP2D, ABCC8, CD1A, FAM200A, KDEL1, NTNG2, RGMB, TFAP2E, ABCC9, CD1B, FAM203A, KDEL2, NTPCR, RGN, TFAP4, ABCD1, CD1C, FAM203B, KDEL3, NTRK1, RGP1, TFB1M, ABCD2, CD1D, FAM204A, KDM1A, NTRK2, RGPD1, TFB2M, ABCD3, CD1E, FAM205A, KDM1B, NTRK3, RGPD2, TFPC2, ABCD4, CD2, FAM206A, KDM2A, NTS, RGPD3, TFPC2L1, ABCE1, CD200, FAM207A, KDM2B, NTSR1, RGPD4, TFD1, ABCF1, CD200R1, FAM208A, KDM3A, NTSR2, RGPD5, TFD2, ABCF2, CD200R1L, FAM208B, KDM3B, NUA1, RGPD6, TFD3, ABCF3, CD207, FAM209A, KDM4A, NUA2, RGPD8, TFE3, ABCG1, CD209, FAM209B, KDM4B, NUB1, RGR, TFEB, ABCG2, CD22, FAM20A, KDM4C, NUBP1, RGS1, TFEC, ABCG4, CD226, FAM20B, KDM4D, NUBP2, RGS10, TFF1, ABCG5, CD24, FAM20C, KDM4E, NUBPL, RGS11, TFF2, ABCG8, CD244, FAM210A, KDM5A, NUCB1, RGS12, TFF3, ABHD1, CD247, FAM210B, KDM5B, NUCB2, RGS13, TFG, ABHD10, CD248, FAM211A, KDM5C, NUCKS1, RGS14, TFIP11, ABHD11, CD27, FAM211B, KDM5D, NUDC, RGS16, TFPI, ABHD12, CD274, FAM212A, KDM6A, NUDCD1, RGS17, TFPI2, ABHD12B, CD276, FAM212B, KDM6B, NUDCD2, RGS18, TFPT, ABHD13, CD28, FAM213A, KDM8, NUDCD3, RGS19, TFR2, ABHD14A, CD2AP, FAM213B, KDR, NUDT1, RGS2, TFRC, ABHD14B, CD2BP2, FAM214A, KDSR, NUDT10, RGS20, TG, ABHD15, CD300A, FAM214B, KEAP1, NUDT11, RGS21, TGDS, ABHD16A, CD300C, FAM216A, KEL, NUDT12, RGS22, TGFA, ABHD16B, CD300E, FAM216B, KERA, NUDT13, RGS3, TGFB1, ABHD17A, CD300LB, FAM217A, KHDC1, NUDT14, RGS4, TGFB1I1, ABHD17B, CD300LD, FAM217B, KHDC1L, NUDT15, RGS5, TGFB2, ABHD17C, CD300LF, FAM218A, KHDC3L, NUDT16, RGS6, TGFB3,

[0346]

ABHD2, CD300LG, FAM219A, KHDRBS1, NUDT16L1, RGS7, TGFBI, ABHD3, CD302, FAM219B, KHDRBS2, NUDT17, RGS7BP, TGFBR1, ABHD4, CD320, FAM21A, KHDRBS3, NUDT18, RGS8, TGFBR2, ABHD5, CD33, FAM21B, KHK, NUDT19, RGS9, TGFBR3, ABHD6, CD34, FAM21C, KHNYN, NUDT2, RGS9BP, TGFBR3L, ABHD8, CD36, FAM220A, KHSRP, NUDT21, RGS1, TGFBRAP1, ABI1, CD37, FAM221A, KIAA0020, NUDT22, RHAG, TGIF1, ABI2, CD38, FAM221B, KIAA0040, NUDT3, RHBDD1, TGIF2, ABI3, CD3D, FAM222A, KIAA0100, NUDT4, RHBDD2, TGIF2-C20orf24, ABI3BP, CD3E, FAM222B, KIAA0101, NUDT5, RHBDD3, TGIF2LX, ABL1, CD3EAP, FAM227A, KIAA0141, NUDT6, RHBDF1, TGIF2LY, ABL2, CD3G, FAM227B, KIAA0195, NUDT7, RHBDF2, TGM1, ABLIM1, CD4, FAM228A, KIAA0196, NUDT8, RHBDL1, TGM2, ABLIM2, CD40, FAM228B, KIAA0226, NUDT9, RHBDL2, TGM3, ABLIM3, CD40LG, FAM229A, KIAA0226L, NUF2, RHBDL3, TGM4, ABO, CD44, FAM229B, KIAA0232, NUFIP1, RHBG, TGM5, ABR, CD46, FAM230A, KIAA0247, NUFIP2, RHCE, TGM6, ABRA, CD47, FAM24A, KIAA0319, NUGGC, RHCG, TGM7, ABRACL, CD48, FAM24B, KIAA0319L, NUMA1, RHD, TGOLN2, ABT1, CD5, FAM25A, KIAA0355, NUMB, RHEB, TGS1, ABTB1, CD52, FAM25C, KIAA0368, NUMBL, RHEBL1, TH, ABTB2, CD53, FAM25G, KIAA0391, NUP107, RHNO1, THADA, ACAA1, CD55, FAM26D, KIAA0408, NUP133, RHO, THAP1, ACAA2, CD58, FAM26E, KIAA0430, NUP153, RHOA, THAP10, ACACA, CD59, FAM26F, KIAA0513, NUP155, RHOB, THAP11, ACACB, CD5L, FAM32A, KIAA0556, NUP160, RHOBTB1, THAP2, ACAD10, CD6, FAM35A, KIAA0586, NUP188, RHOBTB2, THAP3, ACAD11, CD63, FAM3A, KIAA0753, NUP205, RHOBTB3, THAP4, ACAD8, CD68, FAM3B, KIAA0754, NUP210, RHOC, THAP5, ACAD9, CD69, FAM3C, KIAA0825, NUP210L, RHOD, THAP6, ACADL, CD7, FAM3D, KIAA0895, NUP214, RHOF, THAP7, ACADM, CD70, FAM43A, KIAA0895L, NUP35, RHOG, THAP8, ACADS, CD72, FAM43B, KIAA0907, NUP37, RHOH, THAP9, ACADSB, CD74, FAM45A, KIAA0922, NUP43, RHOJ, THBD, ACADVL, CD79A, FAM46A, KIAA0930, NUP50, RHOQ, THBS1, ACAN, CD79B, FAM46B, KIAA0947, NUP54, RHOT1, THBS2, ACAP1, CD80, FAM46C, KIAA1009, NUP62, RHOT2, THBS3, ACAP2, CD81, FAM46D, KIAA1024, NUP62CL, RHOV, THBS4, ACAP3, CD82, FAM47A, KIAA1024L, NUP85, RHOV, THEG, ACAT1, CD83, FAM47B, KIAA1033, NUP88, RHOXF1, THEG5, ACAT2, CD84, FAM47C, KIAA1045, NUP93, RHOXF2, THEGL, ACBD3, CD86, FAM47E, KIAA1107, NUP98, RHOXF2B, THEM4, ACBD4, CD8A, FAM47E-STBD1, KIAA1109, NUPL1, RHPN1, THEM5, ACBD5, CD8B, FAM49A, KIAA1143, NUPL2, RHPN2, THEM6, ACBD6, CD9, FAM49B, KIAA1147, NUPR1, RIBC1, THEMIS, ACBD7, CD93, FAM50A, KIAA1161, NUPR1L, RIBC2, THEMIS2, ACCS, CD96, FAM50B, KIAA1191, NUS1, RIC3, THG1L, ACCSL, CD97, FAM53A, KIAA1199, NUSAP1, RIC8A, THNSL1, ACD, CD99, FAM53B, KIAA1210, NUTF2, RIC8B, THNSL2, ACE, CD99L2, FAM53C, KIAA1211, NUTM1, RICTOR, THOC1, ACE2, CDA, FAM57A, KIAA1211L, NUTM2A, RIF1, THOC2, ACER1, CDADC1, FAM57B, KIAA1217, NUTM2B, RIIAD1, THOC3, ACER2, CDAN1, FAM58A, KIAA1239, NUTM2F, RILP, THOC5, ACER3, CDC123, FAM60A, KIAA1244, NUTM2G,

[0347]

RILPL1, THOC6, ACHE, CDC14A, FAM63A, KIAA1257, NVL, RILPL2, THOC7, ACIN1, CDC14B, FAM63B, KIAA1279, NWD1, RIMBP2, THOP1, ACKR1, CDC16, FAM64A, KIAA1324, NXF1, RIMBP3, THPO, ACKR2, CDC20, FAM65A, KIAA1324L, NXF2, RIMBP3B, THRA, ACKR3, CDC20B, FAM65B, KIAA1328, NXF2B, RIMBP3C, THRAP3, ACKR4, CDC23, FAM65C, KIAA1377, NXF3, RIMKLA, THRB, ACLY, CDC25A, FAM69A, KIAA1407, NXF5, RIMKLB, THRSP, ACMSD, CDC25B, FAM69B, KIAA1429, NXN, RIMS1, THSD1, ACN9, CDC25C, FAM69C, KIAA1430, NXNL1, RIMS2, THSD4, ACO1, CDC26, FAM71A, KIAA1432, NXNL2, RIMS3, THSD7A, ACO2, CDC27, FAM71B, KIAA1456, NXPE1, RIMS4, THSD7B, ACOT1, CDC34, FAM71C, KIAA1462, NXPE2, RIN1, THTPA, ACOT11, CDC37, FAM71D, KIAA1467, NXPE3, RIN2, THUMPDI, ACOT12, CDC37L1, FAM71E1, KIAA1468, NXPE4, RIN3, THUMPDI, ACOT13, CDC40, FAM71E2, KIAA1522, NXPH1, RING1, THUMPDI, ACOT2, CDC42, FAM71F1, KIAA1524, NXPH2, RINL, THY1, ACOT4, CDC42BPA, FAM71F2, KIAA1549, NXPH3, RINT1, THYN1, ACOT6, CDC42BPB, FAM72A, KIAA1549L, NXPH4, RIOK1, TIA1, ACOT7, CDC42BPG, FAM72B, KIAA1551, NXT1, RIOK2, TIAF1, ACOT8, CDC42EP1, FAM72D, KIAA1586, NXT2, RIOK3, TIAL1, ACOT9, CDC42EP2, FAM73A, KIAA1598, NYAP1, RIPK1, TIAM1, ACOX1, CDC42EP3, FAM73B, KIAA1614, NYAP2, RIPK2, TIAM2, ACOX2, CDC42EP4, FAM76A, KIAA1644, NYNRIN, RIPK3, TICAM1, ACOX3, CDC42EP5, FAM76B, KIAA1671, NYX, RIPK4, TICAM2, ACOXL, CDC42SE1, FAM78A, KIAA1683, OAF, RIPPLY1, TICRR, ACP1, CDC42SE2, FAM78B, KIAA1715, OARD1, RIPPLY2, TIE1, ACP2, CDC45, FAM81A, KIAA1731, OAS1, RIPPLY3, TIFA, ACP5, CDC5L, FAM81B, KIAA1737, OAS2, RIT1, TIFAB, ACP6, CDC6, FAM83A, KIAA1751, OAS3, RIT2, TIGD2, ACPL2, CDC7, FAM83B, KIAA1755, OASL, RLBP1, TIGD3, ACPP, CDC73, FAM83C, KIAA1804, OAT, RLF, TIGD4, ACP, CDCA2, FAM83D, KIAA1841, OAZ1, RLIM, TIGD5, ACR, CDCA3, FAM83E, KIAA1919, OAZ2, RLN1, TIGD6, ACRBP, CDCA4, FAM83F, KIAA1958, OAZ3, RLN2, TIGD7, ACRC, CDCA5, FAM83G, KIAA1984, OBFC1, RLN3, TIGIT, ACRV1, CDCA7, FAM83H, KIAA2013, OBP2A, RLTPR, TIMD4, ACSBG1, CDCA7L, FAM84A, KIAA2018, OBP2B, RMDN1, TIMELESS, ACSBG2, CDCA8, FAM84B, KIAA2022, OBSCN, RMDN2, TIMM10, ACSF2, CDCP1, FAM86A, KIAA2026, OBSL1, RMDN3, TIMM10B, ACSF3, CDCP2, FAM86B1, KIDINS220, OC90, RMI1, TIMM13, ACSL1, CDH1, FAM86B2, KIF11, OCA2, RMI2, TIMM17A, ACSL3, CDH10, FAM86C1, KIF12, OCEL1, RMND1, TIMM17B, ACSL4, CDH11, FAM86KP, KIF13A, OCIAD1, RMND5A, TIMM21, ACSL5, CDH12, FAM89A, KIF13B, OCIAD2, RMND5B, TIMM22, ACSL6, CDH13, FAM89B, KIF14, OCLM, RNASE1, TIMM23, ACSM1, CDH15, FAM8A1, KIF15, OCLN, RNASE10, TIMM23B, ACSM2A, CDH16, FAM90A1, KIF16B, OCM, RNASE11, TIMM44, ACSM2B, CDH17, FAM91A1, KIF17, OCM2, RNASE12, TIMM50, ACSM3, CDH18, FAM92A1, KIF18A, OCRL, RNASE13, TIMM8A, ACSM4, CDH19, FAM92B, KIF18B, OCSTAMP, RNASE2, TIMM8B, ACSM5, CDH2, FAM96A, KIF19, ODAM, RNASE3, TIMM9, ACS1, CDH20, FAM96B, KIF1A, ODC1, RNASE4, TIMMDC1, ACS2, CDH22, FAM98A, KIF1B, ODF1, RNASE6, TIMP1, ACS3, CDH23, FAM98B, KIF1C,

[0348]

ODF2, RNASE7, TIMP2, ACTA1, CDH24, FAM98C, KIF20A, ODF2L, RNASE8, TIMP3, ACTA2, CDH26, FAM9A, KIF20B, ODF3, RNASE9, TIMP4, ACTB, CDH3, FAM9B, KIF21A, ODF3B, RNASEH1, TINAG, ACTBL2, CDH4, FAM9C, KIF21B, ODF3L1, RNASEH2A, TINAGL1, ACTC1, CDH5, FAN1, KIF22, ODF3L2, RNASEH2B, TINF2, ACTG1, CDH6, FANCA, KIF23, ODF4, RNASEH2C, TIPARP, ACTG2, CDH7, FANCB, KIF24, OFCC1, RNASEK, TIPIN, ACTL10, CDH8, FANCC, KIF25, OFD1, RNASEL, TIPRL, ACTL6A, CDH9, FANCD2, KIF26A, OGDH, RNASET2, TIRAP, ACTL6B, CDHR1, FANCD2OS, KIF26B, OGDHL, RND1, TJAP1, ACTL7A, CDHR2, FANCE, KIF27, OGFOD1, RND2, TJP1, ACTL7B, CDHR3, FANCF, KIF28P, OGFOD2, RND3, TJP2, ACTL8, CDHR4, FANCG, KIF2A, OGFOD3, RNF10, TJP3, ACTL9, CDHR5, FANCL, KIF2B, OGFR, RNF103, TK1, ACTN1, CDIP1, FANCL, KIF2C, OGFRL1, RNF103-CHMP3, TK2, ACTN2, CDIPT, FANCM, KIF3A, OGG1, RNF11, TKT, ACTN3, CDK1, FANK1, KIF3B, OGN, RNF111, TKTL1, ACTN4, CDK10, FAP, KIF3C, OGT, RNF112, TKTL2, ACTR10, CDK11A, FAR1, KIF4A, OIP5, RNF113A, TLCD1, ACTR1A, CDK11B, FAR2, KIF4B, OIT3, RNF113B, TLCD2, ACTR1B, CDK12, FARP1, KIF5A, OLA1, RNF114, TLDC1, ACTR2, CDK13, FARP2, KIF5B, OLAH, RNF115, TLDC2, ACTR3, CDK14, FARS2, KIF5C, OLFM1, RNF121, TLE1, ACTR3B, CDK15, FARSA, KIF6, OLFM2, RNF122, TLE2, ACTR3C, CDK16, FARSB, KIF7, OLFM3, RNF123, TLE3, ACTR5, CDK17, FAS, KIF9, OLFM4, RNF125, TLE4, ACTR6, CDK18, FASLG, KIFAP3, OLFML1, RNF126, TLE6, ACTR8, CDK19, FASN, KIFC1, OLFML2A, RNF128, TLK1, ACTRT1, CDK2, FASTK, KIFC2, OLFML2B, RNF13, TLK2, ACTRT2, CDK20, FASTKD1, KIFC3, OLFML3, RNF130, TLL1, ACTRT3, CDK2AP1, FASTKD2, KIN, OLIG1, RNF133, TLL2, ACVR1, CDK2AP2, FASTKD3, KIR2DL1, OLIG2, RNF135, TLN1, ACVR1B, CDK3, FASTKD5, KIR2DL3, OLIG3, RNF138, TLN2, ACVR1C, CDK4, FAT1, KIR2DL4, OLR1, RNF139, TLR1, ACVR2A, CDK5, FAT2, KIR2DS4, OMA1, RNF14, TLR10, ACVR2B, CDK5R1, FAT3, KIR3DL1, OMD, RNF141, TLR2, ACVRL1, CDK5R2, FAT4, KIR3DL2, OMG, RNF144A, TLR3, ACY1, CDK5RAP1, FATE1, KIR3DL3, OMP, RNF144B, TLR4, ACY3, CDK5RAP2, FAU, KIRREL, ONECUT1, RNF145, TLR5, ACYP1, CDK5RAP3, FAXC, KIRREL2, ONECUT2, RNF146, TLR6, ACYP2, CDK6, FAXDC2, KIRREL3, ONECUT3, RNF148, TLR7, ADA, CDK7, FBF1, KISS1, OEP, RNF149, TLR8, ADAD1, CDK8, FBL, KISS1R, OOSP2, RNF150, TLR9, ADAD2, CDK9, FBLIM1, KIT, OPA1, RNF151, TLX1, ADAL, CDKAL1, FBLN1, KITLG, OPA3, RNF152, TLX1NB, ADAM10, CDKL1, FBLN2, KL, OPALIN, RNF157, TLX2, ADAM11, CDKL2, FBLN5, KLB, OPCML, RNF165, TLX3, ADAM12, CDKL3, FBLN7, KLC1, OPHN1, RNF166, TM2D1, ADAM15, CDKL4, FBN1, KLC2, OPLAH, RNF167, TM2D2, ADAM17, CDKL5, FBN2, KLC3, OPN1LW, RNF168, TM2D3, ADAM18, CDKN1A, FBN3, KLC4, OPN1MW, RNF169, TM4SF1, ADAM19, CDKN1B, FBP1, KLF1, OPN1MW2, RNF17, TM4SF18, ADAM2, CDKN1C, FBP2, KLF10, OPN1SW, RNF170, TM4SF19, ADAM20, CDKN2A, FBRS, KLF11, OPN3, RNF175, TM4SF20, ADAM21, CDKN2AIP, FBRS1, KLF12, OPN4, RNF180, TM4SF4, ADAM22, CDKN2AIPNL, FBXL12, KLF13, OPN5, RNF181, TM4SF5, ADAM23, CDKN2B, FBXL13, KLF14, OPRD1, RNF182, TM6SF1, ADAM28, CDKN2C, FBXL14,

[0349]

KLF15, OPRK1, RNF183, TM6SF2, ADAM29, CDKN2D, FBXL15, KLF16, OPRL1, RNF185, TM7SF2, ADAM30, CDKN3, FBXL16, KLF17, OPRM1, RNF186, TM7SF3, ADAM32, CDNF, FBXL17, KLF2, OPTC, RNF187, TM9SF1, ADAM33, CDO1, FBXL18, KLF3, OPTN, RNF19A, TM9SF2, ADAM7, CDON, FBXL19, KLF4, OR10A2, RNF19B, TM9SF3, ADAM8, CDPF1, FBXL2, KLF5, OR10A3, RNF2, TM9SF4, ADAM9, CDR1, FBXL20, KLF6, OR10A4, RNF20, TMA16, ADAMDEC1, CDR2, FBXL21, KLF7, OR10A5, RNF207, TMA7, ADAMTS1, CDR2L, FBXL22, KLF8, OR10A6, RNF208, TMBIM1, ADAMTS10, CDRT1, FBXL3, KLF9, OR10A7, RNF212, TMBIM4, ADAMTS12, CDRT15, FBXL4, KLHDC1, OR10AG1, RNF213, TMBIM6, ADAMTS13, CDRT15L2, FBXL5, KLHDC10, OR10C1, RNF214, TMC1, ADAMTS14, CDRT4, FBXL6, KLHDC2, OR10G2, RNF215, TMC2, ADAMTS15, CDS1, FBXL7, KLHDC3, OR10G3, RNF216, TMC3, ADAMTS16, CDS2, FBXL8, KLHDC4, OR10G4, RNF217, TMC4, ADAMTS17, CDSN, FBXO10, KLHDC7A, OR10G7, RNF219, TMC5, ADAMTS18, CDT1, FBXO11, KLHDC7B, OR10G8, RNF220, TMC6, ADAMTS19, CDV3, FBXO15, KLHDC8A, OR10G9, RNF222, TMC7, ADAMTS2, CDX1, FBXO16, KLHDC8B, OR10H1, RNF223, TMC8, ADAMTS20, CDX2, FBXO17, KLHDC9, OR10H2, RNF224, TMCC1, ADAMTS3, CDX4, FBXO18, KLHL1, OR10H3, RNF24, TMCC2, ADAMTS4, CDY1, FBXO2, KLHL10, OR10H4, RNF25, TMCC3, ADAMTS5, CDY1B, FBXO21, KLHL11, OR10H5, RNF26, TMC01, ADAMTS6, CDY2A, FBXO22, KLHL12, OR10J1, RNF31, TMC02, ADAMTS7, CDY2B, FBXO24, KLHL13, OR10J3, RNF32, TMC03, ADAMTS8, CDYL, FBXO25, KLHL14, OR10J5, RNF34, TMC04, ADAMTS9, CDYL2, FBXO27, KLHL15, OR10K1, RNF38, TMC05A, ADAMTSL1, CEACAM1, FBXO28, KLHL17, OR10K2, RNF39, TMC06, ADAMTSL2, CEACAM16, FBXO3, KLHL18, OR10P1, RNF4, TMED1, ADAMTSL3, CEACAM18, FBXO30, KLHL2, OR10Q1, RNF40, TMED10, ADAMTSL4, CEACAM19, FBXO31, KLHL20, OR10R2, RNF41, TMED2, ADAMTSL5, CEACAM20, FBXO32, KLHL21, OR10S1, RNF43, TMED3, ADAP1, CEACAM21, FBXO33, KLHL22, OR10T2, RNF44, TMED4, ADAP2, CEACAM3, FBXO34, KLHL23, OR10V1, RNF5, TMED5, ADAR, CEACAM4, FBXO36, KLHL24, OR10W1, RNF6, TMED6, ADARB1, CEACAM5, FBXO38, KLHL25, OR10X1, RNF7, TMED7, ADARB2, CEACAM6, FBXO39, KLHL26, OR10Z1, RNF8, TMED7-TICAM2, ADAT1, CEACAM7, FBXO4, KLHL28, OR11A1, RNFT1, TMED8, ADAT2, CEACAM8, FBXO40, KLHL29, OR11G2, RNFT2, TMED9, ADAT3, CEBPA, FBXO41, KLHL3, OR11H1, RINGTT, TMEFF1, ADC, CEBPB, FBXO42, KLHL30, OR11H12, RNH1, TMEFF2, ADCK1, CEBPD, FBXO43, KLHL31, OR11H2, RNLS, TMEM100, ADCK2, CEBPE, FBXO44, KLHL32, OR11H4, RNMT, TMEM101, ADCK3, CEBPG, FBXO45, KLHL33, OR11H6, RNMTL1, TMEM102, ADCK4, CEBPZ, FBXO46, KLHL34, OR11L1, RNPC3, TMEM104, ADCK5, CECR1, FBXO47, KLHL35, OR12D2, RNPEP, TMEM105, ADCY1, CECR2, FBXO48, KLHL36, OR12D3, RNPEPL1, TMEM106A, ADCY10, CECR5, FBXO5, KLHL38, OR13A1, RNPS1, TMEM106B, ADCY2, CECR6, FBXO6, KLHL4, OR13C2, ROBO1, TMEM106C, ADCY3, CEL, FBXO7, KLHL40, OR13C3, ROBO2, TMEM107, ADCY4, CELA1, FBXO8, KLHL41, OR13C4, ROBO3, TMEM108, ADCY5, CELA2A, FBXO9, KLHL42, OR13C5,

[0350]

ROBO4, TMEM109, ADCY6, CELA2B, FBXW10, KLHL5, OR13C8, ROCK1, TMEM11, ADCY7, CELA3A, FBXW11, KLHL6, OR13C9, ROCK2, TMEM110, ADCY8, CELA3B, FBXW12, KLHL7, OR13D1, ROGD1, TMEM110-MUSTN1, ADCY9, CELF1, FBXW2, KLHL8, OR13F1, ROM1, TMEM114, ADCYAP1, CELF2, FBXW4, KLHL9, OR13G1, ROMO1, TMEM115, ADCYAP1R1, CELF3, FBXW5, KLK1, OR13H1, ROPN1, TMEM116, ADD1, CELF4, FBXW7, KLK10, OR13J1, ROPN1B, TMEM117, ADD2, CELF5, FBXW8, KLK11, OR14A16, ROPN1L, TMEM119, ADD3, CELF6, FBXW9, KLK12, OR14C36, ROR1, TMEM120A, ADGB, CELSR1, FCAMR, KLK13, OR14J1, ROR2, TMEM120B, ADH1A, CELSR2, FCAR, KLK14, OR1A1, RORA, TMEM121, ADH1B, CELSR3, FCER1A, KLK15, OR1A2, RORB, TMEM123, ADH1C, CEMP1, FCER1G, KLK2, OR1B1, RORC, TMEM125, ADH4, CEND1, FCER2, KLK3, OR1C1, ROS1, TMEM126A, ADH5, CENPA, FCF1, KLK4, OR1D2, RP1, TMEM126B, ADH6, CENPB, FCGBP, KLK5, OR1D5, RPL1, TMEM127, ADH7, CENPBD1, FCGR1A, KLK6, OR1E1, RP2, TMEM128, ADHFE1, CENPC, FCGR1B, KLK7, OR1E2, RP9, TMEM129, ADI1, CENPE, FCGR2A, KLK8, OR1F1, RPA1, TMEM130, ADIG, CENPF, FCGR2B, KLK9, OR1G1, RPA2, TMEM131, ADIPOQ, CENPH, FCGR2C, KLKB1, OR1I1, RPA3, TMEM132A, ADIPOR1, CENPI, FCGR3A, KLLN, OR1J1, RPA4, TMEM132B, ADIPOR2, CENPJ, FCGR3B, KLRB1, OR1J4, RPAIN, TMEM132C, ADIRF, CENPK, FCGRT, KLRC1, OR1K1, RPAP1, TMEM132D, ADK, CENPL, FCHO1, KLRC2, OR1L1, RPAP2, TMEM132E, ADM, CENPM, FCHO2, KLRC3, OR1L3, RPAP3, TMEM133, ADM2, CENPN, FCHSD1, KLRC4, OR1L4, RPE, TMEM134, ADM5, CENPO, FCHSD2, KLRC4-KLRK1, OR1L6, RPE65, TMEM135, ADNP, CENPP, FCN1, KLRD1, OR1L8, RPF1, TMEM136, ADNP2, CENPQ, FCN2, KLRF1, OR1M1, RPF2, TMEM138, ADO, CENPT, FCN3, KLRF2, OR1N1, RPGR, TMEM139, ADORA1, CENPU, FCRL1, KLRG1, OR1N2, RPGRIP1, TMEM140, ADORA2A, CENPV, FCRL2, KLRG2, OR1Q1, RPGRIP1L, TMEM141, ADORA2B, CENPW, FCRL3, KLRK1, OR1S1, RPH3A, TMEM143, ADORA3, CEP104, FCRL4, KMO, ORIS2, RPH3AL, TMEM144, ADPGK, CEP112, FCRL5, KMT2A, OR2A12, RPIA, TMEM145, ADPRH, CEP120, FCRL6, KMT2B, OR2A14, RPL10, TMEM147, ADPRHL1, CEP128, FCRLA, KMT2C, OR2A2, RPL10A, TMEM14A, ADPRHL2, CEP135, FCRLB, KMT2D, OR2A25, RPL10L, TMEM14B, ADPRM, CEP152, FDCSP, KMT2E, OR2A4, RPL11, TMEM14C, ADRA1A, CEP164, FDFT1, KNCN, OR2A5, RPL12, TMEM14E, ADRA1B, CEP170, FDPS, KNDC1, OR2A7, RPL13, TMEM150A, ADRA1D, CEP170B, FDX1, KNG1, OR2AE1, RPL13A, TMEM150B, ADRA2A, CEP19, FDX1L, KNOP1, OR2AG1, RPL14, TMEM150C, ADRA2B, CEP192, FDXACB1, KNSTRN, OR2AG2, RPL15, TMEM151A, ADRA2C, CEP250, FDXR, KNTC1, OR2AK2, RPL17, TMEM151B, ADRB1, CEP290, FECH, KPNA1, OR2AP1, RPL17-C18orf32, TMEM154, ADRB2, CEP350, FEM1A, KPNA2, OR2AT4, RPL18, TMEM155, ADRB3, CEP41, FEM1B, KPNA3, OR2B11, RPL18A, TMEM156, ADRBK1, CEP44, FEM1C, KPNA4, OR2B2, RPL19, TMEM158, ADRBK2, CEP55, FEN1, KPNA5, OR2B3, RPL21, TMEM159, ADRM1, CEP57, FER, KPNA6, OR2B6, RPL22, TMEM160, ADSL, CEP57L1, FER1L5, KPNA7, OR2C1, RPL22L1, TMEM161A, ADSS, CEP63, FER1L6, KPNB1, OR2C3, RPL23, TMEM161B, ADSSL1, CEP68, FERD3L, KPRP,

[0351]

OR2D2, RPL23A, TMEM163, ADTRP, CEP70, FERMT1, KPTN, OR2D3, RPL24, TMEM164, AEBP1, CEP72, FERMT2, KRAS, OR2F1, RPL26, TMEM165, AEBP2, CEP76, FERMT3, KRBA1, OR2F2, RPL26L1, TMEM167A, AEN, CEP78, FES, KRBA2, OR2G2, RPL27, TMEM167B, AES, CEP85, FETUB, KRBOX1, OR2G3, RPL27A, TMEM168, AFAP1, CEP85L, FEV, KRBOX4, OR2G6, RPL28, TMEM169, AFAP1L1, CEP89, FEZ1, KRCC1, OR2H1, RPL29, TMEM17, AFAP1L2, CEP95, FEZ2, KREMEN1, OR2J2, RPL3, TMEM170A, AFF1, CEP97, FEZF1, KREMEN2, OR2J3, RPL30, TMEM170B, AFF2, CEPT1, FEZF2, KRI1, OR2K2, RPL31, TMEM171, AFF3, CER1, FFAR1, KRIT1, OR2L13, RPL32, TMEM173, AFF4, CERCAM, FFAR2, KRR1, OR2L2, RPL34, TMEM174, AFG3L2, CERK, FFAR3, KRT1, OR2L3, RPL35, TMEM175, AFM, CERKL, FFAR4, KRT10, OR2L5, RPL35A, TMEM176A, AFMID, CERS1, FGA, KRT12, OR2L8, RPL36, TMEM176B, AFP, CERS2, FGB, KRT13, OR2M2, RPL36A, TMEM177, AFTPH, CERS3, FGD1, KRT14, OR2M3, RPL36A-HNRNPH2, TMEM178A, AGA, CERS4, FGD2, KRT15, OR2M4, RPL36AL, TMEM178B, AGAP1, CERS5, FGD3, KRT16, OR2M5, RPL37, TMEM179, AGAP10, CERS6, FGD4, KRT17, OR2M7, RPL37A, TMEM179B, AGAP11, CES1, FGD5, KRT18, OR2S2, RPL38, TMEM18, AGAP2, CES2, FGD6, KRT19, OR2T1, RPL39, TMEM180, AGAP3, CES3, FGF1, KRT2, OR2T10, RPL39L, TMEM181, AGAP4, CES4A, FGF10, KRT20, OR2T11, RPL3L, TMEM182, AGAP5, CES5A, FGF11, KRT222, OR2T12, RPL4, TMEM183A, AGAP6, CETN1, FGF12, KRT23, OR2T2, RPL41, TMEM183B, AGAP7, CETN2, FGF13, KRT24, OR2T27, RPL5, TMEM184A, AGAP8, CETN3, FGF14, KRT25, OR2T29, RPL6, TMEM184B, AGAP9, CETP, FGF16, KRT26, OR2T3, RPL7, TMEM184C, AGBL1, CFB, FGF17, KRT27, OR2T33, RPL7A, TMEM185A, AGBL2, CFC1, FGF18, KRT28, OR2T34, RPL7L1, TMEM185B, AGBL3, CFC1B, FGF19, KRT3, OR2T35, RPL8, TMEM186, AGBL4, CFD, FGF2, KRT31, OR2T4, RPL9, TMEM187, AGBL5, CFDP1, FGF20, KRT32, OR2T5, RPLP0, TMEM189, AGER, CFH, FGF21, KRT33A, OR2T6, RPLP1, TMEM189-UBE2V1, AGFG1, CFHR1, FGF22, KRT33B, OR2T8, RPLP2, TMEM19, AGFG2, CFHR2, FGF23, KRT34, OR2V1, RPN1, TMEM190, AGGF1, CFHR3, FGF3, KRT35, OR2V2, RPN2, TMEM191B, AGK, CFHR4, FGF4, KRT36, OR2W1, RPP14, TMEM191C, AGL, CFHR5, FGF5, KRT37, OR2W3, RPP21, TMEM192, AGMAT, CFI, FGF6, KRT38, OR2W5, RPP25, TMEM194A, AGMO, CFL1, FGF7, KRT39, OR2Y1, RPP25L, TMEM194B, AGO1, CFL2, FGF8, KRT4, OR2Z1, RPP30, TMEM196, AGO2, CFLAR, FGF9, KRT40, OR3A1, RPP38, TMEM198, AGO3, CFP, FGFBP1, KRT5, OR3A2, RPP40, TMEM199, AGO4, CFTR, FGFBP2, KRT6A, OR3A3, RPRD1A, TMEM2, AGPAT1, CGA, FGFBP3, KRT6B, OR4A15, RPRD1B, TMEM200A, AGPAT2, CGB, FGFR1, KRT6C, OR4A16, RPRD2, TMEM200B, AGPAT3, CGB1, FGFR1OP, KRT7, OR4A47, RPRM, TMEM201, AGPAT4, CGB2, FGFR1OP2, KRT71, OR4A5, RPRML, TMEM202, AGPAT5, CGB5, FGFR2, KRT72, OR4B1, RPS10, TMEM203, AGPAT6, CGB7, FGFR3, KRT73, OR4C11, RPS10-NUDT3, TMEM204, AGPAT9, CGB8, FGFR4, KRT74, OR4C12, RPS11, TMEM205, AGPS, CGGBP1, FGFRL1, KRT75, OR4C13, RPS12, TMEM206, AGR2, CGN, FGG, KRT76, OR4C15, RPS13, TMEM207, AGR3, CGNLI, FGGY, KRT77, OR4C16, RPS14, TMEM208, AGRN, CGREF1, FGL1, KRT78,

[0352]

OR4C3, RPS15, TMEM209, AGRP, CGRRF1, FGL2, KRT79, OR4C45, RPS15A, TMEM210, AGT, CH25H, FGR, KRT8, OR4C46, RPS16, TMEM211, AGTPBP1, CHAC1, FH, KRT80, OR4C6, RPS17, TMEM212, AGTR1, CHAC2, FHAD1, KRT81, OR4D1, RPS17L, TMEM213, AGTR2, CHAD, FHDC1, KRT82, OR4D10, RPS18, TMEM214, AGTRAP, CHADL, FHIT, KRT83, OR4D11, RPS19, TMEM215, AGXT, CHAF1A, FHL1, KRT84, OR4D2, RPS19BP1, TMEM216, AGXT2, CHAF1B, FHL2, KRT85, OR4D5, RPS2, TMEM217, AHCTF1, CHAMP1, FHL3, KRT86, OR4D6, RPS20, TMEM218, AHCY, CHAT, FHL5, KRT9, OR4D9, RPS21, TMEM219, AHCYL1, CHCHD1, FHOD1, KRTAP10-1, OR4E2, RPS23, TMEM220, AHCYL2, CHCHD10, FHOD3, KRTAP10-10, OR4F15, RPS24, TMEM221, AHDC1, CHCHD2, FIBCD1, KRTAP10-11, OR4F16, RPS25, TMEM222, AHII, CHCHD3, FIBIN, KRTAP10-12, OR4F21, RPS26, TMEM223, AHNAK, CHCHD4, FIBP, KRTAP10-2, OR4F29, RPS27, TMEM225, AHNAK2, CHCHD5, FICD, KRTAP10-3, OR4F3, RPS27A, TMEM229A, AHR, CHCHD6, FIG4, KRTAP10-4, OR4F4, RPS27L, TMEM229B, AHRR, CHCHD7, FIGF, KRTAP10-5, OR4F5, RPS28, TMEM230, AHSA1, CHD1, FIGLA, KRTAP10-6, OR4F6, RPS29, TMEM231, AHSA2, CHD1L, FIGN, KRTAP10-7, OR4K1, RPS3, TMEM232, AHSG, CHD2, FIGNL1, KRTAP10-8, OR4K13, RPS3A, TMEM233, AHSP, CHD3, FIGNL2, KRTAP10-9, OR4K14, RPS4X, TMEM234, AICDA, CHD4, FILIP1, KRTAP1-1, OR4K15, RPS4Y1, TMEM235, AIDA, CHD5, FILIP1L, KRTAP11-1, OR4K17, RPS4Y2, TMEM236, AIF1, CHD6, FIP1L1, KRTAP12-1, OR4K2, RPS5, TMEM237, AIF1L, CHD7, FIS1, KRTAP12-2, OR4K5, RPS6, TMEM238, AIFM1, CHD8, FITM1, KRTAP12-3, OR4L1, RPS6KA1, TMEM239, AIFM2, CHD9, FITM2, KRTAP12-4, OR4M1, RPS6KA2, TMEM240, AIFM3, CHDC2, FIZ1, KRTAP1-3, OR4M2, RPS6KA3, TMEM241, AIG1, CHDH, FJX1, KRTAP13-1, OR4N2, RPS6KA4, TMEM242, AIM1, CHEK1, FKBP10, KRTAP13-2, OR4N4, RPS6KA5, TMEM243, AIM1L, CHEK2, FKBP11, KRTAP13-3, OR4N5, RPS6KA6, TMEM244, AIM2, CHERP, FKBP14, KRTAP13-4, OR4P4, RPS6KB1, TMEM245, AIMP1, CHFR, FKBP15, KRTAP1-4, OR4Q3, RPS6KB2, TMEM246, AIMP2, CHGA, FKBP1A, KRTAP1-5, OR4S1, RPS6KC1, TMEM247, AIP, CHGB, FKBP1B, KRTAP15-1, OR4S2, RPS6KL1, TMEM248, AIPL1, CHI3L1, FKBP2, KRTAP16-1, OR4X1, RPS7, TMEM249, AIRE, CHI3L2, FKBP3, KRTAP17-1, OR4X2, RPS8, TMEM25, AJAP1, CHIA, FKBP4, KRTAP19-1, OR51A2, RPS9, TMEM251, AJUBA, CHIC1, FKBP5, KRTAP19-2, OR51A4, RPSA, TMEM252, AK1, CHIC2, FKBP6, KRTAP19-3, OR51A7, RPTN, TMEM253, AK2, CHID1, FKBP7, KRTAP19-4, OR51B2, RPTOR, TMEM254, AK3, CHIT1, FKBP8, KRTAP19-5, OR51B4, RPUSD1, TMEM255A, AK4, CHKA, FKBP9, KRTAP19-6, OR51B5, RPUSD2, TMEM255B, AK5, CHKB, FKBP1, KRTAP19-7, OR51B6, RPUSD3, TMEM256, AK6, CHL1, FKRP, KRTAP19-8, OR51D1, RPUSD4, TMEM257, AK7, CHM, FKTN, KRTAP20-1, OR51E1, RQCD1, TMEM258, AK8, CHML, FLAD1, KRTAP20-2, OR51E2, RRAD, TMEM259, AK9, CHMP1A, FLCN, KRTAP20-3, OR51F1, Rraga, TMEM26, AKAP1, CHMP1B, FLG, KRTAP2-1, OR51F2, RRAGB, TMEM260, AKAP10, CHMP2A, FLG2, KRTAP21-1, OR51G1, RRAGC, TMEM261, AKAP11, CHMP2B, FLI1, KRTAP21-2, OR51G2, RRAGD, TMEM27, AKAP12, CHMP3, FLII, KRTAP21-3, OR51H1, RRAS, TMEM30A, AKAP13,

[0353]

CHMP4A, FLJ22184, KRTAP2-2, OR51I2, RRAS2, TMEM30B, AKAP14, CHMP4B, FLJ25363, KRTAP22-1, OR51L1, RRBP1, TMEM31, AKAP17A, CHMP4C, FLJ44313, KRTAP22-2, OR51M1, RREB1, TMEM33, AKAP2, CHMP5, FLJ44635, KRTAP2-3, OR51Q1, RRH, TMEM35, AKAP3, CHMP6, FLJ45513, KRTAP23-1, OR51S1, RRM1, TMEM37, AKAP4, CHMP7, FLNA, KRTAP2-4, OR51T1, RRM2, TMEM38A, AKAP5, CHN1, FLNB, KRTAP24-1, OR51V1, RRM2B, TMEM38B, AKAP6, CHN2, FLNC, KRTAP25-1, OR52A1, RRN3, TMEM39A, AKAP7, CHODL, FLOT1, KRTAP26-1, OR52A5, RRNAD1, TMEM39B, AKAP8, CHORDC1, FLOT2, KRTAP27-1, OR52B2, RRP1, TMEM40, AKAP8L, CHP1, FLRT1, KRTAP29-1, OR52B4, RRP12, TMEM41A, AKAP9, CHP2, FLRT2, KRTAP3-1, OR52B6, RRP15, TMEM41B, AKIP1, CHPF, FLRT3, KRTAP3-2, OR52D1, RRP1B, TMEM42, AKIRIN1, CHPF2, FLT1, KRTAP3-3, OR52E2, RRP36, TMEM43, AKIRIN2, CHPT1, FLT3, KRTAP4-1, OR52E4, RRP7A, TMEM44, AKNA, CHRAC1, FLT3LG, KRTAP4-11, OR52E6, RRP8, TMEM45A, AKNAD1, CHRDL, FLT4, KRTAP4-12, OR52E8, RRP9, TMEM45B, AKR1A1, CHRDL1, FLVCR1, KRTAP4-2, OR52H1, RRS1, TMEM47, AKR1B1, CHRDL2, FLVCR2, KRTAP4-3, OR52I1, RS1, TMEM5, AKR1B10, CHRFBAM7A, FLYWCH1, KRTAP4-4, OR52I2, RSAD1, TMEM50A, AKR1B15, CHRM1, FLYWCH2, KRTAP4-5, OR52J3, RSAD2, TMEM50B, AKR1C1, CHRM2, FMN1, KRTAP4-6, OR52K1, RSBN1, TMEM51, AKR1C2, CHRM3, FMN2, KRTAP4-7, OR52K2, RSBN1L, TMEM52, AKR1C3, CHRM4, FMNL1, KRTAP4-8, OR52L1, RSC1A1, TMEM52B, AKR1C4, CHRM5, FMNL2, KRTAP4-9, OR52M1, RSF1, TMEM53, AKR1D1, CHRNA1, FMNL3, KRTAP5-1, OR52N1, RSG1, TMEM54, AKR1E2, CHRNA10, FMO1, KRTAP5-10, OR52N4, RSL1D1, TMEM55A, AKR7A2, CHRNA2, FMO2, KRTAP5-11, OR52N5, RSL24D1, TMEM55B, AKR7A3, CHRNA3, FMO3, KRTAP5-2, OR52R1, RSPH1, TMEM56, AKT1, CHRNA4, FMO4, KRTAP5-3, OR52W1, RSPH10B, TMEM56-RWDD3, AKT1S1, CHRNA5, FMO5, KRTAP5-4, OR56A1, RSPH10B2, TMEM57, AKT2, CHRNA6, FMOD, KRTAP5-5, OR56A3, RSPH3, TMEM59, AKT3, CHRNA7, FMR1, KRTAP5-6, OR56A4, RSPH4A, TMEM59L, AKTIP, CHRNA9, FMR1NB, KRTAP5-7, OR56A5, RSPH6A, TMEM60, ALAD, CHRNB1, FN1, KRTAP5-8, OR56B1, RSPH9, TMEM61, ALAS1, CHRNB2, FN3K, KRTAP5-9, OR56B4, RSPO1, TMEM62, ALAS2, CHRNB3, FN3KRP, KRTAP6-1, OR5A1, RSPO2, TMEM63A, ALB, CHRNB4, FNBP1, KRTAP6-2, OR5A2, RSPO3, TMEM63B, ALCAM, CHRND, FNBP1L, KRTAP6-3, OR5AC2, RSPO4, TMEM63C, ALDH16A1, CHRNE, FNBP4, KRTAP7-1, OR5AK2, RSPRY1, TMEM64, ALDH18A1, CHRNG, FNDC1, KRTAP8-1, OR5AN1, RSRC1, TMEM65, ALDH1A1, CHST1, FNDC3A, KRTAP9-1, OR5AP2, RSRC2, TMEM66, ALDH1A2, CHST10, FNDC3B, KRTAP9-2, OR5AR1, RSU1, TMEM67, ALDH1A3, CHST11, FNDC4, KRTAP9-3, OR5AS1, RTBDN, TMEM68, ALDH1B1, CHST12, FNDC5, KRTAP9-4, OR5AU1, RTCA, TMEM69, ALDH1L1, CHST13, FNDC7, KRTAP9-6, OR5B12, RTCB, TMEM70, ALDH1L2, CHST14, FNDC8, KRTAP9-7, OR5B17, RTDR1, TMEM71, ALDH2, CHST15, FNDC9, KRTAP9-8, OR5B2, RTEL1, TMEM72, ALDH3A1, CHST2, FNIP1, KRTAP9-9, OR5B21, RTF1, TMEM74, ALDH3A2, CHST3, FNIP2, KRTCAP2, OR5B3, RTFDC1, TMEM74B, ALDH3B1, CHST4, FNNTA, KRTCAP3, OR5C1, RTKN,

[0354]

TMEM79, ALDH3B2, CHST5, FNTB, KRTDAP, OR5D13, RTKN2, TMEM80, ALDH4A1, CHST6, FOCAD, KSR1, OR5D14, RTL1, TMEM81, ALDH5A1, CHST7, FOLH1, KSR2, OR5D16, RTN1, TMEM82, ALDH6A1, CHST8, FOLH1B, KTI12, OR5D18, RTN2, TMEM86A, ALDH7A1, CHST9, FOLR1, KTN1, OR5F1, RTN3, TMEM86B, ALDH8A1, CHSY1, FOLR2, KXD1, OR5H1, RTN4, TMEM87A, ALDH9A1, CHSY3, FOLR3, KY, OR5H14, RTN4IP1, TMEM87B, ALDOA, CHTF18, FOLR4, KYNU, OR5H15, RTN4R, TMEM88, ALDOB, CHTF8, FOPNL, LICAM, OR5H2, RTN4RL1, TMEM88B, ALDOC, CHTOP, FOS, LITD1, OR5H6, RTN4RL2, TMEM89, ALG1, CHUK, FOSB, L2HGDH, OR5I1, RTP1, TMEM8A, ALG10, CHURC1, FOSL1, L3HYPDH, OR5J2, RTP2, TMEM8B, ALG10B, CHURC1-FNTB, FOSL2, L3MBTL1, OR5K1, RTP3, TMEM8C, ALG11, CIAO1, FOXA1, L3MBTL2, OR5K2, RTP4, TMEM9, ALG12, CIAPIN1, FOXA2, L3MBTL3, OR5K3, RTTN, TMEM91, ALG13, CIB1, FOXA3, L3MBTL4, OR5K4, RUFY1, TMEM92, ALG14, CIB2, FOXB1, LACC1, OR5L1, RUFY2, TMEM95, ALG1L, CIB3, FOXB2, LACE1, OR5L2, RUFY3, TMEM97, ALG1L2, CIB4, FOXC1, LACRT, OR5M1, RUFY4, TMEM98, ALG2, CIC, FOXC2, LACTB, OR5M10, RUNDC1, TMEM99, ALG3, CIDEA, FOXD1, LACTB2, OR5M11, RUNDC3A, TMEM9B, ALG5, CIDEB, FOXD2, LACTBL1, OR5M3, RUNDC3B, TMF1, ALG6, CIDEC, FOXD3, LAD1, OR5M8, RUNX1, TMIE, ALG8, CIITA, FOXD4, LAG3, OR5M9, RUNX1T1, TMIGD1, ALG9, CILP, FOXD4L1, LAGE3, OR5P2, RUNX2, TMIGD2, ALK, CILP2, FOXD4L2, LAIR1, OR5P3, RUNX3, TMLHE, ALKBH1, CINP, FOXD4L3, LAIR2, OR5R1, RUSC1, TMOD1, ALKBH2, CIR1, FOXD4L4, LALBA, OR5T1, RUSC1-AS1, TMOD2, ALKBH3, CIRBP, FOXD4L5, LAMA1, OR5T2, RUSC2, TMOD3, ALKBH4, CIRH1A, FOXD4L6, LAMA2, OR5T3, RUVBL1, TMOD4, ALKBH5, CISD1, FOXE1, LAMA3, OR5V1, RUVBL2, TMPO, ALKBH6, CISD2, FOXE3, LAMA4, OR5W2, RWDD1, TMPPE, ALKBH7, CISD3, FOXF1, LAMA5, OR6A2, RWDD2A, TMPRSS11A, ALKBH8, CISH, FOXF2, LAMB1, OR6B1, RWDD2B, TMPRSS11B, ALLC, CIT, FOXG1, LAMB2, OR6B3, RWDD3, TMPRSS11D, ALMS1, CITED1, FOXH1, LAMB3, OR6C1, RWDD4, TMPRSS11E, ALOX12, CITED2, FOXI1, LAMB4, OR6C2, RXFP1, TMPRSS11F, ALOX12B, CITED4, FOXI2, LAMC1, OR6C3, RXFP2, TMPRSS12, ALOX15, CIZ1, FOXI3, LAMC2, OR6C4, RXFP3, TMPRSS13, ALOX15B, CKAP2, FOXJ1, LAMC3, OR6C6, RXFP4, TMPRSS15, ALOX5, CKAP2L, FOXJ2, LAMP1, OR6C65, RXRA, TMPRSS2, ALOX5AP, CKAP4, FOXJ3, LAMP2, OR6C68, RXRB, TMPRSS3, ALOXE3, CKAP5, FOXK1, LAMP3, OR6C70, RXRG, TMPRSS4, ALPI, CKB, FOXK2, LAMP5, OR6C74, RYBP, TMPRSS5, ALPK1, CKLF, FOXL1, LAMTOR1, OR6C75, RYK, TMPRSS6, ALPK2, CKLF-CMTM1, FOXL2, LAMTOR2, OR6C76, RYR1, TMPRSS7, ALPK3, CKM, FOXM1, LAMTOR3, OR6F1, RYR2, TMPRSS9, ALPL, CKMT1A, FOXN1, LAMTOR4, OR6K2, RYR3, TMSB10, ALPP, CKMT1B, FOXN2, LAMTOR5, OR6K3, S100A1, TMSB15A, ALPLL2, CKMT2, FOXN3, LANCL1, OR6K6, S100A10, TMSB15B, ALS2, CKS1B, FOXN4, LANCL2, OR6M1, S100A11, TMSB4X, ALS2CL, CKS2, FOXO1, LANCL3, OR6N1, S100A12, TMSB4Y, ALS2CR11, CLASP1, FOXO3, LAP3, OR6N2, S100A13, TMTC1, ALS2CR12, CLASP2, FOXO4, LAPTM4A, OR6P1, S100A14, TMTC2, ALX1, CLASRP, FOXO6,

