

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190456 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.27

(51) Int. Cl. C12N 9/22 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.08

(54) НОВЫЕ МУТАЦИИ, КОТОРЫЕ ПОВЫШАЮТ АКТИВНОСТЬ Cpf1
ACIDAMINOCOCCUS SP. В ОТНОШЕНИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ДНК

(31) 62/716,138; 62/749,607; 62/870,268

(32) 2018.08.08; 2018.10.23; 2019.07.03

(33) US

(86) PCT/US2019/045813

(87) WO 2020/033774 2020.02.13

(71) Заявитель:
ИНТЕГРЕЙТЕД ДНА
ТЕКНОЛОДЖИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чжан Лиян, Вакульскас Кристофер
Энтони, Боуд Николь Мэри,
Коллингвуд Майкл Аллен, Белти
Кристин Рене, Бельке Марк Аарон
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к полинуклеотидам и аминокислотам Cas12a (Cpf1) Acidaminococcus sp. и к способам их применения для редактирования генома в эукариотических клетках.

202190456

A1

A1

202190456

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567197EA/030

НОВЫЕ МУТАЦИИ, КОТОРЫЕ ПОВЫШАЮТ АКТИВНОСТЬ CPF1 ACIDAMINOCOCCUS SP. В ОТНОШЕНИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ДНК ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящей заявке испрашивается преимущество приоритета согласно 35 U.S.C. 119 по предварительной патентной заявке США с серийным номером 62/870268, поданной 3 июля 2019 года, под названием "OPTIMIZED CAS12A (CPF1) PROTEINS FOR EFFICIENT GENOME EDITING IN EUKARYOTIC CELLS", предварительной патентной заявке США с серийным номером 62/749607, поданной 23 октября 2018 года, под названием "DEEP-SCANNING MUTAGENESIS UNCOVERS NOVEL MUTATIONS THAT ENHANCE THE DNA CLEAVAGE ACTIVITY OF ACIDAMINOCOCCUS SP. CAS12A/CAS12A AT NON-CANONICAL TTTT PAM SITES" и предварительной патентной заявке США с серийным номером 62/716138, поданной 8 августа 2018 года, под названием "NOVEL MUTATIONS THAT ENHANCE THE DNA CLEAVAGE ACTIVITY OF ACIDAMINOCOCCUS SP. CPF1", содержание каждой из этих заявок включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к возможности расщеплять двухцепочечную ДНК живых организмов в конкретных положениях с использованием нуклеазной системы CRISPR/Cas12a (Cpf1). В частности, описана серия рекомбинантных белков Cas12a, которые пригодны в контексте эукариотических клеток.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0003] Настоящая заявка содержит список последовательностей, предоставленный в формате ASCII посредством EFS-Web и включенный в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Копия ASCII, созданная _____, названа _____, и имеет размер _____ байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0004] Cas12a представляет собой РНК-направляемую эндонуклеазу, встречающуюся в бактериальных видах, включая *Acidaminococcus sp.*, и является частью адаптивной иммунной системы в форме коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных кластерами (CRISPR). Cas12a нацеливается на последовательность ДНК, являющуюся мишенью, из 21~24 нт, или часто называемую протоспейсером, посредством специфичной к участку-мишени комплементарной РНК из 21~24 нт. Рибонуклеопротеиновый (РНП) комплекс Cas12a-гРНК опосредует двухцепочечные разрывы ДНК (DSB), которые затем репарируются либо посредством нехомологичного соединения концов (NHEJ, как правило, вносит мутации или инсерции-делеции в участок разрезания), либо системы направляемой гомологией репарации (HDR) для точного редактирования, если присутствует подходящая матричная нуклеиновая кислота.

[0005] Ключевыми для распознавания правильной ДНК-мишени для Cas12a

являются как ст-РНК, так и канонический соседний с протоспейсром мотив "TTTV" (PAM), который представляет собой последовательность из 4 п.н. непосредственно выше протоспейсера. По сравнению с PAM NGG из 2 п.н. для Cas9 из *Streptococcus pyogenes*, Cas12a расширяет поддающиеся нацеливанию локусы при редактировании генома, в частности, на АТ-богатые участки, которые недоступны для системы Cas9. Однако вследствие относительно низкой ферментативной активности вероятность того, что может быть достигнуто эффективное редактирование генома для данного участка, является значительно более низкой, чем в случае системы Cas9, что ограничивает ее более широкое применение. Вследствие этого, систему Cas12a часто считают альтернативным подходом, только когда на геномный участок не может быть нацелена Cas9.

[0006] Модификация белков посредством мутагенеза может изменять предпочтительные последовательности PAM для системы CRISPR. Посредством обуславливаемого структурой мутагенного скрининга остатков вблизи последовательности PAM, предшествующее исследование идентифицировало два варианта AsCpf1, которые являются совместимыми с PAM TYCV и TATV, соответственно. Хотя эти варианты в совокупности расширили поддающиеся нацеливанию участки системы Cpf1 на протяжении кодирующей области генома человека в 3 раза, применимость каждого индивидуального варианта все еще ограничена вследствие их взаимоисключающей потребности в последовательностях PAM (TYCV против TATV против TTTV). Является в высокой степени желательной идентификация вариантов Cpf1 с более коротким PAM и большей универсальностью последовательности без ухудшения активности в канонических участках PAM.

[0007] Таким образом, существует потребность в повышении применимости Cas12a. Одним аспектом настоящей заявки является повышение применимости Cpf1 путем расширения ее совместимости с PAM. В связи с этим были открыты определенные новые варианты *AsCas12a* с усиленной активностью. Другой желательной задачей является максимизация доставки бактериального белка в эукариотическое ядро, одновременно избегая нарушения основной функции Cas12a. Поскольку Cas12a представляет собой бактериальный белок, то перед тем, как может быть достигнута успешная доставка белка в эукариотические клетки, сначала должны быть преодолены определенные молекулярные генетические препятствия. Настоящее изобретение относится к уникальным решениям для достижения этих задач.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В первом аспекте предусматривается ассоциированный с CRISPR белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCpf1. Вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0009] Во втором аспекте предусматривается рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид,

кодирующий вариант AsCpf1. Вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0010] В третьем аспекте предусматривается способ повышения эффективности редактирования генов в участках PAM TTTN в клетке посредством рибонуклеинового комплекса CRISPR. Способ включает стадию приведения клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCpf1. Вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0011] В четвертом аспекте предусматривается набор, содержащий гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCpf1.

[0012] В пятом аспекте CRISPR-ассоциированный белок содержит полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

[0013] В шестом аспекте предусматривается рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

[0014] В седьмом аспекте предусматривается способ повышения эффективности редактирования генов в неканонических участках PAM TTTT в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR. Способ включает стадию приведения клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR, который включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

[0015] В восьмом аспекте предусматривается набор, включающий гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a. Вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной

аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

[0016] В девятом аспекте предусматривается нуклеиновая кислота, кодирующая CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a. Вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

[0017] В десятом аспекте предусматривается полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид Cas12a. Полинуклеотидная последовательность включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

[0018] В одиннадцатом аспекте предусматривается аминокислотная последовательность, кодирующая полипептид Cas12a. Аминокислотная последовательность включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

[0019] В двенадцатом аспекте предусматривается система эндонуклеазы CAS, содержащая экспрессирующую кассету, кодирующую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a. Она включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

[0020] В тринадцатом аспекте предусматривается система эндонуклеазы CAS, содержащая аминокислотную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a. Аминокислотная последовательность включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

[0021] В четырнадцатом аспекте предусматривается способ проведения редактирования генома в эукариотических клетках. Способ включает стадию введения системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная система эндонуклеазы CAS содержит экспрессирующую кассету кодирующую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

[0022] В пятнадцатом аспекте предусматривается способ проведения редактирования генома в эукариотической клетке. Способ включает стадию введения системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная система эндонуклеазы CAS содержит аминокислотную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

[0023] В шестнадцатом аспекте предусматривается CRISPR-ассоциированный белок, содержащий слитый полипептид. Слитый полипептид включает открытую рамку считывания AsCas12a, сигнал ядерной локализации, необязательно аминокислотный

линкер и необязательно аффинную метку.

[0024] В семнадцатом аспекте предусматривается способ проведения редактирования генома в эукариотической клетке. Способ включает стадию введения системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем система эндонуклеазы CAS содержит CRISPR-ассоциированный белок согласно шестнадцатому аспекту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0025] На фиг.1 показано, что множество рекомбинантных форм Cas12a обеспечивает спектр эффективностей редактирования. Ряд рекомбинантных белков Cas12a с различающимся составом и расположением последовательностей NLS, метками для очистки и линкерами (A-M; соответствующие SEQ ID NO:18-30) клонировали и очищали до однородного состояния. Полученные очищенные производные Cas12a доставляли в клетки HEK293 посредством электропорации в комплексе с РНК-гидами, которые нацелены на локусы *HPRT*-38186 (SEQ ID NO:1) и *HPRT*-38228 (SEQ ID NO:2). Выделение ДНК в экспериментах по редактированию генома проводили через 48 ч и определяли эффективность редактирования посредством амплификации способом ПЦР отредактированных локусов с использованием праймеров *HPRT*-FWD (SEQ ID NO:3) и *HPRT*-REV (SEQ ID NO:4) и набора для определения редактирования генома Alt-R Genome Editing Detection Kit (Integrated DNA Technologies). Для проиллюстрированных конструкций используются следующие сокращенные обозначения: V5 относится к эпитопной метке V5 (SEQ ID NO: 485); SV40 относится к сигналу ядерной локализации из большого опухолевого антигена вируса SV40 обезьян (SEQ ID NO: 475); Cas12a относится к кодирующей последовательности Cas12a; HIS относится к гексагистидиновой метке (SEQ ID NO: 487); OpT относится к оптимизированному сигналу ядерной локализации (SEQ ID NO: 477); aNLS относится к альтернативному сигналу ядерной локализации (SEQ ID NO: 479); BIP1 относится к первому двухкомпонентному сигналу ядерной локализации (SEQ ID NO: 481); и BIP2 относится к второму двухкомпонентному сигналу ядерной локализации (SEQ ID NO: 483). Стрелками в конструкциях представлены участки начала транскрипции для мРНК-транскриптов, происходящих из ДНК.

[0026] На фиг.2 представлены иллюстративные результаты мутаций M537R и F870L с усиленной активностью расщепления Cpf1 в бактериальном анализе активности. Скрининговые штаммы *E.coli* трансформировали экспрессирующими векторами Cpf1 и sg-РНК, нацеленной на участок *HPRT*-38346 на экспрессирующей токсин плазмиде. Кажущаяся активность Cpf1 в отношении PAM TTTC или TTTC может быть оценена по количеству выживших колоний при селекции с арабинозой при доставке эквивалентного количества плазмид. Очевидно, обе мутации повышали выживаемость для участков PAM TTTC и TTTT, что указывает на увеличенную активность расщепления относительно WT-Cpf1.

[0027] На фиг.3А представлен иллюстративный анализ посредством SDS-PAGE вариантов AsCpf1, использованных в анализе расщепления *in vitro* и последующем редактировании генома в клеточных линиях человека. Загружали указанное количество

белка, и не наблюдали отличий по сравнению с WT-Cpf1. Эти результаты демонстрируют, что мутации M537R и F870L могут повышать активность Cpf1 в отношении расщепления *in vitro* для неканонического участка PAM TTTT при сохранении высокой активности для канонического участка TTTV.

[0028] На фиг.3В представлена иллюстративная активность расщепления ДНК у вариантов Cpf1 в участке HPRT-38346 с PAM TTTC или TTTT. Оба варианта имели более высокий процент расщепления ДНК в участке PAM TTTT, чем WT-Cpf1. Эти результаты демонстрируют, что мутации M537R и F870L могут повышать активность Cpf1 в отношении расщепления *in vitro* для неканонического участка PAM TTTT при сохранении высокой активности для канонического участка TTTV.

[0029] На фиг.4 представлено обобщение результатов, демонстрирующее иллюстративные результаты мутаций M537R и F870L, которые значительно увеличили эффективность AsCpf1 в отношении нацеливания на геном в участках PAM TTTN в клеточной линии человека. Эффективность нацеливания вариантов Cpf1 на геном тестировали в модели с клеточной линией человека с использованием анализа эндонуклеазы I T7 (T7EI). Синтезировали двадцать четыре sg-РНК, нацеленных на ген *CTNBN1*, с PAM TTTN, собирали с вариантами Cpf1 в качестве комплекса РНП, и доставляли посредством нуклеофекции (Lonza). Геномную ДНК собирали через 48 часов после доставки для оценки образования инсерций-делеций посредством T7EI. Описанные варианты не только позволяли расщепление ДНК во всех участках PAM TTTT, на которые не нацеливалась WT-Cpf1, в частности, двойной мутант (M537R/F870L) широко повышал эффективность Cpf1 в отношении нацеливания в 22 из 24 протестированных участков независимо от последовательности PAM.

[0030] На фиг.5А представлена иллюстративная корреляция относительной выживаемости M537R/F870L-AsCas12a в условиях 1 (ось X) и относительной выживаемости M537R/F870L-AsCas12a в условиях 2 (ось Y). Были получены соответствующие показатели фенотипа ($p \sim 0,7$).

[0031] На фиг.5В представлена иллюстративная корреляция относительной выживаемости M537R/F870L-AsCas12a в условиях 1 (ось X) и относительной выживаемости WT-AsCas12a в условиях 3 (ось Y). Были получены соответствующие показатели фенотипа ($p \sim 0,7$).

[0032] На фиг.5С представлена иллюстративная корреляция относительной выживаемости M537R/F870L-AsCas12a в условиях 2 (ось X) и относительной выживаемости WT-AsCas12a в условиях 2 (ось Y). Были получены соответствующие показатели фенотипа ($p \sim 0,7$).

[0033] На фиг.5D представлены иллюстративные варианты показателей фенотипа (относительная выживаемость) для единичных точковых мутаций из выбранного количества для AsCas12a в положениях 537 и 870 в условиях 1 и 2.

[0034] На фиг.5Е представлены иллюстративные варианты показателей фенотипа (относительная выживаемость) для единичных точковых мутаций из выбранного

количества для AsCas12a в положениях 537 и 870 в условиях 1 и 2. На фиг.5D и 5E показано, что M537R и F870L являются оптимальными заменами в соответствующих положениях, что согласуется с результатом предшествующего скрининга и охарактеризации мутантов, проведенных авторами изобретения.

[0035] На фиг.5F представлены иллюстративные варианты показателей фенотипа (относительная выживаемость) для единичных точковых мутаций из выбранного количества для AsCas12a в положениях 505, 510, 569 и 599 в условиях 1, 2 и 3.

[0036] На фиг.6A представлена выживаемость *E. coli* в результате активности WT-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Активность расщепления вариантов AsCas12a в участке РАМ ТТТТ определяли посредством бактериального анализа активности. Чашка петри с первоначальными бактериальными посевами представлена слева, в то время как чашка Петри с выжившими бактериальными колониями представлены справа. Выживаемость *E. coli* при селекции зависит от успешного расщепления экспрессирующей токсин плазмиды, содержащей участок РАМ ТТТТ.

[0037] На фиг.6B представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта L505K-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг.6A.

[0038] На фиг.6C представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта S510L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг. 6A.

[0039] На фиг.6D представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта M537R-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг. 6A.

[0040] На фиг.6E представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта P569D-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг. 6A.

[0041] На фиг.6F представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта P599G-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг. 6A.

[0042] На фиг.7A представлена выживаемость *E. coli* в результате активности M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Активность вариантов M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления в участке РАМ ТТТТ определяли посредством бактериального анализа активности. Чашка петри с первоначальным бактериальным посевом представлена слева, в то время как чашка петри с выжившими бактериальными колониями представлена справа. Выживание *E. coli* при селекции зависит от успешного расщепления экспрессирующей токсин плазмиды, содержащей участок РАМ ТТТТ.

[0043] На фиг.7B представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта L505K/M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг.

7A.

[0044] На фиг.7C представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг.7A.

[0045] На фиг.7D представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта P569D/M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг.7A.

[0046] На фиг.7E представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта P599G/M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг.7A.

[0047] На фиг.7F представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта S510L/M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг.7A.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0048] Настоящее изобретение относится к композициям вариантов Cas12a и к способам повышения применимости Cas12a и ее вариантов для экспрессии в эукариотических клетках.

Определения

[0049] При описании элементов аспектов изобретения или конкретных вариантов осуществления форма единственного числа и "указанный" означают один или несколько элементов. Подразумевается, что термины "содержащий", "включающий" и "имеющий" являются инклюзивными и что могут существовать дополнительные элементы, отличные от перечисленных элементов. Термин "или" означает любой представитель конкретного перечня и также включает любую комбинацию представителей этого перечня, если нет иных указаний.

[0050] Как предусматривается в настоящем описании, термины "по существу", "приблизительно" и "примерно", и сходные термины имеют широкое значение в согласии с обычным и принятым использованием в области, к которой относится настоящее изобретение. Специалистам в данной области, которые изучают настоящее описание, должно быть понятно, что эти термины предназначены для того, чтобы позволить описание определенных описанных и заявленных признаков без ограничения объема этих признаков конкретными предоставленными числовыми диапазонами. Таким образом, эти термины следует интерпретировать как указывающие на то, что несущественные и незначительные модификации или изменения описанного и заявленного объекта считаются входящими в объем изобретения, описанный в прилагаемой формуле изобретения.

[0051] Определения, относящиеся к определенным терминам и выражениям, применимым в настоящем описании, могут быть найдены в родственных патентах США и публикациях, таких как патентные заявки США с серийными номерами № 14/975709, 15/299549, 15/299590, 15/299593, 15/881684, 15/729491, 15/821736, 15/964041, 15/839817, 15/839820, 62/716138 и патент США № 9840702.

[0052] Термин "по существу очищенный" в отношении композиции относится к композиции, имеющей по меньшей мере 90% чистоту или более, в том числе 90% чистоту, 95% чистоту, 99% чистоту и более чем 99% чистоту.

[0053] Прилагательное "выделенный" при модификации композиции, такой как полинуклеотид, полипептид или рибонуклеопротеиновый комплекс, относится к по существу очищенной композиции, или в случае рибонуклеопротеинового комплекса по меньшей мере один компонент является по существу очищенным компонентом. Кроме того, в отношении выделенного рибонуклеопротеинового комплекса, предпочтительно все компоненты являются по существу очищенными.

[0054] Термины "нуклеиновая кислота" и "полинуклеотид" являются взаимозаменяемыми и имеют одно и то же значение.

[0055] Термины "аминокислотная последовательность", "полипептид" и "белок" являются взаимозаменяемыми и имеют одно и то же значение.

[0056] Термин "аффинная метка" относится к лиганду, который позволяет детекцию и/или селекцию олигонуклеотидной последовательности, с которой лиганд связан. Для целей настоящего изобретения метка может включать аффинную метку. В частности, аффинную метку размещают, как правило, на любом или обоих из N'-конца и/или C'-конца полипептида, посредством использования общепринятой технологии химического связывания или технологии рекомбинантных ДНК. Иллюстративные аффинные метки включают биотин, дигоксигенин, стрептавидин, полигистидин (например, (His₆)), глутатион-S-трансферазу (GST), HaloTag®, AviTag, кальмодулиновую метку, полиглутаматную метку, FLAG-метку, HA-метку, Мус-метку, S-метку, SBP-метку, Softag 3, V5-метку, метку Xpress, гаптен, среди прочих.

[0057] Термин "эукариотическая клетка" включает клетки организма или происходящие из конкретного организма, такого как растение или млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, человека или не являющийся человеком эукариотический организм, или животное, или млекопитающее, как описано в настоящем описании, например, мышь, крысу, кролика, собаку, домашний скот или не являющееся человеком млекопитающее или примата. В некоторых вариантах осуществления могут быть исключены способы модификации генетической идентичности зародышевой линии людей и/или способы модификации генетической идентичности животных, которые, вероятно, приведут к их страданию без какой-либо существенной медицинской пользы для человека или животного, а также животные, полученные в результате таких процессов. Предпочтительные клетки человека включают клетки, происходящие из соматических клеток, и клетки зародышевой линии. Иллюстративные соматические клетки включают клетки из каждой основной системы органов и тканей, включая иммунную систему и гемопоэтическую систему.

[0058] Как указано в настоящем описании, условия 1, 2 и 3 относятся к различным комбинациям фонового штамма и количеств гРНК, введенной в фоновый штамм перед селекцией вариантов. Условия 1 представляют собой фон M537R/F870L и включают

добавленное количество гРНК (100 пмоль на 10 микролитров в трансформации/эксперименте по посеву), в котором проводили селекцию вариантов. Условия 2 представляют собой фон M537R/F870L и включают добавленное количество гРНК (50 пмоль на 10 микролитров в трансформации/эксперименте по посеву), в котором проводили селекцию вариантов. Условия 3 представляют собой фон в виде AsCpf1 дикого типа и включают добавленное количество гРНК (200 пмоль на 10 микролитров в трансформации/эксперименте по посеву), в котором проводили селекцию вариантов.

Полипептиды Cas12a, имеющие эукариотические сигналы ядерной локализации

[0059] Поскольку Cas12a представляет собой бактериальный белок, он не имеет нативного механизма нацеливания для достижения эукариотических ядер, где находится ДНК-мишень.

[0060] Для более эффективного нацеливания белков в эукариотическое ядро часто на N- или C-конец данной открытой рамки считывания добавляют короткие белковые последовательности, называемые сигналами ядерной локализации (NLS). NLS распознаются импортными белками на эукариотической ядерной оболочке, которые сначала связываются с ядерной мембраной, а затем позволяют перемещение через пору в ядро посредством зависящего от энергии процесса. В то время как рекомбинантные белковые метки, такие как NLS, могут значительно улучшить локализацию, любое добавление экзогенных аминокислотных последовательностей обеспечивает существенную вероятность нарушения функции белка. По существу, открытие рекомбинантной белковой последовательности Cas12a, которая способствует наиболее высокой ядерной доставке без негативного влияния на ее активность, в конечном итоге обеспечит наиболее эффективное решение в отношении редактирования генома посредством Cas12a, которое является нетривиальным и в высокой степени желательным.

[0061] Для повышения ядерной доставки Cas12a без нарушения ее функции было сконструировано несколько различных рекомбинантных версий Cas12a, в которых варьировались тип, положение и количество белковых меток (NLS, гексагистидиновая метка (иллюстративная аффинная метка)). В то время как гексагистидиновые и V5-метки добавляли к конструкциям Cas12a для облегчения очистки и/или детекции белков, метки NLS добавляли для содействия доставке в эукариотическое ядро. Линкерные последовательности между доменами также варьировали в отношении состава и положения для эмпирического определения наилучшего расположения и контекста меченных последовательностей. Все конструкции сначала экспрессировали в *E. coli* и рекомбинантные белки Cas12a очищали посредством аффинной хроматографии с иммобилизованным металлом (IMAC), а затем ионообменной хроматографии, как описано ранее.

Варианты полипептидов AsCpf1, имеющие новую активность расщепления

[0062] Описаны аминокислотные замены в AsCpf1, которые повышали активность расщепления как в канонических (TTTV), так и в неканонических (TTTT) участках PAM, при использовании подхода бактериального скрининга. Этот скрининг включает два

компонента: i) плазмиду токсина, кодирующую индуцируемый арабинозой токсин, действующий на пролиферацию клеток, и участок расщепления в мишени для CRISPR/Cpf1 (HPRT-38346) с РАМ ТТТТ, и ii) плазмиду устойчивости к хлорамфениколу, содержащую подвергнутую случайному мутагенезу область в последовательности *AsCpf1* (~5 мутаций на т.п.н.). Скрининг проводили следующим образом: *E.coli* BW25141(λDE3) трансформировали плазмидой токсина, содержавшей участок-мишень HPRT-38346, в отсутствие арабинозы, где токсин не продуцируется и обеспечивается выживание клеток. Затем клетки со стабильно реплицирующейся плазмидой токсина трансформировали экспрессирующей *AsCpf1* плазмидой и *cr*-РНК, нацеленной на HPRT-38346, а затем клетки высевали на среду, содержащую как хлорамфеникол, так и арабинозу. Бактерии, которые росли, представляли собой бактерии, которые i) были успешно трансформированы экспрессирующей *AsCpf1* плазмидой, ii) экспрессировали достаточное количество варианта *AsCpf1* для расщепления плазмиды токсина участке HPRT-38346 с использованием РАМ ТТТТ. Экспрессирующие *AsCpf1* плазмиды в выживших клетках выделяли и использовали в последующем раунде селекции. После множества раундов селекции идентичность увеличенных в количестве вариантов *AsCpf1* определяли посредством секвенирования ДНК и использовали далее для анализа в клетках млекопитающих.

[0063] Изобретение относится к следующим двум новым точковым мутациям и комбинации в гене *AsCpf1*, которые повышают активность расщепления: M537R и F870L. Активность расщепления индивидуального мутанта сначала тестировали в бактериальном анализе активности. Затем очищенные белки далее тестировали *in vitro* и в клеточных линиях человека. В сущности, обе замены значительно повышали активность Cpf1 в отношении расщепления ДНК в участках РАМ ТТТТ во всех анализах. Кроме того, комбинация M537R и F870L значительно повышала эффективность нацеливания *AsCpf1* в клеточной линии человека. В целом, настоящее изобретение идентифицирует новые аминокислотные положения в гене *AsCpf1*, в которые можно вносить мутации, для повышения ее активности расщепления во всех участках РАМ ТТТН (N=A/G/C/T).

[0064] Как объяснено в разделе "Уровень техники", уровень техники состоит в использовании белка Cpf1 дикого типа или двух вариантов, которые совместимы с РАМ ТУСВ и ТАТВ. Как утверждалось ранее, эти варианты обладают ограниченной применимостью вследствие сложных и взаимоисключающих требований в отношении последовательности РАМ. Кроме того, ни один из вариантов не продемонстрировал никакой улучшенной активности расщепления в РАМ ТТТТ, который, к сожалению, является более частым, чем другие участки РАМ ТТТВ (V=G/A/C) на протяжении генома человека. Напротив, обеспечивая не только эффективное расщепление в РАМ ТТТТ, описанные мутации в рамках настоящего изобретения (M537R и F870L) значительно повышали активность Cpf1 в отношении расщепления в канонических участках ТТТВ при тестировании на клеточной линии человека. Взятые вместе, усиленная активность и увеличенная универсальность настоящего изобретения в отношении РАМ (ТТТН) делает ее

лучшим ферментом CRISPR, который может непосредственно заменить современную *Cpf1* при применении в редактировании генома.

Высокопроизводительное получение вариантов AsCas12a, обладающих активностью расщепления участка-мишени, содержащего PAM TTTT.

[0065] Фенотип всех точковых мутаций в следующих областях *AsCas12a*: 499-640 и 840-913 при бактериальном скрининге для измерения активности расщепления ДНК в неканоническом PAM TTTT. Проводили три серии скрининга для определения фенотипа каждой точковой мутации на фоне как WT-*AsCas12a*, так и M537R/F870L-*AsCas12a*. Перекрестное сравнение трех наборов данных продемонстрировало согласующиеся показатели фенотипов, что позволило авторам изобретения выделить новые варианты *AsCas12a* с усиленной активностью, помимо M537R и F870L.

[0066] Высокопроизводительная охарактеризация активности *Cas12a* в участке PAM TTTT показала функциональное последствие каждого возможного единичного изменения аминокислоты в области-мишени. Несмещенная стратегия настоящего изобретения позволяет идентифицировать большой набор мутантов для дальнейшего повышения активности *AsCas12a* в отношении расщепления относительно предыдущего изобретения авторов изобретения (M537R/F870L).

[0067] Для повышения охвата и эффективности скрининга авторы изобретения создали библиотеку глубокого сканирующего мутагенеза *AsCas12a*, содержащую все возможные точковые мутации на белковом уровне в областях-мишенях (490-640 и 840-913), причем большинство клонов содержали только одну мутацию. Этот тип библиотеки позволил авторам изобретения прямо оценить фенотип каждой точковой мутации посредством измерения их соответствующих показателей выживаемости относительно эталонного белка в бактериальном скрининге. В кратком изложении, скрининговый штамм, содержащий плазмиду токсина, трансформировали библиотекой *AsCas12a* с содержащим PAM TTTT участком-мишенью на плазмиде токсина. После трансформации клетки высевали на селективные среды. Экспрессирующие *AsCas12a* плазмиды, находившиеся в выживших клетках *E. coli*, экстрагировали и очищали. Как исходные, так и подвергнутые селекции плазмидные библиотеки амплифицировали способом ПЦР и секвенировали на Illumina MiSeq с 1~2 миллионами считываний на библиотеку. Частоты каждого варианта *AsCas12a* в обеих библиотеках определяли с использованием Enrich 2 и нормализовывали к частотам эталонного белка (WT или M537R/F870L). Относительная выживаемость для каждой точковой мутации относительно эталона вычисляли в качестве соотношения нормализованной частоты между подвергнутой селекции и исходной библиотекой. Поскольку степень выживаемости клеток указывает на активность каждого варианта *AsCas12a* в отношении расщепления ДНК, любые варианты с более высокой выживаемостью, чем в случае эталонного белка, могут представлять собой варианты с усиленной активностью в PAM TTTT.

[0068] Как описано в настоящем описании, предусматриваются кодон-оптимизированные полипептиды *Cas12a*, включая кодон-оптимизированные полипептиды

Cas12a для рибонуклеопротеиновых комплексов CRISPR. Примером кодон-оптимизированной последовательности в этом случае является последовательность, оптимизированная для экспрессии в эукариотах, например, у людей (т.е. оптимизированная для экспрессии у человека), или в другом эукариотическом организме, животном или млекопитающем, как обсуждается в настоящем описании. Хотя это является предпочтительным, будет понятно, что являются возможными другие примеры и оптимизация кодонов для вида, являющегося хозяином, отличного от человека, или известна оптимизация кодонов для конкретных органов. В некоторых вариантах осуществления кодирующая фермент последовательность, которая кодирует полипептид CRISPR Cas12a, является кодон-оптимизированной для экспрессии в конкретных клетках, таких как эукариотические клетки. Эукариотические клетки могут представлять собой клетки организма или происходящие из конкретного организма, такого как растение или млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, человека, или не являющийся человеком эукариотический организм, или животное, или млекопитающее, как описано в настоящем описании, например, мышь, крысу, кролика, собаку, домашний скот или не являющееся человеком млекопитающее или примата. В некоторых вариантах осуществления могут быть исключены способы модификации генетической идентичности зародышевой линии людей и/или способы модификации генетической идентичности животных, которые, вероятно, приведут к их страданию без какой-либо существенной медицинской пользы для человека или животного, а также животные, полученные в результате таких процессов.

[0069] Предпочтительные клетки человека включают клетки, происходящие из соматических клеток или клеток зародышевой линии. Иллюстративные соматические клетки включают клетки из каждой основной системы органов и тканей, включая иммунную систему и гемопоэтическую систему.

[0070] Как правило, оптимизация кодонов относится к процессу модификации последовательности нуклеиновой кислоты для усиленной экспрессии в представляющих интерес клетках-хозяевах путем замены по меньшей мере одного кодона (например приблизительно или более чем приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50 или более кодонов) нативной последовательности на кодоны, которые более часто или наиболее часто используются в генах этой клетки-хозяина при сохранении нативной аминокислотной последовательности. Различные виды демонстрируют конкретное предпочтение определенных кодонов для конкретных аминокислот. Предпочтение кодонов (различия в использовании кодонов между организмами) часто коррелирует с эффективностью трансляции матричной РНК (мРНК), которая в свою очередь, как полагают, зависит от, среди прочего, свойств транслируемых кодонов и доступности конкретных молекул транспортной РНК (тРНК). Преобладание определенных тРНК в клетке, как правило, отражает кодоны, используемые наиболее часто в синтезе пептидов. Таким образом, гены можно адаптировать для оптимальной экспрессии генов в данном организме на основе оптимизации кодонов. Таблицы использования кодонов свободно доступны. См. Nakamura,

Y., et al. "Codon usage tabulated from the international DNA sequence databases: status for the year 2000" Nucl. Acids Res. 28:292 (2000). Также доступны компьютерные алгоритмы для оптимизации кодонов конкретной последовательности для экспрессии в конкретной клетке-хозяине, такие как Gene Forge (Aptagen; Jacobus, Pa.). В некоторых вариантах осуществления один или несколько кодонов (например 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, или более, или все кодоны) в последовательности, кодирующей Cas12a, соответствуют наиболее часто используемому кодону для конкретной аминокислоты.

[0071] Кроме того, предусматриваются кодон-оптимизированные полипептиды Cas12a, включая кодон-оптимизированные полипептиды Cas12a для рибонуклеопротеиновых комплексов CRISPR, где последовательность полипептида Cas12a оптимизирована для экспрессии в прокариотических организмах, таких как бактерии (например, *E. coli*).

Применения

[0072] Настоящее изобретение является пригодным либо для фундаментальной исследовательской, либо для терапевтической области для любых экспериментов и способов лечения с расщеплением ДНК и/или редактированием генов посредством CRISPR/Cas12a. Улучшенная активность этих рекомбинантных вариантов может быть использована для Cas12a из любого вида или потенциально любого фермента CRISPR.

[0073] В первом аспекте предусматривается CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCpf1. Вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465). В первом случае CRISPR-ассоциированный белок соответствует варианту AsCpf1 M537R. Во втором случае CRISPR-ассоциированный белок соответствует варианту AsCpf1 F870L (SEQ ID NO: 473). В третьем случае CRISPR-ассоциированный белок соответствует варианту AsCpf1 M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0074] Во втором аспекте предусматривается рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCpf1. Вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465). В первом случае рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает вариант AsCpf1 M537R. Во втором случае рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает вариант AsCpf1 F870L (SEQ ID NO: 473). В третьем случае рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает вариант AsCpf1 M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0075] В третьем аспекте предусматривается способ повышения эффективности редактирования генов в участках PAM TTTN в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR. Способ включает стадию приведения клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCpf1. Вариант

AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465). В первом случае участки PAM TTTT_N состоят из одного из участков, выбранных из группы участков PAM TTTA, TTTT и TTTC.

[0076] В четвертом аспекте предусматривается набор, включающий гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCpf1. Вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465). В первом случае вариант AsCpf1 представляет собой M537R. Во втором случае вариант AsCpf1 представляет собой F870L (SEQ ID NO: 473). В третьем случае вариант AsCpf1 представляет собой M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0077] В пятом аспекте CRISPR-ассоциированный белок содержит полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT. В первом случае вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245. Во втором случае вариант AsCas12a, как описано в первом аспекте или в вышеуказанном первом случае первого аспекта, дополнительно включает мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0078] В шестом аспекте предусматривается рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT. В первом случае вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245. Во втором случае вариант AsCas12a, как описано во втором аспекте или вышеуказанном первом случае второго аспекта, дополнительно включает мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0079] В седьмом аспекте предусматривается способ повышения эффективности редактирования генов в неканонических участках PAM TTTT в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR. Способ включает стадию приведения клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR, который включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT. В первом случае вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID

NO: 59-245. Во втором случае вариант AsCas12a, как описано в третьем аспекте или вышеуказанном первом случае третьего аспекта, дополнительно включает мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0080] В восьмом аспекте предусматривается набор, включающий гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a. Вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT. В первом случае вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245. Во втором случае вариант AsCas12a, как описано в четвертом аспекте или вышеуказанном первом случае четвертого аспекта, дополнительно включает мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

[0081] В девятом аспекте предусматривается нуклеиновая кислота, кодирующая CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a. Вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT. В высокой степени предпочтительные нуклеиновые кислоты, кодирующие CRISPR-ассоциированный белок, включают выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие CRISPR-ассоциированный белок. В первом случае вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245. Во втором случае вариант AsCas12a дополнительно включает мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465). В третьем случае нуклеиновая кислота функционально связана с подходящими элементами транскрипции для экспрессии нуклеиновой кислоты. В четвертом случае нуклеиновая кислота представляет собой ДНК или РНК.

[0082] В десятом аспекте предусматривается полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид Cas12a. Полинуклеотидная последовательность включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

[0083] В одиннадцатом аспекте предусматривается аминокислотная последовательность, кодирующая полипептид Cas12a. Аминокислотная последовательность включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

[0084] В двенадцатом аспекте предусматривается система эндонуклеазы CAS, содержащая экспрессирующую кассету, кодирующую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a. Она включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

[0085] В тринадцатом аспекте предусматривается система эндонуклеазы CAS,

содержащая аминокислотную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a. Аминокислотная последовательность включает один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

[0086] В четырнадцатом аспекте предусматривается способ проведения редактирования генома в эукариотических клетках. Способ включает стадию введения системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная система эндонуклеазы CAS содержит экспрессирующую кассету, кодирующую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

[0087] В пятнадцатом аспекте предусматривается способ проведения редактирования генома в эукариотической клетке. Способ включает стадию введения системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная система эндонуклеазы CAS содержит аминокислотную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

[0088] В шестнадцатом аспекте предусматривается CRISPR-ассоциированный белок, содержащий слитый полипептид. Слитый полипептид включает открытую рамку считывания AsCas12a, сигнал ядерной локализации, необязательно аминокислотный линкер и необязательно аффинную метку. В высокой степени предпочтительные CRISPR-ассоциированные белки включают выделенные CRISPR-ассоциированные белки. В первом случае открытая рамка считывания AsCas12a выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245. Во втором случае сигнал ядерной локализации выбран из SEQ ID NO: 475, 477, 479, 481 и 483. В третьем случае CRISPR-ассоциированный белок кодируется SEQ ID NO: 488-491. В четвертом случае CRISPR-ассоциированный белок выбран из SEQ ID NO: 492 и 493.

[0089] В семнадцатом аспекте предусматривается способ проведения редактирования генома в эукариотической клетке. Способ включает стадию введения системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная система эндонуклеазы CAS содержит CRISPR-ассоциированный белок согласно шестнадцатому аспекту. В высокой степени предпочтительные CRISPR-ассоциированные белки включают выделенные CRISPR-ассоциированные белки.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Рекомбинантные белки Cas12a с варьирующими метками/линкерными последовательностями обеспечивают спектр эффективности редактирования

[0090] В примере ниже продемонстрировано, что рекомбинантные белки Cas12a с только умеренными изменениями последовательностей меток на N- и C-концах приводят к белкам, которые демонстрируют широкий диапазон эффективности редактирования в клетках человека (фиг.1).

[0091] В кратком изложении, использовали способ сайт-направленного мутагенеза (SDM) для создания экспрессирующих конструкций, имеющих кодирующие

последовательности AsCas12a с различными сигналами ядерной локализации (NLS). Сайт-направленный мутагенез проводили путем конструирования комплементарных праймеров, которые охватывают желаемое изменение(я) нуклеотидных оснований, вместе с фланкирующей последовательностью плазмидного вектора, где каждая фланкирующая область имеет температуру плавления (T_m) по меньшей мере 60°C. Затем проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с использованием стандартных условий циклических повторений на протяжении всего 16 циклов. Добавляли фермент рестрикции DPN I для отщепления исходного плазмидного векторного материала, так чтобы оставался только новый продукт, содержащий изменения оснований. После обработки DPN I небольшим количеством продукта ПЦР трансформировали компетентные клетки *E. coli*, выделяли в среде SOC и сеяли на агарозные чашки с со средой Лурия (LB) с канамицином. Скрининг колоний проводили с использованием способа секвенирования Сэнгера для подтверждения правильных изменений оснований в отобранных клонах.

[0092] Результаты показали, что идеальная последовательность и размещение последовательностей на NLS Cas12a не являются очевидными, и что в высокой степени эффективное решение для редактирования генома Cas12a должно быть определено эмпирически, как было проведено в настоящем исследовании. Белки тестировали с использованием гидов, которые нацеливают на локусы *HPRT-38186* (SEQ ID NO:1) и *HPRT-38228* (SEQ ID NO:2) в клетках человека. SEQ ID NO: 1-4 представлены в таблице 1.

[0093] **Таблица 1. Последовательность олигонуклеотидов, использованная в качестве cr-РНК или праймеров ПЦР**

Название	Последовательность	SEQ ID NO.
<i>HPRT-38186-S</i>	rUrArArUrUrUrCrUrArCrUrCrUrUrGrUrArGrArUrUr ArArUrGrCrCrCrUrGrUrArGrUrCrUrCrUrCrUrG	SEQ ID NO. 1
<i>HPRT-38228-S</i>	rUrArArUrUrUrCrUrArCrUrCrUrUrGrUrArGrArUrUr ArArUrUrArArCrArGrCrUrUrGrCrUrGrGrUrGrA	SEQ ID NO. 2
<i>HPRT-FWD</i>	AAGAATGTTGTGATAAAAGGTGATGCT	SEQ ID NO. 3
<i>HPRT-REV</i>	GAGGCAGAAGTCCCATGGATGTGT	SEQ ID NO. 4

[0094] Ниже приведены следующие нуклеотидные последовательности, которые кодируют предпочтительные полипептиды Cas12a согласно этому примеру:

[0095] SEQ ID NO: 5

[0096]

ATGGGCAGCAGCAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATGGCTAGCATGAC
TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCCAGGTAAACCGATTCCGAATCCGCTGCTGG
GTCTGGATAGCACCGCACCGAAAAAAAACGTAAAGTTGGTATTCATGGTGTTCGG
GCAGCAACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGT
TTTGAAGTATTCGCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATC
GAAGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCG
CATCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAA

TCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATG
 CACTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTC
 GTACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGC
 CTGTTTAAAGCCGAACCTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACC
 ACCACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTTGATAAATTCACCACCTATTTT
 AGCGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGC
 AATTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACAT
 TTTTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTAA
 AAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTAGCTTCCCGTT
 TTACAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGG
 TATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATC
 TGGCCATTCAAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTT
 TTATTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCTTGAGCTTTATTCTGGA
 AGAATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGC
 TCGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGC
 ATTGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCA
 CTGTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAA
 CTGACCGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACA
 TGAGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAG
 CATTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAG
 CCGCTGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGC
 TGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCA
 ATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAA
 CCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGC
 GTCGAAAAATTCAAACCTGAACCTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTT
 AATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCT
 GGGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGG
 AAAAAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCA
 AAATGATTCCGAAATGTAGCACCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCC
 ATACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAG
 AGATCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATAT
 GCAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGA
 TTTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAG
 CCTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATC
 CGCTGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAG
 TTGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCC
 ATCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAA
 ATCTGGCAAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGA
 AAAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAA
 CTGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTA

TGTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAA
TGTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGA
CAAATTCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAG
CAAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTAT
TGGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGG
CAAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTGAGCAGTTTGATTACCAGAAAA
AACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTT
GGTACAATTAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTG
GATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTT
AAAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAAT
GCTGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTG
GTGGTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGG
GCACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATC
CGCTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCC
GCAAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAACGGGTGATT
TCATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTT
TATGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAG
GCACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCA
CCGGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGA
AAGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATG
ATAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCTGAGCGTTCTGCAGATGCGTA
ATAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATG
GTGTTTGTGTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAA
ATGGTGATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAA
AGCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATAT
CCAAGAACTGCGTAACCCTAAAAAAAACGCAAAGTGAAGCTTGCGGCCGCACTCG
AGCACCACCACCACCACCTGA

[0097] SEQ ID NO: 6

[0098]

ATGGGCAGCAGCAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATGGCTAGCATGAC
TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCCAGCACCGAAAAAAAACGTAAAGTTGGTA
TTCATGGTGTTCCGGCAGCAACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTA
GCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAG
AACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAA
CCGATTATCGACCGCATCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAG
CTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGA
AGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATG
ATTATTTTATTGGTCGTACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCG
AAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGC
TGGGCACCGTTACCACCACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAAT

TCACCACCTATTTTCAGCGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAG
ATATTAGCACCGCAATTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAG
AGAACTGCCACATTTTTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATT
TTGAAAACGTTAATAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTT
TTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACC
AACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAAT
GAAGTGCTGAATCTGGCCATTGAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAG
CCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTG
AGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAA
TACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAATGTTCTGGAACTGCCGAAGCACTGTTTAA
CGAACTGAATAGCATTGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAA
CCATTTCAAGCGCACTGTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAAC
GTCGTATTAGCGAACTGACCGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAG
CGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAA
AGAACTGTCAGAAGCATTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATG
CAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAAT
CCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGC
AGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTA
AACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACC
AAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCAAACCTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGC
AAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAA
ATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGA
GCTTTGAACCGACGGAAAAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTAT
TTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAAATGTAGCACCAGCTGAAAGCAGTTAC
CGCACATTTTCAGACCCATACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACC
GCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAA
AAATTCCAGACCGCATATGCAAAAAAAACCAGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGC
GCTGTGTAAATGGATTGATTTACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACAC
CAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAAT
ATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGA
AAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAAT
AAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACC
GGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCG
GAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAA
AAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTA
TCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGC
ACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAG
ATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCA
GGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAAC
ATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCA

CCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTTCAGC
AGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGT
CAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCA
GGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGA
AAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTT
ATCAGCAGTTCGAGAAAAATGCTGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGAT
TATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTT
ACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCG
TATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACC
ATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTAC
GACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTT
CAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAA
ACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTG
ATTGAAAATCATCGTTTACCGGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTG
ATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCG
AAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGT
AGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAG
TCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTTGTGTTTATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGG
CCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCT
GCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATC
AGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACTGCGTAACCCTAAAAAAAACGCAAAGTG
AAGCTTGCGGCCGCACTCGAGCACCAACCACCACCACCACTGA

[0099] SEQ ID NO: 7

[0100]

ATGCCGAAAAAAAACGCAAAGTGGGTATTCATGGTGTTCGGCAGCAACCCAGTT
TGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCC
GCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAG
CACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATAAAACC
TATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGC
AATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAG
AACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTACCGATAATC
TGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCC
GAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACA
TGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGCGGCTTTTAT
GAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGCATCG
TATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTTTACCCGTCT
GATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTAAAAAAGCCATCG
GCATCTTTGTTAGCACCAAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCT
GCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGA
AGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTTCAGA

AAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGT
 TCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAAT
 CCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAA
 AATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGATCTGACC
 CACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAGCGCACTGTGTGATCAT
 TGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGTAAA
 ATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAA
 TCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAGCATTTAAACAGA
 AAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACC
 ACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGC
 TGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATC
 CGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGC
 TTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTC
 AAAGTGAAGTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAA
 AAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCC
 GAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACAGTG
 AAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGA
 AATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATACCACCCCGA
 TTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATC
 TGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAAAAAAAC
 CGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTACCCGTGA
 TTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAG
 CAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCA
 TATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTA
 AACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAAC
 CGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAA
 CCTCGATTAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGA
 AACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAG
 AAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGT
 CTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAA
 GAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATTCTTTTTT
 CATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTAACCA
 GCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCG
 TGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGA
 ACAGCGTAGCCTGAATACCATTTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATC
 GCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAA
 GACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATT
 CACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGT
 ACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAAATGCTGATTGACAA
 ACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTTCTGAA

TCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGG
ATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGGTTTT
GTTGATCCGTTTGTGGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTG
GAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCACTTTA
AAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGG
ATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTATTG
CAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGGTCGTTATCGCG
ATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTC
GTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAATAATGATGATAGCCATGCAATT
GATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCA
ACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTTTGAT
AGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCA
TATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGA
AACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACTGCGT
AACCCGAAAAAAAAAACGCAAAGTGCTCGAGCACCACCACCACCACCACTGA

[0101] SEQ ID NO: 8

[0102]

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGT
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAG
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTAAAAA
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCAT
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACT
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT
GACCGGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATG
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCA

TTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC
 GCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG
 GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT
 GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACC
 GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT
 CGAAAAATTCAAACCTGAACTTTTCTGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTGGGATGTTA
 ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG
 GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA
 AAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA
 AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA
 TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA
 GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATG
 CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGAT
 TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACACCAGTATCGATCTGAGCAGC
 CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC
 GCTGCTGTATCATATTAGCTTTTCTGAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT
 TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA
 TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA
 TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA
 AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC
 TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT
 GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT
 GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC
 AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC
 AAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT
 GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC
 AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA
 ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG
 GTACAATTAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG
 ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA
 AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATG
 CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT
 GGTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC
 ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG
 CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTC
 ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA
 TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC
 ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC
 GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA

AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCTGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG
TGTTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC
CAAGAAGTGCCTAACCCGAAAAAAAAAACGCAAAGTGCTCGAGCACCACCACCACCA
CCACTGA

[0103] SEQ ID NO: 9

[0104]

ATGGGCAGCAGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAG
CCATATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCTGGGATCCAACCCAGTTTG
AAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCCGC
AGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCA
CGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATAAAACCTA
TGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAA
TTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAGAA
CAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTATTGGTTCGTACCGATAATCTG
ACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCCGA
ACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACATG
AAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTTGATAAATTCACCACCTATTTTACGCGGCTTTTTATG
AGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGCATCGT
ATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTTTACCCGTCTG
ATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAATAAAGCCATCGGC
ATCTTTGTTAGCACCGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCTGC
TGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAG
CAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTGAGAAA
AATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTC
AAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCC
GATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAA
TGTTCTGGAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAAGTGAATAGCATTGATCTGACCCA
CATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAGCGCACTGTGTGATCATTG
GGATAACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGTAAAAT
TACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATC
TGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATTAAACAGAAA
ACCAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCAC
CCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTG
GGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCG
GAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTT
TTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCA

AACTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAAA
AACAAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCG
AAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACCAGTGA
AGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAA
ATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATACCACCCCGAT
TCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATCT
GAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCAAAAAAACC
GGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTACCCCGTGAT
TTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGC
AGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCAT
ATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAA
ACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACC
GAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAAC
CTCGATTAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAA
ACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAGTGAAGACCAGA
AAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGTC
TGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAG
AAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATTCTTTTTTC
ATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTAACCAG
CGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGT
GGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGAA
CAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCG
CGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAAG
ACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTC
ACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGTA
CCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCTGATTGACAAA
CTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAAT
CCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGG
ATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGGTTTT
GTTGATCCGTTTGTTTGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTG
GAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCACTTTA
AAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGG
ATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTATTG
CAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTTACCGGTCGTTATCGCG
ATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTC
GTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATGCAATT
GATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCA
ACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTTTGAT
AGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAAATGGTGCATATCA
TATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGA

AACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACTGCGT
AACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCGCC
TAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTG
GTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCACCACC
ACTGA

[0105] SEQ ID NO: 10

[0106]

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGT
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAG
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCAT
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACT
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT
GACCGGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATG
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCA
TTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC
GCTGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACC
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGT
CGAAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTGGGATGTTA
ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA
AAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA

TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATG
CAAAAAAACCAGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGAT
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGC
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC
TGAAAGACCAGAAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC
AAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG
GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG
ATCTGATGATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATG
CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC
ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG
CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTC
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA
TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC
ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA
AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG
TGTTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA
GCAAAGATCTGAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC
CAAGAAGTGCCTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCA
TGCAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTA
GTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACC
ACCACCACCACCACTGA

[0107] SEQ ID NO: 11

[0108]

ATGGGCAGCAGCAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATGGCTAGCATGAC
TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCCAACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTA
TCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTTGAAGTATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACA
TATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAG
AACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGC
TGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAA
AAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGC
CATCCATGATTATTTTATTGGTCGTACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACG
TCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCT
GAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCT
TTGATAAATTCACCACCTATTTTCAAGCGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTA
GCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGA
AATTCAAAGAGAAGTCCACATTTTTTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGC
GTGAACATTTTTGAAAACGTTAAAAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCGCATTG
AAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTTACAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATC
TGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAA
GGTCTGAATGAAGTGTGAATCTGGCCATTGAGAAAAATGATGAAACCGCACATAT
TATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGT
AATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGC
TTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGC
ACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAA
ACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCT
GTATGAACGTCGTATTAGCGAAGTACCGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAA
AAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCA
GCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATTTAAACAGAAAAACCAGCGAAATTCTGTGACA
TGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAA
AAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACT
GGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCG
GCATTAAACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTAT
GCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAAGATGCCGAC
CCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTG
TGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAA
GCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTA
CGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAG
CAGTTACCGCACATTTTTCAGACCCATAACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTA
TTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAG
CCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCAAAAAAACCAGGTGATCAGAAAGGTTATCG
TGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTTACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAA

AACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGG
 GCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTG
 CCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATC
 TACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTAT
 TGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGT
 CAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTG
 GGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATA
 CACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTG
 ATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATC
 ATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGA
 ATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGA
 AAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATT
 ATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACC
 ATTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGC
 AGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCT
 GAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGT
 GCTGGAAAACCTGAATTTTGCTTTAAAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAG
 CAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGA
 AAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATC
 AGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGG
 CACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTTTGA
 AAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGC
 ATTACGACGTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGA
 GTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAA
 ACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGCACCCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTT
 CGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACCGGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATG
 AACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTC
 TGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTG
 ATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATT
 AATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGG
 AATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAG
 CTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAG
 CAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATG
 ATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTT
 GGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGG
 TGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCAACCACCACCACCACTGA

[0109] SEQ ID NO: 12

[0110]

ATGCCGCCTCCGAAACGTCCGCGTCTGGATGGTATCCACGGAGTCCCAGCAGCCACC
 CAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAAACCTGCGTTTTGAACTG

ATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGA
TAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATA
AAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGC
GCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGAT
TGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTACCGA
TAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAA
AGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCG
AACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGCGGCT
TTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGC
ATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTTTACCC
GTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAGCCA
TCGGCATCTTTGTTAGCACCAAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCA
GCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCG
TGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTC
AGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGC
TGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCA
AATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAAT
GAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGATCTG
ACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTGTGAT
CATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGT
AAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATAT
TAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATTTAAC
AGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCG
ACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCC
TGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTG
ATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGAGCCTG
AGCTTTTATAACAAAGCCCCTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAA
ATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAG
AAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTA
TGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACCC
AGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAATGATT
CCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATACCACC
CCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTAC
GATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAAAAA
AAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTACCCC
GTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTC
CGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTG
TATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACC
GGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGC
AAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCA

AAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGT
 ATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGA
 CCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACC
 ATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTA
 CCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATTCT
 TTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTA
 ACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTG
 ATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAATCC
 TGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGAT
 AATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAAT
 TAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGAT
 GATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAA
 ACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATGCTGATTG
 ACAAACCTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTTT
 TGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGA
 GCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCG
 GTTTTGTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATT
 TTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCA
 CTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCA
 TGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTT
 TATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGGTGCTTA
 TCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTG
 TTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATG
 CAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATG
 CAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTGTT
 TTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCA
 ATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGAT
 CTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACT
 GCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCAC
 CGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGT
 AGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCAACCACCA
 CCACTGA

[0111] SEQ ID NO: 13

[0112]

ATGAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCGCCTAAAAA
 GAAACGTAAAGTTGGTATCCACGGAGTCCCAGCAGCCACCCAGTTTGAAGGTTTCA
 CCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCGCGAGGGTAAAA
 CCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCACGTAACGAT
 CACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATAAAACCTATGCAGATCA
 GTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTA

TCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAGAACAGGCAACCT
ATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTACCGATAATCTGACCGATGCAA
TTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATG
GCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACATGAAAATGCACTG
CTGCGTAGCTTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGCGGCTTTTATGAGAATCGCAAA
AACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGCATCGTATTGTGCAGGAT
AATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTTTACCCGTCTGATTACCGCAGTT
CCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGC
ACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCTGCTGACCCAGACC
CAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGA
AAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTCAAGAAAAATGATGAAA
CCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTCAAACAAATTCT
GAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCCGATGAAGAGGT
GATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAATGTTCTGGAAA
CTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGATCTGACCCACATCTTTATCA
GCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTGTGATCATTGGGATACCCTG
CGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGTAAAATTACCAAAAG
CGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATCTGCAAGAGA
TTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATTTAACAGAAAACAGCGAA
ATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCACCCTGAAAAA
ACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATC
ATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCG
CACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAA
GCCCCTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCAAACCTGAACCTT
CAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAAAAACAACGGTGC
CATCCTGTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCGAAACAGAAAGG
TCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATA
AAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAAATGTAGCACCC
AGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATACCACCCCGATTCTGCTGAGCA
ATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATCTGAATAACCCG
GAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCAAAAAAAACCGGTGATCAGA
AAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTACCCGTGATTTTCTGAGCA
AATACACCAAAACCAAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGCAGCCAGTAT
AAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCATATTAGCTTT
CAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAAACTGTACCT
GTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACCGAATCTGCA
TACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAAACCTCGATTAA
ACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAAACGTATGG
CACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAGAAAACCCCG
ATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGTCTGAGCCAT

GATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAGAAGTTAGC
CACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATTCTTTTTTCATGTGCCG
ATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTAACCAGCGTGTTAAT
GCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGTGGTGAACGT
AACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGAACAGCGTAGC
CTGAATACCATTTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCGCGAGAAAGA
ACGTGTTGCAGCACGTACGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAGACCTGAAAC
AGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTCACTATCAGG
CCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGTACCGGCATTG
CAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCTGATTGACAACTGAATTGC
CTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAATCCGTATCAG
CTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGGATTTCTGTTT
TATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGGTTTTGTTGATCCG
TTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTGGAAGGTTTC
GATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCACTTTAAAATGAAT
CGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGGATATTGTGT
TTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTATTGCAGGTAAA
CGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACCGGTCGTTATCGCGATCTGTATC
CGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTTCGTGATGGCT
CAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATGCAATTGATACCATG
GTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCAACCGGTGAA
GATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTGTTTTGATAGCCGTTTTTC
AGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCATATTGCACTG
AAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGAACTGCAAA
ACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAAGTGCCTAACGGTCGT
AGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCGCCTAAAAAGA
AACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCA
GGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCACCACCACTGA

[0113] SEQ ID NO: 14

[0114]

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTCAATTGGTCGT
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTACACGCCGAAATCTATAAAGGCCT
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAG
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA

TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT
 TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA
 AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA
 CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT
 TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG
 CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA
 TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG
 AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG
 CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACCTGAATAGCAT
 TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACT
 GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT
 GACCGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATG
 AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCA
 TTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC
 GCTGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG
 GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT
 GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACC
 GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT
 CGAAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTA
 ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG
 GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA
 AAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA
 AATGATTCCGAAATGTAGCACCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA
 TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA
 GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATG
 CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGAT
 TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGC
 CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC
 GCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT
 TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA
 TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA
 TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA
 AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC
 TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT
 GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT
 GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC
 AAATTCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC
 AAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT
 GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC
 AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTGAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA

ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG
GTACAATTAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG
ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATG
CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGTGTAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC
ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG
CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTC
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA
TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC
ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA
AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCTGATAGCGTTCTGCAGATGCGTAA
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG
TGTTTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC
CAAGAACTGCGTAACGGTCGTAAACGTCCGGCAGCAACCAAAAAAGCAGGTCAGGC
AAAAAAGAAAAAAGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGCGGTAGTGGTGGCT
CAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCACCACCTGA

[0115] SEQ ID NO: 15

[0116]

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTCAATTGGTCGT
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTAG
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA

TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG
CGCAATGAAAATGTTCTGGAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAAGTGAATAGCAT
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAGCGCACT
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT
GACCGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATG
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCA
TTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC
GCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACC
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT
CGAAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTA
ATAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA
AAAAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA
TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATG
CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGAT
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCAACAGTATCGATCTGAGCAGC
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC
TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC
AAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTTCAGGCATGGTCAGTTGTTG
GTACAATTAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG
ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATG
CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC

ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG
CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTC
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA
TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC
ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA
AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCTGATAGCGTTCTGCAGATGCGTAA
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG
TGTTTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCTGAGAAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC
CAAGAACTGCGTAACGGTCGTAAACGTACCGCAGATGGTAGCGAATTTGAAAGCCC
GAAAAAAAAGCGTAAGGTGGAAGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGT
AGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCAC
CACCCTGA

[0117] SEQ ID NO: 16

[0118]

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGT
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAG
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTAAAAA
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG
CCATTGAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCAT
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACT
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT

GACCGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATG
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAGCA
TTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC
GCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACC
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT
CGAAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTGGGATGTTA
ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA
AAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA
TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATG
CAAAAAAACCAGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGAT
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGC
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC
TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC
AAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG
GTACAATTAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG
ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATG
CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT
GGTGTCTGAAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC
ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG
CTGACCGGTTTTTGTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTC
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA
TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC

ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA
AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCTGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG
TGTTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC
CAAGAAGTGCCTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCA
TGCAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGCGGTAGTAAACGTA
CCGCAGATGGTAGCGAATTTGAAAGCCCCGAAAAAAAAGCGTAAGGTGGAAGGTGG
TAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTCTGGTGGCTC
TGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCACCACCTGA

[0119] SEQ ID NO: 17

[0120]

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGT
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAG
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCAT
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACT
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT
GACCGGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATG
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCA
TTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC
GCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG

GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACC
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT
CGAAAAATTCAAACCTGAACTTTTCTGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTGGGATGTTA
ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA
AAAAACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA
TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATG
CAAAAAAACCAGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGAT
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGC
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTTCTGAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC
TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC
AAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG
GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG
ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATG
CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT
GGTGTTCCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC
ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG
CTGACCGGTTTTTGTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTC
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA
TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC
ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA
AGGTATTGTTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA

TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG
 TGTTTGTGTTTGTATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA
 TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA
 GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC
 CAAGAAGTGCCTAACGGTCGTAAACGTCCGGCAGCAACCAAAAAAGCAGGTCAGGC
 AAAAAAGAAAAAAGGTGGTAGCGGCGGTAGTAAACGTACCGCAGATGGTAGCGAA
 TTTGAAAGCCCGAAAAAAAAGCGTAAGGTGGAAGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGG
 TAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCA
 CCACCACCACCACCACTGA

[0121] Ниже описаны следующие аминокислотные последовательности предпочтительных полипептидов Cas12a.

