(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291778 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2020.12.10

(51) Int. Cl. *C12N 15/11* (2006.01)

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ГИДОВЫЕ РНК ДЛЯ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОВ

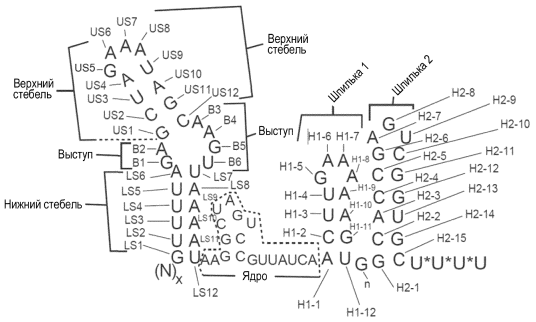
(31) **62/946,905**
(32) **2019.12.11**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/064250**
(87) **WO 2021/119275 2021.06.17**

(71) Заявитель:
ИНТЕЛЛИА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Александер Сет К., Мулепати Сабин, Рой Мэттью (US)

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

(57) Изобретение относится к модифицированным гидовым РНК, имеющим улучшенную активность in vitro и in vivo в способах редактирования генов.



202291778 A1

202291778 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574476EA/025

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ГИДОВЫЕ РНК ДЛЯ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОВ

[0001] Данная заявка на патент испрашивает приоритет относительно предварительной заявки на патент США № 62/946905, поданной 11 декабря 2019 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате ASCII и настоящим включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная ASCII-копия, созданная 9 декабря 2020 года, названа «01155-0032-00PCT_ST25.txt» и имеет размер 614499 байт.

[0003] Данное изобретение относится к области редактирования генов с использованием систем CRISPR/Cas - части прокариотической иммунной системы, которая распознает и разрезает экзогенные генетические элементы. Система CRISPR/Cas основана на единственной нуклеазе, называемой CRISPR-ассоциированным белком 9 (Cas9), которая индуцирует сайт-специфические разрывы в ДНК. Cas9 направляется к специфическим последовательностям ДНК с помощью небольших молекул РНК, называемых гидовые РНК (гРНК, англ. «gRNA»). Полная гидовая РНК включает в себя tracr-РНК (трРНК, англ. «trRNA») и crispr-РНК (крРНК, англ. «crRNA»). крРНК, содержащая гидовую область, может также называться гРНК, при том понимании, что для образования полной гРНК она должна быть или стать ковалентно или нековалентно связанной с трРНК. трРНК и крРНК могут содержаться в единой гидовой РНК (егРНК, англ. «sgRNA») или в двух отдельных молекулах РНК двойной гидовой РНК (дгРНК, англ. «dgRNA»). Cas9 в комбинации с трРНК и крРНК или егРНК называется рибонуклеопротеиновым комплексом (РНП) Cas9.

[0004] Олигонуклеотиды, и в частности РНК, иногда разрушаются в клетках и в сыворотке крови путем неферментативного, эндонуклеазного или экзонуклеазного расщепления. Олигонуклеотиды можно синтезировать с модификациями в различных положениях для уменьшения или предотвращения такой деградации. Учитывая циклическую природу и несовершенный выход синтеза олигонуклеотидов, было бы желательно укоротить гРНК при сохранении или даже улучшении ее активности, например, чтобы можно было получать гРНК с более высоким выходом и (или) чтобы композиции, содержащие гРНК, имели более высокую однородность и (или) меньшее число неполных или ошибочных продуктов. Кроме того, желательны улучшенные способы и композиции для предотвращения такой деградации, улучшения стабильности гРНК и повышения эффективности редактирования генов, особенно для терапевтических применений.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлены средства редактирования генома, содержащие гидовую РНК (гРНК) с одной или большим числом укороченных областей и (или) замещений, как описано в данном документе.

Укороченные области или замещения, описанные в данном документе, могут способствовать синтезу гРНК с более высоким выходом и (или) однородностью, и (или) могут улучшать стабильность гРНК и комплекса гРНК/Cas9, и улучшать активность Cas9 (например, SaCas9, SpyCas9 и эквивалентов) для расщепления целевой ДНК.

[0006] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлены crispr-РНК (крРНК) и (или) tracr-РНК (трРНК) с одной или большим числом укороченных областей и (или) замещений, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированная крРНК и (или) модифицированная трРНК составляют двойную гидовую РНК (дгРНК). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированная крРНК и (или) модифицированная трРНК составляют единую гидовую РНК (егРНК). Укороченные области и (или) замещения, описанные в данном документе, могут способствовать синтезу гРНК с более высоким выходом и (или) однородностью, и (или) могут улучшать стабильность гРНК и комплекса гРНК/Cas9, и улучшать активность Cas9 (например, SauCas9, SpyCas9 и эквивалентов) для расщепления целевой ДНК. По сравнению со 100-мерными егРНК или другими короткими гидовыми РНК синтез гидовых РНК, описанных в данном документе, может увеличить общий выход гидовой РНК. Подобным образом можно повысить чистоту образца гРНК, измеряемую как доля полноразмерного продукта, например, начальную чистоту. гРНК можно получить с более высоким выходом, и (или) композиции, содержащие гРНК, могут иметь более высокую однородность и (или) меньшее число неполных или ошибочных продуктов. Чистоту гидовой РНК можно оценить с помощью ион-парной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ИП-ОФ-ВЭЖХ, англ. «IP-RP-HPLC») и способами ионообменной ВЭЖХ, например, как описано в работе Kanavarioti et al, Sci Rep **9**, 1019 (2019) (doi:10.1038/s41598-018-37642-z). Начальную чистоту и конечную чистоту можно определить с помощью УФ-спектроскопии при длине волны 260 нм на основании соотношения поглощения основного пика и суммарного поглощения всех пиков на хроматограмме. Выход синтетического материала определяют как соотношение поглощения при 260 нм конечного образца по сравнению с теоретическим поглощением исходных материалов.

[0007] Охватываются следующие варианты осуществления данного изобретения.

Вариант осуществления 1 представляет собой гидовую РНК (гРНК), содержащую 5'-концевую модификацию или 3'-концевую модификацию и консервативную часть гРНК, содержащую одно или большее число из следующего: (a) укороченную область шпильки 1 или замещенную и необязательно укороченную область шпильки 1, при этом: (i) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 6-8 нуклеотидов; и (A) одно или большее число из положений H1-1, H1-2 или H1-3 удалены или замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400, и (или) (B) одно или большее число из положений с H1-6 по H1-10 замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; или (ii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 9-10 нуклеотидов, включая H1-1 и (или) H1-12; или (iii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 5-10 нуклеотидов, и одно или большее число

из положений N18, H1-12 или N замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; или (iv) по меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10, и (или) H1-4 и H1-9, и в области шпильки 1 необязательно отсутствуют: (aa) любой один или два из H1-5 - H1-8, (bb) одна, две или три из следующих пар нуклеотидов: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10, и (или) H1-4 и H1-9, и (или) (cc) 1-8 нуклеотидов области шпильки 1; и (или)

(b) укороченную область верхнего стебля, при этом в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов; и (или)

(c) замещение по сравнению с SEQ ID NO: 400 в любом одном или большем числе из LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14, при этом замещающий нуклеотид не является ни пиримидином, за которым следует аденин, ни аденином, которому предшествует пиримидин.

Вариант осуществления 1.01 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствует 1 нуклеотид.

Вариант осуществления 1.02 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствуют 2 нуклеотида.

Вариант осуществления 1.03 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствуют 3 нуклеотида.

Вариант осуществления 1.04 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствуют 4 нуклеотида.

Вариант осуществления 1.05 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствуют 5 нуклеотидов.

Вариант осуществления 1.06 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствуют 6 нуклеотидов.

Вариант осуществления 1.07 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствуют 7 нуклеотидов.

Вариант осуществления 1.08 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что область шпильки 1 представляет собой замещенную область шпильки 1 и в ней отсутствуют 8 нуклеотидов.

Вариант осуществления 1.09 представляет собой гРНК по варианту осуществления 1, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит замещенную и необязательно

укороченную шпильку 1, в которой H1-1 и H1-12 замещены нуклеотидами, образующими пары по Уотсону - Крику.

Вариант осуществления 1.10 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит замещенную и необязательно укороченную шпильку 1, в которой H1-2 и H1-11 замещены нуклеотидами, образующими пары по Уотсону - Крику.

Вариант осуществления 1.11 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит замещенную и необязательно укороченную шпильку 1, в которой H1-3 и H1-10 замещены нуклеотидами, образующими пары по Уотсону - Крику.

Вариант осуществления 1.12 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит замещенную и необязательно укороченную шпильку 1, в которой H1-4 и H1-9 замещены нуклеотидами, образующими пары по Уотсону - Крику.

Вариант осуществления 1.13 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-5 удалено.

Вариант осуществления 1.14 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-6 удалено.

Вариант осуществления 1.15 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-7 удалено.

Вариант осуществления 1.16 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-8 удалено.

Вариант осуществления 1.17 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что два из H1-5, H1-6, H1-7 и H1-8 удалены.

Вариант осуществления 1.18 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-1 и H1-12 удалены.

Вариант осуществления 1.19 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-2 и H1-11 удалены.

Вариант осуществления 1.20 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-3 и H1-10 удалены.

Вариант осуществления 1.21 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-4 и H1-9 удалены.

Вариант осуществления 1.22 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что две пары положений H1-1 и H1-12, положений H1-2 и H1-11, положений H1-3 и H1-10, и положений H1-4 и H1-9 удалены.

Вариант осуществления 1.23 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что три пары положений H1-1 и H1-12, положений H1-2 и H1-11, положений H1-3 и H1-10, и положений H1-4 и H1-9 удалены.

Вариант осуществления 2 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-1 удалено.

Вариант осуществления 3 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-1.23, отличающуюся тем, что положение H1-1 замещено.

Вариант осуществления 4 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-2 удалено.

Вариант осуществления 5 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-3, отличающуюся тем, что положение H1-2 замещено.

Вариант осуществления 6 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-3 удалено.

Вариант осуществления 7 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающуюся тем, что положение H1-3 замещено.

Вариант осуществления 8 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-4 удалено.

Вариант осуществления 9 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-7, отличающуюся тем, что положение H1-5 удалено.

Вариант осуществления 10 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-6 удалено.

Вариант осуществления 11 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-9, отличающуюся тем, что положение H1-6 замещено.

Вариант осуществления 12 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-7 удалено.

Вариант осуществления 13 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-11, отличающуюся тем, что положение H1-7 замещено.

Вариант осуществления 14 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-8 удалено.

Вариант осуществления 15 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-13, отличающуюся тем, что положение H1-8 замещено.

Вариант осуществления 16 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-9 удалено.

Вариант осуществления 17 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающуюся тем, что положение H1-9 замещено.

Вариант осуществления 18 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-10 удалено.

Вариант осуществления 19 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-17, отличающуюся тем, что положение H1-10 замещено.

Вариант осуществления 20 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-11 удалено.

Вариант осуществления 21 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-12 удалено.

Вариант осуществления 22 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-7, содержащую укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 6-8 нуклеотидов.

Вариант осуществления 23 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину 4 нуклеотида.

Вариант осуществления 24 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-22, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину 5 нуклеотидов.

Вариант осуществления 25 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-22, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину 6 нуклеотидов.

Вариант осуществления 26 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 23-25, отличающуюся тем, что указанные 4, 5 или 6 нуклеотидов указанной укороченной области шпильки 1 включают в себя меньше чем или ровно 2 замещения.

Вариант осуществления 27 представляет собой гРНК по варианту осуществления 26, отличающуюся тем, что указанные 4, 5 или 6 нуклеотидов указанной укороченной области шпильки 1 включают в себя одно замещение.

Вариант осуществления 28 представляет собой гРНК по варианту осуществления 26, отличающуюся тем, что указанные 4, 5 или 6 нуклеотидов указанной укороченной области шпильки 1 являются незамещенными.

Вариант осуществления 29 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-4 удалены.

Вариант осуществления 30 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-5 удалены.

Вариант осуществления 31 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-9 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 32 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-8 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 33 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 34 представляет собой гРНК по варианту осуществления 33, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AGAAAU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 35 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-5 и с H1-9 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 36 представляет собой гРНК по варианту осуществления 35, отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано, необязательно отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано 2'-O-метилированием.

Вариант осуществления 37 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 35 или 36, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AAAAU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 38 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 39 представляет собой гРНК по варианту осуществления 38, отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано, необязательно отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано 2'-О-метилированием.

Вариант осуществления 40 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 38 или 39, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AAAU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 41 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающуюся тем, что положения H1-1, с H1-3 по H1-8 и H1-12 удалены.

Вариант осуществления 42 представляет собой гРНК по варианту осуществления 41, отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано, необязательно отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано 2'-О-метилированием.

Вариант осуществления 43 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 41 или 42, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность CAAG;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 44 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-1 по H1-8 удалены.

Вариант осуществления 45 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-11 по H1-12 удалены.

Вариант осуществления 46 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-8 удалены.

Вариант осуществления 47 представляет собой гРНК по варианту осуществления 46, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AAAGU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 48 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-32, отличающуюся тем, что положения с H1-3 по H1-9 удалены.

Вариант осуществления 49 представляет собой гРНК по варианту осуществления 48, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность ACAGU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 50 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-7 замещено на G.

Вариант осуществления 51 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-8 замещено на C.

Вариант осуществления 52 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-7 и H1-8 замещены.

Вариант осуществления 53 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-7 и H1-8 замещены на G и C, соответственно.

Вариант осуществления 54 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-7 и H1-8 замещены на G и C, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 55 представляет собой гРНК по варианту осуществления 54, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AGAGCU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 56 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-6 замещено на C.

Вариант осуществления 57 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-7 замещено на U.

Вариант осуществления 58 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-6 и H1-7 замещены.

Вариант осуществления 59 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-6 и H1-7 замещены на C и U, соответственно.

Вариант осуществления 60 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-6 и H1-7 замещены на C и U, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 61 представляет собой гРНК по варианту осуществления 60, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AGCUAU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 62 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-1 замещено на C.

Вариант осуществления 63 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено на G.

Вариант осуществления 64 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-1 и H1-12 замещены.

Вариант осуществления 65 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-1 и H1-12 замещены на C и G, соответственно.

Вариант осуществления 66 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H1-1 и H1-12 замещены на C и G, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 67 представляет собой гРНК по варианту осуществления 66, отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано, необязательно отличающуюся тем, что каждое положение в указанной области верхнего стебля модифицировано 2’-O-метилированием.

Вариант осуществления 68 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 66 или 67, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность CGAAAG;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 69 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-22, содержащую укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 9-10 нуклеотидов.

Вариант осуществления 70 представляет собой гРНК по варианту осуществления 69, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину 2 нуклеотида.

Вариант осуществления 71 представляет собой гРНК по варианту осуществления 69, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину 3 нуклеотида.

Вариант осуществления 72 представляет собой гРНК по варианту осуществления 70 или 71, отличающуюся тем, что указанные 2 или 3 нуклеотида указанной укороченной области шпильки 1 являются незамещенными.

Вариант осуществления 73 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-11 по H1-12 удалены.

Вариант осуществления 74 представляет собой гРНК по варианту осуществления 73, отличающуюся тем, что положения с H1-1 по H1-8 и с H1-11 по H1-12 удалены.

Вариант осуществления 75 представляет собой гРНК по варианту осуществления 74, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AA; или

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 76 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-21 или 69-72, отличающуюся тем, что положения с H1-1 по H1-9 и H1-12 удалены.

Вариант осуществления 77 представляет собой гРНК по варианту осуществления 76, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AG; или

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 78 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-21, содержащую укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 5-10 нуклеотидов.

Вариант осуществления 79 представляет собой гРНК по варианту осуществления 78, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину 7 нуклеотида.

Вариант осуществления 80 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 78 или 79, отличающуюся тем, что положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 81 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N18 замещено.

Вариант осуществления 82 представляет собой гРНК по варианту осуществления 81, отличающуюся тем, что положение N18 замещено на C.

Вариант осуществления 83 представляет собой гРНК по варианту осуществления 82, отличающуюся тем, что положение N18 замещено на C и положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 84 представляет собой гРНК по варианту осуществления 83, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит сегмент, содержащий положение N18, указанную укороченную область шпильки 1 и положение N, и указанный сегмент содержит:
(a) последовательность CACUUG;
(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или
(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 85 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено.

Вариант осуществления 86 представляет собой гРНК по варианту осуществления 85, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено на C.

Вариант осуществления 87 представляет собой гРНК по варианту осуществления 86, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено на A.

Вариант осуществления 88 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N замещено.

Вариант осуществления 89 представляет собой гРНК по варианту осуществления 88, отличающуюся тем, что положение N замещено на A.

Вариант осуществления 90 представляет собой гРНК по варианту осуществления 89, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено на C и положение N замещено на A.

Вариант осуществления 91 представляет собой гРНК по варианту осуществления 90, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено на C, положение N замещено на A и положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 92 представляет собой гРНК по варианту осуществления 91, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит сегмент, содержащий положение N18, указанную укороченную область шпильки 1 и положение N, и указанный сегмент содержит:
(a) последовательность AACUCA;
(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с

последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 93 представляет собой гРНК по варианту осуществления 85, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено на A и положение N замещено на A.

Вариант осуществления 94 представляет собой гРНК по варианту осуществления 93, отличающуюся тем, что положение H1-12 замещено на A, положение N замещено на A и положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 95 представляет собой гРНК по варианту осуществления 94, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит сегмент, содержащий положение N18, указанную укороченную область шпильки 1 и положение N, и указанный сегмент содержит:

(a) последовательность AACUAA;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 96 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую укороченную область верхнего стебля.

Вариант осуществления 97 представляет собой гРНК по варианту осуществления 96, отличающуюся тем, что в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов.

Вариант осуществления 98 представляет собой гРНК по варианту осуществления 97, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину 6 нуклеотидов.

Вариант осуществления 99 представляет собой гРНК по варианту осуществления 97, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину 7 нуклеотидов.

Вариант осуществления 100 представляет собой гРНК по варианту осуществления 97, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину 8 нуклеотидов.

Вариант осуществления 101 представляет собой гРНК по варианту осуществления 97, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину 9 нуклеотидов.

Вариант осуществления 102 представляет собой гРНК по варианту осуществления 97, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину 10 нуклеотидов.

Вариант осуществления 103 представляет собой гРНК по варианту осуществления 97, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину 11 нуклеотидов.

Вариант осуществления 104 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 98-103, отличающуюся тем, что указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля включают в себя меньше чем или ровно 4 замещения.

Вариант осуществления 105 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 98-103, отличающуюся тем, что указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля включают в себя меньше чем или ровно 2 замещения.

Вариант осуществления 106 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 98-103, отличающуюся тем, что указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля включают в себя одно замещение.

Вариант осуществления 107 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 98-103, отличающуюся тем, что указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля являются незамещенными.

Вариант осуществления 108 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US3 удалено.

Вариант осуществления 109 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US4 удалено.

Вариант осуществления 110 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US5 удалено.

Вариант осуществления 111 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US8 удалено.

Вариант осуществления 112 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US9 удалено.

Вариант осуществления 113 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US10 удалено.

Вариант осуществления 114 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения US4 и US9 удалены.

Вариант осуществления 115 представляет собой гРНК по варианту осуществления 114, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 116 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 114 или 115, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCUGAAAGGC (SEQ ID NO: 1004);

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 117 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения US3 и US4 удалены.

Вариант осуществления 118 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения US9 и US10 удалены.

Вариант осуществления 119 представляет собой гРНК по варианту осуществления 118, отличающуюся тем, что положения US3, US4, US9 и US10 удалены.

Вариант осуществления 120 представляет собой гРНК по варианту осуществления 119, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 121 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 119 или 120, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGAAAGC;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 122 представляет собой гРНК по варианту осуществления 119 или 121, отличающуюся тем, что положения H1-1 и с H1-4 по H1-12 удалены.

Вариант осуществления 123 представляет собой гРНК по варианту осуществления 119, отличающуюся тем, что положения US3, US4, US8, US9 и US10 удалены.

Вариант осуществления 124 представляет собой гРНК по варианту осуществления 123, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGAAGC;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 125 представляет собой гРНК по варианту осуществления 119, отличающуюся тем, что положения US3, US4, US5, US9 и US10 удалены.

Вариант осуществления 126 представляет собой гРНК по варианту осуществления 125, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCAAAGC (SEQ ID NO: 1005);

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 127 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107, отличающуюся тем, что положение US3 замещено, необязательно - на G.

Вариант осуществления 128 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107 или 127, отличающуюся тем, что положение US4 замещено, необязательно - на C.

Вариант осуществления 129 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107 или 127-128, отличающуюся тем, что положение US9 замещено, необязательно - на G.

Вариант осуществления 130 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107 или 127-129, отличающуюся тем, что положение US10 замещено, необязательно - на C.

Вариант осуществления 131 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107 или 127-130, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены, необязательно - на G и C, соответственно.

Вариант осуществления 132 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107 или 127-131, отличающуюся тем, что положения US4 и US9 замещены, необязательно - на C и G, соответственно.

Вариант осуществления 133 представляет собой гРНК по варианту осуществления 132, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно, и положения US4 и US9 замещены на C и G, соответственно.

Вариант осуществления 134 представляет собой гРНК по варианту осуществления 133, отличающуюся тем, что положение US5 удалено.

Вариант осуществления 135 представляет собой гРНК по варианту осуществления 133 или 134, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно, и положения US4 и US9 замещены на C и G, соответственно, и положение US8 удалено.

Вариант осуществления 136 представляет собой гРНК по варианту осуществления 135, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 137 представляет собой гРНК по варианту осуществления 135 или 136, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGCGAAGCGC (SEQ ID NO: 1008);

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 138 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107 или 127-131, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены на C и G, соответственно.

Вариант осуществления 139 представляет собой гРНК по варианту осуществления 138, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены на C и G, соответственно, и положения US4 и US9 удалены.

Вариант осуществления 140 представляет собой гРНК по варианту осуществления 139, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGGAAACGC (SEQ ID NO: 1006);

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 141 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 96-107 или 127-131, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно, и положения US4 и US9 удалены.

Вариант осуществления 142 представляет собой гРНК по варианту осуществления 141, отличающуюся тем, что указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCCGAAAGGC (SEQ ID NO: 1007);

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 143 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение LS6 замещено.

Вариант осуществления 144 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение LS7 замещено.

Вариант осуществления 145 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US3 замещено.

Вариант осуществления 146 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение US10 замещено.

Вариант осуществления 147 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение B3 замещено.

Вариант осуществления 148 представляет собой гРНК по варианту осуществления 147, отличающуюся тем, что положение B3 замещено на G.

Вариант осуществления 149 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N7 замещено.

Вариант осуществления 150 представляет собой гРНК по варианту осуществления 149, отличающуюся тем, что положение N7 замещено на C.

Вариант осуществления 151 представляет собой гРНК по варианту осуществления 149, отличающуюся тем, что положение N7 замещено на U.

Вариант осуществления 152 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N15 замещено.

Вариант осуществления 153 представляет собой гРНК по варианту осуществления 152, отличающуюся тем, что положение N15 замещено на C.

Вариант осуществления 154 представляет собой гРНК по варианту осуществления 152, отличающуюся тем, что положение N15 замещено на U.

Вариант осуществления 155 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N17 замещено.

Вариант осуществления 156 представляет собой гРНК по варианту осуществления 155, отличающуюся тем, что положение N17 замещено на G.

Вариант осуществления 157 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H2-2 замещено.

Вариант осуществления 158 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H-14 замещено.

Вариант осуществления 159 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения LS 6 и LS7 замещены.

Вариант осуществления 160 представляет собой гРНК по варианту осуществления 159, отличающуюся тем, что положения LS 6 и LS7 замещены на U и A, соответственно.

Вариант осуществления 161 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены.

Вариант осуществления 162 представляет собой гРНК по варианту осуществления 161, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно.

Вариант осуществления 163 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения H2-2 и H2-14 замещены.

Вариант осуществления 164 представляет собой гРНК по варианту осуществления 163, отличающуюся тем, что положения H2-2 и H2-14 замещены на A и U, соответственно.

Вариант осуществления 165 представляет собой гРНК по варианту осуществления 164, отличающуюся тем, что положения H2-2 и H2-14 замещены на G и C, соответственно.

Вариант осуществления 166 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 из положений US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 и H2-14 замещены.

Вариант осуществления 167 представляет собой гРНК по варианту осуществления 166, отличающуюся тем, что положения US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 и H2-14 замещены.

Вариант осуществления 168 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что верны 2, 3, 4 или 5 из следующих утверждений: (a) положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно; (b) положения LS 6 и LS7 замещены на U и A, соответственно; (c) положение B3 замещено на G; (d) положение N15 замещено на C; (e) положение N17 замещено на G; и (или) (f) положения H2-2 и H2-14 замещены на A и U, соответственно.

Вариант осуществления 169 представляет собой гРНК по варианту осуществления, отличающуюся тем, что положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно; положения LS 6 и LS7 замещены на U и A, соответственно; положение B3 замещено на G; положение N15 замещено на C; положение N17 замещено на G; и положения H2-2 и H2-14 замещены на A и U, соответственно.

Вариант осуществления 170 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 171 представляет собой гРНК по варианту осуществления 170, отличающуюся тем, что указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность ACUU;

(b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или

(c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Вариант осуществления 172 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N2 замещено на C, необязательно отличающуюся тем, что положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 173 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения US1-US4 и US9-US12 удалены, необязательно отличающуюся тем, что положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 174 представляет собой гРНК по варианту осуществления 173, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 175 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения с H1-1 по H1-12 удалены.

Вариант осуществления 176 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положения US2-US4 и US9-US11 удалены.

Вариант осуществления 177 представляет собой гРНК по варианту осуществления 176, отличающуюся тем, что положения с H1-2 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 178 представляет собой гРНК по варианту осуществления 176, отличающуюся тем, что положения H1-1 и с H1-4 по H1-12 удалены.

Вариант осуществления 179 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US3-US5 и US8-US10 удалены.

Вариант осуществления 180 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US3-US4 и US7-US10 удалены.

Вариант осуществления 181 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US3-US10 удалены.