[0355]

LAPTM4B, OR6Q1, S100A16, TMTC3, ALX3, CLC, FOXP1, LAPTM5, OR6S1, S100A2, TMTC4, ALX4, CLCA1, FOXP2, LARGE, OR6T1, S100A3, TMUB1, ALYREF, CLCA2, FOXP3, LARP1, OR6V1, S100A4, TMUB2, AMACR, CLCA4, FOXP4, LARP1B, OR6X1, S100A5, TMX1, AMBN, CLCC1, FOXQ1, LARP4, OR6Y1, S100A6, TMX2, AMBP, CLCF1, FOXR1, LARP4B, OR7A10, S100A7, TMX3, AMBRA1, CLCN1, FOXR2, LARP6, OR7A17, S100A7A, TMX4, AMD1, CLCN2, FOXRED1, LARP7, OR7A5, S100A7L2, TNC, AMDHD1, CLCN3, FOXRED2, LARS, OR7C1, S100A8, TNF, AMDHD2, CLCN4, FOXS1, LARS2, OR7C2, S100A9, TNFAIP1, AMELX, CLCN5, FPGS, LAS1L, OR7D2, S100B, TNFAIP2, AMELY, CLCN6, FPGT, LASP1, OR7D4, S100G, TNFAIP3, AMER1, CLCN7, FPGT-TNNI3K, LAT, OR7E24, S100P, TNFAIP6, AMER2, CLCNKA, FPR1, LAT2, OR7G1, S100PBP, TNFAIP8, AMER3, CLCNKB, FPR2, LATS1, OR7G2, S100Z, TNFAIP8L1, AMFR, CLDN1, FPR3, LATS2, OR7G3, S1PR1, TNFAIP8L2, AMH, CLDN10, FRA10AC1, LAX1, OR8A1, S1PR2, TNFAIP8L2-SCNM1, AMHR2, CLDN11, FRAS1, LAYN, OR8B12, S1PR3, TNFAIP8L3, AMICA1, CLDN12, FRAT1, LBH, OR8B2, S1PR4, TNFRSF10A, AMIGO1, CLDN14, FRAT2, LBP, OR8B3, S1PR5, TNFRSF10B, AMIGO2, CLDN15, FREM1, LBR, OR8B4, SAA1, TNFRSF10C, AMIGO3, CLDN16, FREM2, LBX1, OR8B8, SAA2, TNFRSF10D, AMMECR1, CLDN17, FREM3, LBX2, OR8D1, SAA2-SAA4, TNFRSF11A, AMMECR1L, CLDN18, FRG1, LCA5, OR8D2, SAA4, TNFRSF11B, AMN, CLDN19, FRG2, LCA5L, OR8D4, SAAL1, TNFRSF12A, AMN1, CLDN2, FRG2B, LCAT, OR8G1, SAC3D1, TNFRSF13B, AMOT, CLDN20, FRG2C, LCE1A, OR8G2, SACM1L, TNFRSF13C, AMOTL1, CLDN22, FRK, LCE1B, OR8G5, SACS, TNFRSF14, AMOTL2, CLDN23, FRMD1, LCE1C, OR8H1, SAE1, TNFRSF17, AMPD1, CLDN24, FRMD3, LCE1D, OR8H2, SAFB, TNFRSF18, AMPD2, CLDN25, FRMD4A, LCE1E, OR8H3, SAFB2, TNFRSF19, AMPD3, CLDN3, FRMD4B, LCE1F, OR8I2, SAG, TNFRSF1A, AMPH, CLDN4, FRMD5, LCE2A, OR8J1, SAGE1, TNFRSF1B, AMT, CLDN5, FRMD6, LCE2B, OR8J3, SALL1, TNFRSF21, AMTN, CLDN6, FRMD7, LCE2C, OR8K1, SALL2, TNFRSF25, AMY1A, CLDN7, FRMD8, LCE2D, OR8K3, SALL3, TNFRSF4, AMY1B, CLDN8, FRMPD1, LCE3A, OR8K5, SALL4, TNFRSF6B, AMY1C, CLDN9, FRMPD2, LCE3B, OR8S1, SAMD1, TNFRSF8, AMY2A, CLDND1, FRMPD3, LCE3C, OR8U1, SAMD10, TNFRSF9, AMY2B, CLDND2, FRMPD4, LCE3D, OR8U8, SAMD11, TNFSF10, AMZ1, CLEC10A, FRRS1, LCE3E, OR9A2, SAMD12, TNFSF11, AMZ2, CLEC11A, FRRS1L, LCE4A, OR9A4, SAMD13, TNFSF12, ANAPC1, CLEC12A, FRS2, LCE5A, OR9G1, SAMD14, TNFSF12-TNFSF13, ANAPC10, CLEC12B, FRS3, LCE6A, OR9G4, SAMD15, TNFSF13, ANAPC11, CLEC14A, FRY, LCK, OR9G9, SAMD3, TNFSF13B, ANAPC13, CLEC16A, FRYL, LCLAT1, OR9I1, SAMD4A, TNFSF14, ANAPC15, CLEC17A, FRZB, LCMT1, OR9K2, SAMD4B, TNFSF15, ANAPC16, CLEC18A, FSBP, LCMT2, OR9Q1, SAMD5, TNFSF18, ANAPC2, CLEC18B, FSCB, LCN1, OR9Q2, SAMD7, TNFSF4, ANAPC4, CLEC18C, FSCN1, LCN10, ORAI1, SAMD8, TNFSF8, ANAPC5, CLEC19A, FSCN2, LCN12, ORAI2, SAMD9, TNFSF9, ANAPC7, CLEC1A, FSCN3, LCN15, ORAI3, SAMD9L, TNIK, ANG, CLEC1B, FSD1, LCN2, ORAOV1, SAMHD1, TNIP1, ANGEL1, CLEC2A, FSD1L, LCN6, ORC1, SAMM50, TNIP2,

[0356]

ANGEL2, CLEC2B, FSD2, LCN8, ORC2, SAMSN1, TNIP3, ANGPT1, CLEC2D, FSHB, LCN9, ORC3, SAP130, TNK1, ANGPT2, CLEC2L, FSHR, LCNL1, ORC4, SAP18, TNK2, ANGPT4, CLEC3A, FSIP1, LCOR, ORC5, SAP25, TNKS, ANGPTL1, CLEC3B, FSIP2, LCORL, ORC6, SAP30, TNKS1BP1, ANGPTL2, CLEC4A, FST, LCP1, ORM1, SAP30BP, TNKS2, ANGPTL3, CLEC4C, FSTL1, LCP2, ORM2, SAP30L, TNMD, ANGPTL4, CLEC4D, FSTL3, LCT, ORMDL1, SAPCD1, TNN, ANGPTL5, CLEC4E, FSTL4, LCTL, ORMDL2, SAPCD2, TNNC1, ANGPTL6, CLEC4F, FSTL5, LDB1, ORMDL3, SAR1A, TNNC2, ANGPTL7, CLEC4G, FTCD, LDB2, OS9, SAR1B, TNNI1, ANHX, CLEC4M, FTH1, LDB3, OSBP, SARDH, TNNI2, ANK1, CLEC5A, FTH1P18, LDHA, OSBP2, SARMI, TNNI3, ANK2, CLEC6A, FTHL17, LDHAL6A, OSBPL10, SARNP, TNNI3K, ANK3, CLEC7A, FTL, LDHAL6B, OSBPL11, SARS, TNNT1, ANKAR, CLEC9A, FTMT, LDHB, OSBPL1A, SARS2, TNNT2, ANKDD1A, CLECL1, FTO, LDHC, OSBPL2, SART1, TNNT3, ANKDD1B, CLGN, FTSJ1, LDHD, OSBPL3, SART3, TNP1, ANKEF1, CLHC1, FTSJ2, LDLR, OSBPL5, SASH1, TNP2, ANKFN1, CLIC1, FTSJ3, LDLRAD1, OSBPL6, SASH3, TNPO1, ANKFY1, CLIC2, FUBP1, LDLRAD2, OSBPL7, SASS6, TNPO2, ANKH, CLIC3, FUBP3, LDLRAD3, OSBPL8, SAT1, TNPO3, ANKHD1, CLIC4, FUCA1, LDLRAD4, OSBPL9, SAT2, TNR, ANKHD1-EIF4EBP3, CLIC5, FUCA2, LDLRAP1, OSCAR, SATB1, TNRC18, ANKIB1, CLIC6, FUK, LDOC1, OSCP1, SATB2, TNRC6A, ANKK1, CLINT1, FUNDC1, LDOC1L, OSER1, SATL1, TNRC6B, ANKLE1, CLIP1, FUNDC2, LEAP2, OSGEP, SAV1, TNRC6C, ANKLE2, CLIP2, FUOM, LECT1, OSGEPL1, SAYSD1, TNS1, ANKMY1, CLIP3, FURIN, LECT2, OSGIN1, SBDS, TNS3, ANKMY2, CLIP4, FUS, LEF1, OSGIN2, SBF1, TNS4, ANKRA2, CLK1, FUT1, LEFTY1, OSM, SBF2, TNXB, ANKRD1, CLK2, FUT10, LEFTY2, OSMR, SBK1, TOB1, ANKRD10, CLK3, FUT11, LEKR1, OSR1, SBK2, TOB2, ANKRD11, CLK4, FUT2, LELP1, OSR2, SBK3, TOE1, ANKRD12, CLLU1, FUT3, LEMD1, OST4, SBNO1, TOLLIP, ANKRD13A, CLLU1OS, FUT4, LEMD2, OSTC, SBNO2, TOM1, ANKRD13B, CLMN, FUT5, LEMD3, OSTF1, SBSN, TOM1L1, ANKRD13C, CLMP, FUT6, LENEP, OSTM1, SBSPON, TOM1L2, ANKRD13D, CLN3, FUT7, LENG1, OSTN, SC5D, TOMM20, ANKRD16, CLN5, FUT8, LENG8, OTC, SCAF1, TOMM20L, ANKRD17, CLN6, FUT9, LENG9, OTOA, SCAF11, TOMM22, ANKRD18A, CLN8, FUZ, LEO1, OTOF, SCAF4, TOMM34, ANKRD18B, CLNK, FXN, LEP, OTOG, SCAF8, TOMM40, ANKRD2, CLNS1A, FXR1, LEPR, OTOGL, SCAI, TOMM40L, ANKRD20A1, CLOCK, FXR2, LEPRE1, OTOL1, SCAMP1, TOMM5, ANKRD20A2, CLP1, FXYD1, LEPREL1, OTOP1, SCAMP2, TOMM6, ANKRD20A3, CLPB, FXYD2, LEPREL2, OTOP2, SCAMP3, TOMM7, ANKRD20A4, CLPP, FXYD3, LEPREL4, OTOP3, SCAMP4, TOMM70A, ANKRD22, CLPS, FXYD4, LEPROT, OTOR, SCAMP5, TONSL, ANKRD23, CLPSL1, FXYD5, LEPROTL1, OTOS, SCAND1, TOP1, ANKRD24, CLPSL2, FXYD6, LETM1, OTP, SCAND3, TOP1MT, ANKRD26, CLPTM1, FXYD6-FXYD2, LETM2, OTUB1, SCAP, TOP2A, ANKRD27, CLPTM1L, FXYD7, LETMD1, OTUB2, SCAPER, TOP2B, ANKRD28, CLPX, FYB, LEUTX, OTUD1, SCARA3, TOP3A, ANKRD29, CLRN1, FYCO1, LFNG, OTUD3, SCARA5, TOP3B, ANKRD30A, CLRN2, FYN, LGALS1, OTUD4, SCARB1, TOPAZ1,

[0357]

ANKRD30B, CLRN3, FYTDD1, LGALS12, OTUD5, SCARB2, TOPBP1, ANKRD31, CLSPN, FZD1, LGALS13, OTUD6A, SCARF1, TOPORS, ANKRD32, CLSTN1, FZD10, LGALS14, OTUD6B, SCARF2, TOR1A, ANKRD33, CLSTN2, FZD2, LGALS16, OTUD7A, SCCPDH, TOR1AIP1, ANKRD33B, CLSTN3, FZD3, LGALS2, OTUD7B, SCD, TOR1AIP2, ANKRD34A, CLTA, FZD4, LGALS3, OTX1, SCD5, TOR1B, ANKRD34B, CLTB, FZD5, LGALS3BP, OTX2, SCEL, TOR2A, ANKRD34C, CLTC, FZD6, LGALS4, OVCA2, SCFD1, TOR3A, ANKRD35, CLTCL1, FZD7, LGALS7, OVCH1, SCFD2, TOR4A, ANKRD36, CLU, FZD8, LGALS7B, OVCH2, SCG2, TOX, ANKRD36B, CLUAP1, FZD9, LGALS8, OVGPI, SCG3, TOX2, ANKRD36C, CLUH, FZR1, LGALS9, OVOL1, SCG5, TOX3, ANKRD37, CLUL1, G0S2, LGALS9B, OVOL2, SCGB1A1, TOX4, ANKRD39, CLVS1, G2E3, LGALS9C, OVOL3, SCGB1C1, TP53, ANKRD40, CLVS2, G3BP1, LGALSL, OVOS, SCGB1D1, TP53AIP1, ANKRD42, CLYBL, G3BP2, LGI1, OVOS2, SCGB1D2, TP53BP1, ANKRD44, CMA1, G6PC, LGI2, OXA1L, SCGB1D4, TP53BP2, ANKRD45, CMAS, G6PC2, LGI3, OXCT1, SCGB2A1, TP53I11, ANKRD46, CMBL, G6PC3, LGI4, OXCT2, SCGB2A2, TP53I13, ANKRD49, CMC1, G6PD, LGMN, OXER1, SCGB2B2, TP53I3, ANKRD50, CMC2, GAA, LGR4, OXGR1, SCGB3A1, TP53INP1, ANKRD52, CMC4, GAB1, LGR5, OXLD1, SCGB3A2, TP53INP2, ANKRD53, CMIP, GAB2, LGR6, OXNAD1, SCGN, TP53RK, ANKRD54, CMKLR1, GAB3, LGSN, OXR1, SCHIP1, TP53TG3, ANKRD55, CMPK1, GAB4, LHB, OXSM, SCIMP, TP53TG3B, ANKRD6, CMPK2, GABARAP, LHCGR, OXSRI, SCIN, TP53TG3C, ANKRD60, CMSS1, GABARAPL1, LHFPL, OXT, SCLT1, TP53TG3D, ANKRD61, CMTM1, GABARAPL2, LHFPL1, OXTR, SCLY, TP53TG5, ANKRD62, CMTM2, GABBR1, LHFPL2, P2RX1, SCMH1, TP63, ANKRD63, CMTM3, GABBR2, LHFPL3, P2RX2, SCML1, TP73, ANKRD65, CMTM4, GABPA, LHFPL4, P2RX3, SCML2, TPBG, ANKRD66, CMTM5, GABPB1, LHFPL5, P2RX4, SCML4, TPBGL, ANKRD7, CMTM6, GABPB2, LHPP, P2RX5, SCN10A, TPCN1, ANKRD9, CMTM7, GABRA1, LHX1, P2RX6, SCN11A, TPCN2, ANKS1A, CMTM8, GABRA2, LHX2, P2RX7, SCN1A, TPD52, ANKS1B, CMTR1, GABRA3, LHX3, P2RY1, SCN1B, TPD52L1, ANKS3, CMTR2, GABRA4, LHX4, P2RY10, SCN2A, TPD52L2, ANKS4B, CMYA5, GABRA5, LHX5, P2RY11, SCN2B, TPD52L3, ANKS6, CNBD1, GABRA6, LHX6, P2RY12, SCN3A, TPGS1, ANKUB1, CNBD2, GABRB1, LHX8, P2RY13, SCN3B, TPGS2, ANKZF1, CNBP, GABRB2, LHX9, P2RY14, SCN4A, TPH1, ANLN, CNDP1, GABRB3, LIAS, P2RY2, SCN4B, TPH2, ANO1, CNDP2, GABRD, LIF, P2RY4, SCN5A, TPI1, ANO10, CNEP1R1, GABRE, LIFR, P2RY6, SCN7A, TPK1, ANO2, CNFN, GABRG1, LIG1, P2RY8, SCN8A, TPM1, ANO3, CNGA1, GABRG2, LIG3, P4HA1, SCN9A, TPM2, ANO4, CNGA2, GABRG3, LIG4, P4HA2, SCNM1, TPM3, ANO5, CNGA3, GABRP, LILRA1, P4HA3, SCNN1A, TPM4, ANO6, CNGA4, GABRQ, LILRA2, P4HB, SCNN1B, TPMT, ANO7, CNGB1, GABRR1, LILRA3, P4HTM, SCNN1D, TPO, ANO8, CNGB3, GABRR2, LILRA4, PA2G4, SCNN1G, TPP1, ANO9, CNIH1, GABRR3, LILRA5, PAAF1, SCO1, TPP2, ANP32A, CNIH2, GAD1, LILRA6, PABPC1, SCO2, TPPP, ANP32B, CNIH3, GAD2, LILRB1, PABPC1L, SCOC, TPPP2, ANP32C, CNIH4, GADD45A, LILRB2, PABPC1L2A, SCP2, TPPP3, ANP32D, CNKSR1,

[0358]

GADD45B, LILRB3, PABPC1L2B, SCP2D1, TPR, ANP32E, CNKSR2, GADD45G, LILRB4, PABPC3, SCPEP1, TPR1, ANPEP, CNKSR3, GADD45GIP1, LILRB5, PABPC4, SCRG1, TPRG1, ANTXR1, CNN1, GADL1, LIM2, PABPC4L, SCRIB, TPRG1L, ANTXR2, CNN2, GAGE1, LIMA1, PABPC5, SCRNI, TPRKB, ANTXRL, CNN3, GAGE10, LIMCH1, PABPN1, SCRNI, TPRN, ANXA1, CNNM1, GAGE12B, LIMD1, PABPN1L, SCRNI, TPRX1, ANXA10, CNNM2, GAGE12C, LIMD2, PACRG, SCRT1, TPSAB1, ANXA11, CNNM3, GAGE12D, LIME1, PACRGL, SCRT2, TPSB2, ANXA13, CNNM4, GAGE12E, LIMK1, PACS1, SCT, TPSD1, ANXA2, CNOT1, GAGE12F, LIMK2, PACS2, SCTR, TPSG1, ANXA2R, CNOT10, GAGE12G, LIMS1, PACSIN1, SCUBE1, TPST1, ANXA3, CNOT11, GAGE12H, LIMS2, PACSIN2, SCUBE2, TPST2, ANXA4, CNOT2, GAGE12I, LIMS3, PACSIN3, SCUBE3, TPT1, ANXA5, CNOT3, GAGE12J, LIN28A, PADI1, SCXA, TPTE, ANXA6, CNOT4, GAGE13, LIN28B, PADI2, SCXB, TPTE2, ANXA7, CNOT6, GAGE2A, LIN37, PADI3, SCYL1, TPX2, ANXA8, CNOT6L, GAGE2B, LIN52, PADI4, SCYL2, TRA2A, ANXA8L1, CNOT7, GAGE2C, LIN54, PADI6, SCYL3, TRA2B, ANXA8L2, CNOT8, GAGE2D, LIN7A, PAEP, SDAD1, TRABD, ANXA9, CNP, GAGE2E, LIN7B, PAF1, SDC1, TRABD2A, AOAH, CNPPD1, GAGE4, LIN7C, PAFAH1B1, SDC2, TRABD2B, AOC1, CNPY1, GAGE5, LIN9, PAFAH1B2, SDC3, TRADD, AOC2, CNPY2, GAGE6, LINC00452, PAFAH1B3, SDC4, TRAF1, AOC3, CNPY3, GAGE7, LINC00984, PAFAH2, SDCBP, TRAF2, AOX1, CNPY4, GAGE8, LINGO1, PAG1, SDCBP2, TRAF3, APIAR, CNR1, GAK, LINGO2, PAGE1, SDCCAG3, TRAF3IP1, APIB1, CNR2, GAL, LINGO3, PAGE2, SDCCAG8, TRAF3IP2, APIG1, CNRIP1, GAL3ST1, LINGO4, PAGE2B, SDE2, TRAF3IP3, APIG2, CNST, GAL3ST2, LINS, PAGE4, SDF2, TRAF4, APIM1, CNTD1, GAL3ST3, LIPA, PAGE5, SDF2L1, TRAF5, APIM2, CNTD2, GAL3ST4, LIPC, PAGR1, SDF4, TRAF6, AP1S1, CNTF, GALC, LIPE, PAH, SDHA, TRAF7, AP1S2, CNTFR, GALE, LIPF, PAICS, SDHAF1, TRAFD1, AP1S3, CNTLN, GALK1, LIPG, PAIP1, SDHAF2, TRAI, AP2A1, CNTN1, GALK2, LIPH, PAIP2, SDHB, TRAK1, AP2A2, CNTN2, GALM, LIPI, PAIP2B, SDHC, TRAK2, AP2B1, CNTN3, GALNS, LIPJ, PAK1, SDHD, TRAM1, AP2M1, CNTN4, GALNT1, LIPK, PAK1IP1, SDK1, TRAM1L1, AP2S1, CNTN5, GALNT10, LIPM, PAK2, SDK2, TRAM2, AP3B1, CNTN6, GALNT11, LIPN, PAK3, SDPR, TRANK1, AP3B2, CNTNAP1, GALNT12, LIPT1, PAK4, SDR16C5, TRAP1, AP3D1, CNTNAP2, GALNT13, LIPT2, PAK6, SDR39U1, TRAPPC1, AP3M1, CNTNAP3, GALNT14, LITAF, PAK7, SDR42E1, TRAPPC10, AP3M2, CNTNAP3B, GALNT15, LIX1, PALB2, SDR9C7, TRAPPC11, AP3S1, CNTNAP4, GALNT16, LIX1L, PALD1, SDS, TRAPPC12, AP3S2, CNTNAP5, GALNT18, LLGL1, PALLD, SDSL, TRAPPC13, AP4B1, CNTRL, GALNT2, LLGL2, PALM, SEBOX, TRAPPC2, AP4E1, CNTRB, GALNT3, LLPH, PALM2, SEC11A, TRAPPC2L, AP4M1, COA1, GALNT4, LMAN1, PALM2-AKAP2, SEC11C, TRAPPC3, AP4S1, COA3, GALNT5, LMAN1L, PALM3, SEC13, TRAPPC3L, AP5B1, COA4, GALNT6, LMAN2, PALMD, SEC14L1, TRAPPC4, AP5M1, COA5, GALNT7, LMAN2L, PAM, SEC14L2, TRAPPC5, AP5S1, COA6, GALNT8, LMBR1, PAM16, SEC14L3, TRAPPC6A, AP5Z1, COASY, GALNT9, LMBR1L, PAMR1, SEC14L4, TRAPPC6B, APAF1, COBL, GALNTL5, LMBRD1, PAN2, SEC14L5, TRAPPC8,

[0359]

APBA1, COBLL1, GALNTL6, LMBRD2, PAN3, SEC14L6, TRAPPC9, APBA2, COCH, GALP, LMCD1, PANK1, SEC16A, TRAT1, APBA3, COG1, GALR1, LMF1, PANK2, SEC16B, TRDMT1, APBB1, COG2, GALR2, LMF2, PANK3, SEC22A, TRDN, APBB1IP, COG3, GALR3, LMLN, PANK4, SEC22B, TREH, APBB2, COG4, GALT, LMNA, PANX1, SEC22C, TREM1, APBB3, COG5, GAMT, LMNB1, PANX2, SEC23A, TREM2, APC, COG6, GAN, LMNB2, PANX3, SEC23B, TREML1, APC2, COG7, GANAB, LMO1, PAOX, SEC23IP, TREML2, APCDD1, COG8, GANC, LMO2, PAPD4, SEC24A, TREML4, APCDD1L, COIL, GAP43, LMO3, PAPD5, SEC24B, TRERF1, APCS, COL10A1, GAPDH, LMO4, PAPD7, SEC24C, TREX1, APEH, COL11A1, GAPDHS, LMO7, PAPL, SEC24D, TREX2, APEX1, COL11A2, GAPT, LMOD1, PAPLN, SEC31A, TRH, APEX2, COL12A1, GAPVD1, LMOD2, PAPOLA, SEC31B, TRHDE, APH1A, COL13A1, GAR1, LMOD3, PAPOLB, SEC61A1, TRHR, APH1B, COL14A1, GAREM, LMTK2, PAPOLG, SEC61A2, TRIAP1, API5, COL15A1, GAREML, LMTK3, PAPP, SEC61B, TRIB1, APIP, COL16A1, GARNL3, LMX1A, PAPP2, SEC61G, TRIB2, APITD1, COL17A1, GARS, LMX1B, PAPSS1, SEC62, TRIB3, APITD1-CORT, COL18A1, GART, LNP1, PAPSS2, SEC63, TRIL, APLF, COL19A1, GAS1, LNPEP, PAQR3, SECISBP2, TRIM10, APLN, COL1A1, GAS2, LNX1, PAQR4, SECISBP2L, TRIM11, APLNR, COL1A2, GAS2L1, LNX2, PAQR5, SECTM1, TRIM13, APLP1, COL20A1, GAS2L2, LOH12CR1, PAQR6, SEH1L, TRIM14, APLP2, COL21A1, GAS2L3, LONP1, PAQR7, SEL1L, TRIM15, APMAP, COL22A1, GAS6, LONP2, PAQR8, SEL1L2, TRIM16, APOA1, COL23A1, GAS7, LONRF1, PAQR9, SEL1L3, TRIM16L, APOA1BP, COL24A1, GAS8, LONRF2, PARD3, SELE, TRIM17, APOA2, COL25A1, GAST, LONRF3, PARD3B, SELENBP1, TRIM2, APOA4, COL26A1, GATA1, LOR, PARD6A, SELK, TRIM21, APOA5, COL27A1, GATA2, LOX, PARD6B, SELL, TRIM22, APOB, COL28A1, GATA3, LOXHD1, PARD6G, SELM, TRIM23, APOBEC1, COL2A1, GATA4, LOXL1, PARG, SELO, TRIM24, APOBEC2, COL3A1, GATA5, LOXL2, PARK2, SELP, TRIM25, APOBEC3A, COL4A1, GATA6, LOXL3, PARK7, SELPLG, TRIM26, APOBEC3B, COL4A2, GATAD1, LOXL4, PARL, SELRC1, TRIM27, APOBEC3C, COL4A3, GATAD2A, LPA, PARM1, SELT, TRIM28, APOBEC3D, COL4A3BP, GATAD2B, LPAR1, PARN, SELV, TRIM29, APOBEC3F, COL4A4, GATC, LPAR2, PARP1, SEMA3A, TRIM3, APOBEC3G, COL4A5, GATM, LPAR3, PARP10, SEMA3B, TRIM31, APOBEC3H, COL4A6, GATS, LPAR4, PARP11, SEMA3C, TRIM32, APOBEC4, COL5A1, GATSL1, LPAR5, PARP12, SEMA3D, TRIM33, APOBR, COL5A2, GATSL2, LPAR6, PARP14, SEMA3E, TRIM34, APOC1, COL5A3, GATSL3, LPCAT1, PARP15, SEMA3F, TRIM35, APOC2, COL6A1, GBA, LPCAT2, PARP16, SEMA3G, TRIM36, APOC3, COL6A2, GBA2, LPCAT3, PARP2, SEMA4A, TRIM37, APOC4, COL6A3, GBA3, LPCAT4, PARP3, SEMA4B, TRIM38, APOD, COL6A5, GBAS, LPGAT1, PARP4, SEMA4C, TRIM39, APOE, COL6A6, GBE1, LPHN1, PARP6, SEMA4D, TRIM39-RPP21, APOF, COL7A1, GBF1, LPHN2, PARP8, SEMA4F, TRIM4, APOH, COL8A1, GBGT1, LPHN3, PARP9, SEMA4G, TRIM40, APOL1, COL8A2, GBP1, LPIN1, PARPBP, SEMA5A, TRIM41, APOL2, COL9A1, GBP2, LPIN2, PARS2, SEMA5B, TRIM42, APOL3, COL9A2, GBP3, LPIN3, PARVA, SEMA6A,

[0360]

TRIM43, APOL4, COL9A3, GBP4, LPL, PARVB, SEMA6B, TRIM43B, APOL5, COLCA2, GBP5, LPO, PARVG, SEMA6C, TRIM44, APOL6, COLEC10, GBP6, LPP, PASD1, SEMA6D, TRIM45, APOLD1, COLEC11, GBP7, LPPR1, PASK, SEMA7A, TRIM46, APOM, COLEC12, GBX1, LPPR2, PATE1, SEMG1, TRIM47, APOO, COLGALT1, GBX2, LPPR3, PATE2, SEMG2, TRIM48, APOOL, COLGALT2, GC, LPPR4, PATE3, SENP1, TRIM49, APOPT1, COLQ, GCA, LPPR5, PATE4, SENP2, TRIM49B, APP, COMMD1, GCAT, LPXN, PATL1, SENP3, TRIM49C, APPBP2, COMMD10, GCC1, LRAT, PATL2, SENP5, TRIM49D1, APPL1, COMMD2, GCC2, LRBA, PATZ1, SENP6, TRIM49D2P, APPL2, COMMD3, GCDH, LRCH1, PAWR, SENP7, TRIM5, APRT, COMMD3-BMI1, GCFC2, LRCH2, PAX1, SENP8, TRIM50, APTX, COMMD4, GCG, LRCH3, PAX2, SEPHS1, TRIM51, AQP1, COMMD5, GCGR, LRCH4, PAX3, SEPHS2, TRIM52, AQP10, COMMD6, GCH1, LRCOL1, PAX4, SEPN1, TRIM54, AQP11, COMMD7, GCHFR, LRFN1, PAX5, SEPP1, TRIM55, AQP12A, COMMD8, GCK, LRFN2, PAX6, SEPSECS, TRIM56, AQP12B, COMMD9, GCKR, LRFN3, PAX7, SEPT1, TRIM58, AQP2, COMP, GCLC, LRFN4, PAX8, SEPT10, TRIM59, AQP3, COMT, GCLM, LRFN5, PAX9, SEPT11, TRIM6, AQP4, COMTD1, GCM1, LRG1, PAXBP1, SEPT12, TRIM60, AQP5, COPA, GCM2, LRGUK, PAXIP1, SEPT14, TRIM61, AQP6, COPB1, GCN1L1, LRIF1, PBDC1, SEPT15, TRIM62, AQP7, COPB2, GCNT1, LRIG1, PBK, SEPT2, TRIM63, AQP8, COPE, GCNT2, LRIG2, PBLD, SEPT3, TRIM64, AQP9, COPG1, GCNT3, LRIG3, PBOV1, SEPT4, TRIM64B, AQPEP, COPG2, GCNT4, LRIT1, PBRM1, SEPT5, TRIM64C, AQR, COPRS, GCNT7, LRIT2, PBX1, SEPT6, TRIM65, AR, COPS2, GCOM1, LRIT3, PBX2, SEPT7, TRIM66, ARAF, COPS3, GCSAM, LRMP, PBX3, SEPT8, TRIM67, ARAP1, COPS4, GCSAML, LRP1, PBX4, SEPT9, TRIM68, ARAP2, COPS5, GCSH, LRP10, PBXIP1, SEPW1, TRIM69, ARAP3, COPS6, GDA, LRP11, PC, SERAC1, TRIM6-TRIM34, ARC, COPS7A, GDAP1, LRP12, PCBD1, SERBP1, TRIM7, ARCN1, COPS7B, GDAP1L1, LRP1B, PCBD2, SERF1A, TRIM71, AREG, COPS8, GDAP2, LRP2, PCBP1, SERF1B, TRIM72, AREGB, COPZ1, GDE1, LRP2BP, PCBP2, SERF2, TRIM73, AREL1, COPZ2, GDF1, LRP3, PCBP3, SERGEF, TRIM74, ARF1, COQ10A, GDF10, LRP4, PCBP4, SERHL2, TRIM77, ARF3, COQ10B, GDF11, LRP5, PCCA, SERINC1, TRIM8, ARF4, COQ2, GDF15, LRP5L, PCCB, SERINC2, TRIM9, ARF5, COQ3, GDF2, LRP6, PCDH1, SERINC3, TRIML1, ARF6, COQ4, GDF3, LRP8, PCDH10, SERINC4, TRIML2, ARFGAP1, COQ5, GDF5, LRPAP1, PCDH11X, SERINC5, TRIO, ARFGAP2, COQ6, GDF6, LRPPRC, PCDH11Y, SERP1, TRIOBP, ARFGAP3, COQ7, GDF7, LRR1, PCDH12, SERP2, TRIP10, ARFGEF1, COQ9, GDF9, LRRC1, PCDH15, SERPINA1, TRIP11, ARFGEF2, CORIN, GDI1, LRRC10, PCDH17, SERPINA10, TRIP12, ARFIP1, CORO1A, GDI2, LRRC10B, PCDH18, SERPINA11, TRIP13, ARFIP2, CORO1B, GDNF, LRRC14, PCDH19, SERPINA12, TRIP4, ARFRP1, CORO1C, GDNF-AS1, LRRC14B, PCDH20, SERPINA3, TRIP6, ARG1, CORO2A, GDPD1, LRRC15, PCDH7, SERPINA4, TRIQK, ARG2, CORO2B, GDPD2, LRRC16A, PCDH8, SERPINA5, TRIT1, ARGFX, CORO6, GDPD3, LRRC16B, PCDH9, SERPINA6, TRMT1, ARGLU1, CORO7, GDPD4, LRRC17, PCDHA1, SERPINA7, TRMT10A, ARHGAP1, CORO7-PAM16, GDPD5, LRRC18, PCDHA10, SERPINA9, TRMT10B, ARHGAP10,

[0361]

CORT, GDPGP1, LRRC19, PCDHA11, SERPINB1, TRMT10C, ARHGAP11A, COTL1, GEM, LRRC2, PCDHA12, SERPINB10, TRMT11, ARHGAP11B, COX10, GEMIN2, LRRC20, PCDHA13, SERPINB11, TRMT112, ARHGAP12, COX11, GEMIN4, LRRC23, PCDHA2, SERPINB12, TRMT12, ARHGAP15, COX14, GEMIN5, LRRC24, PCDHA3, SERPINB13, TRMT13, ARHGAP17, COX15, GEMIN6, LRRC25, PCDHA4, SERPINB2, TRMT1L, ARHGAP18, COX16, GEMIN7, LRRC26, PCDHA5, SERPINB3, TRMT2A, ARHGAP19, COX17, GEMIN8, LRRC27, PCDHA6, SERPINB4, TRMT2B, ARHGAP20, COX18, GEN1, LRRC28, PCDHA7, SERPINB5, TRMT44, ARHGAP21, COX19, GET4, LRRC29, PCDHA8, SERPINB6, TRMT5, ARHGAP22, COX20, GFAP, LRRC3, PCDHA9, SERPINB7, TRMT6, ARHGAP23, COX4I1, GFER, LRRC30, PCDHAC1, SERPINB8, TRMT61A, ARHGAP24, COX4I2, GF11, LRRC31, PCDHAC2, SERPINB9, TRMT61B, ARHGAP25, COX5A, GF11B, LRRC32, PCDHB1, SERPINC1, TRMU, ARHGAP26, COX5B, GFM1, LRRC34, PCDHB10, SERPIND1, TRNAU1AP, ARHGAP27, COX6A1, GFM2, LRRC36, PCDHB11, SERPINE1, TRNP1, ARHGAP28, COX6A2, GFOD1, LRRC37A2, PCDHB12, SERPINE2, TRNT1, ARHGAP29, COX6B1, GFOD2, LRRC37A3, PCDHB13, SERPINE3, TRO, ARHGAP30, COX6B2, GFPT1, LRRC37B, PCDHB14, SERPINF1, TROAP, ARHGAP31, COX6C, GFPT2, LRRC38, PCDHB15, SERPINF2, TROVE2, ARHGAP32, COX7A1, GFRA1, LRRC39, PCDHB16, SERPING1, TRPA1, ARHGAP33, COX7A2, GFRA2, LRRC3B, PCDHB2, SERPINH1, TRPC1, ARHGAP35, COX7A2L, GFRA3, LRRC3C, PCDHB3, SERPINI1, TRPC3, ARHGAP36, COX7B, GFRA4, LRRC4, PCDHB4, SERPINI2, TRPC4, ARHGAP39, COX7B2, GFRAL, LRRC40, PCDHB5, SERTAD1, TRPC4AP, ARHGAP4, COX7C, GGA1, LRRC41, PCDHB6, SERTAD2, TRPC5, ARHGAP40, COX8A, GGA2, LRRC42, PCDHB7, SERTAD3, TRPC5OS, ARHGAP42, COX8C, GGA3, LRRC43, PCDHB8, SERTAD4, TRPC6, ARHGAP44, CP, GGA2, LRRC45, PCDHB9, SERTM1, TRPC7, ARHGAP5, CPA1, GGCT, LRRC46, PCDHGA1, SESN1, TRPM1, ARHGAP6, CPA2, GGCX, LRRC47, PCDHGA10, SESN2, TRPM2, ARHGAP8, CPA3, GGH, LRRC48, PCDHGA11, SESN3, TRPM3, ARHGAP9, CPA4, GGN, LRRC49, PCDHGA12, SESTD1, TRPM4, ARHGDIA, CPA5, GGNBP2, LRRC4B, PCDHGA2, SET, TRPM5, ARHGDIB, CPA6, GGPS1, LRRC4C, PCDHGA3, SETBP1, TRPM6, ARHGDIG, CPAMD8, GGT1, LRRC52, PCDHGA4, SETD1A, TRPM7, ARHGEF1, CPB1, GGT2, LRRC55, PCDHGA5, SETD1B, TRPM8, ARHGEF10, CPB2, GGT5, LRRC56, PCDHGA6, SETD2, TRPS1, ARHGEF10L, CPD, GGT6, LRRC57, PCDHGA7, SETD3, TRPT1, ARHGEF11, CPE, GGT7, LRRC58, PCDHGA8, SETD4, TRPV1, ARHGEF12, CPEB1, GGTL1, LRRC59, PCDHGA9, SETD5, TRPV2, ARHGEF15, CPEB2, GGTL2, LRRC6, PCDHGB1, SETD6, TRPV3, ARHGEF16, CPEB3, GH1, LRRC61, PCDHGB2, SETD7, TRPV4, ARHGEF17, CPEB4, GH2, LRRC63, PCDHGB3, SETD8, TRPV5, ARHGEF18, CPED1, GHDC, LRRC66, PCDHGB4, SETD9, TRPV6, ARHGEF19, CPLX1, GHITM, LRRC69, PCDHGB5, SETDB1, TRRAP, ARHGEF2, CPLX2, GHR, LRRC7, PCDHGB6, SETDB2, TRUB1, ARHGEF25, CPLX3, GHRH, LRRC70, PCDHGB7, SETMAR, TRUB2, ARHGEF26, CPLX4, GHRHR, LRRC71, PCDHGC3, SETSIP, TSACC, ARHGEF28, CPM, GHRL, LRRC72, PCDHGC4, SETX, TSC1, ARHGEF3, CPN1, GHSR,

[0362]

LRRC73, PCDHGC5, SEZ6, TSC2, ARHGEF33, CPN2, GID4, LRRC8A, PCDP1, SEZ6L, TSC22D1, ARHGEF35, CPNE1, GID8, LRRC8B, PCED1A, SEZ6L2, TSC22D2, ARHGEF37, CPNE2, GIF, LRRC8C, PCED1B, SF1, TSC22D3, ARHGEF38, CPNE3, GIGYF1, LRRC8D, PCF11, SF3A1, TSC22D4, ARHGEF39, CPNE4, GIGYF2, LRRC8E, PCGF1, SF3A2, TSEN15, ARHGEF4, CPNE5, GIMAP1, LRRCC1, PCGF2, SF3A3, TSEN2, ARHGEF40, CPNE6, GIMAP1-GIMAP5, LRRD1, PCGF3, SF3B1, TSEN34, ARHGEF5, CPNE7, GIMAP2, LRRFIP1, PCGF5, SF3B14, TSEN54, ARHGEF6, CPNE8, GIMAP4, LRRFIP2, PCGF6, SF3B2, TSFM, ARHGEF7, CPNE9, GIMAP5, LRRIQ1, PCID2, SF3B3, TSG101, ARHGEF9, CPO, GIMAP6, LRRIQ3, PCIF1, SF3B4, TSGA10, ARID1A, CPOX, GIMAP7, LRRIQ4, PCK1, SF3B5, TSGA10IP, ARID1B, CPPED1, GIMAP8, LRRK1, PCK2, SF11, TSGA13, ARID2, CPQ, GIMD1, LRRK2, PCLO, SFMBT1, TSHB, ARID3A, CPS1, GIN1, LRRN1, PCM1, SFMBT2, TSHR, ARID3B, CPSF1, GINM1, LRRN2, PCMT1, SFN, TSHZ1, ARID3C, CPSF2, GINS1, LRRN3, PCMTD1, SFPQ, TSHZ2, ARID4A, CPSF3, GINS2, LRRN4, PCMTD2, SFR1, TSHZ3, ARID4B, CPSF3L, GINS3, LRRN4CL, PCNA, SFRP1, TSKS, ARID5A, CPSF4, GINS4, LRRTM1, PCNP, SFRP2, TSKU, ARID5B, CPSF4L, GIP, LRRTM2, PCNT, SFRP4, TSLP, ARIH1, CPSF6, GIPC1, LRRTM3, PCNX, SFRP5, TSN, ARIH2, CPSF7, GIPC2, LRRTM4, PCNXL2, SFSWAP, TSNARE1, ARIH2OS, CPT1A, GIPC3, LRSAM1, PCNXL3, SFT2D1, TSNAX, ARL1, CPT1B, GIPR, LRTM1, PCNXL4, SFT2D2, TSNAXIP1, ARL10, CPT1C, GIT1, LRTM2, PCOLCE, SFT2D3, TSPAN1, ARL11, CPT2, GIT2, LRTOMT, PCOLCE2, SFTA2, TSPAN10, ARL13A, CPVL, GJA1, LRWD1, PCP2, SFTA3, TSPAN11, ARL13B, CPXCR1, GJA10, LSAMP, PCP4, SFTPA1, TSPAN12, ARL14, CPXM1, GJA3, LSG1, PCP4L1, SFTPA2, TSPAN13, ARL14EP, CPXM2, GJA4, LSM1, PCSK1, SFTPB, TSPAN14, ARL14EPL, CPZ, GJA5, LSM10, PCSK1N, SFTPC, TSPAN15, ARL15, CR1, GJA8, LSM11, PCSK2, SFTPD, TSPAN16, ARL16, CR1L, GJA9, LSM12, PCSK4, SFXN1, TSPAN17, ARL17A, CR2, GJB1, LSM14A, PCSK5, SFXN2, TSPAN18, ARL17B, CRABP1, GJB2, LSM14B, PCSK6, SFXN3, TSPAN19, ARL2, CRABP2, GJB3, LSM2, PCSK7, SFXN4, TSPAN2, ARL2BP, CRADD, GJB4, LSM3, PCSK9, SFXN5, TSPAN3, ARL3, CRAMP1L, GJB5, LSM4, PCTP, SGCA, TSPAN31, ARL4A, CRAT, GJB6, LSM5, PCYOX1, SGCB, TSPAN32, ARL4C, CRB1, GJB7, LSM6, PCYOX1L, SGCD, TSPAN33, ARL4D, CRB2, GJC1, LSM7, PCYT1A, SGCE, TSPAN4, ARL5A, CRB3, GJC2, LSMD1, PCYT1B, SGCG, TSPAN5, ARL5B, CRBN, GJC3, LSMEM1, PCYT2, SGCZ, TSPAN6, ARL5C, CRCP, GJD2, LSMEM2, PDAP1, SGIP1, TSPAN7, ARL6, CRCT1, GJD3, LSP1, PDC, SGK1, TSPAN8, ARL6IP1, CREB1, GJD4, LSR, PDCD1, SGK2, TSPAN9, ARL6IP4, CREB3, GK, LSS, PDCD10, SGK223, TSPEAR, ARL6IP5, CREB3L1, GK2, LST1, PDCD11, SGK3, TSPO, ARL6IP6, CREB3L2, GK5, LTA, PDCD1LG2, SGK494, TSPO2, ARL8A, CREB3L3, GKAP1, LTA4H, PDCD2, SGMS1, TSPY1, ARL8B, CREB3L4, GKN1, LTB, PDCD2L, SGMS2, TSPY10, ARL9, CREB5, GKN2, LTB4R, PDCD4, SGOL1, TSPY2, ARMC1, CREBBP, GLA, LTB4R2, PDCD5, SGOL2, TSPY3, ARMC10, CREBL2, GLB1, LTBP1, PDCD6, SGPL1, TSPY4, ARMC12, CREBRF, GLB1L, LTBP2, PDCD6IP, SGPP1, TSPY8, ARMC2, CREBZF, GLB1L2, LTBP3, PDCD7, SGPP2, TSPYL1,

[0363]