[0122] SEQ ID NO:18

[0123]

MGSSSSGLVPRGSHMASMTGGQQMGRDPGKPIPNNLLGLDSTAPKKKRKVGIHGVPA
 A TQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTYA
 DQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYIGRTDNLTDAIN
 KRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFS
 AEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFPF
 YNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFK
 QILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCYKTLNRNENVLETAELFNLNSIDLTHIFISHKK
 LETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIISAAGKEL
 SEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDSSLGLYHLLDWFVAVDESNE
 VDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTTEKTSEGFDKMYDYFPDAAKMIPK
 CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNLTQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
 VLKDYPAEKVGGVLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQGFIFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW
 KTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
 TQFDAKGTPFIAGKRIVPVIEHNRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
 ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELPHIHKKKRKKVLAALAE
 HHHHHH

[0124] SEQ ID NO:19

[0125]

MGSSSSGLVPRGSHMASMTGGQQMGRDPAPKKKRKVGIHGVPAATQFEGFTNLYQVS

KTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARN DHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWE
 NLSAAIDSYRKEKTEETRNLALIEEQATYRNAIH DYFIGRTDNLTD AINKRHA EIYKGLFK
 AELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFS AEDISTAIPHRIV
 QDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDL
 YNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFIL
 EEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHW
 DTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILS
 HAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWF AVDESNEVDPEFSARLTGI
 KLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNG
 LYYLGIMPKQKG RYKALSFEPTTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHF
 QTHTTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFT
 RDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLY
 LFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMA
 HRLGEKMLNKKLKDQKTPIPD TLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEII
 KDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANS PSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVID
 STGKILEQRS LN TIQQFDYQKKLDNREKERVAA RQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIV
 DLMIH YQAVVVLENLNF GFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYP AEKVGG
 VLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFL
 EGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAG
 KRIVPV IENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLEND DSHAIDTMVAL
 IRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNP EWPM DADANGAYHIALKGQL
 LLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELPHITKKKRKVKLAAALEHHHHHH

[0126] SEQ ID NO:20

[0127]

MPKKKRKVGIHG VPAATQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARN
 DHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWE NLSAAIDSYRKEKTEETRNLALIEEQATYRN
 AIHDYFIGRTDNLTD AINKRHA EIYKGLFK AELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDK
 FTTYFSGFYENRKNVFS AEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVK
 KAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDL YNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKN
 DETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEA
 LFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSL
 KHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSL
 LGLYHLLDWF AVDESNEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKL
 NFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKG RYKALSFEPTTEKTSEGFDM
 KMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEP
 KKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYY
 AELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSP
 ENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPD TLYQELYDY
 VNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEI IKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANS PSKFNQ
 RVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRS LN TIQQFDYQKKLDNREKERV

AARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKA
 VYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAP
 YTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQR
 GLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENTHRFTGRYRDLYPANELIALLE
 EKGIVFRDGSNILPKLLENDSDHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGV
 CFDSRFQNPWPMDADANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL
 PHPIKKKRKVLEHHHHHH

[0128] SEQ ID NO:21

[0129]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY
 ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFIGRTDNLDAI
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLNRNENVLETAELFNELSIDLTHIFISHK
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE
 LSEAFKQKTSEILSHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFAVDEN
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTKTSSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK
 CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKA
 VYQQFEKMLIDKLNCL
 VLKDYPAEKVGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW
 KTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
 TQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENTHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
 ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELPHPIKKKRKVLEHHHHHH
 H

[0130] SEQ ID NO:22

[0131]

MGSSHHHHHHSSGLVPRGSHMASMTGGQQMGRDPTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQG
 KTLKHIQEQQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRK
 EKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFIGRTDNLDAINKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQ
 LGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFS
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCH
 IFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISRE
 AGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQS

FCKYKTLRNENVLETAELFNELENSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERR
 ISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLP
 TTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNN
 KARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQK
 GRYKALSFEPTTEKTSEGFDKMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHHTTPILLSNN
 FIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTT
 SIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAK
 GHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNK
 KLKDQKTPIPDITLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFF
 FHPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRS
 LNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV
 VLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGVLNPNYQLTDQ
 FTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFDVDFVWKTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDV
 KTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFQDAKGTPFIAGKRIVPVIENTHR
 FTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDSSHAIIDTMVALIRSVLQMRNS
 NAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDADANGAYHIALKGQLLNHLKESKD
 LKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRSSDDEATADSQHAAPKKKRKVGGSGGSGGSGGSGG
 GSGGSGGSGGSLEHHHHHH

[0132] SEQ ID NO:23

[0133]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNNDHYKELKPIIDRIYKTY
 ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDIYFIGRTDNLDAI
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCYKTLRNENVLETAELFNELENSIDLTHIFISHK
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIISAAGKE
 LSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFAVDES
 NEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTTEKTSEGFDKMYDYFPDAAKMIPK
 CSTQLKAVTAHFQTHHTTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQK
 GYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLDQKTPIPDITLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFHHPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
 VLKDYPAEKVGGVLNPNYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFDVDFVW
 KTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
 TQFQDAKGTPFIAGKRIVPVIENTHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE

NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPEWPMDDAD
ANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRSSDDEATADSQH
AAPPKKKRKVGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSLEHHHHHHH

[0134] SEQ ID NO:24

[0135]

MGSSSSGLVPRGSHMASMTGGQQQMGRDPTQFEGFTNL YQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQ
EQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETR
NALIEEQATYRNAIHDFIGRTDNLTD AINKRHA EIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTT
EHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFS AEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITA
VPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFPFY NQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKG
LNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTL
LRNENVLETA EALFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKI
TKSAKEKVQRSLKHEDINLQEII SAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAA LDQPLPTTLKKQE
EKEILKSQLD SLLGLYHLLDWFAVDESNEVDPEFSARLTGIKLEM EPSLSFY NKARNYAT
KKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALS F
EPTEKTSEGFDKMYDYDFPDA AKMIPK CSTQLKAVTAHFQTH TTPILL SNNFIEPLEITKE
IYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPS
SQYKDLGEYYAELNPLL YHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNL
HTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPI
PDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEI IKDRRFTSDKFFFHVPITLNY
QAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQ
KKLDNREKERVAA RQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIH YQAVVVLENL NFGF
KSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYP AEKVGGV LNPYQLTDQFTSFAKMGT
QSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHF
KMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAKGTPFIAGKRIVPV IENHRFTGRYRDL
YPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLEND DSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDY
INSPVRDLNGVCFDSRFQNP EWPM DADANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGIS
NQDWLAYIQELRN GRSSDDEATADSQHAAPPKKKRKVGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG
SGGSLEHHHHHHH

[0136] SEQ ID NO:25

[0137]

MPPPKRPRLDGIHGVPAAATQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKAR
NDHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYR
NAIHDYFIGRTDNLTDAINKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFD
KFTTYFSGFYENRKNVFS AEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENV
KKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQK
NDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAE
ALFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRS
LKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQ LDS
LLGLYHLLDWFAVDESNEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFK

LNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTSEKTS
 DKMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKE
 PKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEY
 YAEINPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLF
 SPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELY
 DYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKF
 NQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKE
 RVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENLNFQFKSKRTGIAEK
 AVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGVLNYPYQLTDQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPA
 PYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLGFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQR
 GLPGFMPAWDIVFEKNETQFQDAKGTPIAGKRIVPVIENTHRFTGRYRDLYPANELIALLE
 EKGIVFRDGSNILPKLLENDSDHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGV
 CFDSRFQNPWPMDADANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL
 RNGRSSDDEATADSQHAAPPKKKRKVGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG
 H

[0138] SEQ ID NO:26

[0139]

MSSDDEATADSQHAAPPKKKRKVGIHGVPAATQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLK
 HIQEQGFIEEDKARNHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWENLSAIDSRYKEKTE
 ETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDANKRHAIEYKGLFKAELFNGKVLKQLGTV
 TTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFSAEIDTAIPHRIQDNFPKFKENCHIFTRL
 ITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFPFYNQLLTQTQIDLQYLLGGISREAGTEKI
 KGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCYK
 TLLRNENVLETAELFNLNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTG
 KITSAKEKVQRSCLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKK
 QEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFVAVDESNEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNY
 ATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKA
 LSFEPTSEKTSSEKDKMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEI
 TKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSS
 RPSSQYKDLGEYYAEINPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGK
 PNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQ
 KTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPIT
 LNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQF
 DYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENL
 NFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGVLNYPYQLTDQFTSFA
 KMGTSQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLGFDLHYDVKTGD
 FILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFQDAKGTPIAGKRIVPVIENTHRFTGR
 YRDLYPANELIALLEKKGIVFRDGSNILPKLLENDSDHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAAT
 GEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDADANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQ
 NGISNQDWLAYIQELRNGRSSDDEATADSQHAAPPKKKRKVGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG

SGSGGSLEHHHHH

[0140] SEQ ID NO:27

[0141]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQQFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY
ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFIGRTDNLDAI
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE
LSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDSSLGLYHLLDWFVAVDESN
EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNLNFQMPTLASGWDVNKE
KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTSEKTSSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK
CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELE
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAQAWSVVGTIKDL
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
VLKDYPAEKVGGVLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW
KTIKNHESRKHFLEGDFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
TQFDAKGTPFIAGKRIVPVIEHNRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
ANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRKRPAATKKAGQA
KKKKGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSLEHHHHH

[0142] SEQ ID NO:28

[0143]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQQFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY
ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFIGRTDNLDAI
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE
LSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDSSLGLYHLLDWFVAVDESN
EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNLNFQMPTLASGWDVNKE
KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTSEKTSSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK
CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK

[0145]

MTQFEGFTNL YQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY
ADQCLQLVQLDWENLSA AIDS YRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNL TDAI
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
FYNQLLTQTQIDL YNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCYKTL LRNENVLETA EALFNELNSIDLTHIFISHK
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE
LSEAFKQKTSEILSHAHAA LDQPLPTTLKKQEEKEILKSQ LDSLGLYHLLDWF AVDESN
EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFY NKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE
KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKG RYKALSFEPT EKTSEGFDKMYDYDFPDA AKMIPK
CSTQLKAVTAHFQTH TTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRS LNTIQQFDYQKKLDNREKERVAA RQAWSVVGTIKDL
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNF GFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
VLKDYP AEKVGGVLNPYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW
KTIKNHESRKH FLEGFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
TQFDAKGTPFIAGKRIVPV IENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVC FDSRFQNP EWPM DAD
ANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRSSDDEATADSQH
AAPPKKKRKVGGSGGSKRTADGSEFESPKKKRKVEGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG
SLEHHHHHHH

[0147]

MTOFEGFTNLYOVSKTLRFELIPOGKTLKHIOEOGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY

ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAI
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAEALFNELENSIDLTHIFISHK
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE
 LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFAVDES
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTTEKTSEGFDKMYDYFDPDAAKMIPK
 CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
 VLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFDVDFVW
 KTIKNHESRKHFLGFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
 TQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENTHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
 ANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNKRKRPAAATKKAGQA
 KKKKGGSGGSKRTADGSEFESPKKKRKVEGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGG
 SLEHHH
 HHH

Пример 2. Новые мутанты Cpf1 повышают активность расщепления ДНК в участке PAM TTTT в бактериальном анализе активности.

[0148] В следующем примере продемонстрирована активность изобретения в отношении участков PAM как TTTT, так и TTTC, в бактериальном анализе активности (фиг.2). Скрининговые штаммы, содержавшие плазмиду токсина, трансформировали экспрессирующей AsCpf1 WT, M537R или F870L плазмидой. После выделения и введения IPTG клетки высевали на среду с LB-хлорамфениколом с арабинозой или без нее. Степень выживаемости клеток при селекции с арабинозой по сравнению с исходным трансформированным контролем (без арабинозы) указывает на активность расщепления вариантов Cpf1 в протоспейсере HPRT-38346 на плазмиде токсина в контексте PAM TTTT или TTTC.

[0149] Для WT-Cpf1 выживаемость трансформированных *E.coli* в случае PAM TTTC является значительно более высокой, чем в случае PAM TTTT, что хорошо согласуется с предшествующей информацией, что TTTT является участком PAM с низкой активностью^[6]. Напротив, как M537R, так и F870L повышал выживаемость в случае PAM TTTT, что указывает на то, что эти мутанты расширяли совместимость AsCpf1 с PAM в этом альтернативном участке PAM. Более важно, выживаемость обоих мутантов в случае

канонической РАМ ТТТС является еще более высокой, чем в случае WT-Cpf1, указывая на то, что эти мутанты в общем повышали эффективность белка AsCpf1 также в других участках ТТТТ. Учитывая эти положительные результаты, индивидуальный вариант AsCpf1 и двойной мутант (M537R/F870L) экспрессировали и очищали для определения присущей им активности расщепления *in vitro*.

Пример 3. Новые мутанты Cpf1 повышают собственную активность расщепления ДНК в участках РАМ ТТТТ *in vitro*

[0150] Присущую вариантам AsCpf1 (M537R, F870L и M537R/F870L) активность расщепления ДНК сравнивали с белком дикого типа с использованием анализа расщепления *in vitro*. В кратком изложении, рибонуклеопротеиновый (РНП) комплекс Cpf1-crРНК сначала собирали путем инкубации очищенных белков (фиг.3А) с cr-РНК HPRT-38346 в 1X буфере для расщепления (20 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 10% глицерин, и 1 mM DTT) в течение 15 минут при 37°C. Реакции расщепления инициировали титрованием комплекса РНП (8~500 нМ) в 10 нМ субстрате дцДНК, содержащем протоспейсер HPRT-38346, в контексте РАМ ТТТС или ТТТТ. Проводили взятие образцов смесей реакции расщепления в различные моменты времени и гасили их посредством 50 mM EDTA. После удаления белка AsCpf1 посредством обработки протеиназой К (56°C, 30 минут), реакционные смеси разделяли с использованием капиллярного электрофореза (Fragment Analyzer, ААТИ). Относительную концентрацию продуктов расщепления и нерасщепленной дцРНК количественно определяли для вычисления процента расщепления ДНК.

[0151] Собственная активность WT Cpf1 и вариантов Cpf1 в отношении расщепления ДНК в участках РАМ ТТТТ и ТТТС сравнена на фиг.3В. Для простоты представлена только одна концентрация РНП (31 нМ) в момент времени 20 секунд. Как и ожидалось, одонуклеотидная замена последовательности РАМ с ТТТС на ТТТТ снижала активность WT-Cpf1 в отношении расщепления от ~95% до ~40%. В соответствии с наблюдениями в бактериальном анализе активности оба мутанта значительно повышали расщепление ДНК в РАМ ТТТТ при сохранении высокой активности в РАМ ТТТС (фиг.3В). Двойной мутант (M537R/F870L) имел сходную активность с M537R в этом анализе. Однако следует отметить, что это, вероятно, является следствием ограниченного разрешения этого конкретного анализа в отношении дальнейших различий среди этих высокоактивных вариантов. В целом, эти результаты продемонстрировали, что описанные мутации повышали активность Cpf1 посредством усиления присущего ей расщепления ДНК. Таким образом, авторы изобретения ожидают, что наблюдаемая польза этих мутантов будет в широкой степени применимой и независимой от способов доставки и/или клеточных контекстов конкретного эксперимента.

Пример 4. Новые мутанты значительно повышают эффективность нацеливания на участки РАМ ТТТН в клеточной линии человека.

[0152] В следующем примере продемонстрировала способность изобретения повышать эффективность редактирования генов в участках РАМ ТТТН при доставке

комплекса Cpf1-cr-PHK в клетки в качестве РНП.

[0153] Клеточные эксперименты по редактированию посредством CRISPR/Cpf1 проводили, сначала формируя 4 мкМ комплекс РНП с очищенным белком Cpf1 и cr-PHK Alt-R™ в Opti-MEM в течение 5 мин при 25°C. Протоспейсеры-мишени и последовательности РАМ в локусах CTNNB1 представлены в таблице 2. Затем комплексами РНП трансфицировали клетки НЕК293 посредством нуклеофекции Lonza. Эксперименты проводили в трех повторениях. После 48 ч при 37°C с 5% CO₂ прикрепленные клетки промывали 0,1 мл PBS и лизировали 0,05 мл раствора для экстракции ДНК QuickExtract™. Клеточные лизаты инкубировали при 65°C в течение 15 мин, а затем проводили инактивацию нагреванием при 98°C в течение 3 мин. Затем неочищенные образцы ДНК разбавляли в 3 раза посредством 0,1 мл ddH₂O и использовали в качестве матриц для ПЦР. Праймеры для ПЦР указаны в таблице 2. ПЦР использовали для амплификации фрагментов размером 1 т.п.н. локусов CTNNB1 с использованием ДНК-полимеразы HiFi КАРА и следующих параметров циклических повторений: 95^{5:00}, (98^{0:20}, 64^{0:15}, 72^{0:30}), повторенные 29 раз, 72^{2:00}. Гетеродуплексы формировали с использованием следующих параметров циклических повторений: 95^{10:00} с охлаждением до 85 в течение 1 мин, 85^{1:00} с охлаждением до 75 в течение 1 мин, 75^{1:00} с охлаждением до 65 в течение 1 мин, 65^{1:00} с охлаждением до 55 в течение 1 мин, 55^{1:00} с охлаждением до 45 в течение 1 мин, 45^{1:00} с охлаждением до 35 в течение 1 мин, 35^{1:00} с охлаждением до 25 в течение 1 мин, 25^{1:00}. Гетеродуплексы расщепляли добавлением эндонуклеазы I T7 2U (New England Biolabs) в течение 1 ч при 37°C, и продукты расщепления анализировали посредством капиллярного электрофореза (Fragment Analyzer, Advanced Analytical).

[0154] Таблица 2. Последовательность участков-мишеней ДНК и праймеров, использованных для амплификации способом ПЦР (SEQ ID NO: 31-58).

Название	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
HPRT38346 TTTT	<u>TTTT</u> ACATAAAACTCTTT	SEQ ID NO: 31
РАМ	TAGGTTA	
HPRT38346 TTTC	<u>TTTC</u> ACATAAAACTCTTT	SEQ ID NO: 32
РАМ	TAGGTTA	
CTNNB1 111-S	<u>TTTT</u> CCCCTCCCTGGCTT TTATTAT	SEQ ID NO: 33
CTNNB1 112-S	<u>TTT</u> CCCCTCCCTGGCTTT TATTATT	SEQ ID NO: 34
CTNNB1 127-S	<u>TTTT</u> ATTATTACAACCTCT GTGCTTT	SEQ ID NO: 35
CTNNB1 128-S	<u>TTT</u> ATTATTACAACCTCTG TGCTTTT	SEQ ID NO: 36
CTNNB1 149-S	<u>TTTTT</u> CATCACCATCCTG	SEQ ID NO: 37

	AATATCT	
CTNNB1 150-S	<u>TTTTCATCACCATCCTGA</u> ATATCTA	SEQ ID NO: 38
CTNNB1 151-S	<u>TTTCATCACCATCCTGAA</u> TATCTAT	SEQ ID NO: 39
CTNNB1 184-S	<u>TTTATACTATTAATAAAA</u> AGACATT	SEQ ID NO: 40
CTNNB1 193-AS	<u>TTTATTAATAGTATAAAT</u> ATTAATT	SEQ ID NO: 41
CTNNB1 194-AS	<u>TTTTATTAATAGTATAAA</u> TATTAAT	SEQ ID NO: 42
CTNNB1 195-AS	<u>TTTTTATTAATAGTATAA</u> ATATTAA	SEQ ID NO: 43
CTNNB1 207-S	<u>TTTTTGGTAAGGAGGAG</u> TTTTCAT	SEQ ID NO: 44
CTNNB1 208-S	<u>TTTTGGTAAGGAGGAGT</u> TTTCACTG	SEQ ID NO: 45
CTNNB1 209-S	<u>TTTGGTAAGGAGGAGTT</u> TTCATGA	SEQ ID NO: 46
CTNNB1 224-S	<u>TTTTCACTGAAGTTCAGC</u> AGTGATG	SEQ ID NO: 47
CTNNB1 225-S	<u>TTTCACTGAAGTTCAGC</u> AGTGATGG	SEQ ID NO: 48
CTNNB1 291-S	<u>TTTCACTAACCTGGTAA</u> AAGAGGAT	SEQ ID NO: 49
CTNNB1 301-AS	<u>TTTACCAGGTTAGTGAA</u> ACGCAGAC	SEQ ID NO: 50
CTNNB1 302-AS	<u>TTTTACCAGGTTAGTGA</u> AACGCAGA	SEQ ID NO: 51
CTNNB1 321-S	<u>TTTTTTTTGTGGGTGTAA</u> TAGTGAC	SEQ ID NO: 52
CTNNB1 322-S	<u>TTTTTTTGTGGGTGTAAT</u> AGTGACA	SEQ ID NO: 53
CTNNB1 323-S	<u>TTTTTTTGTGGGTGTAATA</u> GTGACAT	SEQ ID NO: 54

CTNNB1 324-S	<u>TTTT</u> TGTGGGTGTAATAG TGACATT	SEQ ID NO: 55
CTNNB1 325-S	<u>TTTT</u> TGTGGGTGTAATAGT GACATTT	SEQ ID NO: 56
CTNNB1_FWD	TCCCACTGTACCTCTGTT ATCCA	SEQ ID NO: 57
CTNNB1_REV	TGGTCCTCGTCATTTAGC AGTTT	SEQ ID NO: 58

[0155] Ссылаясь на фиг.4, анализ с T7EI продемонстрировал значительное улучшение эффективности нацеливания у мутантов M537R и F870L. В первую очередь, M537R, F870L или двойной мутант (M537R/F870L) имели эффективность расщепления во всех 15 участках с РАМ TTTT, где 11 из 15 не расщеплялись на поддающемся обнаружению уровне посредством WT-Cpf1. Для других участков с каноническим РАМ TTTV, эти варианты имели сохраненную или повышенную эффективность нацеливания. Эта польза является особенно значительной в этих участках с низкой активностью, таких как CTNNB1 111-s (3-кратное улучшение относительно WT). Среди этих вариантов двойной мутант (M537R/F870) имел наиболее выраженное повышение эффективности нацеливания среди всех протестированных участков, где однократные мутанты продемонстрировали большее варьирование в зависимости от участков, такие как F870L в 323-S (нет активности, то же самое, как и у WT). В целом, описанное изобретение демонстрирует значительно улучшенную эффективность в отношении мишени, чем WT-Cpf1.

Пример 5. Высокопроизводительное измерение активности вариантов AsCas12a в отношении расщепления ДНК в участке РАМ TTTT в *E. coli*.

[0156] В следующем примере продемонстрировала надежность новой высокопроизводительной стратегии скрининга авторов изобретения для прямого измерения активности расщепления тысяч вариантов *AsCas12a* в участке РАМ TTTT в бактериальном анализе активности (фиг.5). На фиг.5A-F представлен иллюстративное высокопроизводительное определение показателя фенотипа для точковых мутаций *AsCas12a* посредством глубокого сканирующего мутагенеза. Получали библиотеку, охватывавшую каждую возможную единичную точковую мутацию *AsCas12a* в области-мишени (499-640 и 840-913) в контексте WT-*AsCas12a* или M537R/F870L-*AsCas12a*. Относительную выживаемость каждого варианта относительно эталонного белка в анализе активности на основе *E. coli* определяли посредством глубокого секвенирования. Фенотип индивидуальных точковых мутаций количественно определяли в множестве условий жесткости селекции в контексте M537R/F870L (условия 1 и 2), и третьего условия на фоне WT-*AsCas12a* (условия 3). Как показано на фиг.5A-C, показатели фенотипа (т.е. натуральный логарифм относительной выживаемости) вариантов положительно коррелируют в различных условиях ($\rho \sim 0,7$), демонстрируя стабильность и воспроизводимость этого подхода. В качестве положительного контроля, выживание

только в случае M537R и F870L/I, но не каких-либо других замен, в этих положениях было более высоким, чем у WT-*AsCas12a* (фиг.5D). Напротив, мутация R537 или L870 на M537R/F870L-*AsCas12a* стабильно снижала выживаемость (фиг.5E). Эти результаты продемонстрировали, что показатель фенотипа, определенный посредством бактериального скрининга, отражает активность ранее охарактеризованных вариантов *AsCas12a* в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ.

[0157] Для дальнейшего подтверждения результата бактериального скрининга авторов изобретения, они исследовали четыре точковых мутации *AsCas12a* с большей выживаемостью, чем у эталона, в трех условиях (L505K, S510L, P569D и P599G, фиг.5F). Следует отметить, что было показано, что P599G повышает активность расщепления *AsCas12a* в РАМ ТТСС. Другие три точковых мутации не были охарактеризованы ни в одних из опубликованных исследований до настоящего времени. Таким образом, авторы изобретения определяли выживаемость клеток *E. coli*, трансформированных плазмидами, экспрессирующими индивидуальный вариант *AsCas12a*, при селекции. По сравнению с WT-*AsCas12a*, все отобранные посредством селекции точковые мутации повышали выживаемость при нацеливании на участок РАМ ТТТТ (фиг.6). Неожиданно, польза этих точковых мутаций сохранялась даже в контексте M537R/F870L-*AsCas12a*, где выживаемость была далее повышенной (фиг.7). В совокупности, эти результаты продемонстрировали, что высокопроизводительный скрининг авторов изобретения может точно спрогнозировать фенотип неохарактеризованных вариантов *AsCas12a*.

[0158] Показатели фенотипа 3194 вариантов *AsCas12a* с единичной точковой мутацией, охватываемых скринингом с достаточным результатом секвенирования, приведены в таблице 3. В целом, ~60% демонстрировали некоторую пользу (т.е. показатель фенотипа > 0) в одних из трех условий.

[0159] Таблица 3. Обобщение для отобранных посредством селекции вариантов в различных фоновых условиях.¹

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
R499C	0,14	0,08	0,60	0,07	0,06	0,10	Да	Да
R499L	0,08	0,05	0,05	0,06	0,09	0,15	Да	Да
R499K	0,54	0,06	0,23	0,06	0,38	0,10	Да	Да
R499A	-0,29	0,05	0,27	0,04	0,22	0,07	Да	Нет
R499N	0,39	0,11	-0,49	0,15	-0,13	0,29	Да	Нет
R499D	0,03	0,09	-1,01	0,12	-0,51	0,44	Да	Нет
R499Q	-0,10	0,08	0,42	0,07	0,19	0,20	Да	Нет
R499E	-0,23	0,06	0,50	0,05	-0,10	0,10	Да	Нет
R499G	-0,11	0,03	0,12	0,03	0,14	0,06	Да	Нет
R499H	-0,45	0,11	0,50	0,09	NA	NA	Да	Нет
R499I	-0,14	0,10	0,09	0,09	-0,18	0,13	Да	Нет
R499M	-0,44	0,09	0,50	0,07	0,27	0,21	Да	Нет
R499F	0,01	0,15	-0,31	0,17	NA	NA	Да	Нет
R499P	-0,56	0,08	-0,06	0,07	-0,70	0,26	Нет	Нет
R499S	-0,14	0,05	0,02	0,05	-0,04	0,06	Да	Нет
R499*	-0,76	0,10	-0,61	0,10	-1,06	0,18	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
R499T	-0,01	0,07	0,56	0,06	0,23	0,16	Да	Нет
R499W	-0,27	0,05	0,11	0,05	-0,53	0,11	Да	Нет
R499V	0,09	0,05	0,09	0,05	-0,10	0,14	Да	Нет
L500M	0,01	0,05	0,30	0,05	0,28	0,12	Да	Да
L500A	-0,27	0,04	0,21	0,03	-0,15	0,07	Да	Нет
L500R	-0,35	0,03	-0,40	0,03	-0,47	0,05	Нет	Нет
L500N	-1,11	0,14	-0,60	0,12	-0,50	0,16	Нет	Нет
L500D	-1,03	0,08	-1,98	0,13	-1,26	0,19	Нет	Нет
L500C	-0,19	0,05	0,26	0,05	0,00	0,10	Да	Нет
L500Q	-0,67	0,06	-0,63	0,06	-0,13	0,07	Нет	Нет
L500E	-1,00	0,06	-1,22	0,07	-1,29	0,07	Нет	Нет
L500G	-0,72	0,03	-0,79	0,03	-0,84	0,03	Нет	Нет
L500H	-0,30	0,09	0,01	0,08	0,01	0,22	Да	Нет
L500I	-0,31	0,09	0,07	0,08	0,26	0,15	Да	Нет
L500K	-1,21	0,09	-0,32	0,07	-0,28	0,07	Нет	Нет
L500F	-0,19	0,08	-0,33	0,09	0,09	0,21	Да	Нет
L500P	-0,79	0,05	-0,80	0,05	-0,91	0,07	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L500S	-0,84	0,04	-0,43	0,04	-0,37	0,07	Нет	Нет
L500*	-1,39	0,09	-1,60	0,11	-1,66	0,16	Нет	Нет
L500T	-0,19	0,05	-0,37	0,06	-0,17	0,06	Нет	Нет
L500W	-0,25	0,04	-0,29	0,04	0,01	0,11	Да	Нет
L500Y	-0,01	0,09	0,04	0,09	0,05	0,22	Да	Нет
L500V	-0,13	0,03	0,11	0,03	-0,03	0,06	Да	Нет
T501L	0,18	0,04	0,32	0,04	0,12	0,07	Да	Да
T501M	0,32	0,07	0,35	0,07	0,17	0,29	Да	Да
T501V	0,22	0,06	0,29	0,06	0,13	0,20	Да	Да
T501A	-0,06	0,03	-0,13	0,03	-0,07	0,10	Нет	Нет
T501R	0,01	0,03	-0,16	0,03	0,54	0,07	Да	Нет
T501N	0,69	0,14	0,16	0,15	NA	NA	Да	Нет
T501D	0,12	0,12	-0,12	0,13	NA	NA	Да	Нет
T501C	0,52	0,09	-0,40	0,11	0,31	0,26	Да	Нет
T501Q	-0,19	0,10	-0,04	0,10	-0,24	0,31	Нет	Нет
T501E	-0,39	0,09	0,05	0,08	-0,34	0,26	Да	Нет
T501G	0,12	0,04	0,44	0,04	-0,03	0,09	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T501I	0,13	0,07	0,05	0,07	-0,19	0,11	Да	Нет
T501K	-0,30	0,09	0,21	0,08	0,55	0,24	Да	Нет
T501F	0,08	0,08	-0,12	0,08	-0,12	0,14	Да	Нет
T501P	-0,29	0,07	0,14	0,06	-0,39	0,13	Да	Нет
T501S	0,06	0,05	0,14	0,05	-0,10	0,09	Да	Нет
T501*	-1,18	0,12	-0,58	0,10	-0,85	0,21	Нет	Нет
T501W	-0,02	0,07	0,26	0,06	-0,30	0,09	Да	Нет
T501Y	-0,08	0,12	0,11	0,12	-0,29	0,29	Да	Нет
G502R	0,14	0,05	0,28	0,05	0,98	0,07	Да	Да
G502E	0,42	0,08	0,17	0,08	0,19	0,30	Да	Да
G502L	0,45	0,07	0,10	0,07	0,00	0,11	Да	Да
G502S	0,08	0,06	0,23	0,06	0,16	0,12	Да	Да
G502W	0,14	0,07	0,65	0,06	0,36	0,14	Да	Да
G502V	0,21	0,05	0,21	0,05	0,13	0,07	Да	Да
G502A	-0,05	0,05	-0,34	0,05	0,08	0,07	Да	Нет
G502D	-0,14	0,08	0,37	0,07	0,10	0,15	Да	Нет
G502C	-0,17	0,08	0,23	0,08	-0,04	0,13	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G502Q	0,78	0,11	0,02	0,13	-0,06	0,55	Да	Нет
G502H	0,61	0,15	0,01	0,17	NA	NA	Да	Нет
G502M	-0,34	0,13	0,35	0,11	NA	NA	Да	Нет
G502F	NA	NA	NA	NA	0,08	0,37	Да	Нет
G502P	-0,41	0,14	0,01	0,13	NA	NA	Да	Нет
G502*	-1,16	0,15	-0,82	0,13	NA	NA	Да	Нет
G502T	0,69	0,10	-0,23	0,13	0,24	0,35	Да	Нет
I503A	-0,76	0,09	0,32	0,07	-0,16	0,21	Да	Нет
I503R	-0,86	0,07	-0,67	0,07	-0,51	0,17	Нет	Нет
I503N	-0,03	0,09	-0,30	0,10	-0,26	0,17	Нет	Нет
I503D	-0,50	0,13	-0,57	0,13	NA	NA	Да	Нет
I503C	-0,24	0,11	0,84	0,09	0,00	0,33	Да	Нет
I503E	NA	NA	NA	NA	-0,71	0,36	Да	Нет
I503G	-0,69	0,06	-0,30	0,05	-0,53	0,15	Нет	Нет
I503L	0,13	0,06	-0,46	0,07	-0,31	0,15	Да	Нет
I503K	0,03	0,12	-0,51	0,15	NA	NA	Да	Нет
I503M	-0,08	0,10	-0,17	0,10	-0,13	0,27	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I503F	-0,17	0,09	-0,17	0,09	-0,25	0,19	Нет	Нет
I503S	-0,45	0,07	-0,27	0,07	-0,23	0,19	Нет	Нет
I503T	-0,23	0,08	0,33	0,07	0,20	0,14	Да	Нет
I503W	-1,21	0,11	-0,88	0,10	-0,61	0,28	Нет	Нет
I503V	-0,09	0,05	0,34	0,04	-0,03	0,09	Да	Нет
K504A	-0,15	0,07	-0,33	0,07	-0,30	0,20	Нет	Нет
K504R	-0,05	0,03	0,04	0,03	-0,08	0,06	Да	Нет
K504N	0,01	0,03	-0,54	0,04	-0,50	0,04	Да	Нет
K504C	-0,46	0,13	0,02	0,12	NA	NA	Да	Нет
K504Q	-0,16	0,05	-0,25	0,05	-0,22	0,07	Нет	Нет
K504E	-0,03	0,05	-0,32	0,06	-0,65	0,11	Нет	Нет
K504G	-0,84	0,05	-0,46	0,05	-0,52	0,15	Нет	Нет
K504H	-0,59	0,13	-0,01	0,11	-0,51	0,16	Нет	Нет
K504I	-0,07	0,08	0,12	0,07	-0,31	0,14	Да	Нет
K504L	-0,39	0,05	-0,05	0,05	-0,10	0,14	Нет	Нет
K504M	-0,32	0,08	-0,06	0,08	-0,06	0,10	Нет	Нет
K504F	-0,71	0,14	-0,24	0,12	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K504S	-0,50	0,08	-0,45	0,08	-0,19	0,23	Нет	Нет
K504*	-0,43	0,09	-0,59	0,10	-0,76	0,15	Нет	Нет
K504T	-0,22	0,08	0,08	0,07	-0,15	0,14	Да	Нет
K504W	-0,48	0,08	0,09	0,07	-0,53	0,24	Да	Нет
K504V	-0,48	0,05	-0,27	0,05	-0,36	0,12	Нет	Нет
L505A	0,61	0,05	0,50	0,05	0,47	0,13	Да	Да
L505R	0,40	0,03	0,56	0,03	0,81	0,05	Да	Да
L505Q	0,30	0,07	0,82	0,07	0,16	0,11	Да	Да
L505E	0,18	0,06	0,03	0,07	0,14	0,21	Да	Да
L505G	0,18	0,03	0,72	0,03	0,40	0,05	Да	Да
L505H	0,33	0,11	0,83	0,10	0,34	0,32	Да	Да
L505K	0,02	0,10	1,00	0,08	1,00	0,13	Да	Да
L505S	0,13	0,06	0,32	0,06	0,60	0,07	Да	Да
L505N	-0,53	0,17	0,27	0,14	NA	NA	Да	Нет
L505D	-0,28	0,11	0,59	0,10	0,10	0,49	Да	Нет
L505C	0,26	0,07	-0,14	0,08	0,47	0,27	Да	Нет
L505M	-0,05	0,09	-0,06	0,09	-0,18	0,18	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L505F	-0,97	0,15	0,28	0,11	-0,33	0,41	Да	Нет
L505P	-0,55	0,07	-0,09	0,06	-0,09	0,11	Нет	Нет
L505T	-0,23	0,09	0,44	0,08	0,59	0,17	Да	Нет
L505W	-0,03	0,06	0,28	0,05	-0,19	0,17	Да	Нет
L505V	-0,03	0,04	0,15	0,04	0,45	0,11	Да	Нет
E506A	0,33	0,03	0,47	0,03	0,70	0,05	Да	Да
E506R	0,46	0,03	0,81	0,03	1,20	0,04	Да	Да
E506N	0,24	0,09	0,53	0,09	0,50	0,29	Да	Да
E506C	0,20	0,06	0,29	0,06	0,49	0,19	Да	Да
E506Q	0,09	0,07	0,74	0,06	0,33	0,15	Да	Да
E506G	0,24	0,02	0,39	0,02	0,53	0,03	Да	Да
E506H	0,35	0,09	0,10	0,10	0,98	0,31	Да	Да
E506I	0,47	0,09	0,45	0,09	0,69	0,13	Да	Да
E506L	0,30	0,04	0,61	0,04	0,56	0,07	Да	Да
E506K	0,18	0,06	0,59	0,05	1,08	0,08	Да	Да
E506M	0,53	0,06	0,28	0,07	0,47	0,17	Да	Да
E506S	0,01	0,05	0,47	0,04	0,50	0,06	Да	Да

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E506T	0,39	0,06	0,12	0,07	0,90	0,23	Да	Да
E506Y	0,16	0,09	0,29	0,09	0,43	0,25	Да	Да
E506V	0,45	0,03	0,51	0,03	0,75	0,05	Да	Да
E506D	0,19	0,04	-0,30	0,05	-0,08	0,08	Да	Нет
E506F	-0,21	0,10	0,47	0,08	0,20	0,25	Да	Нет
E506P	-0,07	0,08	0,37	0,07	0,52	0,26	Да	Нет
E506*	-0,79	0,08	-0,79	0,08	-1,11	0,07	Нет	Нет
E506W	0,43	0,04	0,10	0,04	-0,07	0,05	Да	Нет
M507A	-0,47	0,06	-0,34	0,06	-0,32	0,19	Нет	Нет
M507R	-0,42	0,02	-0,58	0,03	-0,64	0,04	Нет	Нет
M507C	-0,41	0,09	-0,31	0,09	0,15	0,28	Да	Нет
M507Q	-0,68	0,07	-0,56	0,07	-0,44	0,17	Нет	Нет
M507E	NA	NA	NA	NA	-1,23	0,19	Да	Нет
M507G	-0,98	0,05	-0,71	0,05	-1,24	0,12	Нет	Нет
M507H	-0,65	0,12	0,68	0,09	-0,86	0,28	Да	Нет
M507I	-0,06	0,04	-0,12	0,04	0,01	0,07	Да	Нет
M507L	-0,20	0,03	-0,35	0,03	-0,16	0,03	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
M507K	-1,42	0,13	-0,06	0,09	-1,00	0,19	Нет	Нет
M507F	0,05	0,09	-0,78	0,12	-0,05	0,36	Да	Нет
M507P	-2,08	0,12	-2,19	0,13	-1,58	0,18	Нет	Нет
M507S	-1,03	0,09	-0,34	0,07	-0,46	0,18	Нет	Нет
M507*	-1,68	0,15	-0,72	0,11	NA	NA	Да	Нет
M507T	-0,11	0,06	-0,30	0,07	-0,03	0,13	Нет	Нет
M507W	-0,94	0,08	-0,59	0,07	-0,82	0,18	Нет	Нет
M507V	-0,17	0,03	0,06	0,03	-0,28	0,06	Да	Нет
E508A	0,36	0,03	0,20	0,03	0,18	0,06	Да	Да
E508R	0,54	0,03	0,80	0,03	0,82	0,06	Да	Да
E508Q	0,25	0,06	0,11	0,07	0,51	0,13	Да	Да
E508G	0,16	0,02	0,17	0,02	0,22	0,04	Да	Да
E508L	0,03	0,04	0,10	0,04	0,26	0,11	Да	Да
E508K	0,20	0,06	0,49	0,06	0,66	0,08	Да	Да
E508M	0,25	0,07	0,57	0,06	0,54	0,11	Да	Да
E508F	0,27	0,08	0,19	0,08	0,39	0,29	Да	Да
E508S	0,31	0,05	0,62	0,04	0,34	0,06	Да	Да

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E508T	0,19	0,06	0,73	0,06	0,55	0,10	Да	Да
E508Y	0,35	0,09	0,19	0,10	0,21	0,27	Да	Да
E508V	0,16	0,03	0,22	0,03	0,34	0,05	Да	Да
E508N	-0,08	0,11	-0,10	0,11	0,55	0,20	Да	Нет
E508D	0,09	0,04	-0,15	0,04	-0,16	0,06	Да	Нет
E508C	-0,15	0,08	0,18	0,07	0,02	0,24	Да	Нет
E508H	-0,25	0,11	0,57	0,09	0,65	0,24	Да	Нет
E508I	0,29	0,09	-0,12	0,10	0,54	0,15	Да	Нет
E508P	-0,52	0,08	-0,67	0,08	-0,63	0,20	Нет	Нет
E508*	-0,63	0,06	-0,82	0,07	-0,79	0,09	Нет	Нет
E508W	-0,29	0,05	0,45	0,05	0,07	0,09	Да	Нет
P509R	0,23	0,03	0,27	0,03	1,04	0,05	Да	Да
P509K	0,01	0,07	0,12	0,07	1,29	0,13	Да	Да
P509M	0,34	0,07	0,34	0,07	0,10	0,22	Да	Да
P509S	0,10	0,04	0,14	0,04	0,14	0,10	Да	Да
P509W	0,04	0,05	0,33	0,05	0,61	0,18	Да	Да
P509Y	0,18	0,09	0,20	0,09	0,53	0,30	Да	Да