Вариант осуществления 182 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US2-US5 и US8-US11 удалены.

Вариант осуществления 183 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US2-US6 и US8-US11 удалены.

Вариант осуществления 184 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US2-US11 удалены.

Вариант осуществления 185 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US1-US5 и US8-US12 удалены.

Вариант осуществления 186 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-175, отличающуюся тем, что положения US1-US5 и US7-US12 удалены.

Вариант осуществления 187 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение H2-15 удалено.

Вариант осуществления 188 представляет собой гРНК по варианту осуществления 187, отличающуюся тем, что положения H2-14 и H2-15 удалены.

Вариант осуществления 189 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N6 удалено, необязательно отличающуюся тем, что положения с H1-4 по H1-11 удалены.

Вариант осуществления 190 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение LS6 замещено, необязательно - на C.

Вариант осуществления 191 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение B3 замещено, необязательно - на C.

Вариант осуществления 192 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N1 замещено, необязательно - на C.

Вариант осуществления 193 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N7 замещено, необязательно - на G.

Вариант осуществления 194 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N15 замещено, необязательно - на G.

Вариант осуществления 195 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что положение N17 замещено на не пиримидин, необязательно - на G.

Вариант осуществления 196 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК.

Вариант осуществления 197 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-195, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой крРНК или дгРНК.

Вариант осуществления 198 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию.

Вариант осуществления 199 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит 3'-концевую модификацию.

Вариант осуществления 200 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию и 3'-концевую модификацию.

Вариант осуществления 201 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит 3'-хвост.

Вариант осуществления 202 представляет собой гРНК по варианту осуществления 201, отличающуюся тем, что указанный 3'-хвост содержит около 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10, по меньшей мере 1-5, по меньшей мере 1-3, по меньшей мере 1-4, по меньшей мере 1-5, по меньшей мере 1-5, по меньшей мере 1-7 или по меньшей мере 1-10 нуклеотидов.

Вариант осуществления 203 представляет собой гРНК по варианту осуществления 202, отличающуюся тем, что указанный 3'-хвост содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов.

Вариант осуществления 204 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК не содержит 3'-хвост.

Вариант осуществления 205 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию в указанной области шпильки.

Вариант осуществления 206 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую 3'-концевую модификацию и модификацию в указанной области шпильки.

Вариант осуществления 207 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую 3'-концевую модификацию, модификацию в указанной области шпильки и 5'-концевую модификацию.

Вариант осуществления 208 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую 5'-концевую модификацию и модификацию в указанной области шпильки.

Вариант осуществления 209 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, дополнительно содержащую гидовую область.

Вариант осуществления 210 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3'-концевая и (или) 5'-концевая модификация включает в себя защитную концевую модификацию, такую как модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2'-О-(2-метоксиэтил)- (2'-О-МОЭ-) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор- (2'-F-) модифицированного нуклеотида, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, инвертированного модифицированного нуклеотида с удаленным азотистым основанием или их комбинации.

Вариант осуществления 211 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная модификация в указанной области шпильки включает в себя модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор- (2'-F-) модифицированного нуклеотида, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами или их комбинаций.

Вариант осуществления 212 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3'- и (или) 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления 213 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3'- и (или) 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-фтор- (2'-F-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления 214 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3'- и (или)

5’-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами.

Вариант осуществления 215 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3’- и (или) 5’-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием.

Вариант осуществления 216 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная область шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2’-О-метил- (2’-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления 217 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная область шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2’-фтор- (2’-F-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления 218 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3’-концевая модификация включает в себя любое из следующего:

i. модификацию любого одного или большего числа из последних 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нуклеотидов;

ii. один модифицированный нуклеотид;

iii. два модифицированных нуклеотида;

iv. три модифицированных нуклеотида;

v. четыре модифицированных нуклеотида;

vi. пять модифицированных нуклеотидов;

vii. шесть модифицированных нуклеотидов; и

viii. семь модифицированных нуклеотидов.

Вариант осуществления 219 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3’-концевая модификация включает в себя одно или большее число из следующего:

i. фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами;

ii. 2’-О-Ме-модифицированный нуклеотид;

iii. 2’-О-МОЭ-модифицированный нуклеотид;

iv. 2’-F-модифицированный нуклеотид;

v. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием; и

vi. комбинацию одного или большего числа из (i.) - (v.).

Вариант осуществления 220 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит 3’-хвост, содержащий одно или большее число из следующего:

i. фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами;

ii. 2’-O-Me-модифицированный нуклеотид;

iii. 2’-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид;

iv. 2’-F-модифицированный нуклеотид;

v. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием; и

vi. комбинацию одного или большего числа из (i.) - (v.).

Вариант осуществления 221 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит одно или большее число из следующего:

i. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 PS-связей между нуклеотидами;

ii. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16 или 18 PS-связей между нуклеотидами;

iii. около 1-3, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9 или 1-10 PS-связей между нуклеотидами;

iv. около 1-3, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-12, 1-14, 1-16, 1-18 или 1-20 PS-связей между нуклеотидами; и

v. PS-связи между каждым нуклеотидом.

Вариант осуществления 222 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3’-концевая модификация включает в себя по меньшей мере одну PS-связь, и отличающуюся тем, что верно одно или большее число из следующих утверждений:

i. имеется одна PS-связь, и указанная связь находится между последним и предпоследним нуклеотидами;

ii. имеются две PS-связи между последними тремя нуклеотидами;

iii. имеются три PS-связи между любым одним или большим числом из последних четырех нуклеотидов;

iv. имеются PS-связи между любым одним или большим числом из последних пяти нуклеотидов; и

v. имеются PS-связи между любым одним или большим числом из последних 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов.

Вариант осуществления 223 представляет собой гРНК по варианту осуществления 222, отличающуюся тем, что указанная 3’-концевая модификация дополнительно содержит по меньшей мере один 2’-O-Me-, 2’-O-МОЭ-, инвертированный с удаленным азотистым основанием или 2’-F-модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления 224 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 3’-концевая модификация включает в себя:

i. модификацию одного или большего числа из последних 1-7 нуклеотидов, при этом указанная модификация представляет собой PS-связь, инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием, 2’-O-Me, 2’-O-МОЭ, 2’-F или их комбинации;

ii. модификацию последнего нуклеотида с помощью 2’-O-Me, 2’-O-МОЭ, 2’-F или их комбинаций и, необязательно, одну или две PS-связи с последующим нуклеотидом и (или) первым нуклеотидом 3’-хвоста;

iii. модификацию последнего и (или) предпоследнего нуклеотидов с помощью 2’-O-Me, 2’-O-МОЭ, 2’-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей;

iv. модификацию последнего, предпоследнего и (или) третьего с конца нуклеотидов с помощью 2’-O-Me, 2’-O-МОЭ, 2’-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей;

v. модификацию последнего, предпоследнего, третьего с конца и (или) четвертого с конца нуклеотидов с помощью 2’-O-Me, 2’-O-МОЭ, 2’-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей; или

vi. модификацию последнего, предпоследнего, третьего с конца, четвертого с конца и (или) пятого с конца нуклеотидов с помощью 2’-O-Me, 2’-O-МОЭ, 2’-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей.

Вариант осуществления 225 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная егРНК содержит 3’-хвост, при этом указанный 3’-хвост содержит модификацию любого одного или большего числа из нуклеотидов, присутствующих в указанном 3’-хвосте.

Вариант осуществления 226 представляет собой гРНК по варианту осуществления 225, отличающуюся тем, что указанный 3’-хвост полностью модифицирован.

Вариант осуществления 227 представляет собой гРНК по варианту осуществления 225, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит укороченную область шпильки 1 и указанная гРНК содержит модификации по меньшей мере с H2-1 по H2-12.

Вариант осуществления 228 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит любое одно или большее число из следующего:

i. 3’-концевую модификацию, как показано в любой из последовательностей с SEQ ID No: 101-190, 301-394 или 795-798;

ii. (i) 2’-O-Me-модифицированный нуклеотид в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области указанной гРНК, (ii) три последовательно расположенных 2’-O-МОЭ-модифицированных нуклеотида непосредственно в положении к 5’ от указанного 2’-O-Me-модифицированного нуклеотида, и (iii) три последовательно расположенные PS-связи между последними тремя нуклеотидами указанной консервативной области указанной гРНК;

iii. (i) пять последовательно расположенных 2’-O-Me-модифицированных нуклеотидов с 3’-конца 3’-конца, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами указанной консервативной области указанной гРНК;

iv. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области указанной гРНК;

v. (i) инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области указанной гРНК, и (ii) три последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотида в положении последних трех нуклеотидов указанной консервативной области указанной гРНК;

vi. (i) 15 последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов с 3'-конца 3'-конца, (ii) пять последовательно расположенных 2'-F-модифицированных нуклеотидов непосредственно в положении к 5' от указанных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов, и (iii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами указанной консервативной области указанной гРНК;

vii. (i) чередующиеся 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды и 2'-F-модифицированные нуклеотиды в положении последних 20 нуклеотидов указанной консервативной области указанной гРНК, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами указанной консервативной области указанной гРНК;

viii. (i) два или три последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотида, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами указанной консервативной области указанной гРНК;

ix. одну PS-связь между последним и предпоследним нуклеотидами указанной консервативной области указанной гРНК; и

x. 15 или 20 последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами указанной консервативной области указанной гРНК.

Вариант осуществления 229 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 5'-концевая модификация включает в себя любое одно или большее число из следующего:

i. модификацию любого одного или большего числа из нуклеотидов 1-7 указанной гидовой области;

ii. один модифицированный нуклеотид;

iii. два модифицированных нуклеотида;

iv. три модифицированных нуклеотида;

v. четыре модифицированных нуклеотида;

vi. пять модифицированных нуклеотидов;

vii. шесть модифицированных нуклеотидов; и

viii. семь модифицированных нуклеотидов.

Вариант осуществления 230 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 5'-

концевая модификация включает в себя модификацию от 1 до 7, от 1 до 5, от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 нуклеотидов.

Вариант осуществления 231 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 5'-концевая модификация включает в себя одно или большее число из следующего:

i. фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами;

ii. 2'-O-Me-модифицированный нуклеотид;

iii. 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид;

iv. 2'-F-модифицированный нуклеотид;

v. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием;

vi. дезоксирибонуклеотид;

vii. инозин; и

viii. комбинацию одного или большего числа из (i.) - (vii.).

Вариант осуществления 232 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 5'-концевая модификация включает в себя:

i. 1, 2, 3, 4, 5, 6 и (или) 7 PS-связей между нуклеотидами; или

ii. около 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 или 1-7 PS-связей между нуклеотидами.

Вариант осуществления 233 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и указанная 5'-концевая модификация включает в себя по меньшей мере одну PS-связь, и отличающуюся тем, что:

i. имеется одна PS-связь, и указанная связь находится между нуклеотидами 1 и 2 указанной гидовой области;

ii. имеются две PS-связи, и указанные связи находятся между нуклеотидами 1 и 2, и 2 и 3 указанной гидовой области;

iii. имеются PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной гидовой области;

iv. имеются PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, и 4 и 5 указанной гидовой области;

v. имеются PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной гидовой области;

vi. имеются PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 5 и 6, и 6 и 7 указанной гидовой области; или

vii. имеются PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 5 и 6, 6 и 7, и 7 и 8 указанной гидовой области.

Вариант осуществления 234 представляет собой гРНК по варианту осуществления 233, отличающуюся тем, что указанная 5'-концевая модификация дополнительно содержит

по меньшей мере один 2'-O-Me-, 2'-O-МОЭ-, инвертированный с удаленным азотистым основанием или 2'-F-модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления 235 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК, содержащую:

i. модификацию одного или большего числа из нуклеотидов 1-7 указанной вариабельной области, при этом указанная модификация представляет собой PS-связь, инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием, 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F, 2'-H (дезоксирибонуклеотид), инозин и (или) их комбинации;

ii. модификацию первого нуклеотида указанной гидовой области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F, 2'-H, инозина или их комбинаций и, необязательно, PS-связь с последующим нуклеотидом;

iii. модификацию первого и (или) второго нуклеотидов указанной вариабельной области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F, 2'-H, инозина или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей;

iv. модификацию первого, второго и (или) третьего нуклеотидов указанной вариабельной области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F, 2'-H, инозина или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей;

v. модификацию первого, второго, третьего и (или) четвертого нуклеотидов указанной вариабельной области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F, 2'-H, инозина или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей; или

vi. модификацию первого, второго, третьего, четвертого и (или) пятого нуклеотидов указанной вариабельной области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F, 2'-H, инозина или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей.

Вариант осуществления 236 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК, содержащую любое одно или большее число из следующего:

i. 5'-концевую модификацию, как показано в любой из последовательностей с SEQ ID No: 101-190 или 795-798;

ii. 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области;

iii. 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной гидовой области;

iv. 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2, 3, 4 и 5 указанной гидовой области;

v. 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2, 3, 4 и 5 указанной гидовой области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной гидовой области;

vi. 2’-O-МОЭ-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области;

vii. 2’-O-МОЭ-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной гидовой области;

viii. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной гидовой области;

ix. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной гидовой области и 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области; и

x. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной гидовой области, 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной гидовой области.

Вариант осуществления 237 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная область верхнего стебля содержит по меньшей мере одну модификацию.

Вариант осуществления 238 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная модификация верхнего стебля включает в себя любое одно или большее число из следующего:

i. модификацию любого одного или большего числа из US1-US12 в указанной области верхнего стебля;

ii. модификацию по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всех 12 нуклеотидов в указанной области верхнего стебля; и

iii. модификацию около 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10 или 1-12 нуклеотидов в указанной области верхнего стебля.

Вариант осуществления 239 представляет собой гРНК по варианту осуществления 238, отличающуюся тем, что указанная модификация верхнего стебля включает в себя одно или большее число из следующего:

i. 2’-O-Me-модифицированный нуклеотид;

ii. 2’-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид;

iii. 2’-F-модифицированный нуклеотид; и

iv. комбинацию одного или большего числа из (i.) - (iii.).

Вариант осуществления 240 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная 5’-концевая модификация включает в себя любое одно или большее число из следующего:

i. 5’-концевую модификацию, как показано в любой из последовательностей с SEQ ID No: 101-190 или 795-798;

ii. 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной вариабельной области;

iii. 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной вариабельной области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной вариабельной области;

iv. 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2, 3, 4 и 5 указанной вариабельной области;

v. 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2, 3, 4 и 5 указанной вариабельной области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной вариабельной области;

vi. 2’-O-МОЭ-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной вариабельной области;

vii. 2’-O-МОЭ-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной вариабельной области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной вариабельной области;

viii. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной вариабельной области;

ix. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной вариабельной области и 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной вариабельной области; и

x. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной вариабельной области, 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной вариабельной области и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной вариабельной области.

Вариант осуществления 241 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит любое одно или большее число из следующего:

i. 3’-концевую модификацию, показанную в любой из последовательностей с SEQ ID No: 101-190, 301-395 или 795-798;

ii. (i) 2’-O-Me-модифицированный нуклеотид в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области егРНК или гРНК, (ii) три последовательно расположенных 2’-O-МОЭ-модифицированных нуклеотида непосредственно в положении к 5’ от указанного 2’-O-Me-модифицированного нуклеотида, и (iii) три последовательно расположенные PS-связи между последними тремя нуклеотидами;

iii. (i) пять последовательно расположенных 2’-O-Me-модифицированных нуклеотидов, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами;

iv. инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области егРНК или гРНК;

v. (i) инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области егРНК или гРНК, и (ii) три последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотида в положении последних трех нуклеотидов указанной консервативной области егРНК или гРНК;

vi. (i) 15 последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов, (ii) пять последовательно расположенных 2'-F-модифицированных нуклеотидов непосредственно в положении к 5' от указанных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов, и (iii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами;

vii. (i) чередующиеся 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды и 2'-F-модифицированные нуклеотиды в положении последних 20 нуклеотидов указанной консервативной области егРНК или гРНК, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами;

viii. (i) два или три последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотида, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами;

ix. одну PS-связь между последним и предпоследним нуклеотидами; и

x. 15 или 20 последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами.

Вариант осуществления 242 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентична любой из нуклеотидных последовательностей с SEQ ID No: 1-90, 201-290, 401-490 или 601-690.

Вариант осуществления 243 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентична любой из нуклеотидных последовательностей с SEQ ID No: 101-190, 301-394, 501-594 или 701-798, при этом модификация в каждом нуклеотиде указанной гРНК, которая соответствует нуклеотиду из референсной последовательности с идентификатором, указанным в таблице 1A, идентична или эквивалентна модификации, показанной в референсной последовательности с идентификатором, указанным в таблице 1A.

Вариант осуществления 244 представляет собой гидовую РНК, содержащую любую из последовательностей с SEQ ID No: 1-90, 201-290, 401-490 или 601-690.

Вариант осуществления 245 представляет собой гидовую РНК, содержащую любую из последовательностей с SEQ ID No: 101-190, 301-394, 501-594 или 701-798, включая модификации, указанные в таблице 1A.

Вариант осуществления 246 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA в по меньшей мере одном сайте YA гидовой области.

Вариант осуществления 247 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA в по меньшей мере одном сайте YA гидовой области, которая не является 5'-концевой модификацией.

Вариант осуществления 248 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанный сайт YA гидовой области находится в или после положения нуклеотида 8 от 5'-конца 5'-конца.

Вариант осуществления 249 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанная гРНК содержит одно или большее число из следующего:

i. модификацию в одном или большем числе из H1-1 и H2-1;

ii. модификацию YA в 1, 2, 3, 4 или 5 сайтах YA гидовой области;

iii. модификацию YA в 1, 2, 3, 4 или 5 сайтах YA гидовой области, при этом указанная модификация в по меньшей мере одном сайте YA гидовой области отличается от любой 5'-концевой модификации в указанной егРНК;

iv. модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанный сайт YA гидовой области находится в или после положения нуклеотида 8 от 5'-конца 5'-конца;

v. модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанный сайт YA гидовой области находится в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5'-конца 5'-конца;

vi. модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанный сайт YA гидовой области находится в пределах 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 нуклеотидов от 3'-концевого нуклеотида указанной гидовой области;

vii. модификацию YA в сайте YA гидовой области, отличную от 5'-концевой модификации;

viii. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанные сайты YA гидовой области находятся в или после положения нуклеотида 8 от 5'-конца 5'-конца;

ix. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанные два сайта YA гидовой области находятся в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5'-конца 5'-конца;

x. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанные сайты YA гидовой области находятся в пределах 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 нуклеотидов от 3'-концевого нуклеотида указанной гидовой области;

xi. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, отличную от 5'-концевой модификации; и

xii. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанные модификации указанных сайтов YA гидовой области содержат модификацию, которую не содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный в направлении к 5' от указанного сайта YA гидовой области.

Вариант осуществления 250 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация включает в себя 2'-фтор, 2'-H, 2'-O-Me, этилен-мостиковую нуклеиновую кислоту (ЭНК, англ. «ENA»), незакрытую нуклеиновую кислоту (ННК, англ. «UNA»), инозин или PS.

Вариант осуществления 251 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация изменяет структуру динуклеотидного мотива для снижения РНК-эндонуклеазной активности.

Вариант осуществления 252 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация затрудняет распознавание или расщепление сайта YA РНКазой и (или) стабилизирует структуру РНК.

Вариант осуществления 253 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация включает в себя одно или большее число из следующего:

i. модификацию рибозы, выбранную из 2'-O-алкила, 2'-F, 2'-МОЭ, 2'-F арабинозы и 2'-H (дезоксирибозы);

ii. бициклический аналог рибозы, такой как в закрытой нуклеиновой кислоте (ЗНК, англ. «LNA»), в мостиковой нуклеиновой кислоте (МНК, англ. «BNA») и в ЭНК;

iii. модификацию в виде незакрытой нуклеиновой кислоты;

iv. модификацию азотистого основания, такую как инозин, псевдоуридин и 5'-метилцитозин; и

v. модификацию межнуклеозидной связи, такую как фосфоротиоат.

Вариант осуществления 254 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA консервативной области.

Вариант осуществления 255 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA 2, 3, 4 и 10 консервативной области.

Вариант осуществления 256 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA 1 и 8 консервативной области.

Вариант осуществления 257 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 1 консервативной области.

Вариант осуществления 258 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 2 консервативной области.

Вариант осуществления 259 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 3 консервативной области.

Вариант осуществления 260 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 4 консервативной области.

Вариант осуществления 261 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 5 консервативной области.

Вариант осуществления 262 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 6 консервативной области.

Вариант осуществления 263 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 7 консервативной области.

Вариант осуществления 264 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 8 консервативной области.

Вариант осуществления 265 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 9 консервативной области.

Вариант осуществления 266 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA сайта YA 10 консервативной области.

Вариант осуществления 267 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую одно или большее число из следующего:

i. модификации YA сайтов YA 2, 3, 4 и 10 консервативной области;

ii. модификации YA сайтов YA 2, 3 и 4 консервативной области;

iii. модификации YA сайтов YA 2, 3 и 10 консервативной области;

iv. модификации YA сайтов YA 2, 4 и 10 консервативной области;

v. модификации YA сайтов YA 3, 4 и 10 консервативной области;

vi. модификации YA сайтов YA 2 и 10 консервативной области;

vii. модификации YA сайтов YA 2 и 4 консервативной области;

viii. модификации YA сайтов YA 2 и 3 консервативной области;

ix. модификации YA сайтов YA 3 и 4 консервативной области;

x. модификации YA сайтов YA 3 и 10 консервативной области;

xi. модификации YA сайтов YA 4 и 10 консервативной области

xii. модификации YA сайтов YA 1 и 5 консервативной области;

xiii. модификации YA сайтов YA 1 и 6 консервативной области;

xiv. модификации YA сайтов YA 1 и 7 консервативной области;

xv. модификации YA сайтов YA 1 и 8 консервативной области;

xvi. модификации YA сайтов YA 1 и 9 консервативной области;

xvii. модификации YA сайтов YA 8 и 5 консервативной области;

xviii. модификации YA сайтов YA 8 и 6 консервативной области;

xix. модификации YA сайтов YA 8 и 7 консервативной области; и

xx. модификации YA сайтов YA 8 и 9 консервативной области;

xxi. необязательно при этом указанная егРНК дополнительно содержит модификации YA сайтов YA 2, 3, 4 и (или) 10 консервативной области.

Вариант осуществления 268 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что по меньшей мере один модифицированный сайт YA содержит 2'-O-Me-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

Вариант осуществления 269 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что по меньшей мере один модифицированный сайт YA содержит 2'-фтор-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

Вариант осуществления 270 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что по меньшей мере один модифицированный сайт YA содержит PS-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

Вариант осуществления 271 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит модификации по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или всех из указанных нуклеотидов: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 и 18, необязательно при этом указанные модификации представляют собой 2'-O-Me-, 2'-фтор-, 2'-H-, инозин- или фосфоротиоатные модификации.

Вариант осуществления 272 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит модификации в нуклеотидах 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 13, 14, 17 и 18, необязательно при этом указанные модификации представляют собой 2'-O-Me-, 2'-фтор-, 2'-H-, инозин- или фосфоротиоатные модификации.

Вариант осуществления 273 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-272, отличающуюся тем, что 2'-O-Me-модификации не присутствуют в указанной гидовой области в нуклеотидах 6-11 и в нуклеотидах с 13-го по последний.

Вариант осуществления 274 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-273, отличающуюся тем, что 2'-фтор-модификации не присутствуют в указанной гидовой области в нуклеотидах 1-7, 15, 16 и в нуклеотидах с 19-го по последний.

Вариант осуществления 275 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-274, отличающуюся тем, что фосфоротиоатные модификации не присутствуют в указанной гидовой области в нуклеотидах 4, 5, 11-14, 17 и 18.

Вариант осуществления 276 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-275, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит немодифицированный нуклеотид 20.

Вариант осуществления 277 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-276, отличающуюся тем, что указанная гидовая область состоит из 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 278 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-277, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 5-6 и модификацию в нуклеотиде 5.

Вариант осуществления 279 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-278, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 12-13 и модификацию в нуклеотиде 12.

Вариант осуществления 280 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-279, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 15-16 и модификацию в нуклеотиде 15.

Вариант осуществления 281 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-280, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 16-17 и модификацию в нуклеотиде 16.

Вариант осуществления 282 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-281, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 19-20 и модификацию в нуклеотиде 19.

Вариант осуществления 283 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-277 или 279-282, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 5-6 и нуклеотид 5 является немодифицированным.

Вариант осуществления 284 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-278 или 280-283, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 12-13 и нуклеотид 12 является немодифицированным.

Вариант осуществления 285 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-279 или 281-284, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 15-16 и нуклеотид 15 является немодифицированным.

Вариант осуществления 286 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-280 или 282-285, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 16-17 и нуклеотид 16 является немодифицированным.

Вариант осуществления 287 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-281 или 283-286, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 19-20 и нуклеотид 19 является немодифицированным.

Вариант осуществления 288 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-287, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит одно или большее число из следующего:

i. 2'-O-Me- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 1;

ii. 2'-O-Me- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 2;

iii. 2'-O-Me- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 3;

iv. 2'-O-Me-модификацию в нуклеотиде 4;

v. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 6;

vi. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 7;

vii. 2'-фтор- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 8;

viii. 2'-фтор- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 9;

ix. 2'-фтор- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 10;

x. 2'-фтор-модификацию в нуклеотиде 11;

xi. 2'-фтор-модификацию в нуклеотиде 13;

xii. 2'-фтор-модификацию в нуклеотиде 14;

xiii. 2'-фтор-модификацию в нуклеотиде 17; и

xiv. 2'-фтор-модификацию в нуклеотиде 18.

Вариант осуществления 289 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-288, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит каждую из модификаций, указанных в предшествующем варианте осуществления.

Вариант осуществления 290 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-289, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит по меньшей мере 1, 2, 3, или 4 из следующего:

i. 2'-O-Me-модификацию в нуклеотиде 5, если нуклеотиды 5 и 6 образуют сайт YA;

ii. 2'-O-Me-модификацию в нуклеотиде 12, если нуклеотиды 12 и 13 образуют сайт YA;

iii. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 15, если нуклеотиды 15 и 16 образуют сайт YA;

iv. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 16, если нуклеотиды 16 и 17 образуют сайт YA;

v. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 19, если нуклеотиды 19 и 20 образуют сайт YA.