ARMC3, CREG1, GLB1L3, LTBP4, PDCL, SGSH, TSPYL2, ARMC4, CREG2, GLCCI1, LTBR,
 PDCL2, SGSM1, TSPYL4, ARMC5, CRELD1, GLCE, LTC4S, PDCL3, SGSM2, TSPYL5,
 ARMC6, CRELD2, GLDC, LTF, PDDC1, SGSM3, TSPYL6, ARMC7, CREM, GLDN, LTK,
 PDE10A, SGTA, TSR1, ARMC8, CRH, GLE1, LTN1, PDE11A, SGTB, TSR2, ARMC9, CRHBP,
 GLG1, LTV1, PDE12, SH2B1, TSR3, ARMCX1, CRHR1, GLI1, LUC7L, PDE1A, SH2B2, TSSC1,
 ARMCX2, CRHR2, GLI2, LUC7L2, PDE1B, SH2B3, TSSC4, ARMCX3, CRIM1, GLI3, LUC7L3,
 PDE1C, SH2D1A, TSSK1B, ARMCX4, CRIP1, GLI4, LUM, PDE2A, SH2D1B, TSSK2, ARMCX5,
 CRIP2, GLIPR1, LURAP1, PDE3A, SH2D2A, TSSK3, ARMCX5-GPRASP2, CRIP3, GLIPR1L1,
 LURAP1L, PDE3B, SH2D3A, TSSK4, ARMCX6, CRIPAK, GLIPR1L2, LUZP1, PDE4A, SH2D3C,
 TSSK6, ARMS2, CRIPT, GLIPR2, LUZP2, PDE4B, SH2D4A, TST, ARNT, CRISP1, GLIS1,
 LUZP4, PDE4C, SH2D4B, TSTA3, ARNT2, CRISP2, GLIS2, LUZP6, PDE4D, SH2D5, TSTD1,
 ARNTL, CRISP3, GLIS3, LXN, PDE4DIP, SH2D6, TSTD2, ARNTL2, CRISPLD1, GLMN, LY6D,
 PDE5A, SH2D7, TSTD3, ARPC1A, CRISPLD2, GLO1, LY6E, PDE6A, SH3BGR, TTBK1,
 ARPC1B, CRK, GLOD4, LY6G5B, PDE6B, SH3BGRL, TTBK2, ARPC2, CRKL, GLOD5,
 LY6G5C, PDE6C, SH3BGRL2, TTC1, ARPC3, CRLF1, GLP1R, LY6G6C, PDE6D, SH3BGRL3,
 TTC12, ARPC4, CRLF2, GLP2R, LY6G6D, PDE6G, SH3BP1, TTC13, ARPC4-TTL3, CRLF3,
 GLRA1, LY6G6F, PDE6H, SH3BP2, TTC14, ARPC5, CRLS1, GLRA2, LY6H, PDE7A, SH3BP4,
 TTC16, ARPC5L, CRMP1, GLRA3, LY6K, PDE7B, SH3BP5, TTC17, ARPP19, CRNKL1, GLRA4,
 LY75, PDE8A, SH3BP5L, TTC18, ARPP21, CRNN, GLRB, LY75-CD302, PDE8B, SH3D19,
 TTC19, ARR3, CROCC, GLRX, LY86, PDE9A, SH3D21, TTC21A, ARRB1, CROT, GLRX2, LY9,
 PDF, SH3GL1, TTC21B, ARRB2, CRP, GLRX3, LY96, PDGFA, SH3GL2, TTC22, ARRDC1,
 CRTAC1, GLRX5, LYAR, PDGFB, SH3GL3, TTC23, ARRDC2, CRTAM, GLS, LYG1, PDGFC,
 SH3GLB1, TTC23L, ARRDC3, CRTAP, GLS2, LYG2, PDGFD, SH3GLB2, TTC24, ARRDC4,
 CRTC1, GLT1D1, LYL1, PDGFRA, SH3KBP1, TTC25, ARRDC5, CRTC2, GLT6D1, LYN,
 PDGFRB, SH3PXD2A, TTC26, ARSA, CRTC3, GLT8D1, LYNX1, PDGFRL, SH3PXD2B, TTC27,
 ARSB, CRX, GLT8D2, LYPD1, PDHA1, SH3RF1, TTC28, ARSD, CRY1, GLTP, LYPD2, PDHA2,
 SH3RF2, TTC29, ARSE, CRY2, GLTPD1, LYPD3, PDHB, SH3RF3, TTC3, ARSF, CRYAA,
 GLTPD2, LYPD4, PDHX, SH3TC1, TTC30A, ARSG, CRYAB, GLTSCR1, LYPD5, PDIA2,
 SH3TC2, TTC30B, ARSH, CRYBA1, GLTSCR1L, LYPD6, PDIA3, SH3YL1, TTC31, ARSI,
 CRYBA2, GLTSCR2, LYPD6B, PDIA4, SHANK1, TTC32, ARSJ, CRYBA4, GLUD1, LYPD8,
 PDIA5, SHANK2, TTC33, ARSK, CRYBB1, GLUD2, LYPLA1, PDIA6, SHANK3, TTC34, ART1,
 CRYBB2, GLUL, LYPLA2, PDIK1L, SHARPIN, TTC36, ART3, CRYBB3, GLYAT, LYPLAL1,
 PDILT, SHB, TTC37, ART4, CRYBG3, GLYATL1, LYRM1, PDK1, SHBG, TTC38, ART5,
 CRYGA, GLYATL2, LYRM2, PDK2, SHC1, TTC39A, ARTN, CRYGB, GLYATL3, LYRM4,
 PDK3, SHC2, TTC39B, ARV1, CRYGC, GLYCTK, LYRM5, PDK4, SHC3, TTC39C, ARVCF,
 CRYGD, GLYR1, LYRM7, PDLIM1, SHC4, TTC4, ARX, CRYGN, GM2A, LYRM9, PDLIM2,
 SHCBP1, TTC40, AS3MT, CRYGS, GMCL1, LYSMD1, PDLIM3, SHCBP1L, TTC5, ASAH1,
 CRYL1, GMDS, LYSMD2, PDLIM4, SHD, TTC6, ASAH2, CRYM, GMEB1, LYSMD3, PDLIM5,

[0364]

SHE, TTC7A, ASAH2B, CRYZ, GMEB2, LYSDM4, PDLIM7, SHF, TTC7B, ASAP1, CRYZL1, GMFB, LYST, PDP1, SHFM1, TTC8, ASAP2, CS, GMFG, LYVE1, PDP2, SHH, TTC9, ASAP3, CSAD, GMIP, LYZ, PDPK1, SHISA2, TTC9B, ASB1, CSAG1, GML, LYZL1, PDPN, SHISA3, TTC9C, ASB10, CSAG2, GMNC, LYZL2, PDPR, SHISA4, TTF1, ASB11, CSAG3, GMNN, LYZL4, PDRG1, SHISA5, TTF2, ASB12, CSDC2, GMPPA, LYZL6, PDS5A, SHISA6, TTI1, ASB13, CSDE1, GMPPB, LZIC, PDS5B, SHISA7, TTI2, ASB14, CSEIL, GMPR, LZTFL1, PDSS1, SHISA8, TTK, ASB15, CSF1, GMPR2, LZTR1, PDSS2, SHISA9, TTL, ASB16, CSF1R, GMPS, LZTS1, PDX1, SHKBP1, TTLL1, ASB17, CSF2, GNA11, LZTS2, PDXDC1, SHMT1, TTLL10, ASB18, CSF2RA, GNA12, LZTS3, PDXK, SHMT2, TTLL11, ASB2, CSF2RB, GNA13, M1AP, PDXP, SHOC2, TTLL12, ASB3, CSF3, GNA14, M6PR, PDYN, SHOX, TTLL13, ASB4, CSF3R, GNA15, MAATS1, PDZD11, SHOX2, TTLL2, ASB5, CSGALNACT1, GNA11, MAB21L1, PDZD2, SHPK, TTLL3, ASB6, CSGALNACT2, GNA12, MAB21L2, PDZD3, SHPRH, TTLL4, ASB7, CSH1, GNA13, MAB21L3, PDZD4, SHQ1, TTLL5, ASB8, CSH2, GNAL, MACC1, PDZD7, SHROOM1, TTLL6, ASB9, CSH1, GNAO1, MACF1, PDZD8, SHROOM2, TTLL7, ASCC1, CSK, GNAQ, MACROD1, PDZD9, SHROOM3, TTLL8, ASCC2, CSMD1, GNAS, MACROD2, PDZK1, SHROOM4, TTLL9, ASCC3, CSMD2, GNAT1, MAD1L1, PDZK1IP1, SI, TTN, ASCL1, CSMD3, GNAT2, MAD2L1, PDZRN3, SIAE, TTPA, ASCL2, CSN1S1, GNAT3, MAD2L1BP, PDZRN4, SIAH1, TTPAL, ASCL3, CSN2, GNAZ, MAD2L2, PEA15, SIAH2, TTR, ASCL4, CSN3, GNB1, MADCAM1, PEAK1, SIAH3, TTYH1, ASCL5, CSNK1A1, GNB1L, MADD, PEAR1, SIDT1, TTYH2, ASF1A, CSNK1A1L, GNB2, MAEA, PEBP1, SIDT2, TTYH3, ASF1B, CSNK1D, GNB2L1, MAEL, PEBP4, SIGIRR, TUB, ASGR1, CSNK1E, GNB3, MAF, PECAM1, SIGLEC1, TUBA1A, ASGR2, CSNK1G1, GNB4, MAF1, PECR, SIGLEC10, TUBA1B, ASH1L, CSNK1G2, GNB5, MAFA, PEF1, SIGLEC11, TUBA1C, ASH2L, CSNK1G3, GNE, MAFB, PEG10, SIGLEC12, TUBA3C, ASIC1, CSNK2A1, GNG10, MAFF, PEG3, SIGLEC14, TUBA3D, ASIC2, CSNK2A2, GNG11, MAFG, PELI1, SIGLEC15, TUBA3E, ASIC3, CSNK2A3, GNG12, MAFK, PELI2, SIGLEC5, TUBA4A, ASIC4, CSNK2B, GNG13, MAG, PELI3, SIGLEC6, TUBA8, ASIC5, CSPG4, GNG2, MAGEA1, PELO, SIGLEC7, TUBAL3, ASIP, CSPG5, GNG3, MAGEA10, PELP1, SIGLEC8, TUBB, ASL, CSPP1, GNG4, MAGEA10-MAGEA5, PEMT, SIGLEC9, TUBB1, ASMT, CSRN1, GNG5, MAGEA11, PENK, SIGLECL1, TUBB2A, ASMTL, CSRN2, GNG7, MAGEA12, PEPD, SIGMAR1, TUBB2B, ASNA1, CSRN3, GNG8, MAGEA3, PER1, SIK1, TUBB3, ASNS, CSRP1, GNGT1, MAGEA4, PER2, SIK2, TUBB4A, ASNSD1, CSRP2, GNGT2, MAGEA5, PER3, SIK3, TUBB4B, ASPA, CSRP2BP, GNL1, MAGEA6, PERM1, SIKE1, TUBB6, ASPDH, CSRP3, GNL2, MAGEA8, PERP, SIL1, TUBB8, ASPG, CST1, GNL3, MAGEB1, PES1, SIM1, TUBD1, ASPH, CST11, GNL3L, MAGEB10, PET100, SIM2, TUBE1, ASPHD1, CST2, GNLY, MAGEB16, PET112, SIMC1, TUBG1, ASPHD2, CST3, GNMT, MAGEB17, PET117, SIN3A, TUBG2, ASPM, CST4, GNPAT, MAGEB18, PEX1, SIN3B, TUBGCP2, ASPN, CST5, GNPDA1, MAGEB2, PEX10, SIPA1, TUBGCP3, ASPRV1, CST6, GNPDA2, MAGEB3, PEX11A, SIPA1L1, TUBGCP4, ASPSCR1, CST7, GNPAT1, MAGEB4, PEX11B, SIPA1L2, TUBGCP5,

[0365]

ASRGL1, CST8, GNPTAB, MAGEB5, PEX11G, SIPA1L3, TUBGCP6, ASS1, CST9, GNPTG, MAGEB6, PEX12, SIRPA, TUFM, ASTE1, CST9L, GNRH1, MAGEC1, PEX13, SIRPB1, TUFT1, ASTL, CSTA, GNRH2, MAGEC2, PEX14, SIRPB2, TULP1, ASTN1, CSTB, GNRHR, MAGEC3, PEX16, SIRPD, TULP2, ASTN2, CSTF1, GNS, MAGED1, PEX19, SIRPG, TULP3, ASUN, CSTF2, GOLGA1, MAGED2, PEX2, SIRT1, TULP4, ASXL1, CSTF2T, GOLGA2, MAGEE1, PEX26, SIRT2, TUSC1, ASXL2, CSTF3, GOLGA3, MAGEE2, PEX3, SIRT3, TUSC2, ASXL3, CSTL1, GOLGA4, MAGEF1, PEX5, SIRT4, TUSC3, ASZ1, CT45A1, GOLGA5, MAGEH1, PEX5L, SIRT5, TUSC5, ATAD1, CT45A2, GOLGA6A, MAGEL2, PEX6, SIRT6, TUT1, ATAD2, CT45A3, GOLGA6B, MAGI1, PEX7, SIRT7, TVP23A, ATAD2B, CT45A4, GOLGA6C, MAGI2, PF4, SIT1, TVP23B, ATAD3A, CT45A5, GOLGA6D, MAGI3, PF4V1, SIVA1, TVP23C, ATAD3B, CT45A6, GOLGA6L1, MAGIX, PFAS, SIX1, TVP23C-CDRT4, ATAD3C, CT47A1, GOLGA6L10, MAGOH, PFDN1, SIX2, TWF1, ATAD5, CT47A10, GOLGA6L2, MAGOHB, PFDN2, SIX3, TWF2, ATAT1, CT47A11, GOLGA6L3, MAGT1, PFDN4, SIX4, TWIST1, ATCAY, CT47A12, GOLGA6L4, MAK, PFDN5, SIX5, TWIST2, ATE1, CT47A2, GOLGA6L6, MAK16, PFDN6, SIX6, TWISTNB, ATF1, CT47A3, GOLGA6L9, MAL, PFKFB1, SKA1, TWSG1, ATF2, CT47A4, GOLGA7, MAL2, PFKFB2, SKA2, TXK, ATF3, CT47A5, GOLGA7B, MALL, PFKFB3, SKA3, TXLNA, ATF4, CT47A6, GOLGA8A, MALSU1, PFKFB4, SKAP1, TXLNB, ATF5, CT47A7, GOLGA8B, MALT1, PFKL, SKAP2, TXLNG, ATF6, CT47A8, GOLGA8H, MAMDC2, PFKM, SKI, TXN, ATF6B, CT47A9, GOLGA8J, MAMDC4, PFKP, SKIDA1, TXN2, ATF7, CT47B1, GOLGA8K, MAML1, PFN1, SKIL, TXNDC11, ATF7IP, CT62, GOLGA8M, MAML2, PFN2, SKIV2L, TXNDC12, ATF7IP2, CTAG1A, GOLGA8O, MAML3, PFN3, SKIV2L2, TXNDC15, ATG10, CTAG1B, GOLGA8R, MAMLD1, PFN4, SKOR1, TXNDC16, ATG12, CTAG2, GOLGB1, MAMSTR, PGA3, SKOR2, TXNDC17, ATG13, CTAGE1, GOLIM4, MAN1A1, PGA4, SKP1, TXNDC2, ATG14, CTAGE15, GOLM1, MAN1A2, PGA5, SKP2, TXNDC5, ATG16L1, CTAGE4, GOLPH3, MAN1B1, PGAM1, SLA, TXNDC8, ATG16L2, CTAGE5, GOLPH3L, MAN1C1, PGAM2, SLA2, TXNDC9, ATG2A, CTAGE6, GOLT1A, MAN2A1, PGAM4, SLAIN1, TXNIP, ATG2B, CTAGE8, GOLT1B, MAN2A2, PGAM5, SLAIN2, TXNL1, ATG3, CTAGE9, GON4L, MAN2B1, PGAP1, SLAMF1, TXNL4A, ATG4A, CTBP1, GOPC, MAN2B2, PGAP2, SLAMF6, TXNL4B, ATG4B, CTBP2, GORAB, MAN2C1, PGAP3, SLAMF7, TXNRD1, ATG4C, CTBS, GORASP1, MANBA, PGBD1, SLAMF8, TXNRD2, ATG4D, CTC1, GORASP2, MANBAL, PGBD2, SLAMF9, TXNRD3, ATG5, CTCF, GOSR1, MANEA, PGBD3, SLBP, TXNRD3NB, ATG7, CTCFL, GOSR2, MANEAL, PGBD4, SLC10A1, TYK2, ATG9A, CTDNEP1, GOT1, MANF, PGBD5, SLC10A2, TYMP, ATG9B, CTDP1, GOT1L1, MANSC1, PGC, SLC10A3, TYMS, ATHL1, CTDSP1, GOT2, MANSC4, PGD, SLC10A4, TYR, ATIC, CTDSP2, GP1BA, MAOA, PGF, SLC10A5, TYRO3, ATL1, CTDSPL, GPIBB, MAOB, PGGT1B, SLC10A6, TYROBP, ATL2, CTDSPL2, GP2, MAP10, PGK1, SLC10A7, TYRP1, ATL3, CTF1, GP5, MAP1A, PGK2, SLC11A1, TYSND1, ATM, CTGF, GP6, MAP1B, PGLS, SLC11A2, TYW1, ATMIN, CTH, GP9, MAP1LC3A, PGLYRP1, SLC12A1, TYW1B, ATN1, CTHRC1, GPA33, MAP1LC3B, PGLYRP2, SLC12A2, TYW3, ATOH1, CTIF,

[0366]

GPAAI, MAP1LC3B2, PGLYRP3, SLC12A3, TYW5, ATOH7, CTLA4, GPALPPI, MAP1LC3C, PGLYRP4, SLC12A4, U2AF1, ATOH8, CTNNA1, GPAM, MAP1S, PGM1, SLC12A5, U2AF1L4, ATOX1, CTNNA2, GPANK1, MAP2, PGM2, SLC12A6, U2AF2, ATP10A, CTNNA3, GPAT2, MAP2K1, PGM2L1, SLC12A7, U2SURP, ATP10B, CTNNAL1, GPATCH1, MAP2K2, PGM3, SLC12A8, UACA, ATP10D, CTNNB1, GPATCH11, MAP2K3, PGM5, SLC12A9, UAP1, ATP11A, CTNNBIP1, GPATCH2, MAP2K4, PGP, SLC13A1, UAP1L1, ATP11B, CTNNBL1, GPATCH2L, MAP2K5, PGPEP1, SLC13A2, UBA1, ATP11C, CTNND1, GPATCH3, MAP2K6, PGPEP1L, SLC13A3, UBA2, ATP12A, CTNND2, GPATCH4, MAP2K7, PGR, SLC13A4, UBA3, ATP13A1, CTNS, GPATCH8, MAP3K1, PGRMC1, SLC13A5, UBA5, ATP13A2, CTPS1, GPBAR1, MAP3K10, PGRMC2, SLC14A1, UBA52, ATP13A3, CTPS2, GPBP1, MAP3K11, PGS1, SLC14A2, UBA6, ATP13A4, CTR9, GPBP1L1, MAP3K12, PHACTR1, SLC15A1, UBA7, ATP13A5, CTRB1, GPC1, MAP3K13, PHACTR2, SLC15A2, UBAC1, ATP1A1, CTRB2, GPC2, MAP3K14, PHACTR3, SLC15A3, UBAC2, ATP1A2, CTRC, GPC3, MAP3K15, PHACTR4, SLC15A4, UBALD1, ATP1A3, CTRL, GPC4, MAP3K19, PHAX, SLC15A5, UBALD2, ATP1A4, CTSA, GPC5, MAP3K2, PHB, SLC16A1, UBAP1, ATP1B1, CTSB, GPC6, MAP3K3, PHB2, SLC16A10, UBAP1L, ATP1B2, CTSC, GPCPD1, MAP3K4, PHC1, SLC16A11, UBAP2, ATP1B3, CTSD, GPD1, MAP3K5, PHC2, SLC16A12, UBAP2L, ATP1B4, CTSE, GPD1L, MAP3K6, PHC3, SLC16A13, UBASH3A, ATP2A1, CTSF, GPD2, MAP3K7, PHEX, SLC16A14, UBASH3B, ATP2A2, CTSG, GPER1, MAP3K7CL, PHF1, SLC16A2, UBB, ATP2A3, CTSH, GPHA2, MAP3K8, PHF10, SLC16A3, UBC, ATP2B1, CTSK, GPHB5, MAP3K9, PHF11, SLC16A4, UBD, ATP2B2, CTSL, GPHN, MAP4, PHF12, SLC16A5, UBE2A, ATP2B3, CTSO, GPI, MAP4K1, PHF13, SLC16A6, UBE2B, ATP2B4, CTSS, GPIHBP1, MAP4K2, PHF14, SLC16A7, UBE2C, ATP2C1, CTSV, GPKOW, MAP4K3, PHF19, SLC16A8, UBE2D1, ATP2C2, CTSW, GPLD1, MAP4K4, PHF2, SLC16A9, UBE2D2, ATP4A, CTSZ, GPM6A, MAP4K5, PHF20, SLC17A1, UBE2D3, ATP4B, CTTN, GPM6B, MAP6, PHF20L1, SLC17A2, UBE2D4, ATP5A1, CTTNBP2, GPN1, MAP6D1, PHF21A, SLC17A3, UBE2E1, ATP5B, CTTNBP2NL, GPN2, MAP7, PHF21B, SLC17A4, UBE2E2, ATP5C1, CTU1, GPN3, MAP7D1, PHF23, SLC17A5, UBE2E2-AS1, ATP5D, CTU2, GPNMB, MAP7D2, PHF3, SLC17A6, UBE2E3, ATP5E, CTXN1, GPR1, MAP7D3, PHF5A, SLC17A7, UBE2F, ATP5F1, CTXN2, GPR101, MAP9, PHF6, SLC17A8, UBE2G1, ATP5G1, CTXN3, GPR107, MAPK1, PHF7, SLC17A9, UBE2G2, ATP5G2, CUBN, GPR108, MAPK10, PHF8, SLC18A1, UBE2H, ATP5G3, CUEDC1, GPR110, MAPK11, PHGDH, SLC18A2, UBE2I, ATP5H, CUEDC2, GPR111, MAPK12, PHGR1, SLC18A3, UBE2J1, ATP5I, CUL1, GPR112, MAPK13, PHIP, SLC18B1, UBE2J2, ATP5J, CUL2, GPR113, MAPK14, PHKA1, SLC19A1, UBE2K, ATP5J2, CUL3, GPR114, MAPK15, PHKA2, SLC19A2, UBE2L3, ATP5J2-PTCD1, CUL4A, GPR115, MAPK11P1L, PHKB, SLC19A3, UBE2L6, ATP5L, CUL4B, GPR116, MAPK3, PHKG1, SLC1A1, UBE2M, ATP5L2, CUL5, GPR119, MAPK4, PHKG2, SLC1A2, UBE2N, ATP5O, CUL7, GPR12, MAPK6, PHLDA1, SLC1A3, UBE2NL, ATP5S, CUL9, GPR123, MAPK7, PHLDA2, SLC1A4, UBE2O, ATP5SL, CUTA, GPR124, MAPK8, PHLDA3, SLC1A5, UBE2Q1,

[0367]

ATP6AP1, CUTC, GPR125, MAPK8IP1, PHLDB1, SLC1A6, UBE2Q2, ATP6AP1L, CUX1, GPR126, MAPK8IP2, PHLDB2, SLC1A7, UBE2QL1, ATP6AP2, CUX2, GPR128, MAPK8IP3, PHLDB3, SLC20A1, UBE2R2, ATP6V0A1, CUZD1, GPR132, MAPK9, PHLPP1, SLC20A2, UBE2S, ATP6V0A2, CWC15, GPR133, MAPKAP1, PHLPP2, SLC22A1, UBE2T, ATP6V0A4, CWC22, GPR135, MAPKAPK2, PHOSPHO1, SLC22A10, UBE2U, ATP6V0B, CWC25, GPR137, MAPKAPK3, PHOSPHO2, SLC22A11, UBE2V1, ATP6V0C, CWC27, GPR137B, MAPKAPK5, PHOSPHO2-KLHL23, SLC22A12, UBE2V2, ATP6V0D1, CWF19L1, GPR137C, MAPKBP1, PHOX2A, SLC22A13, UBE2W, ATP6V0D2, CWF19L2, GPR139, MAPRE1, PHOX2B, SLC22A14, UBE2Z, ATP6V0E1, CWH43, GPR142, MAPRE2, PHPT1, SLC22A15, UBE3A, ATP6V0E2, CX3CL1, GPR143, MAPRE3, PHRF1, SLC22A16, UBE3B, ATP6V1A, CX3CR1, GPR148, MAPT, PHTF1, SLC22A17, UBE3C, ATP6V1B1, CXADR, GPR149, 1-Mar, PHTF2, SLC22A18, UBE3D, ATP6V1B2, CXCL1, GPR15, 10-Mar, PHYH, SLC22A18AS, UBE4A, ATP6V1C1, CXCL10, GPR150, 11-Mar, PHYHD1, SLC22A2, UBE4B, ATP6V1C2, CXCL11, GPR151, 2-Mar, PHYHIP, SLC22A20, UBFD1, ATP6VID, CXCL12, GPR152, 3-Mar, PHYHIPL, SLC22A23, UBIAD1, ATP6V1E1, CXCL13, GPR153, 4-Mar, PHYKPL, SLC22A24, UBL3, ATP6V1E2, CXCL14, GPR155, 5-Mar, PI15, SLC22A25, UBL4A, ATP6V1F, CXCL16, GPR156, 6-Mar, PI16, SLC22A3, UBL4B, ATP6V1G1, CXCL17, GPR157, 7-Mar, PI3, SLC22A31, UBL5, ATP6V1G2, CXCL2, GPR158, 8-Mar, PI4K2A, SLC22A4, UBL7, ATP6V1G3, CXCL3, GPR160, 9-Mar, PI4K2B, SLC22A5, UBLCP1, ATP6VIH, CXCL5, GPR161, MARCKS, PI4KA, SLC22A6, UBN1, ATP7A, CXCL6, GPR162, MARCKSL1, PI4KB, SLC22A7, UBN2, ATP7B, CXCL9, GPR17, MARCO, PIANP, SLC22A8, UBOX5, ATP8A1, CXCR1, GPR171, MARK1, PIAS1, SLC22A9, UBP1, ATP8A2, CXCR2, GPR173, MARK2, PIAS2, SLC23A1, UBQLN1, ATP8B1, CXCR3, GPR174, MARK3, PIAS3, SLC23A2, UBQLN2, ATP8B2, CXCR4, GPR176, MARK4, PIAS4, SLC23A3, UBQLN3, ATP8B3, CXCR5, GPR179, MARS, PIBF1, SLC24A1, UBQLN4, ATP8B4, CXCR6, GPR18, MARS2, PICALM, SLC24A2, UBQLNL, ATP9A, CXorf21, GPR180, MARVELD1, PICK1, SLC24A3, UBR1, ATP9B, CXorf22, GPR182, MARVELD2, PID1, SLC24A4, UBR2, ATPAF1, CXorf23, GPR183, MARVELD3, PIDD, SLC24A5, UBR3, ATPAF2, CXorf27, GPR19, MAS1, PIEZO1, SLC25A1, UBR4, ATPIF1, CXorf30, GPR20, MAS1L, PIEZO2, SLC25A10, UBR5, ATR, CXorf36, GPR21, MASP1, PIF1, SLC25A11, UBR7, ATRAID, CXorf38, GPR22, MASP2, PIFO, SLC25A12, UBTD1, ATRIP, CXorf40A, GPR25, MAST1, PIGA, SLC25A13, UBTD2, ATRN, CXorf40B, GPR26, MAST2, PIGB, SLC25A14, UBTF, ATRNL1, CXorf48, GPR27, MAST3, PIGC, SLC25A15, UBTF1, ATRX, CXorf49, GPR3, MAST4, PIGF, SLC25A16, UBXN1, ATXN1, CXorf49B, GPR31, MASTL, PIGG, SLC25A17, UBXN10, ATXN10, CXorf51A, GPR32, MAT1A, PIGH, SLC25A18, UBXN11, ATXN1L, CXorf51B, GPR33, MAT2A, PIGK, SLC25A19, UBXN2A, ATXN2, CXorf56, GPR34, MAT2B, PIGL, SLC25A2, UBXN2B, ATXN2L, CXorf57, GPR35, MATK, PIGM, SLC25A20, UBXN4, ATXN3, CXorf58, GPR37, MATN1, PIGN, SLC25A21, UBXN6, ATXN3L, CXorf61, GPR37L1, MATN2, PIGO, SLC25A22, UBXN7, ATXN7, CXorf64, GPR39, MATN3, PIGP, SLC25A23, UBXN8, ATXN7L1, CXorf65, GPR4, MATN4,

[0368]

PIGQ, SLC25A24, UCHL1, ATXN7L2, CXorf66, GPR45, MATR3, PIGR, SLC25A25, UCHL3, ATXN7L3, CXXC1, GPR50, MAU2, PIGS, SLC25A26, UCHL5, ATXN7L3B, CXXC11, GPR52, MAVS, PIGT, SLC25A27, UCK1, AUH, CXXC4, GPR55, MAX, PIGU, SLC25A28, UCK2, AUNIP, CXXC5, GPR56, MAZ, PIGV, SLC25A29, UCKL1, AUP1, CYB561, GPR6, MB, PIGW, SLC25A3, UCMA, AURKA, CYB561A3, GPR61, MB21D1, PIGX, SLC25A30, UCN, AURKAIP1, CYB561D1, GPR62, MB21D2, PIGY, SLC25A31, UCN2, AURKB, CYB561D2, GPR63, MBD1, PIGZ, SLC25A32, UCN3, AURKC, CYB5A, GPR64, MBD2, PIH1D1, SLC25A33, UCP1, AUTS2, CYB5B, GPR65, MBD3, PIH1D2, SLC25A34, UCP2, AVEN, CYB5D1, GPR68, MBD3L1, PIH1D3, SLC25A35, UCP3, AVIL, CYB5D2, GPR75, MBD4, PIK3AP1, SLC25A36, UEVLD, AVL9, CYB5R1, GPR75-ASB3, MBD5, PIK3C2A, SLC25A37, UFC1, AVP, CYB5R2, GPR78, MBD6, PIK3C2B, SLC25A38, UFD1L, AVPI1, CYB5R3, GPR82, MBIP, PIK3C2G, SLC25A39, UFL1, AVPR1A, CYB5R4, GPR83, MBL2, PIK3C3, SLC25A4, UFM1, AVPR1B, CYB5RL, GPR84, MBLAC1, PIK3CA, SLC25A40, UFSP1, AVPR2, CYBA, GPR85, MBLAC2, PIK3CB, SLC25A41, UFSP2, AWAT1, CYBB, GPR87, MBNL1, PIK3CD, SLC25A42, UGCG, AWAT2, CYBRD1, GPR88, MBNL2, PIK3CG, SLC25A43, UGDH, AXDND1, CYC1, GPR89A, MBNL3, PIK3IP1, SLC25A44, UGGT1, AXIN1, CYCS, GPR89B, MBOAT1, PIK3R1, SLC25A45, UGGT2, AXIN2, CYFIP1, GPR89C, MBOAT2, PIK3R2, SLC25A46, UGP2, AXL, CYFIP2, GPR97, MBOAT4, PIK3R3, SLC25A47, UGT1A1, AZGP1, CYGB, GPR98, MBOAT7, PIK3R4, SLC25A48, UGT1A10, AZI1, CYHR1, GPRASP1, MBP, PIK3R5, SLC25A5, UGT1A3, AZI2, CYLC1, GPRASP2, MBTD1, PIK3R6, SLC25A51, UGT1A4, AZIN1, CYLC2, GPRC5A, MBTPS1, PIKFYVE, SLC25A52, UGT1A5, AZU1, CYLD, GPRC5B, MBTPS2, PILRA, SLC25A53, UGT1A6, B2M, CYorf17, GPRC5C, MC1R, PILRB, SLC25A6, UGT1A7, B3GALNT1, CYP11A1, GPRC5D, MC2R, PIM1, SLC26A1, UGT1A8, B3GALNT2, CYP11B1, GPRC6A, MC3R, PIM2, SLC26A10, UGT1A9, B3GALT1, CYP11B2, GPRIN1, MC4R, PIM3, SLC26A11, UGT2A1, B3GALT2, CYP17A1, GPRIN2, MC5R, PIN1, SLC26A2, UGT2A2, B3GALT4, CYP19A1, GPRIN3, MCAM, PIN4, SLC26A3, UGT2A3, B3GALT5, CYP1A1, GPS1, MCAT, PINK1, SLC26A4, UGT2B10, B3GALT6, CYP1A2, GPS2, MCC, PINLYP, SLC26A5, UGT2B11, B3GALT, CYP1B1, GPSP1, MCCC1, PINX1, SLC26A6, UGT2B15, B3GAT1, CYP20A1, GPSP2, MCCC2, PIP, SLC26A7, UGT2B17, B3GAT2, CYP21A2, GPSP3, MCCD1, PIP4K2A, SLC26A8, UGT2B28, B3GAT3, CYP24A1, GPT, MCEE, PIP4K2B, SLC26A9, UGT2B4, B3GNT1, CYP26A1, GPT2, MCF2, PIP4K2C, SLC27A1, UGT2B7, B3GNT2, CYP26B1, GPX1, MCF2L, PIP5K1A, SLC27A2, UGT3A1, B3GNT3, CYP26C1, GPX2, MCF2L2, PIP5K1B, SLC27A3, UGT3A2, B3GNT4, CYP27A1, GPX3, MCFD2, PIP5K1C, SLC27A4, UGT8, B3GNT5, CYP27B1, GPX4, MCHR1, PIP5KL1, SLC27A5, UHMK1, B3GNT6, CYP27C1, GPX5, MCHR2, PIPOX, SLC27A6, UHRF1, B3GNT7, CYP2A13, GPX6, MCIDAS, PIR, SLC28A1, UHRF1BP1, B3GNT8, CYP2A6, GPX7, MCL1, PIRT, SLC28A2, UHRF1BP1L, B3GNT9, CYP2A7, GPX8, MCM10, PISD, SLC28A3, UHRF2, B3GNTL1, CYP2B6, GRAMD1A, MCM2, PITHD1, SLC29A1, UIMC1, B4GALNT1, CYP2C18, GRAMD1B, MCM3, PITPNA, SLC29A2, ULBP1, B4GALNT2, CYP2C19,

[0369]

GRAMD1C, MCM3AP, PITPNB, SLC29A3, ULBP2, B4GALNT3, CYP2C8, GRAMD2, MCM4, PITPNC1, SLC29A4, ULBP3, B4GALNT4, CYP2C9, GRAMD3, MCM5, PITPNM1, SLC2A1, ULK1, B4GALT1, CYP2D6, GRAMD4, MCM6, PITPNM2, SLC2A10, ULK2, B4GALT2, CYP2E1, GRAP, MCM7, PITPNM3, SLC2A11, ULK3, B4GALT3, CYP2F1, GRAP2, MCM8, PITRM1, SLC2A12, ULK4, B4GALT4, CYP2J2, GRAPL, MCM9, PITX1, SLC2A13, UMOD, B4GALT5, CYP2R1, GRASP, MCMBP, PITX2, SLC2A14, UMODL1, B4GALT6, CYP2S1, GRB10, MCMDC2, PITX3, SLC2A2, UMP5, B4GALT7, CYP2U1, GRB14, MCOLN1, PIWIL1, SLC2A3, UNC119, B9D1, CYP2W1, GRB2, MCOLN2, PIWIL2, SLC2A4, UNC119B, B9D2, CYP39A1, GRB7, MCOLN3, PIWIL3, SLC2A4RG, UNC13A, BAALC, CYP3A4, GREB1, MCPH1, PIWIL4, SLC2A5, UNC13B, BAAT, CYP3A43, GREM1, MCRS1, PJA1, SLC2A6, UNC13C, BABAM1, CYP3A5, GREM2, MCTP1, PJA2, SLC2A7, UNC13D, BACE1, CYP3A7, GRHL1, MCTP2, PKD1, SLC2A8, UNC45A, BACE2, CYP3A7- CYP3AP1, GRHL2, MCTS1, PKD1L1, SLC2A9, UNC45B, BACH1, CYP46A1, GRHL3, MCU, PKD1L2, SLC30A1, UNC50, BACH2, CYP4A11, GRHPR, MCUR1, PKD1L3, SLC30A10, UNC5A, BAD, CYP4A22, GRIA1, MDC1, PKD2, SLC30A2, UNC5B, BAG1, CYP4B1, GRIA2, MDFI, PKD2L1, SLC30A3, UNC5C, BAG2, CYP4F11, GRIA3, MDFIC, PKD2L2, SLC30A4, UNC5CL, BAG3, CYP4F12, GRIA4, MDGA1, PKDCC, SLC30A5, UNC5D, BAG4, CYP4F2, GRID1, MDGA2, PKDREJ, SLC30A6, UNC79, BAG5, CYP4F22, GRID2, MDH1, PKHD1, SLC30A7, UNC80, BAG6, CYP4F3, GRID2IP, MDH1B, PKHD1L1, SLC30A8, UNC93A, BAGE, CYP4F8, GRIFIN, MDH2, PKIA, SLC30A9, UNC93B1, BAGE2, CYP4V2, GRIK1, MDK, PKIB, SLC31A1, UNCX, BAGE3, CYP4X1, GRIK2, MDM1, PKIG, SLC31A2, UNG, BAHCC1, CYP4Z1, GRIK3, MDM2, PKLR, SLC32A1, UNK, BAHDI, CYP51A1, GRIK4, MDM4, PKM, SLC33A1, UNKL, BAI1, CYP7A1, GRIK5, MDN1, PKMYT1, SLC34A1, UPB1, BAI2, CYP7B1, GRIN1, MDP1, PKN1, SLC34A2, UPF1, BAI3, CYP8B1, GRIN2A, ME1, PKN2, SLC34A3, UPF2, BAIAP2, CYR61, GRIN2B, ME2, PKN3, SLC35A1, UPF3A, BAIAP2L1, CYS1, GRIN2C, ME3, PKNOX1, SLC35A2, UPF3B, BAIAP2L2, CYSLTR1, GRIN2D, MEA1, PKNOX2, SLC35A3, UPK1A, BAIAP3, CYSLTR2, GRIN3A, MEAF6, PKP1, SLC35A4, UPK1B, BAK1, CYSTM1, GRIN3B, MECOM, PKP2, SLC35A5, UPK2, BAMB1, CYTH1, GRINA, MECP2, PKP3, SLC35B1, UPK3A, BANF1, CYTH2, GRIP1, MECR, PKP4, SLC35B2, UPK3B, BANF2, CYTH3, GRIP2, MED1, PLA1A, SLC35B3, UPK3BL, BANK1, CYTH4, GRIPAP1, MED10, PLA2G10, SLC35B4, UPP1, BANP, CYTIP, GRK1, MED11, PLA2G12A, SLC35C1, UPP2, BAP1, CYTL1, GRK4, MED12, PLA2G12B, SLC35C2, UPRT, BARD1, CYR1, GRK5, MED12L, PLA2G15, SLC35D1, UQCC1, BARHL1, D2HGDH, GRK6, MED13, PLA2G16, SLC35D2, UQCC2, BARHL2, DAAM1, GRK7, MED13L, PLA2G1B, SLC35D3, UQCR10, BARX1, DAAM2, GRM1, MED14, PLA2G2A, SLC35E1, UQCR11, BARX2, DAB1, GRM2, MED15, PLA2G2C, SLC35E2, UQCRB, BASP1, DAB2, GRM3, MED16, PLA2G2D, SLC35E2B, UQCRC1, BATF, DAB2IP, GRM4, MED17, PLA2G2E, SLC35E3, UQCRC2, BATF2, DACH1, GRM5, MED18, PLA2G2F, SLC35E4, UQCRFS1, BATF3, DACH2, GRM6, MED19, PLA2G3, SLC35F1, UQCRH, BAX, DACT1, GRM7, MED20, PLA2G4A,

[0370]

SLC35F2, UQCRHL, BAZ1A, DACT2, GRM8, MED21, PLA2G4B, SLC35F3, UQCRQ, BAZ1B, DACT3, GRN, MED22, PLA2G4C, SLC35F4, URAD, BAZ2A, DAD1, GRP, MED23, PLA2G4D, SLC35F5, URB1, BAZ2B, DAG1, GRPEL1, MED24, PLA2G4E, SLC35F6, URB2, BBC3, DAGLA, GRPEL2, MED25, PLA2G4F, SLC35G1, URGCP, BBIP1, DAGLB, GRPR, MED26, PLA2G5, SLC35G2, URGCP-MRPS24, BBOX1, DAK, GRSF1, MED27, PLA2G6, SLC35G3, URII, BBS1, DALRD3, GRTP1, MED28, PLA2G7, SLC35G4, URM1, BBS10, DAND5, GRWD1, MED29, PLA2R1, SLC35G5, UROC1, BBS12, DAO, GRXCR1, MED30, PLAA, SLC35G6, UROD, BBS2, DAOA, GRXCR2, MED31, PLAC1, SLC36A1, UROS, BBS4, DAP, GSAP, MED4, PLAC4, SLC36A2, USB1, BBS5, DAP3, GSC, MED6, PLAC8, SLC36A3, USE1, BBS7, DAPK1, GSC2, MED7, PLAC8L1, SLC36A4, USF1, BBS9, DAPK2, GSDMA, MED8, PLAC9, SLC37A1, USF2, BBX, DAPK3, GSDMB, MED9, PLAG1, SLC37A2, USH1C, BCAM, DAPL1, GSDMC, MEDAG, PLAGL1, SLC37A3, USH1G, BCAN, DAPP1, GSDMD, MEF2A, PLAGL2, SLC37A4, USH2A, BCAP29, DARS, GSE1, MEF2B, PLAT, SLC38A1, USHBP1, BCAP31, DARS2, GSG1, MEF2BNB, PLAU, SLC38A10, USMG5, BCAR1, DAW1, GSG1L, MEF2BNB-MEF2B, PLAU, SLC38A11, USO1, BCAR3, DAXX, GSG2, MEF2C, PLB1, SLC38A2, USP1, BCAS1, DAZ1, GSK3A, MEF2D, PLBD1, SLC38A3, USP10, BCAS2, DAZ2, GSK3B, MEFV, PLBD2, SLC38A4, USP11, BCAS3, DAZ3, GSKIP, MEGF10, PLCB1, SLC38A5, USP12, BCAS4, DAZ4, GSN, MEGF11, PLCB2, SLC38A6, USP13, BCAT1, DAZAP1, GSPT1, MEGF6, PLCB3, SLC38A7, USP14, BCAT2, DAZAP2, GSPT2, MEGF8, PLCB4, SLC38A8, USP15, BCCIP, DAZL, GSR, MEGF9, PLCD1, SLC38A9, USP16, BCDIN3D, DBF4, GSS, MEI1, PLCD3, SLC39A1, USP17L24, BCHE, DBF4B, GSTA1, MEI4, PLCD4, SLC39A10, USP17L25, BCKDHA, DBH, GSTA2, MEIG1, PLCE1, SLC39A11, USP17L26, BCKDHB, DBI, GSTA3, MEIOB, PLCG1, SLC39A12, USP17L28, BCKDK, DBN1, GSTA4, MEIS1, PLCG2, SLC39A13, USP17L29, BCL10, DBNDD1, GSTA5, MEIS2, PLCH1, SLC39A14, USP18, BCL11A, DBNDD2, GSTCD, MEIS3, PLCH2, SLC39A2, USP19, BCL11B, DBNL, GSTK1, MELK, PLCL1, SLC39A3, USP2, BCL2, DBP, GSTM1, MEMO1, PLCL2, SLC39A4, USP20, BCL2A1, DBR1, GSTM2, MEN1, PLCXD1, SLC39A5, USP21, BCL2L1, DBT, GSTM3, MEOX1, PLCXD2, SLC39A6, USP22, BCL2L10, DBX1, GSTM4, MEOX2, PLCXD3, SLC39A7, USP24, BCL2L11, DBX2, GSTM5, MEP1A, PLCZ1, SLC39A8, USP25, BCL2L12, DCAF10, GSTO1, MEP1B, PLD1, SLC39A9, USP26, BCL2L13, DCAF11, GSTO2, MEPCE, PLD2, SLC3A1, USP27X, BCL2L14, DCAF12, GSTP1, MEPE, PLD3, SLC3A2, USP28, BCL2L15, DCAF12L1, GSTT1, MERTK, PLD4, SLC40A1, USP29, BCL2L2, DCAF12L2, GSTT2, MESDC1, PLD5, SLC41A1, USP3, BCL2L2-PABPN1, DCAF13, GSTT2B, MESDC2, PLD6, SLC41A2, USP30, BCL3, DCAF15, GSTZ1, MESP1, PLEC, SLC41A3, USP31, BCL6, DCAF16, GSX1, MESP2, PLEK, SLC43A1, USP32, BCL6B, DCAF17, GSX2, MEST, PLEK2, SLC43A2, USP33, BCL7A, DCAF4, GTDC1, MET, PLEKHA1, SLC43A3, USP34, BCL7B, DCAF4L1, GTF2A1, METAP1, PLEKHA2, SLC44A1, USP35, BCL7C, DCAF4L2, GTF2A1L, METAP1D, PLEKHA3, SLC44A2, USP36, BCL9, DCAF5, GTF2A2, METAP2, PLEKHA4, SLC44A3, USP37, BCL9L, DCAF6, GTF2B, METRN, PLEKHA5, SLC44A4, USP38, BCLAF1,

[0371]

DCAF7, GTF2E1, METRNL, PLEKHA6, SLC44A5, USP39, BCMO1, DCAF8, GTF2E2, METTL1, PLEKHA7, SLC45A1, USP4, BCO2, DCAF8L1, GTF2F1, METTL10, PLEKHA8, SLC45A2, USP40, BCOR, DCAKD, GTF2F2, METTL11B, PLEKHB1, SLC45A3, USP41, BCORL1, DCBLD1, GTF2H1, METTL12, PLEKHB2, SLC45A4, USP42, BCR, DCBLD2, GTF2H2, METTL13, PLEKHD1, SLC46A1, USP43, BCS1L, DCC, GTF2H2C, METTL14, PLEKHF1, SLC46A2, USP44, BDH1, DCD, GTF2H3, METTL15, PLEKHF2, SLC46A3, USP45, BDH2, DCDC1, GTF2H4, METTL16, PLEKHG1, SLC47A1, USP46, BDKRB1, DCDC2, GTF2H5, METTL17, PLEKHG2, SLC47A2, USP47, BDKRB2, DCDC2B, GTF2I, METTL18, PLEKHG3, SLC48A1, USP48, BDNF, DCDC2C, GTF2IRD1, METTL20, PLEKHG4, SLC4A1, USP49, BDP1, DCDC5, GTF2IRD2, METTL21A, PLEKHG4B, SLC4A10, USP5, BEAN1, DCHS1, GTF2IRD2B, METTL21B, PLEKHG5, SLC4A11, USP50, BECN1, DCHS2, GTF3A, METTL21C, PLEKHG6, SLC4A1AP, USP51, BECN1P1, DCK, GTF3C1, METTL22, PLEKHG7, SLC4A2, USP53, BEGAIN, DCLK1, GTF3C2, METTL23, PLEKHH1, SLC4A3, USP54, BEND2, DCLK2, GTF3C3, METTL24, PLEKHH2, SLC4A4, USP6, BEND3, DCLK3, GTF3C4, METTL25, PLEKHH3, SLC4A5, USP6NL, BEND4, DCLRE1A, GTF3C5, METTL2A, PLEKHJ1, SLC4A7, USP7, BEND5, DCLRE1B, GTF3C6, METTL2B, PLEKHM1, SLC4A8, USP8, BEND6, DCLRE1C, GTPBP1, METTL3, PLEKHM2, SLC4A9, USP9X, BEND7, DCN, GTPBP10, METTL4, PLEKHM3, SLC50A1, USP9Y, BEST1, DCP1A, GTPBP2, METTL5, PLEKHN1, SLC51A, USPL1, BEST2, DCP1B, GTPBP3, METTL6, PLEKHO1, SLC51B, UST, BEST3, DCP2, GTPBP4, METTL7A, PLEKHO2, SLC52A1, UTF1, BEST4, DCPS, GTPBP6, METTL7B, PLEKHS1, SLC52A2, UTP11L, BET1, DCST1, GTPBP8, METTL8, PLET1, SLC52A3, UTP14A, BET1L, DCST2, GTSR1, METTL9, PLG, SLC5A1, UTP14C, BEX1, DCSTAMP, GTSE1, MEX3A, PLGLB1, SLC5A10, UTP15, BEX2, DCT, GTSF1, MEX3B, PLGLB2, SLC5A11, UTP18, BEX4, DCTD, GTSF1L, MEX3C, PLGRKT, SLC5A12, UTP20, BEX5, DCTN1, GUCA1A, MEX3D, PLIN1, SLC5A2, UTP23, BFAR, DCTN2, GUCA1B, MFAP1, PLIN2, SLC5A3, UTP3, BFSP1, DCTN3, GUCA1C, MFAP2, PLIN3, SLC5A4, UTP6, BFSP2, DCTN4, GUCA2A, MFAP3, PLIN4, SLC5A5, UTRN, BGLAP, DCTN5, GUCA2B, MFAP3L, PLIN5, SLC5A6, UTS2, BGN, DCTN6, GUCD1, MFAP4, PLK1, SLC5A7, UTS2B, BHLHA15, DCTPP1, GUCY1A2, MFAP5, PLK1S1, SLC5A8, UTY, BHLHA9, DCUN1D1, GUCY1A3, MFF, PLK2, SLC5A9, UVRAG, BHLHB9, DCUN1D2, GUCY1B3, MFGES, PLK3, SLC6A1, UVSSA, BHLHE22, DCUN1D3, GUCY2C, MFHAS1, PLK4, SLC6A11, UXS1, BHLHE23, DCUN1D4, GUCY2D, MFI2, PLK5, SLC6A12, UXT, BHLHE40, DCUN1D5, GUCY2F, MFN1, PLLP, SLC6A13, VAC14, BHLHE41, DCX, GUF1, MFN2, PLN, SLC6A14, VAMP1, BHMT, DCXR, GUK1, MFNG, PLOD1, SLC6A15, VAMP2, BHMT2, DDA1, GULP1, MFRP, PLOD2, SLC6A16, VAMP3, BICC1, DDAH1, GUSB, MFSD1, PLOD3, SLC6A17, VAMP4, BICD1, DDAH2, GXYLT1, MFSD10, PLP1, SLC6A18, VAMP5, BICD2, DDB1, GXYLT2, MFSD11, PLP2, SLC6A19, VAMP7, BID, DDB2, GYG1, MFSD12, PLRG1, SLC6A2, VAMP8, BIK, DDC, GYG2, MFSD2A, PLS1, SLC6A20, VANGL1, BIN1, DDHD1, GYLTL1B, MFSD2B, PLS3, SLC6A3, VANGL2, BIN2, DDHD2, GYPA, MFSD3, PLSCR1, SLC6A4, VAPA,

[0372]