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P509A	0,45	0,04	-0,19	0,04	-0,04	0,05	Да	Нет
P509N	0,18	0,09	-0,33	0,11	0,63	0,29	Да	Нет
P509D	-0,12	0,08	-0,12	0,08	-0,01	0,21	Нет	Нет
P509C	0,00	0,06	-0,37	0,07	0,05	0,20	Да	Нет
P509Q	0,08	0,05	-0,10	0,06	0,36	0,08	Да	Нет
P509E	-0,27	0,06	0,33	0,05	0,38	0,17	Да	Нет
P509G	-0,06	0,03	0,19	0,03	0,00	0,05	Да	Нет
P509H	0,09	0,03	-0,31	0,03	-0,19	0,05	Да	Нет
P509I	-0,10	0,09	-0,34	0,10	-0,56	0,28	Нет	Нет
P509L	0,11	0,04	0,17	0,04	-0,17	0,05	Да	Нет
P509F	-0,12	0,09	0,24	0,08	0,52	0,11	Да	Нет
P509*	-2,22	0,15	-0,93	0,09	NA	NA	Да	Нет
P509T	0,10	0,06	0,58	0,05	-0,04	0,11	Да	Нет
P509V	0,09	0,04	0,07	0,04	-0,45	0,08	Да	Нет
S510G	0,18	0,03	0,49	0,03	0,21	0,06	Да	Да
S510L	0,57	0,06	0,72	0,06	0,74	0,09	Да	Да
S510A	0,29	0,06	-0,25	0,07	0,04	0,22	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S510R	-0,38	0,03	-0,43	0,03	-0,53	0,04	Нет	Нет
S510N	-0,36	0,09	-0,11	0,09	0,06	0,17	Да	Нет
S510D	-1,40	0,15	-1,36	0,15	NA	NA	Да	Нет
S510C	-0,14	0,06	0,03	0,06	0,28	0,14	Да	Нет
S510E	-0,71	0,09	-1,10	0,11	-1,07	0,25	Нет	Нет
S510I	0,02	0,05	-0,39	0,06	-0,76	0,03	Да	Нет
S510M	-1,15	0,14	-0,15	0,10	0,36	0,23	Да	Нет
S510F	-0,15	0,12	0,48	0,11	NA	NA	Да	Нет
S510*	-1,11	0,13	-1,36	0,15	NA	NA	Да	Нет
S510T	0,18	0,08	0,64	0,08	-0,17	0,16	Да	Нет
S510W	-0,06	0,06	-0,94	0,08	-0,37	0,17	Нет	Нет
S510V	-0,05	0,05	0,44	0,05	0,44	0,18	Да	Нет
L511A	0,07	0,10	-0,06	0,11	-0,31	0,15	Да	Нет
L511R	0,00	0,03	-0,21	0,04	0,09	0,06	Да	Нет
L511Q	-0,72	0,15	0,45	0,11	NA	NA	Да	Нет
L511E	-0,31	0,12	-0,25	0,13	-0,81	0,34	Нет	Нет
L511G	-0,42	0,07	0,08	0,06	-0,02	0,27	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L511K	0,26	0,13	0,44	0,12	NA	NA	Да	Нет
L511M	-0,67	0,11	0,33	0,08	0,25	0,20	Да	Нет
L511P	0,04	0,08	0,00	0,09	0,26	0,13	Да	Нет
L511S	-0,12	0,12	-0,37	0,13	0,02	0,33	Да	Нет
L511W	0,61	0,08	0,02	0,09	-0,40	0,38	Да	Нет
L511V	-0,26	0,06	0,38	0,06	-0,02	0,16	Да	Нет
S512R	0,07	0,07	0,34	0,07	0,07	0,19	Да	Да
S512A	0,11	0,05	-0,15	0,06	-0,16	0,06	Да	Нет
S512N	-0,12	0,19	0,58	0,16	NA	NA	Да	Нет
S512D	-0,14	0,12	-0,33	0,13	0,47	0,39	Да	Нет
S512C	0,06	0,08	0,61	0,08	-0,18	0,19	Да	Нет
S512E	0,44	0,10	-0,11	0,12	0,21	0,36	Да	Нет
S512G	-0,15	0,05	-0,15	0,05	0,10	0,12	Да	Нет
S512L	-0,16	0,10	0,53	0,09	-0,21	0,20	Да	Нет
S512K	0,65	0,15	0,57	0,15	NA	NA	Да	Нет
S512M	0,28	0,14	0,24	0,15	NA	NA	Да	Нет
S512F	-0,28	0,08	-0,16	0,08	-0,32	0,13	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S512P	-0,22	0,08	-0,09	0,08	-0,16	0,13	Нет	Нет
S512T	-0,17	0,09	0,05	0,08	-0,07	0,15	Да	Нет
S512W	-0,13	0,10	0,13	0,10	NA	NA	Да	Нет
S512Y	-0,26	0,13	-0,68	0,15	NA	NA	Да	Нет
S512V	-0,38	0,08	-0,54	0,09	-0,64	0,19	Нет	Нет
F513L	0,53	0,04	0,63	0,04	0,41	0,07	Да	Да
F513W	0,04	0,06	0,35	0,06	0,28	0,13	Да	Да
F513A	-1,58	0,11	0,20	0,06	-0,49	0,25	Да	Нет
F513R	-1,56	0,09	-1,47	0,09	-0,89	0,06	Нет	Нет
F513D	-1,02	0,15	0,12	0,11	NA	NA	Да	Нет
F513C	-0,83	0,10	-0,27	0,09	-0,27	0,14	Нет	Нет
F513Q	0,00	0,13	0,58	0,12	NA	NA	Да	Нет
F513E	-0,37	0,09	0,33	0,08	-0,38	0,38	Да	Нет
F513G	-1,33	0,06	-0,80	0,05	-1,00	0,13	Нет	Нет
F513I	0,78	0,10	0,21	0,11	NA	NA	Да	Нет
F513M	-0,36	0,12	0,73	0,10	0,49	0,23	Да	Нет
F513S	-0,59	0,07	-0,47	0,07	-0,61	0,10	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F513T	NA	NA	NA	NA	-0,35	0,19	Да	Нет
F513Y	-0,10	0,10	0,26	0,09	0,44	0,12	Да	Нет
F513V	-0,53	0,06	-0,27	0,06	0,06	0,19	Да	Нет
Y514A	-0,28	0,05	-0,43	0,05	-0,73	0,13	Нет	Нет
Y514R	-0,23	0,04	-0,47	0,05	-0,86	0,14	Нет	Нет
Y514N	-0,17	0,09	0,07	0,08	-0,53	0,17	Да	Нет
Y514D	-1,11	0,10	-1,20	0,11	-1,22	0,16	Нет	Нет
Y514C	-0,39	0,05	-0,35	0,05	-0,55	0,09	Нет	Нет
Y514Q	-1,35	0,13	-0,62	0,10	-1,01	0,29	Нет	Нет
Y514E	-1,08	0,08	-0,93	0,08	-1,50	0,19	Нет	Нет
Y514G	-0,76	0,04	-0,49	0,04	-1,06	0,11	Нет	Нет
Y514H	0,39	0,06	0,29	0,06	-0,31	0,12	Да	Нет
Y514I	-0,14	0,09	-0,84	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y514L	-0,37	0,05	-0,57	0,05	-0,73	0,10	Нет	Нет
Y514K	-0,52	0,09	-1,28	0,12	NA	NA	Да	Нет
Y514M	-0,50	0,07	-0,38	0,07	-0,59	0,19	Нет	Нет
Y514F	-0,29	0,07	0,14	0,06	-0,35	0,11	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y514S	-0,33	0,05	-0,32	0,05	-0,86	0,11	Нет	Нет
Y514*	-0,91	0,08	-1,20	0,10	-1,18	0,13	Нет	Нет
Y514T	-1,01	0,09	-1,31	0,10	-0,98	0,18	Нет	Нет
Y514W	0,17	0,05	0,46	0,05	-0,09	0,23	Да	Нет
Y514V	-0,45	0,04	-0,41	0,04	-0,92	0,06	Нет	Нет
N515A	0,60	0,06	0,82	0,06	0,12	0,11	Да	Да
N515R	0,63	0,06	0,82	0,05	0,19	0,11	Да	Да
N515I	0,23	0,07	0,30	0,07	0,16	0,14	Да	Да
N515L	0,33	0,06	0,53	0,06	0,07	0,20	Да	Да
N515T	0,41	0,08	0,14	0,08	0,29	0,16	Да	Да
N515V	0,50	0,05	0,49	0,05	0,45	0,09	Да	Да
N515D	0,05	0,06	-0,17	0,06	-0,30	0,10	Да	Нет
N515C	0,59	0,12	0,62	0,12	-0,02	0,30	Да	Нет
N515Q	0,46	0,11	0,69	0,11	NA	NA	Да	Нет
N515E	0,47	0,07	0,56	0,07	-0,14	0,19	Да	Нет
N515G	-0,10	0,05	0,37	0,04	-0,13	0,07	Да	Нет
N515H	0,09	0,10	-0,59	0,13	-0,25	0,21	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N515K	0,07	0,08	0,16	0,08	-0,13	0,16	Да	Нет
N515M	0,73	0,09	0,45	0,10	-0,01	0,12	Да	Нет
N515F	0,49	0,12	0,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
N515P	-1,10	0,16	-0,13	0,12	-0,32	0,38	Нет	Нет
N515S	0,08	0,05	-0,15	0,05	0,19	0,08	Да	Нет
N515W	0,79	0,08	0,42	0,09	-0,60	0,31	Да	Нет
N515Y	-0,30	0,12	-0,55	0,13	0,03	0,22	Да	Нет
K516R	0,01	0,03	0,26	0,03	0,40	0,06	Да	Да
K516A	0,25	0,05	0,13	0,06	-0,33	0,21	Да	Нет
K516N	0,37	0,09	0,01	0,11	-0,01	0,16	Да	Нет
K516D	NA	NA	NA	NA	-0,48	0,31	Да	Нет
K516C	-1,37	0,13	0,14	0,08	-0,36	0,16	Да	Нет
K516Q	0,08	0,07	-0,76	0,10	-0,08	0,16	Да	Нет
K516E	-0,23	0,04	-0,32	0,05	-0,33	0,09	Нет	Нет
K516G	-0,34	0,03	-0,01	0,03	-0,34	0,05	Нет	Нет
K516I	-0,29	0,14	-0,03	0,14	NA	NA	Да	Нет
K516L	-0,29	0,06	-0,06	0,06	-0,56	0,18	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K516M	-0,29	0,08	-0,21	0,08	-0,31	0,17	Нет	Нет
K516P	-0,37	0,10	-0,96	0,12	NA	NA	Да	Нет
K516S	-0,34	0,06	0,23	0,06	-0,22	0,21	Да	Нет
K516*	-0,66	0,09	-0,86	0,10	-1,08	0,19	Нет	Нет
K516T	-0,18	0,04	-0,43	0,04	-0,09	0,06	Нет	Нет
K516W	-0,42	0,06	-0,55	0,07	-1,18	0,16	Нет	Нет
K516V	-0,47	0,05	-0,20	0,05	-1,04	0,11	Нет	Нет
A517R	-2,02	0,07	-1,56	0,06	-1,46	0,07	Нет	Нет
A517D	-1,35	0,11	-0,85	0,09	-1,19	0,18	Нет	Нет
A517C	-0,35	0,08	0,68	0,07	0,14	0,17	Да	Нет
A517E	-1,34	0,09	-1,16	0,09	-1,86	0,16	Нет	Нет
A517G	-0,69	0,03	-0,65	0,03	-0,77	0,04	Нет	Нет
A517I	0,77	0,10	-0,42	0,13	NA	NA	Да	Нет
A517L	-0,30	0,06	-0,44	0,06	-1,22	0,17	Нет	Нет
A517M	-0,50	0,10	-0,24	0,10	-0,57	0,30	Нет	Нет
A517F	-0,50	0,12	-0,90	0,14	NA	NA	Да	Нет
A517P	-0,75	0,08	-1,06	0,09	-0,86	0,12	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A517S	-0,28	0,05	-0,24	0,05	-0,65	0,14	Нет	Нет
A517T	-0,34	0,06	0,06	0,06	-0,42	0,11	Да	Нет
A517W	-1,22	0,07	-0,27	0,05	-1,43	0,16	Нет	Нет
A517Y	0,02	0,13	0,04	0,13	NA	NA	Да	Нет
A517V	-0,33	0,04	-0,14	0,04	-0,44	0,07	Нет	Нет
R518K	0,20	0,09	0,72	0,08	0,05	0,17	Да	Да
R518A	-0,12	0,07	-0,28	0,07	-0,87	0,24	Нет	Нет
R518C	-1,13	0,12	-0,21	0,09	NA	NA	Да	Нет
R518E	-0,72	0,10	-1,08	0,12	NA	NA	Да	Нет
R518G	-1,34	0,05	-0,78	0,04	-0,87	0,08	Нет	Нет
R518L	-1,49	0,12	-1,84	0,15	NA	NA	Да	Нет
R518F	-0,96	0,16	0,45	0,11	NA	NA	Да	Нет
R518S	-0,74	0,08	-1,20	0,09	-0,73	0,12	Нет	Нет
R518*	-0,33	0,08	-0,34	0,08	-0,69	0,13	Нет	Нет
R518T	-0,50	0,10	-0,37	0,10	-0,40	0,15	Нет	Нет
R518W	-1,01	0,09	-1,13	0,10	-1,22	0,19	Нет	Нет
R518V	-0,44	0,06	-1,39	0,09	-1,43	0,09	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N519A	0,64	0,06	1,07	0,06	-0,06	0,25	Да	Нет
N519R	0,47	0,05	0,46	0,05	-0,02	0,08	Да	Нет
N519D	0,10	0,05	-0,13	0,05	-0,29	0,07	Да	Нет
N519C	0,21	0,11	0,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519Q	0,14	0,12	0,71	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519E	-0,66	0,10	-0,38	0,09	-0,89	0,23	Нет	Нет
N519G	0,21	0,04	0,10	0,04	-0,54	0,08	Да	Нет
N519H	0,10	0,09	-0,67	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519I	0,29	0,09	0,18	0,09	-0,02	0,15	Да	Нет
N519L	0,28	0,06	0,47	0,06	-0,37	0,08	Да	Нет
N519K	-0,17	0,09	-0,35	0,10	-0,46	0,19	Нет	Нет
N519M	-0,19	0,10	0,36	0,09	-0,05	0,13	Да	Нет
N519F	0,38	0,14	0,21	0,15	NA	NA	Да	Нет
N519P	-0,72	0,13	-0,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519S	0,08	0,05	-0,03	0,05	0,02	0,12	Да	Нет
N519T	0,24	0,08	0,01	0,09	-0,37	0,16	Да	Нет
N519W	-0,02	0,08	0,38	0,08	-0,12	0,31	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N519Y	0,10	0,12	0,65	0,11	-0,09	0,22	Да	Нет
N519V	0,12	0,05	0,14	0,05	-0,39	0,06	Да	Нет
Y520A	-1,19	0,12	-0,30	0,09	NA	NA	Да	Нет
Y520R	-0,37	0,08	-1,30	0,11	-1,04	0,24	Нет	Нет
Y520N	-0,05	0,09	-0,45	0,10	-0,62	0,14	Нет	Нет
Y520D	-0,50	0,12	-0,04	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y520C	-0,23	0,07	-0,24	0,07	-0,52	0,12	Нет	Нет
Y520E	-0,61	0,13	-0,85	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y520G	-1,91	0,10	-1,08	0,08	-1,47	0,09	Нет	Нет
Y520H	0,12	0,07	-0,14	0,07	-0,34	0,10	Да	Нет
Y520F	0,19	0,13	-0,21	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y520S	-0,73	0,11	-0,66	0,11	-1,13	0,18	Нет	Нет
Y520*	-0,19	0,07	-0,42	0,08	-0,48	0,15	Нет	Нет
Y520W	-0,38	0,10	0,06	0,09	-0,03	0,16	Да	Нет
Y520V	-1,45	0,13	-1,16	0,12	NA	NA	Да	Нет
A521D	-0,72	0,13	-0,50	0,13	NA	NA	Да	Нет
A521C	0,90	0,16	1,29	0,16	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A521G	-0,52	0,05	-0,73	0,06	-0,98	0,12	Нет	Нет
A521L	-0,61	0,10	-0,13	0,09	-0,98	0,12	Нет	Нет
A521P	-0,19	0,11	-0,78	0,14	NA	NA	Да	Нет
A521S	0,00	0,09	0,04	0,10	-0,51	0,27	Да	Нет
A521T	-0,23	0,07	0,10	0,06	-0,33	0,11	Да	Нет
A521V	-0,40	0,06	-0,88	0,07	-0,60	0,13	Нет	Нет
T522L	1,10	0,05	0,92	0,05	0,28	0,10	Да	Да
T522M	0,92	0,07	0,81	0,08	0,53	0,21	Да	Да
T522V	0,16	0,05	0,28	0,05	0,04	0,07	Да	Да
T522A	-0,01	0,05	-0,37	0,06	-0,55	0,08	Нет	Нет
T522R	-0,17	0,04	0,31	0,04	-0,40	0,12	Да	Нет
T522N	0,11	0,07	-1,14	0,11	-0,50	0,13	Да	Нет
T522C	0,09	0,08	0,38	0,08	-0,41	0,38	Да	Нет
T522Q	0,71	0,09	0,47	0,10	-0,51	0,36	Да	Нет
T522E	-0,22	0,08	-1,54	0,13	-0,72	0,27	Нет	Нет
T522G	-0,37	0,04	-0,18	0,04	-0,85	0,08	Нет	Нет
T522I	0,23	0,07	-0,06	0,08	-0,11	0,17	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T522K	-0,16	0,11	-0,23	0,11	-0,67	0,26	Нет	Нет
T522F	0,08	0,13	0,34	0,12	NA	NA	Да	Нет
T522P	-1,16	0,11	-1,52	0,14	-1,14	0,16	Нет	Нет
T522S	0,23	0,05	-0,20	0,05	-0,38	0,10	Да	Нет
T522W	-0,26	0,07	-0,35	0,07	-0,90	0,13	Нет	Нет
K523R	0,17	0,02	0,37	0,02	0,00	0,03	Да	Да
K523A	-0,19	0,03	0,15	0,03	-0,48	0,09	Да	Нет
K523N	-0,31	0,07	-0,48	0,07	-1,00	0,08	Нет	Нет
K523D	-1,14	0,07	-1,35	0,08	-1,21	0,09	Нет	Нет
K523C	-0,22	0,05	0,07	0,04	-0,81	0,12	Да	Нет
K523Q	-0,12	0,04	-0,22	0,04	0,01	0,06	Да	Нет
K523E	-0,57	0,04	-0,56	0,04	-0,86	0,06	Нет	Нет
K523G	-0,16	0,02	0,09	0,02	-0,56	0,03	Да	Нет
K523H	-1,08	0,11	-0,05	0,08	-1,04	0,28	Нет	Нет
K523I	-0,20	0,07	0,41	0,06	-1,23	0,21	Да	Нет
K523L	-0,78	0,04	-0,30	0,03	-0,70	0,07	Нет	Нет
K523M	-0,19	0,04	-0,18	0,04	-0,52	0,06	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K523F	-1,08	0,08	-0,93	0,08	-1,27	0,09	Нет	Нет
K523P	-1,41	0,08	-0,39	0,06	-1,21	0,15	Нет	Нет
K523S	0,13	0,03	0,10	0,03	-0,36	0,07	Да	Нет
K523*	-1,40	0,07	-1,46	0,08	-1,19	0,12	Нет	Нет
K523T	-0,19	0,04	-0,19	0,04	-0,49	0,08	Нет	Нет
K523W	-0,97	0,04	-0,87	0,04	-1,41	0,09	Нет	Нет
K523Y	-1,25	0,10	-0,43	0,08	-1,36	0,19	Нет	Нет
K523V	-0,57	0,03	-0,57	0,03	-1,12	0,08	Нет	Нет
K524A	-0,88	0,09	-0,32	0,08	-0,50	0,24	Нет	Нет
K524R	-0,32	0,04	0,15	0,04	-0,28	0,09	Да	Нет
K524N	0,04	0,04	-0,48	0,05	-0,19	0,09	Да	Нет
K524C	0,06	0,10	0,03	0,10	NA	NA	Да	Нет
K524Q	-0,42	0,09	-0,54	0,10	-0,47	0,14	Нет	Нет
K524E	-0,53	0,06	-0,11	0,06	-0,49	0,10	Нет	Нет
K524G	-0,43	0,04	-0,19	0,04	-0,80	0,06	Нет	Нет
K524L	-0,25	0,07	0,32	0,06	-0,81	0,21	Да	Нет
K524M	-1,28	0,15	-0,75	0,13	-0,69	0,15	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K524P	-0,70	0,12	-0,10	0,10	0,02	0,29	Да	Нет
K524S	-0,67	0,08	-0,04	0,07	-0,73	0,12	Нет	Нет
K524*	-0,92	0,11	-0,75	0,11	-0,76	0,13	Нет	Нет
K524T	-0,10	0,04	-0,26	0,04	-0,15	0,06	Нет	Нет
K524W	-0,58	0,08	-1,54	0,12	-1,19	0,22	Нет	Нет
K524V	-0,71	0,07	-0,01	0,06	-0,68	0,22	Нет	Нет
P525A	-0,21	0,03	0,06	0,03	-0,29	0,07	Да	Нет
P525R	-0,30	0,02	-0,10	0,02	-0,62	0,05	Нет	Нет
P525N	-0,38	0,09	-0,35	0,10	-0,10	0,19	Нет	Нет
P525D	0,42	0,05	-0,02	0,05	-0,30	0,08	Да	Нет
P525C	-0,28	0,05	-0,12	0,05	-0,48	0,14	Нет	Нет
P525Q	-0,21	0,06	-0,19	0,06	-0,35	0,13	Нет	Нет
P525E	-0,22	0,04	0,24	0,04	-0,30	0,05	Да	Нет
P525G	-0,24	0,02	-0,17	0,02	-0,51	0,05	Нет	Нет
P525H	0,17	0,06	0,18	0,07	-0,24	0,12	Да	Нет
P525I	-0,48	0,09	0,06	0,08	0,19	0,22	Да	Нет
P525L	-0,37	0,03	0,25	0,03	-0,61	0,06	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P525K	-0,90	0,08	-1,00	0,09	-0,57	0,17	Нет	Нет
P525M	-0,55	0,06	-0,18	0,06	-0,54	0,13	Нет	Нет
P525F	-0,17	0,07	-0,61	0,08	-0,70	0,16	Нет	Нет
P525S	-0,06	0,03	0,04	0,03	-0,42	0,08	Да	Нет
P525*	-1,61	0,09	-1,54	0,09	-1,56	0,08	Нет	Нет
P525T	-0,25	0,05	-0,31	0,05	-0,45	0,11	Нет	Нет
P525W	-0,25	0,04	-0,04	0,03	-0,59	0,11	Нет	Нет
P525Y	-1,08	0,10	-1,08	0,10	-0,77	0,08	Нет	Нет
P525V	-0,31	0,03	-0,08	0,03	-0,39	0,08	Нет	Нет
Y526A	-0,28	0,07	0,17	0,06	-0,89	0,19	Да	Нет
Y526R	-0,71	0,07	-0,17	0,06	-1,09	0,19	Нет	Нет
Y526N	-0,64	0,11	-0,15	0,09	-0,25	0,17	Нет	Нет
Y526D	-0,44	0,09	0,07	0,08	-0,69	0,15	Да	Нет
Y526C	0,04	0,06	-0,03	0,06	-0,26	0,12	Да	Нет
Y526Q	-0,10	0,11	-0,64	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y526E	-0,46	0,08	-0,87	0,10	-0,84	0,21	Нет	Нет
Y526G	-0,22	0,05	-0,17	0,05	-0,65	0,16	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y526H	-0,32	0,08	-0,25	0,08	-0,19	0,12	Нет	Нет
Y526I	-0,40	0,13	-0,52	0,14	NA	NA	Да	Нет
Y526L	-0,53	0,06	-0,18	0,05	-0,73	0,12	Нет	Нет
Y526M	-0,47	0,10	-0,40	0,10	-1,12	0,27	Нет	Нет
Y526F	-0,02	0,07	-0,01	0,07	-0,44	0,13	Нет	Нет
Y526P	-0,19	0,10	-0,88	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y526S	-0,57	0,06	-0,68	0,07	-0,68	0,12	Нет	Нет
Y526*	-0,42	0,05	-0,44	0,06	-0,61	0,09	Нет	Нет
Y526T	-0,01	0,09	-0,22	0,10	-0,69	0,21	Нет	Нет
Y526W	-1,02	0,10	-0,19	0,08	-0,32	0,13	Нет	Нет
Y526V	-0,61	0,05	-0,14	0,05	-0,86	0,14	Нет	Нет
S527D	0,13	0,11	0,01	0,11	0,34	0,41	Да	Да
S527A	0,00	0,06	-0,37	0,07	-0,07	0,20	Да	Нет
S527R	-0,14	0,04	-0,73	0,05	-0,70	0,07	Нет	Нет
S527N	-0,10	0,10	-0,43	0,11	0,01	0,19	Да	Нет
S527C	-0,21	0,09	-0,35	0,09	-0,10	0,22	Нет	Нет
S527Q	0,09	0,12	-0,39	0,14	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S527E	-0,49	0,10	0,57	0,08	0,03	0,16	Да	Нет
S527G	-0,43	0,04	-0,21	0,04	-0,53	0,09	Нет	Нет
S527H	0,47	0,15	0,10	0,17	NA	NA	Да	Нет
S527I	-1,06	0,16	-0,43	0,14	NA	NA	Да	Нет
S527L	-0,12	0,07	-0,24	0,07	-0,44	0,27	Нет	Нет
S527K	-0,09	0,11	-0,57	0,13	NA	NA	Да	Нет
S527P	0,07	0,10	-0,33	0,11	-0,47	0,36	Да	Нет
S527T	0,01	0,09	-0,30	0,10	-0,22	0,18	Да	Нет
S527W	0,03	0,07	0,15	0,07	-0,50	0,23	Да	Нет
S527Y	0,31	0,17	0,05	0,18	NA	NA	Да	Нет
S527V	-0,54	0,07	-0,52	0,07	-0,52	0,10	Нет	Нет
V528D	0,01	0,07	0,27	0,07	0,12	0,12	Да	Да
V528L	0,55	0,03	0,59	0,03	0,31	0,07	Да	Да
V528M	0,19	0,05	0,02	0,05	0,13	0,10	Да	Да
V528A	-0,09	0,04	0,29	0,04	-0,13	0,06	Да	Нет
V528R	-0,04	0,04	0,07	0,04	-0,03	0,07	Да	Нет
V528N	0,01	0,11	-0,47	0,14	0,31	0,42	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
V528C	0,16	0,07	0,20	0,07	-0,06	0,24	Да	Нет
V528Q	-0,44	0,09	-0,29	0,09	0,07	0,11	Да	Нет
V528E	-0,66	0,06	0,16	0,05	0,00	0,11	Да	Нет
V528G	-0,14	0,02	-0,19	0,02	-0,19	0,03	Нет	Нет
V528H	-0,62	0,15	1,01	0,11	NA	NA	Да	Нет
V528I	0,16	0,08	-0,09	0,09	0,07	0,11	Да	Нет
V528K	-0,14	0,08	0,36	0,08	0,13	0,14	Да	Нет
V528F	-0,10	0,09	0,39	0,08	-0,59	0,21	Да	Нет
V528P	-0,10	0,08	-0,66	0,10	0,10	0,11	Да	Нет
V528S	-0,12	0,05	0,26	0,05	0,11	0,06	Да	Нет
V528*	-1,66	0,13	-1,20	0,12	NA	NA	Да	Нет
V528T	0,29	0,07	0,00	0,07	0,18	0,17	Да	Нет
V528W	-1,31	0,07	-1,47	0,08	-0,99	0,14	Нет	Нет
V528Y	-0,77	0,13	-0,50	0,12	0,24	0,12	Да	Нет
E529A	-0,38	0,08	-0,18	0,08	0,04	0,15	Да	Нет
E529R	NA	NA	NA	NA	-0,70	0,34	Да	Нет
E529D	0,02	0,07	-0,61	0,08	0,10	0,15	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E529Q	-0,43	0,14	-0,49	0,15	NA	NA	Да	Нет
E529G	-0,25	0,05	-0,16	0,05	-0,61	0,11	Нет	Нет
E529L	-0,45	0,11	-0,56	0,11	NA	NA	Да	Нет
E529K	0,21	0,10	-0,28	0,11	-0,65	0,19	Да	Нет
E529P	0,08	0,15	-0,30	0,17	NA	NA	Да	Нет
E529S	-0,18	0,11	-0,08	0,11	-0,20	0,45	Нет	Нет
E529*	-0,22	0,11	-0,69	0,14	-0,58	0,17	Нет	Нет
E529W	-0,19	0,13	-0,11	0,13	NA	NA	Да	Нет
E529V	-0,35	0,06	0,08	0,06	-0,48	0,10	Да	Нет
K530A	-0,96	0,10	-0,76	0,10	-0,90	0,14	Нет	Нет
K530R	-0,56	0,04	-0,32	0,04	-0,59	0,08	Нет	Нет
K530N	-0,78	0,15	-0,73	0,16	NA	NA	Да	Нет
K530C	-0,10	0,10	-0,43	0,11	NA	NA	Да	Нет
K530Q	-0,22	0,05	-0,56	0,05	-0,60	0,10	Нет	Нет
K530E	-0,48	0,05	-0,35	0,05	-0,85	0,09	Нет	Нет
K530G	-1,18	0,07	-1,09	0,07	-1,15	0,14	Нет	Нет
K530L	-1,74	0,09	-1,04	0,07	-1,40	0,14	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K530M	-0,72	0,07	-0,42	0,07	-0,83	0,13	Нет	Нет
K530F	-1,17	0,15	-0,40	0,12	NA	NA	Да	Нет
K530S	-1,15	0,09	-0,65	0,08	-1,15	0,13	Нет	Нет
K530*	-0,63	0,07	-0,43	0,07	-0,68	0,09	Нет	Нет
K530T	-0,51	0,07	-0,72	0,07	-0,68	0,10	Нет	Нет
K530W	-1,73	0,12	-0,35	0,08	-1,35	0,20	Нет	Нет
K530V	-0,98	0,08	-1,46	0,10	-1,55	0,23	Нет	Нет
F531A	-1,39	0,13	-1,72	0,15	NA	NA	Да	Нет
F531R	-1,90	0,12	-1,41	0,10	-1,75	0,23	Нет	Нет
F531C	-0,40	0,05	-0,81	0,06	-0,85	0,09	Нет	Нет
F531G	-1,68	0,08	-1,22	0,07	-1,58	0,14	Нет	Нет
F531I	-0,43	0,09	-0,86	0,11	-0,62	0,11	Нет	Нет
F531L	-0,35	0,05	-0,40	0,05	-0,55	0,07	Нет	Нет
F531S	-0,56	0,07	-0,79	0,08	-0,98	0,11	Нет	Нет
F531W	-1,68	0,13	-0,86	0,10	-0,27	0,21	Нет	Нет
F531Y	-0,99	0,16	-0,55	0,14	NA	NA	Да	Нет
F531V	-0,22	0,02	-0,64	0,03	-0,74	0,05	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K532A	NA	NA	NA	NA	-0,93	0,19	Да	Нет
K532R	-0,63	0,05	-0,63	0,05	-0,56	0,10	Нет	Нет
K532N	-0,39	0,11	-0,71	0,13	-0,45	0,12	Нет	Нет
K532Q	-0,42	0,08	-0,74	0,10	-0,96	0,11	Нет	Нет
K532E	-0,49	0,05	-0,38	0,05	-0,64	0,12	Нет	Нет
K532G	-1,74	0,08	-1,15	0,07	-1,35	0,11	Нет	Нет
K532L	-1,28	0,11	-1,26	0,11	-1,36	0,21	Нет	Нет
K532M	-0,48	0,09	-0,58	0,10	-0,65	0,09	Нет	Нет
K532S	NA	NA	NA	NA	-0,93	0,25	Да	Нет
K532*	-0,42	0,06	-0,27	0,06	-0,65	0,12	Нет	Нет
K532T	-0,37	0,06	-1,05	0,07	-0,52	0,10	Нет	Нет
K532V	-1,99	0,11	-1,32	0,09	-1,19	0,12	Нет	Нет
L533R	-0,17	0,04	-0,41	0,04	-0,57	0,08	Нет	Нет
L533G	-1,82	0,14	-1,54	0,13	NA	NA	Да	Нет
L533M	-0,36	0,12	-0,29	0,12	-0,12	0,17	Нет	Нет
L533P	-0,18	0,07	-0,06	0,07	-0,28	0,12	Нет	Нет
L533V	-1,49	0,12	-0,64	0,09	-0,58	0,19	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N534A	-1,49	0,08	-1,30	0,08	-0,31	0,09	Нет	Нет
N534R	-1,13	0,05	-1,37	0,06	-0,52	0,04	Нет	Нет
N534D	-1,07	0,08	-0,72	0,07	-0,75	0,11	Нет	Нет
N534C	-1,50	0,13	-1,27	0,12	0,19	0,20	Да	Нет
N534Q	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,24	Да	Нет
N534E	-2,05	0,10	-1,48	0,08	-1,32	0,13	Нет	Нет
N534G	-1,43	0,04	-0,96	0,04	-1,10	0,04	Нет	Нет
N534H	-0,18	0,03	-0,50	0,04	-0,20	0,06	Нет	Нет
N534I	-0,54	0,08	0,00	0,07	-0,60	0,18	Да	Нет
N534L	-1,92	0,11	-1,79	0,11	-0,26	0,07	Нет	Нет
N534K	-1,00	0,07	-0,74	0,07	-0,01	0,10	Нет	Нет
N534M	-1,72	0,12	-0,90	0,09	0,88	0,19	Да	Нет
N534F	0,11	0,10	-1,16	0,16	0,16	0,30	Да	Нет
N534P	-0,33	0,07	-0,26	0,07	-1,27	0,16	Нет	Нет
N534S	-1,00	0,06	-0,72	0,06	0,22	0,05	Да	Нет
N534*	-1,20	0,09	-2,22	0,15	-1,84	0,10	Нет	Нет
N534T	-0,38	0,04	-0,40	0,04	0,49	0,06	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N534W	-1,54	0,08	-0,69	0,06	-0,29	0,07	Нет	Нет
N534Y	-0,97	0,12	-0,47	0,10	-0,57	0,17	Нет	Нет
N534V	-1,35	0,07	-1,17	0,06	-0,59	0,06	Нет	Нет
N534A	NA	NA	NA	NA	-0,33	0,09	Да	Нет
N534R	NA	NA	NA	NA	-0,55	0,04	Да	Нет
N534D	-0,11	0,09	-0,10	0,09	-0,69	0,10	Нет	Нет
N534C	NA	NA	NA	NA	0,16	0,19	Да	Нет
N534Q	NA	NA	NA	NA	-0,72	0,24	Да	Нет
N534E	NA	NA	NA	NA	-1,34	0,13	Да	Нет
N534G	NA	NA	NA	NA	-1,11	0,04	Да	Нет
N534H	NA	NA	NA	NA	-0,19	0,24	Да	Нет
N534I	-0,14	0,19	-0,05	0,19	-0,61	0,19	Нет	Нет
N534L	NA	NA	NA	NA	-0,22	0,07	Да	Нет
N534K	-0,47	0,14	-0,26	0,13	-0,06	0,09	Нет	Нет
N534M	NA	NA	NA	NA	0,83	0,18	Да	Нет
N534F	NA	NA	NA	NA	0,26	0,30	Да	Нет
N534S	-0,15	0,07	-0,03	0,07	0,20	0,05	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N534*	NA	NA	NA	NA	-1,73	0,10	Да	Нет
N534T	NA	NA	NA	NA	0,91	0,15	Да	Нет
N534W	NA	NA	NA	NA	-0,32	0,07	Да	Нет
N534Y	-0,01	0,13	0,04	0,13	-0,53	0,16	Да	Нет
N534V	NA	NA	NA	NA	-0,57	0,06	Да	Нет
F535A	-1,29	0,08	-1,38	0,09	-1,53	0,15	Нет	Нет
F535R	-2,11	0,10	-1,42	0,08	-1,73	0,13	Нет	Нет
F535C	-0,48	0,06	-0,52	0,06	-0,79	0,05	Нет	Нет
F535E	-2,40	0,14	-1,29	0,09	-1,54	0,09	Нет	Нет
F535G	-1,68	0,06	-1,41	0,05	-1,60	0,04	Нет	Нет
F535I	-0,99	0,13	-0,63	0,12	NA	NA	Да	Нет
F535L	-0,97	0,06	-0,52	0,05	-0,92	0,05	Нет	Нет
F535M	-0,78	0,11	-0,99	0,13	-0,68	0,24	Нет	Нет
F535S	-0,91	0,06	-0,54	0,06	-1,11	0,09	Нет	Нет
F535W	-2,13	0,11	-1,41	0,09	-1,73	0,15	Нет	Нет
F535Y	-0,65	0,10	-0,50	0,10	-0,62	0,16	Нет	Нет
F535V	-0,87	0,04	-1,00	0,05	-0,98	0,04	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F535A	NA	NA	NA	NA	-1,47	0,15	Да	Нет
F535R	NA	NA	NA	NA	-1,74	0,12	Да	Нет
F535C	-0,09	0,06	0,09	0,05	-0,54	0,06	Да	Нет
F535E	NA	NA	NA	NA	-1,65	0,09	Да	Нет
F535G	NA	NA	NA	NA	-1,93	0,04	Да	Нет
F535L	-0,04	0,06	0,03	0,06	-0,69	0,05	Да	Нет
F535M	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,21	Да	Нет
F535S	-0,14	0,08	0,00	0,08	-1,14	0,09	Нет	Нет
F535W	NA	NA	NA	NA	-1,68	0,14	Да	Нет
F535Y	-0,19	0,12	-0,06	0,12	-0,53	0,17	Нет	Нет
F535V	-0,05	0,05	-0,01	0,05	-0,76	0,06	Нет	Нет
Q536A	NA	NA	NA	NA	-0,02	0,19	Да	Нет
Q536R	0,02	0,08	-0,02	0,09	0,08	0,05	Да	Нет
Q536D	NA	NA	NA	NA	0,23	0,28	Да	Нет
Q536C	NA	NA	NA	NA	-1,02	0,28	Да	Нет
Q536E	0,00	0,16	0,02	0,16	-0,66	0,08	Да	Нет
Q536G	NA	NA	NA	NA	1,22	0,05	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Q536H	-0,05	0,19	-0,05	0,19	-0,34	0,22	Нет	Нет
Q536L	-0,10	0,15	-0,11	0,15	-1,09	0,14	Нет	Нет
Q536K	0,56	0,09	-0,36	0,11	-0,09	0,13	Да	Нет
Q536S	NA	NA	NA	NA	0,60	0,09	Да	Нет
Q536*	0,15	0,09	0,03	0,10	-0,74	0,10	Да	Нет
Q536V	NA	NA	NA	NA	-1,88	0,09	Да	Нет
R537A	-1,11	0,10	-1,99	0,15	NA	NA	Да	Нет
R537Q	-0,56	0,13	-1,08	0,16	NA	NA	Да	Нет
R537E	-1,40	0,13	-1,33	0,13	NA	NA	Да	Нет
R537G	-1,10	0,05	-1,07	0,05	NA	NA	Да	Нет
R537L	-1,50	0,13	-1,38	0,12	NA	NA	Да	Нет
R537K	-0,58	0,09	-0,81	0,10	NA	NA	Да	Нет
R537M	-1,57	0,02	-1,19	0,02	NA	NA	Да	Нет
R537S	-1,30	0,11	-0,65	0,08	NA	NA	Да	Нет
R537W	-1,42	0,10	-1,60	0,11	NA	NA	Да	Нет
R537V	-1,52	0,11	-1,85	0,12	NA	NA	Да	Нет
M537A	NA	NA	NA	NA	-1,52	0,24	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
M537R	NA	NA	NA	NA	1,70	0,04	Да	Нет
M537G	NA	NA	NA	NA	-1,55	0,08	Да	Нет
M537I	NA	NA	NA	NA	-0,01	0,15	Да	Нет
M537L	NA	NA	NA	NA	-0,09	0,13	Да	Нет
M537K	NA	NA	NA	NA	0,19	0,14	Да	Нет
M537T	NA	NA	NA	NA	-0,29	0,13	Да	Нет
M537W	NA	NA	NA	NA	-1,30	0,19	Да	Нет
M537V	NA	NA	NA	NA	-0,62	0,10	Да	Нет
P538A	NA	NA	NA	NA	-1,19	0,06	Да	Нет
P538R	NA	NA	NA	NA	-1,72	0,08	Да	Нет
P538Q	NA	NA	NA	NA	-1,46	0,11	Да	Нет
P538E	NA	NA	NA	NA	-1,79	0,22	Да	Нет
P538G	NA	NA	NA	NA	-1,67	0,09	Да	Нет
P538H	-0,20	0,17	-0,19	0,17	NA	NA	Да	Нет
P538L	-0,23	0,12	-0,09	0,11	-1,49	0,05	Нет	Нет
P538S	0,19	0,12	0,18	0,12	-1,47	0,11	Да	Нет
P538T	-0,08	0,06	0,13	0,06	-0,38	0,06	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P538W	NA	NA	NA	NA	-1,82	0,17	Да	Нет
P538V	NA	NA	NA	NA	-0,71	0,14	Да	Нет
T539A	0,08	0,07	-0,03	0,08	-1,10	0,06	Да	Нет
T539R	NA	NA	NA	NA	-1,51	0,10	Да	Нет
T539N	0,16	0,14	0,06	0,15	-1,00	0,17	Да	Нет
T539C	NA	NA	NA	NA	-1,11	0,14	Да	Нет
T539Q	NA	NA	NA	NA	-1,19	0,20	Да	Нет
T539E	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,12	Да	Нет
T539G	NA	NA	NA	NA	-1,63	0,05	Да	Нет
T539I	-0,20	0,13	0,00	0,13	-1,04	0,16	Нет	Нет
T539L	NA	NA	NA	NA	-2,07	0,13	Да	Нет
T539K	NA	NA	NA	NA	-1,23	0,26	Да	Нет
T539M	NA	NA	NA	NA	-1,64	0,18	Да	Нет
T539P	-0,33	0,14	-0,40	0,14	-1,51	0,14	Нет	Нет
T539S	-0,03	0,05	-0,17	0,05	-0,14	0,04	Нет	Нет
T539V	NA	NA	NA	NA	-1,65	0,11	Да	Нет
L540R	-0,17	0,15	-0,30	0,15	-1,27	0,14	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L540Q	0,12	0,08	0,13	0,08	-0,05	0,08	Да	Нет
L540G	NA	NA	NA	NA	-1,83	0,13	Да	Нет
L540M	0,04	0,08	-0,02	0,09	-0,13	0,07	Да	Нет
L540P	0,05	0,09	0,09	0,09	-0,40	0,13	Да	Нет
L540V	NA	NA	NA	NA	-1,58	0,24	Да	Нет
A541R	NA	NA	NA	NA	-1,71	0,09	Да	Нет
A541D	0,11	0,12	0,35	0,11	-0,22	0,06	Да	Нет
A541C	NA	NA	NA	NA	0,02	0,39	Да	Нет
A541G	0,38	0,07	0,36	0,07	-0,06	0,12	Да	Нет
A541L	NA	NA	NA	NA	0,32	0,23	Да	Нет
A541S	-0,11	0,15	-0,14	0,15	-1,66	0,14	Нет	Нет
A541T	-0,11	0,05	-0,11	0,05	-0,50	0,12	Нет	Нет
A541V	-0,06	0,09	0,00	0,09	-0,77	0,12	Нет	Нет
S542N	0,24	0,09	0,02	0,09	0,29	0,07	Да	Да
S542C	0,03	0,17	0,15	0,17	0,42	0,16	Да	Да
S542A	NA	NA	NA	NA	0,79	0,05	Да	Нет
S542R	-0,37	0,10	-0,13	0,10	1,34	0,04	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S542D	NA	NA	NA	NA	-0,70	0,14	Да	Нет
S542Q	NA	NA	NA	NA	0,04	0,23	Да	Нет
S542E	NA	NA	NA	NA	-1,68	0,07	Да	Нет
S542G	0,23	0,07	-0,10	0,08	-0,79	0,06	Да	Нет
S542H	NA	NA	NA	NA	0,08	0,35	Да	Нет
S542I	NA	NA	NA	NA	-0,13	0,32	Да	Нет
S542L	NA	NA	NA	NA	0,67	0,10	Да	Нет
S542K	NA	NA	NA	NA	1,36	0,09	Да	Нет
S542M	NA	NA	NA	NA	1,10	0,11	Да	Нет
S542P	NA	NA	NA	NA	-0,85	0,27	Да	Нет
S542T	0,68	0,17	0,24	0,19	-0,08	0,10	Да	Нет
S542W	NA	NA	NA	NA	-0,34	0,06	Да	Нет
S542V	NA	NA	NA	NA	0,38	0,08	Да	Нет
G543A	-2,33	0,07	-1,64	0,05	-2,12	0,10	Нет	Нет
G543R	-1,78	0,05	-1,75	0,05	-1,89	0,07	Нет	Нет
G543D	-1,02	0,07	-1,88	0,09	NA	NA	Да	Нет
G543C	-0,32	0,04	-0,29	0,04	-0,07	0,06	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G543E	-2,56	0,11	-1,80	0,08	-2,09	0,18	Нет	Нет
G543I	-1,30	0,14	-1,24	0,13	NA	NA	Да	Нет
G543L	-1,74	0,08	-1,17	0,06	-1,85	0,22	Нет	Нет
G543F	-0,91	0,09	-0,77	0,08	-0,93	0,14	Нет	Нет
G543P	-1,28	0,08	-1,18	0,08	-1,40	0,22	Нет	Нет
G543S	-1,21	0,05	-1,22	0,05	-1,63	0,08	Нет	Нет
G543*	-1,66	0,13	-1,93	0,14	NA	NA	Да	Нет
G543W	-1,55	0,08	-1,49	0,07	NA	NA	Да	Нет
G543V	-0,80	0,03	-0,81	0,03	-0,80	0,06	Нет	Нет
W544A	-1,17	0,05	-1,90	0,06	-1,67	0,09	Нет	Нет
W544R	-1,30	0,03	-1,40	0,03	-1,35	0,04	Нет	Нет
W544N	-1,11	0,10	-1,78	0,13	NA	NA	Да	Нет
W544D	-1,61	0,09	-1,58	0,09	-1,51	0,14	Нет	Нет
W544C	-0,88	0,06	-1,34	0,07	-1,21	0,10	Нет	Нет
W544Q	-1,24	0,08	-1,17	0,08	NA	NA	Да	Нет
W544E	-1,14	0,05	-1,44	0,05	-1,54	0,06	Нет	Нет
W544G	-1,68	0,03	-1,47	0,03	-1,55	0,04	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
W544H	-0,01	0,08	-1,46	0,13	NA	NA	Да	Нет
W544L	-1,76	0,06	-1,40	0,05	-1,41	0,04	Нет	Нет
W544K	-2,26	0,11	-1,33	0,07	-1,39	0,08	Нет	Нет
W544M	-2,09	0,11	-1,42	0,08	-1,45	0,15	Нет	Нет
W544F	-0,96	0,09	-1,72	0,12	NA	NA	Да	Нет
W544P	-1,84	0,09	-1,34	0,08	-1,51	0,09	Нет	Нет
W544S	-0,66	0,03	-0,59	0,03	-0,57	0,03	Нет	Нет
W544*	-0,85	0,05	-1,05	0,05	-1,09	0,07	Нет	Нет
W544T	-1,81	0,09	-1,08	0,07	-1,83	0,17	Нет	Нет
W544V	-1,60	0,05	-1,52	0,05	-1,52	0,09	Нет	Нет
D545A	-1,34	0,06	-1,18	0,06	-1,75	0,13	Нет	Нет
D545R	-2,22	0,08	-1,82	0,06	-1,53	0,12	Нет	Нет
D545N	-1,00	0,10	-0,89	0,09	-1,05	0,15	Нет	Нет
D545C	-2,14	0,13	-1,41	0,10	NA	NA	Да	Нет
D545E	-1,54	0,07	-2,07	0,09	-1,66	0,14	Нет	Нет
D545G	-1,30	0,04	-1,13	0,04	-1,44	0,07	Нет	Нет
D545H	-1,20	0,14	-0,72	0,12	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
D545L	-1,77	0,08	-1,23	0,06	-1,75	0,21	Нет	Нет
D545K	-1,83	0,15	-1,54	0,14	NA	NA	Да	Нет
D545M	-1,30	0,11	-0,90	0,10	NA	NA	Да	Нет
D545P	-1,73	0,12	-1,07	0,09	NA	NA	Да	Нет
D545S	-0,99	0,06	-0,97	0,06	-1,65	0,18	Нет	Нет
D545T	-2,02	0,14	-1,36	0,10	-1,24	0,25	Нет	Нет
D545W	-2,52	0,12	-2,44	0,12	-1,79	0,16	Нет	Нет
D545Y	-1,34	0,12	-1,40	0,12	NA	NA	Да	Нет
D545V	-1,90	0,07	-1,31	0,05	-1,58	0,10	Нет	Нет
V546A	0,05	0,04	-0,28	0,04	-1,03	0,08	Да	Нет
V546R	-0,34	0,04	-0,10	0,04	-0,24	0,05	Нет	Нет
V546D	-1,89	0,14	-0,98	0,10	-1,80	0,23	Нет	Нет
V546C	-0,63	0,08	0,12	0,06	-1,17	0,18	Да	Нет
V546Q	-0,14	0,09	-0,04	0,08	-0,37	0,22	Нет	Нет
V546E	-0,85	0,06	-0,72	0,06	-1,16	0,10	Нет	Нет
V546G	-0,89	0,03	-0,75	0,03	-1,38	0,06	Нет	Нет
V546I	0,17	0,09	-0,21	0,10	-0,01	0,36	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
V546L	-0,09	0,04	-0,03	0,04	-0,77	0,12	Нет	Нет
V546K	-0,23	0,09	-0,07	0,09	-0,28	0,09	Нет	Нет
V546M	-0,48	0,06	-0,39	0,06	-0,14	0,11	Нет	Нет
V546F	-0,58	0,10	-1,20	0,13	NA	NA	Да	Нет
V546S	-0,24	0,05	-0,75	0,06	-1,19	0,07	Нет	Нет
V546*	-1,55	0,12	-1,19	0,10	-1,56	0,23	Нет	Нет
V546T	0,15	0,07	-0,59	0,09	-0,82	0,09	Да	Нет
V546W	-1,75	0,08	-1,06	0,06	-1,43	0,15	Нет	Нет
V546Y	0,40	0,10	-0,50	0,13	-0,45	0,39	Да	Нет
N547A	-0,97	0,06	-0,81	0,06	-1,74	0,12	Нет	Нет
N547R	-0,75	0,04	-0,98	0,05	-1,25	0,05	Нет	Нет
N547D	-1,06	0,08	-0,98	0,08	-1,08	0,12	Нет	Нет
N547E	-1,13	0,07	-1,64	0,09	NA	NA	Да	Нет
N547G	-0,99	0,04	-1,38	0,05	-1,68	0,04	Нет	Нет
N547I	-0,57	0,10	-0,69	0,10	-0,97	0,15	Нет	Нет
N547L	-2,14	0,12	-1,01	0,07	-1,56	0,18	Нет	Нет
N547K	-0,72	0,08	-0,48	0,07	-0,83	0,12	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N547S	-0,69	0,06	-0,98	0,06	-1,07	0,09	Нет	Нет
N547T	-2,13	0,13	-1,62	0,11	NA	NA	Да	Нет
N547W	-1,69	0,09	-1,84	0,10	NA	NA	Да	Нет
N547Y	-0,39	0,10	-0,94	0,12	-1,04	0,21	Нет	Нет
N547V	-1,63	0,07	-1,46	0,07	-1,86	0,15	Нет	Нет
K548A	-1,24	0,04	-1,12	0,04	-1,74	0,03	Нет	Нет
K548R	-0,59	0,02	-0,51	0,02	-0,18	0,03	Нет	Нет
K548N	-0,98	0,07	-1,11	0,08	-1,10	0,09	Нет	Нет
K548D	-2,69	0,13	-1,63	0,08	-2,01	0,14	Нет	Нет
K548C	-0,97	0,06	-0,64	0,05	-1,44	0,14	Нет	Нет
K548Q	-0,31	0,04	-0,24	0,04	-0,41	0,06	Нет	Нет
K548E	-1,54	0,05	-1,45	0,05	-1,51	0,04	Нет	Нет
K548G	-1,14	0,02	-0,95	0,02	-1,61	0,02	Нет	Нет
K548H	-1,58	0,14	-1,58	0,14	NA	NA	Да	Нет
K548I	-1,05	0,07	-1,27	0,08	-0,98	0,06	Нет	Нет
K548L	-1,72	0,06	-1,56	0,05	-1,96	0,08	Нет	Нет
K548M	-0,27	0,04	-0,19	0,04	-1,10	0,10	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K548F	-2,01	0,12	-1,60	0,10	NA	NA	Да	Нет
K548P	-1,78	0,09	-1,04	0,07	-1,86	0,16	Нет	Нет
K548S	-0,97	0,04	-0,55	0,03	-1,40	0,08	Нет	Нет
K548*	-1,65	0,08	-0,85	0,06	-1,40	0,13	Нет	Нет
K548T	-0,12	0,04	-0,74	0,05	-1,19	0,07	Нет	Нет
K548W	-2,13	0,07	-1,65	0,05	-1,44	0,07	Нет	Нет
K548Y	-1,07	0,09	-1,63	0,11	NA	NA	Да	Нет
K548V	-0,72	0,03	-0,39	0,03	-0,97	0,05	Нет	Нет
E549A	-1,80	0,06	-1,49	0,05	-1,69	0,07	Нет	Нет
E549R	-1,64	0,05	-1,69	0,05	-1,80	0,09	Нет	Нет
E549D	-1,63	0,09	-1,13	0,07	-1,53	0,14	Нет	Нет
E549C	-2,08	0,12	-1,84	0,11	-1,56	0,18	Нет	Нет
E549Q	-0,41	0,05	-0,41	0,05	-0,80	0,10	Нет	Нет
E549G	-1,50	0,03	-1,53	0,03	-1,60	0,04	Нет	Нет
E549I	-1,07	0,12	-1,12	0,13	NA	NA	Да	Нет
E549L	-1,62	0,07	-1,31	0,06	-1,65	0,13	Нет	Нет
E549K	-0,91	0,07	-0,89	0,07	-0,99	0,08	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E549M	-2,06	0,12	-1,66	0,10	-1,57	0,17	Нет	Нет
E549F	-1,59	0,14	-1,27	0,13	NA	NA	Да	Нет
E549S	-2,21	0,08	-1,69	0,07	-1,91	0,05	Нет	Нет
E549*	-1,66	0,09	-1,47	0,09	-1,59	0,14	Нет	Нет
E549T	NA	NA	NA	NA	-1,39	0,10	Да	Нет
E549W	-0,99	0,05	-1,72	0,07	-1,85	0,11	Нет	Нет
E549V	-1,01	0,04	-0,79	0,04	-1,37	0,04	Нет	Нет
K550R	0,05	0,03	0,18	0,03	0,17	0,07	Да	Да
K550A	-0,24	0,04	-0,06	0,04	-0,91	0,13	Нет	Нет
K550N	0,11	0,07	-0,13	0,07	-0,46	0,13	Да	Нет
K550D	-0,86	0,09	0,22	0,07	-1,48	0,23	Да	Нет
K550C	-0,08	0,07	-0,18	0,07	-0,84	0,21	Нет	Нет
K550Q	-0,18	0,07	0,45	0,07	-0,64	0,18	Да	Нет
K550E	-0,86	0,06	-0,45	0,05	-1,11	0,09	Нет	Нет
K550G	-0,25	0,02	-0,16	0,02	-1,14	0,04	Нет	Нет
K550H	-0,22	0,15	-0,42	0,16	NA	NA	Да	Нет
K550I	-0,51	0,12	0,79	0,09	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K550L	0,01	0,05	-0,17	0,05	-0,95	0,06	Да	Нет
K550M	-0,71	0,08	-0,17	0,07	-0,72	0,15	Нет	Нет
K550F	-0,14	0,10	-0,39	0,11	NA	NA	Да	Нет
K550P	-0,02	0,08	-0,78	0,10	-0,95	0,27	Нет	Нет
K550S	-0,07	0,05	-0,22	0,05	-1,05	0,08	Нет	Нет
K550*	-0,98	0,08	-1,14	0,09	-1,19	0,10	Нет	Нет
K550T	-0,13	0,06	-0,44	0,07	-0,87	0,14	Нет	Нет
K550W	0,18	0,04	0,20	0,04	-0,66	0,07	Да	Нет
K550Y	-0,12	0,11	-0,58	0,12	NA	NA	Да	Нет
K550V	-0,12	0,04	-0,70	0,05	-1,02	0,13	Нет	Нет
N551D	0,14	0,04	0,15	0,04	0,67	0,07	Да	Да
N551A	-0,29	0,04	-0,42	0,04	-0,37	0,05	Нет	Нет
N551R	-0,92	0,04	-1,40	0,05	-1,64	0,09	Нет	Нет
N551C	-0,52	0,08	-0,26	0,08	-0,39	0,28	Нет	Нет
N551Q	-0,77	0,09	-0,58	0,08	-0,76	0,10	Нет	Нет
N551E	-1,32	0,06	-0,66	0,05	-1,51	0,10	Нет	Нет
N551G	-0,95	0,03	-0,96	0,03	-1,10	0,04	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N551H	0,51	0,09	-1,02	0,14	0,55	0,13	Да	Нет
N551I	-0,01	0,05	0,20	0,05	-0,18	0,11	Да	Нет
N551L	-0,07	0,05	-0,83	0,06	-1,35	0,11	Нет	Нет
N551K	-1,43	0,07	-1,28	0,07	-1,22	0,08	Нет	Нет
N551M	-1,01	0,09	-0,58	0,08	-0,94	0,18	Нет	Нет
N551F	-0,65	0,11	-0,19	0,09	-0,04	0,24	Нет	Нет
N551P	-1,24	0,10	-0,91	0,09	-1,21	0,12	Нет	Нет
N551S	-0,06	0,03	0,02	0,03	-0,23	0,05	Да	Нет
N551*	-1,09	0,10	-1,44	0,11	-1,45	0,20	Нет	Нет
N551T	0,21	0,05	-0,29	0,06	0,07	0,11	Да	Нет
N551W	-0,36	0,06	-0,69	0,06	-0,63	0,13	Нет	Нет
N551Y	-0,28	0,07	0,04	0,06	0,95	0,10	Да	Нет
N551V	-0,31	0,04	-0,21	0,04	0,03	0,05	Да	Нет
N552A	-1,33	0,07	-1,21	0,07	-1,32	0,08	Нет	Нет
N552R	-1,19	0,04	-1,37	0,05	-1,47	0,04	Нет	Нет
N552D	-1,18	0,07	-1,04	0,06	-1,24	0,06	Нет	Нет
N552C	-1,59	0,10	-1,44	0,09	-1,65	0,17	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N552Q	-1,21	0,11	-0,81	0,10	NA	NA	Да	Нет
N552E	-1,93	0,09	-0,57	0,05	-1,89	0,06	Нет	Нет
N552G	-1,80	0,05	-1,17	0,04	-2,06	0,03	Нет	Нет
N552H	-0,25	0,10	-0,21	0,10	NA	NA	Да	Нет
N552I	-0,34	0,05	-0,02	0,05	-0,50	0,09	Нет	Нет
N552L	-1,13	0,07	-1,91	0,10	-1,73	0,12	Нет	Нет
N552K	-1,34	0,08	-1,25	0,08	-1,07	0,10	Нет	Нет
N552M	-1,92	0,12	-1,44	0,10	-1,67	0,11	Нет	Нет
N552P	-1,69	0,12	-0,81	0,09	NA	NA	Да	Нет
N552S	-0,11	0,03	-0,20	0,03	-0,58	0,05	Нет	Нет
N552*	NA	NA	NA	NA	-1,37	0,20	Да	Нет
N552T	-0,16	0,03	0,00	0,03	-1,04	0,10	Нет	Нет
N552W	-1,97	0,10	-1,69	0,08	-1,53	0,15	Нет	Нет
N552Y	-0,89	0,10	-0,99	0,10	-1,08	0,18	Нет	Нет
N552V	-1,60	0,07	-1,17	0,06	-1,56	0,05	Нет	Нет
G553A	-0,56	0,05	-0,61	0,05	-1,53	0,11	Нет	Нет
G553R	-1,58	0,06	-1,17	0,05	-0,39	0,07	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G553D	-0,48	0,08	-0,91	0,09	-0,94	0,19	Нет	Нет
G553Q	-1,38	0,15	-1,10	0,14	NA	NA	Да	Нет
G553E	-2,07	0,11	-1,79	0,10	-1,67	0,17	Нет	Нет
G553S	-0,78	0,06	-0,54	0,06	-0,72	0,09	Нет	Нет
G553*	-1,04	0,12	-1,39	0,14	NA	NA	Да	Нет
G553W	-1,11	0,07	-1,87	0,09	-1,59	0,16	Нет	Нет
G553V	-0,34	0,03	-0,24	0,03	-0,30	0,05	Нет	Нет
A554I	0,15	0,09	0,71	0,08	0,39	0,34	Да	Да
A554T	0,45	0,04	0,32	0,05	0,93	0,07	Да	Да
A554V	0,57	0,03	0,48	0,03	0,54	0,04	Да	Да
A554R	-1,28	0,05	-1,12	0,05	-2,05	0,11	Нет	Нет
A554N	0,04	0,09	-0,71	0,11	-0,12	0,13	Да	Нет
A554D	-1,96	0,10	-0,95	0,07	-0,83	0,04	Нет	Нет
A554C	-0,05	0,07	0,32	0,06	1,05	0,09	Да	Нет
A554Q	-0,47	0,10	-0,57	0,10	-1,06	0,28	Нет	Нет
A554E	-1,85	0,09	-0,79	0,06	-1,86	0,11	Нет	Нет
A554G	-0,43	0,03	-0,54	0,03	-0,70	0,04	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A554L	-0,23	0,05	-0,11	0,05	-0,32	0,17	Нет	Нет
A554M	0,27	0,07	-0,26	0,08	-0,72	0,23	Да	Нет
A554P	-1,28	0,09	-1,84	0,12	NA	NA	Да	Нет
A554S	0,14	0,03	0,15	0,03	-0,07	0,05	Да	Нет
A554*	-1,77	0,14	-1,03	0,11	NA	NA	Да	Нет
A554W	-1,54	0,09	-2,63	0,14	NA	NA	Да	Нет
I555V	0,41	0,03	0,13	0,03	0,14	0,06	Да	Да
I555A	-0,39	0,05	-0,48	0,05	-0,79	0,14	Нет	Нет
I555R	-0,47	0,04	-1,21	0,05	-0,58	0,09	Нет	Нет
I555N	-0,51	0,08	-0,76	0,08	-0,76	0,13	Нет	Нет
I555D	-1,00	0,09	-1,17	0,10	NA	NA	Да	Нет
I555C	-1,00	0,12	-0,93	0,12	-0,75	0,10	Нет	Нет
I555Q	-0,79	0,11	-0,92	0,11	-0,84	0,21	Нет	Нет
I555E	-2,31	0,12	-0,09	0,05	-1,79	0,15	Нет	Нет
I555G	-1,15	0,04	-1,07	0,04	-1,57	0,03	Нет	Нет
I555L	0,18	0,05	-0,03	0,05	-0,30	0,14	Да	Нет
I555K	-0,71	0,09	-0,03	0,07	-1,33	0,11	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I555M	-0,04	0,05	-0,01	0,05	-0,27	0,08	Нет	Нет
I555F	-0,18	0,09	-0,17	0,09	-0,32	0,13	Нет	Нет
I555P	-1,29	0,11	-1,66	0,13	-1,11	0,36	Нет	Нет
I555S	-0,16	0,03	-0,12	0,03	-0,31	0,05	Нет	Нет
I555T	-0,01	0,05	-0,09	0,05	-0,45	0,11	Нет	Нет
I555W	-1,78	0,11	-1,29	0,09	-1,81	0,15	Нет	Нет
I555Y	-1,05	0,14	-1,16	0,15	NA	NA	Да	Нет
L556M	0,08	0,08	0,10	0,08	0,11	0,21	Да	Да
L556A	-0,52	0,07	-1,77	0,12	-1,33	0,24	Нет	Нет
L556R	-1,06	0,06	-0,91	0,06	-1,39	0,10	Нет	Нет
L556C	-1,31	0,13	-0,58	0,10	NA	NA	Да	Нет
L556Q	-0,06	0,06	-0,34	0,07	-0,36	0,11	Нет	Нет
L556G	-1,55	0,07	-1,49	0,07	-1,60	0,06	Нет	Нет
L556I	0,58	0,12	0,07	0,14	NA	NA	Да	Нет
L556P	-0,19	0,07	-0,54	0,08	-0,91	0,13	Нет	Нет
L556S	-1,56	0,11	-1,28	0,10	NA	NA	Да	Нет
L556T	-0,95	0,12	-0,69	0,11	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L556W	-1,77	0,12	-1,41	0,11	NA	NA	Да	Нет
L556V	-0,45	0,06	-0,17	0,05	-0,76	0,14	Нет	Нет
F557A	-0,39	0,05	-0,06	0,05	-0,75	0,07	Нет	Нет
F557R	-1,79	0,06	-1,05	0,05	-1,57	0,08	Нет	Нет
F557N	NA	NA	NA	NA	-0,90	0,11	Да	Нет
F557C	-0,63	0,06	-0,55	0,06	-0,32	0,13	Нет	Нет
F557Q	-1,87	0,15	-0,40	0,09	-0,98	0,25	Нет	Нет
F557E	-1,90	0,10	-1,64	0,09	-1,50	0,16	Нет	Нет
F557G	-1,17	0,04	-1,02	0,04	-0,98	0,06	Нет	Нет
F557I	-0,32	0,05	-0,07	0,04	-0,05	0,08	Нет	Нет
F557L	-0,04	0,04	-0,08	0,04	0,14	0,08	Да	Нет
F557K	-1,25	0,10	-0,84	0,09	-0,79	0,30	Нет	Нет
F557M	0,33	0,07	-0,19	0,08	-0,15	0,18	Да	Нет
F557P	-1,14	0,10	-1,38	0,11	-1,69	0,21	Нет	Нет
F557S	-0,87	0,05	-0,74	0,05	-0,48	0,09	Нет	Нет
F557*	-1,30	0,10	-2,32	0,15	NA	NA	Да	Нет
F557T	-1,21	0,09	-0,72	0,08	-0,44	0,25	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F557W	-0,87	0,06	-0,37	0,05	-1,24	0,11	Нет	Нет
F557Y	-0,74	0,08	-0,15	0,07	-0,87	0,13	Нет	Нет
F557V	-0,50	0,04	-0,91	0,05	-0,42	0,04	Нет	Нет
V558M	0,24	0,06	0,15	0,06	0,10	0,12	Да	Да
V558A	-0,11	0,04	-0,13	0,04	0,26	0,09	Да	Нет
V558R	-0,63	0,06	-0,46	0,05	-0,26	0,14	Нет	Нет
V558D	0,64	0,09	0,05	0,10	-0,46	0,14	Да	Нет
V558C	-0,01	0,12	0,01	0,12	-0,28	0,55	Да	Нет
V558Q	0,40	0,11	-0,65	0,14	-0,21	0,55	Да	Нет
V558E	0,15	0,04	-0,31	0,05	-0,12	0,07	Да	Нет
V558G	-0,07	0,03	-0,48	0,04	-0,36	0,10	Нет	Нет
V558L	0,16	0,04	0,03	0,04	-0,16	0,09	Да	Нет
V558K	0,05	0,10	-0,15	0,11	-0,02	0,48	Да	Нет
V558F	-0,21	0,13	-0,36	0,13	NA	NA	Да	Нет
V558S	-0,36	0,09	-0,49	0,09	-0,10	0,27	Нет	Нет
V558T	-0,19	0,12	-0,28	0,12	0,15	0,41	Да	Нет
V558W	-0,76	0,10	-0,75	0,10	-0,93	0,30	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K559A	0,17	0,04	0,08	0,04	0,13	0,08	Да	Да
K559R	0,14	0,03	-0,02	0,03	0,11	0,06	Да	Нет
K559N	0,05	0,03	0,05	0,03	-0,04	0,05	Да	Нет
K559D	0,25	0,08	-0,33	0,09	-0,39	0,25	Да	Нет
K559C	0,31	0,08	-0,20	0,09	-0,05	0,22	Да	Нет
K559Q	-0,23	0,07	0,03	0,07	0,00	0,21	Да	Нет
K559E	-0,20	0,04	-0,52	0,04	-0,40	0,06	Нет	Нет
K559G	-0,35	0,03	-0,41	0,03	-0,16	0,03	Нет	Нет
K559H	0,53	0,14	-0,21	0,16	NA	NA	Да	Нет
K559I	-0,62	0,12	0,01	0,10	NA	NA	Да	Нет
K559L	-0,39	0,06	-0,29	0,06	-0,71	0,13	Нет	Нет
K559M	-0,27	0,06	-0,65	0,07	0,01	0,12	Да	Нет
K559F	-0,45	0,13	0,13	0,11	NA	NA	Да	Нет
K559S	-0,28	0,06	-0,32	0,06	0,22	0,20	Да	Нет
K559*	-0,63	0,07	-0,48	0,07	-1,15	0,09	Нет	Нет
K559T	0,30	0,06	0,52	0,06	-0,20	0,15	Да	Нет
K559W	-0,64	0,06	-0,34	0,06	-0,32	0,18	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K559Y	-0,13	0,11	-0,01	0,11	NA	NA	Да	Нет
K559V	-0,53	0,05	-0,50	0,05	-0,27	0,13	Нет	Нет
N560A	0,34	0,05	0,18	0,05	0,18	0,08	Да	Да
N560D	0,16	0,04	0,18	0,04	0,16	0,08	Да	Да
N560E	0,48	0,06	0,28	0,06	0,11	0,25	Да	Да
N560M	0,16	0,09	0,31	0,09	0,18	0,13	Да	Да
N560R	0,10	0,04	0,04	0,04	-0,07	0,06	Да	Нет
N560C	-0,11	0,08	-0,20	0,08	-0,15	0,09	Нет	Нет
N560Q	0,55	0,09	-1,07	0,14	-0,09	0,38	Да	Нет
N560G	0,01	0,04	0,03	0,04	-0,02	0,09	Да	Нет
N560H	-0,35	0,13	-0,17	0,13	NA	NA	Да	Нет
N560I	0,22	0,05	0,28	0,05	-0,13	0,10	Да	Нет
N560L	-0,64	0,08	-0,16	0,07	-0,12	0,11	Нет	Нет
N560K	0,11	0,06	-0,29	0,07	0,14	0,14	Да	Нет
N560F	0,14	0,12	-0,03	0,13	NA	NA	Да	Нет
N560P	0,19	0,09	-0,69	0,11	-0,13	0,29	Да	Нет
N560S	0,03	0,03	0,18	0,03	-0,01	0,05	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N560*	-1,15	0,11	-1,78	0,15	NA	NA	Да	Нет
N560T	-0,40	0,08	0,00	0,07	0,01	0,14	Да	Нет
N560W	-0,36	0,07	-0,72	0,08	-0,27	0,16	Нет	Нет
N560Y	-0,24	0,09	0,04	0,08	0,07	0,12	Да	Нет
N560V	0,13	0,06	-0,15	0,06	-0,11	0,16	Да	Нет
G561A	-0,10	0,05	-0,36	0,06	-0,05	0,07	Нет	Нет
G561R	-0,20	0,04	0,00	0,04	-0,16	0,05	Нет	Нет
G561N	0,20	0,16	1,09	0,14	NA	NA	Да	Нет
G561D	-0,43	0,11	0,54	0,08	-0,03	0,27	Да	Нет
G561C	-0,19	0,08	0,03	0,08	-0,26	0,27	Да	Нет
G561Q	-0,15	0,12	0,67	0,10	-0,08	0,26	Да	Нет
G561E	0,14	0,06	-0,19	0,06	-0,05	0,14	Да	Нет
G561H	0,74	0,14	1,07	0,14	NA	NA	Да	Нет
G561L	-0,57	0,09	-0,30	0,09	-0,60	0,09	Нет	Нет
G561K	0,24	0,12	0,17	0,12	NA	NA	Да	Нет
G561M	-0,33	0,14	0,12	0,12	NA	NA	Да	Нет
G561P	-0,84	0,12	-0,45	0,11	0,02	0,17	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G561S	0,00	0,06	0,54	0,05	-0,09	0,18	Да	Нет
G561*	-0,53	0,11	-0,01	0,09	NA	NA	Да	Нет
G561T	0,10	0,09	-0,87	0,13	-0,23	0,34	Да	Нет
G561W	-0,47	0,06	-0,34	0,06	-0,51	0,17	Нет	Нет
G561V	-0,02	0,02	-0,04	0,02	0,08	0,06	Да	Нет
L562A	-0,46	0,07	-0,26	0,07	-0,17	0,22	Нет	Нет
L562R	-0,38	0,05	0,08	0,04	-0,17	0,08	Да	Нет
L562D	-0,37	0,13	-0,90	0,15	-0,46	0,35	Нет	Нет
L562C	0,18	0,10	-0,63	0,12	0,13	0,29	Да	Нет
L562Q	-0,43	0,09	-0,20	0,08	-0,07	0,17	Нет	Нет
L562E	-0,32	0,07	-0,62	0,08	-0,29	0,18	Нет	Нет
L562G	-0,75	0,05	-0,60	0,05	-0,36	0,08	Нет	Нет
L562H	0,23	0,12	-0,50	0,15	NA	NA	Да	Нет
L562K	-0,69	0,12	0,32	0,09	-0,53	0,29	Да	Нет
L562M	0,19	0,06	-0,26	0,07	-0,04	0,12	Да	Нет
L562F	0,48	0,14	0,79	0,13	NA	NA	Да	Нет
L562P	-0,10	0,06	-0,05	0,06	-0,26	0,09	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L562S	-0,65	0,10	-0,27	0,09	-0,04	0,26	Нет	Нет
L562*	-1,29	0,14	-1,10	0,13	NA	NA	Да	Нет
L562T	-1,14	0,15	-1,09	0,15	NA	NA	Да	Нет
L562W	-0,37	0,07	-0,38	0,07	-0,45	0,18	Нет	Нет
L562Y	-0,63	0,16	-0,49	0,16	NA	NA	Да	Нет
L562V	-0,20	0,05	-0,49	0,06	-0,71	0,11	Нет	Нет
Y563A	-1,58	0,09	-1,18	0,08	-1,03	0,07	Нет	Нет
Y563R	-1,46	0,06	-1,08	0,05	-1,59	0,11	Нет	Нет
Y563N	-0,16	0,08	0,04	0,07	-0,30	0,16	Да	Нет
Y563D	-0,56	0,07	-0,65	0,07	-0,73	0,07	Нет	Нет
Y563C	-0,49	0,06	-0,50	0,06	-0,32	0,09	Нет	Нет
Y563Q	-0,48	0,10	-0,52	0,10	-0,93	0,25	Нет	Нет
Y563E	-1,21	0,08	0,07	0,06	-1,73	0,14	Да	Нет
Y563G	-1,13	0,04	-1,64	0,05	-1,26	0,03	Нет	Нет
Y563H	-0,25	0,08	-0,14	0,08	-0,06	0,15	Нет	Нет
Y563L	-1,95	0,12	-1,69	0,11	-1,15	0,19	Нет	Нет
Y563F	0,13	0,07	0,06	0,07	-0,06	0,11	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y563S	-0,91	0,07	-0,95	0,07	-0,96	0,08	Нет	Нет
Y563*	-0,54	0,08	-0,93	0,09	-1,33	0,14	Нет	Нет
Y563T	-1,67	0,15	0,09	0,08	-0,51	0,22	Да	Нет
Y563W	-0,84	0,06	-0,78	0,05	-1,12	0,11	Нет	Нет
Y563V	-1,32	0,08	-1,12	0,07	-1,13	0,17	Нет	Нет
Y564A	-1,20	0,15	-0,93	0,14	NA	NA	Да	Нет
Y564R	-1,37	0,10	-1,99	0,13	-1,19	0,19	Нет	Нет
Y564N	-0,18	0,12	0,08	0,11	-0,14	0,21	Да	Нет
Y564D	-0,05	0,06	-0,60	0,07	-0,25	0,10	Нет	Нет
Y564C	0,09	0,05	-0,22	0,05	-0,08	0,10	Да	Нет
Y564G	-1,96	0,11	-1,74	0,10	-1,32	0,19	Нет	Нет
Y564H	-0,05	0,08	-0,10	0,08	0,04	0,13	Да	Нет
Y564L	-0,24	0,10	-1,01	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y564F	-0,04	0,11	0,35	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y564S	-0,47	0,09	-0,36	0,08	-0,35	0,20	Нет	Нет
Y564*	-0,43	0,11	-0,68	0,12	NA	NA	Да	Нет
Y564W	-0,37	0,10	0,03	0,09	-0,52	0,29	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y564V	-1,90	0,15	-0,72	0,10	NA	NA	Да	Нет
L565A	-0,65	0,07	-0,47	0,06	-1,27	0,23	Нет	Нет
L565R	-0,27	0,03	-0,79	0,03	-0,12	0,05	Нет	Нет
L565C	-1,21	0,13	-0,10	0,09	-0,66	0,24	Нет	Нет
L565Q	-0,36	0,08	-0,84	0,09	-0,76	0,15	Нет	Нет
L565E	-1,93	0,12	-1,02	0,09	-1,55	0,19	Нет	Нет
L565G	-2,36	0,08	-1,62	0,06	-1,50	0,10	Нет	Нет
L565I	-0,07	0,13	-0,42	0,14	NA	NA	Да	Нет
L565M	-0,20	0,07	-0,26	0,07	0,03	0,10	Да	Нет
L565P	-0,60	0,07	-0,92	0,08	-0,67	0,13	Нет	Нет
L565S	-1,07	0,09	-0,75	0,08	-1,13	0,08	Нет	Нет
L565W	-1,64	0,10	-2,31	0,13	NA	NA	Да	Нет
L565V	-0,57	0,06	-0,48	0,05	-1,19	0,13	Нет	Нет
G566A	-0,36	0,08	-0,39	0,08	-0,57	0,21	Нет	Нет
G566R	-1,37	0,09	-1,97	0,12	-1,83	0,11	Нет	Нет
G566D	-0,67	0,11	-1,03	0,12	-0,62	0,18	Нет	Нет
G566C	-0,08	0,11	-0,83	0,13	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G566S	-0,14	0,06	-0,40	0,07	-0,18	0,11	Нет	Нет
G566V	-0,52	0,07	-0,99	0,08	-0,68	0,10	Нет	Нет
I567A	-1,35	0,11	-1,01	0,09	-1,13	0,07	Нет	Нет
I567R	-1,78	0,09	-0,11	0,05	-1,44	0,11	Нет	Нет
I567N	-0,05	0,07	-0,10	0,07	0,15	0,10	Да	Нет
I567E	-1,64	0,12	-1,70	0,13	NA	NA	Да	Нет
I567G	-1,23	0,06	-1,14	0,06	-1,70	0,09	Нет	Нет
I567L	-0,67	0,08	0,29	0,06	-0,48	0,13	Да	Нет
I567M	-0,51	0,09	-0,82	0,10	-0,88	0,10	Нет	Нет
I567F	-0,43	0,12	0,00	0,11	-0,48	0,19	Нет	Нет
I567S	-0,56	0,07	-0,67	0,07	-0,82	0,12	Нет	Нет
I567T	-0,15	0,05	-0,27	0,06	0,13	0,09	Да	Нет
I567W	-1,85	0,12	-2,17	0,14	-1,22	0,13	Нет	Нет
I567V	-0,54	0,05	-0,26	0,05	-0,68	0,08	Нет	Нет
M568A	-0,52	0,06	-0,34	0,06	-0,04	0,11	Нет	Нет
M568R	-0,30	0,04	-0,82	0,05	-0,20	0,07	Нет	Нет
M568C	-0,33	0,10	-0,78	0,11	-0,18	0,28	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
M568Q	-0,61	0,12	-0,40	0,12	NA	NA	Да	Нет
M568E	-1,29	0,09	-0,86	0,08	-1,65	0,22	Нет	Нет
M568G	-1,32	0,05	-0,45	0,04	-0,80	0,04	Нет	Нет
M568H	0,40	0,14	-0,11	0,15	NA	NA	Да	Нет
M568I	0,16	0,05	-0,01	0,06	0,15	0,11	Да	Нет
M568L	-0,42	0,06	-0,23	0,05	-0,27	0,09	Нет	Нет
M568K	-0,19	0,08	-0,20	0,08	-0,17	0,16	Нет	Нет
M568P	-1,11	0,13	-0,81	0,12	NA	NA	Да	Нет
M568S	0,29	0,06	-0,47	0,07	-0,54	0,22	Да	Нет
M568T	-0,13	0,06	-0,25	0,06	-0,07	0,12	Нет	Нет
M568W	-0,20	0,06	0,14	0,05	-0,93	0,18	Да	Нет
M568V	-0,26	0,04	-0,28	0,04	0,06	0,08	Да	Нет
P569D	0,60	0,08	0,33	0,08	1,25	0,11	Да	Да
P569A	-0,12	0,05	-0,39	0,05	0,23	0,08	Да	Нет
P569R	-0,60	0,04	-0,52	0,04	-0,13	0,05	Нет	Нет
P569N	-0,14	0,14	-0,71	0,16	NA	NA	Да	Нет
P569C	-1,16	0,09	-0,36	0,07	0,07	0,19	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P569Q	-0,26	0,09	-0,13	0,09	0,40	0,21	Да	Нет
P569E	-0,07	0,07	-0,16	0,07	-0,11	0,22	Нет	Нет
P569G	-0,54	0,03	-0,49	0,03	-0,65	0,07	Нет	Нет
P569H	0,12	0,09	-0,25	0,10	0,16	0,17	Да	Нет
P569I	0,03	0,13	-0,32	0,14	0,10	0,31	Да	Нет
P569L	-0,47	0,05	-0,21	0,04	-0,30	0,11	Нет	Нет
P569K	-0,35	0,12	0,36	0,10	0,23	0,31	Да	Нет
P569M	-0,98	0,11	-0,54	0,10	-0,28	0,12	Нет	Нет
P569F	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,31	Да	Нет
P569S	-0,07	0,05	-0,24	0,05	0,02	0,11	Да	Нет
P569T	-0,38	0,07	-0,20	0,07	-0,06	0,15	Нет	Нет
P569W	-0,74	0,06	-1,07	0,07	-1,18	0,14	Нет	Нет
P569V	-0,34	0,04	-0,82	0,05	0,15	0,14	Да	Нет
K570A	-0,95	0,06	-0,28	0,05	-1,70	0,16	Нет	Нет
K570R	-0,47	0,03	-0,56	0,04	-0,39	0,05	Нет	Нет
K570N	-0,30	0,11	-0,73	0,12	NA	NA	Да	Нет
K570D	-1,38	0,12	-1,42	0,13	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K570C	-1,71	0,11	-1,70	0,11	NA	NA	Да	Нет
K570Q	-0,90	0,09	-0,32	0,08	-1,25	0,18	Нет	Нет
K570E	-1,37	0,07	-0,71	0,05	-1,40	0,10	Нет	Нет
K570G	-0,62	0,03	-0,33	0,03	-1,61	0,09	Нет	Нет
K570L	-1,83	0,08	-1,48	0,07	-1,35	0,14	Нет	Нет
K570M	-1,02	0,09	-0,76	0,09	-1,52	0,18	Нет	Нет
K570P	-1,15	0,12	-0,12	0,09	NA	NA	Да	Нет
K570S	-1,28	0,09	-0,51	0,07	-1,52	0,14	Нет	Нет
K570*	-1,31	0,10	-1,26	0,10	-1,24	0,15	Нет	Нет
K570T	-0,02	0,03	0,11	0,03	-0,05	0,03	Да	Нет
K570W	-2,06	0,09	-2,64	0,12	-1,61	0,14	Нет	Нет
K570V	-1,33	0,06	-0,81	0,05	-1,85	0,11	Нет	Нет
Q571A	0,64	0,07	0,39	0,08	1,09	0,23	Да	Да
Q571P	0,17	0,07	0,61	0,07	0,13	0,14	Да	Да
Q571S	0,25	0,09	0,20	0,09	0,89	0,23	Да	Да
Q571T	0,22	0,13	0,19	0,13	0,87	0,41	Да	Да
Q571R	-0,03	0,04	-0,43	0,05	0,19	0,10	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Q571C	-0,60	0,16	0,23	0,12	-0,33	0,24	Да	Нет
Q571E	-0,22	0,05	-0,40	0,06	-0,17	0,05	Нет	Нет
Q571G	0,00	0,06	-0,25	0,06	-0,41	0,18	Нет	Нет
Q571H	-0,23	0,11	-0,65	0,12	0,06	0,24	Да	Нет
Q571L	-0,41	0,07	-0,45	0,07	-0,66	0,11	Нет	Нет
Q571K	-0,47	0,16	-0,33	0,15	0,08	0,31	Да	Нет
Q571*	-0,59	0,11	-0,27	0,10	-0,67	0,17	Нет	Нет
Q571W	-0,09	0,08	-0,80	0,09	-0,51	0,24	Нет	Нет
Q571V	-0,36	0,11	-0,20	0,10	-0,44	0,32	Нет	Нет
K572E	0,11	0,04	0,25	0,04	0,42	0,08	Да	Да
K572A	-0,24	0,04	0,33	0,04	-0,11	0,11	Да	Нет
K572R	-0,08	0,03	-0,05	0,03	0,03	0,03	Да	Нет
K572N	-0,17	0,07	0,17	0,06	0,02	0,11	Да	Нет
K572D	-0,09	0,09	0,03	0,08	0,45	0,19	Да	Нет
K572C	0,23	0,07	-0,87	0,09	-0,19	0,25	Да	Нет
K572Q	-0,21	0,06	0,11	0,06	0,37	0,16	Да	Нет
K572G	-0,17	0,03	-0,08	0,03	0,42	0,03	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K572H	NA	NA	NA	NA	0,11	0,33	Да	Нет
K572L	-0,11	0,05	0,16	0,05	-0,32	0,15	Да	Нет
K572M	-0,71	0,08	0,02	0,06	0,21	0,06	Да	Нет
K572P	0,09	0,06	0,91	0,06	-0,88	0,23	Да	Нет
K572S	0,30	0,05	0,01	0,05	-0,29	0,15	Да	Нет
K572*	-1,34	0,08	-0,86	0,07	-0,86	0,08	Нет	Нет
K572T	-0,04	0,04	-0,09	0,04	-0,24	0,07	Нет	Нет
K572W	-0,46	0,05	-0,47	0,05	-0,68	0,14	Нет	Нет
K572Y	-1,04	0,16	-1,01	0,15	NA	NA	Да	Нет
K572V	-0,08	0,04	-0,31	0,04	-0,71	0,04	Нет	Нет
G573A	0,04	0,04	-0,11	0,04	-0,99	0,09	Да	Нет
G573R	-0,04	0,03	-0,31	0,04	-0,66	0,08	Нет	Нет
G573N	0,45	0,12	-0,94	0,17	-0,29	0,41	Да	Нет
G573D	-0,05	0,06	-0,41	0,07	-0,95	0,13	Нет	Нет
G573C	-0,22	0,06	-0,35	0,06	-0,42	0,11	Нет	Нет
G573Q	0,40	0,07	-0,29	0,08	-0,43	0,26	Да	Нет
G573E	-0,09	0,05	0,36	0,05	-0,50	0,08	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G573H	-0,77	0,12	0,37	0,09	-0,51	0,30	Да	Нет
G573L	-0,04	0,05	0,07	0,05	-0,43	0,05	Да	Нет
G573K	-1,43	0,13	-0,29	0,09	-0,32	0,25	Нет	Нет
G573M	-0,32	0,10	-0,32	0,09	-0,28	0,26	Нет	Нет
G573F	-0,45	0,14	-0,19	0,12	NA	NA	Да	Нет
G573P	0,16	0,06	-0,38	0,06	-0,10	0,21	Да	Нет
G573S	0,11	0,04	-0,42	0,05	-0,55	0,10	Да	Нет
G573*	-1,18	0,12	-1,27	0,12	-0,75	0,28	Нет	Нет
G573T	0,02	0,08	-0,53	0,09	-0,62	0,08	Да	Нет
G573W	-0,08	0,05	-0,60	0,05	-0,67	0,09	Нет	Нет
G573Y	0,13	0,11	-0,81	0,14	-0,48	0,30	Да	Нет
G573V	-0,06	0,04	-0,40	0,04	-0,71	0,06	Нет	Нет
R574A	-0,83	0,07	-0,54	0,06	-0,64	0,10	Нет	Нет
R574N	-0,85	0,17	-0,69	0,16	NA	NA	Да	Нет
R574D	-0,32	0,10	-1,05	0,13	NA	NA	Да	Нет
R574C	0,58	0,07	0,15	0,07	-1,16	0,22	Да	Нет
R574Q	NA	NA	NA	NA	-1,08	0,26	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
R574E	-0,53	0,08	-0,38	0,07	-1,34	0,15	Нет	Нет
R574G	-0,21	0,03	-0,27	0,03	-0,60	0,07	Нет	Нет
R574I	-0,50	0,11	-0,47	0,11	NA	NA	Да	Нет
R574L	-0,36	0,07	-0,25	0,07	-0,78	0,18	Нет	Нет
R574K	-0,33	0,08	0,42	0,06	-0,33	0,17	Да	Нет
R574M	0,51	0,07	-0,36	0,08	-0,64	0,07	Да	Нет
R574F	0,06	0,12	-0,99	0,16	NA	NA	Да	Нет
R574P	-0,38	0,13	0,11	0,11	-0,72	0,23	Да	Нет
R574S	0,12	0,04	0,02	0,04	-1,04	0,03	Да	Нет
R574*	-0,34	0,07	-0,51	0,07	-0,84	0,09	Нет	Нет
R574T	-0,65	0,09	0,35	0,07	-0,83	0,16	Да	Нет
R574W	-0,10	0,05	-0,10	0,05	-0,73	0,06	Нет	Нет
R574Y	-0,25	0,12	0,13	0,11	NA	NA	Да	Нет
R574V	0,59	0,05	-0,27	0,05	-1,08	0,14	Да	Нет
Y575G	0,53	0,04	0,21	0,04	0,32	0,07	Да	Да
Y575M	0,89	0,11	0,27	0,12	0,31	0,41	Да	Да
Y575A	0,55	0,05	0,01	0,06	-0,07	0,18	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y575R	0,15	0,05	-0,04	0,06	-0,56	0,10	Да	Нет
Y575N	-0,07	0,10	0,34	0,09	-0,21	0,10	Да	Нет
Y575D	-0,07	0,09	0,15	0,09	-0,45	0,25	Да	Нет
Y575C	0,20	0,06	0,17	0,06	-0,26	0,09	Да	Нет
Y575Q	-0,22	0,13	-0,32	0,13	-0,16	0,30	Нет	Нет
Y575E	0,03	0,08	-0,32	0,09	-0,41	0,35	Да	Нет
Y575H	-0,24	0,08	-0,29	0,08	0,23	0,13	Да	Нет
Y575I	0,04	0,14	-0,37	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y575L	-0,05	0,07	-0,43	0,08	-0,22	0,23	Нет	Нет
Y575K	0,95	0,11	0,22	0,12	NA	NA	Да	Нет
Y575F	0,14	0,08	-0,45	0,09	-0,16	0,12	Да	Нет
Y575P	-0,06	0,09	-0,22	0,09	-0,14	0,31	Нет	Нет
Y575S	0,02	0,06	0,01	0,06	-0,07	0,09	Да	Нет
Y575*	-0,20	0,07	-0,46	0,08	-0,51	0,12	Нет	Нет
Y575T	-0,55	0,10	-0,40	0,09	-0,14	0,30	Нет	Нет
Y575W	-0,44	0,09	0,31	0,07	-0,36	0,16	Да	Нет
Y575V	-0,10	0,07	-0,35	0,07	-0,29	0,24	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K576C	0,27	0,07	0,25	0,07	0,10	0,26	Да	Да
K576A	-0,05	0,05	0,16	0,05	0,27	0,06	Да	Нет
K576R	-0,31	0,03	-0,11	0,03	0,05	0,07	Да	Нет
K576N	-0,28	0,08	-0,47	0,08	-0,11	0,15	Нет	Нет
K576D	-0,01	0,08	-0,22	0,09	-1,04	0,26	Нет	Нет
K576Q	-0,06	0,06	0,02	0,05	0,57	0,08	Да	Нет
K576E	-0,63	0,05	-0,38	0,05	-0,27	0,09	Нет	Нет
K576G	-0,03	0,03	-0,13	0,03	0,28	0,04	Да	Нет
K576H	-0,26	0,14	-0,46	0,14	NA	NA	Да	Нет
K576I	0,10	0,11	-0,10	0,12	0,37	0,16	Да	Нет
K576L	-0,04	0,05	0,01	0,04	0,24	0,05	Да	Нет
K576M	0,21	0,05	-0,14	0,06	0,07	0,09	Да	Нет
K576F	-0,41	0,13	-1,12	0,15	0,20	0,34	Да	Нет
K576P	-0,07	0,09	-1,70	0,14	-0,15	0,17	Нет	Нет
K576S	-0,20	0,05	-0,43	0,06	0,64	0,15	Да	Нет
K576*	-1,75	0,10	-1,41	0,08	-0,09	0,15	Нет	Нет
K576T	-0,05	0,06	0,30	0,05	0,20	0,08	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K576W	-0,33	0,05	-0,65	0,05	-0,56	0,13	Нет	Нет
K576Y	-1,23	0,16	-0,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
K576V	-0,36	0,04	-0,69	0,05	0,38	0,07	Да	Нет
A577R	-0,12	0,03	-0,60	0,04	0,88	0,06	Да	Нет
A577N	0,11	0,09	-0,85	0,11	0,34	0,13	Да	Нет
A577D	-0,06	0,05	-0,11	0,05	-0,37	0,13	Нет	Нет
A577C	-0,24	0,06	-0,02	0,06	-0,39	0,20	Нет	Нет
A577Q	-0,37	0,07	0,63	0,06	0,10	0,23	Да	Нет
A577E	-0,66	0,05	-2,12	0,09	-0,27	0,14	Нет	Нет
A577G	0,22	0,02	-0,05	0,03	0,49	0,05	Да	Нет
A577H	0,02	0,08	-0,59	0,10	0,25	0,22	Да	Нет
A577I	-0,94	0,12	-0,35	0,10	NA	NA	Да	Нет
A577L	-0,90	0,06	-0,37	0,05	-0,15	0,06	Нет	Нет
A577K	-0,40	0,08	-0,80	0,09	1,09	0,07	Да	Нет
A577M	-0,40	0,08	-0,20	0,07	-0,28	0,20	Нет	Нет
A577F	-0,79	0,11	-0,99	0,12	-0,78	0,19	Нет	Нет
A577P	-0,25	0,06	-0,11	0,05	-0,29	0,11	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A577S	-0,31	0,04	-0,26	0,04	0,08	0,10	Да	Нет
A577*	-1,65	0,11	-1,75	0,11	NA	NA	Да	Нет
A577T	-0,09	0,05	-0,38	0,05	-0,02	0,08	Нет	Нет
A577W	-0,63	0,05	-0,66	0,05	-0,66	0,08	Нет	Нет
A577Y	-0,22	0,09	-0,20	0,09	0,05	0,32	Да	Нет
A577V	-0,06	0,03	-0,28	0,04	-0,42	0,09	Нет	Нет
L578A	-0,22	0,03	-0,43	0,03	-0,20	0,07	Нет	Нет
L578R	-0,11	0,02	-0,49	0,02	0,04	0,03	Да	Нет
L578N	-0,35	0,11	-0,09	0,10	-0,47	0,23	Нет	Нет
L578D	-0,09	0,06	-0,41	0,06	-0,92	0,07	Нет	Нет
L578C	0,05	0,04	-0,34	0,05	-0,03	0,10	Да	Нет
L578Q	0,11	0,04	-0,12	0,05	0,00	0,10	Да	Нет
L578E	-0,33	0,04	-0,53	0,04	-0,77	0,12	Нет	Нет
L578G	-0,26	0,02	-0,45	0,02	-0,29	0,02	Нет	Нет
L578H	-0,27	0,07	0,10	0,06	0,03	0,14	Да	Нет
L578I	-0,28	0,09	0,32	0,08	0,22	0,23	Да	Нет
L578K	-0,62	0,07	-1,21	0,09	0,50	0,20	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L578M	-0,12	0,03	-0,21	0,03	-0,03	0,05	Нет	Нет
L578F	0,36	0,06	0,21	0,06	-0,12	0,14	Да	Нет
L578P	-0,62	0,05	0,03	0,04	-0,31	0,06	Да	Нет
L578S	-0,37	0,04	-0,33	0,04	-0,08	0,09	Нет	Нет
L578*	-1,90	0,09	-1,28	0,07	-1,24	0,09	Нет	Нет
L578T	-0,29	0,06	-0,06	0,05	0,26	0,06	Да	Нет
L578W	-0,37	0,03	-0,41	0,03	-0,08	0,04	Нет	Нет
L578Y	0,36	0,07	-0,21	0,07	-0,24	0,07	Да	Нет
L578V	-0,19	0,03	-0,28	0,03	0,01	0,04	Да	Нет
S579T	0,17	0,04	0,33	0,04	0,01	0,06	Да	Да
S579V	0,04	0,03	0,02	0,03	0,05	0,07	Да	Да
S579A	-0,06	0,03	0,06	0,02	0,08	0,03	Да	Нет
S579R	0,04	0,03	-0,11	0,03	-0,15	0,05	Да	Нет
S579N	-0,19	0,07	-0,45	0,08	-0,39	0,23	Нет	Нет
S579D	-0,39	0,06	-0,43	0,06	0,03	0,06	Да	Нет
S579C	0,02	0,03	0,07	0,03	-0,02	0,05	Да	Нет
S579Q	-0,19	0,07	-0,66	0,08	0,30	0,20	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S579E	-0,10	0,04	-0,54	0,05	-0,15	0,05	Нет	Нет
S579G	-0,25	0,03	-0,12	0,02	0,11	0,05	Да	Нет
S579H	0,09	0,08	-0,15	0,08	-0,18	0,12	Да	Нет
S579I	-0,05	0,06	0,25	0,06	0,04	0,15	Да	Нет
S579L	-0,65	0,04	-0,32	0,04	0,11	0,05	Да	Нет
S579K	-0,15	0,06	-0,55	0,07	0,13	0,22	Да	Нет
S579M	-0,18	0,06	0,05	0,05	0,28	0,19	Да	Нет
S579F	0,27	0,04	0,16	0,04	-0,08	0,07	Да	Нет
S579P	-0,19	0,05	-0,75	0,05	-0,05	0,10	Нет	Нет
S579*	-1,34	0,08	-1,06	0,07	-1,30	0,11	Нет	Нет
S579W	-0,09	0,04	-0,35	0,04	-0,37	0,06	Нет	Нет
S579Y	-0,06	0,05	-0,21	0,05	-0,36	0,04	Нет	Нет
F580A	-0,80	0,08	-0,25	0,07	-1,44	0,19	Нет	Нет
F580R	-1,58	0,09	-1,48	0,08	-1,26	0,19	Нет	Нет
F580C	-0,22	0,09	-0,47	0,10	-0,11	0,18	Нет	Нет
F580E	-0,96	0,12	-0,21	0,09	NA	NA	Да	Нет
F580G	-0,91	0,05	-1,05	0,05	-1,21	0,04	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F580I	-0,14	0,09	-0,06	0,09	-0,17	0,28	Нет	Нет
F580L	-0,11	0,05	-0,28	0,05	0,01	0,09	Да	Нет
F580M	0,31	0,12	-0,37	0,14	NA	NA	Да	Нет
F580P	NA	NA	NA	NA	-0,75	0,28	Да	Нет
F580S	-0,22	0,07	-0,70	0,07	-0,67	0,10	Нет	Нет
F580W	-1,14	0,10	0,30	0,07	0,67	0,24	Да	Нет
F580Y	0,39	0,11	-0,45	0,14	-0,09	0,23	Да	Нет
F580V	0,18	0,06	-0,33	0,06	-0,52	0,13	Да	Нет
E581A	-0,08	0,03	0,16	0,03	-0,13	0,06	Да	Нет
E581R	-0,31	0,03	-0,14	0,03	-0,36	0,04	Нет	Нет
E581N	-0,14	0,15	0,56	0,13	NA	NA	Да	Нет
E581D	0,04	0,06	0,25	0,06	-0,21	0,09	Да	Нет
E581C	0,12	0,07	0,54	0,06	-0,12	0,15	Да	Нет
E581Q	0,01	0,04	0,09	0,04	-0,12	0,06	Да	Нет
E581G	-0,15	0,02	-0,05	0,02	-0,03	0,03	Нет	Нет
E581H	-0,31	0,12	1,00	0,10	-0,67	0,35	Да	Нет
E581I	-0,12	0,14	0,03	0,13	0,40	0,44	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E581L	0,09	0,04	-0,12	0,04	0,29	0,12	Да	Нет
E581K	-0,10	0,05	-0,02	0,05	-0,33	0,07	Нет	Нет
E581M	-0,05	0,08	-0,79	0,09	0,12	0,13	Да	Нет
E581F	-0,32	0,11	-0,09	0,10	-0,40	0,30	Нет	Нет
E581P	-0,49	0,07	-0,09	0,06	-0,25	0,13	Нет	Нет
E581S	0,00	0,05	-1,01	0,06	-0,11	0,06	Да	Нет
E581*	-1,00	0,07	-0,93	0,07	-0,92	0,13	Нет	Нет
E581T	-0,23	0,07	-0,29	0,07	0,06	0,09	Да	Нет
E581W	0,25	0,04	-0,31	0,04	0,04	0,05	Да	Нет
E581Y	NA	NA	NA	NA	0,25	0,28	Да	Нет
E581V	-0,18	0,04	0,31	0,03	0,26	0,10	Да	Нет
P582A	-0,46	0,07	-0,64	0,07	-0,60	0,13	Нет	Нет
P582R	0,24	0,05	-0,24	0,06	-0,48	0,17	Да	Нет
P582N	-0,02	0,05	-0,24	0,05	-0,22	0,11	Нет	Нет
P582D	-0,41	0,18	-0,64	0,18	NA	NA	Да	Нет
P582C	0,14	0,11	-0,07	0,12	0,17	0,64	Да	Нет
P582Q	-0,74	0,13	-0,13	0,11	-0,07	0,25	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P582G	-0,10	0,06	-0,80	0,07	-0,50	0,18	Нет	Нет
P582H	-0,03	0,02	-0,15	0,02	-0,12	0,04	Нет	Нет
P582L	-0,14	0,07	-0,96	0,08	-0,26	0,13	Нет	Нет
P582K	-0,33	0,19	0,97	0,15	NA	NA	Да	Нет
P582F	NA	NA	NA	NA	0,02	0,55	Да	Нет
P582S	0,19	0,06	0,48	0,05	-1,33	0,16	Да	Нет
P582T	-0,13	0,03	-0,19	0,03	-0,48	0,06	Нет	Нет
P582W	-1,46	0,15	-0,73	0,11	-0,12	0,35	Нет	Нет
P582V	-0,90	0,10	-0,27	0,08	-0,81	0,09	Нет	Нет
T583I	0,04	0,08	0,11	0,07	0,07	0,17	Да	Да
T583A	0,02	0,04	-0,22	0,04	-0,17	0,08	Да	Нет
T583R	0,12	0,05	-0,31	0,05	-0,04	0,09	Да	Нет
T583N	0,00	0,06	0,01	0,06	-0,20	0,09	Да	Нет
T583D	0,23	0,12	-0,96	0,16	NA	NA	Да	Нет
T583C	0,67	0,09	-0,82	0,12	-0,67	0,27	Да	Нет
T583Q	NA	NA	NA	NA	-0,28	0,36	Да	Нет
T583E	-0,62	0,10	0,01	0,09	-0,72	0,28	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T583G	-0,17	0,05	-0,35	0,05	0,16	0,06	Да	Нет
T583L	-0,09	0,06	-0,72	0,07	-0,24	0,22	Нет	Нет
T583K	NA	NA	NA	NA	-0,15	0,44	Да	Нет
T583M	-0,72	0,13	-0,89	0,14	-0,12	0,32	Нет	Нет
T583F	-0,41	0,13	-0,83	0,15	-0,13	0,36	Нет	Нет
T583P	-0,14	0,08	-0,64	0,08	-0,37	0,14	Нет	Нет
T583S	0,18	0,05	0,11	0,05	-0,34	0,07	Да	Нет
T583W	-0,31	0,07	-0,54	0,08	-0,09	0,08	Нет	Нет
T583V	0,01	0,06	-0,05	0,06	0,15	0,22	Да	Нет
E584H	0,09	0,07	0,22	0,07	0,17	0,14	Да	Да
E584V	0,10	0,03	0,06	0,03	0,12	0,04	Да	Да
E584A	-0,01	0,03	0,09	0,03	0,10	0,06	Да	Нет
E584R	-0,23	0,03	-0,12	0,03	-0,10	0,05	Нет	Нет
E584N	-0,50	0,09	-0,38	0,08	-0,11	0,20	Нет	Нет
E584D	0,46	0,04	0,51	0,04	-0,02	0,08	Да	Нет
E584C	-0,03	0,05	0,09	0,05	0,13	0,07	Да	Нет
E584Q	0,09	0,07	-0,88	0,08	-0,09	0,10	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E584G	-0,02	0,02	0,06	0,02	0,16	0,04	Да	Нет
E584I	0,32	0,07	-0,34	0,08	-0,03	0,20	Да	Нет
E584L	-0,27	0,04	0,00	0,04	-0,06	0,10	Нет	Нет
E584K	-0,29	0,06	-0,78	0,07	0,39	0,09	Да	Нет
E584M	-0,17	0,07	-0,68	0,08	0,34	0,13	Да	Нет
E584F	-0,11	0,08	-0,41	0,09	0,27	0,19	Да	Нет
E584P	0,12	0,05	-0,13	0,06	-0,24	0,17	Да	Нет
E584S	-0,44	0,04	0,09	0,04	0,26	0,09	Да	Нет
E584*	-1,22	0,09	-1,26	0,08	-1,15	0,13	Нет	Нет
E584T	-0,03	0,05	-0,03	0,05	0,17	0,15	Да	Нет
E584W	-0,73	0,06	-0,52	0,05	-0,32	0,07	Нет	Нет
E584Y	-0,13	0,07	0,55	0,06	0,05	0,25	Да	Нет
K585R	0,07	0,03	0,32	0,03	0,06	0,05	Да	Да
K585F	0,51	0,09	0,04	0,09	0,61	0,36	Да	Да
K585A	0,21	0,04	-0,23	0,05	0,16	0,13	Да	Нет
K585N	-0,13	0,09	0,18	0,08	-0,67	0,12	Да	Нет
K585D	-0,05	0,07	-0,08	0,07	-0,05	0,23	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K585C	-0,25	0,07	-0,61	0,08	-0,11	0,29	Нет	Нет
K585Q	0,07	0,06	0,41	0,06	-0,09	0,08	Да	Нет
K585E	-0,33	0,05	-0,44	0,05	0,10	0,12	Да	Нет
K585G	-0,18	0,03	-0,04	0,03	0,16	0,04	Да	Нет
K585H	0,12	0,11	-0,60	0,13	0,28	0,14	Да	Нет
K585I	-1,45	0,14	0,35	0,08	0,11	0,25	Да	Нет
K585L	-0,10	0,04	-0,06	0,04	0,27	0,13	Да	Нет
K585M	-0,25	0,07	-0,05	0,06	0,21	0,17	Да	Нет
K585P	0,20	0,06	-0,04	0,07	0,15	0,21	Да	Нет
K585S	-0,17	0,05	0,24	0,04	0,20	0,11	Да	Нет
K585*	-0,91	0,07	-0,60	0,06	-0,61	0,11	Нет	Нет
K585T	0,08	0,05	-0,30	0,05	0,05	0,07	Да	Нет
K585W	-0,21	0,05	-0,15	0,05	0,18	0,16	Да	Нет
K585Y	0,18	0,10	-0,92	0,13	0,07	0,40	Да	Нет
K585V	-0,16	0,04	-0,68	0,04	0,37	0,06	Да	Нет
T586A	-0,30	0,05	-0,02	0,04	-0,01	0,11	Нет	Нет
T586R	-0,56	0,05	-0,06	0,04	-0,20	0,14	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T586N	-0,07	0,05	0,15	0,05	-0,02	0,07	Да	Нет
T586D	-0,41	0,12	1,10	0,09	0,41	0,30	Да	Нет
T586C	-0,60	0,11	-0,45	0,10	0,10	0,29	Да	Нет
T586Q	-0,65	0,14	0,28	0,11	NA	NA	Да	Нет
T586E	-0,29	0,09	0,04	0,08	0,16	0,37	Да	Нет
T586G	-0,21	0,04	0,22	0,03	-0,07	0,09	Да	Нет
T586I	-0,77	0,11	0,90	0,07	-0,48	0,19	Да	Нет
T586L	-0,06	0,06	-0,85	0,07	0,01	0,18	Да	Нет
T586K	-0,06	0,12	0,80	0,10	-0,12	0,13	Да	Нет
T586M	-0,62	0,11	-1,06	0,13	0,22	0,34	Да	Нет
T586F	0,21	0,13	-0,21	0,14	0,02	0,54	Да	Нет
T586P	0,38	0,06	-0,09	0,06	0,22	0,12	Да	Нет
T586S	-0,22	0,05	-0,08	0,05	0,01	0,08	Да	Нет
T586W	-0,48	0,07	-0,61	0,07	-0,29	0,24	Нет	Нет
T586Y	NA	NA	NA	NA	0,24	0,26	Да	Нет
T586V	-0,97	0,07	-0,13	0,05	0,13	0,17	Да	Нет
S587A	NA	NA	NA	NA	0,45	0,32	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S587R	0,15	0,08	-0,61	0,09	-0,34	0,15	Да	Нет
S587N	-0,30	0,13	-0,31	0,13	-0,26	0,18	Нет	Нет
S587C	0,01	0,15	0,00	0,14	NA	NA	Да	Нет
S587E	0,33	0,16	-0,40	0,19	NA	NA	Да	Нет
S587G	-0,32	0,06	-0,81	0,07	-0,21	0,06	Нет	Нет
S587L	0,21	0,14	0,27	0,13	NA	NA	Да	Нет
S587T	0,80	0,11	-0,41	0,14	-0,13	0,23	Да	Нет
S587V	0,20	0,11	-0,25	0,12	-0,04	0,12	Да	Нет
E588A	-0,01	0,05	0,25	0,05	0,17	0,10	Да	Нет
E588R	-0,39	0,05	-0,61	0,05	-0,31	0,07	Нет	Нет
E588D	0,00	0,08	-0,12	0,08	-0,55	0,13	Да	Нет
E588C	-0,64	0,11	-0,35	0,10	0,00	0,10	Нет	Нет
E588Q	0,11	0,09	-0,25	0,09	-0,08	0,13	Да	Нет
E588G	-0,16	0,04	-0,19	0,04	-0,34	0,04	Нет	Нет
E588H	-0,35	0,17	-0,26	0,16	NA	NA	Да	Нет
E588L	-0,31	0,07	-0,29	0,07	0,41	0,12	Да	Нет
E588K	0,18	0,07	0,13	0,07	-0,25	0,15	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E588M	-0,50	0,12	-0,10	0,11	0,54	0,12	Да	Нет
E588F	-0,23	0,15	0,13	0,14	NA	NA	Да	Нет
E588P	-0,04	0,10	0,06	0,09	0,52	0,19	Да	Нет
E588S	-0,03	0,07	-0,34	0,08	-0,47	0,08	Нет	Нет
E588*	-1,05	0,11	-1,06	0,11	-1,02	0,15	Нет	Нет
E588T	0,32	0,09	-1,53	0,15	NA	NA	Да	Нет
E588W	-0,02	0,07	0,03	0,07	-0,01	0,19	Да	Нет
E588Y	-0,11	0,17	0,93	0,14	NA	NA	Да	Нет
E588V	-0,70	0,06	-0,19	0,05	0,07	0,08	Да	Нет
G589A	-0,44	0,05	-0,09	0,04	-0,52	0,14	Нет	Нет
G589R	-0,21	0,04	-0,73	0,04	-0,69	0,07	Нет	Нет
G589D	-0,29	0,08	-0,88	0,10	-0,70	0,17	Нет	Нет
G589C	-0,14	0,04	-0,12	0,04	-0,59	0,07	Нет	Нет
G589Q	NA	NA	NA	NA	-0,13	0,27	Да	Нет
G589E	-0,39	0,06	-1,47	0,08	-0,59	0,24	Нет	Нет
G589L	0,07	0,06	-1,02	0,08	-1,07	0,20	Да	Нет
G589M	-0,45	0,12	-1,01	0,14	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G589P	-0,34	0,08	-2,17	0,15	-1,08	0,12	Нет	Нет
G589S	-0,13	0,04	-0,30	0,04	-0,54	0,10	Нет	Нет
G589T	-0,52	0,11	-0,51	0,10	-1,12	0,28	Нет	Нет
G589W	-0,62	0,06	-0,77	0,07	-0,26	0,13	Нет	Нет
G589Y	NA	NA	NA	NA	-0,01	0,41	Да	Нет
G589V	-0,65	0,05	-0,97	0,06	-0,22	0,13	Нет	Нет
F590A	-0,43	0,05	-1,38	0,07	-1,07	0,15	Нет	Нет
F590R	-0,22	0,05	-0,83	0,05	-0,62	0,15	Нет	Нет
F590N	-0,95	0,17	-0,65	0,15	NA	NA	Да	Нет
F590C	-0,49	0,08	-0,73	0,08	-1,06	0,20	Нет	Нет
F590E	-1,00	0,09	-1,26	0,10	-0,44	0,26	Нет	Нет
F590G	-1,05	0,04	-1,44	0,05	-1,47	0,09	Нет	Нет
F590I	0,01	0,09	0,10	0,08	NA	NA	Да	Нет
F590L	-0,02	0,04	-0,21	0,04	-0,51	0,06	Нет	Нет
F590M	-0,27	0,12	-0,41	0,12	NA	NA	Да	Нет
F590P	-1,08	0,10	-1,31	0,10	-1,37	0,17	Нет	Нет
F590S	-0,03	0,05	-0,29	0,05	-0,61	0,07	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F590T	-1,50	0,15	-1,08	0,12	NA	NA	Да	Нет
F590W	0,04	0,07	-0,11	0,07	-0,87	0,26	Да	Нет
F590Y	0,07	0,06	-0,18	0,07	-0,19	0,17	Да	Нет
F590V	-1,03	0,06	-0,97	0,06	-0,98	0,14	Нет	Нет
D591A	0,20	0,04	0,07	0,04	-0,54	0,05	Да	Нет
D591R	-0,94	0,05	-1,06	0,05	-0,45	0,13	Нет	Нет
D591N	-0,49	0,10	-0,61	0,10	-0,54	0,14	Нет	Нет
D591C	-0,66	0,10	-0,68	0,09	-0,47	0,23	Нет	Нет
D591Q	-0,34	0,10	0,11	0,09	-0,15	0,38	Да	Нет
D591E	-0,43	0,05	-0,39	0,05	-0,84	0,14	Нет	Нет
D591G	-0,62	0,03	-0,81	0,03	-0,59	0,03	Нет	Нет
D591H	-1,19	0,16	-0,84	0,14	NA	NA	Да	Нет
D591L	-0,17	0,06	-0,59	0,07	-0,99	0,20	Нет	Нет
D591K	-0,51	0,12	-0,27	0,11	NA	NA	Да	Нет
D591M	-0,90	0,12	-0,93	0,12	-0,36	0,27	Нет	Нет
D591S	-0,69	0,07	-1,41	0,09	-0,67	0,17	Нет	Нет
D591T	-0,15	0,08	-0,93	0,10	-1,04	0,23	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
D591W	-1,02	0,08	-0,91	0,07	-0,42	0,16	Нет	Нет
D591Y	0,08	0,10	-0,62	0,12	-0,50	0,17	Да	Нет
D591V	-0,76	0,05	-1,11	0,05	-1,12	0,11	Нет	Нет
K592A	-1,60	0,09	-0,60	0,06	-1,42	0,15	Нет	Нет
K592R	-0,98	0,05	-0,77	0,04	-1,03	0,05	Нет	Нет
K592N	-0,12	0,10	0,07	0,10	-0,91	0,19	Да	Нет
K592Q	-0,52	0,07	-0,77	0,08	-0,30	0,10	Нет	Нет
K592E	-0,52	0,07	-0,76	0,07	-1,22	0,10	Нет	Нет
K592G	-1,76	0,06	-1,45	0,05	-1,64	0,08	Нет	Нет
K592L	-1,72	0,08	-1,52	0,08	-1,24	0,13	Нет	Нет
K592M	-0,70	0,07	-0,58	0,07	-0,68	0,07	Нет	Нет
K592P	-1,70	0,14	-1,63	0,13	NA	NA	Да	Нет
K592S	-1,67	0,10	-1,56	0,10	NA	NA	Да	Нет
K592*	0,00	0,08	-1,63	0,13	-0,91	0,18	Да	Нет
K592T	-1,38	0,11	-0,98	0,09	NA	NA	Да	Нет
K592W	-1,60	0,10	-1,14	0,08	-0,21	0,20	Нет	Нет
K592V	-1,60	0,06	-1,14	0,05	-1,90	0,08	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
M593A	-1,94	0,07	-1,00	0,05	-1,73	0,06	Нет	Нет
M593R	-0,79	0,03	-0,81	0,03	-0,81	0,03	Нет	Нет
M593N	-1,58	0,13	-1,89	0,15	NA	NA	Да	Нет
M593D	-2,12	0,13	-1,32	0,09	-1,77	0,18	Нет	Нет
M593C	-0,95	0,07	-0,04	0,06	-1,27	0,10	Нет	Нет
M593Q	NA	NA	NA	NA	-0,83	0,19	Да	Нет
M593E	-2,30	0,10	-2,14	0,09	-1,55	0,14	Нет	Нет
M593G	-1,83	0,04	-1,88	0,04	-1,09	0,07	Нет	Нет
M593I	-0,83	0,07	-1,05	0,08	-1,17	0,12	Нет	Нет
M593L	-0,10	0,03	-0,33	0,03	-0,52	0,06	Нет	Нет
M593K	-1,64	0,09	-1,56	0,08	-1,09	0,05	Нет	Нет
M593F	-1,98	0,12	-0,83	0,08	-1,61	0,12	Нет	Нет
M593P	-1,56	0,10	-2,23	0,12	-0,38	0,12	Нет	Нет
M593S	-1,58	0,06	-1,88	0,07	-1,33	0,11	Нет	Нет
M593*	-2,27	0,12	-2,28	0,12	-1,55	0,18	Нет	Нет
M593T	-1,01	0,06	-0,79	0,05	-0,64	0,10	Нет	Нет
M593W	-0,92	0,05	-1,57	0,07	-2,41	0,16	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
M593V	-0,56	0,03	-1,41	0,04	-1,07	0,07	Нет	Нет
Y594A	-0,40	0,04	-1,29	0,05	-1,34	0,10	Нет	Нет
Y594R	-0,02	0,03	-0,18	0,03	-1,14	0,08	Нет	Нет
Y594N	-1,08	0,10	-0,80	0,08	-0,62	0,15	Нет	Нет
Y594D	-1,17	0,07	-1,36	0,07	-1,43	0,13	Нет	Нет
Y594C	-0,47	0,06	-0,08	0,06	-1,45	0,10	Нет	Нет
Y594Q	-1,06	0,08	-0,26	0,06	-1,14	0,12	Нет	Нет
Y594E	-0,42	0,04	-0,82	0,05	-2,58	0,11	Нет	Нет
Y594G	-1,21	0,03	-1,58	0,03	-1,51	0,04	Нет	Нет
Y594H	0,04	0,07	-0,11	0,07	-0,42	0,12	Да	Нет
Y594I	-0,73	0,10	-0,78	0,10	-0,74	0,27	Нет	Нет
Y594L	-0,88	0,05	-0,67	0,04	-1,45	0,10	Нет	Нет
Y594K	-0,40	0,06	-0,88	0,07	-1,41	0,17	Нет	Нет
Y594M	0,05	0,06	-0,76	0,07	-1,47	0,18	Да	Нет
Y594F	-0,18	0,07	-0,07	0,06	-0,45	0,14	Нет	Нет
Y594S	-1,00	0,05	-0,88	0,05	-1,40	0,06	Нет	Нет
Y594*	-1,41	0,08	-0,73	0,06	-1,67	0,13	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y594T	-1,66	0,09	-1,71	0,09	-1,37	0,15	Нет	Нет
Y594W	-0,33	0,04	-0,93	0,05	-1,06	0,10	Нет	Нет
Y594V	-0,40	0,04	-0,47	0,04	-0,96	0,08	Нет	Нет
Y595A	-1,63	0,05	-1,08	0,04	-2,32	0,10	Нет	Нет
Y595R	-1,29	0,04	-1,66	0,05	-2,00	0,06	Нет	Нет
Y595N	-1,61	0,14	-0,78	0,10	-0,80	0,19	Нет	Нет
Y595D	-1,27	0,09	-1,50	0,09	-1,84	0,06	Нет	Нет
Y595C	-0,14	0,05	-0,50	0,05	-1,06	0,11	Нет	Нет
Y595Q	-1,71	0,10	-1,18	0,08	-1,13	0,22	Нет	Нет
Y595E	-2,05	0,08	-2,21	0,08	-2,32	0,03	Нет	Нет
Y595G	-1,67	0,03	-1,31	0,03	-1,77	0,03	Нет	Нет
Y595H	-0,86	0,09	-0,57	0,08	-0,77	0,13	Нет	Нет
Y595I	-1,20	0,14	-1,49	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y595L	-0,09	0,04	0,08	0,04	-0,83	0,12	Да	Нет
Y595K	-1,17	0,09	-1,74	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y595M	0,24	0,06	-0,10	0,07	-0,34	0,19	Да	Нет
Y595F	-1,21	0,09	-0,70	0,08	-1,09	0,14	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y595S	-1,31	0,05	-1,19	0,05	-1,64	0,09	Нет	Нет
Y595*	-1,32	0,07	-1,52	0,08	-1,60	0,09	Нет	Нет
Y595T	-0,27	0,05	-0,81	0,06	NA	NA	Да	Нет
Y595W	-1,72	0,06	-1,71	0,06	-1,97	0,10	Нет	Нет
Y595V	-0,32	0,03	-0,74	0,04	-2,00	0,06	Нет	Нет
D596E	0,04	0,04	0,24	0,04	0,69	0,05	Да	Да
D596A	0,07	0,03	-0,18	0,04	-0,99	0,09	Да	Нет
D596R	0,01	0,03	0,07	0,03	-0,20	0,04	Да	Нет
D596N	-0,12	0,08	0,29	0,08	0,39	0,15	Да	Нет
D596C	-0,01	0,07	-0,24	0,07	-0,55	0,06	Нет	Нет
D596Q	-0,04	0,09	0,42	0,08	0,46	0,31	Да	Нет
D596G	-0,23	0,02	-0,22	0,02	-1,16	0,05	Нет	Нет
D596H	0,24	0,10	-0,18	0,11	0,16	0,26	Да	Нет
D596L	-0,92	0,07	-0,10	0,05	-0,75	0,18	Нет	Нет
D596K	0,01	0,08	0,36	0,07	-0,07	0,19	Да	Нет
D596M	0,26	0,08	0,29	0,07	-0,27	0,28	Да	Нет
D596F	0,03	0,11	-0,55	0,13	0,09	0,13	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
D596P	NA	NA	NA	NA	-0,56	0,24	Да	Нет
D596S	-0,58	0,06	-0,29	0,05	0,37	0,07	Да	Нет
D596*	-0,99	0,11	-1,29	0,12	NA	NA	Да	Нет
D596T	-1,56	0,12	0,65	0,06	-1,10	0,23	Да	Нет
D596W	-0,19	0,05	0,12	0,05	-1,34	0,11	Да	Нет
D596Y	-0,55	0,09	-0,32	0,08	-0,27	0,16	Нет	Нет
D596V	-0,06	0,03	-0,22	0,03	-1,39	0,08	Нет	Нет
Y597A	-2,00	0,06	-1,33	0,05	-2,10	0,12	Нет	Нет
Y597R	-2,18	0,05	-2,13	0,05	-2,18	0,04	Нет	Нет
Y597N	-1,28	0,11	-0,66	0,09	-1,35	0,13	Нет	Нет
Y597D	-0,30	0,03	-0,28	0,03	-0,34	0,04	Нет	Нет
Y597C	-0,79	0,06	-1,14	0,07	-1,47	0,05	Нет	Нет
Y597E	-2,33	0,09	-2,41	0,09	NA	NA	Да	Нет
Y597G	-1,89	0,04	-2,15	0,04	-1,96	0,05	Нет	Нет
Y597H	-0,45	0,07	-0,25	0,06	-0,71	0,10	Нет	Нет
Y597I	-0,51	0,11	-1,26	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y597L	0,24	0,04	0,32	0,04	-0,31	0,09	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y597M	-0,11	0,07	-1,15	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y597F	-0,08	0,07	-0,16	0,07	0,56	0,06	Да	Нет
Y597P	-2,03	0,11	-2,30	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y597S	-1,25	0,05	-1,04	0,05	-2,00	0,09	Нет	Нет
Y597*	-0,94	0,06	-0,96	0,06	-2,02	0,13	Нет	Нет
Y597T	-1,78	0,09	-2,62	0,12	-1,94	0,04	Нет	Нет
Y597W	-1,16	0,05	-1,33	0,05	-2,30	0,08	Нет	Нет
Y597V	-1,95	0,07	-1,63	0,06	-2,69	0,08	Нет	Нет
F598A	-1,68	0,07	-1,98	0,08	-2,09	0,12	Нет	Нет
F598R	-1,81	0,06	-2,21	0,07	-1,57	0,11	Нет	Нет
F598C	-1,96	0,12	-2,25	0,13	-1,21	0,15	Нет	Нет
F598G	-2,06	0,05	-1,79	0,04	-0,96	0,03	Нет	Нет
F598I	-0,32	0,09	-0,44	0,09	-0,75	0,12	Нет	Нет
F598L	-0,25	0,04	-0,09	0,04	-0,65	0,04	Нет	Нет
F598M	-0,35	0,09	-0,55	0,09	-0,87	0,27	Нет	Нет
F598P	NA	NA	NA	NA	-1,93	0,07	Да	Нет
F598S	-1,12	0,06	-1,33	0,06	-1,35	0,08	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F598W	-1,23	0,06	-0,34	0,05	-1,74	0,12	Нет	Нет
F598Y	-0,52	0,09	-0,44	0,09	-0,60	0,15	Нет	Нет
F598V	-1,37	0,06	-1,39	0,05	-2,25	0,09	Нет	Нет
P599G	0,84	0,04	0,83	0,04	1,01	0,05	Да	Да
P599A	-1,03	0,07	-0,85	0,06	-1,42	0,11	Нет	Нет
P599R	-1,89	0,09	-1,20	0,06	-2,08	0,14	Нет	Нет
P599N	-0,66	0,16	-0,33	0,14	NA	NA	Да	Нет
P599E	-2,04	0,15	-2,07	0,15	NA	NA	Да	Нет
P599H	-1,01	0,14	-0,99	0,14	NA	NA	Да	Нет
P599L	-1,56	0,09	-1,36	0,08	-1,46	0,11	Нет	Нет
P599S	-0,09	0,03	-0,10	0,03	-0,56	0,04	Нет	Нет
P599*	-1,14	0,13	-1,42	0,14	NA	NA	Да	Нет
P599T	-0,42	0,07	-0,95	0,08	-1,37	0,14	Нет	Нет
P599V	-1,88	0,12	-1,85	0,11	-1,81	0,14	Нет	Нет
D600A	0,43	0,06	-0,31	0,07	0,68	0,14	Да	Нет
D600R	-0,88	0,07	-0,40	0,06	-1,67	0,19	Нет	Нет
D600N	-0,03	0,07	-0,16	0,07	0,67	0,14	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
D600C	NA	NA	NA	NA	-0,32	0,48	Да	Нет
D600Q	-0,37	0,15	-0,01	0,13	NA	NA	Да	Нет
D600E	-0,44	0,07	-0,46	0,07	-0,95	0,22	Нет	Нет
D600G	-0,19	0,04	-0,33	0,04	1,07	0,05	Да	Нет
D600H	-0,08	0,13	-0,54	0,14	NA	NA	Да	Нет
D600L	-1,26	0,13	-1,19	0,12	-0,50	0,29	Нет	Нет
D600P	-0,14	0,11	-1,46	0,16	0,47	0,45	Да	Нет
D600S	0,86	0,07	-0,03	0,08	0,74	0,14	Да	Нет
D600T	-1,42	0,15	-0,70	0,12	0,43	0,29	Да	Нет
D600W	-0,67	0,11	-0,51	0,10	NA	NA	Да	Нет
D600Y	-0,29	0,13	-0,19	0,12	NA	NA	Да	Нет
D600V	-0,05	0,06	-0,23	0,06	-0,56	0,13	Нет	Нет
A601R	-1,65	0,07	-1,62	0,07	NA	NA	Да	Нет
A601D	-1,38	0,13	-1,10	0,11	NA	NA	Да	Нет
A601C	0,26	0,08	0,26	0,08	-0,25	0,24	Да	Нет
A601G	-1,05	0,04	-0,63	0,04	-1,44	0,04	Нет	Нет
A601L	-2,16	0,13	-1,44	0,09	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A601P	-1,40	0,13	-1,20	0,11	NA	NA	Да	Нет
A601S	-0,60	0,06	0,23	0,04	-0,52	0,08	Да	Нет
A601T	-0,84	0,08	-0,53	0,07	-0,99	0,12	Нет	Нет
A601W	-1,89	0,12	-1,84	0,11	NA	NA	Да	Нет
A601V	-0,48	0,05	-0,23	0,04	-0,77	0,06	Нет	Нет
A602C	0,64	0,09	0,61	0,09	0,73	0,28	Да	Да
A602R	-0,59	0,07	-0,97	0,08	NA	NA	Да	Нет
A602D	0,04	0,04	-0,09	0,04	-0,40	0,05	Да	Нет
A602G	-0,52	0,05	-0,56	0,05	-1,62	0,06	Нет	Нет
A602H	NA	NA	NA	NA	0,37	0,35	Да	Нет
A602L	-1,97	0,14	-1,06	0,10	NA	NA	Да	Нет
A602P	-0,80	0,09	-0,42	0,08	-0,71	0,15	Нет	Нет
A602S	-0,38	0,07	-0,14	0,06	-0,73	0,16	Нет	Нет
A602T	-0,28	0,06	-0,03	0,06	-0,51	0,11	Нет	Нет
A602W	NA	NA	NA	NA	-0,89	0,37	Да	Нет
A602V	-0,77	0,06	-0,66	0,05	-1,41	0,10	Нет	Нет
K603A	-1,34	0,07	-1,59	0,07	-1,76	0,05	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K603R	-0,56	0,04	-0,37	0,03	-0,46	0,04	Нет	Нет
K603N	-1,59	0,16	-1,11	0,13	NA	NA	Да	Нет
K603C	-1,03	0,10	-1,23	0,10	NA	NA	Да	Нет
K603Q	-1,30	0,11	-1,57	0,12	NA	NA	Да	Нет
K603E	-1,40	0,07	-0,68	0,05	-1,60	0,10	Нет	Нет
K603G	-1,88	0,05	-1,70	0,04	-1,97	0,08	Нет	Нет
K603H	NA	NA	NA	NA	-0,51	0,41	Да	Нет
K603L	-0,77	0,06	-0,60	0,06	-1,63	0,14	Нет	Нет
K603M	0,00	0,06	-0,57	0,07	-1,02	0,11	Нет	Нет
K603P	-1,70	0,12	-1,06	0,09	NA	NA	Да	Нет
K603S	NA	NA	NA	NA	-2,06	0,05	Да	Нет
K603*	-1,20	0,09	-1,66	0,11	-1,37	0,16	Нет	Нет
K603T	-1,11	0,08	-1,15	0,08	-1,13	0,13	Нет	Нет
K603W	-2,79	0,14	-1,74	0,09	-1,45	0,14	Нет	Нет
K603V	-1,72	0,07	-1,54	0,06	-2,40	0,07	Нет	Нет
M604A	-2,19	0,15	-1,92	0,13	NA	NA	Да	Нет
M604R	-0,96	0,06	-1,76	0,08	-2,02	0,13	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
M604G	-2,12	0,08	-0,82	0,05	-1,81	0,12	Нет	Нет
M604I	-0,58	0,10	-0,71	0,10	-0,51	0,15	Нет	Нет
M604L	-0,74	0,06	-0,50	0,06	-0,25	0,06	Нет	Нет
M604K	-1,08	0,15	-0,78	0,13	NA	NA	Да	Нет
M604T	-0,14	0,06	0,01	0,06	-0,44	0,09	Да	Нет
M604W	-1,97	0,14	-2,03	0,14	NA	NA	Да	Нет
M604V	-1,38	0,08	-1,32	0,07	-1,38	0,09	Нет	Нет
I605A	-1,32	0,09	-1,04	0,08	NA	NA	Да	Нет
I605R	-2,07	0,09	-2,36	0,10	-2,12	0,15	Нет	Нет
I605N	-0,93	0,10	-0,19	0,08	-0,76	0,16	Нет	Нет
I605C	0,20	0,09	-0,98	0,13	NA	NA	Да	Нет
I605G	-1,69	0,07	-1,41	0,06	-2,04	0,14	Нет	Нет
I605L	-0,93	0,07	-0,25	0,06	-1,49	0,14	Нет	Нет
I605M	-1,09	0,09	-0,86	0,08	-1,44	0,15	Нет	Нет
I605F	-0,50	0,11	-0,52	0,10	NA	NA	Да	Нет
I605S	-1,91	0,11	-1,82	0,10	-1,55	0,10	Нет	Нет
I605T	-0,45	0,07	-0,67	0,07	-1,09	0,12	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I605V	0,13	0,05	-0,04	0,05	-0,33	0,11	Да	Нет
I605A	-1,42	0,10	-0,82	0,08	NA	NA	Да	Нет
I605R	-2,12	0,09	-2,15	0,10	-1,82	0,16	Нет	Нет
I605N	0,04	0,06	0,36	0,06	-0,41	0,09	Да	Нет
I605D	-1,00	0,09	-0,60	0,08	-0,72	0,14	Нет	Нет
I605C	0,10	0,10	-0,82	0,13	NA	NA	Да	Нет
I605G	-1,69	0,07	-1,23	0,06	-1,96	0,13	Нет	Нет
I605L	-0,10	0,03	0,14	0,03	-1,00	0,08	Да	Нет
I605M	-0,89	0,09	-0,63	0,08	-1,25	0,21	Нет	Нет
I605F	-0,55	0,10	-0,33	0,09	NA	NA	Да	Нет
I605S	-0,22	0,04	0,10	0,04	-1,29	0,08	Да	Нет
I605T	-0,02	0,04	0,21	0,04	-0,53	0,07	Да	Нет
I605V	0,19	0,05	0,25	0,05	-0,06	0,10	Да	Нет
P606A	-1,59	0,10	-2,27	0,12	-1,25	0,17	Нет	Нет
P606R	-1,77	0,08	-2,62	0,12	-1,94	0,15	Нет	Нет
P606G	-1,63	0,07	-2,12	0,08	-1,89	0,14	Нет	Нет
P606H	-0,89	0,13	-0,93	0,13	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P606L	-0,77	0,07	-1,12	0,08	-1,30	0,15	Нет	Нет
P606S	-1,42	0,10	-1,22	0,09	-1,16	0,14	Нет	Нет
P606T	-0,06	0,06	-0,63	0,07	-0,40	0,08	Нет	Нет
P606W	-0,88	0,11	-1,05	0,11	NA	NA	Да	Нет
P606V	NA	NA	NA	NA	-1,59	0,24	Да	Нет
P606A	-1,59	0,10	-2,27	0,14	-1,33	0,19	Нет	Нет
P606R	-1,77	0,09	-1,59	0,08	-1,76	0,15	Нет	Нет
P606Q	NA	NA	NA	NA	-0,43	0,12	Да	Нет
P606G	-1,73	0,08	-2,00	0,09	-1,79	0,16	Нет	Нет
P606H	0,13	0,07	0,17	0,07	-0,14	0,04	Да	Нет
P606L	-0,98	0,08	-1,23	0,09	-1,00	0,16	Нет	Нет
P606S	-1,64	0,12	-1,35	0,11	-1,37	0,17	Нет	Нет
P606T	-0,10	0,07	-0,63	0,08	-0,65	0,11	Нет	Нет
P606W	-1,06	0,12	-0,93	0,11	NA	NA	Да	Нет
P606V	NA	NA	NA	NA	-1,33	0,27	Да	Нет
K607A	-1,61	0,05	-1,70	0,06	-2,05	0,10	Нет	Нет
K607R	-1,65	0,04	-1,32	0,03	-2,05	0,03	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K607N	-0,51	0,07	-0,19	0,07	NA	NA	Да	Нет
K607D	-2,48	0,14	-1,83	0,11	NA	NA	Да	Нет
K607C	-1,09	0,07	-1,20	0,08	NA	NA	Да	Нет
K607Q	-1,77	0,09	-1,64	0,09	-1,87	0,13	Нет	Нет
K607E	-1,93	0,06	-1,40	0,05	-1,61	0,07	Нет	Нет
K607G	-1,81	0,03	-1,60	0,03	-1,79	0,03	Нет	Нет
K607H	-1,16	0,12	-0,39	0,10	NA	NA	Да	Нет
K607L	-1,08	0,05	-1,66	0,06	-1,63	0,08	Нет	Нет
K607M	-0,42	0,06	-1,47	0,08	-0,97	0,05	Нет	Нет
K607F	-1,55	0,12	-1,20	0,11	NA	NA	Да	Нет
K607P	NA	NA	NA	NA	-1,84	0,14	Да	Нет
K607S	-1,89	0,06	-1,43	0,06	-1,53	0,04	Нет	Нет
K607*	-1,44	0,07	-0,97	0,06	-1,20	0,14	Нет	Нет
K607T	-2,23	0,09	-1,26	0,06	-1,98	0,11	Нет	Нет
K607W	-1,92	0,06	-1,88	0,06	-1,81	0,10	Нет	Нет
K607V	-1,80	0,05	-1,85	0,06	-1,86	0,03	Нет	Нет
C608A	-1,60	0,09	-1,32	0,08	-1,81	0,15	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
C608R	-0,90	0,04	-0,72	0,04	-1,23	0,09	Нет	Нет
C608E	-1,06	0,09	-1,27	0,10	NA	NA	Да	Нет
C608G	-1,44	0,05	-0,58	0,04	-1,66	0,09	Нет	Нет
C608L	-1,11	0,08	-0,49	0,07	NA	NA	Да	Нет
C608F	-1,13	0,12	-0,91	0,12	NA	NA	Да	Нет
C608P	-1,62	0,14	-1,13	0,12	NA	NA	Да	Нет
C608S	-0,62	0,05	-0,49	0,05	-1,56	0,12	Нет	Нет
C608*	-1,61	0,13	-0,66	0,10	NA	NA	Да	Нет
C608W	-1,58	0,09	-1,31	0,08	NA	NA	Да	Нет
C608Y	-0,27	0,06	-0,09	0,06	-0,65	0,15	Нет	Нет
C608V	-1,32	0,07	-2,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
S609A	0,10	0,07	0,21	0,07	-0,16	0,22	Да	Нет
S609R	-0,60	0,05	-0,45	0,05	-1,32	0,06	Нет	Нет
S609N	-1,18	0,12	-0,49	0,10	NA	NA	Да	Нет
S609C	-0,69	0,12	0,21	0,09	-0,27	0,25	Да	Нет
S609G	0,00	0,04	-0,27	0,04	-0,17	0,10	Нет	Нет
S609I	-0,16	0,12	0,43	0,11	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S609T	-0,76	0,12	0,55	0,09	NA	NA	Да	Нет
S609W	-1,36	0,13	-0,51	0,10	NA	NA	Да	Нет
T610A	-0,40	0,05	-0,40	0,05	-0,93	0,09	Нет	Нет
T610R	-1,61	0,07	-0,98	0,06	-1,76	0,15	Нет	Нет
T610N	-0,27	0,10	-0,20	0,10	-0,58	0,12	Нет	Нет
T610C	-0,26	0,09	-0,31	0,09	NA	NA	Да	Нет
T610Q	NA	NA	NA	NA	-0,53	0,36	Да	Нет
T610G	-1,36	0,05	-1,25	0,05	-1,62	0,12	Нет	Нет
T610I	-0,82	0,11	-0,98	0,12	NA	NA	Да	Нет
T610L	-1,78	0,11	-2,29	0,14	NA	NA	Да	Нет
T610P	0,07	0,04	0,33	0,04	-0,62	0,08	Да	Нет
T610S	-0,35	0,06	-0,62	0,06	-0,53	0,07	Нет	Нет
T610V	0,26	0,05	-1,14	0,08	-1,58	0,17	Да	Нет
Q611A	-2,61	0,13	-1,23	0,08	-1,40	0,13	Нет	Нет
Q611R	-0,68	0,04	-0,69	0,04	-1,33	0,04	Нет	Нет
Q611E	-1,22	0,07	-0,58	0,06	-1,18	0,11	Нет	Нет
Q611G	-1,38	0,05	-1,84	0,06	-1,82	0,08	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Q611H	0,04	0,07	-0,20	0,07	-0,91	0,13	Да	Нет
Q611L	-1,21	0,08	-1,74	0,10	-1,67	0,16	Нет	Нет
Q611K	-0,93	0,09	-0,83	0,09	-1,38	0,16	Нет	Нет
Q611P	0,13	0,06	-0,14	0,06	-0,81	0,08	Да	Нет
Q611S	-2,07	0,11	-0,89	0,07	NA	NA	Да	Нет
Q611*	-0,75	0,09	-1,11	0,10	-1,17	0,16	Нет	Нет
Q611W	-1,28	0,08	-0,88	0,07	NA	NA	Да	Нет
Q611V	-1,42	0,07	-1,15	0,07	NA	NA	Да	Нет
L612M	0,70	0,07	0,70	0,07	0,01	0,03	Да	Да
L612A	-1,32	0,11	-1,11	0,11	-0,98	0,22	Нет	Нет
L612R	0,03	0,05	0,16	0,05	-0,58	0,11	Да	Нет
L612Q	-0,94	0,10	-0,43	0,09	NA	NA	Да	Нет
L612E	-1,18	0,11	-1,65	0,13	NA	NA	Да	Нет
L612G	-0,97	0,07	-2,15	0,11	-1,70	0,17	Нет	Нет
L612I	-0,18	0,13	0,66	0,11	-0,24	0,15	Да	Нет
L612K	-1,41	0,16	-0,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
L612P	-0,34	0,06	-0,33	0,06	-0,72	0,11	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L612*	-1,69	0,15	-0,55	0,10	NA	NA	Да	Нет
L612T	-0,27	0,09	-1,35	0,13	NA	NA	Да	Нет
L612V	-1,05	0,08	-0,90	0,08	-1,51	0,05	Нет	Нет
K613R	-0,22	0,06	-0,18	0,06	-0,40	0,05	Нет	Нет
K613N	0,04	0,10	0,16	0,10	NA	NA	Да	Нет
K613Q	0,14	0,04	0,38	0,04	NA	NA	Да	Нет
K613E	-0,75	0,08	0,06	0,07	NA	NA	Да	Нет
K613G	-1,17	0,08	-1,36	0,09	NA	NA	Да	Нет
K613L	0,12	0,09	0,49	0,09	-0,52	0,26	Да	Нет
K613M	-0,26	0,11	0,73	0,09	NA	NA	Да	Нет
K613*	-0,72	0,11	-0,72	0,11	NA	NA	Да	Нет
K613T	0,26	0,05	0,46	0,05	-0,65	0,08	Да	Нет
K613W	-1,27	0,12	-1,60	0,14	NA	NA	Да	Нет
K613V	-0,89	0,10	-0,25	0,08	NA	NA	Да	Нет
A614R	0,28	0,04	0,07	0,05	0,16	0,05	Да	Да
A614I	0,52	0,11	0,59	0,11	0,41	0,22	Да	Да
A614D	-0,02	0,08	-0,34	0,09	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A614C	-0,54	0,09	-0,12	0,08	0,02	0,22	Да	Нет
A614Q	0,50	0,10	0,17	0,11	NA	NA	Да	Нет
A614E	-0,71	0,08	-0,80	0,09	NA	NA	Да	Нет
A614G	-0,16	0,03	0,09	0,03	-0,21	0,08	Да	Нет
A614L	0,09	0,06	-0,21	0,06	0,02	0,12	Да	Нет
A614K	NA	NA	NA	NA	0,28	0,38	Да	Нет
A614M	-0,39	0,13	1,39	0,09	NA	NA	Да	Нет
A614F	-0,66	0,14	-0,11	0,12	NA	NA	Да	Нет
A614P	-0,22	0,09	-0,09	0,09	-0,68	0,25	Нет	Нет
A614S	-0,46	0,07	0,19	0,06	-0,55	0,15	Да	Нет
A614*	NA	NA	NA	NA	-0,35	0,32	Да	Нет
A614T	0,03	0,06	0,37	0,06	-0,49	0,14	Да	Нет
A614W	-0,74	0,07	-0,88	0,08	-0,97	0,14	Нет	Нет
A614V	0,17	0,04	0,29	0,04	-0,03	0,11	Да	Нет
V615A	-0,05	0,03	0,09	0,03	-0,35	0,04	Да	Нет
V615R	-1,73	0,05	-1,23	0,04	-1,21	0,07	Нет	Нет
V615N	-0,21	0,08	-1,01	0,11	-0,72	0,15	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
V615D	-0,95	0,07	-0,97	0,07	-1,54	0,13	Нет	Нет
V615C	-0,18	0,06	-0,18	0,06	-0,01	0,19	Нет	Нет
V615Q	-1,87	0,10	-1,41	0,09	NA	NA	Да	Нет
V615E	-0,82	0,04	-0,59	0,04	-1,03	0,05	Нет	Нет
V615G	-0,57	0,03	-0,88	0,03	-1,19	0,04	Нет	Нет
V615I	-0,51	0,09	-0,73	0,10	-0,67	0,23	Нет	Нет
V615L	-0,07	0,03	0,05	0,03	-0,88	0,05	Да	Нет
V615K	-1,22	0,08	-1,81	0,10	-1,56	0,07	Нет	Нет
V615M	-0,52	0,06	-0,54	0,06	-0,54	0,12	Нет	Нет
V615F	-1,88	0,14	-1,30	0,12	NA	NA	Да	Нет
V615P	-1,53	0,10	-1,82	0,11	-1,42	0,06	Нет	Нет
V615S	0,17	0,04	-0,23	0,04	-0,63	0,05	Да	Нет
V615*	-1,04	0,07	-0,78	0,07	-1,35	0,16	Нет	Нет
V615T	0,19	0,05	-0,12	0,06	-0,07	0,17	Да	Нет
V615W	-1,19	0,06	-1,55	0,07	-1,90	0,05	Нет	Нет
T616A	0,32	0,03	0,24	0,04	0,09	0,05	Да	Да
T616R	0,19	0,03	0,12	0,03	0,62	0,04	Да	Да