Вариант осуществления 291 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-290, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 5-6 и 2'-O-Me-модификацию в нуклеотиде 5.

Вариант осуществления 292 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-291, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 12-13 и 2'-O-Me-модификацию в нуклеотиде 12.

Вариант осуществления 293 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-292, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 15-16 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 15.

Вариант осуществления 294 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-293, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 16-17 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 16.

Вариант осуществления 295 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-294, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 19-20 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 19.

Вариант осуществления 296 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-295, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит 2'-фтор-модификацию в нуклеотиде 19.

Вариант осуществления 297 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-296, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит немодифицированный нуклеотид 15 или только фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 15.

Вариант осуществления 298 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 271-297, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит немодифицированный нуклеотид 16 или только фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 16.

Вариант осуществления 299 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую:

i. модификацию YA в 1, 2, 3, 4 или 5 сайтах YA гидовой области;

ii. модификацию YA в 1, 2, 3, 4 или 5 сайтах YA гидовой области, при этом указанная модификация в по меньшей мере одном сайте YA гидовой области отличается от любой 5'-концевой модификации в указанной егРНК;

iii. модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в или после положения нуклеотида 8 от 5'-конца 5'-конца;

iv. модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-

го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5’-конца 5’-конца;

v. модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в пределах 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 нуклеотидов от 3’-концевого нуклеотида указанной гидовой области;

vi. модификацию YA в сайте YA гидовой области, отличную от 5’-концевой модификации; или

vii. модификацию YA в сайте YA гидовой области, при этом указанная модификация указанного сайта YA гидовой области содержат модификацию, которую не содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный в направлении к 5’ от указанного сайта YA гидовой области.

Вариант осуществления 300 представляет собой гРНК по варианту осуществления 300, содержащую:

i. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в или после положения нуклеотида 8 от 5’-конца 5’-конца;

ii. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5’-конца 5’-конца;

iii. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в пределах 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 нуклеотидов от 3’-концевого нуклеотида указанной гидовой области;

iv. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, отличную от 5’-концевой модификации; или

v. модификацию YA в двух или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанные модификации указанных сайтов YA гидовой области содержат модификацию, которую не содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный в направлении к 5’ от указанного сайта YA гидовой области.

Вариант осуществления 301 представляет собой гРНК по варианту осуществления 300, содержащую:

i. модификацию YA в трех или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в или после положения нуклеотида 8 от 5’-конца 5’-конца;

ii. модификацию YA в трех или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5’-конца 5’-конца;

iii. модификацию YA в трех или большем числе сайтов YA гидовой области, которые находятся в пределах 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 нуклеотидов от 3’-концевого нуклеотида указанной гидовой области;

iv. модификацию YA в трех или большем числе сайтов YA гидовой области, отличную от 5’-концевой модификации; или

v. модификацию YA в трех или большем числе сайтов YA гидовой области, при этом указанные модификации указанных сайтов YA гидовой области содержат модификацию, которую не содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный в направлении к 5’ от указанного сайта YA гидовой области.

Вариант осуществления 302 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-301, отличающуюся тем, что по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 из нуклеотидов 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца содержат модификацию YA.

Вариант осуществления 303 представляет собой гРНК по варианту осуществления 302, отличающуюся тем, что указанная модификация по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 из нуклеотидов 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца содержит 2’-фтор, 2’-H, 2’-O-Me или PS.

Вариант осуществления 304 представляет собой гРНК по варианту осуществления 303, отличающуюся тем, что указанная модификация представляет собой 2’-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 305 представляет собой гРНК по варианту осуществления 303, отличающуюся тем, что указанная модификация представляет собой 2’-O-Me- или 2’-H-модификацию.

Вариант осуществления 306 представляет собой гРНК по варианту осуществления 303, отличающуюся тем, что указанная модификация представляет собой PS.

Вариант осуществления 307 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-306, отличающуюся тем, что по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 из нуклеотидов 6-10 от 5’-конца 5’-конца содержат модификацию YA, необязательно при этом указанная модификация включает в себя 2’-фтор, 2’-H, 2’-O-Me, инозин или PS.

Вариант осуществления 308 представляет собой гРНК по варианту осуществления 307, отличающуюся тем, что указанная модификация представляет собой PS.

Вариант осуществления 309 представляет собой гРНК по варианту осуществления 307, отличающуюся тем, что указанная модификация представляет собой 2’-фтор- или 2’-H-модификацию.

Вариант осуществления 310 представляет собой гРНК по варианту осуществления 307, отличающуюся тем, что указанная модификация представляет собой 2’-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 311 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-310, содержащую любое одно или большее число из следующего:

i. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 модификаций YA в нуклеотидах 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, при этом указанные модификации YA необязательно представляют собой 2’-фтор-модификации, и модификацию, отличную от 2’-фтор-модификации, в одном или большем числе из нуклеотидов 6-10 от 5’-конца;

ii. модификацию YA, отличную от PS, в одном или большем числе из нуклеотидов 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, и 1, 2, 3, 4 или 5 модификаций YA в нуклеотидах 6-10 от 5’-конца 5’-конца, необязательно при этом указанные модификации представляют собой PS-модификации;

iii. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 модификаций YA в нуклеотидах 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, при этом указанные модификации YA необязательно представляют собой 2’-фтор-модификации, и модификации, отличные от 2’-фтор-модификации, в нуклеотидах 6-10 от 5’-конца 5’-конца;

iv. модификации YA, отличные от PS, в каждом из нуклеотидов 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, и 1, 2, 3, 4 или 5 модификаций YA в нуклеотидах 6-10 от 5’-конца 5’-конца, при этом указанные модификации необязательно представляют собой PS-модификации;

v. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 модификаций YA в нуклеотидах 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, при этом указанные модификации YA необязательно представляют собой 2’-фтор-модификации, и одну или большее число модификаций в любом одном из нуклеотидов 6-10 от 5’-конца 5’-конца;

vi. по меньшей мере одну 2’-фтор-модификацию в любом одном из нуклеотидов 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, и 1, 2, 3, 4 или 5 модификаций YA в нуклеотидах 6-10 от 5’-конца 5’-конца, при этом указанные модификации необязательно представляют собой PS-модификации;

vii. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 модификаций YA в нуклеотидах 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, при этом указанные модификации YA необязательно представляют собой 2’-фтор-модификации, и PS-модификацию в каждом из нуклеотидов 6-10 от 5’-конца 5’-конца; или

viii. 2’-фтор-модификацию в каждом из нуклеотидов 8-11, 13-14 и 17-18 от 5’-конца 5’-конца, и 1, 2, 3, 4 или 5 модификаций YA в нуклеотидах 6-10 от 5’-конца 5’-конца, при этом указанные модификации необязательно представляют собой PS-модификации.

Вариант осуществления 312 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-311, отличающуюся тем, что:

i. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 2, 3 или 4 модифицированных сайта YA, включая первый модифицированный сайт YA, содержащий 2’-O-Me-модификацию, и второй модифицированный сайт YA, содержащий 2’-фтор-модификацию или PS-модификацию;

ii. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 2, 3 или 4 модифицированных сайта YA, включая первый модифицированный сайт YA, содержащий 2’-фтор-модификацию, и второй модифицированный сайт YA, содержащий 2’-O-Me-модификацию или PS-модификацию;

iii. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 2, 3 или 4 модифицированных сайта YA, включая первый модифицированный сайт YA, содержащий

PS-модификацию, и второй модифицированный сайт YA, содержащий 2’-O-Me-модификацию или 2’-фтор-модификацию;

iv. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 2, 3 или 4 модифицированных сайта YA, включая модификацию YA;

v. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 3 или 4 модифицированных сайта YA, включая первый модифицированный сайт YA, содержащий 2’-O-Me-модификацию, второй модифицированный сайт YA, содержащий 2’-фтор-модификацию, и третий модифицированный сайт YA, содержащий PS-модификацию;

vi. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 3 или 4 модифицированных сайта YA, включая первый модифицированный сайт YA, содержащий 2’-O-Me-модификацию, второй модифицированный сайт YA, содержащий 2’-фтор-модификацию, третий модифицированный сайт YA, содержащий 2’-фтор-модификацию, и четвертый модифицированный сайт YA, содержащий PS-модификацию;

vii. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 3 или 4 модифицированных сайта YA, включая модификацию YA;

viii. нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 4 модифицированных сайта YA, включая первый модифицированный сайт YA, содержащий 2’-O-Me-модификацию, второй модифицированный сайт YA, содержащий 2’-фтор-модификацию, третий модифицированный сайт YA, содержащий PS-модификацию, и четвертый модифицированный сайт YA, содержащий PS-модификацию; или

ix. нуклеотиды 4-40 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 4 модифицированных сайта YA, включая модификацию YA.

Вариант осуществления 313 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-312, отличающуюся тем, что нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца содержат по меньшей мере 5 модифицированных сайтов YA.

Вариант осуществления 314 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-313, отличающуюся тем, что указанные по меньшей мере 5 модифицированных сайтов YA включают в себя пятый модифицированный сайт YA, содержащий PS-модификацию, необязательно при этом третий модифицированный сайт YA содержит 2’-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 315 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-314, отличающуюся тем, что первый, второй и (если применимо) третий, четвертый и пятый из указанных по меньшей мере 5 модифицированных сайтов YA расположены в направлении от 5’ к 3’.

Вариант осуществления 316 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-315, отличающуюся тем, что первый, второй и (если применимо) третий, четвертый и пятый из указанных по меньшей мере 5 модифицированных сайтов YA не расположены в направлении от 5’ к 3’.

Вариант осуществления 317 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-316, отличающуюся тем, что нуклеотиды 4-20 от 5’-конца 5’-конца

содержат по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 модифицированных сайтов YA, содержащих дезоксирибонуклеотид, необязательно при этом указанный дезоксирибонуклеотид представляет собой пиримидин указанных сайтов YA.

Вариант осуществления 318 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-317, отличающуюся тем, что:

i. по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 из нуклеотидов 8-11 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, которая необязательно представляет собой 2'-фтор-модификацию;

ii. по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 модификаций YA в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, необязательно при этом указанные модификации YA представляют собой 2'-O-Me-модификации, если присутствуют в нуклеотидах 8-11, и 2'-фтор-модификации, если присутствуют в нуклеотидах 13, 14, 17 или 18;

iii. по меньшей мере один или оба из нуклеотидов 17 и 18 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, которая необязательно представляет собой 2'-фтор-модификацию;

iv. по меньшей мере один или оба из нуклеотидов 17 и 18 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, которая необязательно представляет собой 2'-фтор-модификацию; или

v. по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 из нуклеотидов 4-14, 17 и 18 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, которая необязательно представляет собой 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 319 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-318, отличающуюся тем, что по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из нуклеотидов 4-10 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, которая необязательно представляет собой 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 320 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-319, отличающуюся тем, что нуклеотиды 4-10 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, которая необязательно представляет собой 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 321 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-320, отличающуюся тем, что:

i. по меньшей мере один из нуклеотидов 1-3 от 5'-конца 5'-конца содержит защитную 5'-концевую модификацию, которая необязательно представляет собой 2'-O-Me-модификацию;

ii. по меньшей мере два из нуклеотидов 1-3 от 5'-конца 5'-конца содержат защитную 5'-концевую модификацию, которая необязательно представляет собой 2'-O-Me-модификацию; или

iii. каждый из нуклеотидов 1-3 от 5'-конца 5'-конца содержит защитную 5'-концевую модификацию, которая необязательно представляет собой 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 322 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-321, отличающуюся тем, что по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 из нуклеотидов 11, 13, 14, 17 и 18 от 5'-конца 5'-конца содержат 5'-концевую модификацию, которая необязательно представляет собой 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 323 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-322, отличающуюся тем, что нуклеотид 15 от 5'-конца 5'-конца является немодифицированным или модифицирован только фосфоротиоатом.

Вариант осуществления 324 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-323, отличающуюся тем, что нуклеотид 16 от 5'-конца является немодифицированным или модифицирован только фосфоротиоатом.

Вариант осуществления 325 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-324, отличающуюся тем, что нуклеотид 3 от 5'-конца 5'-конца является немодифицированным или модифицирован только фосфоротиоатом.

Вариант осуществления 326 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 1 консервативной области.

Вариант осуществления 327 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 2 консервативной области.

Вариант осуществления 328 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 3 консервативной области.

Вариант осуществления 329 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 4 консервативной области.

Вариант осуществления 330 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 5 консервативной области.

Вариант осуществления 331 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 6 консервативной области.

Вариант осуществления 332 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 7 консервативной области.

Вариант осуществления 333 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 8 консервативной области.

Вариант осуществления 334 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 9 консервативной области.

Вариант осуществления 335 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащую модификацию YA или замещение сайта YA 10 консервативной области.

Вариант осуществления 336 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 326-335, содержащую:

i. модификации YA сайтов YA 2, 3, 4 и 10 консервативной области;

ii. модификации YA сайтов YA 2, 3 и 4 консервативной области;

iii. модификации YA сайтов YA 2, 3 и 10 консервативной области;

iv. модификации YA сайтов YA 2, 4 и 10 консервативной области;

v. модификации YA сайтов 3, 4 и 10 консервативной области;

vi. модификации YA сайтов YA 2 и 10 консервативной области;

vii. модификации YA сайтов YA 2 и 4 консервативной области;

viii. модификации YA сайтов YA 2 и 3 консервативной области;

ix. модификации YA сайтов YA 3 и 4 консервативной области;

x. модификации YA сайтов YA 3 и 10 консервативной области; или

xi. модификации YA сайтов YA 4 и 10 консервативной области.

Вариант осуществления 337 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 326-336, содержащую:

i. модификации YA сайтов YA 1 и 5 консервативной области;

ii. модификации YA сайтов YA 1 и 6 консервативной области;

iii. модификации YA сайтов YA 1 и 7 консервативной области;

iv. модификации YA сайтов YA 1 и 8 консервативной области;

v. модификации YA сайтов YA 1 и 9 консервативной области;

vi. модификации YA сайтов YA 8 и 5 консервативной области;

vii. модификации YA сайтов YA 8 и 6 консервативной области;

viii. модификации YA сайтов YA 8 и 7 консервативной области; или

ix. модификации YA сайтов YA 8 и 9 консервативной области;

необязательно при этом указанная егРНК дополнительно содержит модификации YA сайтов YA 2, 3, 4 и 10 консервативной области.

Вариант осуществления 338 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-337, отличающуюся тем, что по меньшей мере один модифицированный сайт YA содержит 2'-O-Me-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

Вариант осуществления 339 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-338, отличающуюся тем, что по меньшей мере один модифицированный сайт YA содержит 2'-фтор-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

Вариант осуществления 340 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-339, отличающуюся тем, что по меньшей мере один

модифицированный сайт YA содержит PS-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

Вариант осуществления 341 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-340, отличающуюся тем, что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных сайтов YA содержат 2'-O-Me-модификацию, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA.

Вариант осуществления 342 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-341, отличающуюся тем, что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных сайтов YA содержат 2'-фтор-модификацию, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA.

Вариант осуществления 343 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-342, отличающуюся тем, что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных сайтов YA содержат PS-модификацию, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA.

Вариант осуществления 344 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-343, отличающуюся тем, что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных сайтов YA содержат модификацию рибозы в положении 2', необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA, и необязательно выбранную из 2'-O-алкил-, 2'-H- и 2'-фтор-модификаций.

Вариант осуществления 345 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-344, отличающуюся тем, что:

i. сайты YA 1 и 8 консервативной области содержат 2'-фтор-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA;

ii. сайты YA 5 и 6; 5 и 7; 5 и 9; 6 и 7; 6 и 9; 5, 6 и 7; 5, 6 и 9; 6, 7 и 9; или 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат 2'-O-Me-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA;

iii. сайт YA 1 консервативной области содержит 2'-фтор-модификацию, и сайты YA 5 и 6; 5 и 7; 5 и 9; 6 и 7; 6 и 9; 5, 6 и 7; 5, 6 и 9; 6, 7 и 9; или 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат 2'-O-Me-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA;

iv. сайт YA 8 консервативной области содержит 2'-фтор-модификацию, и сайты YA 5 и 6; 5 и 7; 5 и 9; 6 и 7; 6 и 9; 5, 6 и 7; 5, 6 и 9; 6, 7 и 9; или 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат 2'-O-Me-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA;

v. сайт YA 1 консервативной области содержит 2'-фтор-модификацию в пиримидине указанного сайта YA, и сайты YA 5 и 6; 5 и 7; 5 и 9; 6 и 7; 6 и 9; 5, 6 и 7; 5, 6 и 9; 6, 7 и 9; или 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат 2'-O-Me-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA;

vi. сайт YA 8 консервативной области содержит 2'-фтор-модификацию в пиримидине указанного сайта YA, и сайты YA 5 и 6; 5 и 7; 5 и 9; 6 и 7; 6 и 9; 5, 6 и 7; 5, 6 и 9; 6, 7 и 9; или 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат 2'-O-Me-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA;

vii. сайты YA 1 и 8 консервативной области содержат 2’-фтор-модификации, и сайты YA 5 и 6; 5 и 7; 5 и 9; 6 и 7; 6 и 9; 5, 6 и 7; 5, 6 и 9; 6, 7 и 9; или 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат 2’-O-Me-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA; или

viii. сайты YA 1 и 8 консервативной области содержат 2’-фтор-модификации в пиримидинах указанных сайтов YA, и сайты YA 5 и 6; 5 и 7; 5 и 9; 6 и 7; 6 и 9; 5, 6 и 7; 5, 6 и 9; 6, 7 и 9; или 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат 2’-O-Me-модификации, необязательно - в пиримидинах указанных сайтов YA.

Вариант осуществления 346 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-345, отличающуюся тем, что сайты YA 7 и 9 консервативной области содержат модификации YA, которые необязательно представляют собой 2’-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 347 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-346, отличающуюся тем, что сайты YA 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат модификации YA, которые необязательно представляют собой 2’-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 348 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-347, отличающуюся тем, что сайт YA 8 консервативной области содержит 2’-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 349 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-348, отличающуюся тем, что сайт YA 8 консервативной области содержит дезоксирибонуклеотидную модификацию.

Вариант осуществления 350 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-349, отличающуюся тем, что сайт YA 8 консервативной области разрушен замещением основания, необязательно при этом указанное замещение основания удаляет урацил указанного сайта YA 8, дополнительно при этом указанное замещение основания необязательно представляет собой замещение урацила на гуанин.

Вариант осуществления 351 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-350, отличающуюся тем, что сайт YA 1 консервативной области содержит 2’-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 352 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-351, отличающуюся тем, что сайт YA 1 консервативной области содержит PS-модификацию.

Вариант осуществления 353 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-352, отличающуюся тем, что 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из LS5, LS7, LS8, LS9, LS10, LS11 и LS12 содержат модификации, необязательно при этом указанные модификации представляют собой 2’-фтор-модификации и (или) 2’-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 354 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-353, отличающуюся тем, что модификации в LS5, LS7, LS9 и LS11, если

таковые присутствуют, включают в себя 2'-фтор-модификации, необязательно при этом каждый из LS5, LS7, LS9 и LS11 содержит 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 355 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-354, отличающуюся тем, что модификации в LS8, LS10 и LS12, если таковые присутствуют, включают в себя 2'-O-Me-модификации, необязательно при этом каждый из LS8, LS10 и LS12 содержит 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 356 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-355, отличающуюся тем, что 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 из N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, N11, N16 и N17 содержат модификации, которые необязательно представляют собой 2'-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 357 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-356, отличающуюся тем, что H2-2 содержит модификацию, необязательно при этом H2 не содержит других модификаций.

Вариант осуществления 358 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-357, отличающуюся тем, что H2-2 содержит 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 359 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-358, отличающуюся тем, что US3, US9 и US12 содержат модификации, необязательно при этом US не содержит других модификаций.

Вариант осуществления 360 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-359, отличающуюся тем, что US3, US9 и US12 содержат 2'-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 361 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-360, отличающуюся тем, что нуклеотиды 6-10 от 5'-конца 5'-конца содержат PS-модификацию и нуклеотиды 8-11, 13, 14, 17 и 18 от 5'-конца 5'-конца содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 362 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-361, отличающуюся тем, что каждый сайт YA гидовой области содержит 2'-фтор-модификацию, необязательно - за исключением нуклеотидов 15 и (или) 16 от 5'-конца 5'-конца.

Вариант осуществления 363 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-362, отличающуюся тем, что нуклеотиды 4, 8 и 11 от 5'-конца 5'-конца содержат модификацию YA, необязательно при этом нуклеотид 4 содержит 2'-O-Me-модификацию, и нуклеотиды 8 и 11 содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 364 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-363, отличающуюся тем, что 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или большее число модифицированных сайтов YA содержат модификацию YA в положении пиримидина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 365 представляет собой гРНК по варианту осуществления 364, отличающуюся тем, что 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных сайтов YA

консервативной области содержат модификацию YA в положении пиримидина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 366 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-365, отличающуюся тем, что 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или большее число модифицированных сайтов YA содержат модификацию YA в положении аденина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 367 представляет собой гРНК по варианту осуществления 366, отличающуюся тем, что 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 модифицированных сайтов YA консервативной области содержат модификацию сайта YA в положении аденина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 368 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-367, содержащую:

i. модификацию H1-1;

ii. модификацию H2-1; или

iii. модификации H1-1 и H2-1.

Вариант осуществления 369 представляет собой гРНК по варианту осуществления 368, отличающуюся тем, что H1-1 и (или) H2-1 содержат 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 370 представляет собой гРНК по варианту осуществления 369, отличающуюся тем, что H1-1 и (или) H2-1 содержат 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 371 представляет собой гРНК по варианту осуществления 370, отличающуюся тем, что H1-1 и (или) H2-1 содержат PS-модификацию.

Вариант осуществления 372 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-371, содержащую модификацию в B3, необязательно при этом B6 не содержит 2'-O-Me-модификацию или содержит модификацию, отличную от 2'-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 373 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-372, содержащую модификацию в B4, необязательно при этом B6 не содержит 2'-O-Me-модификацию или содержит модификацию, отличную от 2'-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 374 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-373, содержащую модификацию в B5, необязательно при этом B6 не содержит 2'-O-Me-модификацию или содержит модификацию, отличную от 2'-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 375 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-374, содержащую модификацию в LS10, необязательно при этом LS10 содержит модификацию, отличную от 2'-фтор-модификации.

Вариант осуществления 376 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-375, содержащую модификацию в N2.

Вариант осуществления 377 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-376, содержащую модификацию в N3.

Вариант осуществления 378 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-377, содержащую модификацию в N4.

Вариант осуществления 379 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-378, содержащую модификацию в N5.

Вариант осуществления 380 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-379, содержащую модификацию в N6.

Вариант осуществления 381 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-380, содержащую модификацию в N7.

Вариант осуществления 382 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-381, содержащую модификацию в N10.

Вариант осуществления 383 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-382, содержащую модификацию в N11.

Вариант осуществления 384 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-383, отличающуюся тем, что:

i. нуклеотид 8 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

ii. нуклеотид 9 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

iii. нуклеотид 10 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

iv. нуклеотид 11 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

v. нуклеотид 13 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

vi. нуклеотид 14 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

vii. нуклеотид 17 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию; и (или)

viii. нуклеотид 18 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 385 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-384, отличающуюся тем, что:

i. нуклеотид 6 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

ii. нуклеотид 7 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

iii. нуклеотид 8 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию;

iv. нуклеотид 9 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию; и (или)

v. нуклеотид 10 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 386 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-385, отличающуюся тем, что:

i. нуклеотид 6 от 5'-конца 5'-конца не содержит фосфоротиоатную связь;

ii. нуклеотид 7 от 5'-конца 5'-конца не содержит фосфоротиоатную связь;

iii. нуклеотид 8 от 5'-конца 5'-конца не содержит фосфоротиоатную связь;

iv. нуклеотид 9 от 5'-конца 5'-конца не содержит фосфоротиоатную связь; и (или)

v. нуклеотид 10 от 5'-конца 5'-конца не содержит фосфоротиоатную связь.

Вариант осуществления 387 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-386, отличающуюся тем, что:

i. нуклеотид 7 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-O-Me-модификацию;

ii. нуклеотид 8 от 5'-конца 5'-конца не содержит 2'-O-Me-модификацию;

iii. нуклеотид 9 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-O-Me-модификацию; и (или)

iv. нуклеотид 10 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 388 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-387, отличающуюся тем, что нуклеотид 20 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 389 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-388, отличающуюся тем, что указанная гидовая РНК содержит 2’-фтор-модификацию в любом одном или большем числе из нуклеотидов 1-11 и 13-20 от 5’-конца 5’-конца, и нуклеотид 12 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 390 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-389, отличающуюся тем, что указанная гидовая РНК содержит 2’-фтор-модификацию в любом одном или большем числе из нуклеотидов 1-20 от 5’-конца 5’-конца и:

i. нуклеотид 11 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-фтор-модификацию;

ii. нуклеотид 12 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-фтор-модификацию;

iii. нуклеотид 13 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-фтор-модификацию;

iv. нуклеотид 14 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-фтор-модификацию;

v. нуклеотид 17 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-фтор-модификацию; и (или)

vi. нуклеотид 18 от 5’-конца 5’-конца не содержит 2’-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 391 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-390, отличающуюся тем, что:

i. B2 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

ii. B3 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

iii. B4 не содержит 2’-O-Me-модификацию; и (или)

iv. B5 не содержит 2’-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 392 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-391, отличающуюся тем, что:

i. LS1 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

ii. LS8 не содержит 2’-O-Me-модификацию; и (или)

iii. LS10 не содержит 2’-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 393 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-392, отличающуюся тем, что:

i. N2 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

ii. N3 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

iii. N4 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

iv. N5 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

v. N6 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

vi. N7 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

vii. N10 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

viii. N11 не содержит 2’-O-Me-модификацию;

ix. N16 не содержит 2’-O-Me-модификацию; и (или)

x. N17 не содержит 2’-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 394 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-393, отличающуюся тем, что:

i. H1-2 не содержит фосфоротиоатную связь;

ii. H1-3 не содержит фосфоротиоатную связь;

iii. H1-4 не содержит фосфоротиоатную связь;

iv. H1-5 не содержит фосфоротиоатную связь;

v. H1-6 не содержит фосфоротиоатную связь;

vi. H1-7 не содержит фосфоротиоатную связь;

vii. H1-8 не содержит фосфоротиоатную связь;

viii. H1-9 не содержит фосфоротиоатную связь;

ix. H1-10 не содержит фосфоротиоатную связь;

x. H2-1 не содержит фосфоротиоатную связь;

xi. H2-2 не содержит фосфоротиоатную связь;

xii. H2-3 не содержит фосфоротиоатную связь;

xiii. H2-4 не содержит фосфоротиоатную связь;

xiv. H2-5 не содержит фосфоротиоатную связь;

xv. H2-6 не содержит фосфоротиоатную связь;

xvi. H2-7 не содержит фосфоротиоатную связь;

xvii. H2-8 не содержит фосфоротиоатную связь;

xviii. H2-9 не содержит фосфоротиоатную связь;

xix. H2-10 не содержит фосфоротиоатную связь;

xx. H2-11 не содержит фосфоротиоатную связь;

xxi. H2-12 не содержит фосфоротиоатную связь;

xxii. H2-13 не содержит фосфоротиоатную связь;

xxiii. H2-14 не содержит фосфоротиоатную связь; и (или)

xxiv. H2-15 не содержит фосфоротиоатную связь.