BIN3, DD11, GYPB, MFSD4, PLSCR2, SLC6A5, VAPB, BIRC2, DD12, GYPC, MFSD5, PLSCR3, SLC6A6, VARS, BIRC3, DDIT3, GYPE, MFSD6, PLSCR4, SLC6A7, VARS2, BIRC5, DDIT4, GYS1, MFSD6L, PLSCR5, SLC6A8, VASH1, BIRC6, DDIT4L, GYS2, MFSD7, PLTP, SLC6A9, VASH2, BIRC7, DDN, GZF1, MFSD8, PLVAP, SLC7A1, VASN, BIRC8, DDO, GZMA, MFSD9, PLXDC1, SLC7A10, VASP, BIVM, DDOST, GZMB, MGA, PLXDC2, SLC7A11, VAT1, BIVM-ERCC5, DDR1, GZMH, MGAM, PLXNA1, SLC7A13, VAT1L, BLCAP, DDR2, GZMK, MGARP, PLXNA2, SLC7A14, VAV1, BLID, DDRGK1, GZMM, MGAT1, PLXNA3, SLC7A2, VAV2, BLK, DDT, HIF0, MGAT2, PLXNA4, SLC7A3, VAV3, BLM, DDTL, HIFNT, MGAT3, PLXNB1, SLC7A4, VAX1, BLMH, DDX1, HIF0O, MGAT4A, PLXNB2, SLC7A5, VAX2, BLNK, DDX10, HIFX, MGAT4B, PLXNB3, SLC7A6, VBP1, BLOC1S1, DDX11, H2AFB1, MGAT4C, PLXNC1, SLC7A6OS, VCAMI, BLOC1S2, DDX17, H2AFB2, MGAT5, PLXND1, SLC7A7, VCAN, BLOC1S3, DDX18, H2AFB3, MGAT5B, PM20D1, SLC7A8, VCL, BLOC1S4, DDX19A, H2AFJ, MGEA5, PM20D2, SLC7A9, VCP, BLOC1S5, DDX19B, H2AFV, MGLL, PMAIP1, SLC8A1, VCP1P1, BLOC1S6, DDX20, H2AFX, MGME1, PMCH, SLC8A2, VCPKMT, BLVRA, DDX21, H2AFY, MGMT, PMEL, SLC8A3, VCX, BLVRB, DDX23, H2AFY2, MGP, PMEPA1, SLC8B1, VCX2, BLZF1, DDX24, H2AFZ, MGRN1, PMF1, SLC9A1, VCX3A, BMF, DDX25, H2BFM, MGST1, PMF1-BGLAP, SLC9A2, VCX3B, BMI1, DDX26B, H2BFWT, MGST2, PMFBP1, SLC9A3, VCY, BMP1, DDX27, H3F3A, MGST3, PML, SLC9A3R1, VCY1B, BMP10, DDX28, H3F3B, MIA, PMM1, SLC9A3R2, VDAC1, BMP15, DDX31, H3F3C, MIA2, PMM2, SLC9A4, VDAC2, BMP2, DDX39A, H6PD, MIA3, PMP2, SLC9A5, VDAC3, BMP2K, DDX39B, HAAO, MIB1, PMP22, SLC9A6, VDR, BMP3, DDX3X, HABP2, MIB2, PMPCA, SLC9A7, VEGFA, BMP4, DDX3Y, HABP4, MICA, PMPCB, SLC9A8, VEGFB, BMP5, DDX4, HACE1, MICAL1, PMS1, SLC9A9, VEGFC, BMP6, DDX41, HACL1, MICAL2, PMS2, SLC9B1, VENTX, BMP7, DDX42, HADH, MICAL3, PMVK, SLC9B2, VEPH1, BMP8A, DDX43, HADHA, MICALCL, PNCK, SLC9C1, VEZF1, BMP8B, DDX46, HADHB, MICALL1, PNISR, SLC9C2, VEZT, BMPER, DDX47, HAGH, MICALL2, PNKD, SLCO1A2, VGF, BMPR1A, DDX49, HAGHL, MICB, PNKP, SLCO1B1, VGLL1, BMPR1B, DDX5, HAL, MICU1, PNLDC1, SLCO1B3, VGLL2, BMPR2, DDX50, HAMP, MICU2, PNLIP, SLCO1B7, VGLL3, BMS1, DDX51, HAND1, MICU3, PNLIPRP1, SLCO1C1, VGLL4, BMX, DDX52, HAND2, MID1, PNLIPRP2, SLCO2A1, VHL, BNC1, DDX53, HAO1, MID1IP1, PNLIPRP3, SLCO2B1, VHLL, BNC2, DDX54, HAO2, MID2, PNMA2, SLCO3A1, VIL1, BNIP1, DDX55, HAP1, MIDN, PNMA3, SLCO4A1, VILL, BNIP2, DDX56, HAPLN1, MIEF1, PNMA5, SLCO4C1, VIM, BNIP3, DDX58, HAPLN2, MIEF2, PNMA6A, SLCO5A1, VIMP, BNIP3L, DDX59, HAPLN3, MIEN1, PNMA6C, SLCO6A1, VIP, BNIPL, DDX6, HAPLN4, MIER1, PNMAL1, SLFN11, VIPAS39, BOC, DDX60, HARBI1, MIER2, PNMAL2, SLFN12, VIPR1, BOD1, DDX60L, HARS, MIER3, PNMT, SLFN12L, VIPR2, BOD1L1, DEAF1, HARS2, MIF, PNN, SLFN13, VIT, BOD1L2, 1-Dec, HAS1, MIF4GD, PNO1, SLFN14, VKORC1, BOK, DECR1, HAS2, MIIP, PNO, SLFN5, VKORC1L1, BOLA1, DECR2, HAS3, MILR1, PNP, SLFNL1, VLDLR, BOLA2, DEDD, HAT1, MINA, PNPLA1, SLIRP, VMA21,

[0373]

BOLA2B, DEDD2, HAUS1, MINK1, PNPLA2, SLIT1, VMAC, BOLA3, DEF6, HAUS2, MINOS1, PNPLA3, SLIT2, VMO1, BOLL, DEF8, HAUS3, MINOS1-NBL1, PNPLA4, SLIT3, VMPI, BOPI, DEFA1, HAUS4, MINPP1, PNPLA5, SLITRK1, VN1R1, BORA, DEFA1B, HAUS5, MIOS, PNPLA6, SLITRK2, VN1R2, BPGM, DEFA3, HAUS6, MIOX, PNPLA7, SLITRK3, VN1R4, BPHL, DEFA4, HAUS7, MIP, PNPLA8, SLITRK4, VN1R5, BPI, DEFA5, HAUS8, MIPEP, PNPO, SLITRK5, VNN1, BPIFA1, DEFA6, HAVCR1, MIPOL1, PNPT1, SLITRK6, VNN2, BPIFA2, DEFB1, HAVCR2, MIR205HG, PNRC1, SLK, VOPP1, BPIFA3, DEFB103A, HAX1, MIS12, PNRC2, SLMAP, VPRBP, BPIFB1, DEFB103B, HBA1, MIS18A, POC1A, SLMO1, VPREB1, BPIFB2, DEFB104A, HBA2, MIS18BP1, POC1B, SLMO2, VPREB3, BPIFB3, DEFB104B, HBB, MISP, POC1B-GALNT4, SLN, VPS11, BPIFB4, DEFB105A, HBD, MITD1, POC5, SLPI, VPS13A, BPIFB6, DEFB105B, HBE1, MITF, PODN, SLTM, VPS13B, BPIFC, DEFB106A, HBEGF, MIXL1, PODNL1, SLU7, VPS13C, BPNT1, DEFB106B, HBG1, MKI67, PODXL, SLURP1, VPS13D, BPTF, DEFB107A, HBG2, MKKS, PODXL2, SLX1A, VPS16, BPY2, DEFB107B, HBM, MKL1, POF1B, SLX1B, VPS18, BPY2B, DEFB108B, HBP1, MKL2, POFUT1, SLX4, VPS25, BPY2C, DEFB110, HBQ1, MKLN1, POFUT2, SLX4IP, VPS26A, BRAF, DEFB112, HBS1L, MKNK1, POGK, SMAD1, VPS26B, BRAP, DEFB113, HBZ, MKNK2, POGLUT1, SMAD2, VPS28, BRAT1, DEFB114, HCAR1, MKRN1, POGZ, SMAD3, VPS29, BRCA1, DEFB115, HCAR2, MKRN2, POLA1, SMAD4, VPS33A, BRCA2, DEFB116, HCAR3, MKRN3, POLA2, SMAD5, VPS33B, BRCC3, DEFB118, HCCS, MKS1, POLB, SMAD6, VPS35, BRD1, DEFB119, HCFC1, MKX, POLD1, SMAD7, VPS36, BRD2, DEFB121, HCFC1R1, MLANA, POLD2, SMAD9, VPS37A, BRD3, DEFB123, HCFC2, MLC1, POLD3, SMAGP, VPS37B, BRD4, DEFB124, HCK, MLEC, POLD4, SMAP1, VPS37C, BRD7, DEFB125, HCLS1, MLF1, POLDIP2, SMAP2, VPS37D, BRD8, DEFB126, HCN1, MLF2, POLDIP3, SMARCA1, VPS39, BRD9, DEFB127, HCN2, MLH1, POLE, SMARCA2, VPS41, BRDT, DEFB128, HCN3, MLH3, POLE2, SMARCA4, VPS45, BRE, DEFB129, HCN4, MLIP, POLE3, SMARCA5, VPS4A, BRF1, DEFB130, HCRT, MLKL, POLE4, SMARCAD1, VPS4B, BRF2, DEFB131, HCRTR1, MLLT1, POLG, SMARCAL1, VPS51, BRI3, DEFB132, HCRTR2, MLLT10, POLG2, SMARCB1, VPS52, BRI3BP, DEFB133, HCST, MLLT11, POLH, SMARCC1, VPS53, BRICD5, DEFB134, HDAC1, MLLT3, POLI, SMARCC2, VPS54, BRINP1, DEFB135, HDAC10, MLLT4, POLK, SMARCD1, VPS72, BRINP2, DEFB136, HDAC11, MLLT6, POLL, SMARCD2, VPS8, BRINP3, DEFB4A, HDAC2, MLN, POLM, SMARCD3, VPS9D1, BRIP1, DEFB4B, HDAC3, MLNR, POLN, SMARCE1, VRK1, BRIX1, DEGS1, HDAC4, MLPH, POLQ, SMC1A, VRK2, BRK1, DEGS2, HDAC5, MLST8, POLR1A, SMC1B, VRK3, BRMS1, DEK, HDAC6, MLX, POLR1B, SMC2, VRTN, BRMS1L, DENND1A, HDAC7, MLXIP, POLR1C, SMC3, VSIG1, BROX, DENND1B, HDAC8, MLXIPL, POLR1D, SMC4, VSIG10, BRPF1, DENND1C, HDAC9, MLYCD, POLR1E, SMC5, VSIG10L, BRPF3, DENND2A, HDC, MMAA, POLR2A, SMC6, VSIG2, BRS3, DENND2C, HDDC2, MMAB, POLR2B, SMCHD1, VSIG4, BRSK1, DENND2D, HDDC3, MMACHC, POLR2C, SMC02, VSIG8, BRSK2, DENND3, HDGF, MMADHC, POLR2D, SMC03, VSNL1, BRWD1, DENND4A, HDGFL1, MMD, POLR2E,

[0374]

SMCO4, VSTM1, BRWD3, DENND4B, HDGFRP2, MMD2, POLR2F, SMCP, VSTM2A, BSCL2, DENND4C, HDGFRP3, MME, POLR2G, SMCR8, VSTM2B, BSDC1, DENND5A, HDHD1, MMEL1, POLR2H, SMCR9, VSTM2L, BSG, DENND5B, HDHD2, MGMT1, POLR2I, SMDT1, VSTM4, BSN, DENND6A, HDHD3, MMP1, POLR2J, SMEK1, VSTM5, BSND, DENND6B, HDLBP, MMP10, POLR2J2, SMEK2, VSX1, BSPH1, DENR, HDX, MMP11, POLR2J3, SMG1, VSX2, BSPRY, DEPDC1, HEATR1, MMP12, POLR2K, SMG5, VTA1, BST1, DEPDC1B, HEATR2, MMP13, POLR2L, SMG6, VTCN1, BST2, DEPDC4, HEATR3, MMP14, POLR2M, SMG7, VT11A, BSX, DEPDC5, HEATR4, MMP15, POLR3A, SMG8, VT11B, BTAF1, DEPDC7, HEATR5A, MMP16, POLR3B, SMG9, VTN, BTBD1, DEPTOR, HEATR5B, MMP17, POLR3C, SMIM1, VWA1, BTBD10, DERA, HEATR6, MMP19, POLR3D, SMIM10, VWA2, BTBD11, DERL1, HEBP1, MMP2, POLR3E, SMIM11, VWA3A, BTBD16, DERL2, HEBP2, MMP20, POLR3F, SMIM12, VWA3B, BTBD17, DERL3, HECA, MMP21, POLR3G, SMIM13, VWA5A, BTBD18, DES, HECTD1, MMP23B, POLR3GL, SMIM14, VWA5B1, BTBD19, DESI1, HECTD2, MMP24, POLR3H, SMIM15, VWA5B2, BTBD2, DESI2, HECTD3, MMP25, POLR3K, SMIM17, VWA7, BTBD3, DET1, HECTD4, MMP26, POLRMT, SMIM18, VWA8, BTBD6, DEXI, HECW1, MMP27, POM121, SMIM19, VWA9, BTBD7, DFFA, HECW2, MMP28, POM121C, SMIM2, VWC2, BTBD8, DFFB, HEG1, MMP3, POM121L12, SMIM20, VWC2L, BTBD9, DFNA5, HELB, MMP7, POM121L2, SMIM21, VWCE, BTC, DFNB31, HELLS, MMP8, POMC, SMIM22, VWDE, BTB, DFNB59, HELQ, MMP9, POMGNT1, SMIM3, VWF, BTF3, DGAT1, HELT, MMRN1, POMGNT2, SMIM4, WAC, BTF3L4, DGAT2, HELZ, MMRN2, POMK, SMIM5, WAPAL, BTG1, DGAT2L6, HELZ2, MMS19, POMP, SMIM6, WARS, BTG2, DGCR14, HEMGN, MMS22L, POMT1, SMIM7, WARS2, BTG3, DGCR2, HEMK1, MN1, POMT2, SMIM8, WAS, BTG4, DGCR6, HENMT1, MNAT1, POMZP3, SMIM9, WASF1, BTK, DGCR6L, HEPACAM, MND1, PON1, SMK1, WASF2, BTLA, DGCR8, HEPACAM2, MNDA, PON2, SMLR1, WASF3, BTN1A1, DGKA, HEPH, MNS1, PON3, SMN1, WASH1, BTN2A1, DGKB, HEPHL1, MNT, POP1, SMN2, WASL, BTN2A2, DGKD, HEPN1, MNX1, POP4, SMNDC1, WBP1, BTN3A1, DGKE, HERC1, MOAP1, POP5, SMO, WBP11, BTN3A2, DGKG, HERC2, MOB1A, POP7, SMOC1, WBP1L, BTN3A3, DGKH, HERC3, MOB1B, POPDC2, SMOC2, WBP2, BTNL10, DGKI, HERC4, MOB2, POPDC3, SMOX, WBP2NL, BTNL2, DGKK, HERC5, MOB3A, POR, SMPD1, WBP4, BTNL3, DGKQ, HERC6, MOB3B, PORCN, SMPD2, WBP5, BTNL8, DGKZ, HERPUD1, MOB3C, POSTN, SMPD3, WBSCR16, BTNL9, DGUOK, HERPUD2, MOB4, POT1, SMPD4, WBSCR17, BTRC, DHCR24, HES1, MOBP, POTEA, SMPD5, WBSCR22, BUB1, DHCR7, HES2, MOCOS, POTE, SMPDL3A, WBSCR27, BUB1B, DHDDS, HES3, MOCS1, POTE2, SMPDL3B, WBSCR28, BUB3, DHDH, HES4, MOCS2, POTE, SMPX, WDFY1, BUD13, DHFR, HES5, MOCS3, POTE, SMR3A, WDFY2, BUD31, DHFRL1, HES6, MOG, POTE, SMR3B, WDFY3, BVES, DHH, HES7, MOGAT1, POTE, SMS, WDFY4, BYSL, DHODH, HESX1, MOGAT2, POTE, SMTN, WDHD1, BZRAP1, DHPS, HEXA, MOGAT3, POTE, SMTNL1, WDPCP, BZW1, DHRS1, HEXB, MOGS, POTE, SMTNL2, WDRI, BZW2, DHRS11, HEXDC, MOK,

[0375]

POTEJ, SMU1, WDR11, C10orf10, DHRS12, HEXIM1, MON1A, POTEM, SMUG1, WDR12, C10orf105, DHRS13, HEXIM2, MON1B, POU1F1, SMURF1, WDR13, C10orf107, DHRS2, HEY1, MON2, POU2AF1, SMURF2, WDR16, C10orf11, DHRS3, HEY2, MORC1, POU2F1, SMYD1, WDR17, C10orf111, DHRS4, HEYL, MORC2, POU2F2, SMYD2, WDR18, C10orf112, DHRS4L1, HFE, MORC3, POU2F3, SMYD3, WDR19, C10orf113, DHRS4L2, HFE2, MORC4, POU3F1, SMYD4, WDR20, C10orf118, DHRS7, HFM1, MORF4L1, POU3F2, SMYD5, WDR24, C10orf12, DHRS7B, HGC6.3, MORF4L2, POU3F3, SNAI1, WDR25, C10orf120, DHRS7C, HGD, MORN1, POU3F4, SNAI2, WDR26, C10orf126, DHRS9, HGF, MORN2, POU4F1, SNAI3, WDR27, C10orf128, DHRSX, HGFAC, MORN3, POU4F2, SNAP23, WDR3, C10orf129, DHTKD1, HGS, MORN4, POU4F3, SNAP25, WDR31, C10orf131, DHX15, HGSNAT, MORN5, POU5F1, SNAP29, WDR33, C10orf137, DHX16, HHAT, MOS, POU5F1B, SNAP47, WDR34, C10orf2, DHX29, HHATL, MOSPD1, POU5F2, SNAP91, WDR35, C10orf25, DHX30, HHEX, MOSPD2, POU6F1, SNAPC1, WDR36, C10orf32, DHX32, HHIP, MOSPD3, POU6F2, SNAPC2, WDR37, C10orf35, DHX33, HHIPL1, MOV10, PP2D1, SNAPC3, WDR38, C10orf53, DHX34, HHIPL2, MOV10L1, PPA1, SNAPC4, WDR4, C10orf54, DHX35, HHLA1, MOXD1, PPA2, SNAPC5, WDR41, C10orf55, DHX36, HHLA2, MPC1, PPAN, SNAPIN, WDR43, C10orf62, DHX37, HHLA3, MPC1L, PPAN-P2RY11, SNCA, WDR44, C10orf67, DHX38, HIAT1, MPC2, PPAP2A, SNCAIP, WDR45, C10orf68, DHX40, HIATL1, MPDU1, PPAP2B, SNCB, WDR45B, C10orf71, DHX57, HIBADH, MPDZ, PPAP2C, SNCG, WDR46, C10orf76, DHX58, HIBCH, MPEG1, PPAPDC1A, SND1, WDR47, C10orf82, DHX8, HIC1, MPG, PPAPDC1B, SNED1, WDR48, C10orf88, DHX9, HIC2, MPHOSPH10, PPAPDC2, SNF8, WDR49, C10orf90, DIABLO, HID1, MPHOSPH6, PPAPDC3, SNIP1, WDR5, C10orf91, DIAPH1, HIF1A, MPHOSPH8, PPARA, SNN, WDR52, C10orf95, DIAPH2, HIF1AN, MPHOSPH9, PPARD, SNPH, WDR53, C10orf99, DIAPH3, HIF3A, MPI, PPARG, SNRK, WDR54, C11orf1, DICER1, HIGD1A, MPL, PPARGC1A, SNRNP200, WDR55, C11orf16, DIDO1, HIGD1B, MPLKIP, PPARGC1B, SNRNP25, WDR59, C11orf21, DIEXF, HIGD1C, MPND, PPAT, SNRNP27, WDR5B, C11orf24, DIMT1, HIGD2A, MPO, PPBP, SNRNP35, WDR6, C11orf30, DIO1, HILPDA, MPP1, PPCDC, SNRNP40, WDR60, C11orf31, DIO2, HINFP, MPP2, PPCS, SNRNP48, WDR61, C11orf35, DIO3, HINT1, MPP3, PPDF, SNRNP70, WDR62, C11orf40, DIP2A, HINT2, MPP4, PPEF1, SNRPA, WDR63, C11orf42, DIP2B, HINT3, MPP5, PPEF2, SNRPA1, WDR64, C11orf44, DIP2C, HIP1, MPP6, PPFIA1, SNRPB, WDR65, C11orf45, DIRAS1, HIP1R, MPP7, PPFIA2, SNRPB2, WDR66, C11orf48, DIRAS2, HIPK1, MPPE1, PPFIA3, SNRPC, WDR7, C11orf49, DIRAS3, HIPK2, MPPED1, PPFIA4, SNRPD1, WDR70, C11orf52, DIRC1, HIPK3, MPPED2, PPFIBP1, SNRPD2, WDR72, C11orf53, DIRC2, HIPK4, MPRIP, PPFIBP2, SNRPD3, WDR73, C11orf54, DIS3, HIRA, MPST, PPHLN1, SNRPE, WDR74, C11orf57, DIS3L, HIRIP3, MPV17, PPIA, SNRPF, WDR75, C11orf58, DIS3L2, HIST1H1A, MPV17L, PPIAL4A, SNRPG, WDR76, C11orf63, DISC1, HIST1H1B, MPV17L2, PPIAL4B, SNRPN, WDR77, C11orf65, DISP1, HIST1H1C, MPZ, PPIAL4C, SNTA1, WDR78, C11orf68, DISP2, HIST1H1D, MPZL1, PPIAL4D, SNTB1, WDR81, C11orf70, DIXDC1,

[0376]

HIST1H1E, MPZL2, PPIAL4E, SNTB2, WDR82, C11orf71, DKC1, HIST1H1T, MPZL3, PPIAL4F, SNTG1, WDR83, C11orf73, DKK1, HIST1H2AA, MR1, PPIAL4G, SNTG2, WDR83OS, C11orf74, DKK2, HIST1H2AB, MRAP, PPIB, SNTN, WDR86, C11orf80, DKK3, HIST1H2AC, MRAP2, PPIC, SNUPN, WDR87, C11orf82, DKK4, HIST1H2AD, MRAS, PPID, SNURF, WDR88, C11orf83, DKKL1, HIST1H2AE, MRC2, PPIE, SNW1, WDR89, C11orf84, DLAT, HIST1H2AG, MRE11A, PPIF, SNX1, WDR90, C11orf85, DLC1, HIST1H2AH, MREG, PPIG, SNX10, WDR91, C11orf86, DLD, HIST1H2AI, MRFAP1, PPIH, SNX11, WDR92, C11orf87, DLEC1, HIST1H2AJ, MRFAP1L1, PPIL1, SNX12, WDR93, C11orf88, DLEU7, HIST1H2AK, MRGBP, PPIL2, SNX13, WDR96, C11orf91, DLG1, HIST1H2AL, MRGPRD, PPIL3, SNX14, WDSUB1, C11orf94, DLG2, HIST1H2AM, MRGPRE, PPIL4, SNX15, WDTC1, C11orf95, DLG3, HIST1H2BA, MRGPRF, PPIL6, SNX16, WDYHV1, C11orf96, DLG4, HIST1H2BB, MRGPRG, PPIP5K1, SNX17, WEE1, C12orf10, DLG5, HIST1H2BC, MRGPRX1, PPIP5K2, SNX18, WEE2, C12orf23, DLGAP1, HIST1H2BD, MRGPRX2, PPL, SNX19, WFDC1, C12orf29, DLGAP2, HIST1H2BE, MRGPRX3, PPM1A, SNX2, WFDC10A, C12orf39, DLGAP4, HIST1H2BF, MRGPRX4, PPM1B, SNX20, WFDC10B, C12orf4, DLGAP5, HIST1H2BG, MRI1, PPM1D, SNX21, WFDC11, C12orf40, DLK1, HIST1H2BH, MRM1, PPM1E, SNX22, WFDC12, C12orf42, DLK2, HIST1H2BI, MRO, PPM1F, SNX24, WFDC13, C12orf43, DLL1, HIST1H2BJ, MROH1, PPM1G, SNX25, WFDC2, C12orf44, DLL3, HIST1H2BK, MROH2A, PPM1H, SNX27, WFDC3, C12orf45, DLL4, HIST1H2BL, MROH2B, PPM1J, SNX29, WFDC5, C12orf49, DLST, HIST1H2BM, MROH5, PPM1K, SNX3, WFDC6, C12orf5, DLX1, HIST1H2BN, MROH6, PPM1L, SNX30, WFDC8, C12orf50, DLX2, HIST1H2BO, MROH7, PPM1M, SNX31, WFDC9, C12orf52, DLX3, HIST1H3A, MROH8, PPM1N, SNX32, WFIKKN1, C12orf54, DLX4, HIST1H3B, MROH9, PPM1, SNX33, WFIKKN2, C12orf55, DLX5, HIST1H3C, MRP63, PPOX, SNX4, WFS1, C12orf56, DLX6, HIST1H3D, MRPL1, PPP1CA, SNX5, WHAMM, C12orf57, DMAP1, HIST1H3E, MRPL10, PPP1CB, SNX6, WHSC1, C12orf60, DMBT1, HIST1H3F, MRPL11, PPP1CC, SNX7, WHSC1L1, C12orf61, DMBX1, HIST1H3G, MRPL12, PPP1R10, SNX8, WIBG, C12orf65, DMC1, HIST1H3H, MRPL13, PPP1R11, SNX9, WIF1, C12orf66, DMD, HIST1H3I, MRPL14, PPP1R12A, SOAT1, WIPF1, C12orf68, DMGDH, HIST1H3J, MRPL15, PPP1R12B, SOAT2, WIPF2, C12orf71, DMKN, HIST1H4A, MRPL16, PPP1R12C, SOBP, WIPF3, C12orf73, DMP1, HIST1H4B, MRPL17, PPP1R13B, SOCS1, WIP1, C12orf74, DMPK, HIST1H4C, MRPL18, PPP1R13L, SOCS2, WIP12, C12orf75, DMRT1, HIST1H4D, MRPL19, PPP1R14A, SOCS3, WISP1, C12orf76, DMRT2, HIST1H4E, MRPL2, PPP1R14B, SOCS4, WISP2, C12orf77, DMRT3, HIST1H4F, MRPL20, PPP1R14C, SOCS5, WISP3, C12orf79, DMRTA1, HIST1H4G, MRPL21, PPP1R14D, SOCS6, WIZ, C12orf80, DMRTA2, HIST1H4H, MRPL22, PPP1R15A, SOCS7, WLS, C13orf35, DMRTB1, HIST1H4I, MRPL23, PPP1R15B, SOD1, WNK1, C13orf45, DMRTC1, HIST1H4J, MRPL24, PPP1R16A, SOD2, WNK2, C14orf1, DMRTC1B, HIST1H4K, MRPL27, PPP1R16B, SOD3, WNK3, C14orf105, DMRTC2, HIST1H4L, MRPL28, PPP1R17, SOGA1, WNK4, C14orf119, DMTF1, HIST2H2AA3, MRPL3, PPP1R18, SOGA2, WNT1, C14orf132, DMTN, HIST2H2AA4, MRPL30,

[0377]

PPP1R1A, SOGA3, WNT10A, C14orf142, DMWD, HIST2H2AB, MRPL32, PPP1R1B, SOHLH1, WNT10B, C14orf159, DMXL1, HIST2H2AC, MRPL33, PPP1R1C, SOHLH2, WNT11, C14orf164, DMXL2, HIST2H2BE, MRPL34, PPP1R2, SON, WNT16, C14orf166, DNA2, HIST2H2BF, MRPL35, PPP1R21, SORBS1, WNT2, C14orf166B, DNAAF1, HIST2H3A, MRPL36, PPP1R26, SORBS2, WNT2B, C14orf169, DNAAF2, HIST2H3C, MRPL37, PPP1R27, SORBS3, WNT3, C14orf177, DNAAF3, HIST2H3D, MRPL38, PPP1R32, SORCS1, WNT3A, C14orf178, DNAH1, HIST2H4A, MRPL39, PPP1R35, SORCS2, WNT4, C14orf180, DNAH10, HIST2H4B, MRPL4, PPP1R36, SORCS3, WNT5A, C14orf182, DNAH11, HIST3H2A, MRPL40, PPP1R37, SORD, WNT5B, C14orf183, DNAH12, HIST3H2BB, MRPL41, PPP1R3A, SORL1, WNT6, C14orf2, DNAH14, HIST3H3, MRPL42, PPP1R3B, SORT1, WNT7A, C14orf28, DNAH17, HIST4H4, MRPL43, PPP1R3C, SOS1, WNT7B, C14orf37, DNAH2, HIVEP1, MRPL44, PPP1R3D, SOS2, WNT8A, C14orf39, DNAH3, HIVEP2, MRPL45, PPP1R3E, SOST, WNT8B, C14orf79, DNAH5, HIVEP3, MRPL46, PPP1R3F, SOSTDC1, WNT9A, C14orf80, DNAH6, HJURP, MRPL47, PPP1R3G, SOWAHA, WNT9B, C14orf93, DNAH7, HK1, MRPL48, PPP1R42, SOWAHD, WRAP53, C15orf26, DNAH8, HK2, MRPL49, PPP1R7, SOWAHC, WRAP73, C15orf27, DNAH9, HK3, MRPL50, PPP1R8, SOWAHD, WRB, C15orf32, DNAI1, HKDC1, MRPL51, PPP1R9A, SOX1, WRN, C15orf38, DNAI2, HKR1, MRPL52, PPP1R9B, SOX10, WRNIP1, C15orf38-AP3S2, DNAJA1, HLA-A, MRPL53, PPP2CA, SOX11, WSB1, C15orf39, DNAJA2, HLA-B, MRPL54, PPP2CB, SOX12, WSB2, C15orf40, DNAJA3, HLA-C, MRPL55, PPP2R1A, SOX13, WSCD1, C15orf41, DNAJA4, HLA-DMA, MRPL9, PPP2R1B, SOX14, WSCD2, C15orf43, DNAJB1, HLA-DMB, MRPS10, PPP2R2A, SOX15, WT1, C15orf48, DNAJB11, HLA-DOA, MRPS11, PPP2R2B, SOX17, WTAP, C15orf52, DNAJB12, HLA-DOB, MRPS12, PPP2R2C, SOX18, WTH3DI, C15orf53, DNAJB13, HLA-DPA1, MRPS14, PPP2R2D, SOX2, WTIP, C15orf54, DNAJB14, HLA-DPB1, MRPS15, PPP2R3A, SOX21, WWC1, C15orf56, DNAJB2, HLA-DQA1, MRPS16, PPP2R3B, SOX3, WWC2, C15orf57, DNAJB3, HLA-DQA2, MRPS17, PPP2R3C, SOX30, WWC3, C15orf59, DNAJB4, HLA-DQB1, MRPS18A, PPP2R4, SOX4, WWOX, C15orf60, DNAJB5, HLA-DQB2, MRPS18B, PPP2R5A, SOX5, WWP1, C15orf61, DNAJB6, HLA-DRA, MRPS18C, PPP2R5B, SOX6, WWP2, C15orf62, DNAJB7, HLA-DRB1, MRPS2, PPP2R5C, SOX7, WWTR1, C15orf65, DNAJB8, HLA-DRB5, MRPS21, PPP2R5D, SOX8, XAB2, C16orf11, DNAJB9, HLA-E, MRPS22, PPP2R5E, SOX9, XAF1, C16orf13, DNAJC1, HLA-F, MRPS23, PPP3CA, SP1, XAGE1D, C16orf3, DNAJC10, HLA-G, MRPS24, PPP3CB, SP100, XAGE2, C16orf45, DNAJC11, HLCS, MRPS25, PPP3CC, SP110, XAGE3, C16orf46, DNAJC12, HLF, MRPS26, PPP3R1, SP140, XAGE5, C16orf47, DNAJC13, HLTf, MRPS27, PPP3R2, SP140L, XBP1, C16orf52, DNAJC14, HLX, MRPS28, PPP4C, SP2, XCL1, C16orf54, DNAJC15, HM13, MRPS30, PPP4R1, SP3, XCL2, C16orf58, DNAJC16, HMBOX1, MRPS31, PPP4R2, SP4, XCR1, C16orf59, DNAJC17, HMBS, MRPS33, PPP4R4, SP5, XDH, C16orf62, DNAJC18, HMCES, MRPS34, PPP5C, SP6, XG, C16orf70, DNAJC19, HMCN1, MRPS35, PPP5D1, SP7, XIAP, C16orf71, DNAJC2, HMCN2, MRPS36, PPP6C, SP8, XIRP1, C16orf72, DNAJC21, HMG20A, MRPS5, PPP6R1, SP9, XIRP2,

[0378]

C16orf74, DNAJC22, HMG20B, MRPS6, PPP6R2, SPA17, XK, C16orf78, DNAJC24, HMGA1, MRPS7, PPP6R3, SPACA1, XKR3, C16orf80, DNAJC25, HMGA2, MRPS9, PPRC1, SPACA3, XKR4, C16orf82, DNAJC25-GNG10, HMGB1, MRRF, PPT1, SPACA4, XKR5, C16orf86, DNAJC27, HMGB2, MRS2, PPT2, SPACA5, XKR6, C16orf87, DNAJC28, HMGB3, MRTO4, PPTC7, SPACA5B, XKR7, C16orf89, DNAJC3, HMGB4, MRV11, PPWD1, SPACA7, XKR8, C16orf90, DNAJC30, HMGCL, MS4A1, PPY, SPAG1, XKR9, C16orf91, DNAJC4, HMGCLL1, MS4A10, PQBP1, SPAG11A, XKRX, C16orf92, DNAJC5, HMGCR, MS4A12, PQLC1, SPAG11B, XKRY, C16orf93, DNAJC5B, HMGCS1, MS4A13, PQLC2, SPAG16, XKRY2, C16orf95, DNAJC5G, HMGCS2, MS4A14, PQLC3, SPAG17, XPA, C16orf96, DNAJC6, HMGN1, MS4A15, PRAC1, SPAG4, XPC, C16orf97, DNAJC7, HMGN2, MS4A2, PRAC2, SPAG5, XPNPEP1, C17orf100, DNAJC8, HMGN3, MS4A3, PRADC1, SPAG6, XPNPEP2, C17orf102, DNAJC9, HMGN4, MS4A4A, PRAF2, SPAG7, XPNPEP3, C17orf103, DNAL1, HMGN5, MS4A4E, PRAM1, SPAG8, XPO1, C17orf104, DNAL4, HMGXB3, MS4A5, PRAME, SPAG9, XPO4, C17orf105, DNALI1, HMGXB4, MS4A6A, PRAMEF1, SPAM1, XPO5, C17orf107, DNASE1, HMHA1, MS4A6E, PRAMEF10, SPANXA1, XPO6, C17orf112, DNASE1L1, HMHB1, MS4A7, PRAMEF11, SPANXA2, XPO7, C17orf117, DNASE1L2, HMMR, MS4A8, PRAMEF12, SPANXB1, XPOT, C17orf119, DNASE1L3, HMOX1, MSANTD1, PRAMEF13, SPANXB2, XPR1, C17orf50, DNASE2, HMOX2, MSANTD2, PRAMEF14, SPANXC, XRCC1, C17orf51, DNASE2B, HMP19, MSANTD3, PRAMEF15, SPANXD, XRCC2, C17orf53, DND1, HMSD, MSANTD3-TMEFF1, PRAMEF16, SPANXN1, XRCC3, C17orf58, DNER, HMX1, MSANTD4, PRAMEF17, SPANXN2, XRCC4, C17orf59, DNHD1, HMX2, MSC, PRAMEF18, SPANXN3, XRCC5, C17orf62, DNLZ, HMX3, MSGN1, PRAMEF19, SPANXN4, XRCC6, C17orf64, DNM1, HN1, MSH2, PRAMEF2, SPANXN5, XRCC6BP1, C17orf66, DNM1L, HN1L, MSH3, PRAMEF20, SPARC, XRN1, C17orf67, DNM2, HNF1A, MSH4, PRAMEF21, SPARCL1, XRN2, C17orf70, DNM3, HNF1B, MSH5, PRAMEF22, SPAST, XRR1, C17orf72, DNMBP, HNF4A, MSH6, PRAMEF23, SPATA1, XXYL1, C17orf74, DNMT1, HNF4G, MS11, PRAMEF25, SPATA12, XYLB, C17orf75, DNMT3A, HNMT, MS12, PRAMEF3, SPATA13, XYLT1, C17orf77, DNMT3B, HNRNPA0, MSL1, PRAMEF4, SPATA16, XYLT2, C17orf78, DNMT3L, HNRNPA1, MSL2, PRAMEF5, SPATA17, YAE1D1, C17orf80, DNPEP, HNRNPA1L2, MSL3, PRAMEF6, SPATA18, YAF2, C17orf82, DNP1, HNRNPA2B1, MSLN, PRAMEF7, SPATA19, YAP1, C17orf85, DNNT, HNRNPA3, MSMB, PRAMEF8, SPATA2, YARS, C17orf89, DNNTIP1, HNRNPAB, MSMO1, PRAMEF9, SPATA20, YARS2, C17orf96, DNNTIP2, HNRNPC, MSMP, PRAP1, SPATA21, YBEY, C17orf97, DOC2A, HNRNPCL1, MSN, PRB1, SPATA22, YBX1, C17orf98, DOC2B, HNRNPCP5, MSR1, PRB2, SPATA24, YBX2, C17orf99, DOCK1, HNRNPD, MSRA, PRB3, SPATA25, YBX3, C18orf21, DOCK10, HNRNPDL, MSRB1, PRB4, SPATA2L, YDJC, C18orf25, DOCK11, HNRNPF, MSRB2, PRC1, SPATA3, YEATS2, C18orf32, DOCK2, HNRNPH1, MSRB3, PRCC, SPATA31A1, YEATS4, C18orf42, DOCK3, HNRNPH2, MSS51, PRCD, SPATA31A2, YES1, C18orf54, DOCK4, HNRNPH3, MST1, PRCP, SPATA31A3, YIF1A, C18orf56, DOCK5, HNRNPK,

[0379]

MST1L, PRDM1, SPATA31A4, YIF1B, C18orf63, DOCK6, HNRNPL, MST1R, PRDM10, SPATA31A5, YIPF1, C18orf8, DOCK7, HNRNPLL, MST4, PRDM11, SPATA31A6, YIPF2, C19orf10, DOCK8, HNRNPM, MSTN, PRDM12, SPATA31A7, YIPF3, C19orf12, DOCK9, HNRNPR, MSTO1, PRDM13, SPATA31C1, YIPF4, C19orf18, DOHH, HNRNPU, MSX1, PRDM14, SPATA31C2, YIPF5, C19orf24, DOK1, HNRNPUL1, MSX2, PRDM15, SPATA31D1, YIPF6, C19orf25, DOK2, HNRNPUL2, MT1A, PRDM16, SPATA31D3, YIPF7, C19orf26, DOK3, HOGA1, MT1B, PRDM2, SPATA31D4, YJEFN3, C19orf33, DOK4, HOMER1, MT1E, PRDM4, SPATA31E1, YKT6, C19orf35, DOK5, HOMER2, MT1F, PRDM5, SPATA32, YLPM1, C19orf38, DOK6, HOMER3, MT1G, PRDM6, SPATA33, YMEIL1, C19orf40, DOK7, HOMEZ, MT1H, PRDM7, SPATA4, YOD1, C19orf43, DOLK, HOOK1, MT1HL1, PRDM8, SPATA5, YPEL1, C19orf44, DOLPP1, HOOK2, MT1M, PRDM9, SPATA5L1, YPEL2, C19orf45, DONSON, HOOK3, MT1X, PRDX1, SPATA6, YPEL3, C19orf47, DOPEY1, HOPX, MT2A, PRDX2, SPATA6L, YPEL4, C19orf48, DOPEY2, HORMAD1, MT3, PRDX3, SPATA7, YPEL5, C19orf52, DOT1L, HORMAD2, MT4, PRDX4, SPATA8, YRDC, C19orf53, DPAGT1, HOXA1, MTA1, PRDX5, SPATA9, YTHDC1, C19orf54, DPCD, HOXA10, MTA2, PRDX6, SPATC1, YTHDC2, C19orf55, DPCR1, HOXA11, MTA3, PREB, SPATC1L, YTHDF1, C19orf57, DPEP1, HOXA13, MTAP, PRELID1, SPATS1, YTHDF2, C19orf59, DPEP2, HOXA2, MTBP, PRELID2, SPATS2, YTHDF3, C19orf60, DPEP3, HOXA3, MTCH1, PRELP, SPATS2L, YWHAB, C19orf66, DPF1, HOXA4, MTCH2, PREP, SPC24, YWHAЕ, C19orf67, DPF2, HOXA5, MTCPI, PREPL, SPC25, YWHAG, C19orf68, DPF3, HOXA6, MTDH, PREX1, SPCS1, YWHAH, C19orf69, DPH1, HOXA7, MTERF, PREX2, SPCS2, YWHAQ, C19orf70, DPH2, HOXA9, MTERFD1, PRF1, SPCS3, YWHAZ, C19orf71, DPH3, HOXB1, MTERFD2, PRG2, SPDEF, YY1, C19orf73, DPH3P1, HOXB13, MTERFD3, PRG3, SPDL1, YY1AP1, C19orf77, DPH5, HOXB2, MTF1, PRG4, SPDYA, YY2, C19orf80, DPH6, HOXB3, MTF2, PRH1, SPDYC, ZACN, C19orf81, DPH7, HOXB4, MTFMT, PRH2, SPDYE1, ZADH2, C19orf82, DPM1, HOXB5, MTFP1, PRICKLE1, SPDYE2, ZAK, C1D, DPM2, HOXB6, MTFR1, PRICKLE2, SPDYE2B, ZAN, C1GALT1, DPM3, HOXB7, MTFR1L, PRICKLE3, SPDYE3, ZAP70, C1GALT1C1, DPP10, HOXB8, MTFR2, PRICKLE4, SPDYE4, ZAR1, C1orf100, DPP3, HOXB9, MTG1, PRIM1, SPDYE5, ZAR1L, C1orf101, DPP4, HOXC10, MTG2, PRIM2, SPDYE6, ZBBX, C1orf105, DPP6, HOXC11, MTHFD1, PRIMA1, SPECC1, ZBED1, C1orf106, DPP7, HOXC12, MTHFD1L, PRIMPOL, SPECC1L, ZBED2, C1orf109, DPP8, HOXC13, MTHFD2, PRKAA1, SPEF1, ZBED3, C1orf110, DPP9, HOXC4, MTHFD2L, PRKAA2, SPEF2, ZBED4, C1orf111, DPPA2, HOXC5, MTHFR, PRKAB1, SPEG, ZBED5, C1orf112, DPPA3, HOXC6, MTHFS, PRKAB2, SPEM1, ZBED6, C1orf115, DPPA4, HOXC8, MTHFSD, PRKACA, SPEN, ZBED6CL, C1orf116, DPPA5, HOXC9, MTIF2, PRKACB, SPERT, ZBP1, C1orf122, DPRX, HOXD1, MTIF3, PRKACG, SPESP1, ZBTB1, C1orf123, DPT, HOXD10, MTL5, PRKAG1, SPG11, ZBTB10, C1orf127, DPY19L1, HOXD11, MTM1, PRKAG2, SPG20, ZBTB11, C1orf131, DPY19L2, HOXD12, MTMR1, PRKAG3, SPG21, ZBTB12, C1orf137, DPY19L3, HOXD13, MTMR10, PRKAR1A, SPG7, ZBTB14, C1orf141, DPY19L4, HOXD3, MTMR11, PRKAR1B,

[0380]

SPHAR, ZBTB16, C1orf146, DPY30, HOXD4, MTMR12, PRKAR2A, SPHK1, ZBTB17, C1orf158, DPYD, HOXD8, MTMR14, PRKAR2B, SPHK2, ZBTB18, C1orf159, DPYS, HOXD9, MTMR2, PRKCA, SPHKAP, ZBTB2, C1orf162, DPYSL2, HP, MTMR3, PRKCB, SPI1, ZBTB20, C1orf167, DPYSL3, HP1BP3, MTMR4, PRKCD, SPIB, ZBTB21, C1orf168, DPYSL4, HPCA, MTMR6, PRKCDBP, SPIC, ZBTB22, C1orf172, DPYSL5, HPCAL1, MTMR7, PRKCE, SPICE1, ZBTB24, C1orf173, DQX1, HPCAL4, MTMR8, PRKCG, SPIDR, ZBTB25, C1orf174, DR1, HPD, MTMR9, PRKCH, SPIN1, ZBTB26, C1orf177, DRAM1, HPDL, MTNR1A, PRKCI, SPIN2A, ZBTB3, C1orf185, DRAM2, HPGD, MTNR1B, PRKCQ, SPIN2B, ZBTB32, C1orf186, DRAP1, HPGDS, MTO1, PRKCSH, SPIN3, ZBTB33, C1orf189, DRAXIN, HPN, MTOR, PRKCZ, SPIN4, ZBTB34, C1orf192, DRC1, HPR, MTPAP, PRKD1, SPINK1, ZBTB37, C1orf194, DRD1, HPRT1, MTPN, PRKD2, SPINK13, ZBTB38, C1orf195, DRD2, HPS1, MTR, PRKD3, SPINK14, ZBTB39, C1orf198, DRD3, HPS3, MTRF1, PRKDC, SPINK2, ZBTB4, C1orf204, DRD4, HPS4, MTRF1L, PRKG1, SPINK4, ZBTB40, C1orf21, DRD5, HPS5, MTRNR2L10, PRKG2, SPINK5, ZBTB41, C1orf210, DRG1, HPS6, MTRNR2L2, PRKRA, SPINK6, ZBTB42, C1orf216, DRG2, HPSE, MTRNR2L3, PRKRIP1, SPINK7, ZBTB43, C1orf226, DRGX, HPSE2, MTRNR2L4, PRKRIR, SPINK8, ZBTB44, C1orf227, DROSHA, HPX, MTRNR2L5, PRKX, SPINK9, ZBTB45, C1orf228, DRP2, HR, MTRNR2L6, PRL, SPINT1, ZBTB46, C1orf229, DSC1, HRAS, MTRNR2L7, PRLH, SPINT2, ZBTB47, C1orf233, DSC2, HRASLS, MTRNR2L9, PRLHR, SPINT3, ZBTB48, C1orf234, DSC3, HRASLS2, MTRR, PRLR, SPINT4, ZBTB49, C1orf27, DSCAM, HRASLS5, MTSS1, PRM1, SPIRE1, ZBTB5, C1orf35, DSCAML1, HRC, MTSS1L, PRM2, SPIRE2, ZBTB6, C1orf43, DSCC1, HRCT1, MTP, PRM3, SPN, ZBTB7A, C1orf50, DSCR3, HRG, MTURN, PRMT1, SPNS1, ZBTB7B, C1orf51, DSCR4, HRH1, MTUS1, PRMT10, SPNS2, ZBTB7C, C1orf52, DSE, HRH2, MTUS2, PRMT2, SPNS3, ZBTB8A, C1orf53, DSEL, HRH3, MTX1, PRMT3, SPO11, ZBTB8B, C1orf54, DSG1, HRH4, MTX2, PRMT5, SPOCD1, ZBTB8OS, C1orf56, DSG2, HRK, MTX3, PRMT6, SPOCK1, ZBTB9, C1orf61, DSG3, HRNR, MUC1, PRMT7, SPOCK2, ZC2HC1A, C1orf63, DSG4, HRSP12, MUC12, PRMT8, SPOCK3, ZC2HC1B, C1orf64, DSN1, HS1BP3, MUC13, PRND, SPON1, ZC2HC1C, C1orf65, DSP, HS2ST1, MUC15, PRNP, SPON2, ZC3H10, C1orf68, DSPP, HS3ST1, MUC16, PROB1, SPOP, ZC3H11A, C1orf74, DST, HS3ST2, MUC17, PROC, SPOPL, ZC3H12A, C1orf85, DSTN, HS3ST3A1, MUC19, PROCA1, SPP1, ZC3H12B, C1orf86, DSTNP4, HS3ST3B1, MUC2, PROCR, SPP2, ZC3H12C, C1orf87, DSTYK, HS3ST4, MUC20, PRODH, SPPL2A, ZC3H12D, C1orf94, DTD1, HS3ST5, MUC21, PRODH2, SPPL2B, ZC3H13, C1orf95, DTD2, HS3ST6, MUC22, PROK1, SPPL2C, ZC3H14, C1QA, DTHD1, HS6ST1, MUC3A, PROK2, SPPL3, ZC3H15, C1QB, DTL, HS6ST2, MUC4, PROKR1, SPR, ZC3H18, C1QBP, DTNA, HS6ST3, MUC5AC, PROKR2, SPRED1, ZC3H3, C1QC, DTNB, HSBP1, MUC5B, PROL1, SPRED2, ZC3H4, C1QL1, DTNBP1, HSBP1L1, MUC6, PROM1, SPRED3, ZC3H6, C1QL2, DTWD1, HSCB, MUC7, PROM2, SPRN, ZC3H7A, C1QL3, DTWD2, HSD11B1, MUC8, PROPI, SPRR1A, ZC3H7B, C1QL4, DTX1, HSD11B1L, MUCL1, PROS1, SPRR1B, ZC3H8, C1QTNF1, DTX2, HSD11B2, MUL1, PROSC, SPRR2A, ZC3HAV1, C1QTNF2, DTX3, HSD17B1,

[0381]