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T616Q	0,35	0,07	0,38	0,07	0,78	0,20	Да	Да
T616G	0,22	0,03	0,01	0,03	0,16	0,06	Да	Да
T616Y	0,54	0,09	0,64	0,09	0,05	0,38	Да	Да
T616N	-0,11	0,08	0,20	0,08	0,16	0,07	Да	Нет
T616D	-0,66	0,08	0,14	0,07	-0,18	0,26	Да	Нет
T616C	0,54	0,06	0,27	0,06	-0,24	0,11	Да	Нет
T616E	-0,28	0,06	-0,38	0,06	-0,17	0,07	Нет	Нет
T616H	0,62	0,08	-0,13	0,10	1,21	0,25	Да	Нет
T616I	-0,33	0,08	0,30	0,07	0,19	0,18	Да	Нет
T616L	-0,27	0,05	-0,43	0,05	-0,19	0,13	Нет	Нет
T616K	-0,36	0,08	0,23	0,07	0,66	0,09	Да	Нет
T616M	-0,49	0,08	-0,40	0,08	-0,44	0,25	Нет	Нет
T616F	-0,58	0,11	0,07	0,09	0,10	0,36	Да	Нет
T616P	-0,89	0,07	-0,68	0,07	-0,80	0,06	Нет	Нет
T616S	-0,02	0,04	0,12	0,04	0,13	0,07	Да	Нет
T616*	NA	NA	NA	NA	-1,14	0,24	Да	Нет
T616W	-0,28	0,05	0,25	0,04	-0,22	0,19	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T616V	-0,07	0,04	-0,09	0,04	0,21	0,07	Да	Нет
A617G	0,03	0,03	0,05	0,03	0,24	0,06	Да	Да
A617R	-0,10	0,04	0,07	0,04	-0,32	0,11	Да	Нет
A617N	NA	NA	NA	NA	0,12	0,42	Да	Нет
A617D	-0,76	0,09	-0,05	0,07	NA	NA	Да	Нет
A617C	-0,73	0,09	0,26	0,07	0,13	0,18	Да	Нет
A617Q	0,25	0,08	0,07	0,09	-0,48	0,30	Да	Нет
A617E	-0,12	0,06	0,08	0,06	-0,40	0,20	Да	Нет
A617H	-0,11	0,11	-0,46	0,12	NA	NA	Да	Нет
A617I	-0,26	0,11	0,09	0,10	-0,52	0,38	Да	Нет
A617L	-0,11	0,05	0,18	0,05	-0,18	0,16	Да	Нет
A617K	NA	NA	NA	NA	-0,08	0,28	Да	Нет
A617M	0,32	0,07	0,30	0,07	-0,34	0,27	Да	Нет
A617F	-0,17	0,10	-0,39	0,11	-0,42	0,36	Нет	Нет
A617P	-0,48	0,08	-0,88	0,09	0,05	0,18	Да	Нет
A617S	-0,13	0,05	0,25	0,05	-0,58	0,06	Да	Нет
A617*	-0,96	0,11	-1,57	0,14	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A617T	-0,23	0,05	0,26	0,05	-0,30	0,10	Да	Нет
A617W	0,17	0,05	-0,93	0,07	-0,69	0,15	Да	Нет
A617V	-0,03	0,04	-0,09	0,04	-0,42	0,12	Нет	Нет
H618A	-0,73	0,14	-0,80	0,15	0,36	0,36	Да	Нет
H618R	-0,08	0,05	0,24	0,05	-0,46	0,06	Да	Нет
H618N	-0,37	0,17	-0,24	0,16	NA	NA	Да	Нет
H618D	0,48	0,13	0,89	0,12	NA	NA	Да	Нет
H618Q	-0,62	0,14	0,01	0,12	NA	NA	Да	Нет
H618G	-0,56	0,07	-0,91	0,09	-0,91	0,19	Нет	Нет
H618L	0,02	0,06	0,10	0,06	-0,47	0,07	Да	Нет
H618P	0,32	0,08	0,47	0,08	-0,51	0,08	Да	Нет
H618S	-0,50	0,14	-0,26	0,13	NA	NA	Да	Нет
H618W	NA	NA	NA	NA	0,44	0,31	Да	Нет
H618Y	0,23	0,10	-0,28	0,11	-0,26	0,19	Да	Нет
F619M	0,12	0,07	0,55	0,07	0,22	0,25	Да	Да
F619A	-0,57	0,05	-1,25	0,06	-0,78	0,05	Нет	Нет
F619R	-1,24	0,05	-1,94	0,07	-0,66	0,07	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F619N	-0,61	0,13	-0,15	0,12	NA	NA	Да	Нет
F619D	-1,39	0,12	-0,62	0,09	NA	NA	Да	Нет
F619C	0,07	0,03	0,08	0,03	-0,37	0,04	Да	Нет
F619Q	-1,13	0,12	-1,57	0,15	NA	NA	Да	Нет
F619E	-1,58	0,08	-2,40	0,12	-1,54	0,08	Нет	Нет
F619G	-1,29	0,03	-1,03	0,03	-1,57	0,05	Нет	Нет
F619H	NA	NA	NA	NA	-0,31	0,34	Да	Нет
F619I	-0,69	0,12	-0,28	0,11	-0,42	0,22	Нет	Нет
F619L	0,17	0,03	0,12	0,03	-0,48	0,05	Да	Нет
F619P	-1,00	0,09	-1,22	0,10	NA	NA	Да	Нет
F619S	-0,26	0,04	-0,95	0,06	-0,56	0,06	Нет	Нет
F619*	-1,91	0,14	-0,92	0,10	NA	NA	Да	Нет
F619T	NA	NA	NA	NA	-1,08	0,24	Да	Нет
F619W	-0,08	0,04	-0,81	0,05	0,00	0,07	Да	Нет
F619Y	0,06	0,08	-0,79	0,11	0,28	0,11	Да	Нет
F619V	-0,51	0,04	-0,49	0,04	-0,64	0,04	Нет	Нет
Q620A	0,22	0,04	0,00	0,05	0,18	0,09	Да	Да