Вариант осуществления 395 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-394, отличающуюся тем, что сайты YA 1, 5, 6, 7 и 9 консервативной области содержат модификации YA, которые необязательно представляют собой 2’-O-Me-модификации; и сайт YA 8 консервативной области содержит модификацию YA, которая необязательно представляет собой 2’-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 396 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что верны одно или большее число из следующих утверждений:

i. нуклеотид 4 от 5’-конца 5’-конца содержит 2’-O-Me-модификацию;

ii. нуклеотиды 6-10 от 5’-конца 5’-конца содержат PS-модификации;

iii. нуклеотиды 8-11, 13, 14, 17 и 18 от 5’-конца 5’-конца содержат 2’-фтор-модификации;

iv. LS5, LS7, LS9 и LS11 содержат 2'-фтор-модификации;

v. LS8, LS10 и LS12 содержат 2'-O-Me-модификации;

vi. N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, N11, N16 и N17 содержат 2'-O-Me-модификации; и

vii. N14 содержит 2'-фтор-модификацию.

Вариант осуществления 397 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-396, отличающуюся тем, что по меньшей мере одна модификация YA включает в себя модификацию в положении пиримидина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 398 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-397, отличающуюся тем, что по меньшей мере одна модификация YA включает в себя модификацию в положении аденина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 399 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-398, отличающуюся тем, что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сайтов YA содержат модификации YA в положениях пиримидинов указанных сайтов YA.

Вариант осуществления 400 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-399, отличающуюся тем, что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сайтов YA содержат модификации YA в положениях аденина указанных сайтов YA.

Вариант осуществления 401 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-400, отличающуюся тем, что по меньшей мере одна модификация YA включает в себя 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 402 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-401, отличающуюся тем, что по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сайтов YA содержат 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 403 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-402, отличающуюся тем, что каждый модифицированный сайт YA консервативной области содержит модификацию в положении пиримидина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 404 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-403, отличающуюся тем, что каждый модифицированный сайт YA гидовой области или каждый модифицированный сайт YA консервативной области и гидовой области содержит модификацию в положении пиримидина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 405 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-404, отличающуюся тем, что каждый модифицированный сайт YA консервативной области содержит модификацию в положении аденина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 406 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-405, отличающуюся тем, что каждый модифицированный сайт YA гидовой области или каждый модифицированный сайт YA консервативной области и гидовой области содержит модификацию в положении аденина указанного сайта YA.

Вариант осуществления 407 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-406, представляющую собой егРНК, содержащую модификацию в LS5.

Вариант осуществления 408 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-407, представляющую собой егРНК, содержащую модификацию в LS7.

Вариант осуществления 409 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-408, представляющую собой егРНК, содержащую модификацию в LS9, необязательно при этом если LS9 является модифицированным, а LS5, LS7 и LS12 являются немодифицированными, то указанная модификация в LS9 является отличной от 2'-фтор-модификации.

Вариант осуществления 410 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-409, представляющую собой егРНК, содержащую модификацию в LS12, необязательно при этом если LS12 является модифицированным, а LS9 является немодифицированным, то указанная модификация в LS12 является отличной от 2'-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 411 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-410, представляющую собой егРНК, содержащую по меньшей мере одну модификацию YA, которая стабилизирует вторичную структуру, необязательно при этом указанная вторичная структура представляет собой структуру нижнего стебля.

Вариант осуществления 412 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-411, представляющую собой егРНК, содержащую по меньшей мере одну модификацию в LS8 и (или) LS11, необязательно при этом указанная модификация в LS8 и (или) LS11 стабилизирует вторичную структуру.

Вариант осуществления 413 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-412, содержащую YA модификацию, которая стабилизирует вторичную структуру, выбранную из:

i. ЭНК;

ii. ЗНК; или

iii. бициклической модификации рибозы.

Вариант осуществления 414 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-413, представляющую собой егРНК, содержащую модификацию в N6.

Вариант осуществления 415 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-414, представляющую собой егРНК, содержащую модификацию в N14.

Вариант осуществления 416 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-415, представляющую собой егРНК, содержащую модификацию в N17, необязательно при этом если N17 является модифицированным, а N6 и N14 являются немодифицированными, то указанная модификация в N17 является отличной от 2'-фтор-модификации и отличной от 2'-O-Me-модификации.

Вариант осуществления 417 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-416, отличающуюся тем, что по меньшей мере 1, 2 или 3 из нуклеотидов 1-3 от 5'-конца 5'-конца содержат дезоксирибонуклеотиды, необязательно при этом нуклеотиды 1-3 от 5'-конца 5'-конца содержат PS-модификации.

Вариант осуществления 418 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-417, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что по меньшей мере 1, 2 или 3 из нуклеотидов 1-3 от 3'-конца 3'-конца содержат дезоксирибонуклеотиды, необязательно при этом нуклеотиды 2-3 от 3'-конца 3'-конца содержат PS-модификации.

Вариант осуществления 419 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-418, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что нуклеотид 4 от 3'-конца 3'-конца содержит PS-модификацию, необязательно при этом нуклеотид 4 от 3'-конца 3'-конца содержит 2'-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 420 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-419, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что шпилька 2 содержит дезоксирибонуклеотиды, необязательно при этом все нуклеотиды, или все, кроме 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, шпильки 1 и шпильки 2 представляют собой дезоксирибонуклеотиды.

Вариант осуществления 421 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-420, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что шпилька 1 и шпилька 2 содержат дезоксирибонуклеотиды, необязательно при этом все нуклеотиды, или все, кроме 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 нуклеотидов, шпильки 1 и шпильки 2 представляют собой дезоксирибонуклеотиды.

Вариант осуществления 422 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-421, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что все нуклеотиды, или все, кроме 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 нуклеотидов, от начала шпильки 1 до 3'-конца указанной егРНК представляют собой дезоксирибонуклеотиды, необязательно при этом нуклеотиды 1-3 от 3'-конца 3'-конца представляют собой дезоксирибонуклеотиды.

Вариант осуществления 423 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-422, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что верхний стебель содержит дезоксирибонуклеотиды.

Вариант осуществления 424 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-423, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что все нуклеотиды, или все, кроме 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов, верхнего стебля представляют собой дезоксирибонуклеотиды.

Вариант осуществления 425 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-424, отличающуюся тем, что по меньшей мере 1, 2 или 3 из нуклеотидов 1-3 от 5'-конца 5'-конца содержат ЭНК, необязательно при этом нуклеотиды 1-3 от 5'-конца 5'-конца содержат PS-модификации.

Вариант осуществления 426 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-425, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что по меньшей мере 1, 2 или 3 из нуклеотидов 2-4 от 3'-конца 3'-конца содержат

ЭНК, необязательно при этом нуклеотиды 2-3 от 3’-конца 3’-конца содержат PS-модификации.

Вариант осуществления 427 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-426, отличающуюся тем, что по меньшей мере 1, 2 или 3 из нуклеотидов 1-3 от 5’-конца 5’-конца содержат ННК, необязательно при этом нуклеотиды 1-3 от 5’-конца 5’-конца содержат PS-модификации.

Вариант осуществления 428 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-427, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что по меньшей мере 1, 2 или 3 из нуклеотидов 2-4 от 3’-конца 3’-конца содержат ННК, необязательно при этом нуклеотиды 2-3 от 3’-конца 3’-конца содержат PS-модификации.

Вариант осуществления 429 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-428, отличающуюся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК и что нуклеотид 4 от 3’-конца 3’-конца содержит PS-модификацию, необязательно при этом нуклеотид 4 от 3’-конца 3’-конца содержит 2’-O-Me-модификацию.

Вариант осуществления 430 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-429, отличающуюся тем, что указанная модификация снижает деградацию гРНК, не изменяя значительным образом способность указанной гидовой РНК способствовать расщеплению целевой нуклеиновой кислоты.

Вариант осуществления 431 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-430, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация включает в себя 2’-фтор, 2’-H, 2’-O-Me, ЭНК, ННК или PS.

Вариант осуществления 432 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-431, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация изменяет структуру динуклеотидного мотива для снижения РНК-эндонуклеазной активности.

Вариант осуществления 433 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-432, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация затрудняет распознавание или расщепление сайта YA РНКазой и (или) стабилизирует структуру РНК.

Вариант осуществления 434 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 299-433, содержащую модификацию YA, при этом указанная модификация включает в себя одно или большее число из следующего:

i. модификацию рибозы, выбранную из 2’-O-алкила, 2’-F, 2’-МОЭ, 2’-F арабинозы и 2’-H (дезоксирибозы);

ii. бициклический аналог рибозы, такой как в ЗНК, МНК и ЭНК;

iii. модификацию в виде незакрытой нуклеиновой кислоты;

iv. модификацию азотистого основания, такую как инозин, псевдоуридин и 5’-метилцитозин; и

v. модификацию межнуклеозидной связи, такую как фосфоротиоат.

Вариант осуществления 435 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит модификацию в нуклеотиде 5, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 436 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит модификацию в нуклеотиде 12, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 437 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-O-Me-модификацию в нуклеотиде 5 и (или) в нуклеотиде 12, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 438 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификацию в нуклеотиде 5 и (или) в нуклеотиде 12, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 439 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-H-модификацию в нуклеотиде 5 и (или) в нуклеотиде 12, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 440 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 5 и (или) в нуклеотиде 12, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 441 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит модификации в:

i. нуклеотидах 8-10;

ii. нуклеотидах 8 и 9;

iii. нуклеотидах 8 и 10; или

iv. нуклеотидах 9 и 10,

необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-7, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 442 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификации в:

i. нуклеотидах 8-10;

ii. нуклеотидах 8 и 9;

iii. нуклеотидах 8 и 10;

iv. нуклеотидах 9 и 10; или

v. нуклеотиде 8;

необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-7, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 443 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификации в:

i. нуклеотидах 8-10;

ii. нуклеотидах 8 и 9;

iii. нуклеотидах 8 и 10;

iv. нуклеотидах 9 и 10; или

v. нуклеотиде 8;

необязательно при этом нуклеотиды 8-10 не содержат фосфоротиоатные модификации и необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-7, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 444 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-10 и:

i. фосфоротиоатные модификации в 1, 2 или 3 из нуклеотидов 8-10;

ii. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 8;

iii. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 9;

iv. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 10;

v. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотидах 8 и 9;

vi. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотидах 8 и 10;

vii. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотидах 9 и 10; или

viii. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотидах 8 -10.

необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-7, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 445 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит:

i. 2'-F- или фосфоротиоатную модификацию в нуклеотидах 5 и 6;

ii. 2'-F-модификацию в нуклеотидах 5 и 6;

iii. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотидах 5 и 6;

iv. 2'-F-модификацию в нуклеотиде 5 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 6; или

v. 2'-F-модификацию в нуклеотиде 6 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 5;

необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 7-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 446 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификации в по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из нуклеотидов и 6-11, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 447 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификации в по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 из нуклеотидов 1-4 и 6-11, необязательно при этом указанная гидовая область содержит фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 448 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификации в нуклеотидах 6-11, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 449 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификации в нуклеотидах 1-4, необязательно при этом указанная гидовая область содержит фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 6-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 450 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-F-модификацию в нуклеотиде 9, но не фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 9, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3, 6-8 и 10, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8, 10, 11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 451 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая не содержит 2'-F-модификации в по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 из нуклеотидов 8-11, 13, 14, 17 и 18, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4 и (или) фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10.

Вариант осуществления 452 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая не содержит 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4 и (или) фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10.

Вариант осуществления 453 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-O-Me-модификации в по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 из нуклеотидов 9, 11, 13 и 14, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4 и (или) фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10.

Вариант осуществления 454 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 9, 11, 13 и 14, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4 и (или) фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-10.

Вариант осуществления 455 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит фосфоротиоатные модификации в одном из или в обоих нуклеотидах 8 и 10, необязательно при этом указанная гидовая область содержит 2'-O-Me-модификации в нуклеотидах 1-4, фосфоротиоатные модификации в нуклеотидах 1-3 и 6-7, и (или) 2'-F-модификации в нуклеотидах 8-11, 13, 14, 17 и 18.

Вариант осуществления 456 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит модификации по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5,

6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или всех из указанных нуклеотидов: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 и 18, необязательно при этом указанные модификации представляют собой 2'-O-Me-, 2'-фтор- или фосфоротиоатные модификации.

Вариант осуществления 457 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит модификации в нуклеотидах 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 и 18, необязательно при этом указанные модификации представляют собой 2'-O-Me-, 2'-фтор- или фосфоротиоатные модификации.

Вариант осуществления 458 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что 2'-O-Me-модификации не присутствуют в указанной гидовой области в нуклеотидах 6-11 и в нуклеотидах с 13-го по последний.

Вариант осуществления 459 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что 2'-фтор-модификации не присутствуют в указанной гидовой области в нуклеотидах 1-7, 15, 16 и в нуклеотидах с 19-го по последний.

Вариант осуществления 460 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что фосфоротиоатные модификации не присутствуют в указанной гидовой области в нуклеотидах 4, 5, 11-14, 17 и 18.

Вариант осуществления 461 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит немодифицированный нуклеотид 20.

Вариант осуществления 462 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область состоит из 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления 463 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 5-6 и модификацию в нуклеотиде 5.

Вариант осуществления 464 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 12-13 и модификацию в нуклеотиде 12.

Вариант осуществления 465 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 15-16 и модификацию в нуклеотиде 15.

Вариант осуществления 466 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая

область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 16-17 и модификацию в нуклеотиде 16.

Вариант осуществления 467 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 19-20 и модификацию в нуклеотиде 19.

Вариант осуществления 468 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 5-6 и нуклеотид 5 является немодифицированным.

Вариант осуществления 469 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 12-13 и нуклеотид 12 является немодифицированным.

Вариант осуществления 470 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 15-16 и нуклеотид 15 является немодифицированным.

Вариант осуществления 471 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 16-17 и нуклеотид 16 является немодифицированным.

Вариант осуществления 472 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область не содержит сайт YA в положении нуклеотидов 19-20 и нуклеотид 19 является немодифицированным.

Вариант осуществления 473 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гРНК содержит гидовую область, которая содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или все из указанного:

i. 2’-O-Me- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 1;

ii. 2’-O-Me- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 2;

iii. 2’-O-Me- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 3;

iv. 2’-O-Me-модификацию в нуклеотиде 4;

v. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 6;

vi. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 7;

vii. 2’-фтор- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 8;

viii. 2’-фтор- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 9;

ix. 2’-фтор- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотиде 10;

x. 2’-фтор-модификацию в нуклеотиде 11;

xi. 2’-фтор-модификацию в нуклеотиде 13;

xii. 2’-фтор-модификацию в нуклеотиде 14;

xiii. 2’-фтор-модификацию в нуклеотиде 17; и

xiv. 2’-фтор-модификацию в нуклеотиде 18.

Вариант осуществления 474 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит каждую из модификаций, указанных в предшествующем варианте осуществления.

Вариант осуществления 475 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит по меньшей мере 1, 2, 3, или 4 из следующего:

i. 2’-O-Me-модификацию в нуклеотиде 5, если нуклеотиды 5 и 6 образуют сайт YA;

ii. 2’-O-Me-модификацию в нуклеотиде 12, если нуклеотиды 12 и 13 образуют сайт YA;

iii. фосфоротиоатную или 2’-H-модификацию в нуклеотиде 15, если нуклеотиды 15 и 16 образуют сайт YA;

iv. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 16, если нуклеотиды 16 и 17 образуют сайт YA;

v. фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 19, если нуклеотиды 19 и 20 образуют сайт YA.

Вариант осуществления 476 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 5-6 и 2’-O-Me-модификацию в нуклеотиде 5.

Вариант осуществления 477 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 12-13 и 2’-O-Me-модификацию в нуклеотиде 12.

Вариант осуществления 478 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 15-16 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 15.

Вариант осуществления 479 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 16-17 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 16.

Вариант осуществления 480 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит сайт YA в положении нуклеотидов 19-20 и фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 19.

Вариант осуществления 481 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит 2'-фтор-модификацию в нуклеотиде 19.

Вариант осуществления 482 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит немодифицированный нуклеотид 15 или только фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 15.

Вариант осуществления 483 представляет собой гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления, отличающуюся тем, что указанная гидовая область содержит немодифицированный нуклеотид 16 или только фосфоротиоатную модификацию в нуклеотиде 16.

Вариант осуществления 484 представляет собой ЛНЧ-композицию, содержащую гРНК по любому из предшествующих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 485 представляет собой композицию, содержащую гРНК по любому из вариантов осуществления 1-483, связанную с липидной наночастицей (ЛНЧ, англ. «LNP»).

Вариант осуществления 486 представляет собой композицию, содержащую гРНК по любому из вариантов осуществления 1-483, или композицию по любому из вариантов осуществления 452-453, дополнительно содержащую нуклеазу или иРНК, которая кодирует указанную нуклеазу.

Вариант осуществления 487 представляет собой композицию по варианту осуществления 486, отличающуюся тем, что указанная нуклеаза представляет собой белок Cas.

Вариант осуществления 488 представляет собой композицию по варианту осуществления 487, отличающуюся тем, что указанный белок Cas представляет собой Cas9.

Вариант осуществления 489 представляет собой композицию по варианту осуществления 488, отличающуюся тем, что указанный Cas9 представляет собой Cas9 из S. pyogenes или Cas9 из S. aureus.

Вариант осуществления 490 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 485-489, отличающуюся тем, что указанная нуклеаза представляет собой никазу или dCas.

Вариант осуществления 491 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 485-490, отличающуюся тем, что указанная нуклеаза модифицирована.

Вариант осуществления 492 представляет собой композицию по варианту осуществления 491, отличающуюся тем, что указанная модифицированная нуклеаза содержит сигнал ядерной локализации (СЯЛ, англ. «NLS»).

Вариант осуществления 493 представляет собой композицию по любому из вариантов осуществления 484-492, содержащую иРНК, которая кодирует указанную нуклеазу.

Вариант осуществления 494 представляет собой композицию по варианту осуществления 493, отличающуюся тем, что указанная иРНК содержит любую из последовательностей с SEQ ID NO: 1099-1127 или 1129-1146.

Вариант осуществления 495 представляет собой фармацевтический состав, содержащий гРНК по любому из вариантов осуществления 1-483, или композицию по любому из вариантов осуществления 484-494, и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 496 представляет собой способ модификации целевой ДНК, включающий в себя доставку клетке белка Cas или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок Cas, и любого одного или большего числа из следующего:

i. гРНК по любому из вариантов осуществления 1-483;

ii. композиции по любому из вариантов осуществления 484-494; и

iii. фармацевтического состава по варианту осуществления 495.

Вариант осуществления 497 представляет собой способ по варианту осуществления 496, отличающийся тем, что указанный способ приводит к вставке или удалению в гене.

Вариант осуществления 498 представляет собой способ по варианту осуществления 496 или варианту осуществления 497, дополнительно включающий в себя доставку клетке матрицы, при этом по меньшей мере часть указанной матрицы встраивается в целевую ДНК в сайте двухцепочечного разрыва, индуцированного указанным белком Cas, или по близости от указанного сайта.

Вариант осуществления 499 представляет собой гРНК по любому из вариантов осуществления 1-483, композицию по любому из вариантов осуществления 484-494 или фармацевтический состав по варианту осуществления 495 для применения в получении медицинского препарата для лечения заболевания или нарушения.

Вариант осуществления 500 представляет собой применение гРНК, заявленной в любом из вариантов осуществления 1-483, композиции, заявленной в любом из вариантов осуществления 484-494, или фармацевтического состава, заявленного в варианте осуществления 495, в получении медицинского препарата для лечения заболевания или нарушения.

Вариант осуществления A1. Гидовая РНК (гРНК), содержащая 5'-концевую модификацию или 3'-концевую модификацию и консервативную часть гРНК, содержащую одно или большее число из следующего: (a) укороченную область шпильки 1 или замещенную и необязательно укороченную область шпильки 1, при этом

(i) по меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10, и (или) H1-4 и H1-9, и в указанной области шпильки 1 необязательно отсутствуют:

(aa) любые один или два из H1-5 - H1-8,

(bb) одна, две или три из следующих пар нуклеотидов: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9, и (или)

(cc) 1-8 нуклеотидов области шпильки 1; или

(ii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 6-8 нуклеотидов, предпочтительно - 6 нуклеотидов; и

(A) одно или большее число из положений H1-1, H1-2 или H1-3 удалены или замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400 и (или)

(B) одно или большее число из положений с H1-6 по H1-10 замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; или

(iii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 5-10 нуклеотидов, предпочтительно - 5-6 нуклеотидов, и одно или большее число из положений N18, H1-12 или N замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; и (или)

(b) укороченную область верхнего стебля, при этом в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов и при этом что указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля включают в себя меньше чем или ровно 4 замещения по сравнению с SEQ ID NO: 400; и (или)

(c) замещение по сравнению с SEQ ID NO: 400 в любом одном или большем числе из LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14, при этом замещающий нуклеотид не является ни пиримидином, за которым следует аденин, ни аденином, которому предшествует пиримидин; и (или)

(d) область верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя модификацию любого одного или большего числа из US1-US12 в указанной области верхнего стебля.

Вариант осуществления A2. гРНК по варианту осуществления A1, отличающаяся тем, что положение H1-1 удалено.

Вариант осуществления A3. гРНК по варианту осуществления A1, отличающаяся тем, что положение H1-1 замещено.

Вариант осуществления A4. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A3, отличающаяся тем, что положение H1-2 удалено.

Вариант осуществления A5. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A3, отличающаяся тем, что положение H1-2 замещено.

Вариант осуществления A6. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A5, отличающаяся тем, что положение H1-3 удалено.

Вариант осуществления A7. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A5, отличающаяся тем, что положение H1-3 замещено.

Вариант осуществления A8. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A7, отличающаяся тем, что положение H1-4 удалено.

Вариант осуществления A9. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A7, отличающаяся тем, что положение H1-5 удалено.

Вариант осуществления A10. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A9, отличающаяся тем, что положение H1-6 удалено.

Вариант осуществления A11. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A9, отличающаяся тем, что положение H1-6 замещено.

Вариант осуществления A12. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A11, отличающаяся тем, что положение H1-7 удалено.

Вариант осуществления A13. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A11, отличающаяся тем, что положение H1-7 замещено.

Вариант осуществления A14. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A13, отличающаяся тем, что положение H1-8 удалено.

Вариант осуществления A15. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A13, отличающаяся тем, что положение H1-8 замещено.

Вариант осуществления A16. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A15, отличающаяся тем, что положение H1-9 удалено.

Вариант осуществления A17. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A15, отличающаяся тем, что положение H1-9 замещено.

Вариант осуществления A18. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A17, отличающаяся тем, что положение H1-10 удалено.

Вариант осуществления A19. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A17, отличающаяся тем, что положение H1-10 замещено.

Вариант осуществления A20. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A19, отличающаяся тем, что положение H1-11 удалено.

Вариант осуществления A21. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A20, отличающаяся тем, что положение H1-12 удалено.

Вариант осуществления A22. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A21, отличающаяся тем, что положения с H1-11 по H1-12 удалены.

Вариант осуществления A23. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A22, отличающаяся тем, что положение H1-7 замещено на G и (или) положение H1-8 замещено на C.

Вариант осуществления A24. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A23, отличающаяся тем, что положения H1-6 и (или) H1-7 замещены.

Вариант осуществления A25. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A24, отличающаяся тем, что положение H1-6 замещено на C и (или) положение H1-7 замещено на U.

Вариант осуществления A26. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A25, отличающаяся тем, что положения H1-1 и (или) H1-12 замещены.

Вариант осуществления A27. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A26, отличающаяся тем, что положение H1-1 замещено на C и (или) положение H1-12 замещено на G.

Вариант осуществления A28. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A27, отличающаяся тем, что положение N18 замещено.

Вариант осуществления A29. гРНК по варианту осуществления A28, отличающаяся тем, что положение N18 замещено на C.

Вариант осуществления A30. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A29,

отличающаяся тем, что положение H1-12 замещено.

Вариант осуществления A31. гРНК по варианту осуществления A30, отличающаяся тем, что положение H1-12 замещено на C или A.

Вариант осуществления A32. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A31, отличающаяся тем, что положение n замещено.

Вариант осуществления A33. гРНК по варианту осуществления A32, отличающаяся тем, что положение n замещено на A.

Вариант осуществления A34. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A33, содержащая укороченную область верхнего стебля, при этом в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов.

Вариант осуществления A35. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A34, отличающаяся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК.

Вариант осуществления A36. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A35, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию.

Вариант осуществления A37. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A36, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 3'-концевую модификацию.

Вариант осуществления A38. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A37, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию и 3'-концевую модификацию.

Вариант осуществления A39. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A38, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 3'-хвост.

Вариант осуществления A40. гРНК по варианту осуществления A39, отличающаяся тем, что указанный 3'-хвост содержит 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов.

Вариант осуществления A41. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A38, отличающаяся тем, что указанная гРНК не содержит 3'-хвост.