MUM1, PROSER1, SPRR2B, ZC3HAV1L, C1QTNF3, DTX3L, HSD17B10, MUMIL1, PROSER2, SPRR2D, ZC3HC1, C1QTNF4, DTX4, HSD17B11, MURC, PROX1, SPRR2E, ZC4H2, C1QTNF5, DTYMK, HSD17B12, MUS81, PROX2, SPRR2F, ZCCHC10, C1QTNF6, DUOX1, HSD17B13, MUSK, PROZ, SPRR2G, ZCCHC11, C1QTNF7, DUOX2, HSD17B14, MUSTN1, PRPF18, SPRR3, ZCCHC12, C1QTNF8, DUOXA1, HSD17B2, MUT, PRPF19, SPRR4, ZCCHC13, C1QTNF9, DUOXA2, HSD17B3, MUTYH, PRPF3, SPRTN, ZCCHC14, C1QTNF9B, DUPD1, HSD17B4, MVB12A, PRPF31, SPRY1, ZCCHC16, C1QTNF9B-AS1, DUS1L, HSD17B6, MVB12B, PRPF38A, SPRY2, ZCCHC17, C1R, DUS2, HSD17B7, MVD, PRPF38B, SPRY3, ZCCHC18, C1RL, DUS3L, HSD17B8, MVK, PRPF39, SPRY4, ZCCHC2, C1S, DUS4L, HSD3B1, MVP, PRPF4, SPRYD3, ZCCHC24, C2, DUSP1, HSD3B2, MX1, PRPF40A, SPRYD4, ZCCHC3, C20orf112, DUSP10, HSD3B7, MX2, PRPF40B, SPRYD7, ZCCHC4, C20orf141, DUSP11, HSDL1, MXD1, PRPF4B, SPSB1, ZCCHC5, C20orf144, DUSP12, HSDL2, MXD3, PRPF6, SPSB2, ZCCHC6, C20orf166, DUSP13, HSF1, MXD4, PRPF8, SPSB3, ZCCHC7, C20orf173, DUSP14, HSF2, MXI1, PRPH, SPSB4, ZCCHC8, C20orf194, DUSP15, HSF2BP, MXRA5, PRPH2, SPTA1, ZCCHC9, C20orf195, DUSP16, HSF4, MXRA7, PRPS1, SPTAN1, ZCRB1, C20orf196, DUSP18, HSF5, MXRA8, PRPS1L1, SPTB, ZCWPW1, C20orf197, DUSP19, HSFX1, MYADM, PRPS2, SPTBN1, ZCWPW2, C20orf201, DUSP2, HSFX2, MYADML2, PRPSAP1, SPTBN2, ZDBF2, C20orf202, DUSP21, HSFY1, MYB, PRPSAP2, SPTBN4, ZDHHC1, C20orf203, DUSP22, HSFY2, MYBBP1A, PRR11, SPTBN5, ZDHHC11, C20orf24, DUSP23, HSH2D, MYBL1, PRR12, SPTLC1, ZDHHC11B, C20orf26, DUSP26, HSP90AA1, MYBL2, PRR13, SPTLC2, ZDHHC12, C20orf27, DUSP27, HSP90AB1, MYBPC1, PRR14, SPTLC3, ZDHHC13, C20orf62, DUSP28, HSP90B1, MYBPC2, PRR14L, SPTSSA, ZDHHC14, C20orf78, DUSP3, HSPA12A, MYBPC3, PRR15, SPTSSB, ZDHHC15, C20orf85, DUSP4, HSPA12B, MYBPH, PRR15L, SPTY2D1, ZDHHC16, C20orf96, DUSP5, HSPA13, MYBPHL, PRR16, SPZ1, ZDHHC17, C21orf140, DUSP6, HSPA14, MYC, PRR18, SQLE, ZDHHC18, C21orf2, DUSP7, HSPA1A, MYCBP, PRR19, SQRDL, ZDHHC19, C21orf33, DUSP8, HSPA1B, MYCBP2, PRR20A, SQSTM1, ZDHHC2, C21orf58, DUSP9, HSPA1L, MYCBPAP, PRR20B, SRA1, ZDHHC20, C21orf59, DUT, HSPA2, MYCL, PRR20C, SRBD1, ZDHHC21, C21orf62, DUXA, HSPA4, MYCN, PRR20D, SRC, ZDHHC22, C21orf91, DVL1, HSPA4L, MYCT1, PRR20E, SRCAP, ZDHHC23, C22orf15, DVL2, HSPA5, MYD88, PRR21, SRCIN1, ZDHHC24, C22orf23, DVL3, HSPA6, MYEF2, PRR22, SRCRB4D, ZDHHC3, C22orf24, DXO, HSPA8, MYEOV, PRR23A, SRD5A1, ZDHHC4, C22orf26, DYDC1, HSPA9, MYEOV2, PRR23B, SRD5A2, ZDHHC5, C22orf29, DYDC2, HSPB1, MYF5, PRR23C, SRD5A3, ZDHHC6, C22orf31, DYM, HSPB11, MYF6, PRR24, SREBF1, ZDHHC7, C22orf39, DYNAP, HSPB2, MYH1, PRR25, SREBF2, ZDHHC8, C22orf42, DYNC1H1, HSPB3, MYH10, PRR3, SREK1, ZDHHC9, C22orf43, DYNC1I1, HSPB6, MYH11, PRR30, SREK1IP1, ZEB1, C22orf46, DYNC1I2, HSPB7, MYH13, PRR4, SRF, ZEB2, C2CD2, DYNC1L1I1, HSPB8, MYH14, PRR5, SRFBP1, ZER1, C2CD2L, DYNC1L1I2, HSPB9, MYH15, PRR5-ARHGAP8, SRGAP1, ZFAND1, C2CD3, DYNC2H1, HSPBAP1, MYH2, PRR5L, SRGAP2, ZFAND2A, C2CD4A,

[0382]

DYNC2L11, HSPBP1, MYH3, PRR7, SRGAP2B, ZFAND2B, C2CD4B, DYNLL1, HSPD1, MYH4, PRR9, SRGAP2C, ZFAND3, C2CD4C, DYNLL2, HSPE1, MYH6, PRRC1, SRGAP3, ZFAND4, C2CD4D, DYNLRB1, HSPE1-MOB4, MYH7, PRRC2A, SRGN, ZFAND5, C2CD5, DYNLRB2, HSPG2, MYH7B, PRRC2B, SRI, ZFAND6, C2orf15, DYNLT1, HSPH1, MYH8, PRRC2C, SRL, ZFAT, C2orf16, DYNLT3, HTATIP2, MYH9, PRRG1, SRM, ZFC3H1, C2orf27A, DYRK1A, HTATSF1, MYL1, PRRG2, SRMS, ZFH2, C2orf27B, DYRK1B, HTN1, MYL10, PRRG3, SRP14, ZFH3, C2orf40, DYRK2, HTN3, MYL12A, PRRG4, SRP19, ZFH4, C2orf42, DYRK3, HTR1A, MYL12B, PRRT1, SRP54, ZFP1, C2orf43, DYRK4, HTR1B, MYL2, PRRT2, SRP68, ZFP14, C2orf44, DYSF, HTR1D, MYL3, PRRT3, SRP72, ZFP2, C2orf47, DYT1, HTR1E, MYL4, PRRT4, SRP9, ZFP28, C2orf48, DYX1C1, HTR1F, MYL5, PRRX1, SRPK1, ZFP3, C2orf49, DZANK1, HTR2A, MYL6, PRRX2, SRPK2, ZFP30, C2orf50, DZIP1, HTR2B, MYL6B, PRSS1, SRPK3, ZFP36, C2orf53, DZIP1L, HTR2C, MYL7, PRSS12, SRPR, ZFP36L1, C2orf54, DZIP3, HTR3A, MYL9, PRSS16, SRPRB, ZFP36L2, C2orf57, E2F1, HTR3B, MYLIP, PRSS2, SRPX, ZFP37, C2orf61, E2F2, HTR3C, MYLK, PRSS21, SRPX2, ZFP41, C2orf62, E2F3, HTR3D, MYLK2, PRSS22, SRR, ZFP42, C2orf66, E2F4, HTR3E, MYLK3, PRSS23, SRRD, ZFP57, C2orf68, E2F5, HTR4, MYLK4, PRSS27, SRRM1, ZFP62, C2orf69, E2F6, HTR5A, MYLPF, PRSS3, SRRM2, ZFP64, C2orf70, E2F7, HTR6, MYNN, PRSS33, SRRM3, ZFP69, C2orf71, E2F8, HTR7, MYO10, PRSS35, SRRM4, ZFP69B, C2orf72, E4F1, HTRA1, MYO15A, PRSS36, SRRM5, ZFP82, C2orf73, EAF1, HTRA2, MYO16, PRSS37, SRR2, ZFP90, C2orf74, EAF2, HTRA3, MYO18A, PRSS38, SRSF1, ZFP91, C2orf76, EAPP, HTRA4, MYO18B, PRSS41, SRSF10, ZFP92, C2orf78, EARS2, HTT, MYO19, PRSS42, SRSF11, ZFPL1, C2orf80, EBAG9, HUNK, MYO1A, PRSS44, SRSF12, ZFPM1, C2orf81, EBF1, HUS1, MYO1B, PRSS45, SRSF2, ZFPM2, C2orf82, EBF2, HUS1B, MYO1C, PRSS46, SRSF3, ZFR, C2orf83, EBF3, HUWE1, MYO1D, PRSS48, SRSF4, ZFR2, C2orf88, EBF4, HVCN1, MYO1E, PRSS50, SRSF5, ZFX, C2orf91, EBI3, HYAL1, MYO1F, PRSS53, SRSF6, ZFY, C3, EBLN1, HYAL2, MYO1G, PRSS54, SRSF7, ZFYVE1, C3AR1, EBLN2, HYAL3, MYO1H, PRSS55, SRSF8, ZFYVE16, C3orf14, EBNA1BP2, HYAL4, MYO3A, PRSS56, SRSF9, ZFYVE19, C3orf17, EBP, HYDIN, MYO3B, PRSS57, SRXN1, ZFYVE20, C3orf18, EBPL, HYI, MYO5A, PRSS58, SRY, ZFYVE21, C3orf20, ECD, HYKK, MYO5B, PRSS8, SS18, ZFYVE26, C3orf22, ECE1, HYL1, MYO5C, PRTFDC1, SS18L1, ZFYVE27, C3orf27, ECE2, HYOU1, MYO6, PRTG, SS18L2, ZFYVE28, C3orf30, ECEL1, HYPK, MYO7A, PRTN3, SSB, ZFYVE9, C3orf33, ECH1, IAH1, MYO7B, PRUNE, SSBP1, ZG16, C3orf35, ECHDC1, IAPP, MYO9A, PRUNE2, SSBP2, ZG16B, C3orf36, ECHDC2, IARS, MYO9B, PRX, SSBP3, ZGLP1, C3orf38, ECHDC3, IARS2, MYOC, PRY, SSBP4, ZGPAT, C3orf43, ECHS1, IBA57, MYOCD, PRY2, SSC5D, ZHX1, C3orf52, EC11, IBSP, MYOD1, PSAP, SSFA2, ZHX1-C8ORF76, C3orf55, EC12, IBTK, MYOF, PSAPL1, SSH1, ZHX2, C3orf56, ECM1, ICA1, MYOG, PSAT1, SSH2, ZHX3, C3orf58, ECM2, ICA1L, MYOM1, PSCA, SSH3, ZIC1, C3orf62, ECSCR, ICAM1, MYOM2, PSD, SSMEM1, ZIC2, C3orf67, ECSIT, ICAM2, MYOM3, PSD2, SSNA1, ZIC3, C3orf70, ECT2, ICAM3, MYOT, PSD3, SSPN, ZIC4, C3orf72, ECT2L, ICAM4, MYOZ1, PSD4, SSPO, ZIC5, C3orf79, EDA,

[0383]

ICAM5, MYOZ2, PSEN1, SSR1, ZIK1, C3orf80, EDA2R, ICK, MYOZ3, PSEN2, SSR2, ZIM2, C3orf83, EDAR, ICMT, MYPN, PSENEEN, SSR3, ZIM3, C3orf84, EDARADD, ICOS, MYPOP, PSG1, SSR4, ZKSCAN1, C4A, EDC3, ICOSLG, MYRF, PSG11, SSRP1, ZKSCAN2, C4B, EDC4, ICT1, MYRFL, PSG2, SSSCA1, ZKSCAN3, C4B_2, EDDM3A, ID1, MYRIP, PSG3, SST, ZKSCAN4, C4BPA, EDDM3B, ID2, MYSM1, PSG4, SSTR1, ZKSCAN5, C4BPB, EDEM1, ID3, MYT1, PSG5, SSTR2, ZKSCAN7, C4orf17, EDEM2, ID4, MYT1L, PSG6, SSTR3, ZKSCAN8, C4orf19, EDEM3, IDE, MYZAP, PSG7, SSTR4, ZMAT1, C4orf21, EDF1, IDH1, MZB1, PSG8, SSTR5, ZMAT2, C4orf22, EDIL3, IDH2, MZF1, PSG9, SSU72, ZMAT3, C4orf26, EDN1, IDH3A, MZT1, PSIP1, SSUH2, ZMAT4, C4orf27, EDN2, IDH3B, MZT2A, PSKH1, SSX1, ZMAT5, C4orf29, EDN3, IDH3G, MZT2B, PSKH2, SSX2, ZMIZ1, C4orf3, EDNRA, IDI1, N4BP1, PSMA1, SSX2B, ZMIZ2, C4orf32, EDNRB, IDI2, N4BP2, PSMA2, SSX2IP, ZMPSTE24, C4orf33, EEA1, IDNK, N4BP2L1, PSMA3, SSX3, ZMYM1, C4orf36, EED, IDO1, N4BP2L2, PSMA4, SSX4, ZMYM2, C4orf40, EE1A1, IDO2, N4BP3, PSMA5, SSX4B, ZMYM3, C4orf45, EE1A2, IDS, N6AMT1, PSMA6, SSX5, ZMYM4, C4orf46, EE1B2, IDUA, N6AMT2, PSMA7, SSX7, ZMYM5, C4orf47, EE1D, IER2, NAA10, PSMA8, ST13, ZMYM6, C4orf48, EE1E1, IER3, NAA11, PSMB1, ST14, ZMYM6NB, C4orf50, EE1G, IER3IP1, NAA15, PSMB10, ST18, ZMYND10, C4orf51, EE2, IER5, NAA16, PSMB11, ST20, ZMYND11, C4orf6, EE2K, IER5L, NAA20, PSMB2, ST20-MTHFS, ZMYND12, C5, EESEC, IFFO1, NAA25, PSMB3, ST3GAL1, ZMYND15, C5AR1, EEPD1, IFFO2, NAA30, PSMB4, ST3GAL2, ZMYND19, C5AR2, EFCAB1, IFI16, NAA35, PSMB5, ST3GAL3, ZMYND8, C5orf15, EFCAB11, IFI27, NAA38, PSMB6, ST3GAL4, ZNF10, C5orf20, EFCAB12, IFI27L1, NAA40, PSMB7, ST3GAL5, ZNF100, C5orf22, EFCAB13, IFI27L2, NAA50, PSMB8, ST3GAL6, ZNF101, C5orf24, EFCAB14, IFI30, NAA60, PSMB9, ST5, ZNF106, C5orf28, EFCAB2, IFI35, NAAA, PSMC1, ST6GAL1, ZNF107, C5orf30, EFCAB3, IFI44, NAALAD2, PSMC2, ST6GAL2, ZNF112, C5orf34, EFCAB4A, IFI44L, NAALADL1, PSMC3, ST6GALNAC1, ZNF114, C5orf38, EFCAB4B, IFI6, NAALADL2, PSMC3IP, ST6GALNAC2, ZNF117, C5orf42, EFCAB5, IFIH1, NAB1, PSMC4, ST6GALNAC3, ZNF12, C5orf45, EFCAB6, IFIT1, NAB2, PSMC5, ST6GALNAC4, ZNF121, C5orf46, EFCAB7, IFIT1B, NABP1, PSMC6, ST6GALNAC5, ZNF124, C5orf47, EFCAB8, IFIT2, NABP2, PSMD1, ST6GALNAC6, ZNF131, C5orf48, EFCAB9, IFIT3, NACA, PSMD10, ST7, ZNF132, C5orf49, EFCC1, IFIT5, NACA2, PSMD11, ST7L, ZNF133, C5orf50, EFEMP1, IFITM1, NACAD, PSMD12, ST8SIA1, ZNF134, C5orf51, EFEMP2, IFITM10, NACC1, PSMD13, ST8SIA2, ZNF135, C5orf52, EFHB, IFITM2, NACC2, PSMD14, ST8SIA3, ZNF136, C5orf55, EFHC1, IFITM3, NADK, PSMD2, ST8SIA4, ZNF138, C5orf58, EFHC2, IFITM5, NADK2, PSMD3, ST8SIA5, ZNF14, C5orf60, EFHD1, IFLTD1, NADSYN1, PSMD4, ST8SIA6, ZNF140, C5orf63, EFHD2, IFNA1, NAE1, PSMD5, STAB1, ZNF141, C5orf64, EFNA1, IFNA10, NAF1, PSMD6, STAB2, ZNF142, C6, EFNA2, IFNA13, NAGA, PSMD7, STAC, ZNF143, C6orf1, EFNA3, IFNA14, NAGK, PSMD8, STAC2, ZNF146, C6orf10, EFNA4, IFNA16, NAGLU, PSMD9, STAC3, ZNF148, C6orf106, EFNA5, IFNA17, NAGPA, PSME1, STAG1, ZNF154, C6orf118, EFNB1, IFNA2, NAGS, PSME2, STAG2,

[0384]

ZNF155, C6orf132, EFN2, IFNA21, NAIF1, PSME3, STAG3, ZNF157, C6orf136, EFN3, IFNA4, NAIP, PSME4, STAM, ZNF16, C6orf141, EFR3A, IFNA5, NALCN, PSMF1, STAM2, ZNF160, C6orf15, EFR3B, IFNA6, NAMPT, PSMG1, STAMBP, ZNF165, C6orf163, EFS, IFNA7, NANOG, PSMG2, STAMBPL1, ZNF169, C6orf165, EFTUD1, IFNA8, NANOGNB, PSMG3, STAP1, ZNF17, C6orf183, EFTUD2, IFNARI, NANOS1, PSMG4, STAP2, ZNF174, C6orf195, EGF, IFNAR2, NANOS2, PSORS1C1, STAR, ZNF175, C6orf201, EGFL6, IFNB1, NANOS3, PSORS1C2, STARD10, ZNF177, C6orf203, EGFL7, IFNE, NANP, PSPC1, STARD13, ZNF18, C6orf211, EGFL8, IFNG, NANS, PSPH, STARD3, ZNF180, C6orf222, EGFLAM, IFNGR1, NAP1L1, PSPN, STARD3NL, ZNF181, C6orf223, EGFR, IFNGR2, NAP1L2, PSRC1, STARD4, ZNF182, C6orf226, EGLN1, IFNK, NAP1L3, PSTK, STARD5, ZNF184, C6orf25, EGLN2, IFNL1, NAP1L4, PSTPIP1, STARD6, ZNF185, C6orf47, EGLN3, IFNL2, NAP1L5, PSTPIP2, STARD7, ZNF189, C6orf48, EGR1, IFNL3, NAPA, PTAFR, STARD8, ZNF19, C6orf52, EGR2, IFNL4, NAPB, PTAR1, STARD9, ZNF195, C6orf57, EGR3, IFNLR1, NAPEPLD, PTBP1, STAT1, ZNF197, C6orf58, EGR4, IFNW1, NAPG, PTBP2, STAT2, ZNF2, C6orf62, EHBPI, IFRD1, NAPRT1, PTBP3, STAT3, ZNF20, C6orf7, EHBPI1L1, IFRD2, NAPSA, PTC1, STAT4, ZNF200, C6orf89, EHD1, IFT122, NARF, PTC2, STAT5A, ZNF202, C6orf99, EHD2, IFT140, NARFL, PTC3, STAT5B, ZNF205, C7, EHD3, IFT172, NARG2, PTCH1, STAT6, ZNF207, C7orf10, EHD4, IFT20, NARR, PTCH2, STATH, ZNF208, C7orf25, EHF, IFT27, NARS, PTCHD1, STAU1, ZNF211, C7orf26, EHHADH, IFT43, NARS2, PTCHD2, STAU2, ZNF212, C7orf31, EHMT1, IFT46, NASP, PTCHD3, STBD1, ZNF213, C7orf33, EHMT2, IFT52, NAT1, PTCHD4, STC1, ZNF214, C7orf34, EI24, IFT57, NAT10, PTCRA, STC2, ZNF215, C7orf43, EID1, IFT74, NAT14, PTDSS1, STEAP1, ZNF217, C7orf49, EID2, IFT80, NAT16, PTDSS2, STEAP1B, ZNF219, C7orf50, EID2B, IFT81, NAT2, PTEN, STEAP2, ZNF22, C7orf55, EID3, IFT88, NAT6, PTER, STEAP3, ZNF221, C7orf55-LUC7L2, EIF1, IGBP1, NAT8, PTF1A, STEAP4, ZNF222, C7orf57, EIF1AD, IGDC3, NAT8B, PTGDR, STH, ZNF223, C7orf60, EIF1AX, IGDC4, NAT8L, PTGDR2, STIL, ZNF224, C7orf61, EIF1AY, IGF1, NAT9, PTGDS, STIM1, ZNF225, C7orf62, EIF1B, IGF1R, NAV1, PTGER1, STIM2, ZNF226, C7orf63, EIF2A, IGF2, NAV2, PTGER2, STIP1, ZNF227, C7orf65, EIF2AK1, IGF2BP1, NAV3, PTGER3, STK10, ZNF229, C7orf66, EIF2AK2, IGF2BP2, NBAS, PTGER4, STK11, ZNF23, C7orf69, EIF2AK3, IGF2BP3, NBEA, PTGES, STK11IP, ZNF230, C7orf71, EIF2AK4, IGF2R, NBEAL1, PTGES2, STK16, ZNF232, C7orf72, EIF2B1, IGFALS, NBEAL2, PTGES3, STK17A, ZNF233, C7orf73, EIF2B2, IGFBP1, NBL1, PTGES3L, STK17B, ZNF234, C7orf76, EIF2B3, IGFBP2, NBN, PTGES3L-AARSD1, STK19, ZNF235, C8A, EIF2B4, IGFBP3, NBPF14, PTGFR, STK24, ZNF236, C8B, EIF2B5, IGFBP4, NBPF3, PTGFRN, STK25, ZNF239, C8G, EIF2D, IGFBP5, NBPF4, PTGIR, STK3, ZNF24, C8orf22, EIF2S1, IGFBP6, NBPF6, PTGIS, STK31, ZNF248, C8orf31, EIF2S2, IGFBP7, NBPF7, PTGRI, STK32A, ZNF25, C8orf33, EIF2S3, IGFBL1, NBR1, PTGR2, STK32B, ZNF250, C8orf34, EIF3A, IGFL1, NCALD, PTGS1, STK32C, ZNF251, C8orf37, EIF3B, IGFL2, NCAM1, PTGS2, STK33, ZNF253, C8orf4, EIF3C, IGFL3, NCAM2, PTH, STK35, ZNF254, C8orf44, EIF3CL, IGFL4, NCAN, PTH1R, STK36, ZNF256,

[0385]

C8orf44-SGK3, EIF3D, IGLRL1, NCAPD2, PTH2, STK38, ZNF257, C8orf46, EIF3E, IGFN1, NCAPD3, PTH2R, STK38L, ZNF259, C8orf47, EIF3F, IGHMBP2, NCAPG, PTHLH, STK39, ZNF26, C8orf48, EIF3G, IGIP, NCAPG2, PTK2, STK4, ZNF260, C8orf58, EIF3H, IGJ, NCAPH, PTK2B, STK40, ZNF263, C8orf59, EIF3I, IGLL1, NCAPH2, PTK6, STMN1, ZNF264, C8orf74, EIF3J, IGLL5, NCBP1, PTK7, STMN2, ZNF266, C8orf76, EIF3K, IGLON5, NCBP2, PTMA, STMN3, ZNF267, C8orf82, EIF3L, IGSF1, NCCRP1, PTMS, STMN4, ZNF268, C8orf86, EIF3M, IGSF10, NCDN, PTN, STMND1, ZNF273, C8orf87, EIF4A1, IGSF11, NCEH1, PTOV1, STOM, ZNF274, C9, EIF4A2, IGSF21, NCF1, PTP4A1, STOML1, ZNF275, C9orf106, EIF4A3, IGSF22, NCF2, PTP4A2, STOML2, ZNF276, C9orf114, EIF4B, IGSF23, NCF4, PTP4A3, STOML3, ZNF277, C9orf116, EIF4E, IGSF3, NCK1, PTPDC1, STON1, ZNF28, C9orf117, EIF4E1B, IGSF5, NCK2, PTPLA, STON1-GTF2A1L, ZNF280A, C9orf129, EIF4E2, IGSF6, NCKAP1, PTPLAD1, STON2, ZNF280B, C9orf131, EIF4E3, IGSF8, NCKAP1L, PTPLAD2, STOX1, ZNF280C, C9orf135, EIF4EBP1, IGSF9, NCKAP5, PTPLB, STOX2, ZNF280D, C9orf139, EIF4EBP2, IGSF9B, NCKAP5L, PTPMT1, STPG1, ZNF281, C9orf142, EIF4EBP3, IHH, NCKIPSD, PTPN1, STPG2, ZNF282, C9orf152, EIF4ENIF1, IK, NCL, PTPN11, STRA13, ZNF283, C9orf153, EIF4G1, IKBIP, NCLN, PTPN12, STRA6, ZNF284, C9orf156, EIF4G2, IKBKAP, NCMAP, PTPN13, STRA8, ZNF285, C9orf16, EIF4G3, IKBKB, NCOA1, PTPN14, STRADA, ZNF286A, C9orf163, EIF4H, IKBKE, NCOA2, PTPN18, STRADB, ZNF286B, C9orf169, EIF5, IKBKG, NCOA3, PTPN2, STRAP, ZNF287, C9orf170, EIF5A, IKZF1, NCOA4, PTPN20A, STRBP, ZNF292, C9orf171, EIF5A2, IKZF2, NCOA5, PTPN20B, STRC, ZNF296, C9orf173, EIF5AL1, IKZF3, NCOA6, PTPN21, STRIP1, ZNF3, C9orf24, EIF5B, IKZF4, NCOA7, PTPN22, STRIP2, ZNF30, C9orf3, EIF6, IKZF5, NCOR1, PTPN23, STRN, ZNF300, C9orf37, ELAC1, INTERLEUKIN, IL10, NCOR2, PTPN3, STRN3, ZNF302, C9orf40, ELAC2, IL10RA, NCR1, PTPN4, STRN4, ZNF304, C9orf41, ELANE, IL10RB, NCR2, PTPN5, STS, ZNF311, C9orf43, ELAVL1, IL11, NCR3, PTPN6, STT3A, ZNF316, C9orf47, ELAVL2, IL11RA, NCR3LG1, PTPN7, STT3B, ZNF317, C9orf50, ELAVL3, IL12A, NCS1, PTPN9, STUB1, ZNF318, C9orf57, ELAVL4, IL12B, NCSTN, PTPRA, STX10, ZNF319, C9orf62, ELF1, IL12RB1, NDC1, PTPRB, STX11, ZNF32, C9orf64, ELF2, IL12RB2, NDC80, PTPRC, STX12, ZNF320, C9orf66, ELF3, IL13, NDE1, PTPRCAP, STX16, ZNF322, C9orf69, ELF4, IL13RA1, NDEL1, PTPRD, STX17, ZNF324, C9orf72, ELF5, IL13RA2, NDFIP1, PTPRE, STX18, ZNF324B, C9orf78, ELFN1, IL15, NDFIP2, PTPRF, STX19, ZNF326, C9orf84, ELFN2, IL15RA, NDN, PTPRG, STX1A, ZNF329, C9orf85, ELK1, IL16, NDNF, PTPRH, STX1B, ZNF330, C9orf89, ELK3, IL17A, NDNL2, PTPRJ, STX2, ZNF331, C9orf9, ELK4, IL17B, NDOR1, PTPRK, STX3, ZNF333, C9orf91, ELL, IL17C, NDP, PTPRM, STX4, ZNF334, C9orf92, ELL2, IL17D, NDRG1, PTPRN, STX5, ZNF335, C9orf96, ELL3, IL17F, NDRG2, PTPRN2, STX6, ZNF337, CA1, ELMO1, IL17RA, NDRG3, PTPRO, STX7, ZNF33A, CA10, ELMO2, IL17RB, NDRG4, PTPRQ, STX8, ZNF33B, CA11, ELMO3, IL17RC, NDST1, PTPRR, STXBP1, ZNF34, CA12, ELMOD1, IL17RD, NDST2, PTPRS, STXBP2, ZNF341, CA13, ELMOD2, IL17RE, NDST3, PTPRT, STXBP3, ZNF343, CA14, ELMOD3, IL17REL, NDST4, PTPRU, STXBP4, ZNF345, CA2,

[0386]

ELMSAN1, IL18, NDUFA1, PTRZ1, STXBP5, ZNF346, CA3, ELN, IL18BP, NDUFA10, PTRF, STXBP5L, ZNF347, CA4, ELOF1, IL18R1, NDUFA11, PTRH1, STXBP6, ZNF35, CA5A, ELOVL1, IL18RAP, NDUFA12, PTRH2, STYK1, ZNF350, CA5B, ELOVL2, IL19, NDUFA13, PTRHD1, STYX, ZNF354A, CA6, ELOVL3, IL1A, NDUFA2, PTS, STYXL1, ZNF354B, CA7, ELOVL4, IL1B, NDUFA3, PTTG1, SUB1, ZNF354C, CA8, ELOVL5, IL1F10, NDUFA4, PTTG1IP, SUCLA2, ZNF358, CA9, ELOVL6, IL1R1, NDUFA4L2, PTTG2, SUCLG1, ZNF362, CAAP1, ELOVL7, IL1R2, NDUFA5, PTX3, SUCLG2, ZNF365, CAB39, ELP2, IL1RAP, NDUFA6, PTX4, SUCNR1, ZNF366, CAB39L, ELP3, IL1RAPL1, NDUFA7, PUF60, SUCCO, ZNF367, CABIN1, ELP4, IL1RAPL2, NDUFA8, PUM1, SUDS3, ZNF37A, CABLES1, ELP5, IL1RL1, NDUFA9, PUM2, SUFU, ZNF382, CABLES2, ELP6, IL1RL2, NDUFAB1, PURA, SUGP1, ZNF383, CABP1, ELSBPB1, IL1RN, NDUFAF1, PURB, SUGP2, ZNF384, CABP2, ELTD1, IL2, NDUFAF2, PURG, SUGT1, ZNF385A, CABP4, EMB, IL20, NDUFAF3, PUS1, SULF1, ZNF385B, CABP5, EMC1, IL20RA, NDUFAF4, PUS10, SULF2, ZNF385C, CABP7, EMC10, IL20RB, NDUFAF5, PUS3, SULT1A1, ZNF385D, CABS1, EMC2, IL21, NDUFAF6, PUS7, SULT1A2, ZNF391, CABYR, EMC3, IL21R, NDUFAF7, PUS7L, SULT1A3, ZNF394, CACFD1, EMC4, IL22, NDUFB1, PUSL1, SULT1A4, ZNF395, CACHD1, EMC6, IL22RA1, NDUFB10, PVALB, SULT1B1, ZNF396, CACNA1A, EMC7, IL22RA2, NDUFB11, PVR, SULT1C2, ZNF397, CACNA1B, EMC8, IL23A, NDUFB2, PVRIG, SULT1C3, ZNF398, CACNA1C, EMC9, IL23R, NDUFB3, PVRL1, SULT1C4, ZNF404, CACNA1D, EMCN, IL24, NDUFB4, PVRL2, SULT1E1, ZNF407, CACNA1E, EMD, IL25, NDUFB5, PVRL3, SULT2A1, ZNF408, CACNA1F, EME1, IL26, NDUFB6, PVRL4, SULT2B1, ZNF41, CACNA1G, EME2, IL27, NDUFB7, PWP1, SULT4A1, ZNF410, CACNA1H, EMG1, IL27RA, NDUFB8, PWP2, SULT6B1, ZNF414, CACNA1I, EMID1, IL2RA, NDUFB9, PWWP2A, SUMF1, ZNF415, CACNA1S, EMILIN1, IL2RB, NDUFC1, PWWP2B, SUMF2, ZNF416, CACNA2D1, EMILIN2, IL2RG, NDUFC2, PXDC1, SUMO1, ZNF417, CACNA2D2, EMILIN3, IL3, NDUFC2-KCTD14, PXDN, SUMO2, ZNF418, CACNA2D3, EML1, IL31, NDUFS1, PXDNL, SUMO3, ZNF419, CACNA2D4, EML2, IL31RA, NDUFS2, PPK, SUMO4, ZNF420, CACNB1, EML3, IL32, NDUFS3, PXMP2, SUN1, ZNF423, CACNB2, EML4, IL33, NDUFS4, PXMP4, SUN2, ZNF425, CACNB3, EML5, IL34, NDUFS5, PXN, SUN3, ZNF426, CACNB4, EML6, IL36A, NDUFS6, PXT1, SUN5, ZNF428, CACNG1, EMP1, IL36B, NDUFS7, PYCARD, SUOX, ZNF429, CACNG2, EMP2, IL36G, NDUFS8, PYCR1, SUPT16H, ZNF43, CACNG3, EMP3, IL36RN, NDUFV1, PYCR2, SUPT20H, ZNF430, CACNG4, EMR1, IL37, NDUFV2, PYCRL, SUPT3H, ZNF431, CACNG5, EMR2, IL3RA, NDUFV3, PYDC1, SUPT4H1, ZNF432, CACNG6, EMR3, IL4, NEB, PYDC2, SUPT5H, ZNF433, CACNG7, EMX1, IL4I1, NEBL, PYGB, SUPT6H, ZNF436, CACNG8, EMX2, IL4R, NECAB1, PYGL, SUPT7L, ZNF438, CACTIN, EN1, IL5, NECAB2, PYGM, SUPV3L1, ZNF439, CACUL1, EN2, IL5RA, NECAB3, PYGO1, SURF1, ZNF44, CACYBP, ENAH, IL6, NECAP1, PYGO2, SURF2, ZNF440, CAD, ENAM, IL6R, NECAP2, PYHIN1, SURF4, ZNF441, CADM1, ENC1, IL6ST, NEDD1, PYROXD1, SURF6, ZNF442, CADM2, ENDOD1, IL7, NEDD4, PYROXD2, SUSD1, ZNF443, CADM3, ENDOG, IL7R,

[0387]

NEDD4L, PYURF, SUSD2, ZNF444, CADM4, ENDOU, IL8, NEDD8, PYY, SUSD3, ZNF445, CADPS, ENDOV, IL9, NEDD8-MDP1, PZP, SUSD4, ZNF446, CADPS2, ENG, IL9R, NEDD9, QARS, SUSD5, ZNF449, CAGE1, ENGASE, ILDR1, NEFH, QDPR, SUV39H1, ZNF45, CALB1, ENHO, ILDR2, NEFL, QKI, SUV39H2, ZNF451, CALB2, ENKD1, ILF2, NEFM, QPCT, SUV420H1, ZNF454, CALCA, ENKUR, ILF3, NEGR1, QPCTL, SUV420H2, ZNF460, CALCB, ENO1, ILK, NEIL1, QPRT, SUZ12, ZNF461, CALCOCO1, ENO2, ILKAP, NEIL2, QRFP, SV2A, ZNF462, CALCOCO2, ENO3, ILVBL, NEIL3, QRFPR, SV2B, ZNF467, CALCR, ENO4, IMMP1L, NEK1, QRICH1, SV2C, ZNF468, CALCRL, ENOPH1, IMMP2L, NEK10, QRICH2, SVEP1, ZNF469, CALD1, ENOSF1, IMMT, NEK11, QRSL1, SVIL, ZNF470, CALHM1, ENOX1, IMP3, NEK2, QSER1, SVIP, ZNF471, CALHM2, ENOX2, IMP4, NEK3, QSOX1, SVOP, ZNF473, CALHM3, ENPEP, IMPA1, NEK4, QSOX2, SVOPL, ZNF474, CALM1, ENPP1, IMPA2, NEK5, QTRT1, SWAP70, ZNF479, CALM2, ENPP2, IMPACT, NEK6, QTRTD1, SWI5, ZNF48, CALM3, ENPP3, IMPAD1, NEK7, R3HCC1, SWSAP1, ZNF480, CALML3, ENPP4, IMPDH1, NEK8, R3HCC1L, SWT1, ZNF483, CALML4, ENPP5, IMPDH2, NEK9, R3HDM1, SYAP1, ZNF484, CALML5, ENPP6, IMPG1, NELFA, R3HDM2, SYBU, ZNF485, CALML6, ENPP7, IMPG2, NELFB, R3HDM4, SYCE1, ZNF486, CALN1, ENSA, INA, NELFCD, R3HDML, SYCE1L, ZNF488, CALR, ENTHD1, INADL, NELFE, RAB10, SYCE2, ZNF490, CALR3, ENTHD2, INCA1, NELL1, RAB11A, SYCE3, ZNF491, CALU, ENTPD1, INCENP, NELL2, RAB11B, SYCN, ZNF492, CALY, ENTPD2, INF2, NEMF, RAB11FIP1, SYCP1, ZNF493, CAMK1, ENTPD3, ING1, NENF, RAB11FIP2, SYCP2, ZNF496, CAMK1D, ENTPD4, ING2, NEO1, RAB11FIP3, SYCP2L, ZNF497, CAMK1G, ENTPD5, ING3, NES, RAB11FIP4, SYCP3, ZNF500, CAMK2A, ENTPD6, ING4, NET1, RAB11FIP5, SYDE1, ZNF501, CAMK2B, ENTPD7, ING5, NETO1, RAB12, SYDE2, ZNF502, CAMK2D, ENTPD8, INHA, NETO2, RAB13, SYF2, ZNF503, CAMK2G, ENY2, INHBA, NEU1, RAB14, SYK, ZNF506, CAMK2N1, EOGT, INHBB, NEU2, RAB15, SYMPK, ZNF507, CAMK2N2, EOMES, INHBC, NEU3, RAB17, SYN1, ZNF510, CAMK4, EP300, INHBE, NEU4, RAB18, SYN2, ZNF511, CAMKK1, EP400, INIP, NEURL1, RAB19, SYN3, ZNF512, CAMKK2, EPAS1, INMT, NEURL1B, RAB1A, SYNC, ZNF512B, CAMKMT, EPB41, INO80, NEURL2, RAB1B, SYNCRIP, ZNF513, CAMKV, EPB41L1, INO80B, NEURL3, RAB20, SYNDIG1, ZNF514, CAMLG, EPB41L2, INO80C, NEURL4, RAB21, SYNDIG1L, ZNF516, CAMP, EPB41L3, INO80D, NEUROD1, RAB22A, SYNE1, ZNF517, CAMSAP1, EPB41L4A, INO80E, NEUROD2, RAB23, SYNE2, ZNF518A, CAMSAP2, EPB41L4B, INPP1, NEUROD4, RAB24, SYNE3, ZNF518B, CAMSAP3, EPB41L5, INPP4A, NEUROD6, RAB25, SYNE4, ZNF519, CAMTA1, EPB42, INPP4B, NEUROG1, RAB26, SYNGAP1, ZNF521, CAMTA2, EPC1, INPP5A, NEUROG2, RAB27A, SYNGR1, ZNF524, CAND1, EPC2, INPP5B, NEUROG3, RAB27B, SYNGR2, ZNF526, CAND2, EPCAM, INPP5D, NEXN, RAB28, SYNGR3, ZNF527, CANT1, EPDR1, INPP5E, NF1, RAB2A, SYNGR4, ZNF528, CANX, EPG5, INPP5F, NF2, RAB2B, SYNJ1, ZNF529, CAP1, EPGN, INPP5J, NFAM1, RAB30, SYNJ2, ZNF530, CAP2, EPHA1, INPP5K, NFASC, RAB31, SYNJ2BP, ZNF532, CAPG, EPHA10, INPPL1, NFAT5, RAB32, SYNJ2BP-COX16, ZNF534, CAPN1, EPHA2,

[0388]

INS, NFATC1, RAB33A, SYNM, ZNF536, CAPN10, EPHA3, INSC, NFATC2, RAB33B, SYNPO, ZNF540, CAPN11, EPHA4, INSIG1, NFATC2IP, RAB34, SYNPO2, ZNF541, CAPN12, EPHA5, INSIG2, NFATC3, RAB35, SYNPO2L, ZNF543, CAPN13, EPHA6, INS-IGF2, NFATC4, RAB36, SYNPR, ZNF544, CAPN14, EPHA7, INSL3, NFE2, RAB37, SYNRG, ZNF546, CAPN15, EPHA8, INSL4, NFE2L1, RAB38, SYP, ZNF547, CAPN2, EPHB1, INSL5, NFE2L2, RAB39A, SYPL1, ZNF548, CAPN3, EPHB2, INSL6, NFE2L3, RAB39B, SYPL2, ZNF549, CAPN5, EPHB3, INSM1, NFIA, RAB3A, SYS1, ZNF550, CAPN6, EPHB4, INSM2, NFIB, RAB3B, SYT1, ZNF551, CAPN7, EPHB6, INSR, NFIC, RAB3C, SYT10, ZNF552, CAPN8, EPHX1, INSR, NFIL3, RAB3D, SYT11, ZNF554, CAPN9, EPHX2, INTS1, NFIX, RAB3GAP1, SYT12, ZNF555, CAPNS1, EPHX3, INTS10, NFKB1, RAB3GAP2, SYT13, ZNF556, CAPNS2, EPHX4, INTS12, NFKB2, RAB3IL1, SYT14, ZNF557, CAPRN1, EPM2A, INTS2, NFKBIA, RAB3IP, SYT15, ZNF558, CAPRN2, EPM2AIP1, INTS3, NFKBIB, RAB40A, SYT16, ZNF559, CAPS, EPN1, INTS4, NFKBID, RAB40AL, SYT17, ZNF559-ZNF177, CAPS2, EPN2, INTS5, NFKBIE, RAB40B, SYT2, ZNF560, CAPSL, EPN3, INTS6, NFKBIL1, RAB40C, SYT3, ZNF561, CAPZA1, EPO, INTS7, NFKBIZ, RAB41, SYT4, ZNF562, CAPZA2, EPOR, INTS8, NFRKB, RAB42, SYT5, ZNF563, CAPZA3, EPPIN, INTS9, NFS1, RAB43, SYT6, ZNF564, CAPZB, EPPIN-WFDC6, INTU, NFU1, RAB44, SYT7, ZNF565, CARD10, EPPK1, INVS, NFX1, RAB4A, SYT8, ZNF566, CARD11, EPRS, IP6K1, NFXL1, RAB4B, SYT9, ZNF567, CARD14, EPS15, IP6K2, NFYA, RAB5A, SYTL1, ZNF568, CARD16, EPS15L1, IP6K3, NFYB, RAB5B, SYTL2, ZNF569, CARD17, EPS8, IPCEF1, NFYC, RAB5C, SYTL3, ZNF57, CARD18, EPS8L1, IPMK, NGB, RAB6A, SYTL4, ZNF570, CARD6, EPS8L2, IPO11, NGDN, RAB6B, SYTL5, ZNF571, CARD8, EPS8L3, IPO13, NGEF, RAB6C, SYVN1, ZNF572, CARD9, EPST11, IPO4, NGF, RAB7A, SZT2, ZNF573, CARF, EPT1, IPO5, NGFR, RAB7L1, T, ZNF574, CARHSP1, EPX, IPO7, NGFRAP1, RAB8A, TAAR1, ZNF575, CARKD, EPYC, IPO8, NGLY1, RAB8B, TAAR2, ZNF576, CARM1, EQTN, IPO9, NGRN, RAB9A, TAAR5, ZNF577, CARNS1, ERAL1, IPP, NHEJ1, RAB9B, TAAR6, ZNF578, CARS, ERAP1, IPPK, NHLH1, RABAC1, TAAR8, ZNF579, CARS2, ERAP2, IQCA1, NHLH2, RABEP1, TAAR9, ZNF580, CARTPT, ERAS, IQCB1, NHLRC1, RABEP2, TAB1, ZNF581, CASC1, ERBB2, IQCC, NHLRC2, RABEPK, TAB2, ZNF582, CASC10, ERBB2IP, IQCD, NHLRC3, RABGAP1, TAB3, ZNF583, CASC3, ERBB3, IQCE, NHLRC4, RABGAP1L, TAC1, ZNF584, CASC4, ERBB4, IQCF1, NHP2, RABGEF1, TAC3, ZNF585A, CASC5, ERC1, IQCF2, NHP2L1, RABGGTA, TAC4, ZNF585B, CASD1, ERC2, IQCF3, NHS, RABGGTB, TACC1, ZNF586, CASK, ERCC1, IQCF5, NHSL1, RABIF, TACC2, ZNF587, CASKIN1, ERCC2, IQCF6, NHSL2, RABL2A, TACC3, ZNF587B, CASKIN2, ERCC3, IQCG, NICN1, RABL2B, TACO1, ZNF589, CASP1, ERCC4, IQCH, NID1, RABL3, TACR1, ZNF592, CASP10, ERCC5, IQCJ, NID2, RABL5, TACR2, ZNF593, CASP12, ERCC6, IQCJ-SCHIP1, NIF3L1, RABL6, TACR3, ZNF594, CASP14, ERCC6L, IQCK, NIFK, RAC1, TACSTD2, ZNF595, CASP16, ERCC6L2, IQGAP1, NIM1, RAC2, TADA1, ZNF596, CASP2, ERCC6-PGBD3, IQGAP2, NIN, RAC3, TADA2A, ZNF597, CASP3, ERCC8, IQGAP3, NINJ1, RACGAP1, TADA2B, ZNF598, CASP4, EREG, IQSEC1, NINJ2, RAD1, TADA3, ZNF599,

[0389]

CASP5, ERF, IQSEC2, NINL, RAD17, TAF1, ZNF600, CASP6, ERG, IQSEC3, NIP7, RAD18, TAF10, ZNF605, CASP7, ERGIC1, IQUB, NIPA1, RAD21, TAF11, ZNF606, CASP8, ERGIC2, IRAK1, NIPA2, RAD21L1, TAF12, ZNF607, CASP8AP2, ERGIC3, IRAK1BP1, NIPAL1, RAD23A, TAF13, ZNF608, CASP9, ERH, IRAK2, NIPAL2, RAD23B, TAF15, ZNF609, CASQ1, ERI1, IRAK3, NIPAL3, RAD50, TAF1A, ZNF610, CASQ2, ERI2, IRAK4, NIPAL4, RAD51, TAF1B, ZNF611, CASR, ERI3, IREB2, NIPBL, RAD51AP1, TAF1C, ZNF613, CASS4, ERICH1, IRF1, NIPSNAP1, RAD51AP2, TAF1D, ZNF614, CAST, ERICH2, IRF2, NIPSNAP3A, RAD51B, TAF1L, ZNF615, CASZ1, ERLEC1, IRF2BP1, NIPSNAP3B, RAD51C, TAF2, ZNF616, CAT, ERLIN1, IRF2BP2, NISCH, RAD51D, TAF3, ZNF618, CATSPER1, ERLIN2, IRF2BPL, NIT1, RAD52, TAF4, ZNF619, CATSPER2, ERMAP, IRF3, NIT2, RAD54B, TAF4B, ZNF620, CATSPER3, ERMARD, IRF4, NKAIN1, RAD54L, TAF5, ZNF621, CATSPER4, ERMN, IRF5, NKAIN2, RAD54L2, TAF5L, ZNF622, CATSPERB, ERMP1, IRF6, NKAIN3, RAD9A, TAF6, ZNF623, CATSPERD, ERN1, IRF7, NKAIN4, RAD9B, TAF6L, ZNF624, CATSPERG, ERN2, IRF8, NKAP, RADIL, TAF7, ZNF625, CAV1, ERO1L, IRF9, NKAPL, RAE1, TAF7L, ZNF626, CAV2, ERO1LB, IRG1, NKD1, RAET1E, TAF8, ZNF627, CAV3, ERP27, IRGC, NKD2, RAET1G, TAF9, ZNF628, CBFA2T2, ERP29, IRGM, NKG7, RAET1L, TAF9B, ZNF629, CBFA2T3, ERP44, IRGQ, NKIRAS1, RAF1, TAGAP, ZNF630, CFBF, ERRF1, IRS1, NKIRAS2, RAG1, TAGLN, ZNF638, CBL, ERVFRD-1, IRS2, NKPD1, RAG2, TAGLN2, ZNF639, CBLB, ERVMER34-1, IRS4, NKRF, RAI1, TAGLN3, ZNF641, CBLC, ERVV-1, IRX1, NKTR, RAI14, TAL1, ZNF644, CBLL1, ERVV-2, IRX2, NKX1-2, RAI2, TAL2, ZNF645, CBLN1, ESAM, IRX3, NKX2-1, RALA, TALDO1, ZNF646, CBLN2, ESCO1, IRX4, NKX2-2, RALB, TAMM41, ZNF648, CBLN3, ESCO2, IRX5, NKX2-3, RALBP1, TANC1, ZNF649, CBLN4, ESD, IRX6, NKX2-4, RALGAPA1, TANC2, ZNF652, CBR1, ESF1, ISCA1, NKX2-5, RALGAPA2, TANGO2, ZNF653, CBR3, ESM1, ISCA2, NKX2-6, RALGAPB, TANGO6, ZNF654, CBR4, ESPL1, ISCU, NKX2-8, RALGDS, TANK, ZNF655, CBS, ESPN, ISG15, NKX3-1, RALGPS1, TAOK1, ZNF658, CBWD1, ESPNL, ISG20, NKX3-2, RALGPS2, TAOK2, ZNF660, CBWD2, ESR1, ISG20L2, NKX6-1, RALY, TAOK3, ZNF662, CBWD3, ESR2, ISL1, NKX6-2, RALYL, TAP1, ZNF664, CBWD5, ESRP1, ISL2, NKX6-3, RAMP1, TAP2, ZNF664-FAM101A, CBWD6, ESRP2, ISLR, NLE1, RAMP2, TAPBP, ZNF665, CBWD7, ESRRA, ISLR2, NLGN1, RAMP3, TAPBPL, ZNF667, CBX1, ESRRB, ISM1, NLGN2, RAN, TAPT1, ZNF668, CBX2, ESRRG, ISM2, NLGN3, RANBP1, TARBP1, ZNF669, CBX3, ESX1, ISOC1, NLGN4X, RANBP10, TARBP2, ZNF670, CBX4, ESYT1, ISOC2, NLGN4Y, RANBP17, TARDBP, ZNF671, CBX5, ESYT2, ISPD, NLK, RANBP2, TARM1, ZNF672, CBX6, ESYT3, IST1, NLN, RANBP3, TARP, ZNF674, CBX7, ETAA1, ISX, NLRC3, RANBP3L, TARS, ZNF675, CBX8, ETF1, ISY1, NLRC4, RANBP6, TARS2, ZNF676, CBY1, ETFA, ISY1-RAB43, NLRC5, RANBP9, TARSL2, ZNF677, CBY3, ETFB, ISYNA1, NLRP1, RANGAP1, TASIR1, ZNF678, CC2D1A, ETFDH, ITCH, NLRP10, RANGRF, TASIR2, ZNF679, CC2D1B, ETHE1, ITFG1, NLRP11, RAPIA, TASIR3, ZNF680, CC2D2A, ETNK1, ITFG2, NLRP12, RAPIB, TAS2R1, ZNF681, CC2D2B, ETNK2, ITFG3, NLRP13, RAPIGAP, TAS2R10, ZNF682, CCAR1,