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Q620R	0,25	0,03	0,18	0,03	0,17	0,04	Да	Да
Q620N	0,26	0,14	0,28	0,14	0,36	0,21	Да	Да
Q620L	0,14	0,04	0,45	0,04	0,40	0,16	Да	Да
Q620K	0,10	0,07	0,24	0,07	0,04	0,10	Да	Да
Q620D	-0,16	0,07	-0,25	0,08	0,24	0,23	Да	Нет
Q620C	-0,22	0,07	-0,95	0,10	0,03	0,23	Да	Нет
Q620E	0,21	0,05	0,13	0,05	-0,09	0,10	Да	Нет
Q620G	-0,14	0,02	0,02	0,02	0,19	0,04	Да	Нет
Q620H	-0,08	0,08	0,16	0,08	-0,05	0,20	Да	Нет
Q620I	0,27	0,11	-0,38	0,14	NA	NA	Да	Нет
Q620M	0,70	0,07	-0,03	0,08	0,20	0,26	Да	Нет
Q620F	0,37	0,11	1,00	0,10	-0,47	0,44	Да	Нет
Q620P	-0,04	0,06	0,12	0,06	-0,26	0,10	Да	Нет
Q620S	0,17	0,05	-0,15	0,06	0,16	0,17	Да	Нет
Q620*	-0,82	0,08	-0,58	0,07	-0,64	0,15	Нет	Нет
Q620T	-0,20	0,09	0,41	0,08	0,17	0,12	Да	Нет
Q620W	-0,12	0,04	0,09	0,04	0,08	0,11	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Q620Y	-0,74	0,14	0,21	0,11	-0,19	0,38	Да	Нет
Q620V	0,29	0,03	-0,11	0,04	0,26	0,07	Да	Нет
T621A	0,18	0,04	0,13	0,04	0,17	0,10	Да	Да
T621R	-0,04	0,04	-0,45	0,05	-0,06	0,15	Нет	Нет
T621N	-0,39	0,12	-0,09	0,11	0,02	0,21	Да	Нет
T621D	0,12	0,12	0,26	0,12	-0,11	0,44	Да	Нет
T621C	0,07	0,09	-0,29	0,10	NA	NA	Да	Нет
T621Q	-0,90	0,12	0,06	0,10	0,44	0,38	Да	Нет
T621E	-0,29	0,07	0,13	0,06	-0,05	0,24	Да	Нет
T621G	-0,02	0,03	-0,21	0,04	0,48	0,04	Да	Нет
T621H	0,33	0,15	0,72	0,14	NA	NA	Да	Нет
T621I	0,36	0,08	-0,09	0,10	0,21	0,20	Да	Нет
T621L	0,16	0,06	-0,40	0,07	-0,30	0,10	Да	Нет
T621K	-0,02	0,09	-0,09	0,09	-0,08	0,37	Нет	Нет
T621M	0,21	0,07	-0,15	0,08	1,17	0,09	Да	Нет
T621F	-0,61	0,16	-0,16	0,14	NA	NA	Да	Нет
T621P	0,04	0,04	0,18	0,04	-0,38	0,06	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T621S	-0,06	0,06	-0,08	0,06	0,28	0,09	Да	Нет
T621W	-0,21	0,06	0,08	0,06	0,12	0,17	Да	Нет
T621Y	-0,23	0,16	0,36	0,14	NA	NA	Да	Нет
T621V	-0,28	0,05	0,32	0,05	0,32	0,19	Да	Нет
H622G	0,05	0,03	0,18	0,03	0,07	0,06	Да	Да
H622S	0,16	0,06	0,59	0,06	0,08	0,10	Да	Да
H622T	0,01	0,09	0,84	0,08	0,31	0,34	Да	Да
H622V	0,18	0,05	0,15	0,05	0,31	0,12	Да	Да
H622A	-0,17	0,06	0,16	0,06	0,41	0,08	Да	Нет
H622R	-0,19	0,04	0,12	0,04	0,05	0,04	Да	Нет
H622N	-0,05	0,07	0,30	0,07	-0,11	0,12	Да	Нет
H622D	-0,84	0,11	0,63	0,07	0,48	0,10	Да	Нет
H622C	-0,50	0,09	-0,10	0,08	0,11	0,11	Да	Нет
H622Q	-0,06	0,08	0,29	0,07	-0,14	0,05	Да	Нет
H622E	-0,11	0,07	0,15	0,06	0,23	0,10	Да	Нет
H622I	-0,05	0,14	0,45	0,13	0,36	0,49	Да	Нет
H622L	-0,49	0,06	0,06	0,05	-0,14	0,11	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
H622K	0,29	0,10	1,39	0,08	0,00	0,28	Да	Нет
H622M	-0,07	0,11	-0,07	0,11	0,05	0,34	Да	Нет
H622F	0,14	0,11	-0,61	0,14	0,07	0,13	Да	Нет
H622P	0,14	0,03	0,25	0,03	-0,44	0,04	Да	Нет
H622*	-1,50	0,13	-1,18	0,12	-0,74	0,16	Нет	Нет
H622W	0,08	0,05	0,21	0,05	-0,08	0,19	Да	Нет
H622Y	0,07	0,09	0,14	0,09	-0,08	0,18	Да	Нет
T623E	0,32	0,05	0,23	0,05	0,02	0,05	Да	Да
T623H	0,60	0,10	0,01	0,11	0,58	0,55	Да	Да
T623L	0,33	0,05	0,18	0,05	0,17	0,16	Да	Да
T623M	0,21	0,07	0,28	0,07	0,59	0,22	Да	Да
T623F	0,80	0,10	0,61	0,10	0,47	0,32	Да	Да
T623A	-0,14	0,04	0,35	0,03	-0,04	0,07	Да	Нет
T623R	-0,16	0,03	-0,40	0,04	0,15	0,09	Да	Нет
T623N	0,02	0,09	0,19	0,09	-0,28	0,16	Да	Нет
T623D	-0,69	0,09	0,41	0,07	-0,34	0,14	Да	Нет
T623C	-0,39	0,08	0,01	0,08	0,40	0,28	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T623Q	0,23	0,07	0,38	0,07	-0,01	0,32	Да	Нет
T623G	-0,40	0,03	-0,09	0,03	-0,05	0,03	Нет	Нет
T623I	-0,59	0,10	0,11	0,08	-0,13	0,13	Да	Нет
T623K	1,10	0,07	-0,02	0,08	0,53	0,17	Да	Нет
T623P	-0,16	0,06	-0,29	0,07	-0,11	0,17	Нет	Нет
T623S	0,67	0,04	0,21	0,04	-0,06	0,07	Да	Нет
T623W	-0,01	0,05	-0,29	0,06	-0,27	0,10	Нет	Нет
T623Y	NA	NA	NA	NA	-0,11	0,29	Да	Нет
T623V	-0,26	0,04	-0,20	0,04	0,41	0,05	Да	Нет
T624P	0,92	0,02	0,92	0,02	0,04	0,03	Да	Да
T624A	0,65	0,02	0,76	0,02	-0,07	0,03	Да	Нет
T624R	0,41	0,07	0,34	0,07	-0,55	0,23	Да	Нет
T624N	0,15	0,10	0,20	0,10	NA	NA	Да	Нет
T624C	-0,20	0,15	0,21	0,14	NA	NA	Да	Нет
T624E	0,38	0,09	-0,63	0,12	-0,11	0,55	Да	Нет
T624G	-0,21	0,06	0,12	0,06	0,15	0,21	Да	Нет
T624I	0,58	0,11	0,35	0,11	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T624L	0,41	0,09	-0,84	0,13	0,96	0,48	Да	Нет
T624S	1,15	0,04	1,20	0,04	-0,13	0,04	Да	Нет
T624W	0,56	0,10	-0,20	0,12	0,10	0,16	Да	Нет
T624V	-0,12	0,08	-0,52	0,10	0,18	0,23	Да	Нет
P625A	-0,27	0,11	0,30	0,10	0,31	0,10	Да	Нет
P625R	0,06	0,07	-1,01	0,10	-0,04	0,22	Да	Нет
P625C	0,56	0,14	-0,17	0,16	-0,02	0,82	Да	Нет
P625E	-0,24	0,13	-0,22	0,13	-0,41	0,64	Нет	Нет
P625G	-0,41	0,08	0,40	0,06	0,04	0,24	Да	Нет
P625H	-0,25	0,15	-0,02	0,15	NA	NA	Да	Нет
P625L	-0,48	0,09	-0,82	0,11	-0,56	0,17	Нет	Нет
P625S	-0,38	0,08	-0,55	0,09	0,03	0,20	Да	Нет
P625T	0,30	0,08	0,23	0,08	-0,06	0,10	Да	Нет
P625W	-0,60	0,13	-0,64	0,13	NA	NA	Да	Нет
P625V	-0,17	0,09	-0,63	0,11	NA	NA	Да	Нет
I626A	0,16	0,12	0,80	0,11	NA	NA	Да	Нет
I626R	-0,89	0,12	0,14	0,09	-0,09	0,31	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I626N	0,42	0,04	0,61	0,04	-0,37	0,06	Да	Нет
I626E	NA	NA	NA	NA	-0,15	0,55	Да	Нет
I626G	-1,04	0,10	-1,35	0,12	-0,48	0,27	Нет	Нет
I626L	0,61	0,11	-0,85	0,16	NA	NA	Да	Нет
I626S	0,36	0,04	0,60	0,04	-0,65	0,07	Да	Нет
I626T	0,17	0,02	0,34	0,02	-0,37	0,03	Да	Нет
I626W	-0,74	0,16	0,22	0,13	NA	NA	Да	Нет
I626V	-0,51	0,10	0,05	0,09	0,10	0,18	Да	Нет
L627C	0,14	0,13	0,84	0,11	0,57	0,48	Да	Да
L627A	0,00	0,08	0,24	0,08	1,31	0,29	Да	Нет
L627R	0,29	0,04	0,03	0,04	-0,10	0,05	Да	Нет
L627N	0,71	0,15	1,09	0,15	NA	NA	Да	Нет
L627D	0,32	0,10	-1,12	0,16	1,13	0,55	Да	Нет
L627Q	0,23	0,07	0,39	0,07	-0,27	0,11	Да	Нет
L627E	0,29	0,07	-0,06	0,08	0,17	0,11	Да	Нет
L627G	-0,04	0,04	-0,01	0,04	0,23	0,10	Да	Нет
L627K	0,57	0,11	0,27	0,12	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L627M	-0,57	0,12	0,33	0,10	-0,09	0,22	Да	Нет
L627P	0,10	0,05	0,31	0,05	-0,25	0,08	Да	Нет
L627S	0,34	0,08	0,18	0,08	-0,29	0,27	Да	Нет
L627*	0,52	0,10	-0,87	0,15	NA	NA	Да	Нет
L627T	0,60	0,09	-0,76	0,14	NA	NA	Да	Нет
L627W	-0,71	0,09	0,85	0,07	0,27	0,32	Да	Нет
L627V	-0,89	0,08	0,48	0,06	-0,23	0,19	Да	Нет
L628C	0,31	0,09	0,10	0,10	0,29	0,31	Да	Да
L628W	0,25	0,06	0,01	0,07	0,67	0,15	Да	Да
L628A	-0,22	0,06	-0,58	0,07	-0,36	0,11	Нет	Нет
L628R	-0,13	0,04	-0,50	0,05	0,53	0,06	Да	Нет
L628Q	-0,10	0,10	-0,04	0,10	-0,36	0,23	Нет	Нет
L628E	-0,73	0,10	-1,59	0,14	NA	NA	Да	Нет
L628G	-0,65	0,04	-1,57	0,06	-0,96	0,14	Нет	Нет
L628I	-0,47	0,17	-0,57	0,17	NA	NA	Да	Нет
L628K	0,75	0,11	-0,44	0,15	-0,21	0,31	Да	Нет
L628M	-0,49	0,09	-0,37	0,09	-0,21	0,12	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L628P	-0,27	0,08	-0,45	0,08	-0,39	0,14	Нет	Нет
L628S	-0,78	0,08	-1,36	0,10	-0,83	0,21	Нет	Нет
L628T	-0,16	0,10	-0,52	0,12	-0,60	0,27	Нет	Нет
L628V	-0,13	0,05	0,34	0,05	-0,31	0,09	Да	Нет
S629A	-0,99	0,12	0,49	0,08	-0,09	0,29	Да	Нет
S629R	0,10	0,02	0,29	0,02	-0,37	0,03	Да	Нет
S629N	0,40	0,05	0,36	0,05	-0,32	0,08	Да	Нет
S629D	-0,54	0,18	-0,23	0,17	NA	NA	Да	Нет
S629C	0,30	0,10	0,10	0,11	-0,08	0,21	Да	Нет
S629Q	0,76	0,17	0,40	0,18	NA	NA	Да	Нет
S629E	0,84	0,10	0,61	0,11	-0,08	0,48	Да	Нет
S629G	-0,30	0,05	0,40	0,05	0,09	0,08	Да	Нет
S629I	0,05	0,14	0,42	0,13	NA	NA	Да	Нет
S629L	NA	NA	NA	NA	0,03	0,36	Да	Нет
S629K	0,37	0,13	0,80	0,12	NA	NA	Да	Нет
S629P	-0,03	0,15	-0,34	0,17	NA	NA	Да	Нет
S629T	-0,60	0,13	0,01	0,11	0,22	0,32	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S629W	-0,03	0,11	-0,66	0,13	0,42	0,54	Да	Нет
S629V	-0,87	0,11	-0,82	0,11	0,05	0,14	Да	Нет
N630R	0,53	0,05	0,06	0,06	0,94	0,08	Да	Да
N630A	-0,53	0,09	0,62	0,07	-0,06	0,23	Да	Нет
N630D	-0,33	0,09	0,49	0,07	-0,22	0,14	Да	Нет
N630C	0,42	0,10	-0,12	0,12	NA	NA	Да	Нет
N630E	-0,67	0,09	0,69	0,07	-0,30	0,26	Да	Нет
N630G	0,32	0,04	-0,11	0,04	0,22	0,10	Да	Нет
N630H	0,06	0,10	0,51	0,09	-0,29	0,13	Да	Нет
N630I	-0,45	0,12	0,44	0,10	-0,27	0,18	Да	Нет
N630L	-0,24	0,09	0,55	0,08	-0,78	0,15	Да	Нет
N630K	0,37	0,10	0,93	0,09	-0,25	0,18	Да	Нет
N630F	-0,58	0,18	-0,11	0,16	NA	NA	Да	Нет
N630S	0,34	0,06	-0,21	0,07	0,16	0,13	Да	Нет
N630T	0,16	0,03	0,38	0,02	-0,53	0,04	Да	Нет
N630W	-0,11	0,09	-1,04	0,12	NA	NA	Да	Нет
N630Y	-0,24	0,12	0,59	0,10	0,14	0,19	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N630V	-0,20	0,06	-0,90	0,08	-0,26	0,18	Нет	Нет
N631A	-0,03	0,07	0,06	0,07	-0,70	0,25	Да	Нет
N631R	-0,11	0,06	0,27	0,05	1,20	0,07	Да	Нет
N631D	-0,56	0,10	-0,38	0,09	-0,77	0,13	Нет	Нет
N631C	-0,71	0,15	-0,64	0,15	NA	NA	Да	Нет
N631E	NA	NA	NA	NA	-0,95	0,23	Да	Нет
N631G	-0,67	0,05	-0,39	0,05	-1,02	0,07	Нет	Нет
N631I	0,31	0,10	-0,62	0,13	NA	NA	Да	Нет
N631L	-1,12	0,10	-0,57	0,08	NA	NA	Да	Нет
N631K	-0,05	0,08	-0,20	0,09	0,70	0,11	Да	Нет
N631M	-0,10	0,10	0,36	0,09	-0,27	0,30	Да	Нет
N631P	0,06	0,12	0,30	0,12	NA	NA	Да	Нет
N631S	0,15	0,06	0,06	0,06	-0,36	0,13	Да	Нет
N631T	0,07	0,04	0,24	0,04	-0,37	0,05	Да	Нет
N631Y	-0,48	0,12	-0,03	0,11	NA	NA	Да	Нет
N631V	-0,66	0,07	-1,17	0,08	-0,78	0,23	Нет	Нет
F632A	-0,79	0,07	-1,34	0,09	-1,29	0,12	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F632R	-0,76	0,05	-0,40	0,05	-0,13	0,05	Нет	Нет
F632D	-1,62	0,15	-1,61	0,15	NA	NA	Да	Нет
F632C	0,66	0,02	0,78	0,02	-0,06	0,02	Да	Нет
F632Q	NA	NA	NA	NA	-0,18	0,55	Да	Нет
F632E	-1,35	0,10	-0,87	0,09	NA	NA	Да	Нет
F632G	-0,01	0,03	0,12	0,03	-0,03	0,02	Да	Нет
F632H	-0,31	0,16	0,08	0,15	NA	NA	Да	Нет
F632I	-0,33	0,10	-0,01	0,10	-0,87	0,13	Нет	Нет
F632L	-0,28	0,05	0,22	0,05	-0,26	0,07	Да	Нет
F632K	-0,49	0,13	0,74	0,10	NA	NA	Да	Нет
F632M	0,00	0,10	0,16	0,10	NA	NA	Да	Нет
F632S	-0,75	0,06	-0,56	0,06	-0,83	0,06	Нет	Нет
F632*	-0,69	0,12	-0,55	0,12	NA	NA	Да	Нет
F632T	-0,09	0,09	-0,80	0,12	NA	NA	Да	Нет
F632W	0,17	0,06	-0,14	0,06	-0,44	0,19	Да	Нет
F632Y	-0,15	0,08	0,38	0,07	-0,07	0,10	Да	Нет
F632V	0,38	0,02	0,41	0,02	-0,07	0,02	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I633N	0,16	0,06	0,65	0,06	0,15	0,10	Да	Да
I633M	0,17	0,07	0,28	0,07	0,10	0,19	Да	Да
I633S	0,02	0,04	0,35	0,04	0,22	0,08	Да	Да
I633A	0,15	0,05	-0,24	0,06	0,42	0,13	Да	Нет
I633R	-0,42	0,04	0,41	0,04	0,22	0,06	Да	Нет
I633D	-0,62	0,09	-0,01	0,08	-0,12	0,10	Нет	Нет
I633C	0,15	0,07	-0,34	0,08	-0,04	0,14	Да	Нет
I633Q	-0,26	0,10	1,05	0,08	-0,37	0,22	Да	Нет
I633E	-0,98	0,07	-0,34	0,06	0,30	0,11	Да	Нет
I633G	-0,09	0,03	0,10	0,03	0,05	0,06	Да	Нет
I633H	-0,71	0,14	-0,16	0,13	NA	NA	Да	Нет
I633L	-0,10	0,05	0,00	0,05	0,25	0,06	Да	Нет
I633K	-0,29	0,09	0,17	0,08	0,63	0,29	Да	Нет
I633F	-0,11	0,09	0,24	0,09	0,51	0,22	Да	Нет
I633P	0,23	0,08	-0,90	0,12	0,19	0,31	Да	Нет
I633*	-1,45	0,12	-1,53	0,13	NA	NA	Да	Нет
I633T	0,13	0,04	0,40	0,04	-0,17	0,06	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I633W	-0,35	0,05	0,14	0,05	-0,07	0,09	Да	Нет
I633Y	NA	NA	NA	NA	-0,09	0,34	Да	Нет
I633V	0,09	0,04	-0,06	0,04	0,39	0,06	Да	Нет
E634N	0,52	0,12	0,46	0,12	0,00	0,36	Да	Да
E634A	0,20	0,02	0,38	0,02	-0,36	0,03	Да	Нет
E634R	-0,06	0,04	0,30	0,04	0,33	0,08	Да	Нет
E634D	-0,10	0,06	0,30	0,06	0,01	0,10	Да	Нет
E634C	-0,12	0,08	-0,30	0,09	0,42	0,13	Да	Нет
E634Q	-0,28	0,09	0,79	0,07	0,35	0,10	Да	Нет
E634G	-0,12	0,03	0,10	0,02	0,33	0,03	Да	Нет
E634I	0,43	0,13	-0,05	0,15	NA	NA	Да	Нет
E634L	0,12	0,05	-0,46	0,06	0,47	0,19	Да	Нет
E634K	0,14	0,06	-0,04	0,07	0,16	0,13	Да	Нет
E634M	-0,14	0,08	-0,22	0,08	0,42	0,27	Да	Нет
E634F	0,25	0,14	0,08	0,15	NA	NA	Да	Нет
E634P	-0,23	0,10	-0,95	0,13	NA	NA	Да	Нет
E634S	-0,22	0,06	0,07	0,05	0,30	0,07	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E634*	0,11	0,03	0,29	0,03	-0,34	0,05	Да	Нет
E634T	0,01	0,09	0,30	0,08	-0,51	0,28	Да	Нет
E634W	-0,46	0,06	0,16	0,05	0,45	0,17	Да	Нет
E634V	-0,20	0,04	0,26	0,04	0,33	0,08	Да	Нет
P635A	0,04	0,05	0,29	0,05	0,59	0,07	Да	Да
P635D	0,14	0,09	0,49	0,09	0,52	0,14	Да	Да
P635E	0,51	0,06	0,49	0,06	0,70	0,16	Да	Да
P635T	0,36	0,06	0,06	0,06	0,01	0,08	Да	Да
P635R	-0,51	0,04	-0,39	0,04	0,24	0,08	Да	Нет
P635N	0,13	0,14	-0,31	0,16	NA	NA	Да	Нет
P635C	-0,65	0,10	-0,70	0,11	0,26	0,25	Да	Нет
P635Q	-0,86	0,12	-0,40	0,11	0,43	0,38	Да	Нет
P635G	-0,01	0,03	-0,02	0,03	0,15	0,06	Да	Нет
P635H	-0,05	0,10	0,20	0,09	0,22	0,07	Да	Нет
P635I	NA	NA	NA	NA	0,13	0,37	Да	Нет
P635L	-0,02	0,05	-0,33	0,06	0,22	0,10	Да	Нет
P635K	NA	NA	NA	NA	0,18	0,41	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P635M	0,96	0,08	-0,61	0,12	0,06	0,31	Да	Нет
P635F	1,00	0,11	0,14	0,13	NA	NA	Да	Нет
P635S	-0,22	0,06	0,35	0,05	0,02	0,12	Да	Нет
P635W	-0,24	0,06	0,25	0,06	-0,12	0,20	Да	Нет
P635Y	-0,31	0,15	-0,01	0,14	NA	NA	Да	Нет
P635V	-0,06	0,05	-0,29	0,05	0,44	0,20	Да	Нет
L636A	-0,52	0,05	-1,17	0,06	0,08	0,11	Да	Нет
L636R	-1,28	0,04	-1,29	0,04	-1,27	0,08	Нет	Нет
L636C	-0,14	0,07	-0,19	0,07	-0,07	0,17	Нет	Нет
L636Q	-0,25	0,05	-0,09	0,05	-0,16	0,09	Нет	Нет
L636E	-1,02	0,07	-0,96	0,07	-1,27	0,21	Нет	Нет
L636G	-1,44	0,04	-1,31	0,04	-1,36	0,06	Нет	Нет
L636I	-0,87	0,13	-0,24	0,11	NA	NA	Да	Нет
L636K	-0,17	0,08	-0,33	0,09	-1,00	0,28	Нет	Нет
L636M	-0,40	0,07	-0,08	0,06	0,16	0,16	Да	Нет
L636F	-0,45	0,10	0,29	0,09	NA	NA	Да	Нет
L636P	0,24	0,05	-0,84	0,06	-0,88	0,11	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L636S	-1,62	0,07	-1,47	0,07	-0,73	0,15	Нет	Нет
L636*	-1,09	0,10	-1,51	0,12	NA	NA	Да	Нет
L636T	0,12	0,06	-2,04	0,13	-0,41	0,09	Да	Нет
L636W	-0,55	0,05	-1,36	0,06	-0,68	0,11	Нет	Нет
L636V	-0,35	0,04	-0,05	0,03	-0,65	0,08	Нет	Нет
E637A	0,15	0,04	0,23	0,04	-0,25	0,07	Да	Нет
E637R	-0,23	0,07	1,02	0,06	0,18	0,32	Да	Нет
E637D	-0,88	0,14	-0,01	0,11	NA	NA	Да	Нет
E637Q	0,83	0,14	0,47	0,15	NA	NA	Да	Нет
E637G	-0,05	0,04	0,22	0,04	0,06	0,05	Да	Нет
E637L	NA	NA	NA	NA	0,35	0,32	Да	Нет
E637K	-0,33	0,12	-0,66	0,13	NA	NA	Да	Нет
E637M	0,60	0,15	1,04	0,14	NA	NA	Да	Нет
E637S	0,23	0,10	-0,55	0,12	0,66	0,39	Да	Нет
E637*	-0,03	0,09	0,24	0,08	NA	NA	Да	Нет
E637W	-0,18	0,10	-0,73	0,12	-0,20	0,34	Нет	Нет
E637V	-0,15	0,07	-0,36	0,07	-0,45	0,10	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I638R	-1,56	0,13	-0,55	0,10	NA	NA	Да	Нет
I638N	0,35	0,16	0,42	0,16	-0,63	0,15	Да	Нет
I638C	1,11	0,14	-0,05	0,17	NA	NA	Да	Нет
I638L	NA	NA	NA	NA	-0,24	0,30	Да	Нет
I638S	0,04	0,05	0,05	0,05	-0,18	0,05	Да	Нет
I638T	-0,43	0,12	-0,42	0,12	-0,14	0,18	Нет	Нет
I638V	0,39	0,07	-0,45	0,08	-0,04	0,13	Да	Нет
T639G	0,52	0,06	0,44	0,06	0,06	0,23	Да	Да
T639A	0,25	0,05	0,47	0,05	-0,34	0,06	Да	Нет
T639R	-0,48	0,10	-0,68	0,11	-0,16	0,35	Нет	Нет
T639N	0,03	0,16	-0,02	0,17	NA	NA	Да	Нет
T639D	0,61	0,17	0,43	0,18	NA	NA	Да	Нет
T639E	0,71	0,12	0,82	0,12	NA	NA	Да	Нет
T639I	0,17	0,13	-0,19	0,14	NA	NA	Да	Нет
T639L	-0,28	0,15	-0,39	0,16	NA	NA	Да	Нет
T639P	-0,10	0,12	0,08	0,12	-0,21	0,22	Да	Нет
T639S	0,07	0,07	0,09	0,07	-0,53	0,12	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T639V	0,75	0,09	-1,09	0,14	0,78	0,28	Да	Нет
K640A	-0,31	0,07	-0,59	0,07	0,20	0,26	Да	Нет
K640R	-0,15	0,04	0,07	0,04	0,01	0,11	Да	Нет
K640N	0,07	0,03	0,32	0,03	-0,43	0,05	Да	Нет
K640D	-0,14	0,09	-0,73	0,11	-0,52	0,30	Нет	Нет
K640C	0,06	0,08	0,34	0,08	-0,51	0,27	Да	Нет
K640Q	-0,86	0,12	0,36	0,09	0,29	0,31	Да	Нет
K640E	-0,30	0,06	0,08	0,06	-0,03	0,15	Да	Нет
K640G	-0,26	0,04	-0,59	0,04	-0,48	0,12	Нет	Нет
K640H	0,81	0,12	-0,26	0,15	NA	NA	Да	Нет
K640I	-0,10	0,12	-0,11	0,12	NA	NA	Да	Нет
K640L	0,21	0,06	0,05	0,06	-0,31	0,20	Да	Нет
K640M	-1,04	0,15	0,36	0,10	-0,12	0,31	Да	Нет
K640F	0,24	0,12	-0,13	0,13	NA	NA	Да	Нет
K640P	0,40	0,09	0,14	0,10	-0,03	0,55	Да	Нет
K640S	-0,60	0,07	0,52	0,06	-0,11	0,22	Да	Нет
K640*	-0,85	0,10	-0,19	0,09	-0,96	0,21	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K640T	0,10	0,03	0,35	0,03	-0,52	0,06	Да	Нет
K640W	-0,53	0,07	0,41	0,06	0,12	0,25	Да	Нет
K640Y	-0,76	0,15	-0,28	0,14	0,36	0,37	Да	Нет
K640V	-0,26	0,05	-0,56	0,05	0,05	0,11	Да	Нет
D840S	0,37	0,08	0,33	0,08	0,10	0,16	Да	Да
D840A	-0,07	0,07	0,40	0,06	0,18	0,13	Да	Нет
D840R	-0,03	0,05	0,09	0,05	0,10	0,33	Да	Нет
D840N	-0,64	0,12	-0,31	0,11	-0,04	0,16	Нет	Нет
D840C	0,62	0,12	-1,20	0,16	0,07	0,48	Да	Нет
D840Q	-0,22	0,14	-0,03	0,13	0,34	NA	Да	Нет
D840E	0,32	0,07	-0,07	0,07	0,08	0,06	Да	Нет
D840G	0,21	0,04	-0,26	0,04	0,02	0,05	Да	Нет
D840L	-0,64	0,10	-0,25	0,09	-0,27	0,82	Нет	Нет
D840K	0,13	0,13	0,33	0,12	-0,03	0,82	Да	Нет
D840M	NA	NA	NA	NA	-0,30	0,13	Да	Нет
D840P	-0,09	0,12	-0,12	0,12	0,11	0,82	Да	Нет
D840T	-1,14	0,14	0,11	0,10	0,29	0,15	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
D840W	-0,33	0,09	0,05	0,08	-0,39	0,19	Да	Нет
D840Y	0,13	0,08	0,11	0,08	-0,18	0,11	Да	Нет
D840V	0,16	0,06	-0,03	0,06	-0,10	0,07	Да	Нет
E841A	-0,26	0,06	-0,54	0,06	0,08	0,08	Да	Нет
E841R	-0,66	0,06	-0,57	0,05	-0,18	0,10	Нет	Нет
E841N	0,04	0,14	-0,53	0,15	-0,14	0,48	Да	Нет
E841D	-0,33	0,09	-0,04	0,08	0,12	0,15	Да	Нет
E841C	-0,43	0,13	-0,39	0,12	-0,46	0,16	Нет	Нет
E841Q	-0,64	0,12	-0,41	0,11	0,21	0,14	Да	Нет
E841G	0,21	0,04	-0,11	0,04	-0,04	0,04	Да	Нет
E841H	-0,71	0,18	-0,82	0,18	NA	NA	Да	Нет
E841L	-1,39	0,10	-0,35	0,07	-0,41	0,06	Нет	Нет
E841K	-0,55	0,09	-0,26	0,09	-0,34	0,17	Нет	Нет
E841M	-1,21	0,14	-0,41	0,11	-0,24	0,54	Нет	Нет
E841P	-0,22	0,11	-0,23	0,11	0,00	0,08	Нет	Нет
E841S	-0,16	0,07	-0,22	0,07	0,04	0,10	Да	Нет
E841*	-0,19	0,06	-0,19	0,06	0,07	0,03	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E841T	0,40	0,09	-0,59	0,10	-0,27	0,19	Да	Нет
E841W	-1,06	0,09	-1,15	0,09	-1,11	0,33	Нет	Нет
E841V	-0,99	0,07	-0,68	0,06	-0,53	0,08	Нет	Нет
A842S	0,36	0,06	0,08	0,06	0,04	0,10	Да	Да
A842R	-2,56	0,11	-1,06	0,06	-1,25	0,15	Нет	Нет
A842D	-0,37	0,11	-1,49	0,15	-1,07	0,19	Нет	Нет
A842C	0,15	0,10	-0,39	0,11	-0,26	0,13	Да	Нет
A842E	NA	NA	NA	NA	-1,19	0,12	Да	Нет
A842G	-0,18	0,04	-0,18	0,04	-0,09	0,04	Нет	Нет
A842L	-1,71	0,11	-1,29	0,09	-1,19	0,33	Нет	Нет
A842K	-0,53	0,13	-1,41	0,16	NA	NA	Да	Нет
A842P	-0,87	0,10	-0,94	0,10	NA	NA	Да	Нет
A842T	-1,47	0,11	-0,57	0,08	-1,03	0,10	Нет	Нет
A842W	-1,87	0,12	-1,92	0,12	-1,46	0,40	Нет	Нет
A842V	-1,40	0,08	-0,77	0,06	-1,17	0,20	Нет	Нет
R843A	-0,28	0,10	0,30	0,09	0,15	0,11	Да	Нет
R843E	-1,03	0,17	-1,31	0,17	0,09	0,64	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
R843G	0,18	0,05	-0,37	0,06	-0,43	0,07	Да	Нет
R843L	-0,31	0,13	-0,08	0,12	-0,05	0,30	Нет	Нет
R843K	-0,16	0,13	0,01	0,12	0,45	0,16	Да	Нет
R843M	NA	NA	NA	NA	0,26	0,83	Да	Нет
R843S	-0,08	0,07	0,08	0,07	-0,08	0,10	Да	Нет
R843*	-0,64	0,17	-0,23	0,15	NA	NA	Да	Нет
R843T	NA	NA	NA	NA	-0,19	0,30	Да	Нет
R843W	-0,99	0,15	0,22	0,12	-0,55	0,14	Да	Нет
R843V	-0,09	0,10	-0,23	0,10	0,04	0,17	Да	Нет
A844E	0,38	0,10	0,06	0,10	0,13	0,21	Да	Да
A844R	0,45	0,07	-0,04	0,07	0,03	0,37	Да	Нет
A844D	NA	NA	NA	NA	0,36	0,11	Да	Нет
A844C	NA	NA	NA	NA	0,02	0,19	Да	Нет
A844Q	-0,26	0,18	0,84	0,15	-0,11	0,44	Да	Нет
A844G	-0,48	0,06	-0,26	0,05	-0,01	0,06	Нет	Нет
A844L	0,54	0,10	-0,25	0,11	0,18	0,14	Да	Нет
A844K	NA	NA	NA	NA	0,14	0,27	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A844M	NA	NA	NA	NA	0,23	0,41	Да	Нет
A844P	0,28	0,11	-1,04	0,14	-0,72	0,25	Да	Нет
A844S	-0,22	0,08	-0,06	0,07	0,17	0,10	Да	Нет
A844T	-0,37	0,11	-0,05	0,10	0,22	0,21	Да	Нет
A844W	-1,01	0,13	-0,64	0,11	-0,10	NA	Нет	Нет
A844V	-0,19	0,08	0,12	0,07	0,06	0,08	Да	Нет
L845A	-0,70	0,08	-0,23	0,07	-0,59	0,11	Нет	Нет
L845R	-2,01	0,10	-1,83	0,09	-1,29	0,05	Нет	Нет
L845C	-0,27	0,14	-0,84	0,15	-0,37	0,82	Нет	Нет
L845Q	NA	NA	NA	NA	-0,49	0,25	Да	Нет
L845E	-0,93	0,12	-1,26	0,13	-0,79	0,48	Нет	Нет
L845G	-1,31	0,06	-1,09	0,06	-1,46	0,20	Нет	Нет
L845K	-0,17	0,18	0,03	0,17	NA	NA	Да	Нет
L845M	-0,15	0,12	-0,17	0,12	-0,20	0,25	Нет	Нет
L845P	-0,64	0,10	-0,71	0,10	-0,61	0,11	Нет	Нет
L845S	-1,48	0,13	-0,91	0,10	-0,82	0,35	Нет	Нет
L845T	-0,85	0,14	0,43	0,11	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L845W	-0,12	0,08	-1,89	0,13	-0,47	0,33	Нет	Нет
L845V	-0,31	0,06	-0,80	0,07	-0,20	0,10	Нет	Нет
L846A	-1,10	0,08	-0,78	0,07	-0,78	0,82	Нет	Нет
L846R	-0,86	0,06	-0,85	0,05	-1,09	0,11	Нет	Нет
L846C	-1,57	0,15	-1,32	0,13	-0,93	0,14	Нет	Нет
L846Q	-1,21	0,15	-0,87	0,13	-0,99	0,27	Нет	Нет
L846E	-0,34	0,08	-0,41	0,08	-0,71	0,17	Нет	Нет
L846G	-1,11	0,05	-0,81	0,05	-1,29	0,15	Нет	Нет
L846I	NA	NA	NA	NA	0,11	0,49	Да	Нет
L846M	-0,29	0,09	0,19	0,08	-0,28	0,13	Да	Нет
L846F	-0,48	0,14	-0,27	0,13	NA	NA	Да	Нет
L846P	-1,04	0,10	-0,74	0,09	-0,74	0,13	Нет	Нет
L846S	-0,77	0,09	-0,24	0,08	-1,23	0,37	Нет	Нет
L846T	-0,74	0,12	-1,37	0,14	-0,56	0,12	Нет	Нет
L846W	-1,13	0,09	-0,51	0,08	-0,35	0,06	Нет	Нет
L846Y	-0,02	0,16	-0,98	0,19	NA	NA	Да	Нет
L846V	-1,23	0,07	-0,61	0,06	-0,40	0,06	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P847A	0,24	0,11	-1,48	0,16	NA	NA	Да	Нет
P847R	-0,47	0,09	-0,88	0,10	-1,09	0,26	Нет	Нет
P847G	-0,32	0,07	-1,12	0,08	-0,48	0,43	Нет	Нет
P847H	-0,24	0,18	-0,19	0,17	-0,10	0,18	Нет	Нет
P847L	-1,09	0,12	-0,92	0,11	-0,76	0,15	Нет	Нет
P847S	-0,42	0,11	-0,55	0,11	-0,76	0,23	Нет	Нет
P847T	-0,69	0,19	-0,89	0,19	NA	NA	Да	Нет
P847V	-0,31	0,12	-1,08	0,14	NA	NA	Да	Нет
N848A	-0,53	0,11	0,02	0,10	0,14	0,43	Да	Нет
N848R	-0,30	0,07	-0,60	0,07	-0,35	0,10	Нет	Нет
N848D	0,06	0,11	-0,08	0,11	-0,13	0,15	Да	Нет
N848C	-0,16	0,14	-0,15	0,14	-0,31	NA	Нет	Нет
N848Q	-0,31	0,18	-0,55	0,19	NA	NA	Да	Нет
N848E	-0,64	0,11	0,35	0,09	0,48	0,09	Да	Нет
N848G	-0,87	0,07	-0,40	0,06	-0,33	0,11	Нет	Нет
N848H	-0,07	0,05	0,05	0,05	-0,06	0,05	Да	Нет
N848I	0,00	0,17	-0,09	0,17	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N848L	0,08	0,10	-1,50	0,14	-0,10	NA	Да	Нет
N848K	-0,25	0,14	-0,45	0,14	-0,20	0,19	Нет	Нет
N848M	NA	NA	NA	NA	0,10	0,64	Да	Нет
N848S	-0,89	0,10	-0,37	0,08	-0,30	0,16	Нет	Нет
N848T	0,37	0,12	-0,11	0,12	-0,17	0,11	Да	Нет
N848W	-0,76	0,12	-0,04	0,10	0,22	0,40	Да	Нет
N848Y	-0,61	0,18	0,16	0,16	-0,20	0,24	Да	Нет
N848V	-0,51	0,09	-0,84	0,10	-0,29	0,64	Нет	Нет
V849A	-0,93	0,12	0,41	0,09	-0,39	0,18	Да	Нет
V849R	-1,79	0,16	-1,96	0,16	-1,01	0,29	Нет	Нет
V849G	-1,07	0,08	-1,40	0,08	-1,48	0,05	Нет	Нет
V849L	0,90	0,09	-0,43	0,11	-0,12	0,13	Да	Нет
V849M	-0,12	0,12	-0,31	0,12	-0,19	0,19	Нет	Нет
I850A	0,25	0,05	-0,76	0,06	-0,17	0,06	Да	Нет
I850R	-0,32	0,04	-0,27	0,04	-0,21	0,06	Нет	Нет
I850N	-0,38	0,13	-0,44	0,13	-0,50	0,10	Нет	Нет
I850D	-1,19	0,12	-0,73	0,10	-0,71	0,54	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I850C	-0,30	0,08	0,19	0,08	0,13	0,14	Да	Нет
I850Q	-0,08	0,11	-0,31	0,11	0,00	0,43	Нет	Нет
I850E	-0,24	0,07	-0,45	0,07	-0,35	0,25	Нет	Нет
I850G	-0,90	0,04	-0,86	0,04	-0,96	0,06	Нет	Нет
I850H	0,45	0,12	-0,44	0,13	-0,29	0,54	Да	Нет
I850L	-0,15	0,04	-0,17	0,04	-0,26	0,05	Нет	Нет
I850K	-1,20	0,13	-0,19	0,10	-0,01	0,82	Нет	Нет
I850M	-0,83	0,09	-0,82	0,09	-0,28	0,18	Нет	Нет
I850F	-0,83	0,11	-0,97	0,11	-0,61	0,17	Нет	Нет
I850P	-0,43	0,09	-1,72	0,12	-1,01	0,12	Нет	Нет
I850S	-0,42	0,06	-0,18	0,05	-0,52	0,06	Нет	Нет
I850T	0,00	0,07	-0,22	0,07	0,06	0,07	Да	Нет
I850W	-1,02	0,07	-1,26	0,08	-0,97	0,10	Нет	Нет
I850V	-0,03	0,04	0,12	0,04	0,22	0,05	Да	Нет
T851A	0,41	0,06	0,14	0,06	0,08	0,10	Да	Да
T851V	0,32	0,06	0,13	0,06	0,54	0,07	Да	Да
T851R	-0,18	0,06	-0,82	0,06	-0,93	0,17	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T851C	0,00	0,14	-0,03	0,14	-0,11	0,82	Нет	Нет
T851Q	NA	NA	NA	NA	-0,17	0,29	Да	Нет
T851E	-0,44	0,09	-0,88	0,10	-0,08	0,08	Нет	Нет
T851G	-1,22	0,06	-0,82	0,05	-0,95	0,19	Нет	Нет
T851H	0,21	0,13	-0,17	0,13	0,20	0,20	Да	Нет
T851L	0,35	0,08	0,01	0,09	-0,05	0,37	Да	Нет
T851K	-0,23	0,14	-0,49	0,14	NA	NA	Да	Нет
T851M	0,52	0,11	-0,71	0,14	-0,02	0,23	Да	Нет
T851F	-0,32	0,18	0,44	0,16	0,28	NA	Да	Нет
T851P	-0,06	0,04	0,04	0,04	0,03	0,05	Да	Нет
T851S	-0,01	0,07	-0,04	0,07	-0,08	0,13	Нет	Нет
T851W	0,07	0,09	-0,34	0,09	-0,01	0,48	Да	Нет
K852A	-1,49	0,14	-1,41	0,13	NA	NA	Да	Нет
K852R	-0,07	0,06	-0,48	0,07	-0,37	0,10	Нет	Нет
K852N	0,12	0,10	-0,39	0,11	0,01	0,08	Да	Нет
K852Q	-0,04	0,05	0,10	0,04	0,14	0,06	Да	Нет
K852E	-0,99	0,12	-0,80	0,11	-1,03	0,07	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K852G	-1,42	0,09	-2,60	0,13	-1,20	0,18	Нет	Нет
K852P	-0,25	0,07	-0,24	0,07	-0,22	0,08	Нет	Нет
K852S	-1,14	0,13	-0,56	0,10	-0,56	0,48	Нет	Нет
K852*	-0,98	0,15	-1,24	0,16	NA	NA	Да	Нет
K852T	-0,16	0,03	-0,02	0,03	0,16	0,04	Да	Нет
K852V	-0,65	0,09	-0,18	0,08	-0,78	0,48	Нет	Нет
E853V	0,14	0,07	0,10	0,07	0,38	0,09	Да	Да
E853A	-0,49	0,08	-0,35	0,08	-0,05	0,09	Нет	Нет
E853R	0,23	0,06	-0,13	0,06	-0,20	0,31	Да	Нет
E853D	-0,30	0,10	-0,26	0,10	0,42	0,18	Да	Нет
E853C	0,07	0,11	0,12	0,11	-0,24	0,13	Да	Нет
E853Q	-0,55	0,17	0,09	0,14	0,17	0,31	Да	Нет
E853G	-0,18	0,04	-0,41	0,05	-0,47	0,07	Нет	Нет
E853L	-0,85	0,10	0,03	0,08	0,08	0,08	Да	Нет
E853K	0,05	0,12	-0,95	0,15	0,21	0,20	Да	Нет
E853M	-0,08	0,15	-0,94	0,17	0,01	0,11	Да	Нет
E853P	0,46	0,13	-0,02	0,14	0,28	0,40	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
E853S	-0,30	0,09	-0,41	0,09	0,07	0,15	Да	Нет
E853*	-0,52	0,09	-0,38	0,09	-0,25	0,08	Нет	Нет
E853T	-0,33	0,15	-0,61	0,15	0,57	0,25	Да	Нет
E853W	0,25	0,08	-1,68	0,12	-0,52	0,14	Да	Нет
V854A	-0,95	0,08	-0,31	0,06	-0,94	0,15	Нет	Нет
V854R	-1,42	0,07	-1,14	0,06	-1,31	0,13	Нет	Нет
V854D	-0,58	0,13	-1,22	0,15	NA	NA	Да	Нет
V854C	-0,91	0,13	-0,17	0,11	-0,54	0,35	Нет	Нет
V854E	-1,32	0,11	-1,01	0,09	-1,15	0,18	Нет	Нет
V854G	-1,40	0,06	-1,44	0,06	-1,28	0,09	Нет	Нет
V854L	-1,49	0,10	-0,60	0,07	-1,28	0,13	Нет	Нет
V854M	-1,32	0,13	-1,02	0,11	-0,94	0,16	Нет	Нет
V854P	-1,29	0,16	-1,22	0,15	NA	NA	Да	Нет
V854S	-1,58	0,12	-0,89	0,09	-1,26	0,21	Нет	Нет
V854W	-1,48	0,10	-0,37	0,07	-1,34	0,06	Нет	Нет
S855A	0,70	0,10	-0,77	0,12	0,01	0,40	Да	Нет
S855R	0,40	0,10	-0,66	0,11	0,61	0,12	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S855C	-0,24	0,17	0,37	0,15	NA	NA	Да	Нет
S855G	0,01	0,07	-0,69	0,08	-0,49	0,48	Да	Нет
S855L	NA	NA	NA	NA	-0,20	0,82	Да	Нет
S855F	-0,02	0,17	0,31	0,16	NA	NA	Да	Нет
S855P	-0,31	0,12	0,14	0,10	-0,08	0,16	Да	Нет
S855T	0,53	0,13	-0,42	0,15	0,41	0,24	Да	Нет
S855Y	NA	NA	NA	NA	0,21	0,29	Да	Нет
S855V	0,17	0,13	0,00	0,14	0,24	0,82	Да	Нет
H856R	-0,04	0,07	-0,29	0,07	-0,62	0,16	Нет	Нет
H856N	-1,01	0,17	-0,62	0,15	NA	NA	Да	Нет
H856E	-0,49	0,12	-0,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
H856G	-0,96	0,07	-1,35	0,07	-1,43	0,08	Нет	Нет
H856L	-0,83	0,12	-0,29	0,10	-0,42	0,20	Нет	Нет
H856P	-0,26	0,09	0,07	0,09	-0,29	0,09	Да	Нет
H856S	-1,39	0,17	-0,13	0,12	NA	NA	Да	Нет
H856W	NA	NA	NA	NA	-0,62	0,17	Да	Нет
H856Y	-0,65	0,16	-0,05	0,13	0,50	0,20	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
H856V	NA	NA	NA	NA	-0,60	0,21	Да	Нет
E857A	-0,23	0,05	-0,30	0,05	-0,51	0,06	Нет	Нет
E857R	-0,92	0,06	-1,30	0,06	-1,05	0,13	Нет	Нет
E857D	0,50	0,09	-0,31	0,10	-1,09	0,21	Да	Нет
E857C	-0,44	0,13	-1,14	0,15	-0,59	0,40	Нет	Нет
E857Q	-0,89	0,14	-1,04	0,14	-0,73	0,29	Нет	Нет
E857G	-0,98	0,04	-0,90	0,04	-1,19	0,03	Нет	Нет
E857L	-0,09	0,08	-0,75	0,09	-0,99	0,22	Нет	Нет
E857K	0,23	0,09	-0,93	0,11	-0,76	0,14	Да	Нет
E857M	-0,36	0,13	-0,31	0,12	NA	NA	Да	Нет
E857P	-0,10	0,11	-0,53	0,12	-0,58	0,54	Нет	Нет
E857S	-0,17	0,08	-0,67	0,08	-0,71	0,16	Нет	Нет
E857*	-1,28	0,15	-0,53	0,12	NA	NA	Да	Нет
E857T	-1,10	0,14	0,08	0,10	-0,09	0,54	Да	Нет
E857W	-0,75	0,08	-1,02	0,08	-1,03	0,15	Нет	Нет
E857V	-0,10	0,05	-0,43	0,05	-0,29	0,08	Нет	Нет
I858R	-1,30	0,11	-1,37	0,10	-1,32	0,24	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I858G	-2,03	0,11	-0,89	0,07	-1,33	0,09	Нет	Нет
I858L	-0,32	0,08	-0,64	0,08	-0,25	0,08	Нет	Нет
I858F	-0,53	0,17	-0,64	0,17	NA	NA	Да	Нет
I858S	-1,55	0,16	-0,66	0,12	NA	NA	Да	Нет
I858T	-0,49	0,13	-0,72	0,13	-0,26	0,20	Нет	Нет
I858V	-0,43	0,08	-0,43	0,08	-0,69	0,11	Нет	Нет
I859A	-2,25	0,14	-1,44	0,10	-0,96	0,35	Нет	Нет
I859R	-1,46	0,08	-1,27	0,07	-1,13	0,07	Нет	Нет
I859N	-0,63	0,17	-0,59	0,16	-0,31	0,21	Нет	Нет
I859D	-1,17	0,15	-1,53	0,16	NA	NA	Да	Нет
I859Q	-0,35	0,17	0,41	0,15	NA	NA	Да	Нет
I859E	-0,25	0,09	-0,09	0,08	-0,48	0,11	Нет	Нет
I859G	-1,65	0,07	-1,30	0,06	-1,32	0,22	Нет	Нет
I859L	-0,20	0,04	-0,01	0,04	-0,26	0,04	Нет	Нет
I859M	-0,66	0,12	0,38	0,10	-0,64	0,11	Да	Нет
I859F	-0,18	0,12	-0,15	0,12	-0,59	0,12	Нет	Нет
I859S	-0,34	0,08	-1,05	0,09	-1,12	0,17	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I859T	-0,26	0,09	-0,27	0,09	-0,35	0,15	Нет	Нет
I859W	-1,84	0,15	-0,31	0,09	-0,74	0,64	Нет	Нет
I859V	0,30	0,04	-0,13	0,05	0,24	0,05	Да	Нет
K860A	-0,50	0,06	-0,35	0,06	-1,06	0,07	Нет	Нет
K860R	-0,39	0,05	-0,83	0,05	-0,83	0,10	Нет	Нет
K860N	-0,63	0,12	-1,47	0,14	-0,88	0,16	Нет	Нет
K860C	-0,36	0,10	-0,81	0,11	NA	NA	Да	Нет
K860Q	-0,18	0,04	-0,19	0,04	-0,15	0,06	Нет	Нет
K860E	-0,89	0,06	-1,15	0,07	-1,08	0,05	Нет	Нет
K860G	-1,23	0,05	-1,22	0,05	-1,28	0,06	Нет	Нет
K860L	-0,68	0,07	-1,58	0,09	-1,19	0,11	Нет	Нет
K860M	-0,24	0,09	-0,56	0,09	-1,00	0,15	Нет	Нет
K860P	-0,21	0,07	-0,49	0,07	-0,50	0,09	Нет	Нет
K860S	-1,38	0,08	-1,80	0,09	-1,30	0,07	Нет	Нет
K860*	-1,43	0,12	-1,23	0,11	-1,17	0,16	Нет	Нет
K860T	-0,15	0,04	-0,15	0,04	-0,07	0,06	Нет	Нет
K860W	-1,18	0,08	-1,46	0,09	-1,24	0,09	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K860V	-0,88	0,06	-1,87	0,08	-1,03	0,04	Нет	Нет
D861A	-0,47	0,05	-0,76	0,06	-1,12	0,11	Нет	Нет
D861R	-1,43	0,06	-1,83	0,06	-1,24	0,09	Нет	Нет
D861N	-0,46	0,10	-0,59	0,10	-0,60	0,17	Нет	Нет
D861C	-0,40	0,08	-0,50	0,08	-0,69	0,08	Нет	Нет
D861Q	-0,65	0,11	0,09	0,09	NA	NA	Да	Нет
D861E	-0,97	0,07	-0,89	0,06	-0,50	0,12	Нет	Нет
D861G	-0,85	0,03	-1,00	0,03	-1,03	0,03	Нет	Нет
D861H	0,92	0,12	-0,60	0,15	-0,36	0,21	Да	Нет
D861L	-0,37	0,07	0,09	0,06	-0,18	0,27	Да	Нет
D861K	0,55	0,09	-1,49	0,13	-1,22	0,43	Да	Нет
D861M	-0,29	0,10	-0,57	0,10	-0,68	0,40	Нет	Нет
D861F	-1,05	0,15	-0,55	0,13	-0,22	0,12	Нет	Нет
D861S	-1,43	0,09	-1,60	0,09	-1,45	0,28	Нет	Нет
D861W	-0,88	0,07	-0,84	0,07	-0,15	0,08	Нет	Нет
D861Y	-0,18	0,17	0,14	0,16	-0,35	0,14	Да	Нет
D861V	-1,18	0,06	-0,99	0,05	-1,28	0,12	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
R862K	0,04	0,14	0,54	0,13	0,02	0,38	Да	Да
R862A	-1,76	0,13	-0,42	0,08	-0,71	0,31	Нет	Нет
R862C	-0,64	0,12	-1,78	0,16	-0,65	0,28	Нет	Нет
R862Q	-0,27	0,10	-0,07	0,09	-0,28	0,13	Нет	Нет
R862E	-0,64	0,12	-1,63	0,15	-0,76	0,09	Нет	Нет
R862G	-0,72	0,05	-0,83	0,05	-0,85	0,07	Нет	Нет
R862L	-0,90	0,08	-0,16	0,07	-0,39	0,09	Нет	Нет
R862M	-1,06	0,17	-0,69	0,15	NA	NA	Да	Нет
R862P	-1,33	0,17	-1,10	0,15	NA	NA	Да	Нет
R862W	-1,35	0,11	-0,91	0,09	-1,10	0,14	Нет	Нет
R862V	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,43	Да	Нет
R863Q	-0,49	0,13	-0,79	0,14	NA	NA	Да	Нет
R863G	-1,68	0,09	-1,14	0,07	-1,45	0,07	Нет	Нет
R863L	-1,18	0,15	-1,68	0,17	-1,02	0,13	Нет	Нет
R863W	-1,27	0,11	-1,06	0,10	-1,17	0,14	Нет	Нет
F864I	-0,25	0,11	-0,08	0,11	-0,19	0,12	Нет	Нет
F864L	0,01	0,07	-0,06	0,07	0,06	0,08	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F864S	-0,34	0,14	-0,27	0,14	-0,35	0,17	Нет	Нет
F864W	-0,66	0,18	-0,77	0,18	NA	NA	Да	Нет
F864V	-0,11	0,06	-0,13	0,05	0,00	0,08	Нет	Нет
T865A	-0,65	0,14	-0,29	0,12	-0,09	0,18	Нет	Нет
T865N	0,07	0,03	-0,05	0,03	-0,15	0,04	Да	Нет
T865I	-0,01	0,10	0,20	0,09	0,20	0,13	Да	Нет
T865L	NA	NA	NA	NA	0,57	0,29	Да	Нет
T865P	-0,10	0,05	-0,07	0,05	-0,01	0,06	Нет	Нет
T865S	-0,20	0,02	-0,20	0,02	0,01	0,03	Да	Нет
T865Y	-0,16	0,06	-0,17	0,05	-0,16	0,10	Нет	Нет
S866F	0,00	0,13	0,06	0,12	0,10	0,14	Да	Да
S866T	0,05	0,13	0,02	0,13	0,40	0,15	Да	Да
S866A	-0,10	0,09	-0,40	0,10	0,05	0,07	Да	Нет
S866R	NA	NA	NA	NA	-0,33	0,09	Да	Нет
S866D	NA	NA	NA	NA	0,02	0,24	Да	Нет
S866C	NA	NA	NA	NA	-0,05	0,43	Да	Нет
S866Q	NA	NA	NA	NA	-0,04	0,27	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S866E	NA	NA	NA	NA	0,58	0,22	Да	Нет
S866G	NA	NA	NA	NA	-0,97	0,29	Да	Нет
S866L	NA	NA	NA	NA	0,57	0,10	Да	Нет
S866M	NA	NA	NA	NA	0,85	0,14	Да	Нет
S866P	0,08	0,03	-0,07	0,03	0,00	0,03	Да	Нет
S866W	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,37	Да	Нет
S866Y	0,13	0,16	-0,17	0,17	0,03	0,11	Да	Нет
S866V	NA	NA	NA	NA	1,00	0,08	Да	Нет
D867A	0,05	0,02	-0,05	0,02	-0,05	0,02	Да	Нет
D867R	NA	NA	NA	NA	-1,39	0,06	Да	Нет
D867N	NA	NA	NA	NA	-0,17	0,14	Да	Нет
D867C	NA	NA	NA	NA	-0,98	0,17	Да	Нет
D867E	-0,16	0,11	-0,21	0,11	-0,99	0,09	Нет	Нет
D867G	0,06	0,02	0,00	0,02	-0,11	0,02	Да	Нет
D867H	-0,04	0,09	0,11	0,08	NA	NA	Да	Нет
D867S	NA	NA	NA	NA	-0,98	0,09	Да	Нет
D867W	NA	NA	NA	NA	-1,25	0,13	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
D867Y	NA	NA	NA	NA	-1,02	0,12	Да	Нет
D867V	-0,04	0,10	-0,07	0,10	-0,92	0,07	Нет	Нет
K868A	NA	NA	NA	NA	-1,23	0,28	Да	Нет
K868R	-0,01	0,02	0,02	0,02	-0,76	0,04	Да	Нет
K868N	NA	NA	NA	NA	-1,00	0,11	Да	Нет
K868Q	-0,14	0,09	-0,02	0,09	-0,11	0,08	Нет	Нет
K868E	-0,43	0,19	-0,52	0,19	-1,33	0,19	Нет	Нет
K868G	NA	NA	NA	NA	-1,49	0,08	Да	Нет
K868P	NA	NA	NA	NA	-1,00	0,09	Да	Нет
K868S	NA	NA	NA	NA	-1,32	0,15	Да	Нет
K868*	NA	NA	NA	NA	-1,02	0,18	Да	Нет
K868T	-0,15	0,03	-0,12	0,03	-0,14	0,07	Нет	Нет
K868W	NA	NA	NA	NA	-1,50	0,15	Да	Нет
K868V	NA	NA	NA	NA	-1,12	0,16	Да	Нет
F869A	NA	NA	NA	NA	-1,10	0,15	Да	Нет
F869R	NA	NA	NA	NA	-1,47	0,27	Да	Нет
F869C	NA	NA	NA	NA	-1,20	0,15	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F869E	NA	NA	NA	NA	-1,41	0,09	Да	Нет
F869G	NA	NA	NA	NA	-1,40	0,04	Да	Нет
F869I	0,06	0,10	-0,10	0,10	0,04	0,09	Да	Нет
F869L	-0,16	0,03	-0,17	0,03	-0,01	0,06	Нет	Нет
F869M	NA	NA	NA	NA	0,14	0,09	Да	Нет
F869S	NA	NA	NA	NA	-1,16	0,09	Да	Нет
F869W	NA	NA	NA	NA	-1,32	0,12	Да	Нет
F869Y	NA	NA	NA	NA	-0,21	0,24	Да	Нет
F869V	-0,16	0,05	-0,18	0,05	-0,62	0,05	Нет	Нет
L870A	-0,86	0,11	-0,83	0,10	NA	NA	Да	Нет
L870R	-1,55	0,08	-1,55	0,07	NA	NA	Да	Нет
L870E	-1,23	0,14	-1,60	0,15	NA	NA	Да	Нет
L870G	-1,54	0,07	-1,47	0,07	NA	NA	Да	Нет
L870M	-0,94	0,16	-1,13	0,17	NA	NA	Да	Нет
L870F	-1,01	0,07	-0,78	0,07	NA	NA	Да	Нет
L870P	-0,29	0,06	-0,36	0,06	NA	NA	Да	Нет
L870V	-0,67	0,08	-0,82	0,08	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F870A	NA	NA	NA	NA	-1,06	0,37	Да	Нет
F870R	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,14	Да	Нет
F870C	NA	NA	NA	NA	-0,66	0,43	Да	Нет
F870G	NA	NA	NA	NA	-1,20	0,19	Да	Нет
F870I	NA	NA	NA	NA	0,71	0,17	Да	Нет
F870L	NA	NA	NA	NA	1,11	0,06	Да	Нет
F870M	NA	NA	NA	NA	-0,04	0,44	Да	Нет
F870S	NA	NA	NA	NA	-0,82	0,17	Да	Нет
F870V	NA	NA	NA	NA	0,05	0,09	Да	Нет
F871R	NA	NA	NA	NA	-1,55	0,28	Да	Нет
F871C	-0,24	0,17	-0,04	0,16	NA	NA	Да	Нет
F871G	NA	NA	NA	NA	-1,08	0,22	Да	Нет
F871L	-0,17	0,07	-0,16	0,07	-0,50	0,08	Нет	Нет
F871S	NA	NA	NA	NA	-0,74	0,12	Да	Нет
F871V	0,19	0,12	-0,06	0,12	-0,68	0,22	Да	Нет
H872R	-0,49	0,19	-0,27	0,18	-1,33	0,16	Нет	Нет
H872Q	-0,40	0,10	-0,32	0,10	-0,60	0,11	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
H872G	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,11	Да	Нет
H872L	0,00	0,08	-0,15	0,08	-0,43	0,08	Нет	Нет
H872P	0,04	0,02	-0,01	0,02	0,34	0,02	Да	Нет
H872Y	NA	NA	NA	NA	0,10	0,21	Да	Нет
H872V	NA	NA	NA	NA	-1,51	0,48	Да	Нет
V873A	0,16	0,11	0,05	0,11	0,08	0,16	Да	Да
V873E	-0,40	0,14	-0,35	0,14	NA	NA	Да	Нет
V873G	-0,13	0,04	-0,20	0,03	-0,27	0,07	Нет	Нет
V873L	-0,20	0,05	0,24	0,05	-0,40	0,08	Да	Нет
V873M	-0,48	0,12	-0,33	0,11	-0,16	0,16	Нет	Нет
P874A	-0,12	0,06	0,06	0,06	0,03	0,11	Да	Нет
P874G	NA	NA	NA	NA	-0,22	0,17	Да	Нет
P874S	-0,06	0,10	-0,17	0,10	0,58	0,11	Да	Нет
P874T	-0,23	0,06	-0,24	0,06	-0,09	0,04	Нет	Нет
I875R	-0,33	0,12	-0,24	0,11	-0,82	0,10	Нет	Нет
I875N	-0,01	0,07	-0,09	0,07	0,03	0,08	Да	Нет
I875G	NA	NA	NA	NA	-1,64	0,10	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I875H	0,10	0,11	-0,01	0,11	-0,25	0,11	Да	Нет
I875L	0,08	0,02	0,02	0,02	-0,08	0,02	Да	Нет
I875M	-0,44	0,17	-0,26	0,16	0,05	0,17	Да	Нет
I875F	-0,20	0,09	-0,13	0,09	-0,12	0,10	Нет	Нет
I875S	-0,06	0,07	-0,04	0,07	-0,22	0,07	Нет	Нет
I875T	-0,01	0,10	-0,10	0,09	-0,11	0,11	Нет	Нет
I875V	-0,24	0,17	-0,16	0,16	-0,44	0,10	Нет	Нет
T876A	NA	NA	NA	NA	-1,21	0,20	Да	Нет
T876R	NA	NA	NA	NA	-1,72	0,26	Да	Нет
T876N	-0,10	0,03	-0,09	0,03	-0,07	0,05	Нет	Нет
T876G	NA	NA	NA	NA	-1,44	0,22	Да	Нет
T876P	-0,03	0,06	-0,07	0,06	-0,30	0,05	Нет	Нет
T876S	NA	NA	NA	NA	-0,63	0,19	Да	Нет
T876V	NA	NA	NA	NA	-1,34	0,33	Да	Нет
L877A	0,09	0,12	-0,51	0,13	NA	NA	Да	Нет
L877R	-0,89	0,08	-1,39	0,09	-1,53	0,08	Нет	Нет
L877C	-0,26	0,17	-0,47	0,17	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L877Q	-0,43	0,11	-0,45	0,11	-0,39	0,13	Нет	Нет
L877G	-1,42	0,09	-2,38	0,13	-1,74	0,35	Нет	Нет
L877P	-0,08	0,07	-0,22	0,07	-0,40	0,12	Нет	Нет
L877S	-1,11	0,16	-0,99	0,15	NA	NA	Да	Нет
L877V	-1,25	0,14	0,04	0,10	-0,96	0,08	Да	Нет
L877A	-0,03	0,10	-0,76	0,11	NA	NA	Да	Нет
L877R	-0,15	0,04	-0,31	0,04	-0,02	0,04	Нет	Нет
L877C	-0,29	0,15	-0,65	0,15	NA	NA	Да	Нет
L877Q	-0,26	0,11	-0,47	0,11	NA	NA	Да	Нет
L877E	NA	NA	NA	NA	-0,74	0,64	Да	Нет
L877G	-1,40	0,08	-2,82	0,12	-1,79	0,22	Нет	Нет
L877M	-0,19	0,11	0,18	0,10	0,26	0,10	Да	Нет
L877P	-0,28	0,09	-0,39	0,08	-0,46	0,15	Нет	Нет
L877S	-1,31	0,14	-1,01	0,12	NA	NA	Да	Нет
L877V	-1,10	0,10	-0,29	0,08	-0,58	0,06	Нет	Нет
N878D	0,03	0,06	0,02	0,06	0,04	0,08	Да	Да
N878A	0,17	0,16	-0,41	0,17	-0,06	0,25	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N878Q	-0,22	0,17	-0,53	0,17	NA	NA	Да	Нет
N878E	-0,73	0,15	-0,44	0,13	-0,84	0,13	Нет	Нет
N878G	-0,57	0,10	-0,98	0,11	-0,70	0,06	Нет	Нет
N878H	-0,01	0,05	-0,10	0,05	0,03	0,05	Да	Нет
N878L	NA	NA	NA	NA	-0,13	0,64	Да	Нет
N878K	-0,01	0,02	-0,05	0,02	-0,06	0,02	Нет	Нет
N878S	-1,08	0,15	-0,43	0,12	-0,38	0,10	Нет	Нет
N878T	-0,16	0,06	0,09	0,06	0,15	0,07	Да	Нет
N878Y	-0,05	0,07	0,00	0,06	0,06	0,04	Да	Нет
N878V	-1,01	0,17	-0,32	0,14	-0,19	0,34	Нет	Нет
N878A	0,03	0,14	-0,32	0,14	-0,19	0,54	Да	Нет
N878D	-0,11	0,12	-0,34	0,12	-0,62	0,15	Нет	Нет
N878C	NA	NA	NA	NA	0,58	0,42	Да	Нет
N878G	-0,62	0,10	-1,09	0,11	-0,81	0,05	Нет	Нет
N878I	-0,35	0,16	-0,02	0,15	-0,41	0,17	Нет	Нет
N878L	NA	NA	NA	NA	-0,12	0,82	Да	Нет
N878K	-0,34	0,13	-0,40	0,13	-0,39	0,08	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N878M	NA	NA	NA	NA	0,25	0,16	Да	Нет
N878S	-0,54	0,11	-0,30	0,10	-0,50	0,07	Нет	Нет
N878T	-0,19	0,05	-0,20	0,05	-0,37	0,09	Нет	Нет
N878Y	-0,34	0,18	-0,28	0,17	-0,12	0,21	Нет	Нет
N878V	-0,98	0,15	-0,37	0,12	-0,51	0,32	Нет	Нет
Y879A	-2,04	0,15	-1,14	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y879R	-0,78	0,08	-1,40	0,08	-1,48	0,11	Нет	Нет
Y879D	0,39	0,05	-0,19	0,06	-0,18	0,07	Да	Нет
Y879C	0,50	0,06	-0,02	0,07	-0,50	0,09	Да	Нет
Y879Q	-0,72	0,19	-0,38	0,17	NA	NA	Да	Нет
Y879E	-1,40	0,13	-1,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y879G	-0,58	0,05	-1,93	0,07	-1,84	0,23	Нет	Нет
Y879H	0,35	0,09	0,04	0,09	-0,16	0,12	Да	Нет
Y879L	-1,45	0,13	0,26	0,08	-1,39	0,33	Да	Нет
Y879K	0,13	0,14	-1,11	0,17	NA	NA	Да	Нет
Y879F	-0,05	0,12	-0,01	0,11	0,01	0,17	Да	Нет
Y879S	0,37	0,04	-0,29	0,04	-0,43	0,07	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y879*	-0,20	0,11	0,92	0,09	-0,81	0,15	Да	Нет
Y879W	-0,05	0,08	-0,07	0,07	0,60	0,07	Да	Нет
Y879V	-0,53	0,08	-0,97	0,08	NA	NA	Да	Нет
Q880R	0,13	0,05	0,02	0,05	0,01	0,06	Да	Да
Q880G	0,25	0,04	0,19	0,04	0,64	0,05	Да	Да
Q880A	-0,10	0,08	0,40	0,07	-0,19	0,20	Да	Нет
Q880D	0,81	0,14	-1,10	0,18	NA	NA	Да	Нет
Q880C	-0,08	0,14	-1,19	0,17	0,17	0,14	Да	Нет
Q880E	-0,73	0,10	-1,06	0,10	-0,58	0,08	Нет	Нет
Q880H	0,24	0,08	-0,08	0,08	-0,10	0,08	Да	Нет
Q880L	-0,80	0,08	-0,59	0,07	-1,39	0,07	Нет	Нет
Q880K	-0,23	0,13	-0,27	0,13	-0,44	0,09	Нет	Нет
Q880M	-0,93	0,16	-0,77	0,14	-0,49	0,17	Нет	Нет
Q880P	-0,07	0,10	-0,40	0,10	0,12	0,07	Да	Нет
Q880S	-0,31	0,09	-0,76	0,10	-0,09	0,07	Нет	Нет
Q880*	-1,27	0,14	-0,76	0,11	-1,05	0,11	Нет	Нет
Q880T	-0,52	0,14	-0,18	0,12	0,07	0,29	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Q880W	-0,68	0,08	-0,91	0,08	-0,82	0,06	Нет	Нет
Q880V	-1,77	0,10	-0,81	0,07	-0,63	0,07	Нет	Нет
A881R	-0,95	0,07	-1,75	0,08	-1,43	0,18	Нет	Нет
A881D	-0,36	0,11	-0,32	0,10	-0,48	0,19	Нет	Нет
A881C	-0,35	0,14	-0,78	0,15	-0,49	0,10	Нет	Нет
A881G	0,14	0,04	0,32	0,04	-0,41	0,04	Да	Нет
A881L	-1,36	0,11	-2,39	0,15	NA	NA	Да	Нет
A881P	-1,05	0,16	-0,99	0,14	-0,80	0,18	Нет	Нет
A881S	0,13	0,05	0,13	0,05	-0,13	0,06	Да	Нет
A881T	-0,73	0,10	-0,95	0,10	-0,44	0,14	Нет	Нет
A881W	-1,25	0,12	-1,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
A881V	-1,66	0,09	-1,28	0,07	-0,91	0,08	Нет	Нет
A882D	0,32	0,05	0,22	0,05	0,10	0,07	Да	Да
A882S	0,11	0,12	0,14	0,11	0,23	0,22	Да	Да
A882R	-0,10	0,10	0,54	0,09	0,51	0,35	Да	Нет
A882G	-0,43	0,07	-0,32	0,06	-0,14	0,06	Нет	Нет
A882L	-1,02	0,19	0,32	0,14	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A882P	-0,12	0,14	-0,11	0,13	-0,12	0,24	Нет	Нет
A882T	-0,14	0,09	0,05	0,09	-0,09	0,13	Да	Нет
A882V	0,39	0,08	0,04	0,08	-0,17	0,15	Да	Нет
N883G	0,42	0,08	0,37	0,08	0,03	0,11	Да	Да
N883K	0,12	0,16	0,23	0,16	0,16	0,10	Да	Да
N883A	-0,26	0,15	-1,10	0,17	0,05	0,55	Да	Нет
N883R	NA	NA	NA	NA	0,84	0,11	Да	Нет
N883D	-0,02	0,13	-0,37	0,14	-0,36	0,18	Нет	Нет
N883I	0,00	0,16	0,08	0,15	-0,37	0,12	Да	Нет
N883S	0,08	0,10	0,04	0,10	-0,13	0,09	Да	Нет
N883T	0,27	0,11	-0,02	0,11	-0,21	0,12	Да	Нет
S884V	0,05	0,11	0,61	0,10	0,03	0,14	Да	Да
S884A	0,07	0,13	-0,01	0,12	0,02	NA	Да	Нет
S884R	-0,28	0,06	-0,11	0,06	0,34	0,07	Да	Нет
S884N	0,14	0,14	0,48	0,13	-0,07	0,25	Да	Нет
S884C	NA	NA	NA	NA	0,18	0,19	Да	Нет
S884E	-0,10	0,16	-0,04	0,15	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S884G	-0,09	0,06	-0,11	0,06	0,01	0,10	Да	Нет
S884L	NA	NA	NA	NA	0,02	0,55	Да	Нет
S884T	-0,01	0,10	0,05	0,10	NA	NA	Да	Нет
S884W	-0,99	0,18	-0,38	0,14	0,43	0,82	Да	Нет
P885A	-0,36	0,06	-0,32	0,05	-0,12	0,13	Нет	Нет
P885R	-0,03	0,04	-0,89	0,05	0,00	0,06	Да	Нет
P885N	-0,47	0,17	-0,73	0,17	NA	NA	Да	Нет
P885D	-0,73	0,12	-1,21	0,12	-0,83	0,35	Нет	Нет
P885C	-1,54	0,14	-0,39	0,09	-0,01	0,09	Нет	Нет
P885Q	-1,26	0,18	-0,04	0,13	-0,65	0,33	Нет	Нет
P885E	-0,08	0,08	-1,01	0,09	-0,98	0,16	Нет	Нет
P885G	-1,22	0,05	-0,98	0,04	-0,39	0,04	Нет	Нет
P885H	-0,06	0,13	-0,41	0,13	0,09	0,12	Да	Нет
P885I	NA	NA	NA	NA	-0,01	0,44	Да	Нет
P885L	-0,66	0,07	-0,90	0,07	-0,60	0,05	Нет	Нет
P885K	-0,12	0,12	-0,28	0,12	-0,32	0,22	Нет	Нет
P885M	-1,32	0,15	-1,01	0,13	-0,52	0,13	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P885F	-0,98	0,16	-0,49	0,14	-0,31	0,10	Нет	Нет
P885S	-0,88	0,07	-0,65	0,06	-0,11	0,12	Нет	Нет
P885T	-0,35	0,04	-0,29	0,04	0,03	0,05	Да	Нет
P885W	-0,76	0,07	-1,20	0,08	-0,94	0,23	Нет	Нет
P885Y	-0,19	0,16	0,72	0,13	0,22	0,48	Да	Нет
P885V	-0,86	0,06	-0,46	0,05	0,05	0,12	Да	Нет
S886L	0,09	0,08	0,12	0,08	0,05	0,11	Да	Да
S886M	0,32	0,11	0,15	0,11	0,40	0,35	Да	Да
S886W	0,23	0,07	0,01	0,07	0,70	0,19	Да	Да
S886A	-0,52	0,07	-0,42	0,07	-0,04	0,14	Нет	Нет
S886R	0,12	0,04	-0,08	0,04	0,36	0,04	Да	Нет
S886N	0,34	0,10	-0,34	0,11	-0,03	0,14	Да	Нет
S886D	0,60	0,10	-0,69	0,12	NA	NA	Да	Нет
S886C	0,11	0,09	-0,64	0,09	0,34	0,23	Да	Нет
S886Q	-0,33	0,14	-0,65	0,14	0,19	0,64	Да	Нет
S886E	-0,60	0,10	-0,56	0,10	NA	NA	Да	Нет
S886G	-0,20	0,04	-0,18	0,04	0,10	0,05	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
S886I	0,89	0,13	-0,13	0,14	0,07	0,29	Да	Нет
S886K	-0,70	0,14	0,01	0,12	0,56	0,12	Да	Нет
S886F	NA	NA	NA	NA	0,75	0,44	Да	Нет
S886P	NA	NA	NA	NA	-0,28	0,14	Да	Нет
S886T	0,07	0,07	-0,05	0,07	-0,29	0,10	Да	Нет
S886Y	NA	NA	NA	NA	0,79	0,55	Да	Нет
S886V	-0,10	0,07	-0,15	0,06	0,35	0,20	Да	Нет
K887A	0,03	0,04	-0,38	0,05	-0,54	0,04	Да	Нет
K887R	-0,09	0,03	-0,04	0,03	0,21	0,03	Да	Нет
K887N	0,24	0,10	0,07	0,10	-0,45	0,24	Да	Нет
K887D	-1,19	0,10	-0,97	0,09	-1,27	0,28	Нет	Нет
K887C	-0,76	0,08	0,16	0,07	-0,59	0,06	Да	Нет
K887Q	0,10	0,08	-0,05	0,07	-0,25	0,11	Да	Нет
K887E	-0,33	0,05	-0,39	0,05	-0,97	0,06	Нет	Нет
K887G	-0,14	0,03	-0,22	0,02	-0,42	0,03	Нет	Нет
K887H	-0,04	0,12	-1,21	0,15	-0,21	0,40	Нет	Нет
K887I	-0,31	0,12	-0,04	0,11	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K887L	-0,88	0,06	-0,67	0,05	-0,68	0,07	Нет	Нет
K887M	-0,12	0,07	-0,23	0,07	-0,44	0,16	Нет	Нет
K887F	0,22	0,11	-0,22	0,11	-0,74	0,25	Да	Нет
K887P	-0,29	0,08	-0,61	0,08	-0,32	0,18	Нет	Нет
K887S	-0,03	0,05	-0,50	0,05	-0,66	0,08	Нет	Нет
K887*	-0,88	0,08	-1,30	0,08	-1,22	0,10	Нет	Нет
K887T	-0,79	0,08	-0,22	0,07	-0,74	0,11	Нет	Нет
K887W	-0,59	0,05	-0,69	0,05	-0,65	0,07	Нет	Нет
K887Y	0,36	0,10	-0,98	0,13	-0,40	0,17	Да	Нет
K887V	0,09	0,04	-0,88	0,04	-0,89	0,07	Да	Нет
F888A	-2,01	0,10	-1,31	0,07	-1,30	0,28	Нет	Нет
F888R	-1,27	0,07	-1,04	0,06	-1,82	0,18	Нет	Нет
F888D	-1,09	0,12	-1,32	0,12	NA	NA	Да	Нет
F888C	0,01	0,04	-0,10	0,04	0,10	0,03	Да	Нет
F888Q	-0,58	0,13	-1,37	0,15	NA	NA	Да	Нет
F888E	-0,89	0,08	-2,09	0,11	-1,77	0,12	Нет	Нет
F888G	-1,75	0,05	-1,53	0,05	-1,57	0,03	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
F888I	0,09	0,11	-0,24	0,11	-0,50	0,15	Да	Нет
F888L	-0,13	0,04	-0,06	0,03	-0,23	0,05	Нет	Нет
F888M	-0,65	0,12	0,31	0,10	-0,04	0,10	Да	Нет
F888P	-0,69	0,12	-1,56	0,15	NA	NA	Да	Нет
F888S	-1,42	0,08	-1,17	0,07	-1,14	0,12	Нет	Нет
F888*	-1,06	0,13	-0,77	0,11	-1,31	0,08	Нет	Нет
F888T	-0,62	0,11	-1,69	0,13	-1,19	0,64	Нет	Нет
F888W	-1,15	0,08	-2,14	0,11	-1,37	0,05	Нет	Нет
F888Y	-0,73	0,13	-1,27	0,14	-0,60	0,12	Нет	Нет
F888V	0,07	0,04	0,10	0,04	-0,31	0,03	Да	Нет
N889A	NA	NA	NA	NA	-0,86	0,64	Да	Нет
N889R	-0,94	0,09	-0,07	0,07	-0,55	0,48	Нет	Нет
N889D	-0,34	0,10	-0,44	0,10	-0,39	0,14	Нет	Нет
N889G	-0,87	0,06	-1,32	0,07	-0,83	0,07	Нет	Нет
N889I	-0,51	0,17	-0,43	0,16	NA	NA	Да	Нет
N889K	-0,76	0,17	-0,47	0,15	-0,34	0,24	Нет	Нет
N889S	-1,13	0,11	0,08	0,08	-0,26	0,14	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N889T	-0,55	0,16	-0,45	0,14	-0,36	0,30	Нет	Нет
N889V	-1,82	0,15	-1,28	0,12	-1,16	0,64	Нет	Нет
Q890C	0,03	0,11	0,64	0,10	0,08	0,54	Да	Да
Q890H	0,39	0,09	0,07	0,09	0,04	0,11	Да	Да
Q890W	0,03	0,08	0,23	0,07	0,03	0,08	Да	Да
Q890A	0,39	0,06	0,05	0,06	-0,02	0,11	Да	Нет
Q890R	-0,10	0,05	-0,24	0,05	-0,05	0,10	Нет	Нет
Q890N	-0,25	0,15	-0,66	0,16	0,31	NA	Да	Нет
Q890D	0,54	0,10	-0,52	0,11	-0,35	0,20	Да	Нет
Q890E	0,17	0,06	-0,62	0,07	-0,33	0,06	Да	Нет
Q890G	-0,35	0,04	-0,60	0,04	-0,15	0,07	Нет	Нет
Q890I	-0,26	0,16	-0,94	0,18	NA	NA	Да	Нет
Q890L	0,09	0,06	-0,14	0,06	0,29	0,17	Да	Нет
Q890K	0,23	0,10	0,25	0,10	-0,22	0,16	Да	Нет
Q890M	0,32	0,11	-0,13	0,11	-0,07	0,48	Да	Нет
Q890F	0,25	0,15	-0,11	0,15	0,09	0,82	Да	Нет
Q890P	-1,20	0,12	-0,75	0,10	-0,11	0,17	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Q890S	-0,58	0,08	-0,01	0,07	-0,19	0,08	Нет	Нет
Q890*	-1,12	0,11	-1,26	0,11	-0,88	0,13	Нет	Нет
Q890T	-0,36	0,10	0,11	0,09	0,08	0,09	Да	Нет
Q890Y	NA	NA	NA	NA	0,03	0,13	Да	Нет
Q890V	-0,39	0,06	-0,33	0,06	0,21	0,06	Да	Нет
R891A	-0,41	0,08	-0,46	0,07	-0,44	0,31	Нет	Нет
R891D	-1,17	0,16	-0,76	0,14	-0,63	0,64	Нет	Нет
R891C	-0,10	0,10	-0,56	0,11	-0,05	0,17	Нет	Нет
R891Q	NA	NA	NA	NA	-0,08	0,64	Да	Нет
R891E	-1,06	0,11	-0,65	0,09	-0,59	0,64	Нет	Нет
R891G	-0,70	0,04	-0,40	0,04	-0,11	0,04	Нет	Нет
R891L	0,07	0,08	-0,02	0,08	-0,25	0,33	Да	Нет
R891K	-0,04	0,11	-0,37	0,11	-0,03	0,26	Нет	Нет
R891M	NA	NA	NA	NA	-0,14	NA	Да	Нет
R891S	-0,18	0,07	-0,49	0,07	-0,28	0,08	Нет	Нет
R891*	-0,88	0,13	-0,57	0,11	-0,74	0,20	Нет	Нет
R891T	-0,20	0,10	-0,28	0,10	-0,16	0,10	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
R891W	-1,03	0,08	-1,42	0,08	-0,78	0,43	Нет	Нет
R891V	-0,28	0,07	-0,77	0,07	-0,53	0,09	Нет	Нет
V892A	-1,02	0,08	-1,08	0,08	-0,18	0,07	Нет	Нет
V892R	-1,49	0,09	-1,55	0,08	-1,41	0,09	Нет	Нет
V892C	-0,58	0,14	-0,80	0,14	-0,01	0,13	Нет	Нет
V892E	-0,97	0,10	-1,28	0,10	-0,93	0,17	Нет	Нет
V892G	-1,01	0,05	-1,11	0,05	-0,90	0,05	Нет	Нет
V892L	-0,58	0,09	-1,35	0,10	-0,93	0,14	Нет	Нет
V892M	-0,59	0,12	-0,62	0,12	NA	NA	Да	Нет
V892S	-1,15	0,13	-1,21	0,12	NA	NA	Да	Нет
V892T	-0,34	0,15	0,05	0,13	0,11	0,64	Да	Нет
V892W	-1,99	0,15	-1,09	0,10	NA	NA	Да	Нет
N893A	-1,02	0,07	-0,18	0,05	-0,37	0,05	Нет	Нет
N893R	-0,35	0,04	-0,57	0,04	-0,42	0,06	Нет	Нет
N893D	-0,71	0,10	-0,39	0,08	-0,71	0,11	Нет	Нет
N893C	-0,80	0,10	-0,20	0,09	-0,24	0,07	Нет	Нет
N893Q	-1,58	0,15	-0,86	0,11	-0,57	0,20	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
N893E	-0,89	0,07	-1,03	0,07	-1,10	0,10	Нет	Нет
N893G	-0,30	0,03	-0,68	0,03	-0,34	0,04	Нет	Нет
N893H	0,02	0,13	-0,74	0,14	NA	NA	Да	Нет
N893I	0,33	0,11	-0,24	0,12	-0,68	0,11	Да	Нет
N893L	-1,03	0,08	-0,46	0,07	-0,86	0,17	Нет	Нет
N893K	-0,39	0,07	-0,07	0,06	-0,27	0,07	Нет	Нет
N893M	0,26	0,08	-0,81	0,10	-1,04	0,33	Да	Нет
N893S	0,64	0,05	0,08	0,05	-0,47	0,06	Да	Нет
N893*	-1,54	0,12	-1,43	0,11	-1,26	0,17	Нет	Нет
N893T	1,09	0,06	-0,04	0,06	-0,62	0,08	Да	Нет
N893W	-0,63	0,06	-0,48	0,06	-0,78	0,10	Нет	Нет
N893Y	-0,51	0,12	-0,87	0,12	-0,38	0,18	Нет	Нет
N893V	-0,70	0,06	-0,74	0,06	-0,59	0,05	Нет	Нет
A894R	0,19	0,06	0,06	0,06	0,04	0,08	Да	Да
A894D	0,04	0,06	0,09	0,06	0,21	0,05	Да	Да
A894C	-0,13	0,15	-0,29	0,14	NA	NA	Да	Нет
A894Q	0,87	0,14	-0,47	0,16	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
A894E	-0,35	0,10	-0,85	0,10	-0,45	0,20	Нет	Нет
A894G	-0,47	0,05	0,09	0,05	0,21	0,06	Да	Нет
A894L	-0,45	0,11	0,57	0,09	0,08	0,12	Да	Нет
A894K	NA	NA	NA	NA	0,27	0,15	Да	Нет
A894M	0,14	0,13	-0,17	0,13	0,25	0,18	Да	Нет
A894P	-0,67	0,14	-1,05	0,15	NA	NA	Да	Нет
A894S	0,57	0,08	-0,97	0,10	0,12	0,23	Да	Нет
A894*	-0,76	0,19	0,06	0,16	NA	NA	Да	Нет
A894T	-0,68	0,10	-0,49	0,09	0,21	0,15	Да	Нет
A894W	0,67	0,09	-0,44	0,10	0,02	0,54	Да	Нет
A894V	-0,22	0,07	-0,05	0,06	0,12	0,18	Да	Нет
Y895D	0,16	0,04	0,00	0,04	0,09	0,04	Да	Да
Y895A	-1,08	0,12	-0,85	0,11	-0,53	0,37	Нет	Нет
Y895R	NA	NA	NA	NA	-0,75	0,07	Да	Нет
Y895N	-0,12	0,11	-0,43	0,11	-0,07	0,23	Нет	Нет
Y895C	0,61	0,06	0,14	0,06	-0,26	0,07	Да	Нет
Y895E	-0,53	0,11	-0,74	0,10	-0,62	0,13	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
Y895G	-0,59	0,06	-1,69	0,08	-1,72	0,07	Нет	Нет
Y895H	-0,21	0,10	-0,10	0,10	-0,25	0,16	Нет	Нет
Y895F	0,70	0,12	-0,28	0,13	-0,20	0,21	Да	Нет
Y895S	0,18	0,05	-0,17	0,05	-0,12	0,06	Да	Нет
Y895*	-0,03	0,05	-0,04	0,05	0,16	0,06	Да	Нет
Y895W	-0,08	0,11	0,17	0,10	-0,18	0,31	Да	Нет
Y895V	-1,60	0,12	-0,11	0,08	-0,61	0,40	Нет	Нет
L896A	-1,48	0,09	-1,26	0,08	-1,68	0,35	Нет	Нет
L896R	0,19	0,04	-0,11	0,04	-0,30	0,04	Да	Нет
L896Q	0,42	0,04	0,08	0,04	-0,17	0,05	Да	Нет
L896E	-1,31	0,11	-1,65	0,12	NA	NA	Да	Нет
L896G	-2,17	0,07	-1,66	0,05	-1,77	0,05	Нет	Нет
L896M	0,31	0,11	-0,22	0,11	-0,74	0,17	Да	Нет
L896F	-0,69	0,18	-0,97	0,18	NA	NA	Да	Нет
L896P	-0,37	0,08	-0,52	0,08	-0,53	0,10	Нет	Нет
L896S	NA	NA	NA	NA	-1,38	0,48	Да	Нет
L896W	-1,69	0,12	-1,64	0,11	-0,97	0,54	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
L896V	-0,04	0,06	-0,69	0,06	-0,81	0,07	Нет	Нет
K897A	-0,76	0,08	-0,22	0,07	-0,07	0,15	Нет	Нет
K897R	0,03	0,04	-0,01	0,04	-0,05	0,05	Да	Нет
K897N	0,58	0,11	0,26	0,11	-0,06	0,09	Да	Нет
K897D	-1,39	0,13	-0,61	0,10	-0,10	0,25	Нет	Нет
K897C	0,02	0,09	-0,54	0,10	-0,11	0,08	Да	Нет
K897Q	-0,06	0,10	0,16	0,10	-0,04	0,21	Да	Нет
K897E	0,17	0,05	-0,03	0,05	-0,29	0,08	Да	Нет
K897G	0,01	0,04	-0,29	0,04	-0,07	0,03	Да	Нет
K897H	-0,18	0,15	0,06	0,14	0,22	0,36	Да	Нет
K897I	-0,29	0,13	-1,02	0,14	-0,06	0,06	Нет	Нет
K897L	-0,19	0,07	-0,26	0,07	0,28	0,35	Да	Нет
K897M	-0,35	0,09	-0,01	0,08	0,23	0,11	Да	Нет
K897F	-0,72	0,18	0,16	0,15	-0,08	0,64	Да	Нет
K897P	-1,22	0,13	-1,78	0,14	NA	NA	Да	Нет
K897S	-0,22	0,07	-0,29	0,07	-0,13	0,10	Нет	Нет
K897*	-0,92	0,11	-0,93	0,11	-0,93	0,11	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
K897T	0,27	0,08	-0,32	0,08	-0,02	0,06	Да	Нет
K897W	-0,08	0,07	-0,54	0,07	0,00	0,19	Нет	Нет
K897Y	-0,95	0,19	0,19	0,14	-0,23	0,13	Да	Нет
K897V	-0,30	0,05	-0,29	0,05	0,19	0,07	Да	Нет
E898A	-0,19	0,06	0,08	0,06	-0,25	0,07	Да	Нет
E898R	-0,44	0,07	-0,49	0,07	-0,10	0,31	Нет	Нет
E898D	0,42	0,10	-0,32	0,11	-0,12	0,16	Да	Нет
E898C	NA	NA	NA	NA	0,23	0,15	Да	Нет
E898Q	-0,43	0,14	-0,57	0,13	0,29	0,39	Да	Нет
E898G	-0,27	0,05	-0,27	0,05	0,12	0,06	Да	Нет
E898L	0,07	0,11	-0,46	0,12	0,15	0,12	Да	Нет
E898K	-0,93	0,16	-0,35	0,14	0,13	0,31	Да	Нет
E898P	-0,40	0,19	-0,60	0,19	NA	NA	Да	Нет
E898S	0,17	0,14	-1,32	0,18	0,38	0,55	Да	Нет
E898W	-1,01	0,12	-1,33	0,12	-0,16	0,14	Нет	Нет
E898V	-0,06	0,07	0,31	0,07	0,01	0,07	Да	Нет
H899A	0,21	0,08	0,16	0,07	0,01	0,48	Да	Да