Вариант осуществления A42. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A41, содержащая модификацию в указанной области шпильки.

Вариант осуществления A43. гРНК по варианту осуществления A42, дополнительно содержащая 3'-концевую модификацию.

Вариант осуществления A44. гРНК по варианту осуществления A42, дополнительно содержащая 3'-концевую модификацию и 5'-концевую модификацию.

Вариант осуществления A45. гРНК по варианту осуществления A42, дополнительно содержащая 5'-концевую модификацию.

Вариант осуществления A46. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A45, дополнительно содержащая гидовую область.

Вариант осуществления A47. гРНК по варианту осуществления A46, отличающаяся тем, что указанная гидовая область имеет длину в 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов.

Вариант осуществления A48. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A47, отличающаяся тем, что указанная 3'-концевая и (или) 5'-концевая модификация включает

в себя защитную концевую модификацию, необязательно - модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2'-О-(2-метоксиэтил)- (2'-О-МОЭ-) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор- (2'-F-) модифицированного нуклеотида, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, инвертированного модифицированного нуклеотида с удаленным азотистым основанием, или комбинацию вышеперечисленного.

Вариант осуществления А49. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А48, отличающаяся тем, что указанная модификация в указанной области шпильки включает в себя модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор- (2'-F-) модифицированного нуклеотида, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, или комбинацию вышеперечисленного.

Вариант осуществления А50. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А49, отличающаяся тем, что указанная 3'- и (или) 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления А51. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А50, отличающаяся тем, что указанная 3'- и (или) 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-фтор- (2'-F-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления А52. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А51, отличающаяся тем, что указанная 3'- и (или) 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами.

Вариант осуществления А53. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А52, отличающаяся тем, что указанная 3'- и (или) 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием.

Вариант осуществления А54. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А53, отличающаяся тем, что указанная модификация в указанной области шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления А55. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А54, отличающаяся тем, что указанная модификация в указанной области шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-фтор- (2'-О-F-) модифицированный нуклеотид.

Вариант осуществления А56. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А55, отличающаяся тем, что указанная егРНК содержит 3'-хвост, при этом указанный 3'-хвост содержит модификацию любого одного или большего числа из нуклеотидов, присутствующих в указанном 3'-хвосте.

Вариант осуществления А57. гРНК по варианту осуществления А56, отличающаяся тем, что указанный 3'-хвост полностью модифицирован.

Вариант осуществления А58. гРНК по любому из вариантов осуществления А1-А57, отличающаяся тем, что указанная область верхнего стебля содержит по меньшей мере одну модификацию.

Вариант осуществления A59. гРНК по варианту осуществления A58, отличающаяся тем, что указанная модификация верхнего стебля включает в себя любое одно или большее число из следующего:

i. модификацию любого одного или большего числа из US1-US12 в указанной области верхнего стебля; и

ii. модификацию по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всех 12 нуклеотидов в указанной области верхнего стебля.

Вариант осуществления A60. гРНК по варианту осуществления A59, отличающаяся тем, что указанная модификация верхнего стебля включает в себя одно или большее число из следующего:

i. 2'-O-Me-модифицированный нуклеотид;

ii. 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид;

iii. 2'-F-модифицированный нуклеотид; и

iv. комбинацию одного или большего числа из (i.) - (iii.).

Вариант осуществления A61. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A60, содержащая нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентична любой из нуклеотидных последовательностей с SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 или 801-875.

Вариант осуществления A62. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A61, содержащая нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентична любой из нуклеотидных последовательностей с SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 или 901-975, при этом модификация в каждом нуклеотиде указанной гРНК, которая соответствует нуклеотиду из референсной последовательности с идентификатором, указанным в таблице 1A, идентична или эквивалентна модификации, показанной в референсной последовательности с идентификатором, указанным в таблице 1A.

Вариант осуществления A63. Гидовая РНК, содержащая любую из последовательностей с SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 или 801-875.

Вариант осуществления A64. Гидовая РНК, содержащая любую из последовательностей с SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 или 901-975, включая модификации, указанные в таблице 1A.

Вариант осуществления A65. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A64, содержащая модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области.

Вариант осуществления A66. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A65, содержащая модификацию YA, при этом указанная модификация включает в себя 2'-фтор-, 2'-H-, 2'-O-Me-, ЭНК-, ННК-, инозин- или PS-модификацию.

Вариант осуществления A67. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A66, содержащая модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA консервативной области.

Вариант осуществления A68. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A67, отличающаяся тем, что по меньшей мере один модифицированный сайт YA содержит:

(i) 2'-O-Me-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA;

(ii) 2'-фтор-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA; и (или)

(iii) PS-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

Вариант осуществления A69. ЛНЧ-композиция, содержащая гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A68.

Вариант осуществления A70. Композиция, содержащая гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A68, связанная с липидной наночастицей (ЛНЧ).

Вариант осуществления A71. Композиция, содержащая гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A68, или композиция по любому из вариантов осуществления A69 или A70, дополнительно содержащая нуклеазу или иРНК, которая кодирует указанную нуклеазу.

Вариант осуществления A72. Композиция по варианту осуществления A71, отличающаяся тем, что указанная нуклеаза представляет собой белок Cas.

Вариант осуществления A73. Композиция по варианту осуществления A72, отличающаяся тем, что указанный белок Cas представляет собой Cas9.

Вариант осуществления A74. Композиция по варианту осуществления A73, отличающаяся тем, что указанный Cas9 представляет собой Cas9 из *S. pyogenes* или Cas9 из *S. aureus*.

Вариант осуществления A75. Композиция по любому из вариантов осуществления A71-A74, отличающаяся тем, что указанная нуклеаза представляет собой никазу или dCas.

Вариант осуществления A76. Композиция по любому из вариантов осуществления A71-A75, отличающаяся тем, что указанная нуклеаза модифицирована.

Вариант осуществления A77. Композиция по варианту осуществления A76, отличающаяся тем, что указанная модифицированная нуклеаза содержит сигнал ядерной локализации (СЯЛ).

Вариант осуществления A78. Композиция по любому из вариантов осуществления A71-A77, содержащая иРНК, которая кодирует указанную нуклеазу.

Вариант осуществления A79. Композиция по варианту осуществления A78, отличающаяся тем, что указанная иРНК содержит любую из последовательностей с SEQ ID NO: 1099-1127 или 1129-1146.

Вариант осуществления A80. Фармацевтический состав, содержащий гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A68, или композицию по любому из вариантов осуществления A69-A79, и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления A81. Способ модификации целевой ДНК, включающий в себя доставку клетке белка Cas или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок Cas, и любого одного или большего числа из следующего:

i. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A68;

ii. композиции по любому из вариантов осуществления A69-A79; и

iii. фармацевтического состава по варианту осуществления A80.

Вариант осуществления A82. Способ по варианту осуществления A81, отличающийся тем, что указанный способ приводит к вставке или удалению в гене.

Вариант осуществления A83. Способ по варианту осуществления A81 или A82, дополнительно включающий в себя доставку клетке матрицы, при этом по меньшей мере часть указанной матрицы встраивается в целевую ДНК в сайте двухцепочечного разрыва, индуцированного указанным белком Cas, или по близости от указанного сайта.

Вариант осуществления A84. гРНК по любому из вариантов осуществления A1-A68, композиция по любому из вариантов осуществления A69-A79 или фармацевтический состав по варианту осуществления A80 для применения в получении медицинского препарата для лечения заболевания или нарушения.

Вариант осуществления A85. Применение гРНК, заявленной в любом из вариантов осуществления A1-A68, композиции, заявленной в любом из вариантов осуществления A69-A79, или фармацевтического состава, заявленного в варианте осуществления A80, в получении медицинского препарата для лечения заболевания или нарушения.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0008] На фиг. 1A представлена иллюстративная егРНК (SEQ ID NO: 801, метилирование не показано) в возможной вторичной структуре с метками, обозначающими отдельные нуклеотиды консервативной области егРНК, включая нижний стебель, выступ, верхний стебель, ядро (нуклеотиды которого можно обозначать как N1-N18, соответственно, в направлении от 5' к 3'), и область шпильки, которая включает в себя области шпильки 1 и шпильки 2. Нуклеотид между шпилькой 1 и шпилькой 2 обозначен как n. В егРНК может присутствовать гидовая область, и она обозначена на данной фигуре как «$(N)_x$», предшествующая консервативной области егРНК.

[0009] На фиг. 1B представлена последовательность константной области иллюстративной егРНК (SEQ ID NO: 802) в возможной вторичной структуре, включительно с 20-нуклеотидной гидовой последовательностью, обозначенной как N_{20}.

[0010] На фиг. 1C обозначены 10 сайтов YA консервативной области в последовательности иллюстративной егРНК (SEQ ID NO: 801, метилирование не показано), с 1 по 10. Числа 25, 45, 50, 56, 64, 67 и 83 указывают положения пиримидинов в сайтах YA 1, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 в егРНК, а гидовая область обозначена как $(N)_x$, например, где x необязательно равен 20.

[0011] На фиг. 2 представлена частота редактирования серии делеций для указанных гидовых молекул в первичных гепатоцитах яванской макаки (ПГЯМ).

[0012] На фиг. 3A и 3B представлены кривые доза - ответ для % редактирования на основании результатов экспериментов, в которых короткие гидовые молекулы доставляли in vitro в первичные гепатоциты яванской макаки (ПГЯМ) с использованием липофектамина.

[0013] На фиг. 4A и 4B представлены кривые доза - ответ для % редактирования на основании результатов экспериментов, в которых короткие гидовые молекулы доставляли in vitro в первичные гепатоциты мыши (ПГМ) с использованием ЛНЧ.

[0014] На фиг. 5A и 5B представлены кривые доза - ответ для % редактирования на основании результатов экспериментов, в которых короткие гидовые молекулы доставляли in vitro в первичные гепатоциты яванской макаки (ПГЯМ) с использованием ЛНЧ.

[0015] На фиг. 5C и 5D представлены кривые доза - ответ для % редактирования на основании результатов экспериментов, в которых короткие гидовые молекулы доставляли in vitro в первичные гепатоциты мыши (ПГМ) с использованием ЛНЧ.

[0016] На фиг. 5E и 5F представлены кривые доза - ответ для % редактирования на основании результатов экспериментов, в которых короткие гидовые молекулы доставляли in vitro в первичные гепатоциты яванской макаки (ПГЯМ) с использованием ЛНЧ.

[0017] На фиг. 6A и 6B представлены результаты измерения редактирования генов (%) in vivo и уровней TTR в сыворотке крови, соответственно, для указанных гидовых молекул.

[0018] На фиг. 7A и 7B представлены результаты измерения редактирования генов (%) in vivo и уровней TTR в сыворотке крови, соответственно, для указанных гидовых молекул.

[0019] На фиг. 8A и 8B представлены результаты измерения редактирования генов (%) in vivo и уровней TTR в сыворотке крови, соответственно, для указанных гидовых молекул.

[0020] На фиг. 9A и 9B представлены результаты измерения редактирования генов (%) in vivo и уровней TTR в сыворотке крови, соответственно, для указанных гидовых молекул.

[0021] На фиг. 10A и 10B представлены результаты измерения редактирования генов (%) in vivo и уровней TTR в сыворотке крови, соответственно, для указанных гидовых молекул.

[0022] На фиг. 11A и 11B представлены результаты измерения редактирования генов (%) in vivo и уровней TTR в сыворотке крови, соответственно, для указанных гидовых молекул.

[0023] На фиг. 12A и 12B представлены результаты измерения редактирования генов (%) in vivo и уровней TTR в сыворотке крови, соответственно, для указанных гидовых молекул.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0024] В данном изобретении представлены модифицированные гидовые РНК (гРНК) для применения в способах редактирования генов. Последовательности сконструированных и протестированных гРНК представлены в таблице 1A.

[0025] Определенные гРНК, представленные в данном изобретении, представляют собой модифицированные двойные гидовые РНК (дгРНК) для применения в способах редактирования генов. Последовательности сконструированных и протестированных

дгРНК представлены в таблице 1А. Определенные дгРНК имеют конкретные модификации в сайтах YA указанных дгРНК, включительно с модификациями в крРНК и (или) в трРНК.

[0026] Определенные гРНК, представленные в данном изобретении, представляют собой модифицированные единые гидовые РНК (егРНК) для применения в способах редактирования генов. Последовательности сконструированных и протестированных егРНК представлены в таблице 1А. Определенные егРНК имеют конкретные модификации в сайтах YA указанных егРНК, включительно с модификациями в крРНК-части указанной егРНК и (или) в трРНК-части указанной егРНК.

[0027] В данном изобретении дополнительно представлено применение указанных гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК) для изменения генома целевой нуклеиновой кислоты *in vitro* (например, клетки, культивируемые *in vitro*, для применения в терапии *ex vivo* или в других способах применения генетически отредактированных клеток) или в клетке субъекта, такого как человек (например, для применения в терапии *in vivo*).

Таблица 1A. Таблица последовательностей гРНК

ID гидовой молекулы	SEQ ID NO:	Немодифицированная последовательность егРНК	SEQ ID NO:	Модифицированная последовательность егРНК
G015631	1	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUAAGCACCGAGUCGGUGC	101	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUAAGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015632	2	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUCAGCACCGAGUCGGUGC	102	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUCAGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015633	3	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCCACUUGGCACCGAGUCGGUGC	103	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCCACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015634	4	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUACGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	104	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUACGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015635	5	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCGGUGC	105	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCG

				G*mU*mG*mC
G015636	6	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	106	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
G015637	7	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	107	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
G015638	8	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	108	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
G015639	9	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC	109	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
G015640	10	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGGUGC	110	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
G015641	11	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	111	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU

		UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC		AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015642	12	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	112	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015643	13	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGGUGC	113	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015644	14	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGGUGC	114	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015645	15	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	115	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015646	16	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	116	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*m

				U*mG*mC
G015647	17	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GCAAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	117	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGCAAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC
G015648	18	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	118	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC
G015649	19	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGCU	119	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGU*m G*mC*mU
G015650	20	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	120	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU *mG*mC
G015651	21	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC CGAAAGGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	121	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCCGAAAGGCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU *mG*mC
G015652	22	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	122	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU

		UGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC		AGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015653	23	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	123	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015654	24	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	124	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015655	25	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	125	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015656	26	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	126	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015657	27	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	127	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*

				mC
G015658	28	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	128	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015659	29	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCGGUGC	129	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015660	30	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGA ACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCGGUGC	130	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015661	31	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGA CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA CUUGGCACCGAGUCGGUGC	131	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015662	32	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGUGC	132	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015663	33	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAAA AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGUGC	133	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015664	34	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAAA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU	134	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU

		UGGCACCGAGUCGGUGC		CAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015665	35	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUG	135	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG*m G*mU*mG
G015666	36	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGU	136	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC*mG *mG*mU
G015667	37	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG	137	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGU*mC* mG*mG
G015668	38	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG	138	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG*mU*m C*mG
G015669	39	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC	139	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGA*mG*mU *mC
G015670	40	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	140	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU

		UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGU		AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG*mA*mG*mU
G015671	41	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGGUGC	141	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015672	42	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	142	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015673	43	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	143	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015674	44	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGUGC	144	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015675	45	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGUGC	145	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015676	46	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGGUGC	146	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

G015677	47	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	147	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015678	48	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGGUGC	148	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015679	49	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	149	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015680	50	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	150	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015681	51	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	151	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015682	52	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	152	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU

				*mG*mC
G015683	53	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	153	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGU UCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G015684	54	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGAUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	154	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGA UCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G015685	55	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGC UAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	155	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU CGAGCUAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015686	56	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUUGAGC UAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	156	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU UGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015687	57	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	157	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015688	58	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	158	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU

		UAGAAAUAGCGAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC		AGAGCUAGAAAUAGCGAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015689	59	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCCGGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	159	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCCGGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015690	60	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUGAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	160	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUGAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015691	61	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	161	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UGGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015692	62	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUCGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	162	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015693	63	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUUGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	163	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*

				mU*mG*mC
G015694	64	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUGUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	164	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUGUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015695	65	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUCUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	165	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUCUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015696	66	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUUUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	166	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUUUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015697	67	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUGAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	167	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUGAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G015698	68	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGGACCGAGUCGGUCC	168	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGGACCGAGUCGG* mU*mC*mC
G015699	69	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	169	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU

		UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCGAGUCGGUUC		AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
G015700	70	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	170	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
G015701	71	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAUAAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	171	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAUAAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
G015702	72	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGAGUCGGUUC	172	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
G015703	73	CUCACUGAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	173	mC*mU*mC*ACUGAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015704	74	CACUGAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG	174	mC*mA*mC*UGAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC

		UCGGUGC		GAGUCGG*mU*mG*mC
G015705	75	CUGAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	175	mC*mU*mG*AAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015706	76	UCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	176	mU*mC*mU*GGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015707	77	AGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	177	mA*mG*mU*CUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015708	78	UGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	178	mU*mG*mA*GUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015709	79	GAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	179	mG*mA*mA*AAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017275	80	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	180	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU

		UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC		AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G017276	81	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	181	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017277	82	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	182	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAA UGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017278	83	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC	183	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAG GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017279	84	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	184	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017280	85	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC GCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	185	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*m

				U*mG*mC
G017281	86	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	186	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017282	87	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	187	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017283	88	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	188	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G013773	89	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	189	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G013776	90	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	190	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G000502	91	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	191	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU

		UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU		AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G009978	92	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	192	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU*mU*mU*mU
G010039	93	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	193	mA*mC*mA*mCAA*A*fU*fA*fC*fCAfGfUCC*fAfGCGmGUUUfUAGmAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAmAGUfUmAfAmAfAmUAmAmGmGmCmUmAGUmCmCGUfUAmUmCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G012401	94	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	194	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G012402	95	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	195	mA*mC*mA*CAA*A*fU*fA*fC*fCAfGfUCCfAfGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA

				UCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G013772	96	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCACCGAGUCGGUGC	196	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G013774	97	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCACCGAGUCGGUGC	197	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G013775	98	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUGAUGAACUUGAAAAAGUGGGACCGAGUCGGUCCUUUU	198	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAmGmCmGmAmGmAmAmAmUmCmGmCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUGAUGAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmGmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmCmCmU*mU*mU*mU
	99-100	Не применимо	199-200	Не применимо
C-G015631	201	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUAAGCACCGAGUCGGUGC	301	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUAAGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015632	202	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUCAGCACCG	302	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUCAGCACCGAG

		AGUCGGUGC		UCGG*mU*mG*mC
C-G015633	203	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCCACUUGGCACCG AGUCGGUGC	303	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCCACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015634	204	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UACGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	304	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU ACGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015635	205	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCAC CGAGUCGGUGC	305	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015636	206	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCAC CGAGUCGGUGC	306	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015637	207	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCAC CGAGUCGGUGC	307	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015638	208	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACC GAGUCGGUGC	308	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
C-G015639	209	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCACC GAGUCGGUGC	309	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC

C-G015640	210	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGGUGC	310	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015641	211	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC	311	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015642	212	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	312	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015643	213	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGGUGC	313	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015644	214	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGGUGC	314	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015645	215	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	315	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015646	216	GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	316	GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015647	217	GUUUUAGAGCGCAAAGCGCAAGUUAAAAUA	317	GUUUUAGAGCGCAAAGCGCAAGUUAAAAUA

		AGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC		AGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015648	218	GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	318	GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015649	219	GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGCU	319	GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGU*mG*mC*mU
C-G015650	220	GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	320	GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015651	221	GUUUUAGAGCCGAAAGGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	321	GUUUUAGAGCCGAAAGGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015652	222	GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	322	GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015653	223	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	323	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015654	224	GUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG	324	GUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*

		UGC		mU*mG*mC
C-G015655	225	GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	325	GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015656	226	GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	326	GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015657	227	GUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	327	GUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015658	228	GUUUUAGAGCGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	328	GUUUUAGAGCGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015659	229	GUUUUAGAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	329	GUUUUAGAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015660	230	GUUUUAGAGAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	330	GUUUUAGAGAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015661	231	GUUUUAGAGACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	331	GUUUUAGAGACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

C-G015662	232	GUUUUAGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	332	GUUUUAGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015663	233	GUUUUAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	333	GUUUUAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015664	234	GUUUUAGAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	334	GUUUUAGAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015665	235	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUG	335	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG*mG*mU*mG
C-G015666	236	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGU	336	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC*mG*mG*mU
C-G015667	237	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG	337	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGU*mC*mG*mG
C-G015668	238	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG	338	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG*mU*mC*mG
C-G015669	239	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA	339	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU

		UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC		AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGA*mG*mU*mC
C-G015670	240	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGU	340	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG*mA*mG*mU
C-G015671	241	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGGUGC	341	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015672	242	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	342	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015673	243	GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	343	GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015674	244	GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGUGC	344	GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015675	245	GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGUGC	345	GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015676	246	GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGGUG	346	GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGG*mU*

		C		mG*mC
C-G015677	247	GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	347	GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015678	248	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGGUGC	348	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015679	249	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	349	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015680	250	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	350	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015681	251	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	351	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015682	252	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	352	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015683	253	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	353	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

C-G015684	254	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	354	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015685	255	GUUUUCGAGCUAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	355	GUUUUCGAGCUAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015686	256	GUUUUUGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	356	GUUUUUGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015687	257	GUUUUAGAGCGAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	357	GUUUUAGAGCGAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015688	258	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCGAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	358	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCGAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015689	259	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCCGGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	359	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCCGGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015690	260	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUGAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	360	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUGAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015691	261	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA	361	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU

		UAAGGCUGGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC		AAGGCUGGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015692	262	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	362	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015693	263	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	363	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015694	264	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUGUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	364	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUGUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015695	265	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUCUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	365	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUCUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015696	266	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUUUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	366	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015697	267	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUGAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	367	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUGAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015698	268	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGGACCG	368	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGGACCGAG

		AGUCGGUCC		UCGG*mU*mC*mC
C-G015699	269	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCG AGUCGGUUC	369	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCGAG UCGG*mU*mU*mC
C-G015700	270	GUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAU GAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGA GUCGGUUC	370	GUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAU GAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGA GUCGG*mU*mU*mC
C-G015701	271	GUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAU AAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGA GUCGGUUC	371	GUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAU AAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGAG UCGG*mU*mU*mC
C-G015702	272	GUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAU GAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGA GUCGGUUC	372	GUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAU GAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGAG UCGG*mU*mU*mC
C-G015703	273	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	373	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015704	274	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	374	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015705	275	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	375	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC

C-G015706	276	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	376	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015707	277	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	377	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015708	278	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	378	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015709	279	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	379	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G017275	280	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	380	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G017276	281	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCAC CGAGUCGGUGC	381	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUC ACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G017277	282	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACC GAGUCGGUGC	382	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUC AAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G017278	283	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA	383	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm

		UAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCG AGUCGGUGC		GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUC ACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G017279	284	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCG AGUCGGUGC	384	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUC AAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G017280	285	GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAG UCGGUGC	385	GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
C-G017281	286	GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAG UCGGUGC	386	GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
C-G017282	287	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUC GGUGC	387	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
C-G017283	288	GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG UGC	388	GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
C-G013773	289	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC GGUGC	389	GUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G013776	290	GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAG	390	GUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGG

		UCGGUGC		CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-SM07-6	291	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	391	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
C-SM12-6	292	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	392	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
C-SM07-50	293	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	393	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
C-SM12-50	294	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	394	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
	295-300	Не применимо	395-399	Не применимо
	400	См. таблицу 2		
Nx-G015631	401	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUAAGCAC	501	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUAAGC

		CGAGUCGGUGC		ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015632	402	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUCAGCACCGAGUCGGUGC	502	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUCAGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015633	403	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCCACUUGGCACCGAGUCGGUGC	503	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCCACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015634	404	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUACGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	504	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUACGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015635	405	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCGGUGC	505	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015636	406	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	506	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015637	407	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	507	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015638	408	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	508	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

Nx-G015639	409	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC	509	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015640	410	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGGUGC	510	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015641	411	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC	511	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015642	412	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	512	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015643	413	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGGUGC	513	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015644	414	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGGUGC	514	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015645	415	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	515	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-	416	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAA	516	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUA

G015646		AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC		AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015647	417	$N_3N_xGUUUUAGAGCGCAAAGCGCAAGUUAAA$ AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	517	$(mN*)_3N_xGUUUUAGAGCGCAAAGCGCAAGUUA$ AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015648	418	$N_3N_xGUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAA$ AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	518	$(mN*)_3N_xGUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUA$ AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015649	419	$N_3N_xGUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAA$ UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGCU	519	$(mN*)_3N_xGUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGU*mG*mC*mU
Nx-G015650	420	$N_3N_xGUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAA$ UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	520	$(mN*)_3N_xGUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015651	421	$N_3N_xGUUUUAGAGCCGAAAGGCAAGUUAAAA$ UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	521	$(mN*)_3N_xGUUUUAGAGCCGAAAGGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015652	422	$N_3N_xGUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAA$ UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	522	$(mN*)_3N_xGUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015653	423	$N_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUA$ AGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG	523	$(mN*)_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAA$ UAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGA

		UCGGUGC		GUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015654	424	N_3N_xGUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	524	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015655	425	N_3N_xGUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	525	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015656	426	N_3N_xGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	526	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015657	427	N_3N_xGUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	527	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015658	428	N_3N_xGUUUUAGAGCGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	528	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015659	429	N_3N_xGUUUUAGAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	529	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015660	430	N_3N_xGUUUUAGAGAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	530	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

Nx-G015661	431	N_3N_xGUUUUAGAGACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	531	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015662	432	N_3N_xGUUUUAGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	532	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015663	433	N_3N_xGUUUUAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	533	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015664	434	N_3N_xGUUUUAGAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	534	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015665	435	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUG	535	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG*mG*mU*mG
Nx-G015666	436	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGU	536	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC*mG*mG*mU
Nx-G015667	437	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG	537	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGU*mC*mG*mG
Nx-	438	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	538	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU

G015668		AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG		AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAG*mU*mC*mG
Nx-G015669	439	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC$	539	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGA^*mG^*mU^*mC$
Nx-G015670	440	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGU$	540	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCG^*mA^*mG^*mU$
Nx-G015671	441	$N_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGGUGC$	541	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGG^*mU^*mG^*mC$
Nx-G015672	442	$N_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC$	542	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG^*mU^*mG^*mC$
Nx-G015673	443	$N_3N_xGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC$	543	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG^*mU^*mG^*mC$
Nx-G015674	444	$N_3N_xGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGUGC$	544	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG^*mU^*mG^*mC$
Nx-G015675	445	$N_3N_xGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGU$	545	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG$