[0390]

ETNPPL, ITGA1, NLRP14, RAPIGAP2, TAS2R13, ZNF683, CCAR2, ETS1, ITGA10, NLRP2, RAPIGDS1, TAS2R14, ZNF684, CCBE1, ETS2, ITGA11, NLRP3, RAP2A, TAS2R16, ZNF687, CCBL1, ETV1, ITGA2, NLRP4, RAP2B, TAS2R19, ZNF688, CCBL2, ETV2, ITGA2B, NLRP5, RAP2C, TAS2R20, ZNF689, CCDC101, ETV3, ITGA3, NLRP6, RAPGEF1, TAS2R3, ZNF69, CCDC102A, ETV3L, ITGA4, NLRP7, RAPGEF2, TAS2R30, ZNF691, CCDC102B, ETV4, ITGA5, NLRP8, RAPGEF3, TAS2R31, ZNF692, CCDC103, ETV5, ITGA6, NLRP9, RAPGEF4, TAS2R38, ZNF695, CCDC104, ETV6, ITGA7, NLRX1, RAPGEF5, TAS2R39, ZNF696, CCDC105, ETV7, ITGA8, NMB, RAPGEF6, TAS2R4, ZNF697, CCDC106, EVA1A, ITGA9, NMBR, RAPGEFL1, TAS2R40, ZNF699, CCDC107, EVA1B, ITGAD, NMD3, RAPH1, TAS2R41, ZNF7, CCDC108, EVA1C, ITGAE, NME1, RAPS, TAS2R42, ZNF70, CCDC109B, EVC, ITGAL, NME1-NME2, RARA, TAS2R43, ZNF700, CCDC11, EVC2, ITGAM, NME2, RARB, TAS2R46, ZNF701, CCDC110, EVI2A, ITGAV, NME3, RARG, TAS2R5, ZNF703, CCDC112, EVI2B, ITGAX, NME4, RARRES1, TAS2R50, ZNF704, CCDC113, EVI5, ITGB1, NME5, RARRES2, TAS2R60, ZNF705A, CCDC114, EVI5L, ITGB1BP1, NME6, RARRES3, TAS2R7, ZNF705B, CCDC115, EVL, ITGB1BP2, NME7, RARS, TAS2R8, ZNF705D, CCDC116, EVPL, ITGB2, NME8, RARS2, TAS2R9, ZNF705E, CCDC117, EVPLL, ITGB3, NME9, RASA1, TASP1, ZNF705G, CCDC12, EVX1, ITGB3BP, NMI, RASA2, TAT, ZNF706, CCDC120, EVX2, ITGB4, NMNAT1, RASA3, TATDN1, ZNF707, CCDC121, EWSR1, ITGB5, NMNAT2, RASA4, TATDN2, ZNF708, CCDC122, EXD1, ITGB6, NMNAT3, RASA4B, TATDN3, ZNF709, CCDC124, EXD2, ITGB7, NMRAL1, RASAL1, TAX1BP1, ZNF71, CCDC125, EXD3, ITGB8, NMRK1, RASAL2, TAX1BP3, ZNF710, CCDC126, EXO1, ITGBL1, NMRK2, RASAL3, TAZ, ZNF711, CCDC127, EXO5, ITIH1, NMS, RASD1, TBATA, ZNF713, CCDC129, EXOC1, ITIH2, NMT1, RASD2, TBC1D1, ZNF714, CCDC13, EXOC2, ITIH3, NMT2, RASEF, TBC1D10A, ZNF716, CCDC130, EXOC3, ITIH4, NMU, RASGEF1A, TBC1D10B, ZNF717, CCDC132, EXOC3L1, ITIH5, NMUR1, RASGEF1B, TBC1D10C, ZNF718, CCDC134, EXOC3L2, ITIH6, NMUR2, RASGEF1C, TBC1D12, ZNF720, CCDC135, EXOC3L4, ITK, NNAT, RASGRF1, TBC1D13, ZNF721, CCDC136, EXOC4, ITLN1, NNMT, RASGRF2, TBC1D14, ZNF726, CCDC137, EXOC5, ITLN2, NNT, RASGRP1, TBC1D15, ZNF727, CCDC138, EXOC6, ITM2A, NOA1, RASGRP2, TBC1D16, ZNF728, CCDC14, EXOC6B, ITM2B, NOB1, RASGRP3, TBC1D17, ZNF729, CCDC140, EXOC7, ITM2C, NOBOX, RASGRP4, TBC1D19, ZNF730, CCDC141, EXOC8, ITPA, NOC2L, RASIP1, TBC1D2, ZNF732, CCDC142, EXOG, ITPK1, NOC3L, RASL10A, TBC1D20, ZNF735, CCDC144A, EXOSC1, ITPKA, NOC4L, RASL10B, TBC1D21, ZNF736, CCDC144NL, EXOSC10, ITPKB, NOD1, RASL11A, TBC1D22A, ZNF737, CCDC146, EXOSC2, ITPKC, NOD2, RASL11B, TBC1D22B, ZNF74, CCDC147, EXOSC3, ITPR1, NODAL, RASL12, TBC1D23, ZNF740, CCDC148, EXOSC4, ITPR2, NOG, RASSF1, TBC1D24, ZNF746, CCDC149, EXOSC5, ITPR3, NOL10, RASSF10, TBC1D25, ZNF747, CCDC15, EXOSC6, ITPRIP, NOL11, RASSF2, TBC1D26, ZNF749, CCDC150, EXOSC7, ITPRIP1, NOL12, RASSF3, TBC1D27, ZNF750, CCDC151, EXOSC8, ITPRIP2, NOL3, RASSF4, TBC1D28, ZNF75A, CCDC152, EXOSC9, ITS1, NOL4, RASSF5, TBC1D29, ZNF75D,

[0391]

CCDC153, EXPH5, ITS2, NOL6, RASSF6, TBC1D2B, ZNF76, CCDC154, EXT1, IVD, NOL7, RASSF7, TBC1D3, ZNF761, CCDC155, EXT2, IVL, NOL8, RASSF8, TBC1D30, ZNF763, CCDC157, EXTL1, IVNS1ABP, NOL9, RASSF9, TBC1D31, ZNF764, CCDC158, EXTL2, IWS1, NOLC1, RAVER1, TBC1D32, ZNF765, CCDC159, EXTL3, IYD, NOM1, RAVER2, TBC1D3B, ZNF766, CCDC160, EYA1, IZUMO1, NOMO1, RAX, TBC1D3C, ZNF768, CCDC166, EYA2, IZUMO2, NOMO2, RAX2, TBC1D3F, ZNF77, CCDC167, EYA3, IZUMO3, NOMO3, RB1, TBC1D3G, ZNF770, CCDC168, EYA4, IZUMO4, NONO, RB1CC1, TBC1D3H, ZNF771, CCDC169, EYS, JADE1, NOP10, RBAK, TBC1D4, ZNF772, CCDC169-SOHLH2, EZH1, JADE2, NOP14, RBAK-RBAKDN, TBC1D5, ZNF773, CCDC17, EZH2, JADE3, NOP16, RBBP4, TBC1D7, ZNF774, CCDC170, EZR, JAG1, NOP2, RBBP5, TBC1D8, ZNF775, CCDC171, F10, JAG2, NOP56, RBBP6, TBC1D8B, ZNF776, CCDC172, F11, JAGN1, NOP58, RBBP7, TBC1D9, ZNF777, CCDC173, F11R, JAK1, NOP9, RBBP8, TBC1D9B, ZNF778, CCDC174, F12, JAK2, NOS1, RBBP8NL, TBCA, ZNF780A, CCDC175, F13A1, JAK3, NOS1AP, RBBP9, TBCB, ZNF780B, CCDC176, F13B, JAKMIP1, NOS2, RBCK1, TBCC, ZNF781, CCDC177, F2, JAKMIP2, NOS3, RBFA, TBCCD1, ZNF782, CCDC178, F2R, JAKMIP3, NOSIP, RBFOX1, TBCD, ZNF783, CCDC179, F2RL1, JAM2, NOSTRIN, RBFOX2, TBCE, ZNF784, CCDC18, F2RL2, JAM3, NOTCH1, RBFOX3, TBCEL, ZNF785, CCDC180, F2RL3, JARID2, NOTCH2, RBKS, TBCK, ZNF786, CCDC181, F3, JAZF1, NOTCH2NL, RBL1, TBK1, ZNF787, CCDC19, F5, JDP2, NOTCH3, RBL2, TBKBP1, ZNF789, CCDC22, F7, JHDM1D, NOTCH4, RBM10, TBL1X, ZNF79, CCDC23, F8, JKAMP, NOTO, RBM11, TBL1XR1, ZNF790, CCDC24, F8A1, JMJD1C, NOTUM, RBM12, TBL1Y, ZNF791, CCDC25, F8A2, JMJD4, NOV, RBM12B, TBL2, ZNF792, CCDC27, F8A3, JMJD6, NOVA1, RBM14, TBL3, ZNF793, CCDC28A, F9, JMJD7, NOVA2, RBM14-RBM4, TBP, ZNF799, CCDC28B, FA2H, JMJD7-PLA2G4B, NOX1, RBM15, TBPL1, ZNF8, CCDC3, FAAH, JMJD8, NOX3, RBM15B, TBPL2, ZNF80, CCDC30, FAAH2, JMY, NOX4, RBM17, TBR1, ZNF800, CCDC33, FABP1, JOSD1, NOX5, RBM18, TBRG1, ZNF804A, CCDC34, FABP12, JOSD2, NOXA1, RBM19, TBRG4, ZNF804B, CCDC36, FABP2, JPH1, NOXO1, RBM20, TBX1, ZNF805, CCDC37, FABP3, JPH2, NOXRED1, RBM22, TBX10, ZNF806, CCDC38, FABP4, JPH3, NPAP1, RBM23, TBX15, ZNF808, CCDC39, FABP5, JPH4, NPAS1, RBM24, TBX18, ZNF81, CCDC40, FABP6, JRK, NPAS2, RBM25, TBX19, ZNF812, CCDC41, FABP7, JRKL, NPAS3, RBM26, TBX2, ZNF813, CCDC42, FABP9, JSRP1, NPAS4, RBM27, TBX20, ZNF814, CCDC42B, FADD, JTB, NPAT, RBM28, TBX21, ZNF816, CCDC43, FADS1, JUN, NPB, RBM3, TBX22, ZNF816-ZNF321P, CCDC47, FADS2, JUNB, NPBWR1, RBM33, TBX3, ZNF821, CCDC50, FADS3, JUND, NPBWR2, RBM34, TBX4, ZNF823, CCDC51, FADS6, JUP, NPC1, RBM38, TBX5, ZNF827, CCDC53, FAF1, KAAG1, NPC1L1, RBM39, TBX6, ZNF829, CCDC54, FAF2, KAL1, NPC2, RBM4, TBXA2R, ZNF83, CCDC57, FAH, KALRN, NPDC1, RBM41, TBXAS1, ZNF830, CCDC58, FAHD1, KANK1, NPEPL1, RBM42, TC2N, ZNF831, CCDC59, FAHD2A, KANK2, NPEPPS, RBM43, TCAIM, ZNF835, CCDC6, FAHD2B, KANK3, NPFF, RBM46, TCAP, ZNF836, CCDC60, FAIM, KANK4, NPFFR1, RBM47, TCEA1, ZNF837, CCDC61, FAIM2,

[0392]

KANSL1, NPFFR2, RBM48, TCEA2, ZNF839, CCDC62, FAIM3, KANSL1L, NPHP1, RBM4B, TCEA3, ZNF84, CCDC63, FAM101A, KANSL2, NPHP3, RBM5, TCEAL1, ZNF841, CCDC64, FAM101B, KANSL3, NPHP4, RBM6, TCEAL2, ZNF843, CCDC64B, FAM102A, KARS, NPHS1, RBM7, TCEAL3, ZNF844, CCDC65, FAM102B, KAT2A, NPHS2, RBM8A, TCEAL4, ZNF845, CCDC66, FAM103A1, KAT2B, NPIPA1, RBMS1, TCEAL5, ZNF846, CCDC67, FAM104A, KAT5, NPIPA2, RBMS2, TCEAL6, ZNF85, CCDC68, FAM104B, KAT6A, NPIPA3, RBMS3, TCEAL7, ZNF850, CCDC69, FAM105A, KAT6B, NPIPA5, RBMX, TCEAL8, ZNF852, CCDC7, FAM105B, KAT7, NPIPA7, RBMX2, TCEANC, ZNF853, CCDC70, FAM107A, KAT8, NPIPA8, RBMXL1, TCEANC2, ZNF860, CCDC71, FAM107B, KATNA1, NPIPB11, RBMXL2, TCEB1, ZNF862, CCDC71L, FAM109A, KATNAL1, NPIPB15, RBMXL3, TCEB2, ZNF865, CCDC73, FAM109B, KATNAL2, NPIPB3, RBMY1A1, TCEB3, ZNF878, CCDC74A, FAM110A, KATNB1, NPIPB4, RBMY1B, TCEB3B, ZNF879, CCDC74B, FAM110B, KATNBL1, NPIPB5, RBMY1D, TCEB3C, ZNF880, CCDC77, FAM110C, KAZALD1, NPIPB6, RBMY1E, TCEB3CL, ZNF883, CCDC78, FAM110D, KAZN, NPIPB8, RBMY1F, TCEB3CL2, ZNF888, CCDC79, FAM111A, KBTBD11, NPIPB9, RBMY1J, TCERG1, ZNF891, CCDC8, FAM111B, KBTBD12, NPL, RBP1, TCERG1L, ZNF90, CCDC80, FAM114A1, KBTBD13, NPLOC4, RBP2, TCF12, ZNF91, CCDC81, FAM114A2, KBTBD2, NPM1, RBP3, TCF15, ZNF92, CCDC82, FAM115A, KBTBD3, NPM2, RBP4, TCF19, ZNF93, CCDC83, FAM115C, KBTBD4, NPM3, RBP5, TCF20, ZNF98, CCDC84, FAM117A, KBTBD6, NPNT, RBP7, TCF21, ZNF99, CCDC85A, FAM117B, KBTBD7, NPPA, RBPJ, TCF23, ZNFX1, CCDC85B, FAM118A, KBTBD8, NPPB, RBPJL, TCF24, ZNHIT1, CCDC85C, FAM118B, KCMF1, NPPC, RBPMS, TCF25, ZNHIT2, CCDC86, FAM120A, KCNA1, NPR1, RBPMS2, TCF3, ZNHIT3, CCDC87, FAM120AOS, KCNA10, NPR2, RBX1, TCF4, ZNHIT6, CCDC88A, FAM120B, KCNA2, NPR3, RC3H1, TCF7, ZNRD1, CCDC88B, FAM120C, KCNA3, NPRL2, RC3H2, TCF7L1, ZNRF1, CCDC88C, FAM122A, KCNA4, NPRL3, RCAN1, TCF7L2, ZNRF2, CCDC89, FAM122B, KCNA5, NPS, RCAN2, TCFL5, ZNRF3, CCDC9, FAM122C, KCNA6, NPSR1, RCAN3, TCHH, ZNRF4, CCDC90B, FAM124A, KCNA7, NPTN, RCBTB1, TCHHL1, ZP1, CCDC91, FAM124B, KCNAB1, NPTX1, RCBTB2, TCHP, ZP2, CCDC92, FAM126A, KCNAB2, NPTX2, RCC1, TCIRG1, ZP3, CCDC93, FAM126B, KCNAB3, NPTXR, RCC2, TCL1A, ZP4, CCDC94, FAM127A, KCNB1, NPVF, RCCD1, TCL1B, ZPBP, CCDC96, FAM127B, KCNB2, NPW, RCE1, TCN1, ZPBP2, CCDC97, FAM127C, KCNC1, NPY, RCHY1, TCN2, ZPLD1, CCER1, FAM129A, KCNC2, NPY1R, RCL1, TCOF1, ZRANB1, CCHCR1, FAM129B, KCNC3, NPY2R, RCN1, TCP1, ZRANB2, CCIN, FAM129C, KCNC4, NPY4R, RCN2, TCP10, ZRANB3, CCK, FAM131A, KCND1, NPY5R, RCN3, TCP10L, ZRSR2, CCKAR, FAM131B, KCND2, NQO1, RCOR1, TCP10L2, ZSCAN1, CCKBR, FAM131C, KCND3, NQO2, RCOR2, TCP11, ZSCAN10, CCL1, FAM132A, KCNE1, NR0B1, RCOR3, TCP11L1, ZSCAN12, CCL11, FAM132B, KCNE1L, NR0B2, RCSD1, TCP11L2, ZSCAN16, CCL13, FAM133A, KCNE2, NR1D1, RCVRN, TCP11X1, ZSCAN18, CCL14, FAM133B, KCNE3, NR1D2, RD3, TCP11X2, ZSCAN2, CCL15, FAM134A, KCNE4, NRIH2, RD3L, TCTA, ZSCAN20, CCL16,

[0393]

FAM134B, KCNF1, NRIH3, RDH10, TCTE1, ZSCAN21, CCL17, FAM134C, KCNG1, NRIH4, RDH11, TCTE3, ZSCAN22, CCL18, FAM135A, KCNG2, NRII2, RDH12, TCTEX1D1, ZSCAN23, CCL19, FAM135B, KCNG3, NRII3, RDH13, TCTEX1D2, ZSCAN25, CCL2, FAM136A, KCNG4, NR2C1, RDH14, TCTEX1D4, ZSCAN26, CCL20, FAM13A, KCNH1, NR2C2, RDH16, TCTN1, ZSCAN29, CCL21, FAM13B, KCNH2, NR2C2AP, RDH5, TCTN2, ZSCAN30, CCL22, FAM13C, KCNH3, NR2E1, RDH8, TCTN3, ZSCAN31, CCL23, FAM149A, KCNH4, NR2E3, RDM1, TDG, ZSCAN32, CCL24, FAM149B1, KCNH5, NR2F1, RDX, TDGF1, ZSCAN4, CCL25, FAM150A, KCNH6, NR2F2, REC8, TDO2, ZSCAN5A, CCL26, FAM150B, KCNH7, NR2F6, RECK, TDP1, ZSCAN5B, CCL27, FAM151A, KCNH8, NR3C1, RECQL, TDP2, ZSCAN9, CCL28, FAM151B, KCNIP1, NR3C2, RECQL4, TDRD1, ZSWIM1, CCL3, FAM153A, KCNIP2, NR4A1, RECQL5, TDRD10, ZSWIM2, CCL3L1, FAM153B, KCNIP3, NR4A2, REEP1, TDRD12, ZSWIM3, CCL3L3, FAM154A, KCNIP4, NR4A3, REEP2, TDRD3, ZSWIM4, CCL4, FAM154B, KCNJ1, NR5A1, REEP3, TDRD5, ZSWIM5, CCL4L1, FAM155A, KCNJ10, NR5A2, REEP4, TDRD6, ZSWIM6, CCL4L2, FAM155B, KCNJ11, NR6A1, REEP5, TDRD7, ZSWIM7, CCL5, FAM156A, KCNJ12, NRAP, REEP6, TDRD9, ZSWIM8, CCL7, FAM156B, KCNJ13, NRARP, REG1A, TDRKH, ZUFSP, CCL8, FAM157A, KCNJ14, NRAS, REG1B, TDRP, ZW10, CCM2, FAM157B, KCNJ15, NRBF2, REG3A, TEAD1, ZWILCH, CCM2L, FAM159A, KCNJ16, NRBP1, REG3G, TEAD2, ZWINT, CCNA1, FAM159B, KCNJ18, NRBP2, REG4, TEAD3, ZXDA, CCNA2, FAM160A1, KCNJ2, NRCAM, REL, TEAD4, ZXDB, CCNB1, FAM160A2, KCNJ3, NRD1, RELA, TEC, ZXDC, CCNB1IP1, FAM160B1, KCNJ4, NRDE2, RELB, TECPR1, ZYG11A, CCNB2, FAM160B2, KCNJ5, NREP, RELL1, TECPR2, ZYG11B, CCNB3, FAM161A, KCNJ6, NRF1, RELL2, TECR, ZYX, CCNC, FAM161B, KCNJ8, NRG1, RELN, TECRL, ZZEF1, CCND1, FAM162A, KCNJ9, NRG2, RELT, TECTA, ZZZ3, CCND2, FAM162B, KCNK1, NRG, RHODOPSIN, RdCVF, RdCVFL, GIRK, DUX4, 및 DBET (또는 DBET lncRNA).

[0394]

[0395] 표 2. 자연 발생 Cas12f 단백질의 목록.

Cas 단백질	SEQ ID NO	아미노산 서열
Un2Cas12f 1	2	본원에 제공됨 (SEQ ID NO: 2)
AsCas12f	3	본원에 제공됨 (SEQ ID NO: 3)
Mi1Cas12f 2	13	MNMSKTTISVKLKIIDLSEKKEFLDNYFNEYAKATTFCQLRIRRLRN THWLGKKEKSSKKWIFESGICDLCGENKELVNEDRNSGEPACKICKRCY NGRYGNQMIRKLFVSTKKREVQENMDIRRVAKLNNTHYHRIPEEAFD MIKAADTAEKRRKKNVEYDKKRQMEFIEMFNDEKKRAARPKKPNERE TRYVHISKLESPSKGYTLNGIKRKIDGMGKKIERAEKGLSRKKIFGYQG NRIKLDNWNVRFDLAEEITIPSLFKEMKLRITGPTNVHSGSQIYFAEW FERINKQPNNYCYLIRKTSNGKYEYYLQYTYEAEVEANKEYAGCLGV DIGCSKLAAYVYDSKNKKAQKPIEFTNPIKIKMRRELIKLLSRVK VRHRRRKLMLQSKTEPIIDYTCHKTARKIVEMANTAKAFISMENLETGI KQKQQARETKKQKQFYRNMFLFRKLSKLEIYKALLKGIKIVYVKPDYTS QTCSSCGADKEKTERPSQAIFRCLNPTCRYYQRDINADFNAAVNIACK ALNNTVVTTLL
Mi2Cas12f 2	14	MPSETYITKTLNKLIPSDDEEKQALENYFITFQRAVNFAIDRIVDIRSSFR YLNKNEQFPAVCDCCGKKEKIMYVNIENKTFKFKPSRNQKDRYTKDIY TIKPNAHICKTCYSGVAGNMFIRKQMYPNDEKQWVSRSYNIKVNAP GLTGTEYAMAIRKAISILRSFEKRRRRAERRIIEYEKSKKEYLELIDVE KGKTNKIVVLEKEGHQVRVKRYKHKNWPEKWQGISLNKAKSKVKDIE KRIKCLKWKHPTLNRPYVELHKNNVRIVGYETVELKLGKMYTIHF ASISNLKPFKQKKSIEYLKHLTLALKRNLETYPSIIRGKNFFLQY PVRVTVKVPLTKNFKAFGIDRGVNRLAVGCIISKDGKLTNKNIFFFHG KEAWAKENRYKKIRDRLYAMAKLRGDKTKIRLYHEIRKFRHKV KYFRNRYLHNISKQIVEIAKENTPTVIVLEDLRYLRERTYRGKGRSKKA KKTNYKLNFTYRMLIDMIKYKAEAGVPMIIDPRNTRKCSKCGYV DENNRKQASFKCLKCGYSLNADLNAAVNIKAFYECPTFRWEEKLHA YVCSEPK

[0396]

AuCas12f2	15	MKSFKLKLPTDEQNVLLNEVFCKWASLCTRMASKGHDKERLAPPDS SGNYFNKTLNQVNTDVTDHMGALLESASQKERA VEKVKRRLKLISD MLSEPNLRDVSQKPTTFRPLEWVKEGLLTKYHTVHYWQKECDKLT KQKERMEKTIEKIKGKITFKPTKMSLHQNCFSLFSGKGTFSMRPFSDT KRGINLDMLTAPIQPAIGKNDGKSSLSRKEFIARNIENYIIFSISQLFGLS RSEELLLNAKKEELVAKRDAMLKKKSDSLSKKIKELEKIVGRKITDSER SEIMSQGGKLSSEKFSEDNSYLKTLKVLAKDIIGREELFRLKYPVIRK PLNERKLLKLNKPDEWEYQLQSYDELEKKEFTPKTIMGIDRGLKHIL AIAIYDPVQNKFVKNMLIPNPILGWKWLRLKIKRSIQHMERRIRAQQN AHPENQLKRLKSIENKIDYYHNVSRQILNLAHDFKSAIVVEDLQN MKQHRGKSKGLRGLNYALSNDYDGKIMGLVKYKAESENVPLLVLP AGTSQNCAYCLLYGKEQGNVVRNNVNSKIGKCKLHGEIDADINAARTI AICYHKNINEPKPYGERKTFKRK
PtCas12f1	16	MKYTKVMRYQIHKPLNAEWDELGMVLRDIQKETRAALNKTIQLCWEY QGFSADYKQIHGQYPKPKDVLGYTSMHGYAYDRLKNEFSKIASSNLSQ TIKRAVDKWNSDLKEILRGDRSIPNFRKDCPIDIVKQSTKIQCNDGYV LSLGLINREYKNELGKNGVDFVLKANDKTQQTILERIINGDYTYTAS QIINHKNKWFNLTYQFETKETALDPNNVMGVDLGIVYPVYIAFNNSL HRYHIKGGIEFRFRQVEKRRELLNQKYGCDGRKGHGYATRKSIE SISDKIARFRDTCNHKYSRFIVDMALKHNCGIIQMEDLTGISKESTFLKN WTYYDLQKIEYKAREAGIQVIKIEPQYTSQRCSKCGYIDKENRQEA TFKICIEGFKTNADYNAARNIAIPNIDKIIRKTLKMQ
RuCas12f1	17	MTLLVKVVKIHLISEQFDKAGNRIDYEEVNKILWELQKQTREAKNKTV QLLWEWNFSSDYVKASGIYPKAKDIFGYSSVHGQANKELRKLALN SSNLSTTTMDVCKNFNTYKKEVWKGKRSVPSYKSDQPLDLHKDSIKLI YENNEFYVRLALLKKAFAKYGFKDGRFKMQVKDNSTKTILERCDF EYKINASKLLYDQKKKWKLNLSYFDNKNISELDKEKILGVDVGV NCPLVASVFGDRDRFIKGGIEIEFRKSVARRRSMLEQTKYCGDGRIG HGRKKRTEPALNIGDKIARFRDTCNHKYSRALIEYAVKKGCGTIQMEK LTGITSKSDRFLKDWTYDLQTKIENKAKEVGINVVYIAPKYTSQRCSK CGYIHKDNRPNAKFRCLCECFESNADYNASQNIKIDKIEKDLQK QESEVQVNENK

[0397]

SpCas12f1	18	MGESVKAIKLKILDMFLDPECTKQDDNWRKDLSTMSRFCAEAGNMCL RDLYNYFSMPKEDRISSKDLYNAMYHKTKLLHPELPGKVANQIVNHA KDVKWRNAKLIYRNQISMPTYKITTAPIRLQNNIYKLIKNNKNIYHIDVQ LYSKEYSKDSGKGTHRYFLVAVRDSSTRMIFDRIMSKDHIDSSKSYTQ GQLQIKKDHQGWYCIIPYTFPTHETVLPDKVMGVDLGVAKAVYW AFNSSYKRGCIDGGEIEHFRKMIRARRVSIQNIKHSGDARKGHGRKR ALKPIETLSEKENFRDTCNHRYANRIVEAAIKQCGGTIQIENLEGIADT TGSKFLKNWPYYDLQTKIVNKAKEHGITVVAINPQYTSQRCSMCGYIE KTNRSSQAVFECKQCGYGSRTICNCRHVQVSGDVCEECGIVKKENV NADYNAAKNISTPYIDQIIMEKCLELGIPYRSITCKEKGHIQASGNTCEV CGSTNILPKKIRKAK
CnCas12f1	19	MITVRKIKLTIMGDKDTRNSQYKWIRDEQYNQYRALNMGMTYLAVN DILYMNESGLEIRTIKDLKCEKIDIDKNKKEIEKLTARLEKEQNKKNS SEKLEIKYKISLVENKIEDYKLIKVELNKILEETQKERMDIQEFKEKY VDDLYQVLDKIPFKHLDNKS LVTQRIKADIKSDKSNGLLKGERSIRNYK RNFPLMTRGRDLKFKYDDNDIEIKWMEGIKFKVILGNRIKNSLELRHT LHKVIEGKYKICDSSLQFDKNNLILNLTLDIPIDIVNKKVSGRVVGV LGLKIPAYCALNDVEYIKSIGRIDDFLKVRTQMSRRRLQIAIQSAK GGKGRVNLQALERFAEKEKNFAKTYNHFLSSNIVKFAVSNQAEQIN MELLSLKETQNK SILRNWSYYQLQTMIEYKAQREGIKVKYIDPYHTSQ TCSKCGNYEEGQRESQADFICKKCGYKVNADYNAARNIAMS NKYITK KEESKYKIKESMV

[0398]

[0399]

표 3A. 조작된 뉴클레아제 변이체, 예컨대 dCasMINI 및 키메라 조작된 뉴클레아제 변이체의 목록. 별표의 수는 조작된 뉴클레아제 변이체의 유전자 조정 활성의 상대적 정도를 나타낸다.

조작된 뉴클레아제 변이체	크기 (아미노산)	IFN 감마의 활성화	CD2의 활성화	키메라 설계
dCasMINI	529	**	**	SEQ ID NO: 10
cA1	495	-	-	dCasMINI의 K31-L105를 Un2Cas12f1의 K32-L72로 치환
cA2	495	***	*	dCasMINI의 K31-L77을 Un2Cas12f1의 K32-L44로 치환
cA3	496	-	-	dCasMINI의 M1-L77을 Un2Cas12f1의 M1-L44로 치환
cA4	495	*	-	dCasMINI의 P17-L77을 Un2Cas12f1의 P18-L44로 치환
cA5	451	-	-	dCasMINI의 M1-W95를 AsCas12f1의 M1-W17로 치환
cA6	485	-	-	dCasMINI의 M1-D91을 CnCas12f1의 M1-D47로 치환
cA7	462	-	-	dCasMINI의 M1-W95를 SpCas12f1의 M1-W28로 치환
cA8	453	-	-	dCasMINI의 M1-W95를 PtCas12f1의 M1-W19로 치환
cA9	460	-	-	dCasMINI의 M1-E97을 RuCas12f1의 M1-E28로 치환

[0400]

[0401]

표 3B. 표 3A로부터의 키메라 조작된 뉴클레아제 변이체의 아미노산 서열.

조작된 뉴클레아제 변이체	SEQ ID NO	아미노산 서열
cA1	20	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDGGFYKKL EKKHSEMFSDRLNLLNQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKFDPEQ VQKSPKISLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNLYFNFEYRKKKPFPHFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPCLKSTKERP
cA3	21	MEVQKTMKTLRLRPLYSQEIEKEIEKEEKERRKQAGGTGELDDKQYK LRGQFPDAVFVQEIIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSV EHYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSD NFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKFDPE QVQKSPKISLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCR GSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYS ISDNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRK KLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEM QNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNLYFNFEYRKKKPFPHFK CEKCNFKENAAYNAALNISNPCLKSTKERP

[0402]

cA4	22	MAKNTITKTLKLRIVRPLYSQEIEKEIKEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKLR GQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEH YLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFP IPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVVKKEIDKYRPWEKDFEQV QKSPKPISLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKRGS KICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFHKCE KCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA5	23	MIKVYRYEIVKPLDLWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIA NASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLP TTKSDNFPPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVVKKEIDKYRPWE KDFEQVQKSPKPISLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSY IEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNA FSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKS ERFRKKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFW PYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNK FPHFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA6	24	MITVRKIKLTIMGDKDTRNSQYKWIRDEQYNQYRALNMGMTYLAVNDAV FWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCY RRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPPIPLVKQK GGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVVKKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKPIS LLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSA WMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHF NKKMFARRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWAC EIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKL KQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFHKCEKCNFKE NAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA7	25	MGESVKAIKLKILDMFLDPECTKQDDNWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIE LYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRL KELKNMKSGLPTTKSDNFPPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQ VKKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKPISLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEI KVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAV GVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRILLKKNRHKRAGHGA KNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRK EDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHL NNYFNFEYRKKNKPFHKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP

[0403]

cA8	26	MKYTKVMRYQIIKPLNAEWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGK GIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKS GLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYR PWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDY QTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPLVCA INNAFSRYSISDNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITIL TEKSERFRKLIERWACEIADFFIKNKVGTQVMENLESMKRKEDSYFNIRLR GFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRK KNKPFHKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA9	27	MTLLVKVVKIHLISEQFDKAGNRIDYEEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYY EIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKEL KNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKK EIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKV MNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVR SPLVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNK LKPITILTEKSERFRKLIERWACEIADFFIKNKVGTQVMENLESMKRKEDS YFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNY FNFEYRKNKPFHKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP

[0404]

[0405]

표 4A. 조작된 뉴클레아제 변이체의 목록. 별표의 수는 조작된 뉴클레아제 변이체의 유전자 조정 활성의 상대적 정도를 나타낸다.

조작된 뉴클레아제 변이체	크기 (아미노산)	IFN 감마의 활성화	CD2의 활성화	eGFP의 억제 (리프레서 유형 A)	eGFP의 억제 (리프레서 유형 B)
dCasMINI	529	**	**	**	**
cA2	495	***	*	****	**
mA8	529	****	**	**	-
mA10	529	-	**	*	-
mA11	529	*	*	**	-
mA12	529	*	*	*	*
mA14	529	*	*	*	*
mB9	529	-	-	*	-
mC7	529	**	*	**	(데이터 없음)
mC16	529	-	*	*	*
mC18	529	***	**	(데이터 없음)	***
mC21	529	-	*	***	*
mD2	529	****	****	****	(데이터 없음)
mD4	529	****	**	***	***
mD5	529	-	*	***	-
mD6	529	-	*	**	-
mD7	529	-	**	***	(데이터 없음)
mD15	529	-	*	*	**

[0406]

[0407] 표 4B. 표 4A로부터의 키메라 조작된 뉴클레아제 변이체의 아미노산 서열.

조작된 뉴클레아제 변이체	SEQ ID NO	아미노산 서열
mA1	28	MAKNTITKTLKLRIVRPYYSQEIEKIVAEKNNREKIALEKNKDKVKEACSK HLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEIFR QLQQA AEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRV CYRRAAELFKN AAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEIS NHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKR NKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVP KIDKGVDP SIIGGIAVGVR SPLVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRI LLKKNRHKRAGHGAKNKLK PITILTEKSERFRK KLIERWACEIADFFIKNKV GTVQ MENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQY GIEIRKVA PNNTSKTCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFP HFKCEKCNFKENAA YNAALNIS NPKLKSTKERP
mA2	29	MAKNTITKTLKLRIVRPYYSAEVEKIVAEKNNREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQQA REIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRV CYRRAAELFK NAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFE ISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRR KR NKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSID VPKIDKGVDP SIIGGIAVGVR SPLVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARR RILLKKNRHKRAGHGAKNKLK PITILTEKSERFRK KLIERWACEIADFFIKNK VGTVMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQY GIEIRKV APNNTSKTCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFP HFKCEKCNFKENAA YNAALN ISNPKLKSTKERP

[0408]

mA3	30	MAKNTITKTLKLRIVRPYYSAEIEKIVADEKNRREKIALEKNKDKVKEACSK HLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRKQFPDAVFWQEISEIFR QLQQAAREIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKN AAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGFEIS NHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKR NKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSIDVP KIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRI LLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKV GTVQMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVA PNNSTKTCCKGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCEKCNFKENAAAYNAALNIS NPKLKSTKERP
mA4	31	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEVEKIVAEKNNRREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRKQFPDAVFWQEISEI FRQLQQAAREIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNSTKTCCKGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCEKCNFKENAAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mA5	32	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEVEKIVAEKNNRREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRKQFPDAVFWQEISEI FRQLQQAAREIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNSTKTCCKGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCEKCNFKENAAAYNAAL NISNPKLKSTKERP

[0409]

mA6	33	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEVEKIVAEKNNREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAREIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFK NAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFE ISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRR KRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSID VPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARR RILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNK VGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKV APNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPPHFKCEKCNFKENAAYNAALN ISNPKLKSTKERP
mA7	34	MAKNTITKTLKLRIVRPYSAEVEKIVAEKNNREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRKQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEYINQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFE EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPPHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mA8	35	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVADEKNRREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRKQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEYINQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFE EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPPHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPKLKSTKERP

[0410]

mA9	36	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVADEKNRREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAREIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFK NAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFE ISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRR KRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSID VPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARR RILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNK VGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKV APNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAALN ISNPKLKSTKERP
mA10	37	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKNRREKIALDKNKDKVKEACSK HLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRGQFPDAVFWQEISEIFR QLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKN AAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEIS NHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKR NKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVP KIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRI LLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKV GTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVA PNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAALNIS NPKLKSTKERP
mA11	38	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVAEEKNRREKIALDKNKDKVKEACSK HLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRGQFPDAVFWQEISEIFR QLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKN AAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEIS NHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKR NKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVP KIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRI LLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKV GTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVA PNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAALNIS NPKLKSTKERP

[0411]

mA12	39	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVAEENRREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRKQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mA13	40	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNRREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYKLRKQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAREIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFK NAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF ISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRR KRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSID VPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARR RILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNK VGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKV APNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAALN ISNPKLKSTKERP
mA14	41	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVADEKNRREKIALDKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRKQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPKLKSTKERP

[0412]

mA15	42	MAKNTITKTLKLRIVRPYSAEIEKIVAEEKNRREKIALEKNKDKVKEACSK HLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRKQFPDAVFWQEISEIFR QLQQA AEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKN AAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGFEIS NHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKR NKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSIDVP KIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRI LLKKNRHKRAGHGAKNKLKIPITILTEKSERFRKLIERWACEIADFFIKNKV GTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVA PNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAALNIS NPKLKSTKERP
mA16	43	MAKNTITKTLKLRIVRPYSAEIEKIVAEEKNRREKIALDKNKDKVKEACSK HLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEIFR QLQQA REIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKN AAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGFEIS NHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKR NKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSIDVP KIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRI LLKKNRHKRAGHGAKNKLKIPITILTEKSERFRKLIERWACEIADFFIKNKV GTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVA PNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAALNIS NPKLKSTKERP
mB1	44	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQQA AEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAARLF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG FISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFRQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNA ALNISNPKLKSTKERP

[0413]

mB2	45	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAALF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG KISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFRQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKNKFPHFKEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mB3	46	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAGLF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG KISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFRQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKNKFPHFKEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mB4	47	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAARLF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG RISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFRQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKNKFPHFKEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0414]

mB5	48	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAALF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG RISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDQRQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKEKCNFKENAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mB6	49	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAGLF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG RISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDQRQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKEKCNFKENAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mB7	50	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAARLF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG SISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDQRQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKEKCNFKENAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0415]

mB8	51	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAALF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTF SISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDVFRQVQKSPKISLLLSTQR RKRKNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mB9	52	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAGLF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTF SISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDVFRQVQKSPKISLLLSTQR RKRKNGWSKDEGTEAEIRKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC1	53	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDVFRQVQKSPKISLLLSTQR RKRKNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLENFNKMFAR RRILLKKNRHKRGGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0416]

mC2	54	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIEGGDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIEQLTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC3	55	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIEGGDLENFNKKMFA RRRILLKKNRHKRGGHGRDKLPIEQLTEKSERFRKKLIERWACEIADFFI KNKVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEI RKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNA ALNISNPKLKSTKERP
mC4	56	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIEGGDLENFNKKMFA RRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0417]

mC5	57	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGRDKKLPKIEQLTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC6	58	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLENFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGRDKKLPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mC7	59	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLEHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIETLTKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0418]

mC8	60	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIDGGDLEHFNKKMFA RRRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIITLTKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCEKCNFKENAAYNA LNISNPKLKSTKERP
mC9	61	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIDGGDLFHFNKKMFA RRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIETLTKSERFRKKLIERWACEIADFFI KNKVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEI RKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCEKCNFKENAAYNA ALNISNPKLKSTKERP
mC10	62	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIDGGDLEHFNKKMFA RRRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIETLTKSERFRKKLIERWACEIADFFI KNKVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEI RKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCEKCNFKENAAYNA ALNISNPKLKSTKERP

[0419]

mC11	63	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIDSNDLFFKNKMFAR RRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC12	64	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIDSNDLFFKNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGA AHKLPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mC13	65	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIDSNDLFFKNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGA AHKLPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0420]

mC14	66	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIDSNDLKFKNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAHKLKPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPCLKSTKERP
mC15	67	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIDSNDLKFKNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLPITELTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAA LNISNPCLKSTKERP
mC16	68	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIDSNDLKFKNKMFAR RRILLKKNRHKRKGHGAKNKLPITELTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAA LNISNPCLKSTKERP

[0421]

mC17	69	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIDSNDLKFKNKMFAR RRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC18	70	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIDSNDLKFKNKMFAR RRILLKKNRHKRKGHGAHKLKPITELTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC19	71	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIKGGDLERFNKMFAR RRRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0422]

mC20	72	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIKGGDLERFNKKMFA RRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC21	73	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIKGGDLEKFNKKMFA RRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mC22	74	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIKGGDLFHFNKKMFA RRRILLKKNRHKRAGHGKRRKKLPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAAYNAA LNISNPKLKSTKERP

[0423]

mC23	75	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLEKFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGRKKKLPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mC24	76	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIKGGDLEKFNKMFAR RRRILLKKNRHKRAGHGRKKKLPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCEKCNFKENAAYNAA LNISNPKLKSTKERP
mD1	77	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLPITILTEKSERFRKKLIERWAKEIADFFIKN KVGTVQMEDLSTMKRKEDSYFNIRLRGFWPYEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFKFKCEKCNFKENAAYNAAR NISTPDIKSTKERP

[0424]

mD2	78	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPDIKSTKERP
mD3	79	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWAKEIADFFIKN KVGTVQMEDLSTMKRKEDSYFNIRLRGFWPYEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mD4	80	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFHFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPDIKSTKERP

[0425]

mD5	81	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKFPKFKCEKCNFKENAAYNAAL NISTPDIKSTKERP
mD6	82	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMEDLSTMKRKEDSYFNIRLRGFWPYEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKKFPKFKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPKLKSTKERP
mD7	83	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMEDLES MKR KEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKFPKFKCEKCNFKENAAYNAAL NISTPDIKSTKERP

[0426]

mD8	84	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAAR NISTPDIKSTKERP
mD9	85	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWSRYIADFFIKN KVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYEMQNKIEFKLKQYGIKIR KVAPNNTSQRCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKANAAYNA ARNISNPNIKSTKERP
mD10	86	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACYIADFFIK NKVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSQRCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAA RNISNPNIKSTKERP

[0427]

mD11	87	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACYIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWYPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSQRCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKRNAAYNA ARNISNPKLKSTKERP
mD12	88	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACYIADFFIK NKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWYPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAYNAA RNISNPNIKSTKERP
mD13	89	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWARYIADFFIK NKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWYPYEMQNKIEFKLKQYGIKI RKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAYNA ALNISNPKLKSTKERP

[0428]

mD14	90	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKRNAAYNAAR NISNPNIKSTKERP
mD15	91	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAYNAAR NISNPNIKSTKERP
mD16	92	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKFDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKRNAAYNAAR NISNPNIKSTKERP

[0429]

mD17	93	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWANRIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIKI RKVAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCEKCNFKRNAAYNA AKNISNPKLKSTKERP
mD18	94	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIKIRK VAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCEKCNFKRNAAYNAA KNISNPKLKSTKERP
mD19	95	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIKIR KVAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCEKCNFKRNAAYNA AKNISNPKLKSTKERP

[0430]

mD20	96	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWANRIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIKI RKVAPNNTSQRCSKCGHLNNYFNFEYRKKKPFPHFKCEKCNFKENAAYNA ALNISNPKLKSTKERP
mD21	97	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWANRIADFFIK NKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSQRCSKCGHLNNYFNFEYRKKKPFPHFKCEKCNFKRNAAYNA ALNISNPKLKSTKERP
mD22	98	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWSRFIADFFIKN KVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRCSKCGHLNNYFNFEYRKKKPFPHFKCEKCNFKENAAYNAAR NISNPNIKSTKERP

[0431]

cB2	99	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIDVQLYSKEYSKDSGKGTHTRYFLLSTQRRKRNGWSKDEGT EAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIG GIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRILLKKNRHKRA GHGAKNKLKPITILTEKSERFRKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSK CGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKE RP
cB3	100	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIASLSSNPAKQEMNVKRKISLLSTQRRKRNGWSKDEGTE AEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGG IAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFARRRILLKKNRHKRAG HGAKNKLKPITILTEKSERFRKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESM KRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKC GHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cD1	101	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKGSKICEKSAWMLNLSI DVPIYERKPNRSIVGGLAVGIRSPLVCAINNSFSRYSVDSNDVFKFSKQVFAF RRRLLSKNSLKRKGHGAHLEPITEMTEKNDKFRKKIIRWAKEVTNFFV KNQVGIVQIEDLSTMKDREDHFNQYLRGFWPYQMQTLIENKLKEYGIEV KRVQAKYTSQLCSNPNCRYWNNYFNFEYRKNKFPFKCEKCNLEISAAY NAARNLSTPDIEKFVAKATKGINLPEK

[0432]

cD2	102	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPTHTVLDPKVMGVALGVAKAVYWAFNSSYKRGCIDGGEIEHFRKMI RARRVSIQNIKIHSGDARKGHGRKRALKPIETLSEKEKNFRDTINHRYANRI VEAAIKQCGTIQIENLEGIADTTGSKFLKNWPYIDLQTKIVNKAKEHGITV VAINPQYTSQRCSMCGYIEKTRSSQAVFECKQCGYGSRTICINCRHVQVSG DVCEECGGIVKKENVNAAYNAKNISTPYIDQIIMEKCLELGIPYRSITCKEC GHIQASGNTCEVCGSTNILKPKK
cD3	103	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPQTRVLDLNMKIALGVAVAVYMAFQHTPARYKLEGEIENFRRQVE SRRISMLRQGYAGGARGGHGRDKRIKPIELRDKIANFRDITINHRYRYI VDMAIKEGCGTIQMEDLTNIRDIGSRFLQNWYTYDLQKIIYKAEAEAGIKVI KIDPQYTSQRCSECGNIDSGNRIGQAIFKCRACGYEANAAYNAARNIAIPNI DKIIAESIK
cD4	104	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPIDIVNKKVSGRVVGVALGLKIPAYCALNDVEYIKSIGRIDDFLKVRTQ MQRRLRLQIAIQSAKGGKGRVNLQALERFAEKEKNFAKTYNHFLSSNIV KFAVSNQAEQINMELLSLKETQNKILRNWSYYQLQTMIEYKAQREGIKVK YIDPYHTSQTCSCGNYEEGQRESQADFICKKCGYKVNAAAYNAARNIAMS NKYITKKEESKYKIKESMV

[0433]

cD5	105	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVETKETALDPNNVMGVALGIVYPVYIAFNNSLHRYHIKGGIEIERFRRQVE KRKRELLNQKQYCGDGRKGHGYATRKSIESISDKIARFRDTCNHKYSRFIV DMALKHNCGHIQMEDLTGISKESTFLKNWYTYDLQKQIEYKAREAGIQVIKI EPQYTSQRCSKCGYIDKENRQEATFKCIECGFKTNAAYNAARNIAIPNIDK IIRKTLKMQ
cD6	106	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVNRSIVGGLAVGIRSPLVCAINNSFSRYSVDSNDVFKFSKVFA FRRRLSKNSLKRKGHGAHKLPEITEMTEKNDKFRKIIERWAKEVTNFF VKNQGVQIEDLSTMKDREDHFFNQYLRGFWPYYQMQLIENKLKEYGIE VKRVQAKYTSQLCSNPNCRYWNNYFNFEYRKVNKFPKFKCEKCNLEISAA YNAARNLSTPDIEKFVAKATKGINLPEK
cD7	107	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGF EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPDKVMGVALGVAKAVYWAFNSSYKRGCIDGGEIEHFRKMI RARRVSIQNQIKHSGDARKGHGRKALKPIETLSEKEKNFRDTINHRYANRI VEAAIKQCGTIQIENLEGIADTTGSKFLKNWPYYDLQTKIVNKAKEHGITV VAINPQYTSQRCSMCGYIEKTNRSSQAVFECKQCGYGSRTICINCRHVQVSG DVCEECGGIVKKNVNAAYNAAKNISTPYIDQIIMEKCLELGIPYRSITCKEC GHIQASGNTCEVCGSTNILKPKK

[0434]

cD8	108	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEYINQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDLNKIMGIALGVA VAVYMAFQHTPARYKLEGGEIENFRQV ESRRISMLRQGYAGGARGGHGRDKRIKPIELRDKIANFRDRTTNHRSRYI VDMAIKEGCGTIQMEDLTNIRDIGSRFLQNWYYDLQKIIYKAEAEAGIKVI KIDPQYTSQRCECGNIDSGNRIGQAIFKCRACGYEANAAYNAARNIAIPNI DKIIAESIK
cD9	109	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEYINQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPNNVMGVALGIVYPVYIAFNNSLHRYHIKGGIEIERFRQVE KRKRELLNQGYCGDGRKGHGYATRKSIESISDKIARFRDTCNHKYSRFIV DMALKHNCGIIQMEDLTGISKESTFLKNWYYDLQKIEYKAREAGIQVIKI EPQYTSQRCSKCGYIDKENRQEATFKCIECGFKTNAAYNAARNIAIPNIDK IIRKTLKMQ
cD10	110	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEYINQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDEKILGVA VGVNCPVAVSVFGDRDRFIIKGGIEIEKFRKSVEA RRRSMLEQTKYCGDGRIGHGRKKRTEPALNIGDKIARFRDRTTNHKYSRALI EYAVKKGCGTIQMEKLTGITSKSDRFLKDWTYDLQTKIENKAKEVGINNV YIAPKYTSQRCSKCGYIHKDNRPNQAKFRCLECDFESNAAYNASQNI DKIIEKDLQKQESEVQVQVNEK

[0435]

t1	111	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEYINQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELF KNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYRPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVVRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPLVCAINNAFSRYSISDNDLHFHFKKMFAR RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVQMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPHFKCEKCNFKENAAYNAAL NI
----	-----	---

[0436]

[0437] 표 5A. 서열식별번호: 1 또는 서열식별번호: 10 대비 조작된 뉴클레아제 변이체 및 그의 변형(들)의 세트.