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
H899N	0,15	0,15	0,70	0,14	0,08	0,18	Да	Да
H899R	-0,20	0,04	-0,12	0,04	-0,12	0,03	Нет	Нет
H899D	-0,84	0,13	-0,16	0,11	-0,47	0,25	Нет	Нет
H899C	-0,98	0,14	-0,02	0,11	-0,12	0,13	Нет	Нет
H899Q	-0,15	0,05	-0,20	0,05	0,00	0,03	Нет	Нет
H899E	-0,85	0,10	-0,64	0,09	-0,36	0,27	Нет	Нет
H899G	-0,79	0,05	-0,96	0,05	-0,65	0,05	Нет	Нет
H899L	-0,27	0,08	-0,41	0,08	-0,50	0,14	Нет	Нет
H899K	NA	NA	NA	NA	0,05	0,49	Да	Нет
H899P	-0,07	0,07	0,01	0,07	-0,33	0,10	Да	Нет
H899S	-0,31	0,10	-0,33	0,09	0,07	0,32	Да	Нет
H899T	-0,37	0,15	-0,14	0,14	-0,03	0,48	Нет	Нет
H899W	-0,32	0,08	-0,24	0,07	-0,25	0,48	Нет	Нет
H899Y	-0,09	0,12	-0,87	0,13	0,11	0,16	Да	Нет
H899V	-0,07	0,07	-0,99	0,08	0,05	0,22	Да	Нет
P900A	-0,09	0,05	0,03	0,04	0,04	0,11	Да	Нет
P900R	-0,17	0,04	-0,23	0,03	0,09	0,04	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P900N	-1,13	0,14	0,05	0,11	0,35	0,30	Да	Нет
P900D	-0,42	0,08	-0,19	0,07	0,19	0,12	Да	Нет
P900C	-0,28	0,07	0,15	0,06	0,12	0,15	Да	Нет
P900Q	0,28	0,08	-0,19	0,09	0,23	0,30	Да	Нет
P900E	-0,19	0,06	0,18	0,05	0,29	0,08	Да	Нет
P900G	-0,03	0,03	-0,15	0,03	0,11	0,03	Да	Нет
P900H	0,07	0,08	-0,18	0,08	0,25	0,12	Да	Нет
P900I	-0,83	0,12	-0,36	0,10	0,33	0,33	Да	Нет
P900L	0,03	0,04	-0,20	0,04	0,07	0,04	Да	Нет
P900K	0,16	0,08	-0,61	0,08	0,05	0,13	Да	Нет
P900M	-1,26	0,10	-0,21	0,07	0,06	0,12	Да	Нет
P900F	0,33	0,10	-0,07	0,10	-0,19	0,09	Да	Нет
P900S	-0,10	0,05	0,15	0,04	0,14	0,04	Да	Нет
P900*	-0,32	0,08	-1,30	0,10	NA	NA	Да	Нет
P900T	0,24	0,06	-0,22	0,06	0,19	0,09	Да	Нет
P900W	-0,16	0,05	-0,48	0,06	-0,04	0,06	Нет	Нет
P900Y	-0,49	0,11	-0,86	0,11	-0,25	0,82	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P900V	0,10	0,04	-0,35	0,04	0,14	0,05	Да	Нет
E901D	0,07	0,10	0,05	0,10	0,14	0,15	Да	Да
E901A	-0,81	0,08	0,24	0,07	0,08	0,08	Да	Нет
E901R	-0,15	0,06	-0,19	0,06	-0,03	0,06	Нет	Нет
E901C	-0,08	0,13	-0,32	0,13	0,21	0,64	Да	Нет
E901Q	-0,69	0,16	0,04	0,13	-0,16	0,40	Да	Нет
E901G	-0,44	0,04	0,07	0,04	0,10	0,06	Да	Нет
E901L	-0,12	0,08	-0,80	0,09	-0,13	0,20	Нет	Нет
E901K	-0,11	0,10	0,20	0,10	0,08	0,13	Да	Нет
E901M	0,16	0,12	-0,14	0,12	0,03	0,82	Да	Нет
E901P	-0,99	0,19	-1,23	0,19	NA	NA	Да	Нет
E901S	-1,40	0,13	0,16	0,08	0,05	0,11	Да	Нет
E901*	-0,29	0,13	-1,11	0,15	-0,63	0,14	Нет	Нет
E901T	NA	NA	NA	NA	-0,05	0,44	Да	Нет
E901W	0,02	0,08	-0,49	0,09	0,21	0,08	Да	Нет
E901V	-1,13	0,07	-0,49	0,06	0,11	0,06	Да	Нет
T902A	-0,07	0,05	-0,35	0,05	-0,20	0,09	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
T902R	-0,60	0,06	-1,09	0,07	-0,48	0,12	Нет	Нет
T902C	0,17	0,11	-0,55	0,12	-0,25	0,82	Да	Нет
T902Q	-0,92	0,15	-0,24	0,13	NA	NA	Да	Нет
T902E	-0,55	0,10	-1,12	0,11	NA	NA	Да	Нет
T902G	-1,03	0,06	-1,00	0,06	-0,74	0,15	Нет	Нет
T902I	-0,22	0,14	0,19	0,12	-0,10	0,20	Да	Нет
T902L	-0,92	0,11	-0,09	0,09	-0,12	0,09	Нет	Нет
T902K	-0,31	0,04	-0,01	0,04	0,13	0,06	Да	Нет
T902M	NA	NA	NA	NA	0,01	0,54	Да	Нет
T902P	-1,06	0,13	-0,32	0,10	-0,81	0,21	Нет	Нет
T902S	-0,15	0,07	-0,38	0,07	-0,15	0,07	Нет	Нет
T902W	NA	NA	NA	NA	-0,80	0,54	Да	Нет
T902V	-0,15	0,07	0,06	0,07	-0,03	0,14	Да	Нет
P903T	0,64	0,13	0,52	0,12	0,39	0,18	Да	Да
P903A	-0,22	0,11	-0,37	0,10	-0,12	0,31	Нет	Нет
P903R	-1,86	0,13	-0,87	0,09	-0,31	0,27	Нет	Нет
P903C	0,75	0,15	-0,71	0,18	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
P903E	NA	NA	NA	NA	0,05	0,22	Да	Нет
P903G	-1,37	0,10	-1,66	0,10	-0,49	0,35	Нет	Нет
P903H	NA	NA	NA	NA	0,04	0,17	Да	Нет
P903L	-0,52	0,11	-0,93	0,12	0,29	0,10	Да	Нет
P903S	-0,61	0,12	0,03	0,10	0,07	0,22	Да	Нет
P903V	-0,44	0,12	-0,77	0,12	0,25	0,16	Да	Нет
I904A	0,28	0,05	0,32	0,05	-0,01	0,10	Да	Нет
I904R	-0,52	0,05	-0,28	0,04	-0,14	0,04	Нет	Нет
I904N	-0,26	0,11	0,07	0,10	-0,29	0,13	Да	Нет
I904D	NA	NA	NA	NA	-1,33	0,37	Да	Нет
I904C	-0,37	0,09	-0,06	0,08	0,16	0,09	Да	Нет
I904Q	-0,28	0,11	0,17	0,10	0,03	0,37	Да	Нет
I904E	-1,15	0,08	-1,73	0,09	-0,77	0,30	Нет	Нет
I904G	-1,05	0,04	-0,45	0,04	-0,39	0,03	Нет	Нет
I904H	NA	NA	NA	NA	-0,20	0,48	Да	Нет
I904L	-0,35	0,07	0,47	0,06	0,12	0,09	Да	Нет
I904K	-1,71	0,15	-0,48	0,10	0,05	0,09	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I904M	0,19	0,08	-0,04	0,08	0,03	0,05	Да	Нет
I904F	-0,71	0,13	0,38	0,11	0,15	0,20	Да	Нет
I904S	0,20	0,04	-0,09	0,04	0,07	0,03	Да	Нет
I904*	-1,37	0,12	-1,64	0,13	NA	NA	Да	Нет
I904T	0,33	0,07	-0,20	0,07	-0,13	0,08	Да	Нет
I904W	-0,01	0,06	-0,07	0,06	-0,35	0,24	Нет	Нет
I904Y	0,53	0,12	-0,47	0,13	0,01	0,64	Да	Нет
I904V	-0,13	0,05	0,08	0,04	0,00	0,04	Да	Нет
I905A	-0,31	0,06	-0,49	0,06	-0,02	0,14	Нет	Нет
I905R	-1,93	0,08	-1,23	0,06	-1,47	0,09	Нет	Нет
I905N	-0,95	0,15	-0,68	0,14	NA	NA	Да	Нет
I905D	-1,69	0,14	-1,47	0,12	NA	NA	Да	Нет
I905C	-0,01	0,10	0,49	0,09	-0,12	0,11	Да	Нет
I905E	-1,48	0,10	-2,09	0,12	-1,57	0,43	Нет	Нет
I905G	-1,25	0,05	-0,83	0,04	-0,80	0,04	Нет	Нет
I905L	-0,65	0,07	-0,31	0,06	-0,12	0,07	Нет	Нет
I905M	0,15	0,06	-0,40	0,07	-0,10	0,06	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I905F	-0,10	0,11	-0,09	0,11	-0,55	0,18	Нет	Нет
I905S	-1,01	0,07	-1,06	0,07	-0,63	0,06	Нет	Нет
I905T	-0,17	0,09	-0,86	0,09	-0,52	0,12	Нет	Нет
I905W	-1,31	0,10	-1,78	0,11	-1,43	0,28	Нет	Нет
I905V	-0,18	0,05	-0,21	0,05	0,10	0,06	Да	Нет
G906A	0,41	0,05	0,56	0,04	0,42	0,05	Да	Да
G906S	0,40	0,05	0,16	0,05	0,15	0,06	Да	Да
G906R	-1,82	0,06	-2,39	0,07	-1,63	0,08	Нет	Нет
G906D	-1,49	0,10	-1,05	0,08	-1,38	0,18	Нет	Нет
G906C	-1,50	0,11	-1,21	0,09	-1,62	0,11	Нет	Нет
G906E	-2,26	0,12	-1,63	0,09	-1,49	0,11	Нет	Нет
G906L	-1,51	0,09	-2,32	0,11	-1,69	0,27	Нет	Нет
G906P	-1,68	0,12	-1,05	0,09	-1,66	0,10	Нет	Нет
G906*	NA	NA	NA	NA	-1,21	0,40	Да	Нет
G906T	-1,69	0,11	-2,68	0,15	NA	NA	Да	Нет
G906W	-2,22	0,11	-1,14	0,07	-1,71	0,08	Нет	Нет
G906V	-0,85	0,05	-1,20	0,05	-1,27	0,06	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
I907A	0,70	0,10	0,42	0,10	0,27	0,54	Да	Да
I907V	0,15	0,07	0,12	0,07	0,13	0,06	Да	Да
I907R	-0,92	0,08	-1,15	0,08	-0,89	0,09	Нет	Нет
I907D	-0,44	0,17	-0,97	0,18	NA	NA	Да	Нет
I907C	-0,16	0,16	0,84	0,13	0,12	0,64	Да	Нет
I907E	-1,06	0,15	-0,42	0,12	NA	NA	Да	Нет
I907G	-0,42	0,06	-0,40	0,06	-0,03	0,06	Нет	Нет
I907L	0,34	0,09	0,24	0,08	-0,33	0,09	Да	Нет
I907M	NA	NA	NA	NA	0,12	0,25	Да	Нет
I907F	-0,50	0,19	-0,17	0,17	NA	NA	Да	Нет
I907S	-0,29	0,03	-0,18	0,03	0,25	0,03	Да	Нет
I907T	-0,44	0,15	0,78	0,12	0,28	0,12	Да	Нет
D908A	-2,26	0,13	-1,92	0,11	-1,10	0,16	Нет	Нет
D908R	NA	NA	NA	NA	-1,53	0,09	Да	Нет
D908N	-0,27	0,12	-0,30	0,12	-0,70	0,14	Нет	Нет
D908E	-1,61	0,13	-1,42	0,11	-1,11	0,11	Нет	Нет
D908G	-2,25	0,09	-2,15	0,08	-1,77	0,14	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартн ая ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартн ая ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
D908S	-1,92	0,16	-1,78	0,14	NA	NA	Да	Нет
D908W	-1,93	0,15	-2,11	0,15	NA	NA	Да	Нет
D908Y	0,26	0,11	-0,07	0,12	-0,15	0,12	Да	Нет
D908V	-1,74	0,10	-1,76	0,10	-1,52	0,09	Нет	Нет
R909A	NA	NA	NA	NA	-1,45	0,37	Да	Нет
R909Q	-0,25	0,18	-0,94	0,20	NA	NA	Да	Нет
R909G	-1,30	0,05	-1,49	0,05	-1,38	0,06	Нет	Нет
R909K	-0,87	0,16	-0,60	0,14	NA	NA	Да	Нет
R909S	-1,08	0,10	-0,84	0,09	-0,58	0,12	Нет	Нет
R909T	-1,28	0,15	-0,89	0,13	NA	NA	Да	Нет
R909W	-0,96	0,10	-1,94	0,13	NA	NA	Да	Нет
R909V	-1,36	0,11	-2,33	0,14	-1,34	0,47	Нет	Нет
G910R	-1,03	0,08	-1,62	0,09	-1,75	0,16	Нет	Нет
G910D	NA	NA	NA	NA	-0,69	0,19	Да	Нет
G910C	-0,91	0,13	-1,29	0,14	NA	NA	Да	Нет
G910S	-1,15	0,10	-1,28	0,10	-1,41	0,19	Нет	Нет
G910W	-1,93	0,15	-1,82	0,13	NA	NA	Да	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
G910V	-1,34	0,08	-1,15	0,07	-0,66	0,13	Нет	Нет
E911A	-0,79	0,12	-1,56	0,14	-0,93	0,10	Нет	Нет
E911R	-1,42	0,12	-2,19	0,14	NA	NA	Да	Нет
E911D	-0,45	0,14	-0,47	0,13	-0,18	0,25	Нет	Нет
E911G	-0,65	0,06	-0,80	0,06	-0,83	0,08	Нет	Нет
E911L	NA	NA	NA	NA	-0,50	0,15	Да	Нет
E911K	-0,39	0,13	-0,14	0,12	-0,57	0,15	Нет	Нет
E911*	-0,20	0,11	0,12	0,10	-0,18	0,16	Да	Нет
E911V	-0,21	0,08	-0,62	0,08	-0,61	0,09	Нет	Нет
R912A	0,46	0,09	0,49	0,09	0,31	0,64	Да	Да
R912L	0,53	0,08	0,38	0,08	0,21	0,16	Да	Да
R912S	1,04	0,11	0,30	0,11	0,31	0,54	Да	Да
R912V	0,19	0,09	0,23	0,09	0,03	0,09	Да	Да
R912C	0,43	0,15	0,54	0,15	-0,29	0,16	Да	Нет
R912Q	0,22	0,05	0,15	0,05	-0,05	0,09	Да	Нет
R912E	0,53	0,12	-0,67	0,14	NA	NA	Да	Нет
R912G	-0,21	0,05	-1,04	0,06	-0,56	0,05	Нет	Нет

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительно го обогащения ?	Наличие стабильного положительно го обогащения?
R912P	0,53	0,09	0,79	0,09	-0,40	0,14	Да	Нет
R912T	-0,54	0,17	-0,07	0,15	0,52	0,65	Да	Нет
R912W	-0,09	0,07	-0,14	0,07	-0,43	0,10	Нет	Нет
N913A	-1,19	0,13	-0,97	0,11	-0,87	0,33	Нет	Нет
N913R	-2,49	0,14	-0,64	0,07	-1,67	0,40	Нет	Нет
N913D	-0,62	0,13	-0,44	0,12	-0,75	0,10	Нет	Нет
N913E	-0,91	0,12	-1,92	0,16	NA	NA	Да	Нет
N913G	-1,34	0,07	-0,91	0,06	-1,56	0,30	Нет	Нет
N913H	0,12	0,07	0,13	0,07	-0,20	0,12	Да	Нет
N913I	-0,16	0,09	-0,18	0,09	-0,18	0,12	Нет	Нет
N913L	-0,39	0,11	-0,72	0,11	NA	NA	Да	Нет
N913K	-0,37	0,05	-0,29	0,04	-0,27	0,08	Нет	Нет
N913S	-0,29	0,08	-0,06	0,07	-0,20	0,12	Нет	Нет
N913T	0,09	0,11	-0,67	0,12	-0,35	0,24	Да	Нет
N913Y	-0,47	0,18	-0,44	0,17	NA	NA	Да	Нет
N913V	-1,32	0,12	-0,89	0,10	-1,09	0,18	Нет	Нет

[0160] ¹Ключ к сокращенным обозначениям заголовков: мутанты определены посредством однобуквенного обозначения аминокислоты (дикий тип) в данном положении в полипептиде AsCas12a дикого типа (например, положение аминокислоты 500), за

которым следует аминокислотная замена в варианте; "Показатель обогащения (1)" относится к показателю обогащения для варианта на фоне условий 1; "Стандартная ошибка (1)" относится к стандартной ошибке для экспериментов, проведенных для данного варианта на фоне условий 1; "Показатель обогащения (2)" относится к показателю обогащения варианта на фоне условий 2; "Стандартная ошибка (2)" относится к стандартной ошибке для экспериментов, проведенных для данного варианта на фоне условий 2; "Показатель обогащения (3)" относится к показателю обогащения для варианта на фоне условий 3; "Стандартная ошибка (3)" относится к стандартной ошибке для экспериментов, проведенных для данного варианта на фоне условий 3; "Наличие какого-либо положительного обогащения?" относится к наличию положительного обогащения для данного варианта на фоне по меньшей мере одних экспериментальных условий; "наличие стабильного положительного обогащения?" относится к наличию положительного обогащения для данного варианта на фоне всех протестированных условий.

[0161] Сто восемьдесят семь (187) вариантов (~6% от всех) стабильно повышали выживаемость во всех условиях (таблица 4). Эти варианты, включая четыре подтвержденных индивидуально, могут быть объединены на WT- или M537R/F870L-*AsCas12a*, для способствования ее активности в отношении расщепления ДНК в РАМ ТТТТ.