조작된 뉴클레아제 변이체	dCasMINI (SEQ ID NO: 10)과 비교하여 증진된 활성을 위한, Un1Cas12f1 (SEQ ID NO: 1) 또는 dCasMINI (SEQ ID NO: 10)의 아미노산 서열 대비 비제한적 변형의 세트
cA2	결실: 아미노산 39-72; 돌연변이: N32E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, K73G, A74T, R75G, K76E
tI	결실: 아미노산 518-529
mA8	돌연변이: V23I, N33R, E40D, Q83K, 및 G87K
mA10	돌연변이: A21Q, V23I, D29E, N33R, 및 E40D
mC16	돌연변이: A340S, H353K, A374K, 및 I387E
mD2	돌연변이: N423D, K473Q, T474L, K521D, 및 L522I
mD4	돌연변이: K473Q, T474L, H497K, K521D, 및 L522I
mD7	돌연변이: N423D, K473Q, T474L, H497K, N519T, K521D, 및 L522I
mD15	돌연변이: N423D, K473Q, T474R, L515R, K521N, 및 L522I
추가 변이체 1	돌연변이: E151A
추가 변이체 2	돌연변이: N423D
추가 변이체 3	돌연변이: K473Q, 및 T474L
추가 변이체 4	돌연변이: K521D, 및 L522I
추가 변이체 5	돌연변이: K473Q, T474L, K521D, 및 L522I

[0438]

[0439] 표 5B. "cA2" 출발 서열 상에 변형의 상이한 조합을 그래프팅함으로써 생성된 조작된 뉴클레아제 변이체와 함께, dCasMINI (서열식별번호: 10)와 비교하여 표적 유전자 활성 증진에 있어서의 그의 효능.

조작된 뉴클레아제 변이체	표 5A로부터의 변형의 조합	dCasMINI (SEQ ID NO: 10)와 비교하여 활성 증진?	크기 (아미노산)
cA2	-	예	495
cA2.1	cA2, E151A, mC16, mD2	예	495
cA2.2	cA2, E151A, mC16, mD4	예	495
cA2.3	cA2, E151A, mC16, mD7	예	495
cA2.4	cA2, E151A, mC16, mD15	예	495
cA2.5	cA2, E151A, mC16	예	495
cA2.6	cA2, E151A, mC16, mD2, t1	예	483
cA2.7	cA2, E151A, mC16, mD4, t1	예	483
cA2.8	cA2, E151A, mC16, mD7, t1	예	483
cA2.9	cA2, E151A, mC16, mD15 ,t1	예	483
cA2.10	cA2, E151A, mC16, t1	예	483
cA2.11	cA2, E151A, mD2	예	495
cA2.12	cA2, E151A, mD4	예	495
cA2.13	cA2, E151A, mD7	예	495
cA2.14	cA2, E151A, mD15	예	495
cA2.15	cA2, E151A	예	495
cA2.16	cA2, E151A, mD2, t1	예	483
cA2.17	cA2, E151A, mD4, t1	예	483
cA2.18	cA2, E151A, mD7, t1	예	483
cA2.19	cA2, E151A, mD15 ,t1	예	483
cA2.20	cA2, E151A, t1	예	483
cA2.21	cA2, mC16, mD2	예	495
cA2.22	cA2, mC16, mD4	예	495
cA2.23	cA2, mC16, mD7	예	495
cA2.24	cA2, mC16, mD15	예	495
cA2.25	cA2, mC16	예	495
cA2.26	cA2, mC16, mD2, t1	예	483
cA2.27	cA2, mC16, mD4, t1	예	483

[0440]

cA2.28	cA2, mC16, mD7, t1	예	483
cA2.29	cA2, mC16, mD15 ,t1	예	483
cA2.30	cA2, mC16, t1	예	483
cA2.31	cA2, mD2	예	495
cA2.32	cA2, mD4	예	495
cA2.33	cA2, mD7	예	495
cA2.34	cA2, mD15	예	495
cA2.36	cA2, mD2, t1	예	483
cA2.37	cA2, mD4, t1	예	483
cA2.38	cA2, mD7, t1	예	483
cA2.39	cA2, mD15, t1	예	483
cA2.40	cA2, t1	예	483
cA2.41	cA2, mA10, E151A, mC16, mD2	예	495
cA2.42	cA2, mA10, E151A, mC16, mD4	예	495
cA2.43	cA2, mA10, E151A, mC16, mD7	예	495
cA2.44	cA2, mA10, E151A, mC16, mD15	예	495
cA2.45	cA2, mA10, E151A, mC16	예	495
cA2.46	cA2, mA10, E151A, mC16, mD2, t1	예	483
cA2.47	cA2, mA10, E151A, mC16, mD4, t1	예	483
cA2.48	cA2, mA10, E151A, mC16, mD7, t1	예	483
cA2.49	cA2, mA10, E151A, mC16, mD15 ,t1	예	483
cA2.50	cA2, mA10, E151A, mC16, t1	예	483
cA2.51	cA2, mA10, E151A, mD2	예	495
cA2.52	cA2, mA10, E151A, mD4	예	495
cA2.53	cA2, mA10, E151A, mD7	예	495
cA2.54	cA2, mA10, E151A, mD15	예	495
cA2.55	cA2, mA10, E151A	no	495
cA2.56	cA2, mA10, E151A, mD2, t1	예	483
cA2.57	cA2, mA10, E151A, mD4, t1	예	483
cA2.58	cA2, mA10, E151A, mD7, t1	예	483
cA2.59	cA2, mA10, E151A, mD15 ,t1	예	483
cA2.60	cA2, mA10, E151A, t1	예	483
cA2.61	cA2, mA10, mC16, mD2	예	495

[0441]

cA2.62	cA2, mA10, mC16, mD4	예	495
cA2.63	cA2, mA10, mC16, mD7	예	495
cA2.64	cA2, mA10, mC16, mD15	예	495
cA2.65	cA2, mA10, mC16	예	495
cA2.66	cA2, mA10, mC16, mD2, t1	예	483
cA2.67	cA2, mA10, mC16, mD4, t1	예	483
cA2.68	cA2, mA10, mC16, mD7, t1	예	483
cA2.69	cA2, mA10, mC16, mD15 ,t1	예	483
cA2.70	cA2, mA10, mC16, t1	예	483
cA2.71	cA2, mA10, mD2	예	495
cA2.72	cA2, mA10, mD4	예	495
cA2.73	cA2, mA10, mD7	예	495
cA2.74	cA2, mA10, mD15	예	495
cA2.75	cA2, mA10	예	495
cA2.76	cA2, mA10, mD2, t1	예	483
cA2.77	cA2, mA10, mD4, t1	예	483
cA2.78	cA2, mA10, mD7, t1	예	483
cA2.79	cA2, mA10, mD15 ,t1	예	483
cA2.80	cA2, mA10, t1	예	483
cA2.81	E151A, mC16, mD2	예	529
cA2.82	E151A, mD2	예	529
cA2.83	cA2, mA8, E151A, mD2	예	495
cA2.84	cA2, mA8, E151A, mD4	no	495
cA2.85	cA2, mA8, mD2	예	495
cA2.86	cA2, mA8, mD4	예	495
cA2.87	cA2, N423D	예	495
cA2.88	cA2, K473Q, T474L	예	495
cA2.89	cA2, K521D, L522I	예	495
cA2.90	cA2, K473Q, T474L, K521D, L522I	예	495

[0442]

[0443]

표 5C. 표 5B에 열거된 각각의 조작된 뉴클레아제 변이체의 아미노산 서열

조작된 뉴클레아제 변이체	SEQ ID NO	아미노산 서열
cA2.1	112	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAALFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRKNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPHIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKPFPHKCE KCNFKENAAAYNAALNISNPDIKSTKERP

[0444]

cA2.2	113	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.3	114	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAAYNAALNISTPDIKSTKERP
cA2.4	115	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKC ECKNFKENAAAYNAARNISNPNIKSTKERP
cA2.5	116	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0445]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.6	117	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.7	118	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.8	119	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKCE KCNFKENAAYNAALNI

[0446]

cA2.9	120	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRC SKCGHLN NYFNFEYRKKNKPFPHKC EKNFKENAA YNAARNI
cA2.10	121	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKPFPHKCE KCNFKENAA YNAALNI
cA2.11	122	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPI TELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKPFPHKCE KCNFKENAA YNAALNISNPD IKSTKERP
cA2.12	123	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPI TELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0447]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.13	124	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.14	125	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQRC SKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKC EKC�FKENAAYNAARNISNPNIKSTKERP
cA2.15	126	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPPLKSTKERP

[0448]

cA2.16	127	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.17	128	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.18	129	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.19	130	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0449]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQRC SKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPHFKC EKNFKENAAYNAARNI
cA2.20	131	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLK PITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQ MENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPHFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.21	132	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLK PITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPHFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.22	133	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLK PITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQ MENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPKFCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP

[0450]

cA2.23	134	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAAYNAALNISTPDIKSTKERP
cA2.24	135	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRC SKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE EKNFKENAAAYNAARNISNPNKSTKERP
cA2.25	136	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.26	137	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0451]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.27	138	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKTELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.28	139	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKTELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.29	140	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKTELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE EKNFKENAAYNAARNI

[0452]

cA2.30	141	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFKCE KCNFKENAAAYNAALNI
cA2.31	142	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFKCE KCNFKENAAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.32	143	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFKCE KCNFKENAAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.33	144	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0453]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNISTPDIKSTKERP
cA2.34	145	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE EKCNFKENAAYNAARNISNPNIKSTKERP
cA2.35	146	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPPLKSTKERP
cA2.36	147	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI

[0454]

cA2.37	148	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.38	149	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.39	150	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRC SKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKC EKC�FKENAAYNAARNI
cA2.40	151	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0455]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.41	152	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.42	153	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.43	154	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNKGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKE KCNFKENAAYNAALNISTPDIKSTKERP

[0456]

cA2.44	155	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRC SKCGHLN NYFNFEYRKKNKPFPHFKC EKNFKENAAAYNAARNISNPNIKSTKERP
cA2.45	156	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKPFPHFKCE KCNFKENAAAYNAALNISNPCLKSTKERP
cA2.46	157	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKPFPHFKCE KCNFKENAAAYNAALNI
cA2.47	158	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0457]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.48	159	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.49	160	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQRC SKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKC EKCNFKENAAYNAARNI
cA2.50	161	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNI

[0458]

cA2.51	162	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.52	163	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.53	164	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNISTPDIKSTKERP
cA2.54	165	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0459]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQRC SKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPFKC EKNFKENAAYNAARNISNPNIKSTKERP
cA2.55	166	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.56	167	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.57	168	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLN NYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI

[0460]

cA2.58	169	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.59	170	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRC SKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKC EKNFKENAAYNAARNI
cA2.60	171	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.61	172	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLES MKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0461]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.62	173	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.63	174	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKCE KCNFKENAAYNAALNISTPDIKSTKERP
cA2.64	175	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKIFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNVGTVQMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQRC SKCGHLNNYFNFEYRKKNKPPHFKC EKCNFKENAAYNAARNISNPNIKSTKERP

[0462]

cA2.65	176	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.66	177	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.67	178	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.68	179	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPITELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0463]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.69	180	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQRCSSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE EKNFKENAAYNAARNI
cA2.70	181	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSIS DNDLFKFNKMFARRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.71	182	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPIELTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP

[0464]

cA2.72	183	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAEELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.73	184	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAEELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKCE KCNFKENAAAYNAALNISTPDIKSTKERP
cA2.74	185	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAEELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQRCSCGHLNNYFNFEYRKKNKFPKFKC EKNFKENAAAYNAARNISNPNIKSTKERP
cA2.75	186	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAEELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEFQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

[0465]

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCE KCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.76	187	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.77	188	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCE KCNFKENAAYNAALNI
cA2.78	189	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKQKLYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSCGHLNNYFNFEYRKKNKPFPHKCE KCNFKENAAYNAALNI

[0466]

cA2.79	190	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVDPKIDGVDPSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVPNNTSQRCSKCGHLNLYFNFEYRKKNKPFPHFKC EKNFKENAAAYNAARNI
cA2.80	191	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSQEIEKIVAEEKERRKQAGGTGELDDKFYQKL RGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELEFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVDPKIDGVDPSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRKVPNNTSKTC SKCGHLNLYFNFEYRKKNKPFPHKCE KCNFKENAAAYNAALNI
cA2.81	192	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAALF KNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDGVDPSIIGGIAVGVRSPVCAINNSFSRYSISDNDLFKFNKKMFAR RRILLKKNRHKRKGHGAKNKLKPTILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIK NKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIR KVAPNNTSQLCSKCGHLNLYFNFEYRKKNKPFPHKCEKCNFKENAAAYNA LNINPDIKSTKERP
cA2.82	193	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKNNREKIALEKNKDKVKEACS KHLKVAAYCTTQVERNACLFCKARKLDDKFYQKLRGQFPDAVFWQEISEI FRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAALF KNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTG EISNHNSDFIIPFGRWQVKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQR RKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRGSKICEKSAWMLNLSI DVPKIDGVDPSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKKMFAR

[0467]

		RRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKN KVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCEKCNFKENAAYNAAL NISNPDIKSTKERP
cA2.83	194	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYKKL RKQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.84	195	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYKKL RKQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAALFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP
cA2.85	196	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFYKKL RKQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVE HYLSRVCYRRAAELFKNAAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDN FPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQ VQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVCRG SKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPISIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSIS DNDLFHFNKMFARRRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKK LIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ NKIEFKLKQYGIEIRK VAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKKNKPFHKCE KCNFKENAAYNAALNISNPDIKSTKERP

[0468]

cA2.86	197	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEIEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFKYKLRKQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.87	198	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFKYQKLRGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMEDLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.88	199	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFKYQKLRGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.89	200	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFKYQKLRGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQ

		NKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSKTCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP
cA2.90	201	MAKNTITKTLKLRIVRPYNSAEVEKIVADEKERRKQAGGTGELDDKFKYQKLRGQFPDAVFWQEISEIFRQLQKQAAEIYNQSLIELYYEIFIKGKGIANASSVEHYLSRVCYRRAAELFKNAIASGLRSKIKSNFRLKELKNMKSGLPTTKSDNFPIPLVKQKGGQYTGFEISNHNSDFIIPFGRWQVKKEIDKYPWEKDFEQVQKSPKISLLLSTQRRKRNGWSKDEGTEAEIKVMNGDYQTSYIEVKRGSKICEKSAWMLNLSIDVPKIDKGVDPSSIIGGIAVGVRSPVCAINNAFSRYSISDNDLFHFNKMFARRILLKKNRHKRAGHGAKNKLKPITILTEKSERFRKKLIERWACEIADFFIKNKVGTVMENLESMKRKEDSYFNIRLRGFWPYAEMQNKIEFKLKQYGIEIRKVAPNNTSQLCSKCGHLNNYFNFEYRKKNKFPFKCEKCNFKENAAYNAALNISNPKLKSTKERP

[0469]

[0470]

[0471]

표 6A. 제1 라운드로부터의 gRNA 스캐폴드 변이체의 목록. 별표의 수는 gRNA 스캐폴드 변이체의 유전자 조정 활성의 상대적 정도를 나타낸다.

가이드 NA 스캐폴드 (제1 라운드)	길이 w/o 스페이서 (bp)	GFP의 억제 (5 d.p.t.)	감소된 크기를 갖는 SQ 대비 대등하거나 개선된 활성
SQ (양성 대조군)	159	***	
2	139	-	
3	138	*	
4	137	***	예
5	136	***	예
6	151	***	예
7	148	***	예
8	157	***	예
9	153	***	예
10	153	***	예
11	151	***	예
12	153	***	예
13	149	***	예
14	132	*	
15	132	*	
16	131	*	
17	134	*	
18	134	*	
19	136	**	
20	135	***	예
21	133	*	
22	131	*	
23	129	*	
24	126	**	
25	124	***	예
26	122	-	
27	120	*	
28	118	**	
29	116	***	예
30	114	-	

[0472]

31	161	-	
32	164	-	
33	164	**	
34	169	**	
35	140	*	
36	149	**	
37	142	*	
38	140	-	
39	122	**	
40	120	*	
41	100	**	
42	98	-	
43	110	**	
44	108	*	
45	104	***	예
46	109	**	

[0473]

[0474] 표 6B. 표 6A로부터의 gRNA 스캐폴드 변이체 및 각각의 폴리뉴클레오티드 서열의 목록.

가이드 NA 스캐폴드	스페이서 대비 위치	SEQ ID NO	가이드 핵산 (NA) 스캐폴드 서열 (스페이서 부재)
SQ	스페이서의 5'	500	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCTCGA AACAAATTCATTGAATGAAGGAATGCAAC
2	스페이서의 5'	501	GAACCGCTTCACCAAAAGCTGTCCCTTAGGGGATTAGAACTTG AGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGC TTTCTTCGAAAGTAACCTCGAAACAAATTCATTGAATGAA GGAATGCAAC
3	스페이서의 5'	502	AACCGCTTCACCAAAAGCTGTCCCTTAGGGGATTAGAACTTGA GTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGC TTCTTCGAAAGTAACCTCGAAACAAATTCATTGAATGAAG GAATGCAAC
4	스페이서의 5'	503	ACCGCTTCACCAAAAGCTGTCCCTTAGGGGATTAGAACTTGAG TGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTT TCTTCGAAAGTAACCTCGAAACAAATTCATTGAATGAAGG AATGCAAC
5	스페이서의 5'	504	CCGCTTCACCAAAAGCTGTCCCTTAGGGGATTAGAACTTGAGT GAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTT CTTCGAAAGTAACCTCGAAACAAATTCATTGAATGAAGGA ATGCAAC
6	스페이서의 5'	505	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCTCGA AACAAGCAATAAGGAATGCAAC
7	스페이서의 5'	506	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCTCGA AACAAGAAAGGAATGCAAC
8	스페이서의 5'	507	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC

[0475]

			AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCTCGA AACAAATCTTCGGATTAAGGAATGCAAC
9	스페이서의 5'	508	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCTCGA AACAAATTGCAAAGGAATGCAAC
10	스페이서의 5'	509	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCTCGA AACAAATTCGTTAAGGAATGCAAC
11	스페이서의 5'	510	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCTCGA AACAAATGCAAAGGAATGCAAC
12	스페이서의 5'	511	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCTCGA AACAAAGCAATTAAGGAATGCAAC
13	스페이서의 5'	512	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCTCGA AACAAAGAAAGGAATGCAAC
14	스페이서의 5'	513	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCTTAGAGTGAAG GTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCG GAAAGTAACCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCA AC
15	스페이서의 5'	514	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCTCGAGTGAAG GTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCG GAAAGTAACCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCA AC
16	스페이서의 5'	515	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCTCGGTGAAGG TGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGG AAAGTAACCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAA C
17	스페이서의 5'	516	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACCTTAGGAGTGA AGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCT

[0476]

			TCGGAAAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAAT GCAAC
18	스페이서의 5'	517	GGCTTCACTGATAAAAGTGGAGAACCGCTTACCTTCGGAGTGA AGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCT TCGGAAAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAAT GCAAC
19	스페이서의 5'	518	GGCTTCACTGATAAAAGTGGAGAACCGCTTACGCTTCGGCAGT GAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTT CTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGA ATGCAAC
20	스페이서의 5'	519	ACCGCTTACCAAAAAGCTGTCCTTAGGGATTAGAACTTGAGTG AAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTC TTCGGAAAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAA TGCAAC
21	스페이서의 5'	520	ACCGCTTACCAAAAAGCTGTCCTTAGGATTAGAACTTGAGTGAA GGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTC GGAAAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGC AAC
22	스페이서의 5'	521	ACCGCTTACCAAAAAGCTGTTTAGATTAGAACTTGAGTGAAGG TGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGG AAAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
23	스페이서의 5'	522	ACCGCTTACCAAAAAGCTGTTAGTTAGAACTTGAGTGAAGGTG GGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGA AAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
24	스페이서의 5'	523	ACCGCTTACCAAAAAGCTTTAGAGAAGTTGAGTGAAGGTGGGC TGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAG TAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
25	스페이서의 5'	524	ACCGCTTACCAAAAAGCTTCGGCACTTGAGTGAAGGTGGGCTG CTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTA ACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
26	스페이서의 5'	525	ACCGCTTACCAAAAAGTTCGCACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCT TGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAAC CCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
27	스페이서의 5'	526	ACCGCTTACCAAAAATTCGTCTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTG CATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCC TCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC

[0477]

28	스페이서의 5'	527	ACCGCTTACCAAGTTCGCTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCA TCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTC GAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
29	스페이서의 5'	528	ACCGCTTACCAATTCGTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGA AACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
30	스페이서의 5'	529	ACCGCTTACCATTTCGTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAG CCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAA CAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
31	스페이서의 5'	530	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGA AACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	531	TT
32	스페이서의 5'	532	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGA AACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	533	TTTTA
33	스페이서의 5'	534	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGA AACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	535	TTTTG
34	스페이서의 5'	536	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCCAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGA AACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	537	TTTTATTTT
35	스페이서의 5'	538	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCGAGTGAAGGT GGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGG

[0478]

			AAAGTAAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	539	TTTTATTTTT
36	스페이서의 5'	540	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCAAAAAGCTGTC CCTTAGGGGATTAGAACTTGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATC AGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCCTCGA AACAAGAAAGGAATGCAAC
37	스페이서의 5'	541	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACTTAGAGTGAAG GTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCG GAAAGTAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCA AC
	스페이서의 3'	542	TTTTATTTTT
38	스페이서의 5'	543	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCGAGTGAAGGT GGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGG AAAGTAAACCCTCGAAACAAATTCATTTGAATGAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	544	TTTTATTTTT
39	스페이서의 5'	545	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTCACTTAGAGTGAAG GTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCG GAAAGTAACCCTCGAAACAAAGAAAGGAATGCAAC
40	스페이서의 5'	546	GGCTTCACTGATAAAGTGGAGAACCGCTTACCGAGTGAAGGT GGGCTGCTTGCATCAGCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGG AAAGTAAACCCTCGAAACAAAGAAAGGAATGCAAC
41	스페이서의 5'	547	ACCGTTCACTTAGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTA ATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCCTCGAAACAA GAAAGGAATGCAAC
42	스페이서의 5'	548	ACCGTTCACTTAGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAAT GTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCCTCGAAACAAAGA AAGGAATGCAAC
43	스페이서의 5'	549	ACCGTTCACTTAGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTA ATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCCTCGAAACAA GAAAGGAATGCAAC

[0479]

	스페이서의 3'	550	TTTTATTTTT
44	스페이서의 5'	551	ACCGTTCACTTAGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCTAAT GTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCCTCGAAACAAAGA AAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	552	TTTTATTTTT
45	스페이서의 5'	553	ACCGTTCACTTAGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAG CCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCCTCGAAA CAAAGAAAGGAATGCAAC
46	스페이서의 5'	554	ACCGTTCACTTAGAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAG CCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAGTAACCCTCGAAA CAAAGAAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'	602	TTTTA

[0480]

[0481]

표 7A. 제2 라운드로부터의 gRNA 스캐폴드 변이체의 목록. 별표의 수는 gRNA 스캐폴드 변이체의 유전자 조정

활성의 상대적 정도를 나타낸다.

가이드 NA 스캐폴드 (제2 라운드)	길이 w/o 스페이서 (bp)	GFP의 억제 (5 d.p.t.)	감소된 크기를 갖는 SQ 대비 대등하거나 개선된 활성
SQ (양성 대조군)	159	***	
45.1	103	***	예
2-5	103	**	
2-6	103	***	예
2-7	103	***	예
2-8	104	**	
2-9	105	*	
2-10	102	**	
2-11	101	-	
2-12	102	*	
2-13	111	-	
2-14	112	*	
2-15	102	**	
2-16	101	**	
2-17	100	***	예
2-18	99	***	예
2-19	98	**	
2-20	97	**	
2-21	96	-	
2-22	95	-	
2-23	94	-	
2-24	93	-	
2-25	97	**	
2-26	99	**	
2-27	98	***	예
2-28	102	*	
2-29	100	***	예
2-30	99	-	
2-31	96	**	
2-32	95	-	

[0482]

2-33	103	**	
2-34	103	-	
2-35	103	-	
2-36	97	-	
2-37	97	*	

[0483]

[0484] 표 7B. 표 7A로부터의 gRNA 스캐폴드 변이체 및 각각의 폴리뉴클레오티드 서열의 목록.

가이드 NA 스캐폴드	스페이서 대비 위치	SEQ ID NO	가이드 핵산 (NA) 스캐폴드 서열 (스페이서 부재)
45.1	스페이서의 5'	555	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGGAATGCAAC
2-5	스페이서의 5'	556	CCGCTTCACGCTTAGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGGAATGCAAC
2-6	스페이서의 5'	557	CCGCTTCACTCTTAGGAAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGGAATGCAAC
2-7	스페이서의 5'	558	CCGCTTCACGTTTAGACAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGGAATGCAAC
2-8	스페이서의 5'	559	GCCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAG CCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAA CAAAGAAAGGAATGCAAC
2-9	스페이서의 5'	560	GGCCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCA GCCTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAA ACAAAGAAAGGAATGCAAC
2-10	스페이서의 5'	561	CGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCC TAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACA AAGAAAGGAATGCAAC
2-11	스페이서의 5'	562	GCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCT AATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACAA AGAAAGGAATGCAAC
2-12	스페이서의 5'	563	GGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCC TAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACA AAGAAAGGAATGCAAC
2-13	스페이서의 5'	564	GCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCCT AATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACAA AGAAAGGAATGCAAC

[0485]

	스페이서의 3'		TTTTATTTT
2-14	스페이서의 5'	565	GGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCC TAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACA AAGAAAGGAATGCAAC
	스페이서의 3'		TTTTATTTT
2-15	스페이서의 5'	566	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAGGAATGCAAC
2-16	스페이서의 5'	567	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAGGAATGCAAC
2-17	스페이서의 5'	568	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGGAATGCAAC
2-18	스페이서의 5'	569	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGGAATGCAAC
2-19	스페이서의 5'	570	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAGGAATGCAAC
2-20	스페이서의 5'	571	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AGGAATGCAAC
2-21	스페이서의 5'	572	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC GGAATGCAAC
2-22	스페이서의 5'	573	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAG GAATGCAAC
2-23	스페이서의 5'	574	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAGG AATGCAAC
2-24	스페이서의 5'	575	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAGGA ATGCAAC

[0486]

2-25	스페이서의 5'	576	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAGAATGCAAC
2-26	스페이서의 5'	577	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGGAATGCAAC
2-27	스페이서의 5'	578	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAGAATGCAAC
2-28	스페이서의 5'	579	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGAATGCAAC
2-29	스페이서의 5'	580	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAGAATGCAAC
2-30	스페이서의 5'	581	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAATGCAAC
2-31	스페이서의 5'	582	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AGAATGCAAC
2-32	스페이서의 5'	583	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAATGCAAC
2-33	스페이서의 5'	584	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGGAATGCAAC
2-34	스페이서의 5'	585	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTAGGCTGCTTGCATCAGC CTAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGGAATGCAAC
2-35	스페이서의 5'	586	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGC CCAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAAC AAAGAAAGGAATGCAAC
2-36	스페이서의 5'	587	GGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTAGGCTGCTTGCATCAGCC TAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACA AGGAATGCAAC

[0487]

2-37	스페이서의 5'	588	GGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGCTTGCATCAGCC CAATGTCGAGAAGTGCTTTCTTCGGAAAGTAACCCTCGAAACA AGGAATGCAAC
------	----------	-----	---

[0488]

[0489]

표 8A. 추가의 gRNA 스캐폴드 변이체의 목록. 별표의 수는 gRNA 스캐폴드 변이체의 유전자 조정 활성의 상대적 정도를 나타낸다.

가이드 NA 스캐폴드	길이 w/o 스페이서 (bp)	CD2의 활성화 (2 d.p.t.)	감소된 크기를 갖는 SQ 대비 대등하거나 개선된 활성화	SEQ ID NO
SQ (양성 대조군)	159	**		500
45.1	103	****	예	555
2-6	103	****	예	557
2-17	100	***	예	568
2-18	99	***	예	569
2-25	97	**	예	576
2-26	99	**	예	577
2-27	98	***	예	578
2-29	100	**	예	580
2-33	103	-		584
2-31	96	*		582
3-1	103	*		589
3-2	100	*		590
3-3	99	-		591
3-4	98	-		592
3-5	97	**	예	593
3-6	99	*		594
3-7	98	-		595
3-8	96	-		596
6	151	-		505
20	135	**	예	519
29	116	***	예	528

[0490]

[0491]

표 8B. 표 8A로부터의 추가의 gRNA 스캐폴드 변이체의 목록.

가이드 NA 스캐폴드	SEQ ID NO	가이드 핵산 (NA) 스캐폴드 서열 (스페이서 부재)
3-1	589	CCGCTTCACTCTTAGGAAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAAAGAAAGGAA TGCAAC
3-2	590	CCGCTTACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAAAGGGAATGCA AC
3-3	591	CCGCTTACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAAAGGAATGCAA C
3-4	592	CCGCTTACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAAGGAATGCAAC
3-5	593	CCGCTTACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAAGAATGCAAC
3-6	594	CCGCTTACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAAGGAATGCAA C
3-7	595	CCGCTTACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAAGAATGCAAC
3-8	596	CCGCTTACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGCTGATTGCATCAGCCTAATG TCGAGAAGTGCTTTCTTCGAAAAGTAACCCCTCGAAACAGAATGCAAC

[0492]

[0493] 표 9. gRNA 스캐폴드 변이체로부터 유래된 단편의 목록.

가이드 NA 스캐폴드 단편	SEQ ID NO	가이드 핵산 (NA) 스캐폴드 단편 서열
45.1, 2-27, 2-17, 및/또는 2-18의 단편	597	CCGCTTCACGCTTCGGCAGTGAAGGTGGGC
2-6의 단편	598	CCGCTTCACTCTTAGGAAGTGAAGGTGGGC
2-27의 단편	599	GAAAGTAACCCTCGAAACAAAGAATGCAAC
2-17의 단편	600	AAGTAACCCTCGAAACAAAGGAATGCAAC
2-18의 단편	601	AAAGTAACCCTCGAAACAAAGGAATGCAAC

[0494]

[0495]

실시양태

[0496]

하기 비제한적 실시양태는 본 발명의 예시적인 예를 제공하지만, 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.

[0497]

실시양태 1. 조작된 뉴클레아제를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,

[0498]

여기서 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-100으로부터 적어도 1개의 결실을 포함하고,

[0499]

임의로 여기서:

[0500]

(1) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 30-40, 아미노산 잔기 40-50, 아미노산 잔기 50-60, 아미노산 잔기 60-70, 및 아미노산 잔기 70-80으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원으로부터의 것이고/거나;

[0501]

(2) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 30-35, 아미노산 잔기 35-40, 아미노산 잔기 40-45, 아미노산 잔기 45-50, 아미노산 잔기 50-55, 아미노산 잔기 55-60, 아미노산 잔기 60-65, 아미노산 잔기 65-70, 아미노산 잔기 70-75, 및 아미노산 잔기 75-80으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원으로부터의 것이고/거나;

[0502]

(3) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 30-80으로부터의 복수의 아미노산 잔기를 포함하고/거나;

[0503]

(4) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-80으로부터의 것이고,

[0504]

임의로 여기서:

[0505]

(a) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-60으로부터의 것이고/거나;

[0506]

(b) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-40으로부터의 것이고/거나;

[0507]

(c) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-30으로부터의 것이고/거나;

[0508]

(5) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 30-100으로부터의 것이고,

[0509]

임의로 여기서 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 30-80으로부터의 것이고,

[0510]

추가로 임의로 여기서 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 55-56, 아미노산 잔기 54-57, 아미노산 잔기 54-58, 아미노산 잔기 53-59, 아미노산 잔기 52-60, 아미노산 잔기 51-61, 아미노산 잔기 50-62, 아미노산 잔기 49-63, 아미노산 잔기 48-64, 아미노산 잔기 47-65, 아미노산 잔기 46-66, 아미노산 잔기 45-67, 아미노산 잔기 44-68, 아미노산 잔기 43-69, 아미노산 잔기 42-70,

또는 아미노산 잔기 41-71의 결실을 포함하고/거나;

- [0511] (6) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-10, 아미노산 잔기 11-20, 아미노산 잔기 21-30, 아미노산 잔기 31-40, 아미노산 잔기 41-50, 아미노산 잔기 51-60, 아미노산 잔기 61-70, 및 아미노산 잔기 71-80으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원으로부터의 것이고,
- [0512] 임의로 여기서 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-10, 아미노산 잔기 11-20, 아미노산 잔기 21-30, 아미노산 잔기 31-40, 아미노산 잔기 41-50, 아미노산 잔기 51-60, 아미노산 잔기 61-70, 및 아미노산 잔기 71-80으로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 구성원으로부터의 것이고/거나;
- [0513] (7) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;
- [0514] (8) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0515] 조작된 폴리펩티드.
- [0516] 실시양태 2. 조작된 뉴클레아제를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0517] 여기서 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 430-529로부터 적어도 1개의 결실을 포함하고,
- [0518] 임의로 여기서:
- [0519] (1) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 450-529로부터의 것이고,
- [0520] 임의로 여기서:
- [0521] (a) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 470-529로부터의 것이고/거나;
- [0522] (b) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 490-529로부터의 것이고/거나;
- [0523] (c) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 500-529로부터의 것이고/거나;
- [0524] (2) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 450-459, 아미노산 잔기 460-469, 아미노산 잔기 470-479, 아미노산 잔기 480-489, 아미노산 잔기 490-499, 아미노산 잔기 500-509, 아미노산 잔기 510-519, 및 아미노산 잔기 520-529로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원으로부터의 것이고,
- [0525] 임의로 여기서 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 450-459, 아미노산 잔기 460-469, 아미노산 잔기 470-479, 아미노산 잔기 480-489, 아미노산 잔기 490-499, 아미노산 잔기 500-509, 아미노산 잔기 510-519, 및 아미노산 잔기 520-529로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 구성원으로부터의 것이고/거나;
- [0526] (3) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 500-529로부터의 것이고/거나;
- [0527] (4) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 85% 동일하거나, 적어도 90% 동일하거나, 적어도 95% 동일하거나, 적어도 96% 동일하거나, 적어도 97% 동일하거나, 적어도 98% 동일하거나, 또는 적어도 99% 동일하고/거나;
- [0528] (5) 적어도 1개의 결실은 복수의 아미노산 결실을 포함하고,
- [0529] 임의로 여기서:

- [0530] (a) 복수의 아미노산 결실은 적어도 3개의 아미노산 결실, 적어도 4개의 아미노산 결실, 적어도 5개의 아미노산 결실, 적어도 10개의 아미노산 결실, 적어도 15개의 아미노산 결실, 적어도 20개의 아미노산 결실, 적어도 25개의 아미노산 결실, 적어도 30개의 아미노산 결실, 적어도 35개의 아미노산 결실, 또는 적어도 40개의 아미노산 결실을 포함하고/거나;
- [0531] (b) 복수의 아미노산 결실은 복수의 비-연속 아미노산의 결실을 포함하고/거나;
- [0532] (6) 적어도 1개의 결실은 복수의 연속 아미노산 잔기의 결실을 포함하고,
- [0533] 임의로 여기서 복수의 연속 아미노산 잔기는 적어도 3개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 4개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 5개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 10개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 15개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 20개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 25개의 연속 아미노산 잔기, 또는 적어도 30개의 연속 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0534] (7) 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 101-429로부터 1개 이상의 추가의 결실을 추가로 포함하고,
- [0535] 임의로 여기서 1개 이상의 추가의 결실은 복수의 추가의 결실을 포함하고/거나;
- [0536] (8) 아미노산 서열은 최대 528개 아미노산, 최대 527개 아미노산, 최대 526개 아미노산, 최대 525개 아미노산, 최대 524개 아미노산, 최대 519개 아미노산, 최대 514개 아미노산, 최대 509개 아미노산, 최대 514개 아미노산, 최대 509개 아미노산, 최대 504개 아미노산, 또는 최대 489개의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0537] (9) 조작된 뉴클레아제는 최대 약 600개의 아미노산, 최대 약 550개의 아미노산, 최대 약 540개의 아미노산, 또는 최대 약 530개의 아미노산의 길이를 갖고/거나;
- [0538] (10) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 단백질과 비교하여 감소된 뉴클레아제 활성을 나타내고,
- [0539] 임의로 여기서 조작된 뉴클레아제는 D326 및/또는 D510에서 치환을 포함하고,
- [0540] 추가로 임의로 여기서 D326 및/또는 D510은 알라닌으로 치환되고/거나;
- [0541] (11) 조작된 폴리펩티드는 조작된 뉴클레아제에 커플링된 유전자 조정인자를 추가로 포함하고,
- [0542] 임의로 여기서:
- [0543] (a) 유전자 조정인자는 조작된 뉴클레아제에 융합되고/거나;
- [0544] (b) 유전자 조정인자는 전사 활성화인자이고/거나;
- [0545] (c) 유전자 조정인자는 전사 리프레서이고/거나;
- [0546] (d) 유전자 조정인자는 히스톤 변형제이고, 추가로 임의로 여기서 히스톤 변형제는 히스톤 메틸화 변형제이고/거나;
- [0547] (e) 유전자 조정인자는 유전자 메틸화 변형제이고/거나;
- [0548] (f) 조작된 폴리펩티드는 세포에서 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 조절할 수 있고, 여기서 조작된 폴리펩티드에 의해 조절되는 발현 및/또는 활성 수준은 대조군 폴리펩티드와 대등하고, 여기서 대조군 폴리펩티드는 (i) 서열식별번호: 10의 폴리펩티드 서열을 포함하는 비활성화된 뉴클레아제 및 (ii) 유전자 조정인자를 포함하고/거나;
- [0549] (12) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 11의 폴리펩티드 서열과 적어도 약 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0550] (13) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 11의 폴리펩티드 서열과 적어도 약 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0551] (14) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0552] 조작된 폴리펩티드.

- [0553] 실시양태 3. 조작된 뉴클레아제를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 92% 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0554] 임의로 여기서:
- [0555] (1) 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 약 93% 동일하고/거나;
- [0556] (2) 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 동일하고/거나;
- [0557] (3) 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하고/거나;
- [0558] (4) 아미노산 서열은 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0559] (5) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;
- [0560] (6) 상기 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0561] 조작된 폴리펩티드.
- [0562] 실시양태 4. 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0563] 여기서 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 변형을 포함하고, 여기서 변형은 A21Q, V23I, N32E, D29E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, E40D, K73G, A74T, R75G, K76E, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N, L522I로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 및 서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 400-529로부터 적어도 1개의 결실을 포함하고,
- [0564] 임의로 여기서:
- [0565] (1) 아미노산 서열은 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일하고/거나;
- [0566] (2) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 또는 적어도 85% 동일하고/거나;
- [0567] (3) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 최대 95% 또는 최대 90% 동일하고/거나;
- [0568] (4) 변형은 A21Q, V23I, N32E, D29E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, E40D, K73G, A74T, R75G, K76E, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N, L522I로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 구성원, 적어도 3개의 구성원, 적어도 4개의 구성원 또는 적어도 5개의 구성원, 및 서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 400-529로부터 적어도 1개의 결실을 포함하고/거나;
- [0569] (5) 변형은 서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 400-529로부터 적어도 1개의 결실 및 A21Q, V23I, D29E, N33R, E40D, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N 및 L522I로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원을 포함하고/거나;
- [0570] (6) 변형은 서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 400-529로부터 적어도 1개의 결실 및 N32E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, K73G, A74T, R75G, K76E로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원을 포함하고/거나;
- [0571] (7) 변형은 N32E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, K73G, A74T, R75G, K76E로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 구성원을 포함하고/거나;
- [0572] (8) 적어도 1개의 결실은 서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 450-529 또는 아미노산 잔기 500-529로부터의 것이고/거나;
- [0573] (9) 변형은 표 5A로부터 선택된 변형의 세트를 포함하고/거나;

- [0574] (10) 변형은 표 5B로부터 선택된 변형의 조합을 포함하고/거나;
- [0575] (11) 변형의 조합은 표 5B로부터의 cA2.55 또는 cA2.84가 아니고/거나;
- [0576] (12) 아미노산 서열은 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0577] (13) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제 변이체의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;
- [0578] (14) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0579] 조작된 폴리펩티드.
- [0580] 실시양태 5. 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는
- [0581] 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드 서열; 및
- [0582] 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드 서열
- [0583] 을 포함하는 키메라 폴리펩티드이며,
- [0584] 여기서 제1 Cas 단백질은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0585] 임의로 여기서:
- [0586] (1) 제1 Cas 단백질은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0587] (2) 제2 Cas 단백질은 표 2로부터 선택된 Cas 단백질의 폴리펩티드 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0588] (3) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질은 Un2Cas12f1이고/거나;
- [0589] (4) 제1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 50개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0590] (5) 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0591] (6) 제1 폴리펩티드 서열의 길이는 제2 폴리펩티드 서열의 길이보다 크고/거나;
- [0592] (7) 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질의 N-말단 50%, N-말단 40%, 또는 N-말단 20%로부터 유래되고/거나;
- [0593] (8) 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질의 N-말단으로부터 적어도 처음 5개의 아미노산, 적어도 처음 10개의 아미노산, 적어도 처음 20개의 아미노산, 또는 적어도 처음 30개의 아미노산은 포함하지 않고/거나;
- [0594] (9) 조작된 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제3 폴리펩티드 서열을 추가로 포함하며, 여기서 제1 폴리펩티드 서열 및 제3 폴리펩티드 서열은 키메라 폴리펩티드에서 인접하지 않고/거나;
- [0595] (10) 키메라 폴리펩티드는 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0596] (11) 제1 Cas 단백질 또는 제2 Cas 단백질의 자연 발생 형태는 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0597] (12) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산

치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제 변이체의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;

- [0598] (13) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0599] 조작된 폴리펩티드.
- [0600] 실시양태 6. 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제는
- [0601] 제1 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드 서열 (CP1);
- [0602] 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드 서열 (CP2); 및
- [0603] (i) 제1 Cas 단백질의 추가의 부분 (여기서 제1 Cas 단백질의 부분 및 추가의 부분은 제1 Cas 단백질에서 서로 직접 인접하지 않음);
- [0604] (ii) 제2 Cas 단백질의 추가의 부분 (여기서 제2 Cas 단백질의 부분 및 추가의 부분은 제2 Cas 단백질에서 서로 직접 인접하지 않음); 또는
- [0605] (iii) 제1 Cas 단백질 및 제2 Cas 단백질과 상이한 제3 Cas 단백질의 부분
- [0606] 과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제3 폴리펩티드 서열 (CPx)
- [0607] 을 포함하는 키메라 폴리펩티드이며,
- [0608] 여기서 키메라 폴리펩티드는 약 1,000개 이하의 아미노산 길이를 갖고,
- [0609] 임의로 여기서:
- [0610] (1) 키메라 폴리펩티드는 화학식 I에 제시된 바와 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조를 갖고/거나:
- [0611] CP1-CP2-CPx (I);
- [0612] (2) 제1 Cas 단백질, 제2 Cas 단백질 또는 제3 Cas 단백질은 Cas12a가 아니고/거나;
- [0613] (3) 제1 Cas 단백질 또는 제3 Cas 단백질은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0614] (4) 제2 Cas 단백질은 표 2로부터의 Cas 단백질의 폴리펩티드 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0615] (5) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질은 Un2Cas12f1이고/거나;
- [0616] (6) 제3 Cas 단백질은 표 2로부터의 상이한 Cas 단백질의 폴리펩티드 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0617] (7) CP1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 50개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0618] (8) CP2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0619] (9) CPx 폴리펩티드는 (i), (ii), 및/또는 (iii)과 공통인 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 50개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0620] (10) 키메라 폴리펩티드는 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0621] (11) 제1 Cas 단백질, 제2 Cas 단백질 또는 제3 Cas 단백질의 자연 발생 형태는 약 600개 이하의 아미노산, 약

550개 이하의 아미노산 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;

- [0622] (12) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제 변이체의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;
- [0623] (13) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0624] 조작된 폴리펩티드.
- [0625] 실시양태 7. 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는
- [0626] 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드; 및
- [0627] 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드
- [0628] 를 포함하는 키메라 폴리펩티드이며,
- [0629] 여기서 제2 폴리펩티드 서열의 길이는 제1 폴리펩티드 서열의 길이보다 약 20% 미만이고,
- [0630] 임의로 여기서:
- [0631] (1) 제2 폴리펩티드 서열의 길이는 제1 폴리펩티드 서열의 길이보다 약 10% 미만이고/거나;
- [0632] (2) 제2 폴리펩티드 서열의 길이는 제1 폴리펩티드 서열의 길이보다 약 1% 초과이고/거나;
- [0633] (3) 제1 Cas 단백질, 제2 Cas 단백질 또는 제3 Cas 단백질은 Cas12a가 아니고/거나;
- [0634] (4) 제1 폴리펩티드 서열은 (i) 각각 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고, (ii) 서로 상이하고, (ii) 키메라 폴리펩티드에서 인접하지 않은 제1 서브-도메인 및 제2 서브-도메인을 포함하고/거나;
- [0635] (5) 제1 Cas 단백질은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0636] (6) 제2 Cas 단백질은 표 2로부터 선택된 Cas 단백질의 폴리펩티드 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0637] (7) 표 2로부터 선택된 Cas 단백질은 Un2Cas12f1이고/거나;
- [0638] (8) 제1 폴리펩티드는 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 30개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 40개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 50개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0639] (9) 제2 폴리펩티드는 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 또는 최대 약 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 8개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 또는 최대 약 10개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 또는 최대 약 20개의 인접 아미노산 잔기를 포함하고/거나;
- [0640] (10) 키메라 폴리펩티드는 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0641] (11) 제1 Cas 단백질 또는 제2 Cas 단백질의 자연 발생 형태는 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0642] (12) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제 변이체의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;
- [0643] (13) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0644] 조작된 폴리펩티드.

- [0645] 실시양태 8. 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는:
- [0646] (i) 표 3B, 표 4B, 또는 표 5C로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0647] (ii) 서열식별번호: 1-3, 10, 및 13-19 중 어느 하나가 아니고;
- [0648] (iii) 약 800개 이하의 아미노산의 길이를 갖고,
- [0649] 임의로 여기서:
- [0650] (1) 아미노산 서열은 표 3B, 표 4B, 또는 표 5C로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일하고/거나;
- [0651] (2) 구성원은 표 4B로부터의 mA8, mC18, mC21, mD2, mD4, mD5, 또는 mD7이고/거나;
- [0652] (3) 구성원은 표 5C로부터의 cA2.6, cA2.39, cA2.69, cA2.29, cA2.10, cA2.4, cA2.21, cA2.13, cA2.3, cA2.16, cA2.23, cA2.8, cA2.31, cA2.30, cA2.11, cA2.5, cA2.41, cA2.49, cA2.26, cA2.14, cA2.20, cA2.1, cA2.24, cA2.58, cA2.61, cA2.38, cA2.88, cA2.2, cA2.51, cA2.34, cA2.25, cA2.85, cA2.54, cA2.15, cA2.75, cA2.32, cA2.90, cA2.89, 또는 cA2.46이고/거나;
- [0653] (4) 구성원은 표 5C로부터의 cA2.55 또는 cA2.84가 아니고/거나;
- [0654] (5) 아미노산 서열은 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0655] (6) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제 변이체의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;
- [0656] (7) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
- [0657] 조작된 폴리펩티드.
- [0658] 실시양태 9. 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드로서, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는:
- [0659] (i) 서열식별번호: 1-3 및 13-19로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0660] (ii) 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 경우에, 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 서열식별번호: 10을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 세포에서 표적 유전자의 증진된 조정을 유도하고,
- [0661] 임의로 여기서:
- [0662] (1) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일하고/거나;
- [0663] (2) 표적 유전자의 증진된 조정은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 50%, 적어도 80%, 또는 적어도 100% 더 큰 표적 유전자의 발현 수준에서의 보다 큰 변화를 특징으로 하고/거나;
- [0664] (3) 표적 유전자의 증진된 조정은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 표적 유전자의 발현 수준에서의 보다 큰 증가를 특징으로 하고/거나;
- [0665] (4) 표적 유전자의 증진된 조정은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 표적 유전자의 발현 수준에서의 보다 큰 감소를 특징으로 하고/거나;
- [0666] (5) 표적 유전자의 증진된 조정은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것보다 더 긴 표적 유전자의 발현 수준에서의 연장된 변화를 특징으로 하고/거나;
- [0667] (6) 연장된 변화는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 80%, 또는 적어도 100% 더 길고/거나;

- [0668] (7) 아미노산 서열은 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0669] (8) 아미노산 서열은 529개 미만의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0670] (9) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 뉴클레아제와 비교하여 감소된 뉴클레아제 활성을 나타내고/거나;
- [0671] (10) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 또는 적어도 85% 동일하고/거나;
- [0672] (11) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 최대 95% 동일하고/거나;
- [0673] (12) 아미노산 서열은 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일하고/거나;
- [0674] (13) 세포는 포유동물 세포이고/거나;
- [0675] (14) 표적 유전자는 게놈 서열이고/거나;
- [0676] (15) 유전자 조정인자는 유전자 활성화인자이고/거나;
- [0677] (16) 유전자 조정인자는 유전자 리프레서이고/거나;
- [0678] (17) 유전자 조정인자는 조작된 폴리펩티드 내의 조작된 뉴클레아제 변이체에 융합되고/거나;
- [0679] (18) 유전자 조정인자는 조작된 뉴클레아제 변이체에 융합되지 않고/거나;
- [0680] (19) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D326 또는 D510에서 아미노산 치환을 포함함으로써, 조작된 뉴클레아제 변이체의 뉴클레아제 활성이 감소되고/거나;
- [0681] (20) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1의 아미노산 서열과 비교하여 D143R, T147R, K330R 및 E528R로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것인
조작된 폴리펩티드.
- [0682] 실시양태 10. 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 조작된 폴리펩티드를 포함하는 시스템으로서,
[0683] 임의로 여기서:
[0684] (1) 시스템은 조작된 폴리펩티드와 복합체를 형성할 수 있는 가이드 핵산을 추가로 포함하며, 여기서 복합체는 세포에서 표적 유전자에 대해 특이적 결합을 나타내고/거나;
[0685] (2) 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 가이드 핵산 분자이며,
[0686] 임의로 여기서 가이드 핵산은 표 6B, 표 7B 및 표 8B로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 나타내고/거나;
[0687] (3) 가이드 핵산 분자의 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500, 549, 550, 551 및/또는 552로부터 선택된 구성원과 동일하지 않은 것인
[0688] 시스템.
[0689] 실시양태 11. 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 시스템을 코딩하는 1개 이상의 폴리뉴클레오티드.
[0690] 실시양태 12. 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 시스템을 포함하는 세포.
[0691] 실시양태 13. 세포에서 표적 유전자를 제어하는 방법으로서, 세포를 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 조작된 폴리펩티드 또는 시스템과 접촉시키는 것을 포함하며,
[0692] 임의로 여기서:
[0693] (1) 제어는 세포 내의 표적 유전자에서의 1개 이상의 염기의 삽입, 결실, 및/또는 돌연변이를 포함하고/거나;
[0694] (2) 제어는 세포 내의 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 조절하는 것을 포함하고/거나;
[0695] (3) 조절은 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 활성화하는 것을 포함하고/거나;

- [0697] (4) 조절은 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 감소시키는 것을 포함하고/거나;
- [0698] (5) 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 조작된 뉴클레아제 (또는 조작된 뉴클레아제 변이체)는 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 서열식별번호: 10을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 세포에서 표적 유전자의 증진된 조절을 유도하는 것인
- [0699] 방법.
- [0700] 실시양태 14. 세포에서 표적 유전자를 조정하는 방법으로서,
- [0701] 세포를 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 조작된 폴리펩티드와 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1-3 및 13-19로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0702] 여기서 접촉은 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 서열식별번호: 10을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 세포에서 표적 유전자의 증진된 조절을 발생시키고,
- [0703] 임의로 여기서:
- [0704] (1) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일하고/거나;
- [0705] (2) 표적 유전자의 증진된 조절은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 50%, 적어도 80%, 또는 적어도 100% 더 큰 표적 유전자의 발현 수준에서의 보다 큰 변화를 특징으로 하고/거나;
- [0706] (3) 표적 유전자의 증진된 조절은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 표적 유전자의 발현 수준에서의 보다 큰 증가를 특징으로 하고/거나;
- [0707] (4) 표적 유전자의 증진된 조절은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 표적 유전자의 발현 수준에서의 보다 큰 감소를 특징으로 하고/거나;
- [0708] (5) 표적 유전자의 증진된 조절은 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것보다 더 긴 표적 유전자의 발현 수준에서의 연장된 변화를 특징으로 하고/거나;
- [0709] (6) 연장된 변화는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것보다 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 80%, 또는 적어도 100% 더 길고/거나;
- [0710] (7) 조작된 뉴클레아제의 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 잔기 2-100으로부터 적어도 1개의 결실을 포함하고/거나;
- [0711] (8) 조작된 뉴클레아제는 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 92% 초과로 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;
- [0712] (9) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고,
- [0713] 여기서 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 비교하여 변형을 포함하고, 여기서 변형은 A21Q, V23I, N32E, D29E, N33R, E35K, K36Q, I37A, A38G, E40D, K73G, A74T, R75G, K76E, Q83K, G87K, E151A, A340S, H353K, A374K, I387E, N423D, K473Q, T474L, T474R, H497K, L515R, N519T, K521D, K521N, L522I로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원 및 서열식별번호: 1의 아미노산 잔기 400-529로부터 적어도 1개의 결실을 포함하고/거나;
- [0714] (10) 조작된 뉴클레아제 변이체는
- [0715] 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드 서열; 및
- [0716] 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드 서열
- [0717] 을 포함하는 키메라 폴리펩티드이고,
- [0718] 여기서 제1 Cas 단백질은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고/거나;

- [0719] (11) 조작된 뉴클레아제는
- [0720] 제1 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드 서열 (CP1);
- [0721] 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질의 부분과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드 서열 (CP2); 및
- [0722] (i) 제1 Cas 단백질의 추가의 부분 (여기서 제1 Cas 단백질의 부분 및 추가의 부분은 제1 Cas 단백질에서 서로 직접 인접하지 않음);
- [0723] (ii) 제2 Cas 단백질의 추가의 부분 (여기서 제2 Cas 단백질의 부분 및 추가의 부분은 제2 Cas 단백질에서 서로 직접 인접하지 않음); 또는
- [0724] (iii) 제1 Cas 단백질 및 제2 Cas 단백질과 상이한 제3 Cas 단백질의 부분
- [0725] 과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제3 폴리펩티드 서열 (CPx)
- [0726] 을 포함하는 키메라 폴리펩티드이고,
- [0727] 여기서 키메라 폴리펩티드는 약 1,000개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0728] (12) 조작된 뉴클레아제 변이체는
- [0729] 제1 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제1 폴리펩티드; 및
- [0730] 제1 Cas 단백질과 상이한 제2 Cas 단백질과 공통인 적어도 3개의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 제2 폴리펩티드
- [0731] 를 포함하는 키메라 폴리펩티드이고,
- [0732] 여기서 제2 폴리펩티드 서열의 길이는 제1 폴리펩티드 서열의 길이보다 약 20% 미만이고/거나;
- [0733] (13) 조작된 뉴클레아제 변이체는:
- [0734] (i) 표 3B, 표 4B, 또는 표 5C로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0735] (ii) 서열식별번호: 1-3, 10, 및 13-19 중 어느 하나가 아니고;
- [0736] (iii) 약 800개 이하의 아미노산의 길이를 갖고/거나;
- [0737] (14) 조작된 뉴클레아제 변이체는:
- [0738] (i) 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0739] (ii) 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 경우에, 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링된 서열식별번호: 10을 포함하는 대조군 조작된 폴리펩티드에 의한 것과 비교하여 세포에서 표적 유전자의 증진된 조정을 유도하고/거나;
- [0740] (15) 아미노산 서열은 약 600개 이하의 아미노산, 약 550개 이하의 아미노산, 또는 약 500개 이하의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0741] (16) 아미노산 서열은 529개 미만의 아미노산 길이를 갖고/거나;
- [0742] (17) 조작된 뉴클레아제 변이체는 서열식별번호: 1에 의해 코딩된 뉴클레아제와 비교하여 감소된 뉴클레아제 활성을 나타내고/거나;
- [0743] (18) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 또는 적어도 85% 동일하고/거나;
- [0744] (19) 아미노산 서열은 서열식별번호: 1의 폴리펩티드 서열과 최대 95% 동일하고/거나;
- [0745] (20) 아미노산 서열은 서열식별번호: 12의 폴리펩티드 서열과 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일하고/거나;
- [0746] (21) 세포는 포유동물 세포이고/거나;

- [0747] (22) 표적 유전자는 게놈 서열이고/거나;
- [0748] (23) 유전자 조정인자는 유전자 활성화인자이고/거나;
- [0749] (24) 유전자 조정인자는 유전자 리프레서이고/거나;
- [0750] (25) 유전자 조정인자는 조작된 폴리펩티드 내의 조작된 뉴클레아제 변이체에 융합되고/거나;
- [0751] (26) 유전자 조정인자는 조작된 뉴클레아제 변이체에 융합되지 않고/거나;
- [0752] (27) 여기서 접촉은 세포를 조작된 폴리펩티드, 및 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 친화도를 나타내는 가이드 핵산 분자를 포함하는 복합체로 형질감염시키는 것을 포함하고/거나;
- [0753] (28) 접촉은 세포를 조작된 폴리펩티드, 및 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 친화도를 나타내는 가이드 핵산 분자를 코딩하는 벡터로 형질감염시키는 것을 포함하고/거나;
- [0754] (29) 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터인
- [0755] 방법.
- [0756] 실시양태 15. Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물로서, 여기서 가이드 핵산 분자는:
- [0757] 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및
- [0758] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은:
- [0759] (i) 서열식별번호: 555의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0760] (ii) 서열식별번호: 557의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 598의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 88% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0761] (iii) 서열식별번호: 578의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 599의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 81% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0762] (iv) 서열식별번호: 568의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 93% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 600의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 67% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0763] (v) 서열식별번호: 569의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 601의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 71% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖는 것을 특징으로 하고,
- [0764] 임의로 여기서:
- [0765] (1) 스캐폴드 서열은 (i-a) 서열식별번호: 555의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (i-b) 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0766] (2) 스캐폴드 서열은 (ii-a) 서열식별번호: 557의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (ii-b) 서열식별번호: 598의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는

100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;

- [0767] (3) 스캐폴드 서열은 (iii-a) 서열식별번호: 578의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (iii-b) 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (iii-c) 서열식별번호: 599의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0768] (4) 스캐폴드 서열은 (iv-a) 서열식별번호: 568의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (iv-b) 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (iv-c) 서열식별번호: 600의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0769] (5) 스캐폴드 서열은 (v-a) 서열식별번호: 569의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (v-b) 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖거나; (v-c) 서열식별번호: 601의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0770] (6) 가이드 핵산 분자는 최대 약 150, 최대 약 140, 최대 약 130, 또는 최대 약 125개의 뉴클레오티드 길이를 갖고/거나;
- [0771] (7) 스캐폴드 서열은 최대 약 130, 최대 약 120, 최대 약 110, 또는 최대 약 105개의 뉴클레오티드 길이를 갖고/거나;
- [0772] (8) 스캐폴드 서열은 적어도 약 95, 적어도 약 99, 또는 적어도 약 100개의 뉴클레오티드 길이를 갖고/거나;
- [0773] (9) 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 복합체의 결합은 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키고, 여기서 (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2) Cas 단백질 및 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어난 것인
- [0774] 조성물.
- [0775] 실시양태 16. Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물로서, 여기서 가이드 핵산 분자는:
- [0776] 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및
- [0777] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은 표 6B, 표 7B 및 표 8B로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 나타내고, 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500과 동일하지 않고,
- [0778] 임의로 여기서 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 복합체의 결합은 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키고, 여기서 (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2) Cas 단백질 및 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어나고,

- [0779] 추가로 임의로 여기서:
- [0780] (1) 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 503-152, 519, 524, 528, 및 553으로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내고/거나;
- [0781] (2) 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 555, 557, 558, 568, 569, 578, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내고/거나;
- [0782] (3) 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 555, 557, 568, 569, 576, 577, 578, 580, 593, 519, 및 528로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내고/거나;
- [0783] (4) 스캐폴드 서열은 최대 약 158개의 뉴클레오티드 길이를 갖는 것인
- [0784] 조성물.
- [0785] 실시양태 17. Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 포함하는 조성물로서, 여기서 가이드 핵산 분자는:
- [0786] 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및
- [0787] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은 최대 약 158개의 뉴클레오티드 길이를 갖고,
- [0788] 여기서 세포에서 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 복합체의 결합은 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키고, 여기서 (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2) Cas 단백질 및 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어나고,
- [0789] 임의로 여기서:
- [0790] (1) 스캐폴드 서열은 표 6B, 표 7B, 및 표 8B로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 상보성을 나타내고, 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500과 동일하지 않고/거나;
- [0791] (2) 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 503-152, 519, 524, 528, 및 553으로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내고/거나;
- [0792] (3) 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 555, 557, 558, 568, 569, 578, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내고/거나;
- [0793] (4) 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 555, 557, 568, 569, 576, 577, 578, 580, 593, 519, 및 528로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내는 것인
- [0794] 조성물.
- [0795] 실시양태 18. Cas 단백질 및 Cas 단백질과 복합체를 형성하도록 구성된 가이드 핵산 분자를 코딩하는 벡터를 포함하는 조성물로서, 여기서 벡터는:
- [0796] Cas 단백질을 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열; 및
- [0797] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한, 가이드 핵산 분자의 스캐폴드 서열을 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하고,
- [0798] 여기서 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이 및 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이를 합한 합계는 최대 약 1700개 뉴클레오티드이고,

- [0799] 임의로 여기서:
- [0800] (1) 합계는 최대 약 1650, 최대 약 1620, 또는 최대 약 1600개 뉴클레오티드이고/거나;
- [0801] (2) 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이는 최대 약 1550, 최대 약 1520, 또는 최대 약 1500개 뉴클레오티드이고/거나;
- [0802] (3) 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이는 최대 약 135, 최대 약 130, 최대 약 125, 최대 약 120, 최대 약 115, 최대 약 110, 또는 최대 약 105개 뉴클레오티드이고/거나;
- [0803] (4) 조성물은 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는, 가이드 핵산 분자의 스페이서 서열을 코딩하는 제3 폴리뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고/거나;
- [0804] (5) 복합체는 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 서열에 결합하여 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생시키도록 구성되고/거나;
- [0805] (6) 스캐폴드 서열은 표 6B, 표 7B, 및 표 8B로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 나타내고, 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500과 동일하지 않은 것인
- [0806] 조성물.
- [0807] 실시양태 19. 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나에 있어서,
- [0808] (1) 스캐폴드 서열이 최대 약 150, 최대 약 140, 최대 약 130, 최대 약 102, 최대 약 110, 또는 최대 약 105개의 뉴클레오티드 길이를 갖고/거나;
- [0809] (2) Cas 단백질이 최대 약 535 또는 최대 약 530개의 아미노산 잔기 길이를 갖고/거나;
- [0810] (3) (A1)이 (A2)와 대등하고/거나;
- [0811] (4) (A1)이 (A2)와 (A2)의 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 2% 이하 또는 1% 이하만큼 차이가 없고/거나;
- [0812] (5) (A1)이 (A2)보다 뛰어나고/거나;
- [0813] (6) (A1)이 (A2)와 비교하여 (A2)보다 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 150%, 적어도 200%, 또는 적어도 300%만큼 뛰어나고/거나;
- [0814] (7) 표적 유전자의 조정된 발현 수준이 표적 유전자의 감소된 발현 수준을 특징으로 하고/거나;
- [0815] (8) 표적 유전자의 조정된 발현 수준이 표적 유전자의 증가된 발현 수준을 특징으로 하고/거나;
- [0816] (9) 표적 유전자의 조정된 발현 수준이 표적 유전자의 조정된 발현 수준의 지속기간을 특징으로 하고/거나;
- [0817] (10) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준이 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 절단 또는 indel의 부재하의 것이고/거나;
- [0818] (11) Cas 단백질이 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링되고/거나;
- [0819] (12) Cas 단백질이 유전자 조정인자에 융합되고/거나;
- [0820] (13) 유전자 조정인자가 유전자 활성화인자이고/거나;
- [0821] (14) 유전자 조정인자가 유전자 리프레서이고/거나;
- [0822] (15) 가이드 핵산 분자가 유전자 조정인자를 동원하여 복합체를 형성하도록 구성된 압타머를 추가로 포함하고/거나;
- [0823] (16) 조성물이 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 조작된 폴리펩티드를 추가로 포함하는 것인
- [0824] 조성물.
- [0825] 실시양태 20. 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 조성물을 포함하는 시스템으로서,
- [0826] 임의로 여기서:
- [0827] (1) 시스템이 Cas 단백질을 포함하고/거나;

- [0828] (2) Cas 단백질이 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 조작된 폴리펩티드를 포함하고,
- [0829] 추가로 임의로 여기서 조작된 뉴클레아제 변이체는:
- [0830] (i) 표 3B, 표 4B, 또는 표 5C로부터 선택된 구성원의 폴리펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하고;
- [0831] (ii) 서열식별번호: 1-3, 10, 및 13-19 중 어느 하나가 아니고;
- [0832] (iii) 약 800개 이하의 아미노산의 길이를 갖는 것인
- [0833] 시스템.
- [0834] 실시양태 21. 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 시스템을 코딩하는 1개 이상의 폴리뉴클레오티드.
- [0835] 실시양태 22. 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 시스템을 포함하는 세포.
- [0836] 실시양태 23. 세포에서 표적 유전자를 제어하는 방법으로서, 세포를 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 조성물 또는 시스템과 접촉시키는 것을 포함하며,
- [0837] 임의로 여기서:
- [0838] (1) 제어는 세포 내의 표적 유전자에서의 1개 이상의 염기의 삽입, 결실, 및/또는 돌연변이를 포함하고/거나;
- [0839] (2) 제어는 세포 내의 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 조절하는 것을 포함하고/거나;
- [0840] (3) 조절은 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 활성화하는 것을 포함하고/거나;
- [0841] (4) 조절은 표적 유전자의 발현 및/또는 활성 수준을 감소시키는 것을 포함하는 것인
- [0842] 방법.
- [0843] 실시양태 24. 세포에서 표적 유전자를 조정하는 방법으로서,
- [0844] 세포를 가이드 핵산 분자 및 Cas 단백질을 포함하는 복합체와 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 복합체는 표적 유전자에 작동가능하게 커플링된 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내고,
- [0845] 여기서 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대한 복합체의 결합은 세포에서 표적 유전자의 조정된 발현 수준을 발생 시키고, 여기서 (A1) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 (A2) Cas 단백질 및 서열식별번호: 500의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 가이드 핵산 분자를 포함하는 대조군 복합체에 의한 것과 대등하거나 또는 그보다 뛰어나고,
- [0846] 임의로 여기서:
- [0847] (1) (A1)은 (A2)와 대등하고/거나;
- [0848] (2) (A1)은 (A2)와 (A2)의 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 2% 이하 또는 1% 이하만큼 차이가 없고/거나;
- [0849] (3) (A1)은 (A2)보다 뛰어나고/거나;
- [0850] (4) (A1)은 (A2)와 비교하여 (A2)보다 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 100%, 적어도 150%, 적어도 200%, 또는 적어도 300%만큼 뛰어나고/거나;
- [0851] (5) 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 표적 유전자의 감소된 발현 수준을 특징으로 하고/거나;
- [0852] (6) 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 표적 유전자의 증가된 발현 수준을 특징으로 하고/거나;
- [0853] (7) 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 표적 유전자의 조정된 발현 수준의 지속기간을 특징으로 하고/거나;
- [0854] (8) 가이드 핵산 분자는:
- [0855] 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및
- [0856] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은:
- [0857] (i) 서열식별번호: 555의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클

레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;

- [0858] (ii) 서열식별번호: 557의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 598의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 88% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0859] (iii) 서열식별번호: 578의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 599의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 81% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0860] (iv) 서열식별번호: 568의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 93% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 600의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 67% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나;
- [0861] (v) 서열식별번호: 569의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 597의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 84% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖고/거나; 서열식별번호: 601의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 71% 서열 동일성을 갖는 연속 폴리뉴클레오티드 서열을 갖는 것을 특징으로 하고/거나;
- [0862] (9) 가이드 핵산 분자는:
- [0863] 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및
- [0864] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은 표 6B, 표 7B 및 표 8B로부터 선택된 구성원의 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 나타내고, 스캐폴드 서열은 서열식별번호: 500과 동일하지 않고/거나;
- [0865] (10) 가이드 핵산 분자는:
- [0866] 표적 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 특이적 결합을 나타내는 스페이서 서열; 및
- [0867] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한 스캐폴드 서열을 포함하고, 여기서 스캐폴드 서열은 최대 약 158개의 뉴클레오티드 길이를 갖고/거나;
- [0868] (11) 접촉은 Cas 단백질 및 가이드 핵산 분자를 코딩하는 벡터를 이용하는 것을 포함하며, 여기서 벡터는:
- [0869] Cas 단백질을 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열; 및
- [0870] Cas 단백질과 복합체를 형성하기 위한, 가이드 핵산 분자의 스캐폴드 서열을 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하고,
- [0871] 여기서 제1 폴리뉴클레오티드 서열의 길이 및 제2 폴리뉴클레오티드 서열의 길이를 합한 합계는 최대 약 1700개 뉴클레오티드이고/거나;
- [0872] (12) 가이드 핵산 분자의 스캐폴드 서열은 최대 약 150, 최대 약 140, 최대 약 130, 최대 약 102, 최대 약 110, 또는 최대 약 105개의 뉴클레오티드 길이를 갖고/거나;
- [0873] (13) Cas 단백질은 최대 약 535 또는 최대 약 530개의 아미노산 잔기 길이를 갖고/거나;
- [0874] (14) 복합체에 의한 표적 유전자의 조정된 발현 수준은 표적 폴리뉴클레오티드 서열의 절단 또는 indel의 부재하의 것이고/거나;
- [0875] (15) Cas 단백질은 유전자 조정인자에 작동가능하게 커플링되고/거나;
- [0876] (16) Cas 단백질은 유전자 조정인자에 융합되고/거나;
- [0877] (17) 유전자 조정인자는 유전자 활성화인자이고/거나;
- [0878] (18) 유전자 조정인자는 유전자 리프레서이고/거나;
- [0879] (19) 가이드 핵산 분자는 유전자 조정인자를 동원하여 복합체를 형성하도록 구성된 압타머를 추가로 포함하고/

거나;

[0880] (20) Cas 단백질은 본원에 제공된 실시양태 중 어느 하나의 조작된 폴리펩티드의 조작된 뉴클레아제 변이체를 포함하는 것인

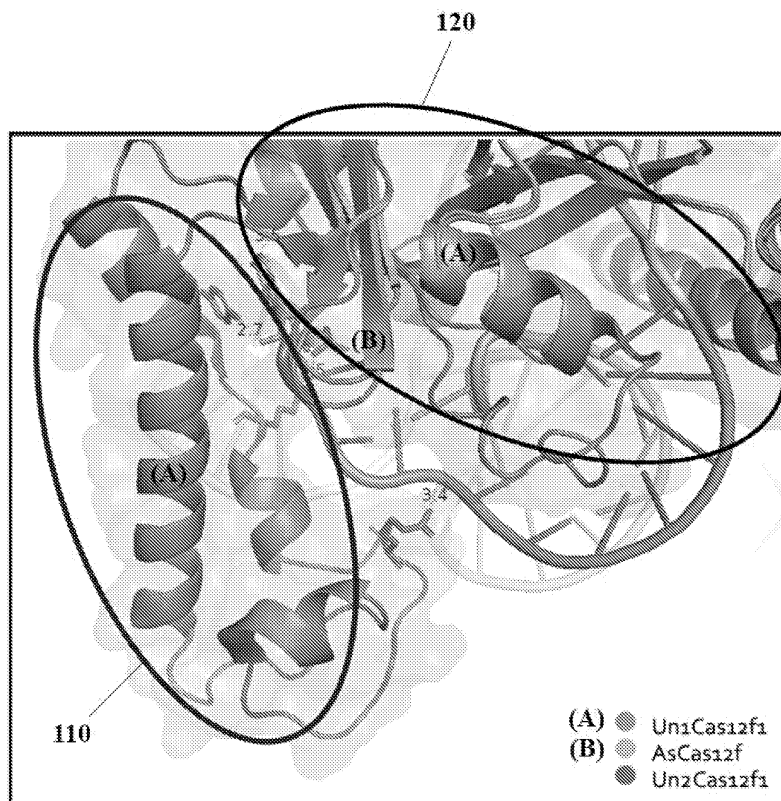
[0881] 방법.

[0882] 본 발명의 상이한 측면은 개별적으로, 집합적으로, 또는 서로 조합되어 인지될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 다양한 측면은 본원에 개시된 임의의 특정한 적용에 적용될 수 있다. 본 개시내용의 조성물 섹션에서 본원에 개시된 물질의 조성물은 본원에 개시된 사용 및 제조 방법을 포함하는 방법 섹션에서 사용될 수 있거나, 또는 그 반대일 수 있다.

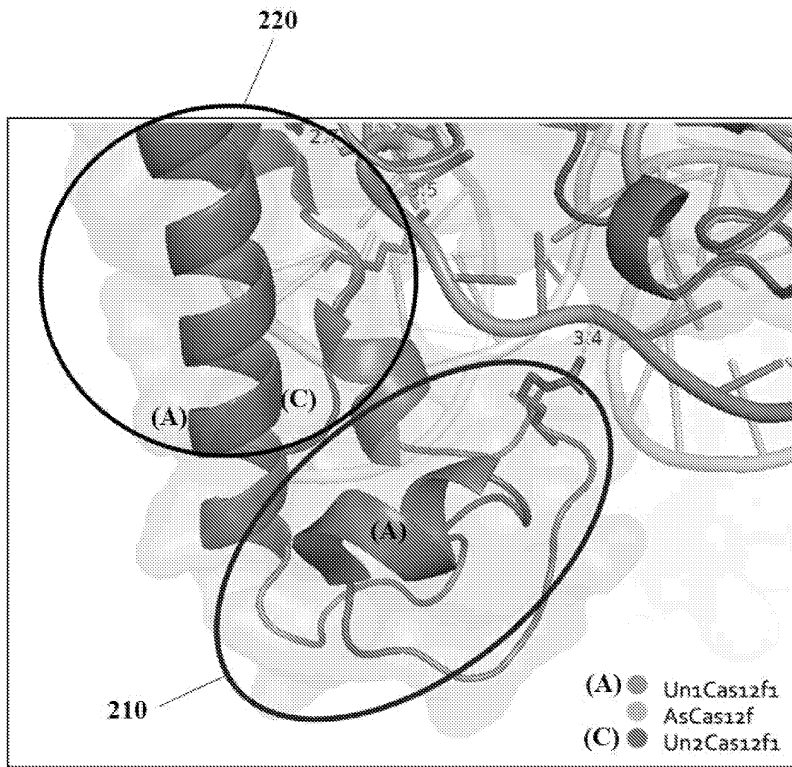
[0883] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명은 명세서 내에 제공된 구체적 예에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명이 상기 언급된 명세서를 참조하여 기재되었지만, 본원의 실시양태의 기재 및 예시는 제한적인 의미로 해석되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변형, 변화 및 치환이 이제 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 것이다. 또한, 본 발명의 모든 측면은 본원에 제시된 구체적인 묘사, 구성 또는 상대 비율로 제한되지 않고, 이는 다양한 조건 및 변수에 의존적이라는 것이 이해될 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 또한 임의의 이러한 대안, 변형, 변경 또는 등가물을 포괄할 것으로 고려된다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 규정하고, 이들 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 및 그의 등가물은 그에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

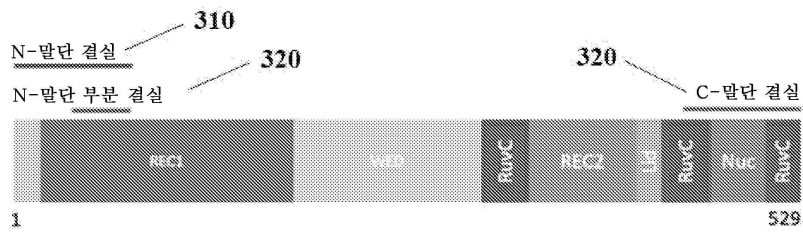
도면1



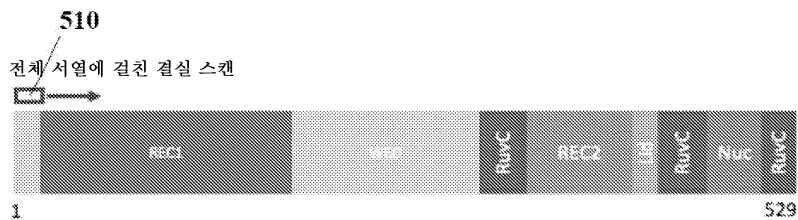
도면2



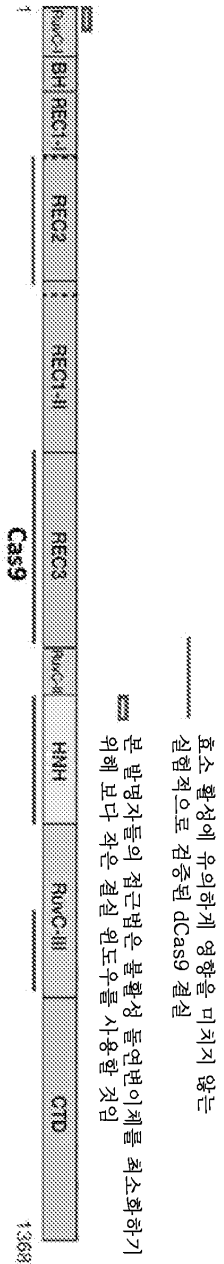
도면3a



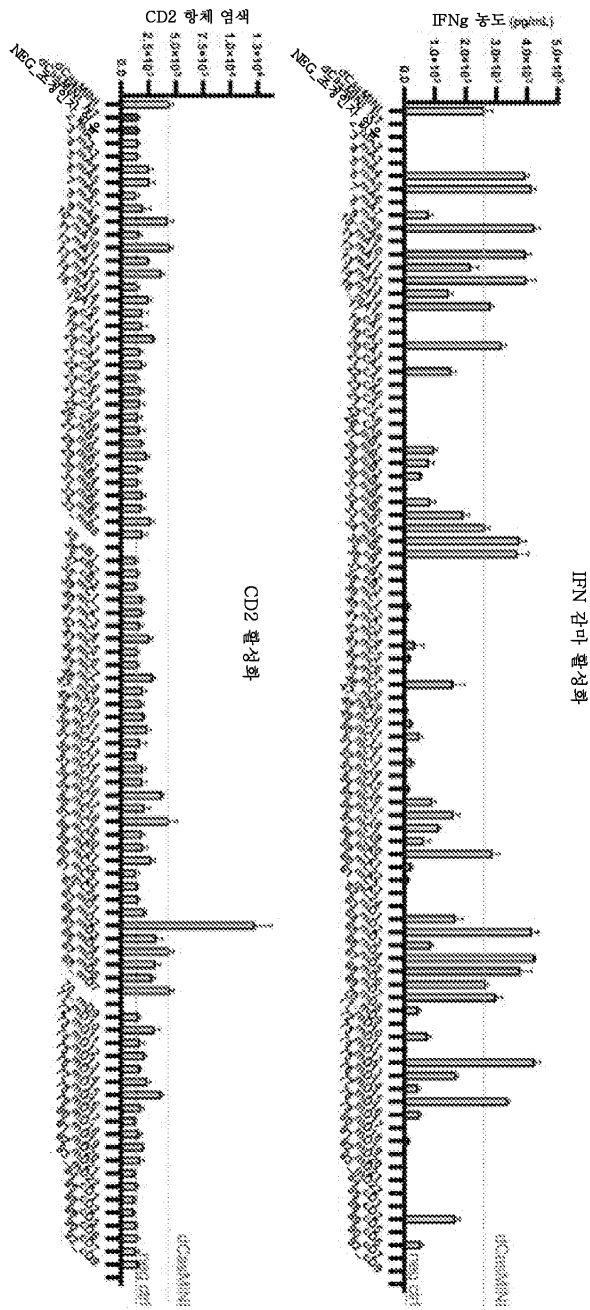
도면3b



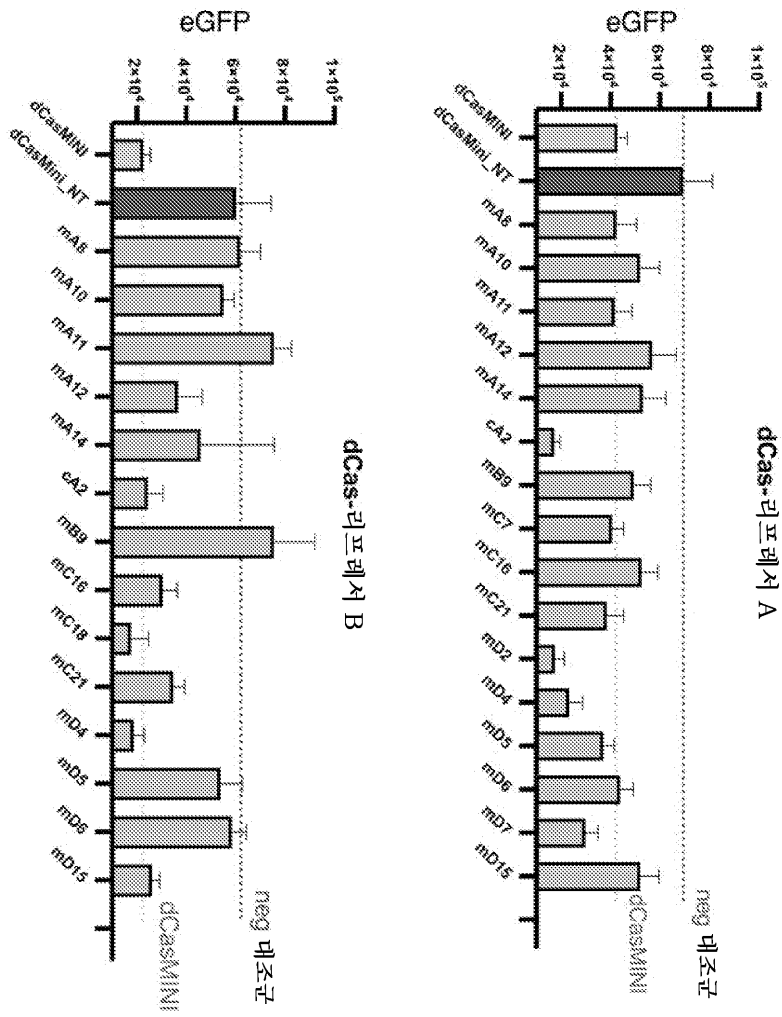
도면4



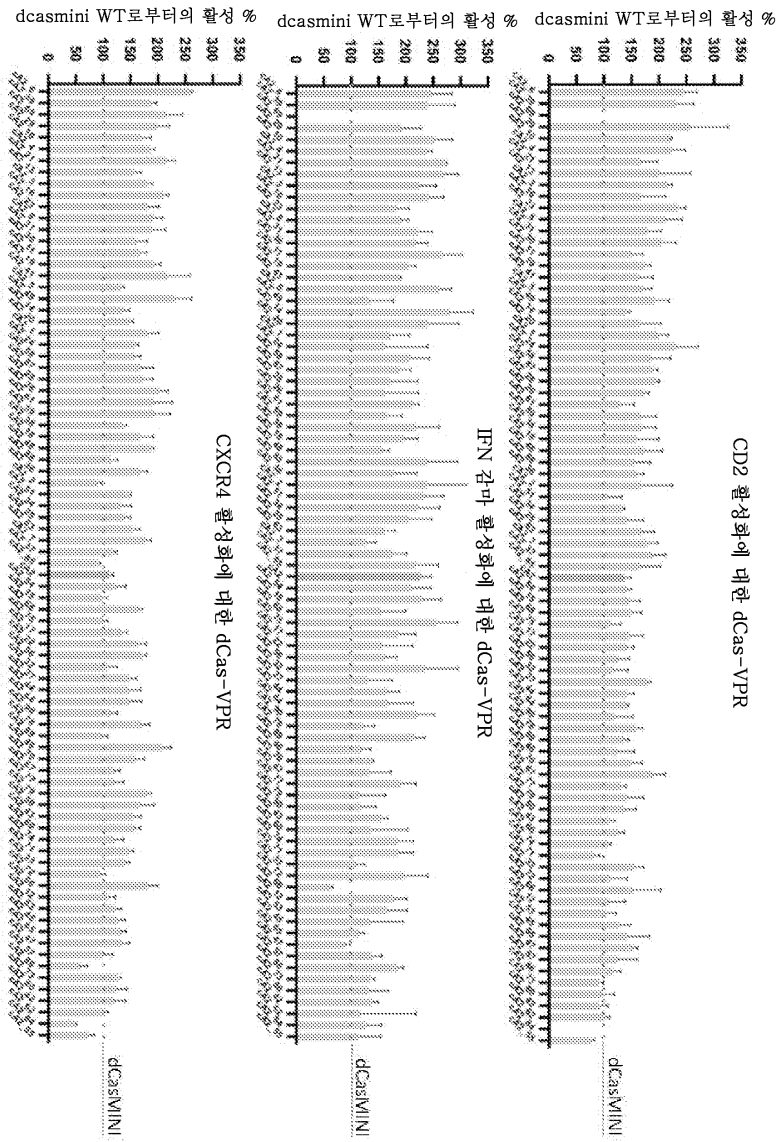
도면5



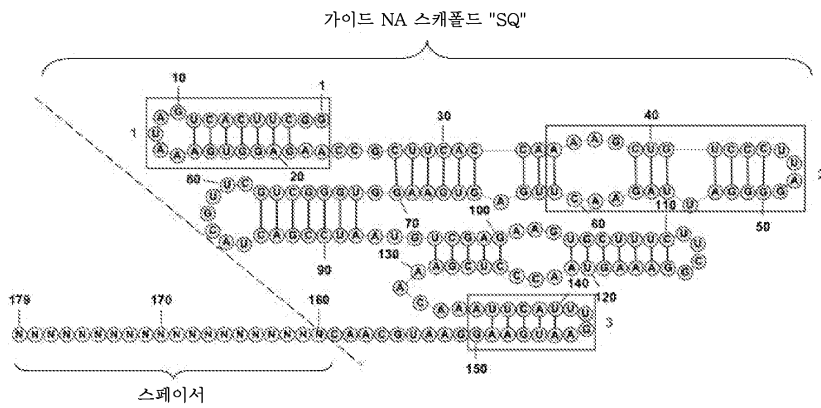
도면6



도면7



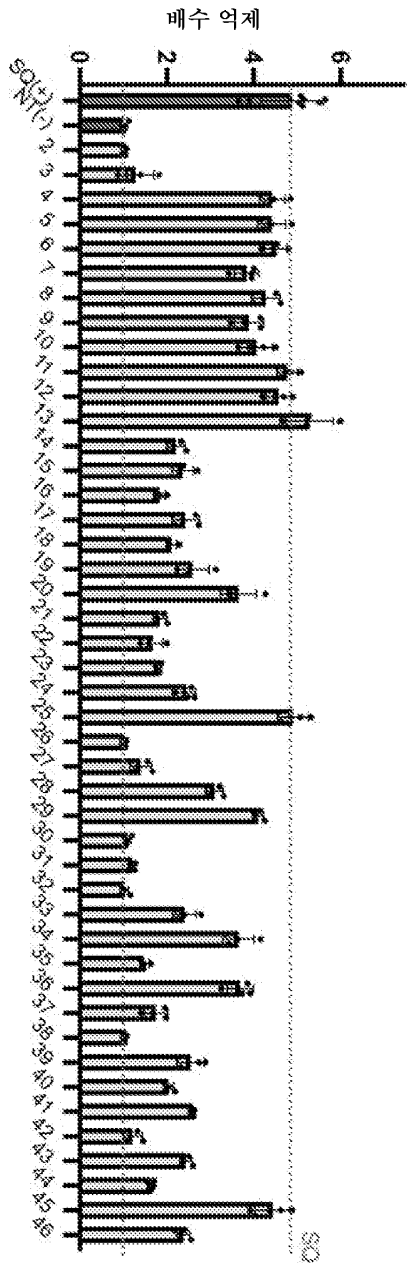
도면8



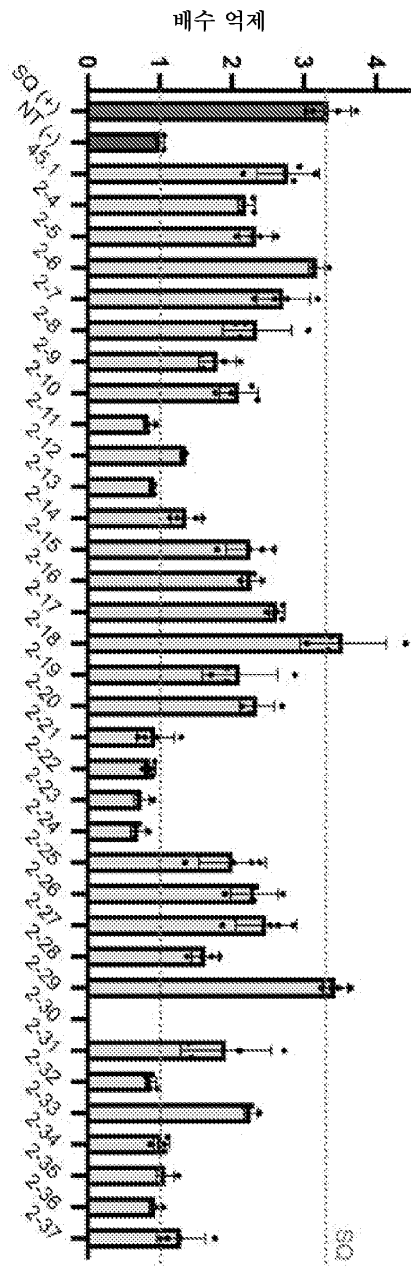
도면9



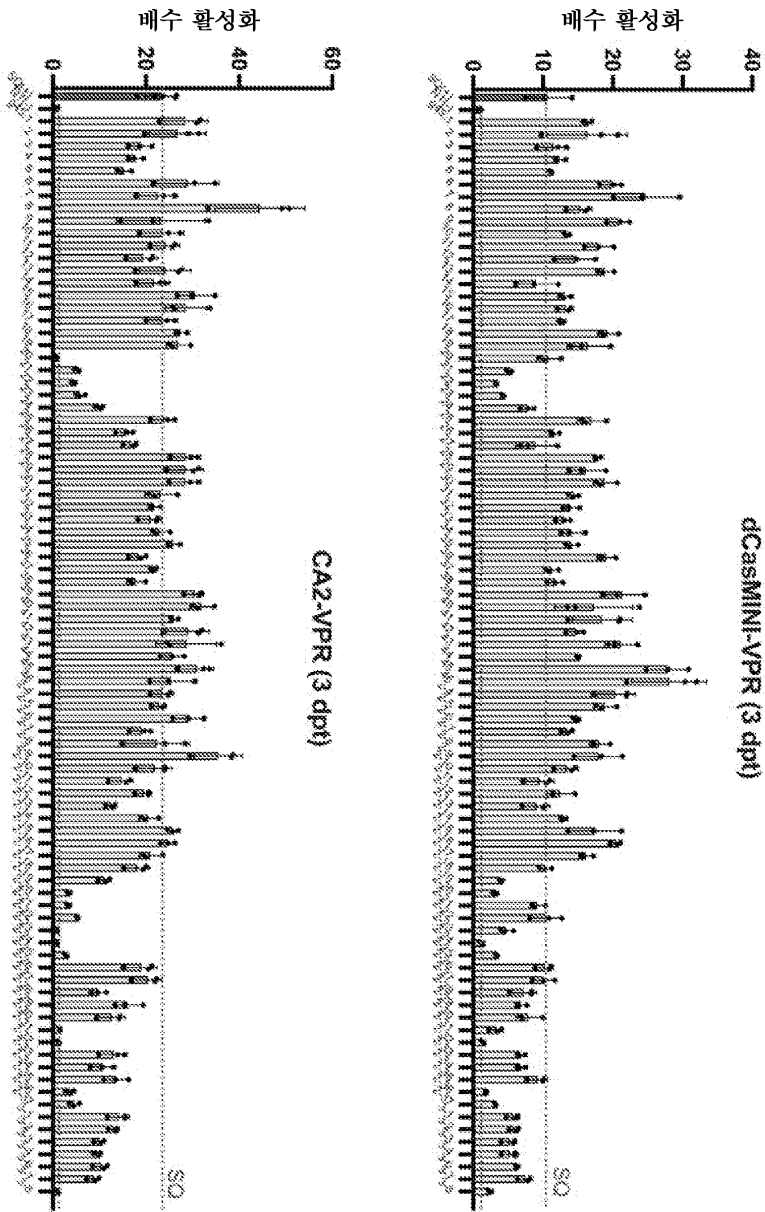
도면10



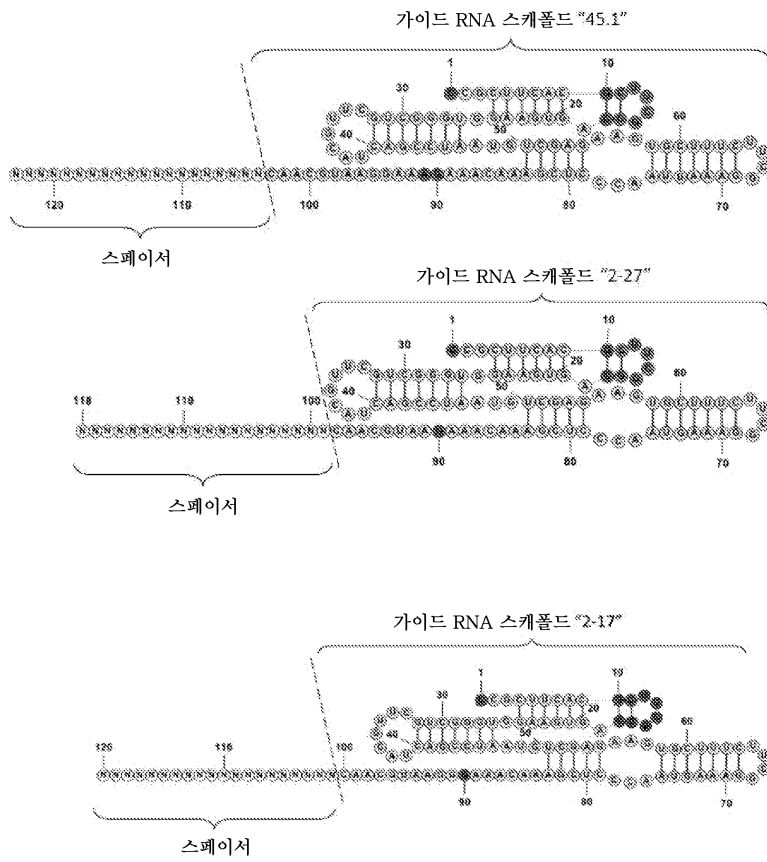
도면11



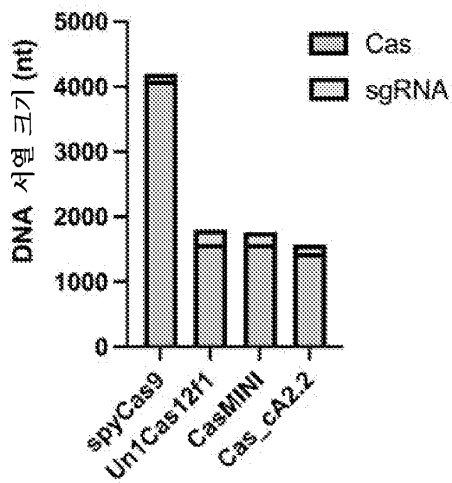
도면12



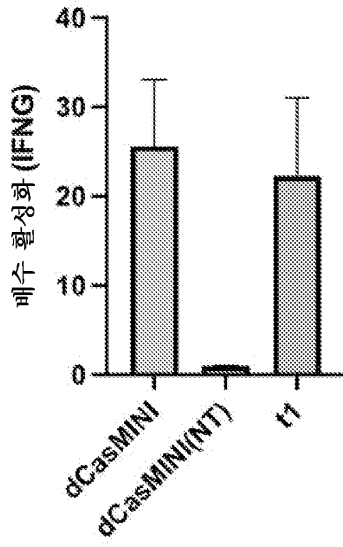
도면13



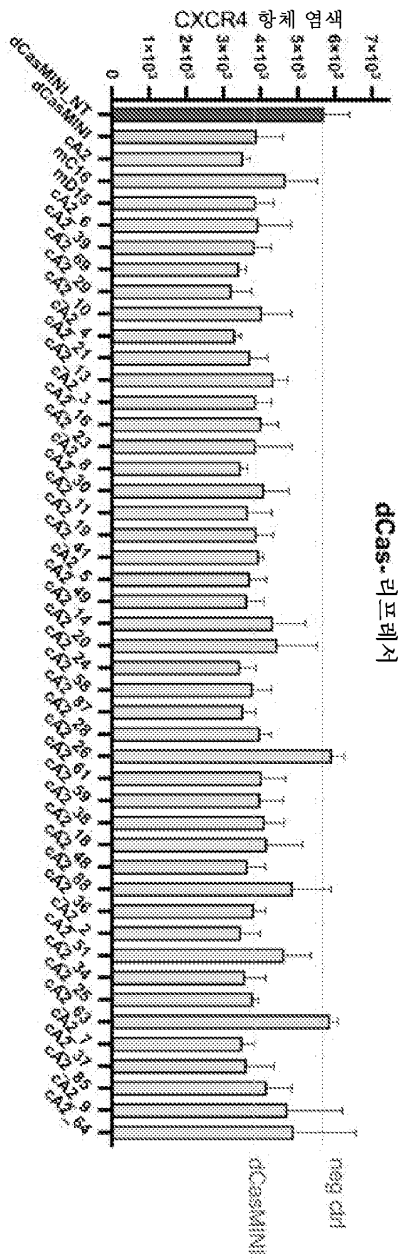
도면14



도면15



도면16



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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