[0162] Таблица 4. Точковые мутации, стабильно обогащенные относительно эталонных белков во всех условиях.¹

SEQ ID NO:	Мутан Т	Положение	Показатель варианта (условия 1)	Показатель варианта (условия 2)	Показатель варианта (условия 3)
59	R499C	499	0,14±0,08	0,6±0,07	0,06±0,1
60	R499L	499	0,08±0,05	0,05±0,06	0,09±0,15
61	R499K	499	0,54±0,06	0,23±0,06	0,38±0,1
62	L500M	500	0,01±0,05	0,3±0,05	0,28±0,12
63	T501L	501	0,18±0,04	0,32±0,04	0,12±0,07
64	T501M	501	0,32±0,07	0,35±0,07	0,17±0,29
65	T501V	501	0,22±0,06	0,29±0,06	0,13±0,2
66	G502R	502	0,14±0,05	0,28±0,05	0,98±0,07
67	G502E	502	0,42±0,08	0,17±0,08	0,19±0,3
68	G502L	502	0,45±0,07	0,1±0,07	0±0,11
69	G502S	502	0,08±0,06	0,23±0,06	0,16±0,12
70	G502W	502	0,14±0,07	0,65±0,06	0,36±0,14
71	G502V	502	0,21±0,05	0,21±0,05	0,13±0,07
72	L505A	505	0,61±0,05	0,5±0,05	0,47±0,13
73	L505R	505	0,4±0,03	0,56±0,03	0,81±0,05
74	L505Q	505	0,3±0,07	0,82±0,07	0,16±0,11
75	L505E	505	0,18±0,06	0,03±0,07	0,14±0,21
76	L505G	505	0,18±0,03	0,72±0,03	0,4±0,05
77	L505H	505	0,33±0,11	0,83±0,1	0,34±0,32
78	L505K	505	0,02±0,1	1±0,08	1±0,13
79	L505S	505	0,13±0,06	0,32±0,06	0,6±0,07
80	E506A	506	0,33±0,03	0,47±0,03	0,7±0,05
81	E506R	506	0,46±0,03	0,81±0,03	1,2±0,04
82	E506N	506	0,24±0,09	0,53±0,09	0,5±0,29
83	E506C	506	0,2±0,06	0,29±0,06	0,49±0,19
84	E506Q	506	0,09±0,07	0,74±0,06	0,33±0,15

SEQ ID NO:	Мутан т	Положение	Показатель варианта (условия 1)	Показатель варианта (условия 2)	Показатель варианта (условия 3)
85	E506G	506	0,24±0,02	0,39±0,02	0,53±0,03
86	E506H	506	0,35±0,09	0,1±0,1	0,98±0,31
87	E506I	506	0,47±0,09	0,45±0,09	0,69±0,13
88	E506L	506	0,3±0,04	0,61±0,04	0,56±0,07
89	E506K	506	0,18±0,06	0,59±0,05	1,08±0,08
90	E506M	506	0,53±0,06	0,28±0,07	0,47±0,17
91	E506S	506	0,01±0,05	0,47±0,04	0,5±0,06
92	E506T	506	0,39±0,06	0,12±0,07	0,9±0,23
93	E506Y	506	0,16±0,09	0,29±0,09	0,43±0,25
94	E506V	506	0,45±0,03	0,51±0,03	0,75±0,05
95	E508A	508	0,36±0,03	0,2±0,03	0,18±0,06
96	E508R	508	0,54±0,03	0,8±0,03	0,82±0,06
97	E508Q	508	0,25±0,06	0,11±0,07	0,51±0,13
98	E508G	508	0,16±0,02	0,17±0,02	0,22±0,04
99	E508L	508	0,03±0,04	0,1±0,04	0,26±0,11
100	E508K	508	0,2±0,06	0,49±0,06	0,66±0,08
101	E508M	508	0,25±0,07	0,57±0,06	0,54±0,11
102	E508F	508	0,27±0,08	0,19±0,08	0,39±0,29
103	E508S	508	0,31±0,05	0,62±0,04	0,34±0,06
104	E508T	508	0,19±0,06	0,73±0,06	0,55±0,1
105	E508Y	508	0,35±0,09	0,19±0,1	0,21±0,27
106	E508V	508	0,16±0,03	0,22±0,03	0,34±0,05
107	P509R	509	0,23±0,03	0,27±0,03	1,04±0,05
108	P509K	509	0,01±0,07	0,12±0,07	1,29±0,13
109	P509M	509	0,34±0,07	0,34±0,07	0,1±0,22
110	P509S	509	0,1±0,04	0,14±0,04	0,14±0,1
111	P509W	509	0,04±0,05	0,33±0,05	0,61±0,18
112	P509Y	509	0,18±0,09	0,2±0,09	0,53±0,3
113	S510G	510	0,18±0,03	0,49±0,03	0,21±0,06
114	S510L	510	0,57±0,06	0,72±0,06	0,74±0,09
115	S512R	512	0,07±0,07	0,34±0,07	0,07±0,19
116	F513L	513	0,53±0,04	0,63±0,04	0,41±0,07

SEQ ID NO:	Мутан т	Положение	Показатель варианта (условия 1)	Показатель варианта (условия 2)	Показатель варианта (условия 3)
117	F513W	513	0,04±0,06	0,35±0,06	0,28±0,13
118	N515A	515	0,6±0,06	0,82±0,06	0,12±0,11
119	N515R	515	0,63±0,06	0,82±0,05	0,19±0,11
120	N515I	515	0,23±0,07	0,3±0,07	0,16±0,14
121	N515L	515	0,33±0,06	0,53±0,06	0,07±0,2
122	N515T	515	0,41±0,08	0,14±0,08	0,29±0,16
123	N515V	515	0,5±0,05	0,49±0,05	0,45±0,09
124	K516R	516	0,01±0,03	0,26±0,03	0,4±0,06
125	R518K	518	0,2±0,09	0,72±0,08	0,05±0,17
126	T522L	522	1,1±0,05	0,92±0,05	0,28±0,1
127	T522M	522	0,92±0,07	0,81±0,08	0,53±0,21
128	T522V	522	0,16±0,05	0,28±0,05	0,04±0,07
129	K523R	523	0,17±0,02	0,37±0,02	0±0,03
130	S527D	527	0,13±0,11	0,01±0,11	0,34±0,41
131	V528D	528	0,01±0,07	0,27±0,07	0,12±0,12
132	V528L	528	0,55±0,03	0,59±0,03	0,31±0,07
133	V528M	528	0,19±0,05	0,02±0,05	0,13±0,1
134	S542N	542	0,24±0,09	0,02±0,09	0,29±0,07
135	S542C	542	0,03±0,17	0,15±0,17	0,42±0,16
136	K550R	550	0,05±0,03	0,18±0,03	0,17±0,07
137	N551D	551	0,14±0,04	0,15±0,04	0,67±0,07
138	A554I	554	0,15±0,09	0,71±0,08	0,39±0,34
139	A554T	554	0,45±0,04	0,32±0,05	0,93±0,07
140	A554V	554	0,57±0,03	0,48±0,03	0,54±0,04
141	I555V	555	0,41±0,03	0,13±0,03	0,14±0,06
142	L556M	556	0,08±0,08	0,1±0,08	0,11±0,21
143	V558M	558	0,24±0,06	0,15±0,06	0,1±0,12
144	K559A	559	0,17±0,04	0,08±0,04	0,13±0,08
145	N560A	560	0,34±0,05	0,18±0,05	0,18±0,08
146	N560D	560	0,16±0,04	0,18±0,04	0,16±0,08
147	N560E	560	0,48±0,06	0,28±0,06	0,11±0,25
148	N560M	560	0,16±0,09	0,31±0,09	0,18±0,13

SEQ ID NO:	Мутан т	Положение	Показатель варианта (условия 1)	Показатель варианта (условия 2)	Показатель варианта (условия 3)
149	P569D	569	0,6±0,08	0,33±0,08	1,25±0,11
150	Q571A	571	0,64±0,07	0,39±0,08	1,09±0,23
151	Q571P	571	0,17±0,07	0,61±0,07	0,13±0,14
152	Q571S	571	0,25±0,09	0,2±0,09	0,89±0,23
153	Q571T	571	0,22±0,13	0,19±0,13	0,87±0,41
154	K572E	572	0,11±0,04	0,25±0,04	0,42±0,08
155	Y575G	575	0,53±0,04	0,21±0,04	0,32±0,07
156	Y575M	575	0,89±0,11	0,27±0,12	0,31±0,41
157	K576C	576	0,27±0,07	0,25±0,07	0,1±0,26
158	S579T	579	0,17±0,04	0,33±0,04	0,01±0,06
159	S579V	579	0,04±0,03	0,02±0,03	0,05±0,07
160	T583I	583	0,04±0,08	0,11±0,07	0,07±0,17
161	E584H	584	0,09±0,07	0,22±0,07	0,17±0,14
162	E584V	584	0,1±0,03	0,06±0,03	0,12±0,04
163	K585R	585	0,07±0,03	0,32±0,03	0,06±0,05
164	K585F	585	0,51±0,09	0,04±0,09	0,61±0,36
165	D596E	596	0,04±0,04	0,24±0,04	0,69±0,05
166	P599G	599	0,84±0,04	0,83±0,04	1,01±0,05
167	A602C	602	0,64±0,09	0,61±0,09	0,73±0,28
168	L612M	612	0,7±0,07	0,7±0,07	0,01±0,03
169	A614R	614	0,28±0,04	0,07±0,05	0,16±0,05
170	A614I	614	0,52±0,11	0,59±0,11	0,41±0,22
171	T616A	616	0,32±0,03	0,24±0,04	0,09±0,05
172	T616R	616	0,19±0,03	0,12±0,03	0,62±0,04
173	T616Q	616	0,35±0,07	0,38±0,07	0,78±0,2
174	T616G	616	0,22±0,03	0,01±0,03	0,16±0,06
175	T616Y	616	0,54±0,09	0,64±0,09	0,05±0,38
176	A617G	617	0,03±0,03	0,05±0,03	0,24±0,06
177	F619M	619	0,12±0,07	0,55±0,07	0,22±0,25
178	Q620A	620	0,22±0,04	0±0,05	0,18±0,09
179	Q620R	620	0,25±0,03	0,18±0,03	0,17±0,04
180	Q620N	620	0,26±0,14	0,28±0,14	0,36±0,21

SEQ ID NO:	Мутан т	Положение	Показатель варианта (условия 1)	Показатель варианта (условия 2)	Показатель варианта (условия 3)
181	Q620L	620	0,14±0,04	0,45±0,04	0,4±0,16
182	Q620K	620	0,1±0,07	0,24±0,07	0,04±0,1
183	T621A	621	0,18±0,04	0,13±0,04	0,17±0,1
184	H622G	622	0,05±0,03	0,18±0,03	0,07±0,06
185	H622S	622	0,16±0,06	0,59±0,06	0,08±0,1
186	H622T	622	0,01±0,09	0,84±0,08	0,31±0,34
187	H622V	622	0,18±0,05	0,15±0,05	0,31±0,12
188	T623E	623	0,32±0,05	0,23±0,05	0,02±0,05
189	T623H	623	0,6±0,1	0,01±0,11	0,58±0,55
190	T623L	623	0,33±0,05	0,18±0,05	0,17±0,16
191	T623M	623	0,21±0,07	0,28±0,07	0,59±0,22
192	T623F	623	0,8±0,1	0,61±0,1	0,47±0,32
193	T624P	624	0,92±0,02	0,92±0,02	0,04±0,03
194	L627C	627	0,14±0,13	0,84±0,11	0,57±0,48
195	L628C	628	0,31±0,09	0,1±0,1	0,29±0,31
196	L628W	628	0,25±0,06	0,01±0,07	0,67±0,15
197	N630R	630	0,53±0,05	0,06±0,06	0,94±0,08
198	I633N	633	0,16±0,06	0,65±0,06	0,15±0,1
199	I633M	633	0,17±0,07	0,28±0,07	0,1±0,19
200	I633S	633	0,02±0,04	0,35±0,04	0,22±0,08
201	E634N	634	0,52±0,12	0,46±0,12	0±0,36
202	P635A	635	0,04±0,05	0,29±0,05	0,59±0,07
203	P635D	635	0,14±0,09	0,49±0,09	0,52±0,14
204	P635E	635	0,51±0,06	0,49±0,06	0,7±0,16
205	P635T	635	0,36±0,06	0,06±0,06	0,01±0,08
206	T639G	639	0,52±0,06	0,44±0,06	0,06±0,23
207	D840S	840	0,37±0,08	0,33±0,08	0,1±0,16
208	A842S	842	0,36±0,06	0,08±0,06	0,04±0,1
209	A844E	844	0,38±0,1	0,06±0,1	0,13±0,21
210	T851A	851	0,41±0,06	0,14±0,06	0,08±0,1
211	T851V	851	0,32±0,06	0,13±0,06	0,54±0,07
212	E853V	853	0,14±0,07	0,1±0,07	0,38±0,09

SEQ ID NO:	Мутан т	Положение	Показатель варианта (условия 1)	Показатель варианта (условия 2)	Показатель варианта (условия 3)
213	R862K	862	0,04±0,14	0,54±0,13	0,02±0,38
214	S866F	866	0±0,13	0,06±0,12	0,1±0,14
215	S866T	866	0,05±0,13	0,02±0,13	0,4±0,15
216	V873A	873	0,16±0,11	0,05±0,11	0,08±0,16
217	N878D	878	0,03±0,06	0,02±0,06	0,04±0,08
218	Q880R	880	0,13±0,05	0,02±0,05	0,01±0,06
219	Q880G	880	0,25±0,04	0,19±0,04	0,64±0,05
220	A882D	882	0,32±0,05	0,22±0,05	0,1±0,07
221	A882S	882	0,11±0,12	0,14±0,11	0,23±0,22
222	N883G	883	0,42±0,08	0,37±0,08	0,03±0,11
223	N883K	883	0,12±0,16	0,23±0,16	0,16±0,1
224	S884V	884	0,05±0,11	0,61±0,1	0,03±0,14
225	S886L	886	0,09±0,08	0,12±0,08	0,05±0,11
226	S886M	886	0,32±0,11	0,15±0,11	0,4±0,35
227	S886W	886	0,23±0,07	0,01±0,07	0,7±0,19
228	Q890C	890	0,03±0,11	0,64±0,1	0,08±0,54
229	Q890H	890	0,39±0,09	0,07±0,09	0,04±0,11
230	Q890W	890	0,03±0,08	0,23±0,07	0,03±0,08
231	A894R	894	0,19±0,06	0,06±0,06	0,04±0,08
232	A894D	894	0,04±0,06	0,09±0,06	0,21±0,05
233	Y895D	895	0,16±0,04	0±0,04	0,09±0,04
234	H899A	899	0,21±0,08	0,16±0,07	0,01±0,48
235	H899N	899	0,15±0,15	0,7±0,14	0,08±0,18
236	E901D	901	0,07±0,1	0,05±0,1	0,14±0,15
237	P903T	903	0,64±0,13	0,52±0,12	0,39±0,18
328	G906A	906	0,41±0,05	0,56±0,04	0,42±0,05
239	G906S	906	0,4±0,05	0,16±0,05	0,15±0,06
240	I907A	907	0,7±0,1	0,42±0,1	0,27±0,54
241	I907V	907	0,15±0,07	0,12±0,07	0,13±0,06
242	R912A	912	0,46±0,09	0,49±0,09	0,31±0,64
243	R912L	912	0,53±0,08	0,38±0,08	0,21±0,16
244	R912S	912	1,04±0,11	0,3±0,11	0,31±0,54

SEQ ID	Мутан	Положение	Показатель	Показатель	Показатель
NO:	т		варианта	варианта	варианта
			(условия 1)	(условия 2)	(условия 3)
245	R912V	912	0,19±0,09	0,23±0,09	0,03±0,09

¹Показаны показатели фенотипа (т.е. натуральный логарифм относительного обогащения) для каждой точковой мутации. Планка погрешностей оценивает точность измерения, которая зависит от подсчета посредством секвенирования для каждого варианта в библиотеках. В анализ были включены только варианты с результатом подсчета 50 во всех библиотеках.

[0163] В таблице 5 представлены последовательности, использованные в качестве праймеров для получения библиотеки насыщающего мутагенеза *AsCas12a*. Использовали стандартные рекомбинантные способы и технологии. Библиотеку для скрининга конструировали с использованием способа, описанного в Wrenbeck *et al.* (2016).

[0164] Таблица 5. Последовательности праймеров для получения библиотеки насыщающего мутагенеза *AsCas12a*.

SEQ ID	Название	Последовательность (5'-3') ^a
NO:		
246	499_NNK_HsCas12a_R	gacccccgagttctccgccNNKctgacaggcatcaaactg
	499	
247	500_NNK_HsCas12a_L	ggacccccgagttctccgccagaNNKacaggcatcaaac
	500	
248	501_NNK_HsCas12a_T	cgagttctccgccagactgNNKggcatcaaactggaaatgg
	501	
249	502_NNK_HsCas12a_G	gagttctccgccagactgacaNNKatcaaactggaaatggaaccc
	502	
250	503_NNK_HsCas12a_I5	ctccgccagactgacaggcNNKaaactggaaatggaaccca
	03	
251	504_NNK_HsCas12a_K	gccagactgacaggcatcNNKctggaaatggaacccagc
	504	
252	505_NNK_HsCas12a_L	ccagactgacaggcatcaaaNNKgaatggaacccagcctgtc
	505	
253	506_NNK_HsCas12a_E	gactgacaggcatcaaactgNNKatggaacccagcctgtcctt
	506	
254	507_NNK_HsCas12a_M	ctgacaggcatcaaactggaaNNKgaacccagcctgtccttctac
	507	
255	508_NNK_HsCas12a_E	ctgacaggcatcaaactggaaatgNNKcccagcctgtccttc

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	508	
256	509_NNK_HsCas12a_P	gactgacaggcatcaaaactggaaatggaaNNKagcctgtccttcta
	509	c
257	510_NNK_HsCas12a_S	atcaaaactggaaatggaacccNNKctgtccttctacaacaaggcc
	510	
258	511_NNK_HsCas12a_L	aaactggaaatggaacccagcNNKtccttctacaacaaggccaga
	511	
259	512_NNK_HsCas12a_S	ctggaaatggaacccagcctgNNKttctacaacaaggccagaaac
	512	
260	513_NNK_HsCas12a_F	gaaatggaacccagcctgtccNNKtacaacaaggccagaaactac
	513	
261	514_NNK_HsCas12a_Y	ggaacccagcctgtccttcNNKaacaaggccagaaactacg
	514	
262	515_NNK_HsCas12a_N	cccagcctgtccttctacNNKaaggccagaaactacgcc
	515	
263	516_NNK_HsCas12a_K	cagcctgtccttctacaacNNKgccagaaactacgccacca
	516	
264	517_NNK_HsCas12a_A	cagcctgtccttctacaacaagNNKagaaactacgccaccaagaa
	517	ac
265	518_NNK_HsCas12a_R	ctgtccttctacaacaaggccNNKaactacgccaccaagaaaccc
	518	
266	519_NNK_HsCas12a_N	tccttctacaacaaggccagaNNKtacgccaccaagaaaccctac
	519	
267	520_NNK_HsCas12a_Y	ttctacaacaaggccagaaacNNKgccaccaagaaaccctacagc
	520	
268	521_NNK_HsCas12a_A	tacaacaaggccagaaactacNNKaccaagaaaccctacagcgt
	521	g
269	522_NNK_HsCas12a_T	caaggccagaaactacgccNNKaagaaaccctacagcgtgg
	522	
270	523_NNK_HsCas12a_K	ggccagaaactacgccaccNNKaaccctacagcgtggaaa
	523	
271	524_NNK_HsCas12a_K	ccagaaactacgccaccaagNNKccctacagcgtggaaaagt

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	524	
272	525_NNK_HsCas12a_P	ggccagaaactacgccaccaagaaaNNKtacagcgtggaaaagt
	525	ttaag
273	526_NNK_HsCas12a_Y	aactacgccaccaagaaacccNNKagcgtggaaaagttaagctg
	526	
274	527_NNK_HsCas12a_S	ctacgccaccaagaaaccctacNNKgtggaaaagttaagctgaa
	527	ctt
275	528_NNK_HsCas12a_V	cgccaccaagaaaccctacagcNNKgaaaagttaagctgaacttc
	528	c
276	529_NNK_HsCas12a_E	caccaagaaaccctacagcgtgNNKaagttaagctgaactccag
	529	a
277	530_NNK_HsCas12a_K	caagaaaccctacagcgtggaaNNKttaagctgaactccagatg
	530	c
278	531_NNK_HsCas12a_F	aaaccctacagcgtggaaaagNNKaagctgaactccagatgcc
	531	
279	532_NNK_HsCas12a_K	ccctacagcgtggaaaagtttNNKctgaactccagatgccac
	532	
280	533_NNK_HsCas12a_L	tacagcgtggaaaagttaagNNKaactccagatgccaccctg
	533	
281	534_NNK_HsCas12a_N	gcgtggaaaagttaagctgNNKttccagatgccaccctggc
	534	
282	535_NNK_HsCas12a_F	cgtggaaaagttaagctgaacNNKcagatgccaccctggccag
	535	
283	536_NNK_HsCas12a_Q	ggaaaagttaagctgaacttcNNKatgccaccctggccagcg
	536	
284	537_NNK_HsCas12a_M	ttaagctgaactccagNNKcccaccctggccagcgg
	537	
285	538_NNK_HsCas12a_P	aagctgaactccagatgNNKaccctggccagcggct
	538	
286	539_NNK_HsCas12a_T	gaactccagatgccNNKctggccagcggctggg
	539	
287	540_NNK_HsCas12a_L	ttccagatgccaccNNKgccagcggctgggac

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	540	
288	541_NNK_HsCas12a_A	cagatgccaccctgNNKagcggctgggacgtg
	541	
289	542_NNK_HsCas12a_S	atgccaccctggccNNKggctgggacgtgaacaa
	542	
290	543_NNK_HsCas12a_G	gccaccctggccagcNNKtgggacgtgaacaaag
	543	
291	544_NNK_HsCas12a_W	ccaccctggccagcggcNNKgacgtgaacaaagagaag
	544	
292	545_NNK_HsCas12a_D	ccctggccagcggctggNNKgtgaacaaagagaagaac
	545	
293	546_NNK_HsCas12a_V	ctggccagcggctgggacNNKaacaaagagaagaacaacg
	546	
294	547_NNK_HsCas12a_N	ccagcggctgggacgtgNNKaaagagaagaacaacggc
	547	
295	548_NNK_HsCas12a_K	gcggctgggacgtgaacNNKgagaagaacaacggcgc
	548	
296	549_NNK_HsCas12a_E	cggctgggacgtgaacaaaNNKaagaacaacggcgccatc
	549	
297	550_NNK_HsCas12a_K	ctgggacgtgaacaaagagNNKaacaacggcgccatcctgt
	550	
298	551_NNK_HsCas12a_N	gggacgtgaacaaagagaagNNKaacggcgccatcctgttcg
	551	
299	552_NNK_HsCas12a_N	gacgtgaacaaagagaagaacNNKggcgccatcctgttcgtgaa
	552	
300	553_NNK_HsCas12a_G	cgtgaacaaagagaagaacaacNNKgccatcctgttcgtgaagaa
	553	cg
301	554_NNK_HsCas12a_A	gaacaaagagaagaacaacggcNNKatcctgttcgtgaagaacg
	554	gac
302	555_NNK_HsCas12a_I5	agagaagaacaacggcgccNNKctgttcgtgaagaacggac
	555	
303	556_NNK_HsCas12a_L	gagaagaacaacggcgccatcNNKttcgtgaagaacggactgtac

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	556	
304	557_NNK_HsCas12a_F	gaacaacggcgccatcctgNNKgtgaagaacggactgtact
	557	
305	558_NNK_HsCas12a_V	caacggcgccatcctgttcNNKaagaacggactgtactacc
	558	
306	559_NNK_HsCas12a_K	ggcgccatcctgttcgtgNNKaacggactgtactacctg
	559	
307	560_NNK_HsCas12a_N	gccatcctgttcgtgaagNNKggactgtactacctgggc
	560	
308	561_NNK_HsCas12a_G	gccatcctgttcgtgaagaacNNKctgtactacctgggcatcatg
	561	
309	562_NNK_HsCas12a_L	tcctgttcgtgaagaacggaNNKtactacctgggcatcatgcc
	562	
310	563_NNK_HsCas12a_Y	ctgttcgtgaagaacggactgNNKtacctgggcatcatgcctaag
	563	
311	564_NNK_HsCas12a_Y	cgtgaagaacggactgtacNNKctgggcatcatgcctaagc
	564	
312	565_NNK_HsCas12a_L	gtgaagaacggactgtactacNNKggcatcatgcctaagcagaag
	565	
313	566_NNK_HsCas12a_G	aagaacggactgtactacctgNNKatcatgcctaagcagaagggc
	566	
314	567_NNK_HsCas12a_I5	ggactgtactacctgggcNNKatgcctaagcagaagggc
	67	
315	568_NNK_HsCas12a_M	gactgtactacctgggcatcNNKcctaagcagaagggcagata
	568	
316	569_NNK_HsCas12a_P	ctgtactacctgggcatcatgNNKaagcagaagggcagatacaag
	569	
317	570_NNK_HsCas12a_K	ctacctgggcatcatgcctNNKcagaagggcagatacaagg
	570	
318	571_NNK_HsCas12a_Q	cctgggcatcatgcctaagNNKaagggcagatacaaggccc
	571	
319	572_NNK_HsCas12a_K	ggcatcatgcctaagcagNNKggcagatacaaggccctg

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	572	
320	573_NNK_HsCas12a_G	ggcatcatgcctaagcagaagNNKagatacaaggccctgtccttt
	573	
321	574_NNK_HsCas12a_R	catgcctaagcagaagggcNNKtacaaggccctgtcctttg
	574	
322	575_NNK_HsCas12a_Y	gcctaagcagaagggcagaNNKaaggccctgtcctttgagc
	575	
323	576_NNK_HsCas12a_K	aagcagaagggcagatacNNKgcctgtcctttgagccc
	576	
324	577_NNK_HsCas12a_A	gcagaagggcagatacaagNNKctgtcctttgagcccaccg
	577	
325	578_NNK_HsCas12a_L	gaagggcagatacaaggccNNKtcctttgagcccaccgaaa
	578	
326	579_NNK_HsCas12a_S	gggcagatacaaggccctgNNKtttgagcccaccgaaaaga
	579	
327	580_NNK_HsCas12a_F	agatacaaggccctgtccNNKgagcccaccgaaaagacc
	580	
328	581_NNK_HsCas12a_E	ggcagatacaaggccctgtcctttNNKcccaccgaaaagac
	581	
329	582_NNK_HsCas12a_P	caaggccctgtcctttgagNNKaccgaaaagaccagcgag
	582	
330	584_NNK_HsCas12a_E	ctgtcctttgagcccaccNNKaagaccagcgagggcttt
	584	
331	584_NNK_HsCas12a_T	ccctgtcctttgagcccNNKgaaaagaccagcgaggg
	584	
332	585_NNK_HsCas12a_K	gtcctttgagcccaccgaaNNKaccagcgagggctttg
	585	
333	586_NNK_HsCas12a_T	tgtcctttgagcccaccgaaaagNNKagcgagggctttgac
	586	
334	587_NNK_HsCas12a_S	tttgagcccaccgaaaagaccNNKgagggctttgacaagatgtac
	587	
335	588_NNK_HsCas12a_E	gagcccaccgaaaagaccagcNNKggctttgacaagatgtactac

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	588	
336	589_NNK_HsCas12a_G	cccaccgaaaagaccagcgagNNKtttgacaagatgtactacgat
	589	
337	590_NNK_HsCas12a_F	accgaaaagaccagcgagggcNNKgacaagatgtactacgatta
	590	ct
338	591_NNK_HsCas12a_D	ccgaaaagaccagcgagggccttNNKaagatgtactacgattactt
	591	cc
339	592_NNK_HsCas12a_K	aagaccagcgagggccttgacNNKatgtactacgattacttcccc
	592	
340	593_NNK_HsCas12a_M	ccagcgagggccttgacaagNNKtactacgattacttccccga
	593	
341	594_NNK_HsCas12a_Y	gcgagggccttgacaagatgNNKtacgattacttccccgacgc
	594	
342	595_NNK_HsCas12a_Y	gggccttgacaagatgtacNNKgattacttccccgacgccg
	595	
343	596_NNK_HsCas12a_D	ggccttgacaagatgtactacNNKtacttccccgacgccgcca
	596	
344	597_NNK_HsCas12a_Y	agggccttgacaagatgtactacgatNNKtccccgacgccgc
	597	
345	598_NNK_HsCas12a_F	gcttgacaagatgtactacgattacNNKcccgacgccgccaaga
	598	
346	599_NNK_HsCas12a_P	tttgacaagatgtactacgattacttcNNKgacgccgccaagatgat
	599	c
347	600_NNK_HsCas12a_D	gtactacgattacttccccNNKgccgccaagatgatcccca
	600	
348	601_NNK_HsCas12a_A	actacgattacttccccgacNNKgccaagatgatccccaagtg
	601	
349	602_NNK_HsCas12a_A	cgattacttccccgacgccNNKaagatgatccccaagtgca
	602	
350	603_NNK_HsCas12a_K	cttccccgacgccgccNNKatgatccccaagtgca
	603	
351	604_NNK_HsCas12a_M	cccgacgccgccaagNNKatccccaagtgcagc

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	604	
352	605_NNK_HsCas12a_I6	cgacgccgccaagatgNNKcccaagtgcagcaccc
	05	
353	606_NNK_HsCas12a_P	gacgccgccaagatgacNNKaagtgcagcacccagctg
	606	
354	607_NNK_HsCas12a_K	ccgccaagatgatccccNNKtgcagcacccagctgaa
	607	
355	608_NNK_HsCas12a_C	gccaagatgatccccaagNNKagcacccagctgaaggcc
	608	
356	609_NNK_HsCas12a_S	aagatgatccccaagtgcNNKaccagctgaaggccgtg
	609	
357	610_NNK_HsCas12a_T	tgatccccaagtgcagcNNKcagctgaaggccgtgac
	610	
358	611_NNK_HsCas12a_Q	ccccaagtgcagcacccNNKctgaaggccgtgaccg
	611	
359	613_NNK_HsCas12a_K	tgcagcacccagctgNNKgcccgtgaccgcccac
	613	
360	613_NNK_HsCas12a_L	caagtgcagcacccagNNKaaggccgtgaccgccc
	613	
361	614_NNK_HsCas12a_A	gcagcacccagctgaagNNKgtgaccgcccactttca
	614	
362	615_NNK_HsCas12a_V	gcaccagctgaaggccNNKaccgcccactttcagac
	615	
363	616_NNK_HsCas12a_T	ccagctgaaggccgtgNNKgcccactttcagaccc
	616	
364	617_NNK_HsCas12a_A	cagctgaaggccgtgaccNNKcactttcagaccacacc
	617	
365	618_NNK_HsCas12a_H	tgaaggccgtgaccgccNNKtttcagaccacaccac
	618	
366	619_NNK_HsCas12a_F	gccgtgaccgcccacNNKcagaccacaccacc
	619	
367	620_NNK_HsCas12a_Q	aaggccgtgaccgcccactttNNKaccacaccacc

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	620	
368	621_NNK_HsCas12a_T	gaccgcccactttcagNNKcacaccaccccatcc
	621	
369	622_NNK_HsCas12a_H	cgcccactttcagaccNNKaccaccccatcctgc
	622	
370	623_NNK_HsCas12a_T	cccactttcagaccacNNKaccccatcctgctgag
	623	
371	624_NNK_HsCas12a_T	cactttcagaccacaccNNKcccatcctgctgagcaac
	624	
372	625_NNK_HsCas12a_P	cactttcagaccacaccaccNNKacctcctgctgagcaacaattc
	625	
373	626_NNK_HsCas12a_I6	cagaccacaccacccccNNKctgctgagcaacaattc
	26	
374	627_NNK_HsCas12a_L	gaccacaccacccccatcNNKctgagcaacaattcatcg
	627	
375	628_NNK_HsCas12a_L	ccacaccaccccatcctgNNKagcaacaattcatcgagc
	628	
376	629_NNK_HsCas12a_S	accaccccatcctgctgNNKaacaattcatcgagccc
	629	
377	630_NNK_HsCas12a_N	cccccacctgctgagcNNKaattcatcgagcccct
	630	
378	631_NNK_HsCas12a_N	cccatcctgctgagcaacNNKttcatcgagcccctggaa
	631	
379	632_NNK_HsCas12a_F	ccatcctgctgagcaacaacNNKatcgagcccctggaaatcac
	632	
380	633_NNK_HsCas12a_I6	cctgctgagcaacaacttcNNKgagcccctggaaatcacca
	33	
381	634_NNK_HsCas12a_E	cctgctgagcaacaacttcacNNKcccctggaaatcaccaaagag
	634	
382	635_NNK_HsCas12a_P	gctgagcaacaattcatcgagNNKctggaaatcaccaaagagat
	635	ct
383	636_NNK_HsCas12a_L	gagcaacaattcatcgagcccNNKgaaatcaccaaagagatcta

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	636	cg
384	637_NNK_HsCas12a_E	aacaacttcacgagcccctgNNKacaccaagagatctacgac
	637	
385	638_NNK_HsCas12a_I6	aacaacttcacgagcccctggaaNNKaccaaagagatctacgac
	38	c
386	639_NNK_HsCas12a_T	ttcatcgagcccctggaaatcNNKaaagagatctacgacctgaac
	639	
387	640_NNK_HsCas12a_K	cgagcccctggaaatcaccNNKgagatctacgacctgaaca
	640	
388	840_NNK_HsCas12a_D	ctgagccacgacctgtccNNKgaagctagagcactgctg
	840	
389	841_NNK_HsCas12a_E	ccacgacctgtccgacNNKgctagagcactgctgc
	841	
390	842_NNK_HsCas12a_A	ccacgacctgtccgacgaaNNKagagcactgctgccc
	842	
391	843_NNK_HsCas12a_R	gacctgtccgacgaagctNNKgactgctgcccacg
	843	
392	844_NNK_HsCas12a_A	ctgtccgacgaagctagaNNKctgctgcccacgtgatc
	844	
393	845_NNK_HsCas12a_L	gtccgacgaagctagagcaNNKctgcccacgtgatcaca
	845	
394	846_NNK_HsCas12a_L	ccgacgaagctagagcactgNNKccaacgtgatcacaaga
	846	
395	847_NNK_HsCas12a_P	gacgaagctagagcactgctgNNKaacgtgatcacaagaggt
	847	g
396	848_NNK_HsCas12a_N	aagctagagcactgctgcccNNKgtagatcacaagaggtgtc
	848	
397	849_NNK_HsCas12a_V	ctagagcactgctgcccacNNKatcacaagaggtgtcca
	849	
398	850_NNK_HsCas12a_I8	gactgctgcccacgtgNNKacaaaagaggtgtccac
	50	
399	851_NNK_HsCas12a_T	ctgctgcccacgtgatcNNKaaagaggtgtcccacgag

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	851	
400	852_NNK_HsCas12a_K	ctgccaacgtgatcacannKgaggtgtcccacgagatc
	852	
401	853_NNK_HsCas12a_E	cactgctgccaacgtgatcacaaaaNNKgtgtcccacgagat
	853	
402	854_NNK_HsCas12a_V	gccaacgtgatcacaaaagagNNKtcccacgagatcatcaagga
	854	c
403	855_NNK_HsCas12a_S	aacgtgatcacaaaagaggtgNNKcacgagatcatcaaggaccg
	855	g
404	856_NNK_HsCas12a_H	tgatcacaaaagaggtgtccNNKgatcatcaaggaccggcg
	856	
405	857_NNK_HsCas12a_E	cacaaaagaggtgtccacNNKatcatcaaggaccggcggt
	857	
406	858_NNK_HsCas12a_I8	caaaagaggtgtcccacgagNNKatcaaggaccggcggtttac
	58	
407	859_NNK_HsCas12a_I8	gaggtgtcccacgagatcNNKaaggaccggcggtttacc
	59	
408	860_NNK_HsCas12a_K	gtgtcccacgagatcatcNNKgaccggcggtttacctc
	860	
409	861_NNK_HsCas12a_D	gtgtcccacgagatcatcaagNNKcggcggtttacctcc
	861	
410	862_NNK_HsCas12a_R	tcccacgagatcatcaaggacNNKcggtttacctccgataagttc
	862	
411	863_NNK_HsCas12a_R	cacgagatcatcaaggaccggNNKttacctccgataagttcttc
	863	
412	864_NNK_HsCas12a_F	gagatcatcaaggaccggcggNNKacctccgataagttcttcttc
	864	
413	865_NNK_HsCas12a_T	cgagatcatcaaggaccggcggtttNNKtccgataagttcttcttc
	865	
414	866_NNK_HsCas12a_S	atcaaggaccggcggtttaccNNKgataagttcttctccacgtg
	866	
415	867_NNK_HsCas12a_D	ggaccggcggtttacctccNNKaagttcttctccacgtgc

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	867	
416	868_NNK_HsCas12a_K	ccggcggtttacctccgatNNKttcttctccacgtgccc
	868	
417	869_NNK_HsCas12a_F	ggcggtttacctccgataagNNKttcttccacgtgcccatac
	869	
418	870_NNK_HsCas12a_F	ggtttacctccgataagttcNNKttccacgtgcccataccct
	870	
419	871_NNK_HsCas12a_F	tttacctccgataagttctcNNKcacgtgcccataccctgaac
	871	
420	872_NNK_HsCas12a_H	acctccgataagttcttctcNNKgtgcccataccctgaactac
	872	
421	873_NNK_HsCas12a_V	tccgataagttcttctccacNNKcccatcaccctgaactaccag
	873	
422	874_NNK_HsCas12a_P	gataagttcttctccacgtgNNKatcacctgaactaccaggcc
	874	
423	875_NNK_HsCas12a_I8	ttcttctccacgtgcccNNKaccctgaactaccaggcc
	75	
424	876_NNK_HsCas12a_T	tcttccacgtgcccatacNNKctgaactaccaggccgc
	876	
425	877_NNK_HsCas12a_L	ccacgtgcccatacaccNNKaactaccaggccgcc
	877	
426	878_NNK_HsCas12a_N	cgtgcccataccctgNNKtaccaggccgccaaca
	878	
427	879_NNK_HsCas12a_Y	gcccataccctgaacNNKcaggccgccaacagcc
	879	
428	880_NNK_HsCas12a_Q	ccataccctgaactacNNKgcccgaacagcccca
	880	
429	881_NNK_HsCas12a_A	atcacctgaactaccagNNKgccaacagccccagcaag
	881	
430	882_NNK_HsCas12a_A	accctgaactaccaggccNNKaacagccccagcaagttc
	882	
431	883_NNK_HsCas12a_N	ctgaactaccaggccgccNNKagccccagcaagttaac

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	883	
432	884_NNK_HsCas12a_S	aactaccaggccgccaacNNKcccagcaagttcaaccag
	884	
433	885_NNK_HsCas12a_P	ctaccaggccgccaacagcNNKagcaagttcaaccagagag
	885	
434	886_NNK_HsCas12a_S	caggccgccaacagccccNNKaagttcaaccagagagt
	886	
435	887_NNK_HsCas12a_K	gccgccaacagccccagcNNKttcaaccagagagtgaac
	887	
436	888_NNK_HsCas12a_F	gccaacagccccagcaagNNKaaccagagagtgaacgcc
	888	
437	889_NNK_HsCas12a_N	caacagccccagcaagttcNNKcagagagtgaacgcctacc
	889	
438	890_NNK_HsCas12a_Q	cagccccagcaagttcaacNNKagagtgaacgcctacctga
	890	
439	891_NNK_HsCas12a_R	ccccagcaagttcaaccagNNKgtgaacgcctacctgaaag
	891	
440	892_NNK_HsCas12a_V	cccagcaagttcaaccagagaNNKaacgcctacctgaaagagca
	892	c
441	893_NNK_HsCas12a_N	gcaagttcaaccagagagtgNNKgctacctgaaagagcaccc
	893	
442	894_NNK_HsCas12a_A	aagttcaaccagagagtgaacNNKtacctgaaagagcaccccg
	894	g
443	895_NNK_HsCas12a_Y	aaccagagagtgaacgccNNKctgaaagagcaccccgag
	895	
444	896_NNK_HsCas12a_L	ccagagagtgaacgcctacNNKaagagcaccccgagacac
	896	
445	897_NNK_HsCas12a_K	gagtgaacgcctacctgNNKgagcaccccgagacacc
	897	
446	898_NNK_HsCas12a_E	agagagtgaacgcctacctgaaaNNKcaccccgagacacc
	898	
447	899_NNK_HsCas12a_H	gaacgcctacctgaaagagNNKcccagacacccatcattg

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') ^a
	899	
448	900_NNK_HsCas12a_P	cgctacctgaaagagcacNNKgagacacccatcattggca
	900	
449	901_NNK_HsCas12a_E	ctacctgaaagagcaccccNNKacacccatcattggcatcg
	901	
450	902_NNK_HsCas12a_T	ctgaaagagcaccccagNNKcccatcattggcatcgac
	902	
451	903_NNK_HsCas12a_P	tgaaagagcaccccagacaNNKatcattggcatcgacagagg
	903	
452	904_NNK_HsCas12a_I9	agcaccccagacacccNNKattggcatcgacagagg
	04	
453	905_NNK_HsCas12a_I9	ccccgagacacccatcNNKggcatcgacagaggcg
	05	
454	906_NNK_HsCas12a_G	gagcaccccagacacccatcattNNKatcgacagaggcg
	906	
455	907_NNK_HsCas12a_I9	gagacacccatcattggcNNKgacagaggcgagcggaac
	07	
456	908_NNK_HsCas12a_D	acacccatcattggcatcNNKagaggcgagcggaacctg
	908	
457	909_NNK_HsCas12a_R	cccatcattggcatcgacNNKggcgagcggaacctgatc
	909	
458	910_NNK_HsCas12a_G	cccatcattggcatcgacagaNNKgagcggaacctgatctacatc
	910	
459	911_NNK_HsCas12a_E	tcattggcatcgacagaggcNNKcggaacctgatctacatcac
	911	
460	912_NNK_HsCas12a_R	tggcatcgacagaggcgagNNKaacctgatctacatcacccg
	912	
461	913_NNK_HsCas12a_N	atcgacagaggcgagcggNNKctgatctacatcacccgtg
	913	

^aДля "NNK", N относится к А, С, Т или G; К относится к G или Т.

[0165] Что касается таблицы 4, эталонная (т.е. дикого типа) последовательность полипептида представляет собой SEQ ID NO: 462, на которой эти мутанты основаны при сравнении. Полинуклеотиды, кодон-оптимизированные для экспрессии в *E. coli* и клетках

человека, которые кодируют SEQ ID NO:462, представляют собой SEQ ID NO: 463 и 464, соответственно. Те же мутации также вносили на фоне M537R/F870L-*AsCas12a*. Соответствующая последовательность эталонного пептида для M537R/F870L-Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 465 (измененные аминокислоты подчеркнуты). Полинуклеотиды, кодон-оптимизированные для экспрессии в *E. coli* и клетках человека, которые кодируют SEQ ID NO:465, представляют собой SEQ ID NO: 466 и 467, соответственно (измененные кодоны подчеркнуты).

[0166] SEQ ID NO: 462

[0167]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQQGFIEEDKARNDDHYKELKPIIDRIYKTY
ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDIYFIGRTDNLTDAL
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRLNENVLETAELFNEFNSIDLTHIFISHK
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE
LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFAVDEN
EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQRPTLASGWDVNKE
KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTKTSSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK
CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDITYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFLFHVPIITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNLIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
VLKDYPAEKVGGVLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW
KTIKNHESRKHFLEGFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
TQFDAKGTPFIAGKRIVPVIEHNRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
ANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRN

[0168] SEQ ID NO: 463

[0169]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTCGTA
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG

TTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGGCACCGTTACCACC
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
CGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
AAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
AAACCAAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA
AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCAACAGTATCGATCTGAGCAGCCT
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG
AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA
AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT
GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG
TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTTACCAGCGACA
AATTCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA

AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA
CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG
TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAGAAAATGC
TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
CCTGCACTTTAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG
CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA
GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
AGAACTGCGTAAC

[0170] SEQ ID NO: 464

[0171]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTCGTA
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACGC
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC

ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTGAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGA
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
 AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
 TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
 AAACCAAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
 TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
 CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
 TCTACGATCTGAATAACCCGGAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA
 AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
 CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT
 GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
 TGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG
 AAACCGGTAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
 TGGCAAAAACCTCGATTAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG
 TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA
 AATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA
 AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTGAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTGAGGCATGGTCAGTTGTTGG
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
 TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
 AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAAATGC
 TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG

GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
 AGAACTGCGTAAC

[0172] SEQ ID NO: 465

[0173]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY
 ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAI
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSF
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLNRNENVLETAELFNELSIDLTHIFISHK
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE
 LSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFAVDEN
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNLNFQRPTLASGWDVNKE
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTKTSSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK
 CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFLFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
 VLKDYPAEKVGGVLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW
 KTIKNHESRKHFLEGFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
 TQFDAKGTPFIAGKRIVPVIEHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
 ANGAYHIALKGQLLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRN

[0174] SEQ ID NO: 466

[0175]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
 AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
 TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
 GGCTTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTTGAAAACGTTAAAAAA
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAAGTGAATAGCATTGA
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGA
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAAGTGAAGTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATA
 AAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGT
 ATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAA
 AACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAAT
 GATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATAC
 CACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGAT
 CTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCAA
 AAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTC
 ACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTG
 CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT
 GCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA

AACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCA
 TGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCT
 GGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAA
 GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTG
 AAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATGT
 GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT
 TATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA
 ATTCTGTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAA
 ATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGG
 TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA
 AATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAAC
 TGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGT
 ACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT
 CTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAA
 AGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCT
 GATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTAT
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
 AGAACTGCGTAAC

[0176] SEQ ID NO: 467

[0177]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
 AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTCGTA
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG

TTAAAGCCGAAC TGT TTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
 GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAAGTGAATAGCATTGA
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGA
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAAC TGA ACTTT CAG CGT CCG ACCCTGGCAAGCGGTGGGATGTTAATA
 AAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGT
 ATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAA
 AACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAAT
 GATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATAC
 CACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGAT
 CTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCAA
 AAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTC
 ACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTG
 CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT
 GCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA
 AACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCA
 TGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCT
 GGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAAGTGT TTTATCGTCCGAAAA
 GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTG
 AAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATGT
 GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT
 TATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA
 ATTC CTG TTT CATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAA

ATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGG
TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA
AATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAAC
TGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGT
ACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT
CTGATGATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAA
AGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAATGCT
GATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG
CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACCGG
TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA
GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
AGAACTGCGTAAC

[0178] Дополнительные полинуклеотиды и полипептиды, относящиеся к этому примеру, включают варианты Cas12a, имеющие одну аминокислотную замену M537R и F870L, как показано ниже. Подчеркнутые кодоны или аминокислоты соответствуют изменениям относительно соответствующих последовательностей Cas12a WT.

[0179] SEQ ID NO: 468, оптимизированная для *E. coli* ДНК M537R

[0180]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT

ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAAGTGAATAGCATTGA
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATA
 AAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGT
 ATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAA
 AACCAGTGAAGGTTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAAT
 GATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTTCAGACCCATAC
 CACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGAT
 CTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCAA
 AAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTC
 ACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTG
 CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT
 GCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA
 AACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCA
 TGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCT
 GGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAA
 GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTG
 AAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATGT
 GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT
 TATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA
 ATTCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAA
 ATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGG
 TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA
 AATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTGAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAAC
 TGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGT

ACAATTAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT
 CTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAA
 AGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCT
 GATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
 AGAACTGCGTAAC

[0181] SEQ ID NO: 469, оптимизированная для *E. coli* ДНК Cas12a F870L

[0182]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
 AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
 TTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
 GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA

TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
 AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
 TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
 AAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
 TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
 CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
 TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA
 AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
 CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT
 GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
 TGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG
 AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG
 TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA
 AATTCCTGTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA
 AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACGAGTTTGATTACCAGAAAAAA
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTGAGGCATGGTCAGTTGTTGG
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
 TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
 AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAAATGC
 TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCA

CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
 AGAACTGCGTAAC

[0183] SEQ ID NO: 470, оптимизированная для человека ДНК Cas12a M537R

[0184]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
 AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
 TGATTGAAGAACAGGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
 TTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACGC
 GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGA

GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAACCTGAACCTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTGGGATGTTAATA
 AAGAAAAAACAAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGT
 ATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAA
 AACCAAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAAT
 GATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTTCAGACCCATAC
 CACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGAT
 CTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCAA
 AAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTC
 ACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTG
 CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT
 GCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA
 AACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCA
 TGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCT
 GGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACCTGTTTTATCGTCCGAAAA
 GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTG
 AAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGT
 GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT
 TATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA
 ATTCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAA
 ATTTAACCAAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGG
 TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA
 AATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACGACGTTTGATTACCAGAAAAAAC
 TGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGT
 ACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT
 CTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAA
 AGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCT
 GATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGCCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTTCACCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG

GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
AGAACTGCGTAAC

[0185] SEQ ID NO: 471, оптимизированная для человека ДНК Cas12a F870L

[0186]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
TGATTGAAGAACAGGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGA
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
AAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
AAACCAAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA

AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
 CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT
 GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
 TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG
 AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG
 TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA
 AATTCCTGTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA
 AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTGAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTGAGGCATGGTCAGTTGTTGG
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
 TCTGATGATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
 AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAATGC
 TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTAT
 CCTGCACTTTAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
 AGAACTGCGTAAC

[0187] SEQ ID NO: 472 Cas12a M537R, a.k.

[0188]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQQGFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY
 ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNLIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAI
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF

SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE
 LSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFAVDEN
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNFQRPTLASGWDVNKE
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTSEKTSSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK
 CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAQAWSVVGTIKDL
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
 VLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFDVPFVW
 KTIKNHESRKHFLGFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE
 TQFDAKGTPFIAGKRIVPVIENTHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
 ANGAYHIALKGQLLNLHLSKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRN

[0189] SEQ ID NO: 473 Cas12a F870L, a.k.

[0190]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQQGFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY
 ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYIGRTDNLTDAI
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE
 LSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFAVDEN
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNFQMPTLASGWDVNKE
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTSEKTSSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK
 CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFLFHVPIITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAQAWSVVGTIKDL
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL
 VLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFDVPFVW
 KTIKNHESRKHFLGFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE

TQFDAKGTPFIAGKRIVPVNIENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD
 ANGAYHIALKGQLLNLHKLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRN

Пример 6. Рациональное конструирование слитых полипептидов Cas12a

[0191] Слитые полипептиды Cas12/a, имеющие дополнительные мотивы, позволяющие ядерную локализацию в эукариотических клетках (в совокупности, "NLS" или "последовательности NLS"), и/или мотивы для очистки и детекции (в совокупности "аффинные метки") входят в объем настоящего изобретения. Иллюстративные сигналы ядерной локализации ("NLS" или "последовательности NLS") хорошо известны в данной области и включают последовательности, идентифицированные посредством полинуклеотидных и аминокислотных последовательностей, представленных в таблице 6.

[0192] Таблица 6. Иллюстративные последовательности NLS

SEQ ID NO:	Название NLS	Последовательность (5' → 3' или N → C)
474	SV40	CCGAAAAAAAAAACGTAAAGTTGG
475	SV40	PKKKRKV
476	OpT	AGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCA GCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTT
477	OpT	SSDDEATADSQHAAPPKKKKRKV
478	aNLS	CCGCCTCCGAAACGTCCGCGTCTGGAT
479	aNLS	PPPKRPRLD
480	BIP1	AAACGTCCGGCAGCAACCAAAAAAGCAGGTCAGGCAAAA AAGAAAAAA
481	BIP1	KRPAATKKAGQAKKKK
482	BIP2	AAACGTACCGCAGATGGTAGCGAATTTGAAAGCCCGAAA AAAAAGCGTAAGGTGGAA
483	BIP2	KRTADGSEFESPKKKRKVE

[0193] Иллюстративные мотивы для очистки и/или детекции меток включают аффинные метки, которые также хорошо известны в данной области. Часто, дополнительные аминокислотные линкеры, встроенные до или после дополнительных мотивов, могут обеспечить повышение экспрессии и/или стабильности экспрессированного слитого полипептида Cas12/a. Два примера аффинных меток определяются полинуклеотидными и аминокислотными последовательностями, представленными ниже в таблице 7.

[0194] Таблица 7. Иллюстративные аффинные метки

SEQ ID NO:	Название аффинной метки	Последовательность (5' → 3' или N → C)
484	V5	GGTAAACCGATTCCGAATCCGCTGCTGGGTCTGGATAGC

		ACC
485	V5	GKPIPNPLLGLDST
486	HIS	CACCACCACCACCACCAC
487	HIS	NNNNNN

[0195] Слитые полипептиды Cas12a, которые включают сигнал ядерной локализации, линкерные аминокислоты и/или аффинные метки, можно без труда конструировать с использованием химических полипептидных способов или экспрессировать со сконструированных полинуклеотидов, кодирующих полипептиды в рамке считывания, созданные с использованием технологии рекомбинантных ДНК. Такие технологии хорошо известны и входят в пределы способностей специалиста в данной области. Рабочие примеры таких полинуклеотидов и полипептидов иллюстрируются SEQ ID NO: 5-30. Слитые варианты полипептида Cas12a, которые кодируют открытые рамки считывания SEQ ID NO: 59-245, имеющие последовательности ядерной локализации и/или аффинные метки и необязательно при необходимости аминокислотные линкеры, входят в объем настоящего изобретения. Ниже приведены иллюстративные варианты Cas12a, имеющие сигналы ядерной локализации.

[0196] В кратком изложении, способ сайт-направленного мутагенеза (SDM) использовали для создания экспрессирующих конструкций, имевших кодирующие последовательности AsCas12a с различными сигналами ядерной локализации (NLS). Сайт-направленный мутагенез проводили путем конструирования комплементарных праймеров, которые охватывают желаемое изменение(я) нуклеотидных оснований, вместе с фланкирующей плазмидный вектор последовательностью, где каждая фланкирующая область имеет температуру плавления (T_m) по меньшей мере 60°C. Затем проводили анализ посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием стандартных условий циклических повторений в течение всего 16 циклов. Фермент рестрикции, DPN I, добавляли к отщепления исходного материала плазмидного вектора, так что оставался только новый продукт, содержащий изменения оснований. После обработки DPN I небольшим количеством продукта ПЦР трансформировали компетентные клетки *E. coli*, выделяли в среде SOC и сеяли на агарозные чашки с со средой Лурия (LB) с канамицином. Скрининг колоний проводили с использованием способа секвенирования Сэнгера для подтверждения правильных изменений оснований в отобранных клонах.

[0197] SEQ ID NO: 488 оптимизированная для *E. coli* ДНК Cas12a WT с линкерами NLS

[0198]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
AACTGATTCGCGAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
CTATAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC

TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
GGCTTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACCTGAATAGCATTGA
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAGCGCACTGTG
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
CGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
AAAAATTCAAACCTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
AAACCAAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA
AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG
AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA
AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT
GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG

TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA
AATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA
AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA
CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG
TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAGAAAATGC
TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGCCCTGCCTGGTTTTATG
CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATA
GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
AAAGATCTGAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
AGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATG
CAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGT
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCctcgagcaccaccaccac
caccac

[0199] Подчеркнутые последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности аминокислотных линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)₆).

[0200] SEQ ID NO. 489 Оптимизированная для *E. coli* ДНК Cas12a M537R F870L с линкерами NLS

[0201]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT

CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
 TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
 GGCTTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAAGTGAATAGCATTGA
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAAGTGAAGTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
 AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
 TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
 AAACCAAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
 TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
 CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
 TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA
 AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
 CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGCCT
 GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
 TGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG
 AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAAGTGTTTTATCGTCCGAAA
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT

GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG
TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA
AATTCCTGTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA
AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA
CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG
TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAGAAAATGC
TGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
CCTGCACTTTAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGCCCTGCCTGGTTTTATG
CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA
GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
AGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATG
CAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGT
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGC*cctcgagcaccaccaccac*
caccac

[0202] Выделенные полужирным шрифтом и подчеркнутые последовательности относятся к мутантным кодомам, введенным в открытую рамку считывания Cas12a. Подчеркнутые последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные линкерные последовательности. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)₆).

[0203] SEQ ID NO: 490 оптимизированная для человека ДНК Cas12a WT с линкерами NLS

[0204]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
 AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
 TGATTGAAGAACAGGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
 TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
 GGCTTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTTGAAAACGTTAAAAAA
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
 CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGA
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
 AAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
 AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
 TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
 AAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
 TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
 CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
 TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA
 AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
 CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGCCT
 GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
 TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG

AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG
 TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA
 AATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA
 AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTGAGGCATGGTCAGTTGTTGG
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
 TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
 AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAGAAAATGC
 TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGCCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
 AAAGATCTGAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
 AGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATG
CAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGT
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGC*ctcgagcaccaccaccac*
caccac

[0205] Подчеркнутые последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)₆).

[0206] SEQ ID NO: 491 оптимизированная для человека ДНК Cas12a M537R F870L
с линкерами NLS

[0207]

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC
TGATTGAAGAACAGGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG
TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT
ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC
CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC
TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAAACCGTATAGCGTCG
AAAAATTCAAACCTGAACTTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT
AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG
TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA
AAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA
CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA
AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTT
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT

GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC
 TGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG
 AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG
 TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA
 AATTCCTGTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA
 AATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTGAGGCATGGTCAGTTGTTGG
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA
 TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA
 AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAATGC
 TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTAT
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGCCCTGCCTGGTTTTATG
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC
 CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATA
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC
 AAAGATCTGAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA
 AGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATG
CAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGT
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCctcgagcaccaccaccac
caccac

[0208] Выделенные полужирным шрифтом и подчеркнутые последовательности относятся к мутантным кодомам, внесенных в открытую рамку считывания Cas12a. Подчеркнутые последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности линкеров. Последовательности с двойным

подчеркиванием относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)₆).

[0209] SEQ ID NO: 492 Cas12a WT с линкерами NLS, а.к.

[0210]

[illegible]

[0211] Подчеркнутые последовательности относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим аминокислотные последовательности линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим последовательности аффинных меток ((HIS)₆).

[0212] SEQ ID NO: 493 Cas12a M537R F870L с линкерами NLS, а.к.

[0213]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY
ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLDAI
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKOLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF

[0215] Ссылки:

[0221] Sun, Y., et al., *Factors influencing the nuclear targeting ability of nuclear*

localization signals. J Drug Target, 2016. **24**(10): p. 927-933.

[0222] Wrenbeck EE, Klesmith JR, Stapleton JA, Adeniran A, Tyo KE, Whitehead TA. Plasmid-based one-pot saturation mutagenesis. *Nat Methods*. 2016;13(11):928-930. doi:10.1038/nmeth.4029

[0223] Zetsche, B., et al., *Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System*. Cell. 2015;163:759-771. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.038.

[0224] Включение в качестве ссылок

[0225] Все патенты, патентные заявки, публикации патентных заявок и другие публикации, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок, как если бы они указаны в полном объеме.

[0226] Предпочтительные варианты осуществления

[0227] Настоящее изобретение описано с помощью того, что в настоящее время считается наиболее практичными и предпочтительными вариантами осуществления. Однако изобретение представлено в качестве иллюстрации и подразумевается, что оно не ограничено описанными вариантами осуществления. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что предусматривается, что изобретение охватывает все модификации и альтернативные схемы, входящие в пределы сущности и объема изобретения, как указано в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCpf1, где вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

2. CRISPR-ассоциированный белок по п.1, где вариант AsCpf1 представляет собой M537R (SEQ ID NO: 472).

3. CRISPR-ассоциированный белок по п.1, где вариант AsCpf1 представляет собой F870L (SEQ ID NO: 473).

4. CRISPR-ассоциированный белок по п.1, где вариант AsCpf1 представляет собой M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

5. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR, содержащий:
гидовую РНК; и

CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCpf1, где вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

6. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR по п.5, где вариант AsCpf1 представляет собой M537R (SEQ ID NO: 472).

7. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR по п.5, где вариант AsCpf1 представляет собой F870L (SEQ ID NO: 473).

8. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR по п.5, где вариант AsCpf1 представляет собой M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

9. Способ повышения эффективности редактирования генов в участках PAM TTTN в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR, включающий:

приведение клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR по любому из пп.5-8.

10. Способ по п.9, где участки PAM TTTN состоят из одного из участков, выбранных из группы участков PAM TTTA, TTTT и TTTC.

11. Набор, содержащий гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCpf1, где вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

12. Набор по п.11, где вариант AsCpf1 представляет собой M537R (SEQ ID NO: 472).

13. Набор по п.11, где вариант AsCpf1 представляет собой F870L (SEQ ID NO: 473).

14. Набор по п.11, где вариант AsCpf1 представляет собой M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

15. CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

16. CRISPR-ассоциированный белок по п.15, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245.

17. CRISPR-ассоциированный белок по пп.15 или 16, где вариант AsCas12a дополнительно содержит мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

18. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR, содержащий:
гидовую РНК; и

CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

19. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR по п.18, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245.

20. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR по пп.18 или 19, где вариант AsCas12a дополнительно содержит мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

21. Способ повышения эффективности редактирования генов в неканонических участках PAM TTTT в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR, включающий:

приведение клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR по любому из пп.18-20.

22. Набор, содержащий гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

23. Набор по п.22, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245.

24. Набор по пп.22 или 23, где вариант AsCas12a дополнительно содержит мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

25. Нуклеиновая кислота, кодирующая CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT.

26. Нуклеиновая кислота по п.25, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245.

27. Нуклеиновая кислота по пп.25 или 26, где вариант AsCas12a дополнительно содержит мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

28. Нуклеиновая кислота по пп.25-27, где нуклеиновая кислота функционально связана с подходящими элементами транскрипции для экспрессии нуклеиновой кислоты.

29. Нуклеиновая кислота по пп.25-28, где нуклеиновая кислота представляет собой ДНК или РНК.

30. Полинуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид Cas12a, содержащий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

31. Аминокислотная последовательность, кодирующая полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

32. Система эндонуклеазы CAS, содержащая экспрессирующую кассету, кодирующую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

33. Система эндонуклеазы CAS, содержащая аминокислотную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

34. Способ проведения редактирования генома в эукариотической клетке, включающий:

введение системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная система эндонуклеазы CAS содержит экспрессирующую кассету, кодирующую полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5-17.

35. Способ проведения редактирования генома в эукариотической клетке, включающий:

введение системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная система эндонуклеазы CAS содержит аминокислотную последовательность, кодирующую полипептид Cas12a, включающий один представитель, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-30.

36. CRISPR-ассоциированный белок, содержащий слитый полипептид, кодирующий открытую рамку считывания AsCas12a, сигнал ядерной локализации, необязательно аминокислотный линкер и необязательно аффинную метку.

37. CRISPR-ассоциированный белок по п.36, где открытая рамка считывания AsCas12a выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245.

38. CRISPR-ассоциированный белок по п.36, где сигнал ядерной локализации выбран из SEQ ID NO: 475, 477, 479, 481 и 483.

39. CRISPR-ассоциированный белок по п.36, где CRISPR-ассоциированный белок кодируется SEQ ID NO: 488-491.

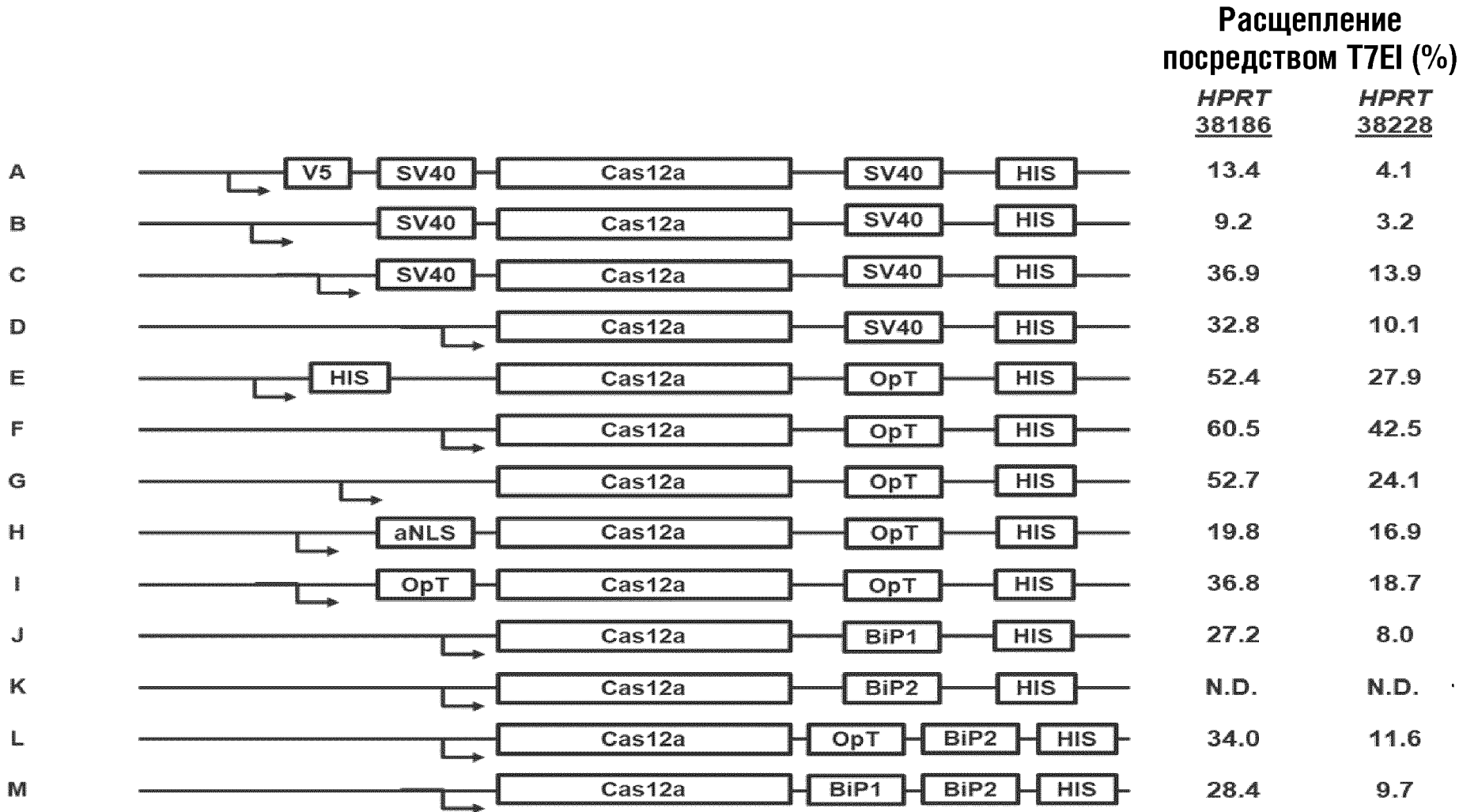
40. CRISPR-ассоциированный белок по п.36, где CRISPR-ассоциированный белок выбран из SEQ ID NO: 492 и 493.

41. Способ проведения редактирования генома в эукариотической клетке, включающий:

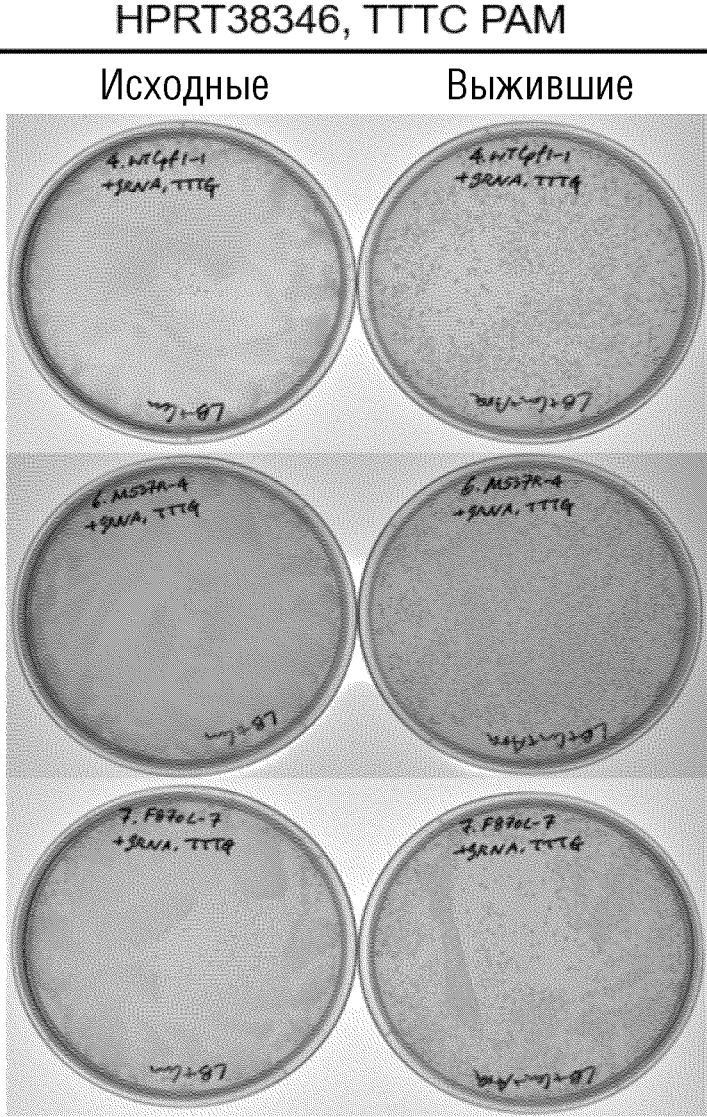
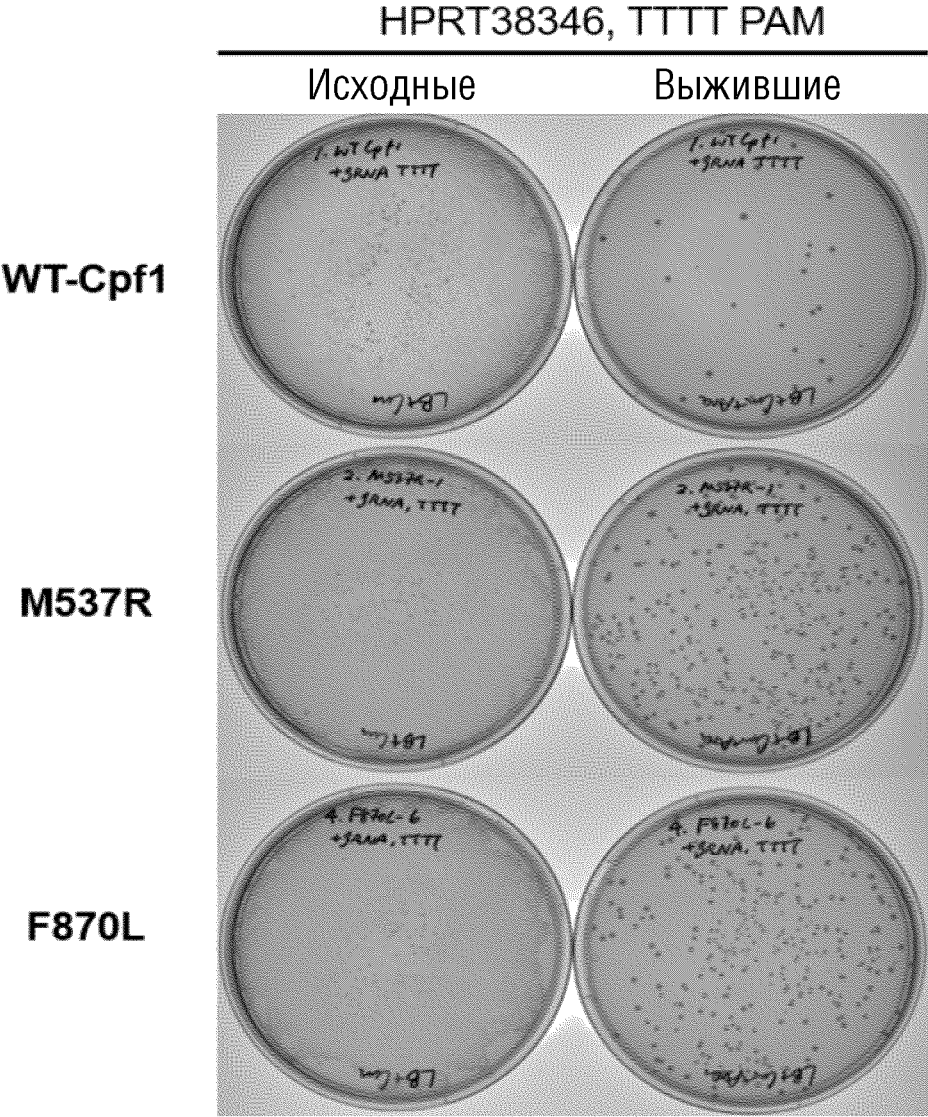
введение системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую клетку, причем указанная

система эндонуклеазы CAS содержит CRISPR-ассоциированный белок по пп.36-40.

ФИГ.1

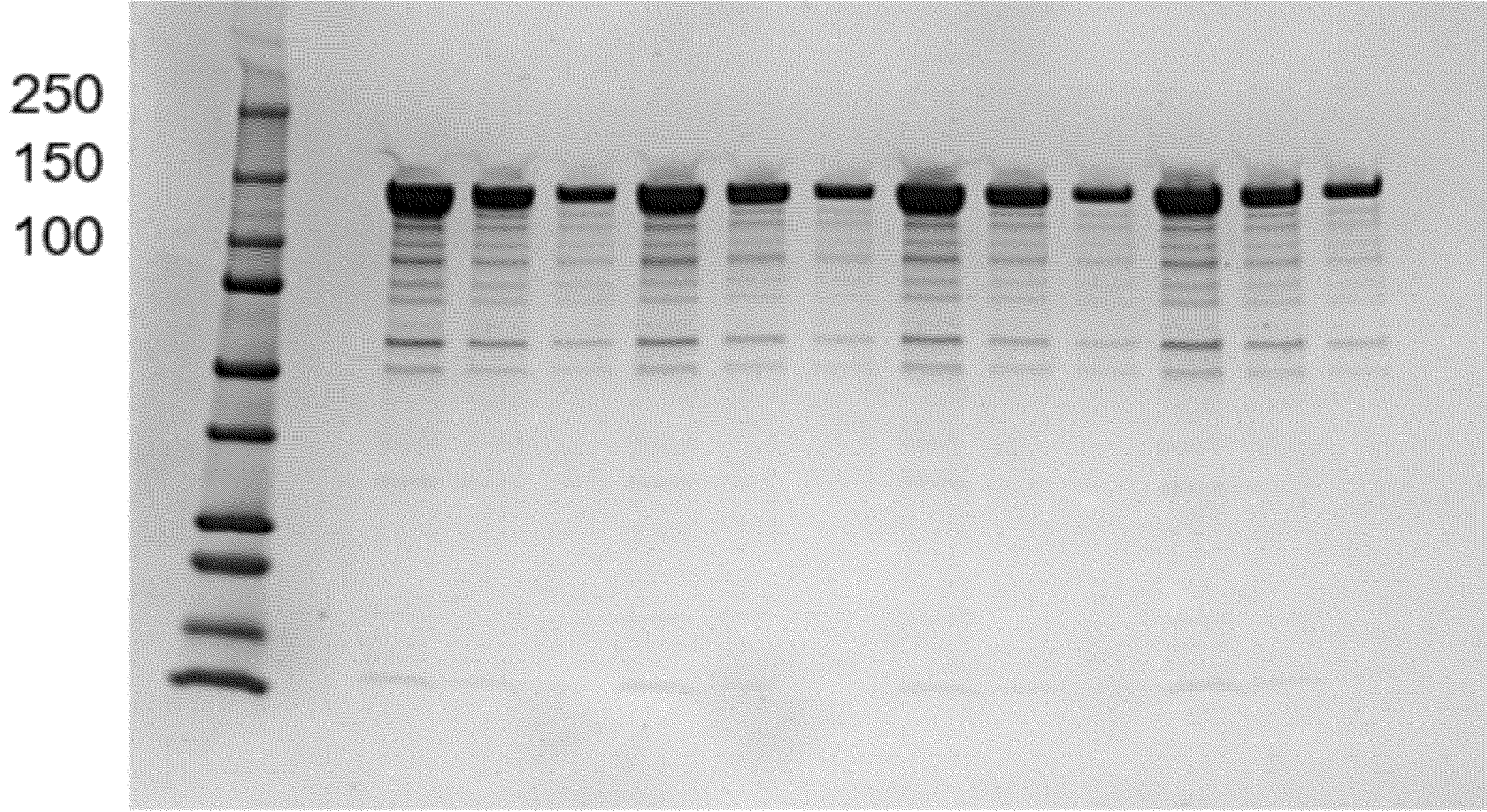


ФИГ.2

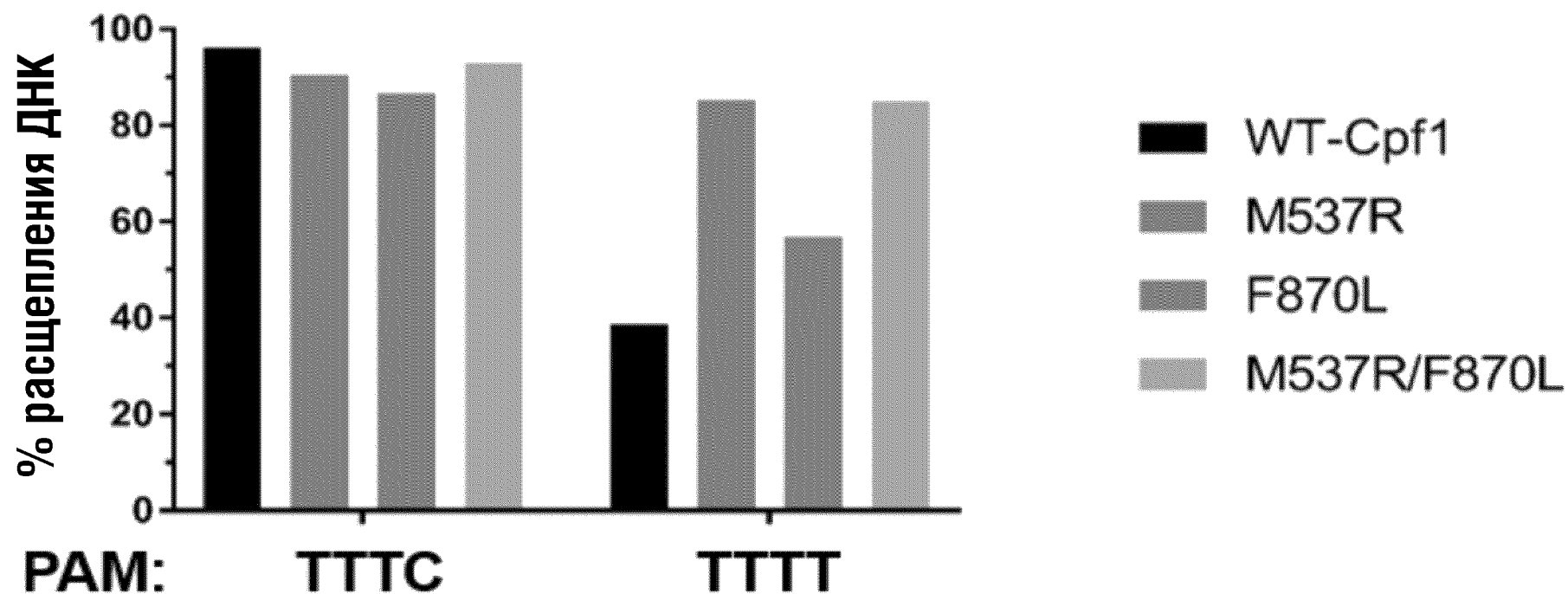


ФИГ.3А

	<u>WT</u>			<u>M537R</u>			<u>F870L</u>			<u>M537R F870L</u>		
Количество (мкг):	2	1	0.5	2	1	0.5	2	1	0.5	2	1	0.5



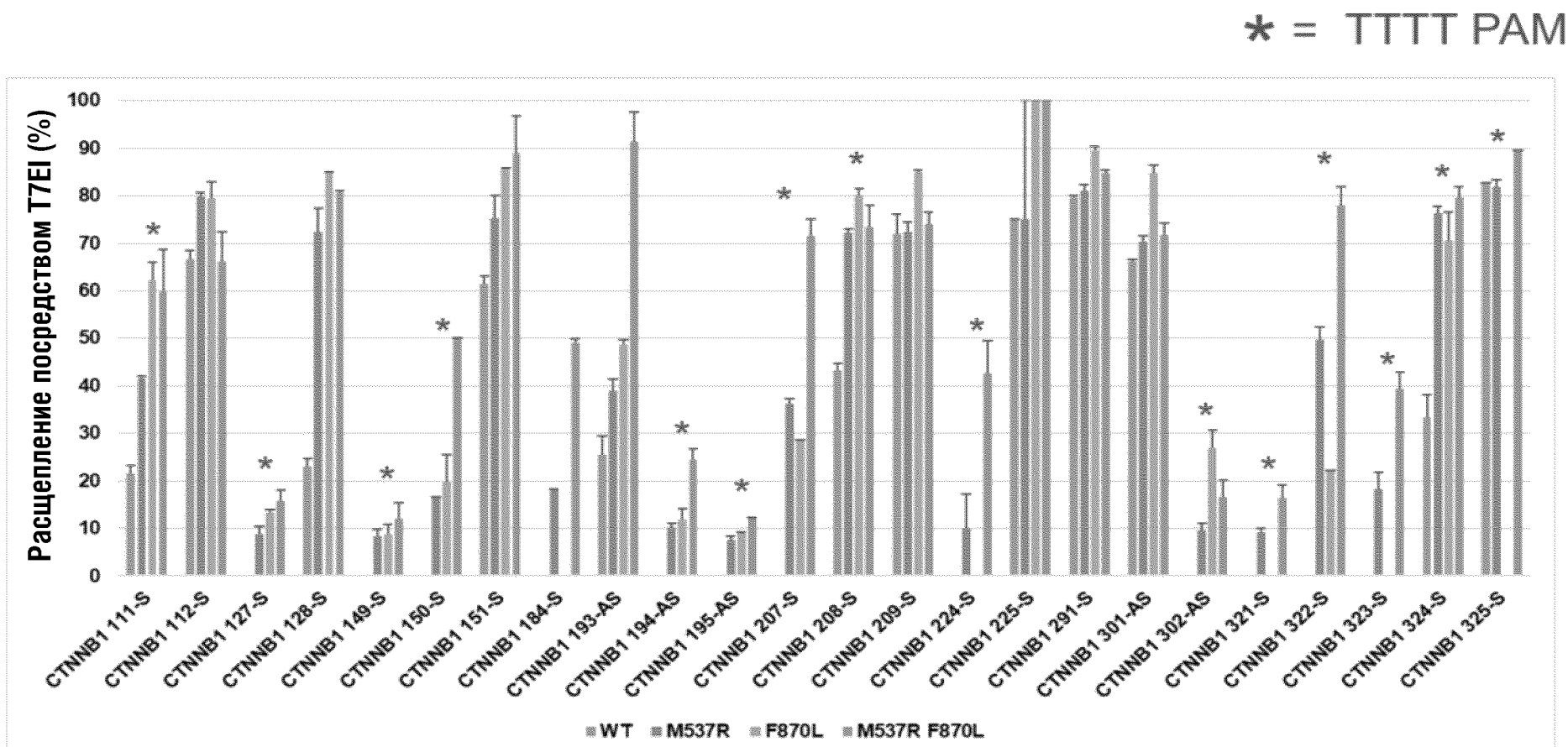
**Активность вариантов AsCpf1 в отношении
расщепления ДНК *in vitro***



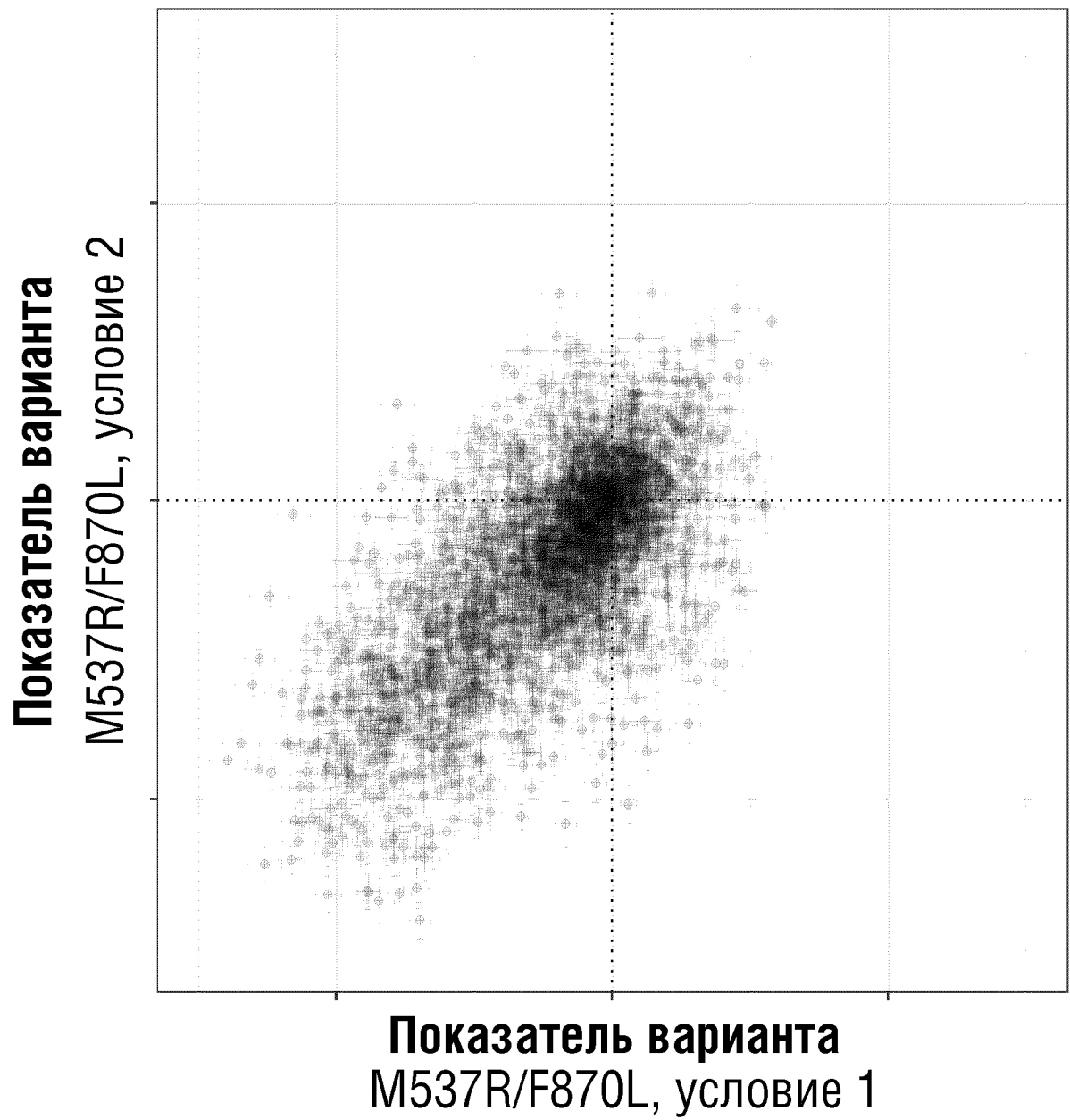
HPRT38346

5'- TTT(T/C) ACATAAAACTCTTTTAGGTTA -3'

ФИГ.4

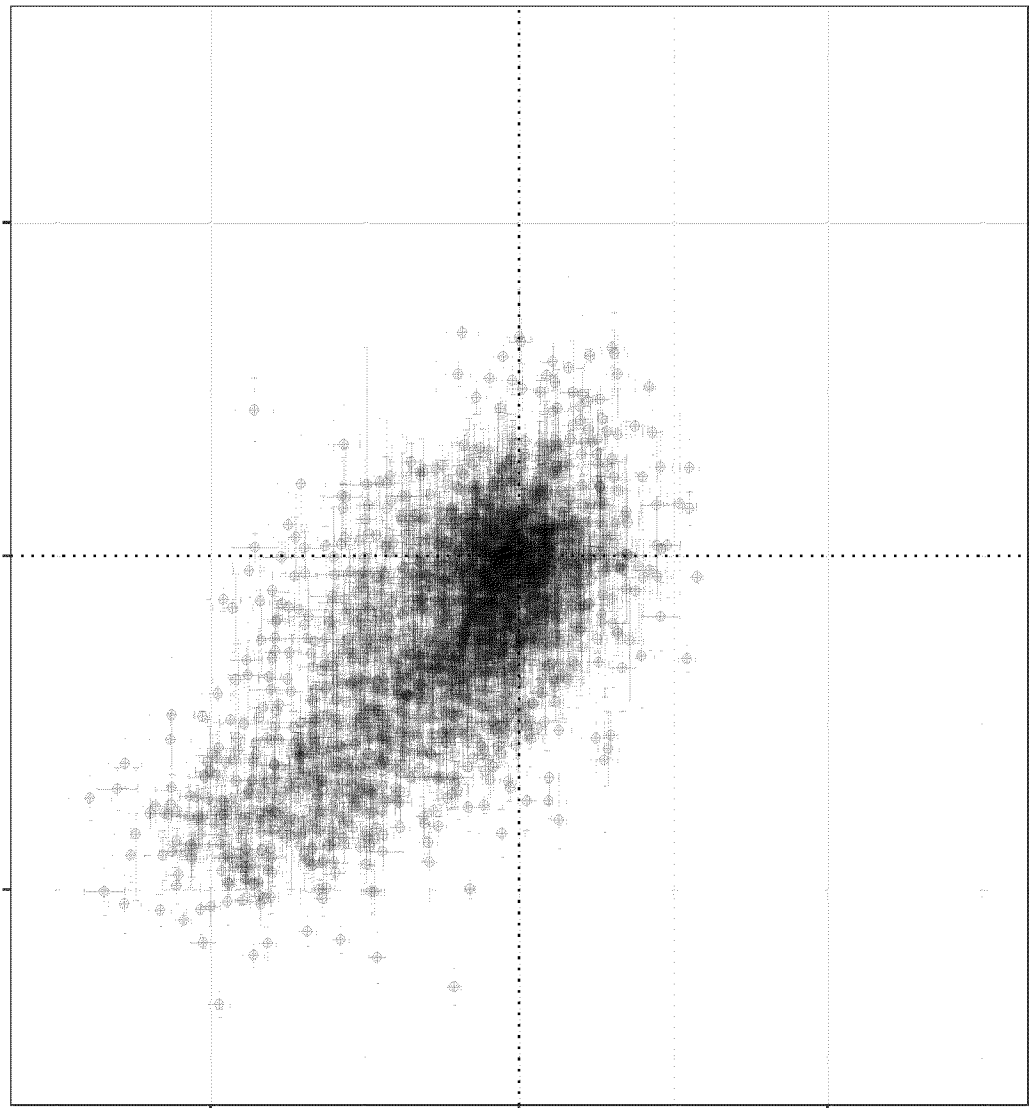


ФИГ.5А



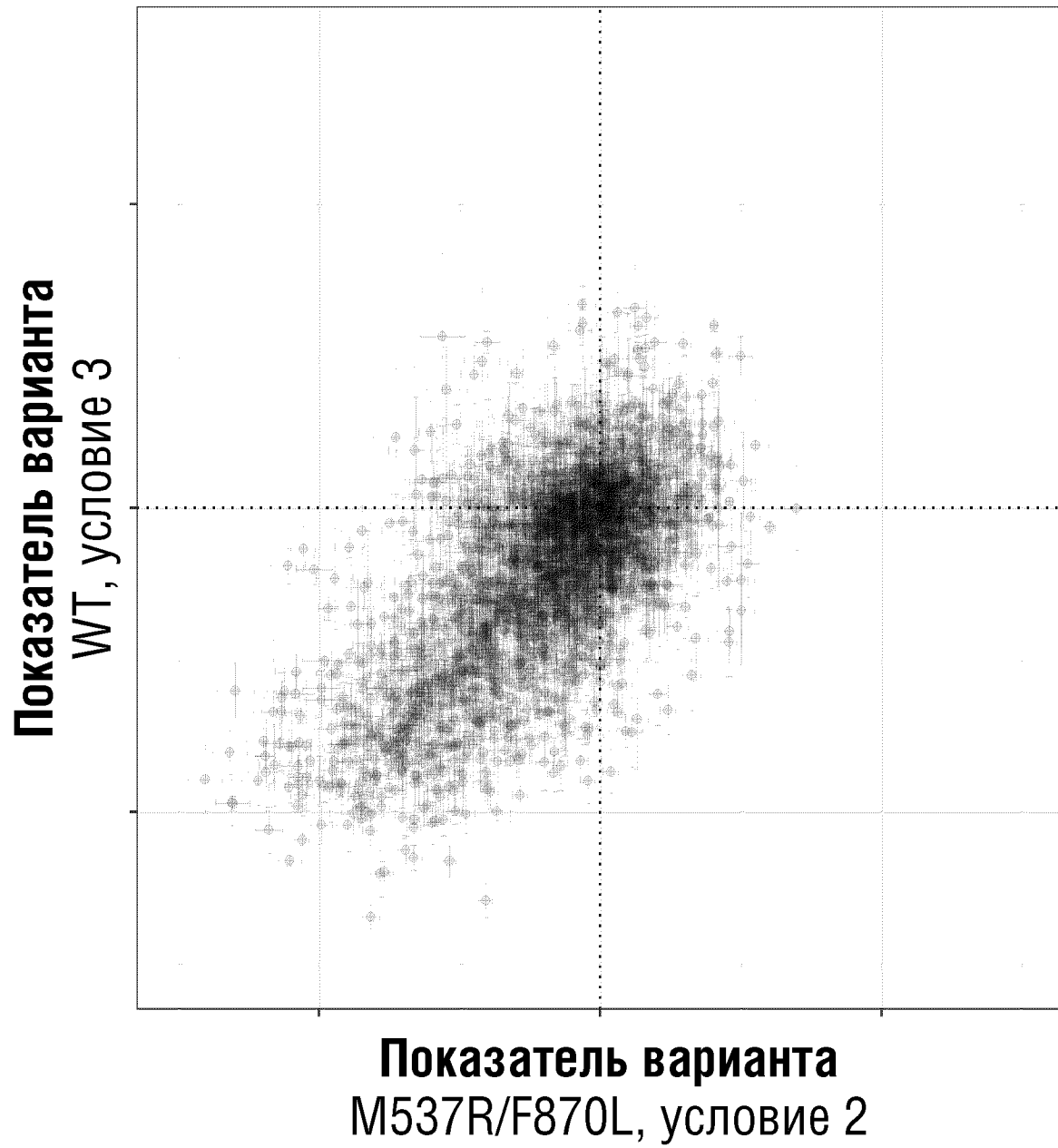
ФИГ.5В

Показатель варианта
WT, условие 3

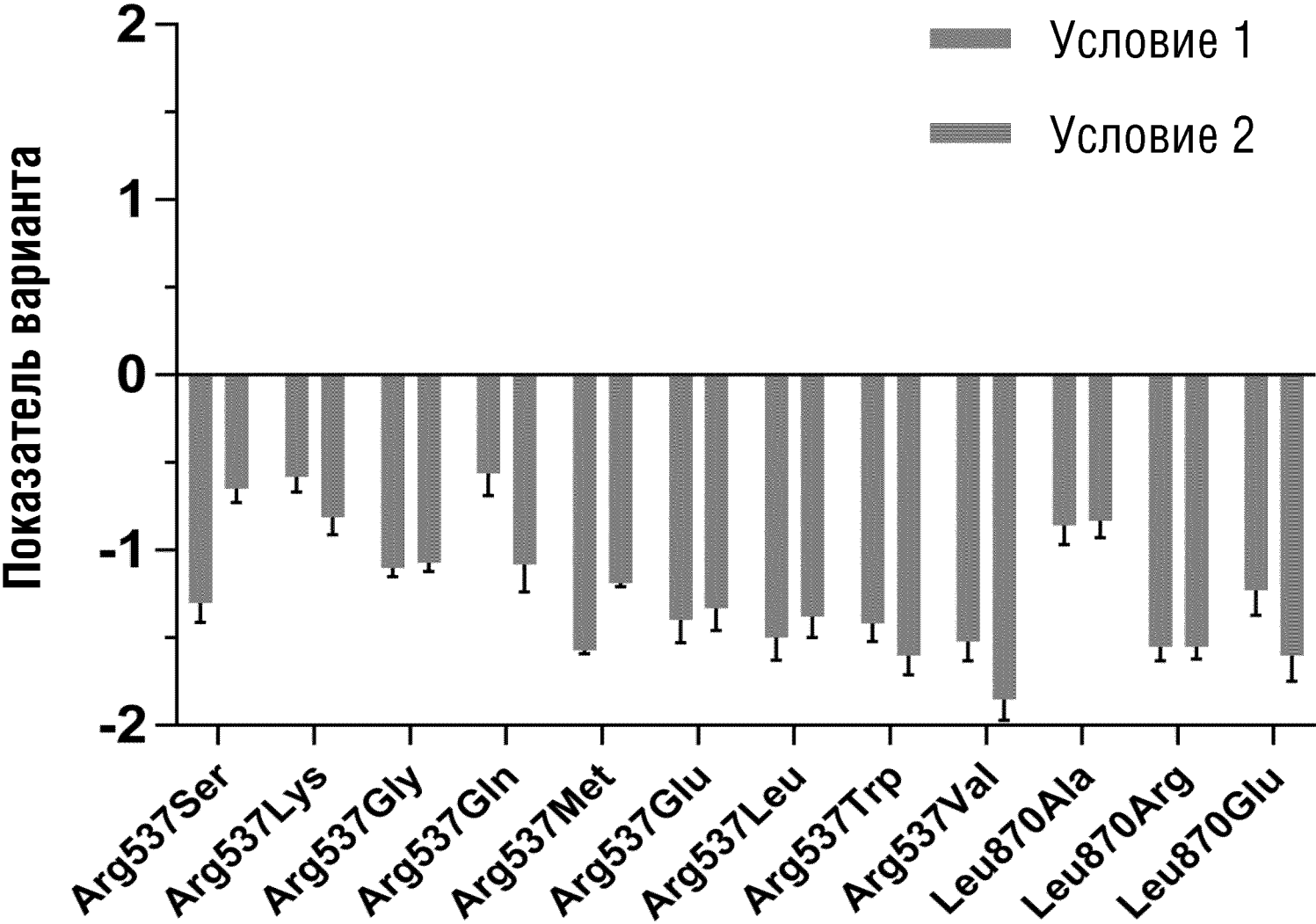


Показатель варианта
M537R/F870L, условие 1

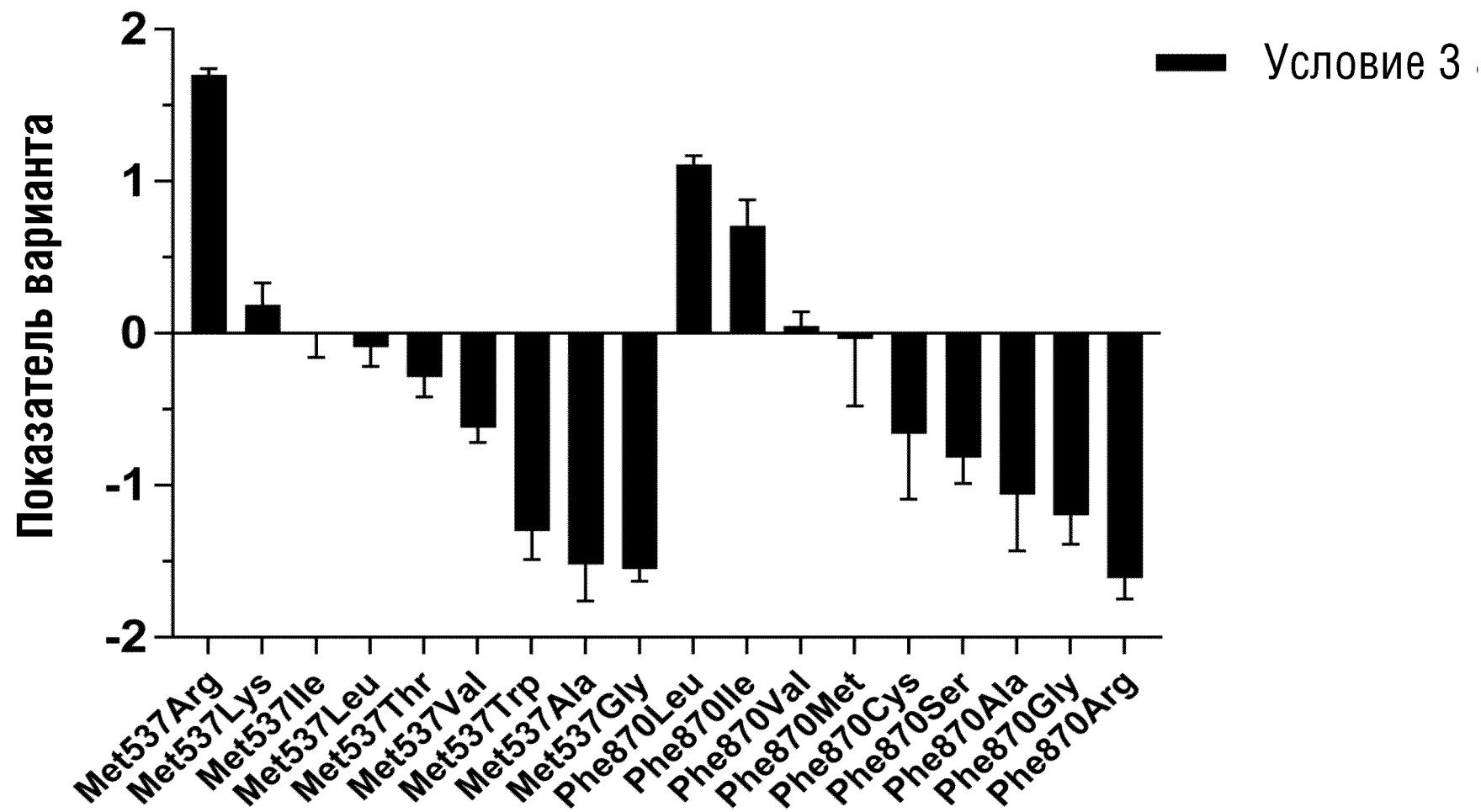
ФИГ.5С



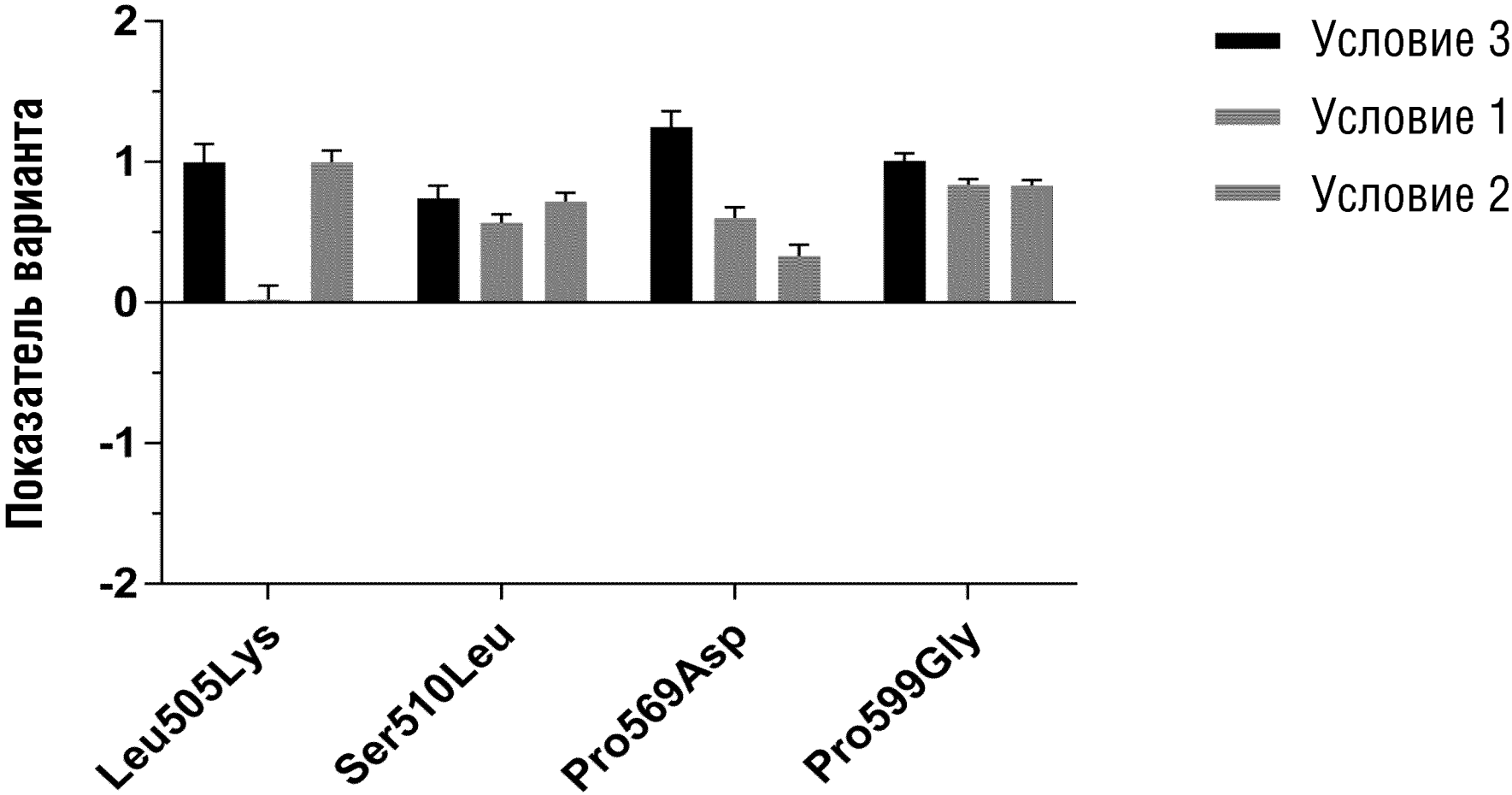
ФИГ.5D



ФИГ.5Е



ФИГ.5F



ФИГ.6А

HPRT38346, TTTT PAM

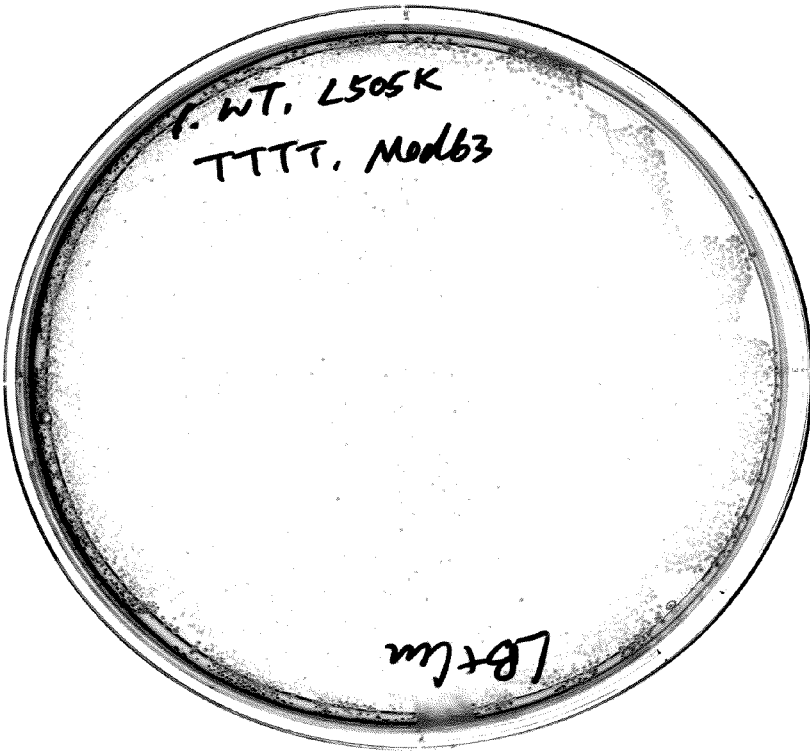
Исходные

Выжившие

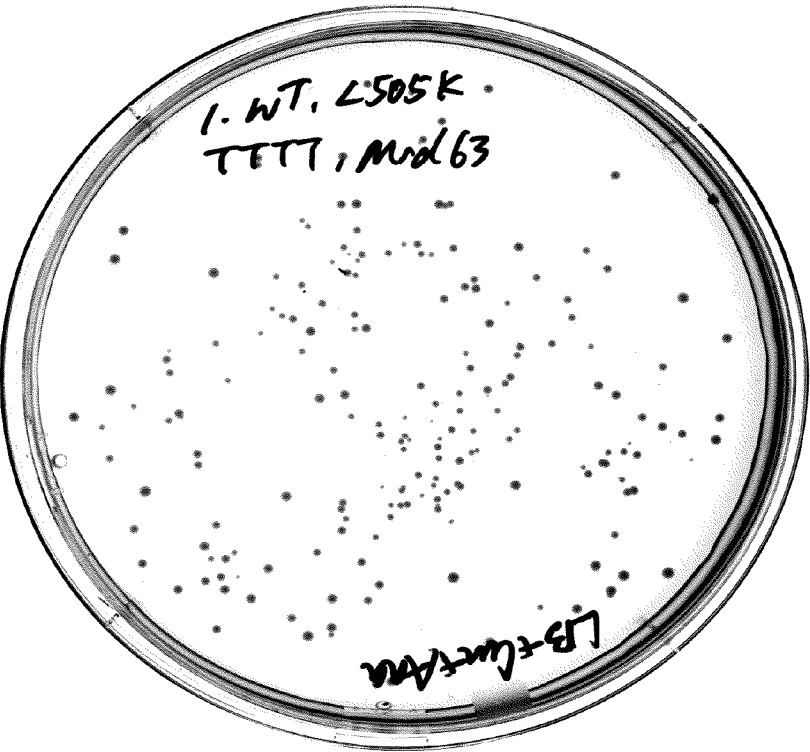


HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



Выжившие



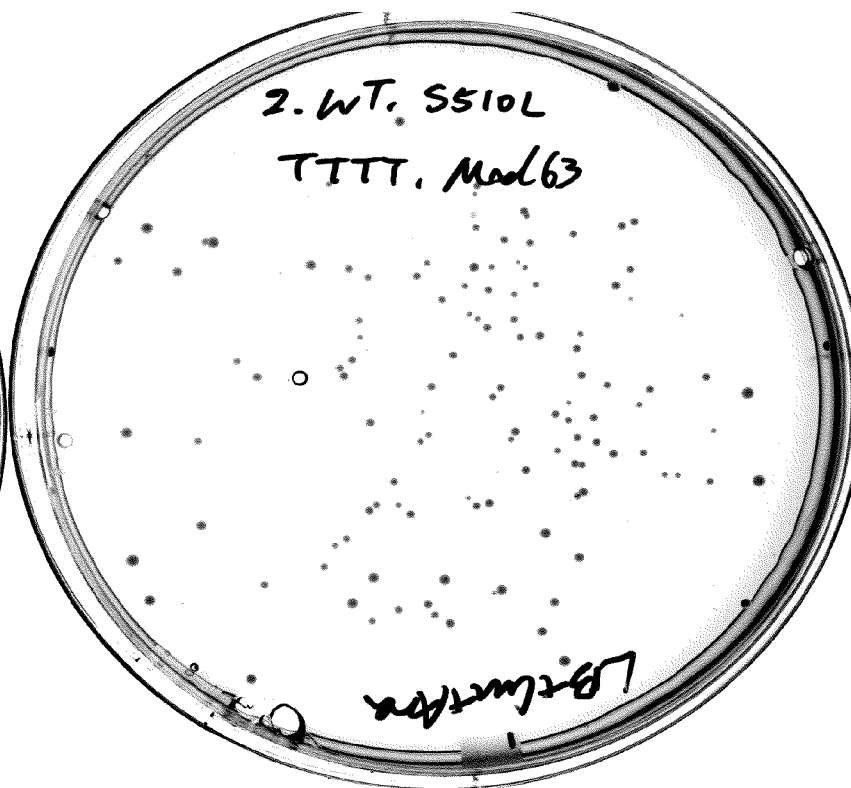
ФИГ.6С

HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



Выжившие



14/23

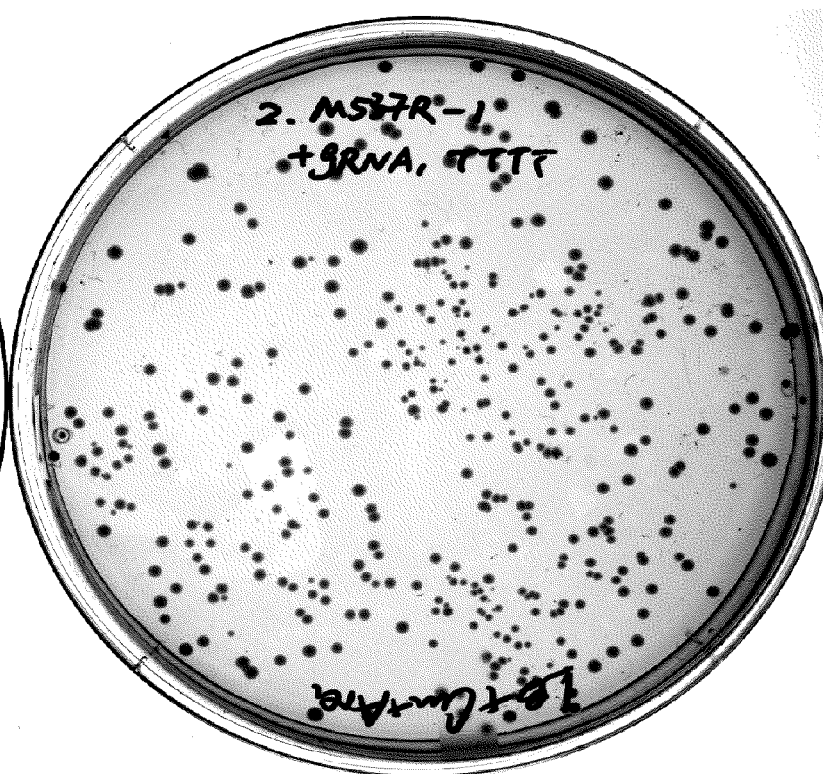
ФИГ.6D

HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



Выжившие



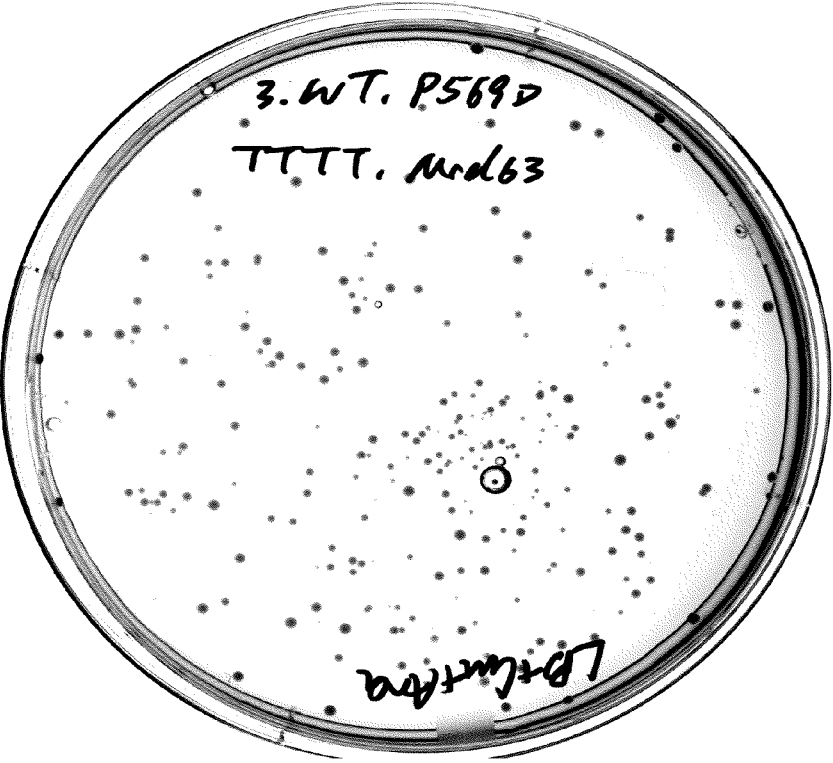
15/23

HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



Выжившие



ФИГ.6F

HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



Выжившие

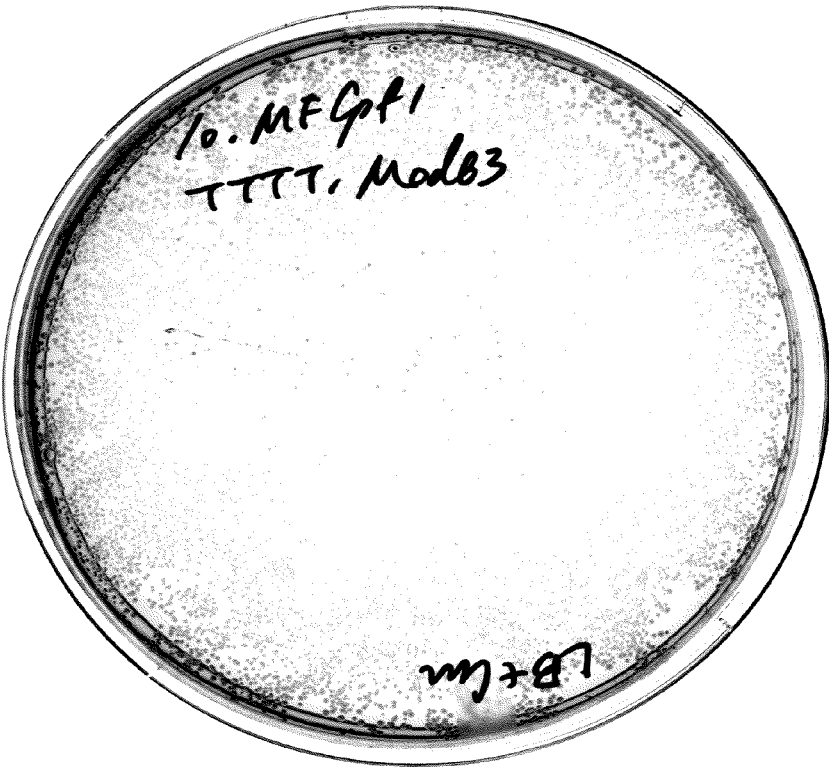


17/23

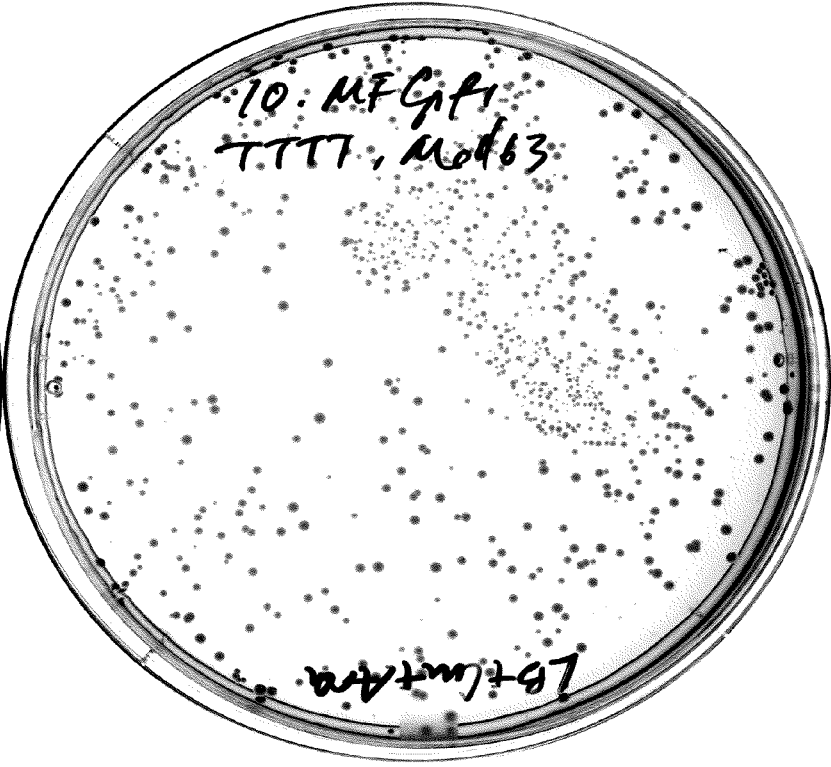
ФИГ.7А

HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



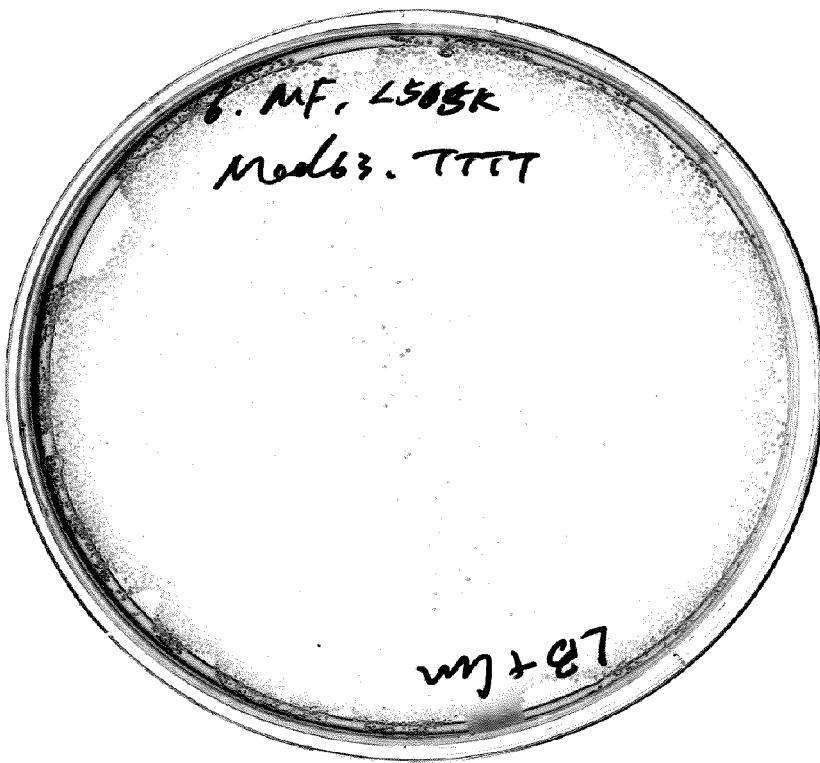
Выжившие



ФИГ.7В

HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



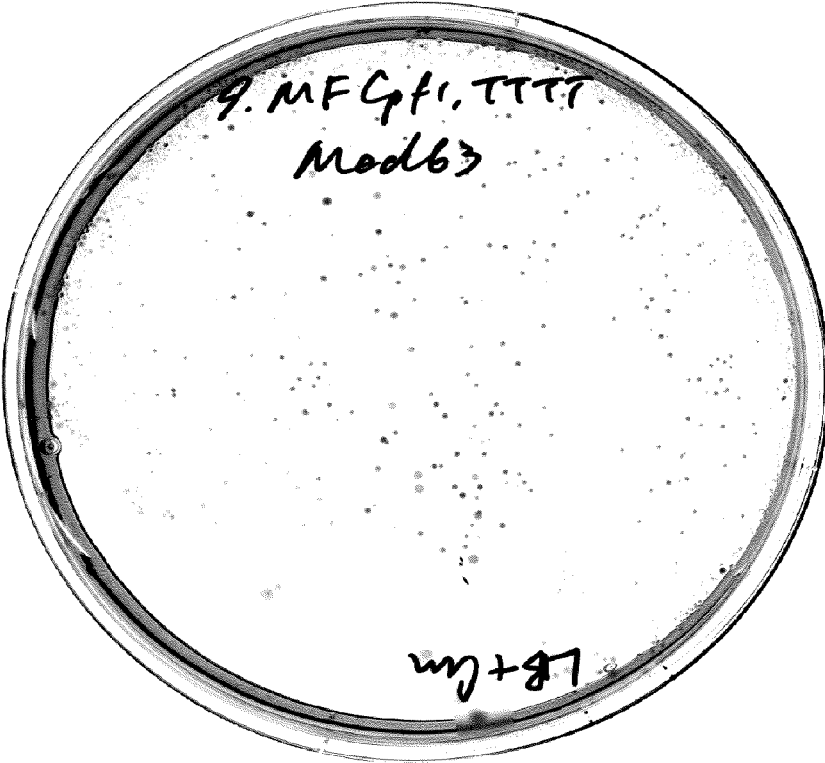
Выжившие



HPRT38346, TTTT PAM

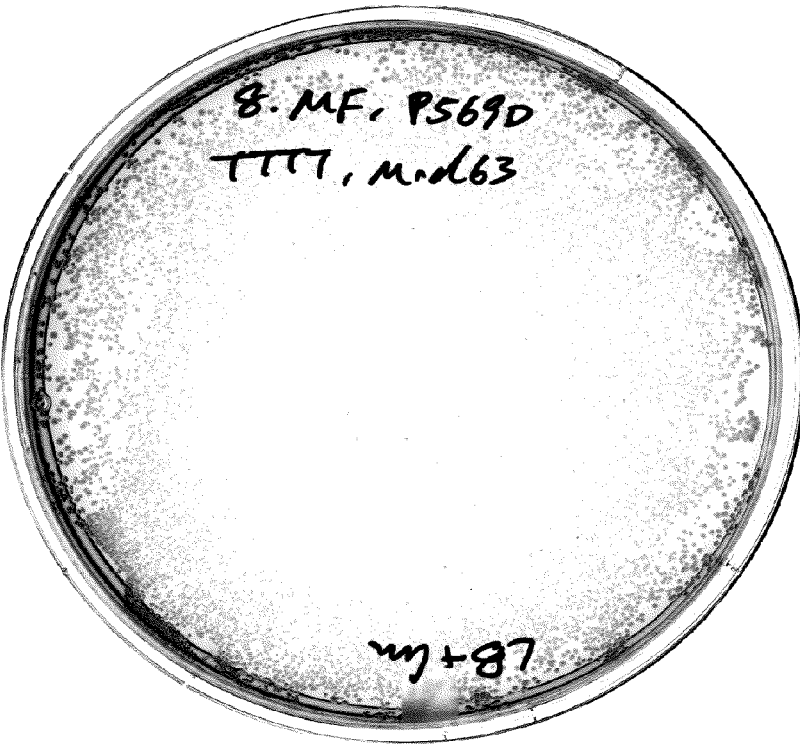
Исходные

Выжившие

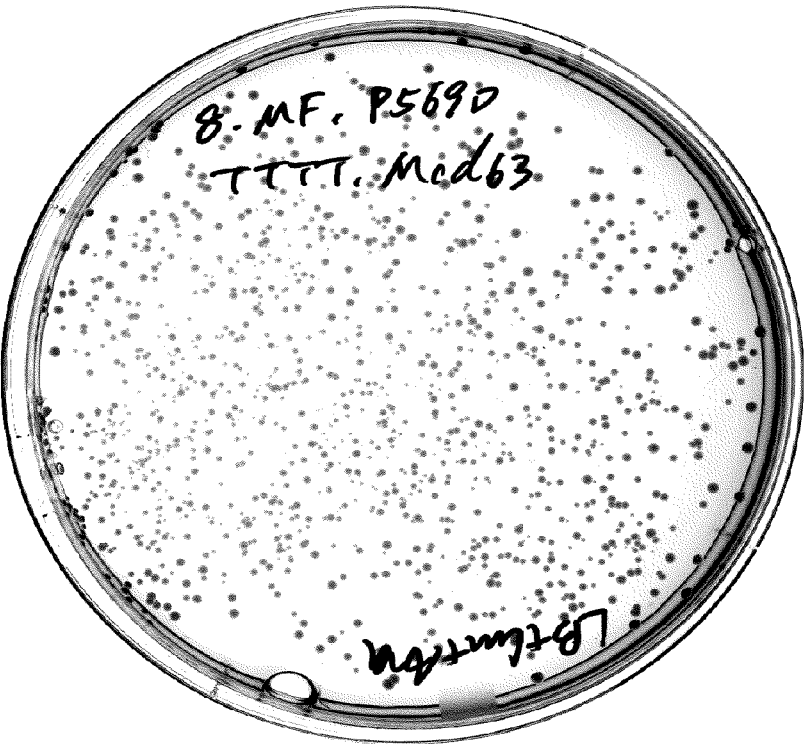


HPRT38346, TTTT PAM

Исходные



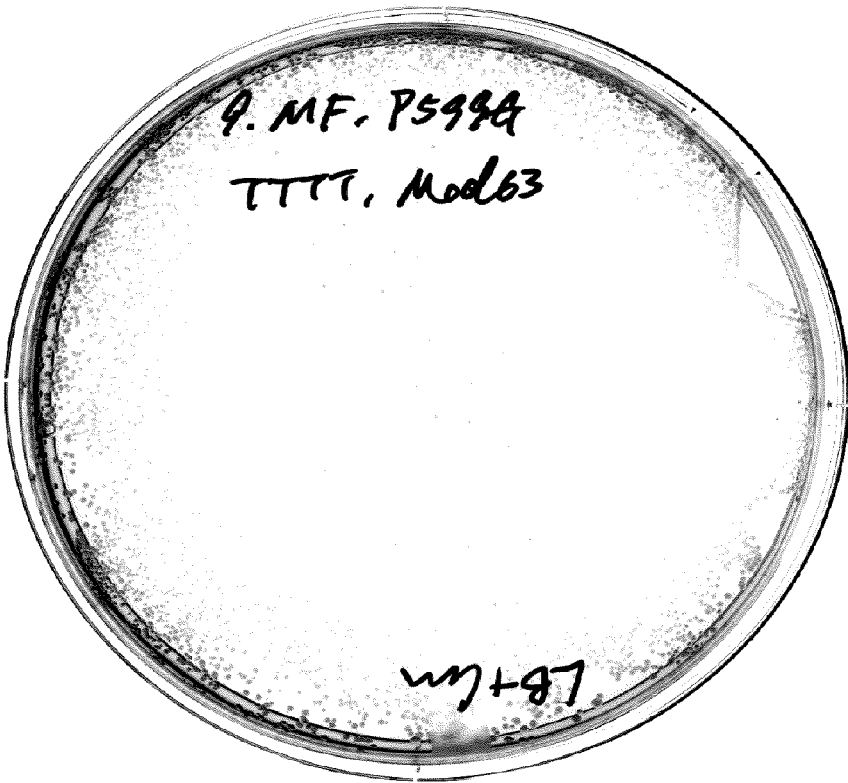
Выжившие



HPRT38346, TTTT RAM

Исходные

Выжившие



ФИГ.7D

HPRT38346, TTTT PAM

Исходные

Выжившие