		GC		*mU*mG*mC
Nx-G015676	446	N_3N_xGUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGGUGC	546	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015677	447	N_3N_xGUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	547	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015678	448	N_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGGUGC	548	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015679	449	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	549	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015680	450	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	550	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015681	451	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	551	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015682	452	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	552	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

Nx-G015683	453	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	553	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015684	454	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	554	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015685	455	N_3N_xGUUUUCGAGCUAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	555	$(mN^*)_3N_x$GUUUUCGAGCUAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015686	456	N_3N_xGUUUUUGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	556	$(mN^*)_3N_x$GUUUUUGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015687	457	N_3N_xGUUUUAGAGCGAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	557	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCGAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015688	458	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCGAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	558	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCGAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015689	459	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCCGGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	559	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCCGGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-	460	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	560	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU

G015690		AAUGAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC		AAAAUGAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015691	461	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUGGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	561	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU$ AAAAUAAGGCUGGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015692	462	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUCGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	562	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU$ AAAAUAAGGCUCGUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015693	463	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUUGUCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	563	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU$ AAAAUAAGGCUUGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015694	464	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUGUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	564	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU$ AAAAUAAGGCUAGUCCGUUGUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015695	465	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUCUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	565	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU$ AAAAUAAGGCUAGUCCGUUCUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015696	466	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUUUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	566	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU$ AAAAUAAGGCUAGUCCGUUUUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015697	467	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA$ AAUAAGGCUAGUCCGUUAUGAACUUGGCAC	567	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUU$ AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUGAACUUGGC

		CGAGUCGGUGC		ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015698	468	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGGACCGAGUCGGUCC	568	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGGACCGAGUCGG*mU*mC*mC
Nx-G015699	469	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	569	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
Nx-G015700	470	N_3N_xGUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	570	$(mN^*)_3N_x$GUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
Nx-G015701	471	N_3N_xGUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAUAAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	571	$(mN^*)_3N_x$GUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAUAAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
Nx-G015702	472	N_3N_xGUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGAGUCGGUUC	572	$(mN^*)_3N_x$GUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
Nx-G015703	473	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	573	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015704	474	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	574	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

Nx-G015705	475	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	575	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015706	476	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	576	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015707	477	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	577	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015708	478	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	578	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015709	479	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	579	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017275	480	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	580	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017276	481	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	581	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

Nx-G017277	482	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	582	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017278	483	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC	583	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017279	484	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	584	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017280	485	N_3N_xGUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	585	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017281	486	N_3N_xGUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	586	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017282	487	N_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	587	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-	488	N_3N_xGUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAA	588	$(mN^*)_3N_x$GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAU

G017283		GGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC		AAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G013773	489	$N_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC$	589	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG^*mU^*mG^*mC$
Nx-G013776	490	$N_3N_xGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC$	590	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGG^*mU^*mG^*mC$
Nx-SM07-6	491	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC$	591	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG^*mU^*mG^*mC$
Nx-SM12-6	492	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC$	592	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG^*mU^*mG^*mC$
Nx-SM07-50	493	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC$	593	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG^*mU^*mG^*mC$
Nx-SM12-50	494	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCAC$	594	$(mN^*)_3N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG$

		CGAGUCGGUGC		UUAUCAAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
	495-500	Не применимо	595-600	Не применимо
N20-G015631	601	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUAAGCACCGAGUCGGUGC	701	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUAAGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015632	602	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUCAGCACCGAGUCGGUGC	702	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUCAGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015633	603	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCCACUUGGCACCGAGUCGGUGC	703	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCCACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015634	604	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUACGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	704	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUACGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015635	605	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCGGUGC	705	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015636	606	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	706	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

N20-G015637	607	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	707	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015638	608	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	708	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015639	609	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC	709	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015640	610	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGGUGC	710	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015641	611	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC	711	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015642	612	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	712	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015643	613	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGGUGC	713	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-	614	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	714	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU

G015644		AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGGUGC		UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015645	615	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	715	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015646	616	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	716	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015647	617	N_{20}GUUUUAGAGCGCAAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	717	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGCAAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015648	618	N_{20}GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	718	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015649	619	N_{20}GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGCU	719	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGU*mG*mC*mU
N20-G015650	620	N_{20}GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	720	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGGAAACGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015651	621	N_{20}GUUUUAGAGCCGAAAGGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGA	721	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCCGAAAGGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCAC

		GUCGGUGC		CGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015652	622	N_{20}GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	722	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015653	623	N_{20}GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	723	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015654	624	N_{20}GUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	724	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015655	625	N_{20}GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	725	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015656	626	N_{20}GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	726	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015657	627	N_{20}GUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	727	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015658	628	N_{20}GUUUUAGAGCGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	728	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

N20-G015659	629	N_{20}GUUUUAGAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	729	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015660	630	N_{20}GUUUUAGAGAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	730	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015661	631	N_{20}GUUUUAGAGACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	731	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015662	632	N_{20}GUUUUAGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	732	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015663	633	N_{20}GUUUUAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	733	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015664	634	N_{20}GUUUUAGAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	734	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015665	635	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUG	735	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCG*mG*mU*mG
N20-	636	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	736	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU

G015666		AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGU		UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUC*mG*mG*mU
N20-G015667	637	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG	737	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGU*mC*mG*mG
N20-G015668	638	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCG	738	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAG*mU*mC*mG
N20-G015669	639	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUC	739	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGA*mG*mU*mC
N20-G015670	640	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGU	740	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCG*mA*mG*mU
N20-G015671	641	N_{20}GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCG GUGC	741	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
N20-G015672	642	N_{20}GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGU GC	742	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
N20-G015673	643	N_{20}GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG	743	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUC

		UGC		GG*mU*mG*mC
N20-G015674	644	N_{20}GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGUGC	744	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015675	645	N_{20}GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGGUGC	745	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015676	646	N_{20}GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGGUGC	746	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGGAAACAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015677	647	N_{20}GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGGUGC	747	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGAAAAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015678	648	N_{20}GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGGUGC	748	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGCUAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015679	649	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	749	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015680	650	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	750	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

N20-G015681	651	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	751	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015682	652	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	752	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015683	653	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	753	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGUUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015684	654	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	754	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGAUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015685	655	N_{20}GUUUUCGAGCUAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	755	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUCGAGCUAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015686	656	N_{20}GUUUUUGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	756	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUUGAGCUAGAAAUAGCAAGUAAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015687	657	N_{20}GUUUUAGAGCGAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	757	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAGAAAUCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-	658	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCGAGUUAAA	758	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCGAGU

G015688		AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC		UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015689	659	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCCGGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	759	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCCGGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015690	660	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUGAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	760	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUGAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015691	661	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUGGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	761	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUGGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015692	662	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUCGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	762	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUCGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015693	663	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUUGUCCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	763	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUUGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015694	664	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUGUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	764	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUGUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015695	665	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUCUCAACUUGGCACC	765	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUCUCAACUUGGC

		GAGUCGGUGC		ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015696	666	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUUUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	766	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUUUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015697	667	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUGAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	767	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUGAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015698	668	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGGACCGAGUCGGUCC	768	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGGACCGAGUCGG*mU*mC*mC
N20-G015699	669	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	769	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
N20-G015700	670	N_{20}GUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	770	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUCGAGCGAGAAAUCGCGAGUGAAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUGAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
N20-G015701	671	N_{20}GUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAUAAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGAGUCGGUUC	771	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUUGAGCGAGAAAUCGCAAGUAAAAAUAAGGCUCGUCCGUUCUGAACUUGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
N20-G015702	672	N_{20}GUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGAGUCGGUUC	772	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUCGGAGCCGGAAACGGCGAGUCGAAAUGAGGCUGGUCCGUUGUCGGCUCGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC

N20-G015703	673	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	773	mC*mU*mC*ACUGAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015704	674	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	774	mC*mA*mC*UGAAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015705	675	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	775	mC*mU*mG*AAAAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015706	676	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	776	mU*mC*mU*GGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015707	677	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	777	mA*mG*mU*CUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015708	678	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACC	778	mU*mG*mA*GUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA

		GAGUCGGUGC		GUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015709	679	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	779	mG*mA*mA*AAGUGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017275	680	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	780	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017276	681	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	781	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017277	682	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	782	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017278	683	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC	783	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-	684	N_{20}GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	784	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAm

G017279		AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC		AmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017280	685	N_{20}GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	785	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGCGAAGCGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017281	686	N_{20}GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	786	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCUGAAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017282	687	N_{20}GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	787	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017283	688	N_{20}GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	788	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAGCAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G013773	689	N_{20}GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	789	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G013776	690	N_{20}GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	790	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-SM07-	691	N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	791	$(mN^*)_3N_{17}$GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAm

6		AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC		AmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
N20-SM12-6	692	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC$	792	$(mN^*)_3N_{17}GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC$
N20-SM07-50	693	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC$	793	$(mN^*)_3N_{17}GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC$
N20-SM12-50	694	$N_3N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC$	794	$(mN^*)_3N_{17}GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC$
SM07-6	695	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	795	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
SM12-6	696	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC	796	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA

		CGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC		GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmA mAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGm G*mU*mG*mC
SM07-50	697	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	797	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGm AmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmC mGmG*mU*mG*mC
SM12-50	698	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	798	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAmAm AmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG* mU*mG*mC
	699-700	Не применимо	799-800	Не применимо
G000390	801	GCCGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU	901	mG*mC*mC*GAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmC mUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAm CmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m U*mU
G000531	802	UCACAGGACCACUCACCCCAGUUUUAGAGC	902	mU*mC*mA*CAGGACCACUCACCCCAGUUUU

		UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU		AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G000532	803	UGCUCUGUAAGCUUACCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	903	mU*mG*mC*UCUGUAAGCUUACCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G000533	804	GGACACCAAAUCGUACUGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	904	mG*mG*mA*CACCAAAUCGUACUGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G000534	805	ACGCAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	905	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

G000535	806	AAAGUCCUGGAUGCUGUCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	906	mA*mA*mA*GUCCUGGAUGCUGUCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G000536	807	AACUGGACACCAAAUCGUACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	907	mA*mA*mC*UGGACACCAAAUCGUACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G000694	808	ACGCAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	908	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018631	809	ACGCAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	909	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018632	810	ACGCAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	910	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAU

				GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018633	811	ACGCAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	911	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmG mAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUm CmGmG*mU*mG*mC
G018634	812	ACGCAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC	912	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmA mAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGm G*mU*mG*mC
G018635	813	GCCGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	913	mG*mC*mC*GAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018639	814	UGCUCUGUAAGCUUACCCAGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	914	mU*mG*mC*UCUGUAAGCUUACCCAGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018643	815	GCCGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	915	mG*mC*mC*GAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU

				GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018644	816	UGCUCUGUAAGCUUACCCAGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC	916	mU*mG*mC*UCUGUAAGCUUACCCAGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018804	817	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	917	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmG mAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUm CmGmG*mU*mG*mC
G018805	818	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	918	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGm AmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmC mGmG*mU*mG*mC
G019874	819	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU	919	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGU UA*UCA*A*mCmUmUmGmAmAmAmAmAmGm UmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU
G019875	820	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC	920	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU

		UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC		UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGU UA*UCA*A*mCmUmUmGmGmCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019876	821	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	921	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGm AmAmAmGmGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019877	822	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	922	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU *mG*mC
G019878	823	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	923	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGU UA*UCA*C*GAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
G019879	824	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	924	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGU UA*UCA*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmAmCm CmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC

G019880	825	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	925	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA* C*mGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmG*mU*mG*mC
G019881	826	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	926	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAGGCUAGUCCGUUAUC A*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmA mGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019882	827	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	927	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGU UA*UCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019883	828	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	928	mA*mC*ACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAG GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019884	829	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	929	mA*mC*mA*CAA*AUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

G019885	830	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	930	mA*mC*mA*CAAAUACC*AGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019886	831	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	931	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGmGUUU UAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019887	832	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	932	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGU*UUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019888	833	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	933	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AG*AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019889	834	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	934	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGA*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019890	835	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC	935	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmA

		CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC		AGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019891	836	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	936	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA* GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019892	837	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	937	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA G*UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019893	838	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	938	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAU*AAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019894	839	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	939	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAG*GCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019895	840	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	940	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGG*CUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

G019896	841	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	941	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGC*UAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019897	842	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	942	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUmAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019898	843	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	943	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCmCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019899	844	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	944	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA*UCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019900	845	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	945	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA*CGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019901	846	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC	946	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA

		CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC		GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAC*GAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019902	847	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	947	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAA GGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019903	848	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	948	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGmGU*U UUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGm CmAA*G*UUAAAAU*AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019904	849	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	949	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UC ACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019905	850	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	950	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA*C*GA AAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019906	851	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	951	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU CGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

G019907	852	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGC UAGAAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	952	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUGAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019908	853	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUGAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	953	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*GAG*G*C*UmAGUCmCGU UA*UCA*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmAmCm CmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019909	854	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUGAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	954	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUGAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019910	855	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUGAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	955	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGU GA*UCA*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmAmCm CmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019911	856	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUGAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	956	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCCCGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

G019912	857	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	957	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGU UA*UCC*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019913	858	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	958	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU CGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUGAAAAUGAGGCUAGUCCGUGAUCCCGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019914	859	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGC UAGAAAUAGCAAGUGAAAAUGAGGCUAGUC CGUGAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	959	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU UCG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC mAA*G*UGAAAAU*GAG*G*C*UmAGUCmCGU GA*UCC*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019915	860	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGC UAGAAAUAGCAAGUGAAAAUGAGGCUAGUC CGUGAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	960	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU U*AG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGm CmAA*G*UU*AAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmC GUU*A*UC*A*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G019916	861	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	961	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UU U*AG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGm CmAA*G*UU*AAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmC GUU*A*UC*A*C*mGmAmAmAmGmGmGmCmA

				mCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G020022	862	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	962	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGm AmAmAmGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G020023	863	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	963	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGmGmCmAmCmCmGfAfGfUfCmGmG*mU*m G*mC
G020024	864	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	964	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGmGmCmAmCmCmGAGUCmGmG*mU*mG* mC
G020025	865	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	965	mA*mC*mACAAAUACCAGUCCAGCGmGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmA AGUUAAAAUAAGGCUmAGUCmCGUUAUCAC mGmAmAmAmGG*mGmCmAmCmCmGAGUCmG mG*mU*mG*mC
G020026	866	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC	966	mA*mC*fAfCAfA*AfUfAfCfC*AfGUCCfAfGCfG mGU*UUUAG*fA*mGmCmUmAmGmAmAmAmU

		CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC		mAmGmCmAfA*G*UUfAAfAAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAGUCmCfGUUA*fUfCA*C*fG*mAmAmAmGfG*mGmCmAmCmCmGfA*fG*fUfCmGmGmU*mG*mC
G020027	867	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	967	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA*C*G*mAmAmAmGG*mGmCmAmCmCmGA*G*UCmGmGmU*mG*mC
G020028	868	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	968	mA*mC*fAfCAfAAfUfAfCfCAfGUCCfAfGCfGmGU*UUUAG*fAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAfAG*UUfAAfAAfUfAfAfGfGfCfUmAGUCmCfGUUA*fUfCA*C*fGmAmAmAmGfGmGmCmAmCmCmGfAfGfUfCmGmGmU*mG*mC
G020029	869	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUGAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	969	mA*mC*ACAAAUACCAGUCCAGCGmGU*UUUAG*fA*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAfA*G*UUfAAfAAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAGUCmCfGUGA*fUfCA*C*fG*mAmAmAmGfG*mGmCmAmCmCmGfA*fG*fUfCmGmGmU*mG*mC
G020030	870	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	970	mA*mC*fAfCAfA*AfUfAfCfC*AfGUCCfAfGCfGmGU*UUUfAfG*fA*mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAfA*fG*fUfUfAAfAfAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAGfUCmCfGfUUfA*fUfCfA*fC*fG*mA

				mAmAmGfG*mGmCmAmCmCmGfA*fG*fUfCmG mGmU*mG*mC
G020349	871	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	971	mA*mC*mA*mCAA*A*fU*fA*fC*fCAfGfUCC*fA fGCGmGUUUfUAGmAmGmCmUmAmGmAmAm AmUmAmGmCmAmAGUfUmAfAmAfAmUAmAm GmGmCmUmAGUmCmCGUfUAmUmCAmCmGm AmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmC mGmG*mU*mG*mC
G020350	872	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	972	mA*mC*mA*mCAA*A*fU*fA*fC*fCAfGfUCC*fA fGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmU mAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G020351	873	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	973	mA*mC*mA*mCAAAfU*ACfCAfGUCC*AGCGm GUUUfUAGmAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA mGmCmAmAGUfUAAAAmUAAGGCmUAGUCC GUfUAUmCACGAAAGGmGmCmAmCmCmGmA mGmUmCmGmG*mU*mG*mC
G020352	874	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	974	mA*mC*mA*mCAAAfU*ACfCAfGUCC*AGCGm GUUUUAmGmAmGCmUAmGmAmAmAmUAmG CmAmAGUfUAAAAmUAAGGCmUAGUCCGUfU A*mUmCA*CmGmAmAmAmGmGGmCAmCCGfA fGfUCmGG*mU*mG*mC

G020353	875	ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGC UAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC	975	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUU AGAmGCmUAmGmAmAmAmUAmGCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGm CAmCCGfAfGfUCmGG*mU*mG*mC
	876-900	Не применимо	976-1000	Не применимо

[0028] В таблице 1A $(N)_x$ обозначает x последовательно расположенных нуклеотидов, где x равно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25. $(mN*)_3$ обозначает три последовательно расположенных нуклеотида, каждый из которых содержит любое азотистое основание, 2'-O-Me и 3'-PS-связь с последующим нуклеотидом. N_{17} и N_{20} обозначают 17 и 20 последовательно расположенных N (любой нуклеотид), соответственно. Приставка «C-» к идентификатору (ID) гРНК обозначает консервативный участок егРНК.

[0029] Нуклеотидные модификации обозначены в таблице 1A следующим образом: m: 2'-O-Me; *: PS-связь; f: 2'-фтор; (invd): инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием; moe: 2'-МОЭ; e: ЭНК; d: дезоксирибонуклеотид (следует также отметить, что T всегда представляет собой дезоксирибонуклеотид); x: ННК. Следовательно, например, mA обозначает 2'-O-метил-аденозин; xA обозначает ННК-нуклеотид с аденином в качестве азотистого основания; eA обозначает ЭНК-нуклеотид с аденином в качестве азотистого основания; и dA обозначает дезоксирибонуклеотид аденозина.

Таблица 1B (таблица последовательностей РНК-направляемых ДНК-связывающих агентов):

SEQ ID NO	Название	Последовательность
1099	Последовательность иРНК Cas9	GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUGUCGUUGCAGGCCU UAUUCGGAUCCGCCACCAUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGU CCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCG ACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACA AGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGU CGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGC ACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUAC CCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAG ACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAG GAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACA UACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAU CCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGG GAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCG AACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACAC AUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGU UCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAAC ACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCA CCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGG AAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGC CAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGA

		ACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACG GAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAA GACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAG AAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAA GAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCA AGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAA GGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAA AGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAG AAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAA GGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAG ACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAG GACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGAC ACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCG ACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCU GAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGA CAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAA CACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAA GGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCG AAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUG AAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGU CGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAG ACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCAC

		AUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAG CGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGA AGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAAC CUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAG ACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAA UGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUG AAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAU CAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAU CAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACG UCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUC UUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAU CAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGG GAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAG AAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAG CGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACA GCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAG AAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGA AAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGA UCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUG GCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAA CUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAAC AGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUC AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGC

		AUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGU UCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGAC AGAAAGAGAUACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAU CACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAA GCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAGCUAGCCAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUAC CAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUC GUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUC UUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAA
1100	Последовательность иРНК Cas9	GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUCGUUGCAGGCCU UAUUCGGAUCCAUGGAUAAGAAGUACUCAAUCGGGCUGGAUAUCGGAACUAAUUCCGUG GGUUGGGCAGUGAUCACGGAUGAAUACAAAGUGCCGUCCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGG GAACACCGAUAGACACAGCAUCAAGAAAAAUCUCAUCGGAGCCCUGCUGUUUGACUCCG GCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCUCAAACGUACCGCGAGGCGACGCUACACCCGGCGGA AGAAUCGCAUCUGCUAUCUGCAAGAGAUCUUUUCGAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGAC AGCUUCUUCCACCGCCUGGAAGAAUCUUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACG GCAUCCUAUCUUUGGAAACAUCGUCGACGAAGUGGCGUACCACGAAAAGUACCCGACCA UCUACCAUCUGCGGAAGAAGUUGGUUGACUCAACUGACAAGGCCGACCUCAGAUUGAUC UACUUGGCCCUCGCCCAUAUGAUCAAAUUCCGCGGACACUUCCUGAUCGAAGGCGAUCU GAACCCUGAUAACUCCGACGUGGAUAAGCUUUUCAUUCAACUGGUGCAGACCUACAACC AACUGUUCGAAGAAAACCCAAUCAAUGCUAGCGGCGUCGAUGCCAAGGCCAUCCUGUCC GCCCGGCUGUCGAAGUCGCGGCGCCUCGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAGAA

		AAAGAACGGACUUUUCGGCAACUUGAUCGCUCUCUCACUGGGACUCACUCCCAAUUUCA AGUCCAAUUUUGACCUGGCCGAGGACGCGAAGCUGCAACUCUCAAAGGACACCUACGAC GACGACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGAUCAGUACGCGGAUCUGUUCCUUGC CGCUAAGAACCUUUCGGACGCAAUCUUGCUGUCCGAUAUCCUGCGCGUGAACACCGAAA UAACCAAAGCGCCGCUUAGCGCCUCGAUGAUUAAGCGGUACGACGAGCAUCACCAGGAU CUCACGCUGCUCAAAGCGCUCGUGAGACAGCAACUGCCUGAAAAGUACAAGGAGAUCUU CUUCGACCAGUCCAAGAAUGGGUACGCAGGGUACAUCGAUGGAGGCGCUAGCCAGGAAG AGUUCUAUAAGUUCAUCAAGCCAAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACCGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGGGAGGAUCUGCUCCGGAAACAGAGAACCUUUGACAACGGAUCCAU UCCCCACCAGAUCCAUCUGGGUGAGCUGCACGCCAUCUUGCGGCGCCAGGAGGACUUUU ACCCAUUCCUCAAGGACAACCGGGAAAAGAUCGAGAAAAUUCUGACGUUCCGCAUCCCG UAUUACGUGGGCCCACUGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUGGAUGACUAGAAAAUC AGAGGAAACCAUCACUCCUUGGAAUUUCGAGGAAGUUGUGGAUAAGGGAGCUUCGGCAC AAAGCUUCAUCGAACGAAUGACCAACUUCGACAAGAAUCUCCCAAACGAGAAGGUGCUU CCUAAGCACAGCCUCCUUUACGAAUACUUCACUGUCUACAACGAACUGACUAAAGUGAA AUACGUUACUGAAGGAAUGAGGAAGCCGGCCUUUCUGUCCGGAGAACAGAAGAAAGCAA UUGUCGAUCUGCUGUUCAAGACCAACCGCAAGGUGACCGUCAAGCAGCUUAAAGAGGAC UACUUCAAGAAGAUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCAGCGGGGUGGAGGACAGAUU CAACGCUUCGCUGGGAACCUAUCAUGAUCUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCC UUGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUAUCGUCCUGACCUUGACCCUUUUC GAGGAUCGCGAGAUGAUCGAGGAGAGGCUUAAGACCUACGCUCAUCUCUUCGACGAUAA GGUCAUGAAACAACUCAAGCGCCGCCGGUACACUGGUUGGGGCCGCCUCUCCCGCAAGC UGAUCAACGGUAUUCGCGAUAAACAGAGCGGUAAAACUAUCCUGGAUUUCCUCAAAUCG

		GAUGGCUUCGCUAAUCGUAACUUCAUGCAAUUGAUCCACGACGACAGCCUGACCUUUAA GGAGGACAUCCAAAAAGCACAAGUGUCCGGACAGGGAGACUCACUCCAUGAACACAUCG CGAAUCUGGCCGGUUCGCCGGCGAUUAAGAAGGGAAUUCUGCAAACUGUGAAGGUGGUC GACGAGCUGGUGAAGGUCAUGGGACGGCACAAACCGGAGAAUAUCGUGAUUGAAAUGGC CCGAGAAAACCAGACUACCCAGAAGGGCCAGAAAAACUCCCGCGAAAGGAUGAAGCGGA UCGAAGAAGGAAUCAAGGAGCUGGGCAGCCAGAUCCUGAAAGAGCACCCGGUGGAAAAC ACGCAGCUGCAGAACGAGAAGCUCUACCUGUACUAUUUGCAAAAUGGACGGGACAUGUA CGUGGACCAAGAGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGAUUACGACGUGGACCACAUCGUUC CACAGUCCUUUCUGAAGGAUGACUCGAUCGAUAACAAGGUGUUGACUCGCAGCGACAAG AACAGAGGGAAGUCAGAUAAUGUGCCAUCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUGAAGAAUU ACUGGCGGCAGCUCCUGAAUGCGAAGCUGAUUACCCAGAGAAAGUUUGACAAUCUCACU AAAGCCGAGCGCGGCGGACUCUCAGAGCUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAACGGCAGCU GGUCGAGACUCGGCAGAUUACCAAGCACGUGGCGCAGAUCUUGGACUCCCGCAUGAACA CUAAAUACGACGAGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAAGGUGAUUACCCUGAAAAGC AAACUUGUGUCGGACUUUCGGAAGGACUUUCAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUCAACAA CUACCAUCACGCGCAUGACGCAUACCUCAACGCUGUGGUCGGUACCGCCCUGAUCAAAA AGUACCCUAAACUUGAAUCGGAGUUUGUGUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUGAGG AAGAUGAUAGCCAAGUCCGAACAGGAAAUCGGGAAAGCAACUGCGAAAUACUUCUUUUA CUCAAACAUCAUGAACUUUUUCAAGACUGAAAUUACGCUGGCCAAUGGAGAAAUCAGGA AGAGGCCACUGAUCGAAACUAACGGAGAAACGGGCGAAAUCGUGUGGGACAAGGGCAGG GACUUCGCAACUGUUCGCAAAGUGCUCUCUAUGCCGCAAGUCAAUAUUGUGAAGAAAAC CGAAGUGCAAACCGGCGGAUUUUCAAAGGAAUCGAUCCUCCCAAAGAGAAAUAGCGACA AGCUCAUUGCACGCAAGAAAGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGAUUCGCCG

		ACUGUCGCAUACUCCGUCCUCGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCU CAAAUCCGUCAAAGAGCUGCUGGGGAUUACCAUCAUGGAACGAUCCUCGUUCGAGAAGA ACCCGAUUGAUUUCCUCGAGGCGAAGGGUUACAAGGAGGUGAAGAAGGAUCUGAUCAUC AAACUCCCCAAGUACUCACUGUUCGAACUGGAAAAUGGUCGGAAGCGCAUGCUGGCUUC GGCCGGAGAACUCCAAAAAGGAAAUGAGCUGGCCUUGCCUAGCAAGUACGUCAACUUCC UCUAUCUUGCUUCGCACUACGAAAAACUCAAAGGGUCACCGGAAGAUAACGAACAGAAG CAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAAGCAUUAUCUGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGA GUUUUCAAAGCGCGUGAUCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAAGUCCUGUCGGCCUACA AUAAGCAUAGAGAUAAGCCGAUCAGAGAACAGGCCGAGAACAUUAUCCACUUGUUCACC CUGACUAACCUGGGAGCCCCAGCCGCCUUCAAGUACUUCGAUACUACUAUCGAUCGCAA AAGAUACACGUCCACCAAGGAAGUUCUGGACGCGACCCUGAUCCACCAAAGCAUCACUG GACUCUACGAAACUAGGAUCGAUCUGUCGCAGCUGGGUGGCGAUGGCGGUGGAUCUCCG AAAAAGAAGAGAAAGGUGUAAUGAGCUAGCCAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACC AUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUC GUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUC UUUUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAA
1101	Кодирующая последовательность ДНК для транскрипта Cas9	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTAT TCGGATCCGCCACCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCG TCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGG AAACACAGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGACAGCGG AGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAA

		AGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGAC ACCCGATCTTCGGAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTA CCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCT GGCACTGGCACACATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCG GACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTCG AAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGA GCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CTGTTCGGAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCG ACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACA ACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACCTGAG CGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTG AGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCA CTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAAC GGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAG CCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGAC CTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGA GAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGA GAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAG GAAACAGCAGATTCGCATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACT TCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACT TCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTT CACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGC

		ATTCCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAA GGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTC GAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTG AAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGAC ATCGTCCTGACACTGACACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACAT ACGCACACCTGTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGAT GGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACA ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTCGCAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACG ACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACA GCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGC AGACAGTCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACA TCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGA GAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGA ACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAAC GGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTC GACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAG ATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGAC AACCTGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAG AGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGA ATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTG AAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCA ACAACTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAA

		GAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGA AAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTAC AGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAG AGACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGAC TTCGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAA GTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTG ATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTC GCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGC GTCAAGGAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATC GACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCG AAGTACAGCCTGTTCGAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAA CTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAA GCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCG AACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAG TCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACA AGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGAG CACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAA AGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAA TCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCT AGCTAGCCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAA GATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAA AACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAA GAACCTCGAG

1102	Кодирующая последовательность ДНК Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTC ATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGA CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTG CTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACAGA CTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGA AACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAG AAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACAC ATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGAC GTCGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTCGAAGAAAACCCGA TCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGAA GACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTCGGAAACC TGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGA CGCAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACA GATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTG CTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATG ATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAG CAGCTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGA TACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAA AGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGC AGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAA TCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAA AGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATT

		CGCATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGT CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACTTCGACAAGAACCT GCCGAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAAC GAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCCTGAGCGGA GAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTCACAGTCAAG CAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGA GTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAG GACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACA CTGACACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTG TTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTG AGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTC CTGAAGAGCGACGGATTCGCAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGA CATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAAC ACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGG TCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAAT GGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAATGAAGA GAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAA ACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAGACATGT ACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCC GCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAA CAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTG GAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGACAAAGGC AGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGA

		AACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACAAAGTA CGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGT CAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACTACCACCAC GCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAG CTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAA AGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATCG AAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCA GAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGAG GATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGA AGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCC TGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGC TGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAAGC AAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTT CGAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAACTGCAGAAGGGAA ACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAA GCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCGAACAGCACAAGCA CTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGAC GCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAA CAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTCA AGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGTCCTGGACG CAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCT GGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAG

1103	Кодирующая последовательность ДНК Cas9 1	ATGGATAAGAAGTACTCAATCGGGCTGGATATCGGAACTAATTCCGTGGGTTGGGCAGTGA TCACGGATGAATACAAAGTGCCGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGGAACACCGATAGACA CAGCATCAAGAAAAATCTCATCGGAGCCCTGCTGTTTGACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCG ACCCGGCTCAAACGTACCGCGAGGCGACGCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATCTGCTATC TGCAAGAGATCTTTTCGAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACCGCCTGGA AGAATCTTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGGCATCCTATCTTTGGAAACATC GTCGACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACCCGACCATCTACCATCTGCGGAAGAAGTTGG TTGACTCAACTGACAAGGCCGACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCGCCCATATGATCAAA TTCCGCGGACACTTCCTGATCGAAGGCGATCTGAACCCTGATAACTCCGACGTGGATAAGC TTTTCATTCAACTGGTGCAGACCTACAACCAACTGTTCGAAGAAAACCCAATCAATGCTAGC GGCGTCGATGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCGAAGTCGCGGCGCCTCGAAAACC TGATCGCACAGCTGCCGGGAGAGAAAAAGAACGGACTTTTCGGCAACTTGATCGCTCTCTC ACTGGGACTCACTCCCAATTTCAAGTCCAATTTTGACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTGCAA CTCTCAAAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAATTTGCTGGCACAAATTGGCGATCAGT ACGCGGATCTGTTCCTTGCCGCTAAGAACCTTTCGGACGCAATCTTGCTGTCCGATATCCTG CGCGTGAACACCGAAATAACCAAAGCGCCGCTTAGCGCCTCGATGATTAAGCGGTACGACG AGCATCACCAGGATCTCACGCTGCTCAAAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAGTA CAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAATGGGTACGCAGGGTACATCGATGGAGGCGCT AGCCAGGAAGAGTTCTATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAAAGATGGACGGAACCGAA GAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTGCTCCGGAAACAGAGAACCTTTGACAACG GATCCATTCCCCACCAGATCCATCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTTGCGGCGCCAGGAGGA CTTTTACCCATTCCTCAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAAATTCTGACGTTCCGCATC CCGTATTACGTGGGCCCACTGGCGCGCGGCAATTCGCGCTTCGCGTGGATGACTAGAAAAT

		CAGAGGAAACCATCACTCCTTGGAATTTCGAGGAAGTTGTGGATAAGGGAGCTTCGGCACA AAGCTTCATCGAACGAATGACCAACTTCGACAAGAATCTCCCAAACGAGAAGGTGCTTCCT AAGCACAGCCTCCTTTACGAATACTTCACTGTCTACAACGAACTGACTAAAGTGAAATACG TTACTGAAGGAATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGTCCGGAGAACAGAAGAAAGCAATTGTCGA TCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAAGGTGACCGTCAAGCAGCTTAAAGAGGACTACTTCAAG AAGATCGAGTGTTTCGACTCAGTGGAAATCAGCGGGGTGGAGGACAGATTCAACGCTTCGC TGGGAACCTATCATGATCTCCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGGA GAACGAGGACATCCTGGAAGATATCGTCCTGACCTTGACCCTTTTCGAGGATCGCGAGATG ATCGAGGAGAGGCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGACGATAAGGTCATGAAACAACTCA AGCGCCGCCGGTACACTGGTTGGGGCCGCCTCTCCCGCAAGCTGATCAACGGTATTCGCGA TAAACAGAGCGGTAAAACTATCCTGGATTTCCTCAAATCGGATGGCTTCGCTAATCGTAACT TCATGCAATTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAGGAGGACATCCAAAAAGCACAAGT GTCCGGACAGGGAGACTCACTCCATGAACACATCGCGAATCTGGCCGGTTCGCCGGCGATT AAGAAGGGAATTCTGCAAACTGTGAAGGTGGTCGACGAGCTGGTGAAGGTCATGGGACGG CACAAACCGGAGAATATCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAACCAGACTACCCAGAAGGGC CAGAAAAACTCCCGCGAAAGGATGAAGCGGATCGAAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGCAGC CAGATCCTGAAAGAGCACCCGGTGGAAAACACGCAGCTGCAGAACGAGAAGCTCTACCTG TACTATTTGCAAAATGGACGGGACATGTACGTGGACCAAGAGCTGGACATCAATCGGTTGT CTGATTACGACGTGGACCACATCGTTCCACAGTCCTTTCTGAAGGATGACTCGATCGATAAC AAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAG GTCGTGAAGAAGATGAAGAATTACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGAAGCTGATTACCCAGA GAAAGTTTGACAATCTCACTAAAGCCGAGCGCGGCGGACTCTCAGAGCTGGATAAGGCTGG ATTCATCAAACGGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAGATTACCAAGCACGTGGCGCAGATCTTG

		GACTCCCGCATGAACACTAAATACGACGAGAACGATAAGCTCATCCGGGAAGTGAAGGTG ATTACCCTGAAAAGCAAACTTGTGTCGGACTTTCGGAAGGACTTTCAGTTTTACAAAGTGAG AGAAATCAACAACTACCATCACGCGCATGACGCATACCTCAACGCTGTGGTCGGTACCGCC CTGATCAAAAAGTACCCTAAACTTGAATCGGAGTTTGTGTACGGAGACTACAAGGTCTACG ACGTGAGGAAGATGATAGCCAAGTCCGAACAGGAAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACT TCTTTTACTCAAACATCATGAACTTTTTCAAGACTGAAATTACGCTGGCCAATGGAGAAATC AGGAAGAGGCCACTGATCGAAACTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAAGGGC AGGGACTTCGCAACTGTTCGCAAAGTGCTCTCTATGCCGCAAGTCAATATTGTGAAGAAAA CCGAAGTGCAAACCGGCGGATTTTCAAAGGAATCGATCCTCCCAAAGAGAAATAGCGACA AGCTCATTGCACGCAAGAAAGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGATTCGCCGA CTGTCGCATACTCCGTCCTCGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCTCAA ATCCGTCAAAGAGCTGCTGGGGATTACCATCATGGAACGATCCTCGTTCGAGAAGAACCCG ATTGATTTCCTCGAGGCGAAGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGGATCTGATCATCAAACTCC CCAAGTACTCACTGTTCGAACTGGAAAATGGTCGGAAGCGCATGCTGGCTTCGGCCGGAGA ACTCCAAAAAGGAAATGAGCTGGCCTTGCCTAGCAAGTACGTCAACTTCCTCTATCTTGCTT CGCACTACGAAAAACTCAAAGGGTCACCGGAAGATAACGAACAGAAGCAGCTTTTCGTGG AGCAGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCATCGAACAAATCTCCGAGTTTTCAAAGCGCGT GATCCTCGCCGACGCCAACCTCGACAAAGTCCTGTCGGCCTACAATAAGCATAGAGATAAG CCGATCAGAGAACAGGCCGAGAACATTATCCACTTGTTCACCCTGACTAACCTGGGAGCCC CAGCCGCCTTCAAGTACTTCGATACTACTATCGATCGCAAAAGATACACGTCCACCAAGGA AGTTCTGGACGCGACCCTGATCCACCAAAGCATCACTGGACTCTACGAAACTAGGATCGAT CTGTCGCAGCTGGGTGGCGATGGCGGTGGATCTCCGAAAAAGAAGAGAAAGGTGTAATGA
1104	Открытая рамка	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU

	считывания (ОРС) иРНК Cas9 2	CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA

		AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUU CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA

		GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG

		AAAGGUCUAG
1105	ОРС иРНК Cas9 1	AUGGAUAAGAAGUACUCAAUCGGGCUGGAUAUCGGAACUAAUUCCGUGGGUUGGGCAGU GAUCACGGAUGAAUACAAAGUGCCGUCCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGGAACACCGAUA GACACAGCAUCAAGAAAAAUCUCAUCGGAGCCCUGCUGUUUGACUCCGGCGAAACCGCA GAAGCGACCCGGCUCAAACGUACCGCGAGGCGACGCUACACCCGGCGGAAGAAUCGCAU CUGCUAUCUGCAAGAGAUCUUUUCGAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACCGCCUGGAAGAAUCUUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACGGCAUCCUAUC UUUGGAAACAUCGUCGACGAAGUGGCGUACCACGAAAAGUACCCGACCAUCUACCAUCU GCGGAAGAAGUUGGUUGACUCAACUGACAAGGCCGACCUCAGAUUGAUCUACUUGGCCC UCGCCCAUAUGAUCAAAUUCCGCGGACACUUCCUGAUCGAAGGCGAUCUGAACCCUGAU AACUCCGACGUGGAUAAGCUUUUCAUUCAACUGGUGCAGACCUACAACCAACUGUUCGA AGAAAACCCAAUCAAUGCUAGCGGCGUCGAUGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGU CGAAGUCGCGGCGCCUCGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAGAAAAAGAACGGA CUUUUCGGCAACUUGAUCGCUCUCUCACUGGGACUCACUCCCAAUUUCAAGUCCAAUUU UGACCUGGCCGAGGACGCGAAGCUGCAACUCUCAAAGGACACCUACGACGACGACUUGG ACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGAUCAGUACGCGGAUCUGUUCCUUGCCGCUAAGAAC CUUUCGGACGCAAUCUUGCUGUCCGAUAUCCUGCGCGUGAACACCGAAAUAACCAAAGC GCCGCUUAGCGCCUCGAUGAUUAAGCGGUACGACGAGCAUCACCAGGAUCUCACGCUGC UCAAAGCGCUCGUGAGACAGCAACUGCCUGAAAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAG UCCAAGAAUGGGUACGCAGGGUACAUCGAUGGAGGCGCUAGCCAGGAAGAGUUCUAUAA GUUCAUCAAGCCAAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACCGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGGGAGGAUCUGCUCCGGAAACAGAGAACCUUUGACAACGGAUCCAUUCCCCACCAG AUCCAUCUGGGUGAGCUGCACGCCAUCUUGCGGCGCCAGGAGGACUUUUACCCAUUCCU

		CAAGGACAACCGGGAAAAGAUCGAGAAAAUUCUGACGUUCCGCAUCCCGUAUUACGUGG GCCCACUGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUGGAUGACUAGAAAAUCAGAGGAAACC AUCACUCCUUGGAAUUUCGAGGAAGUUGUGGAUAAGGGAGCUUCGGCACAAAGCUUCAU CGAACGAAUGACCAACUUCGACAAGAAUCUCCCAAACGAGAAGGUGCUUCCUAAGCACA GCCUCCUUUACGAAUACUUCACUGUCUACAACGAACUGACUAAAGUGAAAUACGUUACU GAAGGAAUGAGGAAGCCGGCCUUUCUGUCCGGAGAACAGAAGAAAGCAAUUGUCGAUCU GCUGUUCAAGACCAACCGCAAGGUGACCGUCAAGCAGCUUAAAGAGGACUACUUCAAGA AGAUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCAGCGGGGUGGAGGACAGAUUCAACGCUUCG CUGGGAACCUAUCAUGAUCUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUUGACAACGA GGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUAUCGUCCUGACCUUGACCCUUUUCGAGGAUCGCG AGAUGAUCGAGGAGAGGCUUAAGACCUACGCUCAUCUCUUCGACGAUAAGGUCAUGAAA CAACUCAAGCGCCGCCGGUACACUGGUUGGGGCCGCCUCUCCCGCAAGCUGAUCAACGGU AUUCGCGAUAAACAGAGCGGUAAAACUAUCCUGGAUUUCCUCAAAUCGGAUGGCUUCGC UAAUCGUAACUUCAUGCAAUUGAUCCACGACGACAGCCUGACCUUUAAGGAGGACAUCC AAAAAGCACAAGUGUCCGGACAGGGAGACUCACUCCAUGAACACAUCGCGAAUCUGGCC GGUUCGCCGGCGAUUAAGAAGGGAAUUCUGCAAACUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGU GAAGGUCAUGGGACGGCACAAACCGGAGAAUAUCGUGAUUGAAAUGGCCCGAGAAAACC AGACUACCCAGAAGGGCCAGAAAAACUCCCGCGAAAGGAUGAAGCGGAUCGAAGAAGGA AUCAAGGAGCUGGGCAGCCAGAUCCUGAAAGAGCACCCGGUGGAAAACACGCAGCUGCA GAACGAGAAGCUCUACCUGUACUAUUUGCAAAAUGGACGGGACAUGUACGUGGACCAAG AGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGAUUACGACGUGGACCACAUCGUUCCACAGUCCUUU CUGAAGGAUGACUCGAUCGAUAACAAGGUGUUGACUCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAA GUCAGAUAAUGUGCCAUCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUGAAGAAUUACUGGCGGCAGC

		UCCUGAAUGCGAAGCUGAUUACCCAGAGAAAGUUUGACAAUCUCACUAAAGCCGAGCGC GGCGGACUCUCAGAGCUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAACGGCAGCUGGUCGAGACUCG GCAGAUUACCAAGCACGUGGCGCAGAUCUUGGACUCCCGCAUGAACACUAAAUACGACG AGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAAGGUGAUUACCCUGAAAAGCAAACUUGUGUCG GACUUUCGGAAGGACUUUCAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUCAACAACUACCAUCACGC GCAUGACGCAUACCUCAACGCUGUGGUCGGUACCGCCCUGAUCAAAAAGUACCCUAAAC UUGAAUCGGAGUUUGUGUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUGAGGAAGAUGAUAGCC AAGUCCGAACAGGAAAUCGGGAAAGCAACUGCGAAAUACUUCUUUUACUCAAACAUCAU GAACUUUUUCAAGACUGAAAUUACGCUGGCCAAUGGAGAAAUCAGGAAGAGGCCACUGA UCGAAACUAACGGAGAAACGGGCGAAAUCGUGUGGGACAAGGGCAGGGACUUCGCAACU GUUCGCAAAGUGCUCUCUAUGCCGCAAGUCAAUAUUGUGAAGAAAACCGAAGUGCAAAC CGGCGGAUUUUCAAAGGAAUCGAUCCUCCCAAAGAGAAAUAGCGACAAGCUCAUUGCAC GCAAGAAAGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGAUUCGCCGACUGUCGCAUAC UCCGUCCUCGUGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCUCAAAUCCGUCAA AGAGCUGCUGGGGAUUACCAUCAUGGAACGAUCCUCGUUCGAGAAGAACCCGAUUGAUU UCCUCGAGGCGAAGGGUUACAAGGAGGUGAAGAAGGAUCUGAUCAUCAAACUCCCCAAG UACUCACUGUUCGAACUGGAAAAUGGUCGGAAGCGCAUGCUGGCUUCGGCCGGAGAACU CCAAAAAGGAAAUGAGCUGGCCUUGCCUAGCAAGUACGUCAACUUCCUCUAUCUUGCUU CGCACUACGAAAAACUCAAAGGGUCACCGGAAGAUAACGAACAGAAGCAGCUUUUCGUG GAGCAGCACAAGCAUUAUCUGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGAGUUUUCAAAGCG CGUGAUCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAAGUCCUGUCGGCCUACAAUAAGCAUAGAG AUAAGCCGAUCAGAGAACAGGCCGAGAACAUUAUCCACUUGUUCACCCUGACUAACCUG GGAGCCCCAGCCGCCUUCAAGUACUUCGAUACUACUAUCGAUCGCAAAAGAUACACGUC

		CACCAAGGAAGUUCUGGACGCGACCCUGAUCCACCAAAGCAUCACUGGACUCUACGAAA CUAGGAUCGAUCUGUCGCAGCUGGGUGGCGAUGGCGGUGGAUCUCCGAAAAAGAAGAGA AAGGUGUAAUGA
1106	ОРС иРНК никазы Cas9 (D10A)	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA

		ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUU

		CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA

		GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCUAG
1107	ОРС иРНК dCas9 (D10A H840A)	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG

		AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC

		AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCUU CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU

		CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCUAG
1108	Кодирующая последовательность Cas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC

		GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG

		ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG

		CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUC
1109	Кодирующая последовательность никазы Cas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA

		ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG

		AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU

		CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUC
1110	Кодирующая последовательность dCas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG

		UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA

		ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA

		GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUC
1111	ОРС иРНК Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA

		AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG

		CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUU CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA

		CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACUAG
1112	Кодирующая последовательность Cas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC

		AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA

		UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG

		UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC
1113	ОРС иРНК никазы Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC

		UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA

		AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG
		AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG
		CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG
		AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG
		CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC
		CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC
		AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG
		UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC
		CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG
		AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC
		AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG
		GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUU
		CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA
		AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG
		CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG
		AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA
		GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC
		GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG
		CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG
		CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG
		CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC
		AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA
		UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG

		AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACUAG
1114	Кодирующая последовательность никазы Cas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG

		AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG

		GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG

		AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC
1115	ОРС иРНК dCas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC

		UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA

		AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCUU CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC

		AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACUAG
1116	Кодирующая последовательность dCas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA

		GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU

		GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU

		GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGC
1117	ОРС иРНК Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU

		CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA

		GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUU CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG

		CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACAGCGGAUAG
1118	Кодирующая последовательность	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC

	Cas9 без старт- или стоп-кодонов	ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA

		AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA

		AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACAGCGGA

1119	ОРС иРНК никазы Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG

		GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUU CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG

		AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA

		ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAG AAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACAGCGGAUAG
1120	Кодирующая последовательность никазы Cas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC

		CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG

		AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG

		GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAA GGUCGACAGCGGA
1121	ОРС иРНК dCas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGU CAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACA GACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCA GAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAU CUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCC ACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUC UUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCU GAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGA AGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGA GCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUU CGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGG ACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAAC CUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGC ACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGC UGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAG

		AGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGA ACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAG AUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCU GAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCG GACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACA AUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAU CGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACA GCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACA GAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCU GCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGA AGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGC CUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGA AGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAG AAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAG CAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGG AAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCG CAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUC CAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGC AGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGG UCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGC

		AGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAG GAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCUU CCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAA AGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAG CUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAG AGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAA GACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGAC GAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAG CGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACG CACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAG CUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGC AAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCA UGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUG AUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAAC AGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGA CAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUA CAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCA AGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGAC UUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAA GUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAAC UGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGU

		CGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGA GAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGA GACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCU GGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAA GCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAA ACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAA GGUCGACAGCGGAUAG
1122	Кодирующая последовательность dCas9 без старт- или стоп-кодонов	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAU CACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGAC ACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUG CUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACA GACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUC GGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAG AAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGG CACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAAC AGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGA AAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCA AGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUG UUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGA CCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACA ACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUG

		AGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGA AGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGC AAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUCAAGCUGAACA GAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUC CACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAA GGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGAC CGCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGA AAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCC UGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUGCU GUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGA UCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGA AAACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAA UGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAU CAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAA ACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAG AAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGG AAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCA

		AGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAG ACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAA UCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGA ACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCUUCC UGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAG AGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCU GCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAG GAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAGA CAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGA AAACGACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCG ACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCA CACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCU GGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAA AGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUG AACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAU CGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAG UCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACA GGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAG AAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACA GCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAG GAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUU CCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGU

		ACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUG CAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAG CCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCG AACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGA GUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGA CAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGG GAGCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGC ACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAAC AAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAA GGUCGACAGCGGA
1123	Кодирующая последовательность ДНК для транскрипта Cas9	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTAT TCGGATCCGCCACCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCG TCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGG AAACACAGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGACAGCGG AGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAA AGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACA GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGAC ACCCGATCTTCGGAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTA CCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCT GGCACTGGCACACATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCG GACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTCG AAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGA

		GCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGA CTGTTCGGAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCG ACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACA ACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACCTGAG CGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTG AGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCA CTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAAC GGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAG CCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGAC CTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGA GAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGA GAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAG GAAACAGCAGATTCGCATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACT TCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACT TCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTT CACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGC ATTCCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAA GGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTC GAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTG AAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGAC ATCGTCCTGACACTGACACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACAT ACGCACACCTGTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGAT GGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACA

		ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTCGCAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACG ACGACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACA GCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGC AGACAGTCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACA TCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGA GAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGA ACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAAC GGAAGAGACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTC GACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAG ATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGAC AACCTGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAG AGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGA ATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTG AAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCA ACAACTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAA GAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGA AAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTAC AGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAG AGACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGAC TTCGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAA GTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTG ATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTC

		GCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGC GTCAAGGAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATC GACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCG AAGTACAGCCTGTTCGAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAA CTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAA GCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCG AACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAG TCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACA AGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGAG CACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAA AGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAA TCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCT AGCTAGCCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAA GATCAATAGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAA AACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAA GAACCTCGAG
1124	Кодирующая последовательность ДНК для транскрипта Cas9	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTAT TCGGATCCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGAT GGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACA CAGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGACAGCGGAGAAA CAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAAC AGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCT TCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA

		TCTTCGGAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTACCACCT GAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACT GGCACACATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAAC AGCGACGTCGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTCGAAGAAA ACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGA GCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTCG GAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGC AGAAGACGCAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCT GGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGC AATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGC AAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGT CAGACAGCAGCTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATA CGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGAT CCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCT GAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACT GCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGAGAAAA GATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAAC AGCAGATTCGCATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAA GAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACTTCGAC AAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAG TCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCCT GAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTCAC AGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATC

		AGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTC CTGACACTGACACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCA CACCTGTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGA AGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTG GACTTCCTGAAGAGCGACGGATTCGCAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACA GCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGC ACGAACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAG TCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCAT CGAAATGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAA TGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGG TCGAAAACACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAG ACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACAT CGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGA CAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGA ACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGA CAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAGC TGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACA CAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGAAGAGCA AGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACTA CCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTAC CCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATG ATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAAC

		ATCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCG CTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCA ACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCAG ACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCA AGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATAC AGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAG GAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCC TGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACA GCCTGTTCGAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAACTGCAGA AGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTA CGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCGAACAGCA CAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTG GCAGACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATC AGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCA GCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGTC CTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTG AGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAGCTAGC CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAAT AGCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAA ATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTC GAG
1125	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCGGATGGGCAGTC ATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGA

		CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAA GCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTG CTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACcggC TGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAA ACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAGA AGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACAT GATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTC GACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTCGAAGAAAACCCGATCA ACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGAC TGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTCGGAAACCTGA TCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGC AAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGAT CGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTG AGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATC AAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAG CTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGATAC ATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAG ATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGCAG AGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCC TGAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGA TCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTCGC ATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTCGA CAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACTTCGACAAGAACCTGCC

		GAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAA CTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCCTGAGCGGAGAA CAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTCACAGTCAAGCAG CTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCG AAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACA AGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTGA CACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTGTTCG ACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAGCA GAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCCTGA AGAGCGACGGATTCGCAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATT CAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACAT CGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGT CGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGGC AAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAATGAAGAGAA TCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACA CACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAaAACGGAAGAGACATGTACGT CGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAG AGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGA GGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGA CAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGACAAAGGCAGAG AGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACA AGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACAAAGTACGAC GAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGC

		GACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACTACCACCACGCAC ACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGG AAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGA GCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTT CTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAAC AAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAA GGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATT CAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGG ACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGT CGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGG AATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAAGCAAA GGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTCGA ACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAACTGCAGAAGGGAAACG AACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCT GAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCGAACAGCACAAGCACTA CCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGC AAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACA GGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTCAAG TACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCA ACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTG GGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAG
1126	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTG ATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACAGA

		CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCAGACTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGAAGAAAGAACAGAATCTGC TACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACAGAC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGAGACACCCCATCTTCGGCA ACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGAGACTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATG ATCAAGTTCAGAGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGG ACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAA CGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATC GCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCA AGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAG AGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGAGACAGCAGCTG CCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCG ACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGG ACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAA CCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGAG AAGACAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACAGAGAGAAGATCGAGAAGATCCT GACCTTCAGAATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCAGAGGCAACAGCAGATTCGCCTGG ATGACCAGAAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAG GGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGAGAATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACG

		AGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGAC CAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGAGAAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAA GAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACAGAAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAA GGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGA CAGATTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGAC TTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGT TCGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAGAGACTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACA AGGTGATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACCGGCTGGGGCAGACTGAGCAGAAAGC TGATCAACGGCATCAGAGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCG ACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGA GGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAA CCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGA GCTGGTGAAGGTGATGGGCAGACACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCAGAGA GAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCAGAGAGAGAATGAAGAGAATCGAGG AGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGC TGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCAGAGACATGTACGTGGACCA GGAGCTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTC CTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGCGACAAGAACAGAGGCAAG AGCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTG CTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGAGAAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGAGAGGC GGCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTGGTGGAGACCAGACAG ATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACCAAGTACGACGAGAAC GACAAGCTGATCAGAGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTC

		AGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGAGAGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGAC GCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCG AGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGAGAAAGATGATCGCCAAGAGCGAGC AGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAA GACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCAGAAAGAGACCCCTGATCGAGACCAACGG CGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCAGAGACTTCGCCACCGTGAGAAAGGTGCT GAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAA GGAGAGCATCCTGCCCAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGA CCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCC AAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACC ATCATGGAGAGAAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTAC AAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAG AACGGCAGAAAGAGAATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCC CTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCA GCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACG AGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGG ACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGA ACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGAC ACCACCATCGACAGAAAGAGATACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGAC GGCGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGTGA
1127	Кодирующая последовательность	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTAT TCGGATCCGCCACCATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACAGCGT

	ДНК для транскрипта Cas9	GGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGG CAACACCGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGC GAGACCGCCGAGGCCACCAGACTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGAAGAAA GAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAG CTTCTTCCACAGACTGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGAGACA CCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTAC CACCTGAGAAAGAAGCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGAGACTGATCTACCTG GCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCAGAGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCG ACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGA GGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCAGACTGAG CAAGAGCAGAAGACTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCT GTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGAC CTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAAC CTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCG ACGCCATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAG CGCCAGCATGATCAAGAGATACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTG GTGAGACAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGC TACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCA TCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACAGAGAGGACCTGC TGAGAAAGCAGAGAACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGAGAAGACAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACAGAGAGAA GATCGAGAAGATCCTGACCTTCAGAATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCAGAGGCAAC AGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAG

		GAGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGAGAATGACCAACTTCGAC AAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCG TGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGAGAAAGCCCGCCTTCCT GAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACAGAAAGGTGAC CGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATC AGCGGCGTGGAGGACAGATTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCA TCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGC TGACCCTGACCCTGTTCGAGGACAGAGAGATGATCGAGGAGAGACTGAAGACCTACGCCC ACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACCGGCTGGGGCA GACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGCATCAGAGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGG ACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAG CCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCA CGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTG AAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCAGACACAAGCCCGAGAACATCGTGATC GAGATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCAGAGAGAGAAT GAAGAGAATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGT GGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCAGAGA CATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTGGACCACATC GTGCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCAGAAGCGAC AAGAACAGAGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAA CTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGAGAAAGTTCGACAACCTGACC AAGGCCGAGAGAGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGAGACAGCTG GTGGAGACCAGACAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACC

		AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCAGAGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAG CTGGTGAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGAGAGAGATCAACAACTACC ACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCC CAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGAGAAAGATGAT CGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATC ATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCAGAAAGAGACCCCTGA TCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCAGAGACTTCGCCACCG TGAGAAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCCAGAA AGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCG TGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGC TGCTGGGCATCACCATCATGGAGAGAAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGA GGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCT GTTCGAGCTGGAGAACGGCAGAAAGAGAATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGG CAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAG AAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAG CACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGAGAGTGATCCTGGCCG ACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCCATCAGAG AGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTT CAAGTACTTCGACACCACCATCGACAGAAAGAGATACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGA CGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCAGAATCGACCTGAGCCAG CTGGGCGGCGACGGCGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGAGAAAGGTGTGACTAGCCATCACA TTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTAT

		TCATCTCTTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTT TAATCATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTCGAG
1128		Не применимо
1129	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCTATCGGTTTGGACATCGGTACCAACTCTGTCGGTTGGGCCGTCAT CACCGACGAATACAAGGTCCCATCTAAGAAGTTCAAGGTCTTGGGTAACACCGACAGACAC TCTATCAAGAAGAACTTGATCGGTGCCTTGTTGTTCGACTCTGGTGAAACCGCCGAAGCCAC CAGATTGAAGAGAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACTT GCAAGAAATCTTCTCTAACGAAATGGCCAAGGTCGACGACTCTTTCTTCCACAGATTGGAA GAATCTTTCTTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCAATCTTCGGTAACATCG TCGACGAAGTCGCCTACCACGAAAAGTACCCAACCATCTACCACTTGAGAAAGAAGTTGGT CGACTCTACCGACAAGGCCGACTTGAGATTGATCTACTTGGCCTTGGCCCACATGATCAAGT TCAGAGGTCACTTCTTGATCGAAGGTGACTTGAACCCAGACAACTCTGACGTCGACAAGTT GTTCATCCAATTGGTCCAAACCTACAACCAATTGTTCGAAGAAAACCCAATCAACGCCTCT GGTGTCGACGCCAAGGCCATCTTGTCTGCCAGATTGTCTAAGAGCAGAAGATTGGAAAACT TGATCGCCCAATTGCCAGGTGAAAAGAAGAACGGTTTGTTCGGTAACTTGATCGCCTTGTCT TTGGGTTTGACCCCAAACTTCAAGTCTAACTTCGACTTGGCCGAAGACGCCAAGTTGCAATT GTCTAAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAACTTGTTGGCCCAAATCGGTGACCAATAC GCCGACTTGTTCTTGGCCGCCAAGAACTTGTCTGACGCCATCTTGTTGTCTGACATCTTGAG AGTCAACACCGAAATCACCAAGGCCCCATTGTCTGCCTCTATGATCAAGAGATACGACGAA CACCACCAAGACTTGACCTTGTTGAAGGCCTTGGTCAGACAACAATTGCCAGAAAAGTACA AGGAAATCTTCTTCGACCAATCTAAGAACGGTTACGCCGGTTACATCGACGGTGGTGCCTCT CAAGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCAATCTTGGAAAAGATGGACGGTACCGAAGAAT TGTTGGTCAAGTTGAACAGAGAAGACTTGTTGAGAAAGCAAAGAACCTTCGACAACGGTTC

		TATCCCACACCAAATCCACTTGGGTGAATTGCACGCCATCTTGAGAAGACAAGAAGACTTC TACCCATTCTTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCTTGACCTTCAGAATCCCAT ACTACGTCGGTCCATTGGCCAGAGGTAACAGCAGATTCGCCTGGATGACCAGAAAGTCTGA AGAAACCATCACCCCATGGAACTTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGTGCCTCTGCCCAATCT TTCATCGAAAGAATGACCAACTTCGACAAGAACTTGCCAAACGAAAAGGTCTTGCCAAAGC ACTCTTTGTTGTACGAATACTTCACCGTCTACAACGAATTGACCAAGGTCAAGTACGTCACC GAAGGTATGAGAAAGCCAGCCTTCTTGTCTGGTGAACAAAAGAAGGCCATCGTCGACTTGT TGTTCAAGACCAACAGAAAGGTCACCGTCAAGCAATTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGAT CGAATGCTTCGACTCTGTCGAAATCTCTGGTGTCGAAGACAGATTCAACGCCTCTTTGGGTA CCTACCACGACTTGTTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCTTGGACAACGAAGAAAACGA AGACATCTTGGAAGACATCGTCTTGACCTTGACCTTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAA GAAAGATTGAAGACCTACGCCCACTTGTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAATTGAAGAGAA GAAGATACACCGGTTGGGGTAGATTGAGCAGAAAGTTGATCAACGGTATCAGAGACAAGC AATCTGGTAAGACCATCTTGGACTTCTTGAAGTCTGACGGTTTCGCCAACAGAAACTTCATG CAATTGATCCACGACGACTCTTTGACCTTCAAGGAAGACATCCAAAAGGCCCAAGTCTCTG GTCAAGGTGACTCTTTGCACGAACACATCGCCAACTTGGCCGGTTCTCCAGCCATCAAGAA GGGTATCTTGCAAACCGTCAAGGTCGTCGACGAATTGGTCAAGGTCATGGGTAGACACAAG CCAGAAAACATCGTCATCGAAATGGCCAGAGAAAACCAAACCACCCAAAAGGGTCAAAAG AACAGCAGAGAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGTATCAAGGAATTGGGTTCTCAAATC TTGAAGGAACACCCAGTCGAAAACACCCAATTGCAAAACGAAAAGTTGTACTTGTACTACT TGCAAAACGGTAGAGACATGTACGTCGACCAAGAATTGGACATCAACAGATTGTCTGACTA CGACGTCGACCACATCGTCCCACAATCTTTCTTGAAGGACGACTCTATCGACAACAAGGTCT TGACCAGATCTGACAAGAACAGAGGTAAGTCTGACAACGTCCCATCTGAAGAAGTCGTCAA

		GAAGATGAAGAACTACTGGAGACAATTGTTGAACGCCAAGTTGATCACCCAAAGAAAGTTC GACAACTTGACCAAGGCCGAAAGAGGTGGTTTGTCTGAATTGGACAAGGCCGGTTTCATCA AGAGACAATTGGTCGAAACCAGACAAATCACCAAGCACGTCGCCCAAATCTTGGACAGCA GAATGAACACCAAGTACGACGAAAACGACAAGTTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACCT TGAAGTCTAAGTTGGTCTCTGACTTCAGAAAGGACTTCCAATTCTACAAGGTCAGAGAAAT CAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACTTGAACGCCGTCGTCGGTACCGCCTTGATC AAGAAGTACCCAAAGTTGGAATCTGAATTCGTCTACGGTGACTACAAGGTCTACGACGTCA GAAAGATGATCGCCAAGTCTGAACAAGAAATCGGTAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTA CTCTAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAAATCACCTTGGCCAACGGTGAAATCAGAAAG AGACCATTGATCGAAACCAACGGTGAAACCGGTGAAATCGTCTGGGACAAGGGTAGAGAC TTCGCCACCGTCAGAAAGGTCTTGTCTATGCCACAAGTCAACATCGTCAAGAAGACCGAAG TCCAAACCGGTGGTTTCTCTAAGGAATCTATCTTGCCAAAGAGAAACTCTGACAAGTTGATC GCCAGAAAGAAGGACTGGGACCCAAAGAAGTACGGTGGTTTCGACTCTCCAACCGTCGCCT ACTCTGTCTTGGTCGTCGCCAAGGTCGAAAAGGGTAAGTCTAAGAAGTTGAAGTCTGTCAA GGAATTGTTGGGTATCACCATCATGGAAAGATCTTCTTTCGAAAAGAACCCAATCGACTTCT TGGAAGCCAAGGGTTACAAGGAAGTCAAGAAGGACTTGATCATCAAGTTGCCAAAGTACTC TTTGTTCGAATTGGAAAACGGTAGAAAGAGAATGTTGGCCTCTGCCGGTGAATTGCAAAAG GGTAACGAATTGGCCTTGCCATCTAAGTACGTCAACTTCTTGTACTTGGCCTCTCACTACGA AAAGTTGAAGGGTTCTCCAGAAGACAACGAACAAAAGCAATTGTTCGTCGAACAACACAA GCACTACTTGGACGAAATCATCGAACAAATCTCTGAATTCTCTAAGAGAGTCATCTTGGCCG ACGCCAACTTGGACAAGGTCTTGTCTGCCTACAACAAGCACAGAGACAAGCCAATCAGAGA ACAAGCCGAAAACATCATCCACTTGTTCACCTTGACCAACTTGGGTGCCCCAGCCGCCTTCA AGTACTTCGACACCACCATCGACAGAAAGAGATACACCTCTACCAAGGAAGTCTTGGACGC

		CACCTTGATCCACCAATCTATCACCGGTTTGTACGAAACCAGAATCGACTTGTCTCAATTGG GTGGTGACGGTGGTGGTTCTCCAAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAA
1130	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG

		AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC

		TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG

		AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGC GGAAGGTGTGA
1131	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTG ATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGC TACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCA ACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATG ATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGG ACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAA CGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATC GCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCA AGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAG CGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGA CGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC

		GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC

		TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA

		GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCGG CGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
1132	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG

		AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC

		TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG

		AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACTCCGGCTGA
1133	ОРС никазы Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG

		AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC

		TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG

		AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGC GGAAGGTGTGA
1134	OPC никазы Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG

		AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC

		TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG

		AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACTGA
1135	ОРС никазы Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG

		GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT

		GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG

		GAAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACTCCGGCTGA
1136	OPC dCas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG

		GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACGCCATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT

		GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGC

		GGAAGGTGTGA
1137	OPC dCas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG

		GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACGCCATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT

		GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACTGA

1138	OPC dCas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACTCCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCA CTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCC ACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTAC CTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACAT CGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTG GTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCA AGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAA GCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCC TCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCT GTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTG CAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACC AGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATC CTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACG ACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGA AGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGG CGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACC GAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGAC AACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGG AGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCG GATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGG

		AAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCC GCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGC TGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAA GTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATC GTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACT TCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGC CTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAAC GAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACCGG GAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAG CAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATCAACGGC ATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCA ACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTG ATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACC CAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCAAGGA GCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAA GCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATC AACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACGCCATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACT CCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGC CCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGC TGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCT GGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGT

		GGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCG GGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAG TTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCG TGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGA CTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGC CACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGAA CATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAG CGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGC TTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGT CCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTT CGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCT GATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTG GCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACT TCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAA GCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAG TTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACA AGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGAC CAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCGGTAC ACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACG AGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACTCCGGCTGA

1139	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTG ATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGC TACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCA ACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATG ATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGG ACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAA CGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATC GCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCA AGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAG CGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGA CGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT

		GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA

		TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCAG CGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGG

		ACAGCGGCTGA
1140	OPC Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTG ATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGC TACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCA ACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATG ATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGG ACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAA CGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATC GCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCA AGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAG CGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGA CGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA

		CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG

		GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACTGA

1141	ОРС никазы Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTG ATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGC TACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCA ACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATG ATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGG ACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAA CGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATC GCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCA AGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAG CGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGA CGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT

		GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA

		TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCGG CGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA

1142	ОРС никазы Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTG ATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGC TACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCA ACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATG ATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGG ACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAA CGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATC GCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCA AGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAG CGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGA CGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT

		GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA

		TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCAG CGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGG

		ACAGCGGCTGA
1143	ОРС никазы Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGcCATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGC ACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGG CCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCT ACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCT GGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAA CATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAG CTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGA TCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGA CAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAAC GCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCG CCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAA GCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGC GACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCG ACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCG GTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCC GAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGAC GGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA

		CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG

		GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACTGA

1144	OPC dCas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGcCATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGC ACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGG CCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCT ACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCT GGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAA CATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAG CTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGA TCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGA CAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAAC GCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCG CCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAA GCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGC GACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCG ACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCG GTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCC GAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGAC GGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT

		GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACgcCATCGTGCCCCAGAGCTTCCT GAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA

		TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCGG CGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA

1145	OPC dCas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTG ATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAG GCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGC TACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGC TGGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCA ACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAA GCTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATG ATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGG ACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAA CGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATC GCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCA AGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCG GCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAG CGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGC CCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGA CGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT

		GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACGCCATCGTGCCCCAGAGCTTCC TGAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA

		TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGGCAG CGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGG

		ACAGCGGCTGA
1146	OPC dCas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGcCATCGGCACCAACAGCGTGGGCTGGGCCGTGA TCACCGACGAGTACAAGGTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGC ACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGG CCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCT ACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCT GGAGGAGAGCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAA CATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAG CTGGTGGACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGA TCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGA CAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAAC GCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCG CCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAA GCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGC GACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCG ACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCG GTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCC GAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGAC GGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGAC GGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGC GGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGA

		CCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGAT GACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG CGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAG AAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCA AGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGA AGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGG AGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACC GGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT CCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTC GAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAG GTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAGCTG ATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC GGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACC TGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGC TGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGA ACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAG GGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTG CAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGACGTGGACgcCATCGTGCCCCAGAGCTTCCT GAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGA GCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCG

		GCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGA TCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTACGACGAGAACG ACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCG GAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGACGCC TACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGT TCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGG AGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGAC CGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGA GACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAG CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGA GAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAG GTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATC ATGGAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAG GAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACG GCCGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGC CCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACAT CATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCA CCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACTGA

[0030] Обозначения егРНК иногда дополнены одним или большим числом начальных нулей, непосредственно следующих за G. Это не влияет на значение соответствующего обозначения. Следовательно, например, G000282, G0282, G00282 и G282 обозначают одну и ту же егРНК. Подобным образом обозначения крРНК и (или) трРНК в некоторых случаях дополнены одним или большим числом начальных нулей, непосредственно следующих за CR или TR, соответственно, что не влияет на значение соответствующего обозначения. Следовательно, например, CR000100, CR00100, CR0100 и CR100 обозначают одну и ту же крРНК, а TR000200, TR00200, TR0200 и TR200 обозначают одну и ту же трРНК.

[0031] Для SEQ ID NO: 201-294 и 301-394 гидовая область не показана, а числовое обозначение каждого из положений, соответствующих остальным областям, уменьшено на длину гидовой последовательности в SEQ ID NO: 1-90, 695-698, 101-190 и 795-798, соответственно (как правило, но не всегда, на 20) по сравнению с обозначениями, которые указаны для SEQ ID NO: 1-90 и 101-190. Для SEQ ID NO: 401-494 и 501-594 спейсер имеет длину 3+x, а числовое обозначение каждого из положений, соответствующих остальным областям, уменьшено на длину гидовой последовательности в SEQ ID NO: 1-90, 695-698, 101-190 и 795-798, соответственно (как правило, но не всегда, на 20) и увеличено на 3+x по сравнению с обозначениями, которые указаны для SEQ ID NO: 1-90, 101-190 и 795-798, соответственно.

Определения

[0032] «Эффективность редактирования», или «процент редактирования», или «отредактированный процент», при употреблении в контексте данного документа представляют собой общее число считываний последовательности со вставками или делециями нуклеотидов в целевую область, представляющую интерес, по сравнению с общим числом считываний последовательности после расщепления с помощью РНП Cas.

[0033] При употреблении в контексте данного документа «области» описывают консервативные группы нуклеиновых кислот. Области также могут называться «модулями» или «доменами». Области егРНК могут выполнять определенные функции, например, регуляция эндонуклеазной активности РНП, например, как описано в работе Briner AE et al., *Molecular Cell* 56: 333-339 (2014). Иллюстративные области егРНК представлены в таблице 3.

[0034] При употреблении в контексте данного документа термин «шпилька» описывает дуплекс нуклеиновых кислот, который образуется, когда цепь нуклеиновой кислоты сворачивается и образует пары оснований с другим участком той же цепи. Шпилька может образовывать структуру, которая содержит петлю или U-образную форму. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения шпилька может состоять из петли РНК. Шпильки могут образовываться при связывании вместе двух комплементарных последовательностей в одной молекуле нуклеиновой кислоты, при этом молекула сворачивается или в ней образуются складки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения шпильки содержат стебель или структуру стебель - петля. При

употреблении в контексте данного документа термин «область шпильки» относится к шпильке 1, шпильке 2 и «n» между шпилькой 1 и шпилькой 2 консервативной части егРНК.

[0035] «Рибонуклеопротеин» (РНП), или «комплекс РНП», при употреблении в контексте данного документа описывает егРНК, например, вместе с нуклеазой, такой как белок Cas. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения РНП содержит Cas9 и гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК).

[0036] При употреблении в контексте данного документа термин «стебель - петля» описывает вторичную структуру нуклеотидов, которые образуют «стебель», состоящий из пар оснований, который заканчивается петлей из неспаренных нуклеиновых кислот. Стебель может образовываться, когда последовательности двух областей одной и той же цепи нуклеиновой кислоты по меньшей мере частично комплементарны друг другу при считывании в противоположных направлениях. При употреблении в контексте данного документа термин «петля» описывает область нуклеотидов, которые не имеют спаренных оснований (т. е. не являются комплементарными), которая может располагаться сверху над стеблем. «Тетрапетля» описывает петлю из 4 нуклеотидов. При употреблении в контексте данного документа «верхний стебель» может содержать тетрапетлю.

[0037] «Замещенный» или «замещение» при употреблении в контексте данного документа в отношении полинуклеотида относится к изменению нуклеиновой основы, которое изменяет ее предпочтительное основание для образования пар оснований по Уотсону - Крику. При употреблении в контексте данного документа, когда определенная область гидовой РНК является «незамещенной», последовательность такой области может быть выровнена с последовательностью соответствующей консервативной части егРНК spyCas9 (SEQ ID NO: 400) только с пробелами и совпадениями (т. е. без несовпадений), при этом азотистые основания считаются совпадающими, если они имеют одно и то же предпочтительное стандартное азотистое основание (A, C, G или T/U) для образования пар оснований по Уотсону - Крику.

[0038] «Гидовая РНК», «гРНК» и «гидовая молекула» употребляются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения либо крРНК (также обозначаемой как CRISPR-РНК), либо комбинации крРНК и трРНК (также обозначаемой как tracr-РНК). крРНК и трРНК могут быть связаны в одну молекулу РНК (единая гидовая РНК - егРНК) или находиться в виде двух отдельных молекул РНК (двойная гидовая РНК - дгРНК). «Гидовая РНК», или «гРНК», относится к каждому типу. трРНК может представлять собой встречающуюся в природе последовательность или последовательность трРНК с модификациями или вариациями по сравнению с встречающимися в природе последовательностями. Гидовые РНК могут включать в себя модифицированные РНК, как описано в данном документе.

[0039] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК (например, егРНК) содержит «гидовую область», которую иногда называют «спейсером» или «спейсерной областью», например, в работе Briner AE et al., *Molecular Cell* 56: 333-339 (2014) для егРНК (что тем не менее применимо ко всем гидовым РНК в данном документе).

Гидовую область или спейсерную область также иногда называют «вариабельной областью», «гидовым доменом» или «нацеливающей областью». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения «гидовая область» непосредственно предшествует «консервативной части егРНК» на ее 5'-конце, и в некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК укорочена. Иллюстративная «консервативная часть егРНК» представлена в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения «гидовая область» содержит ряд нуклеотидов на 5'-конце крРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит один или большее число сайтов YA («сайты YA гидовой области»). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит один или большее число сайтов YA, расположенных в положениях от данного нуклеотида относительно 5'-конца до конца указанной гидовой области. Такие диапазоны положений обозначены, например, как «с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5'-конца 5'-конца», где «последний» в «с 5-го по последний» и т. д. относится к наиболее 3'-концевому нуклеотиду в гидовой области. (Подобным образом такие выражения, как «нуклеотиды с 21-го по последний нуклеотид гРНК», относятся к диапазону от нуклеотида 21 от 5'-конца 5'-конца гРНК до последнего нуклеотида на 3'-конце гРНК.) Кроме того, нуклеотид, который расположен, например, за 6 нуклеотидов от 5'-конца конкретного сегмента егРНК, является шестым нуклеотидом данного сегмента или «нуклеотидом 6» от 5'-конца, например, XXXXXN, где N представляет собой 6-й нуклеотид от 5'-конца. Диапазон нуклеотидов, который расположен «в или после положения» нуклеотида 6 от 5'-конца, начинается с 6-го нуклеотида и продолжается вниз по цепи к 3'-концу. Подобным образом нуклеотид, который расположен, например, за 5 нуклеотидов от 3'-конца цепи, является 5-м нуклеотидом, если считать от 3'-конца, например, NXXXX. Числовое положение или диапазон в гидовой области относится к положению, определяемому от 5'-конца, если не указана другая точка отсчета; например, «нуклеотид 5» в гидовой области является 5-м нуклеотидом от 5'-конца.

[0040] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит нуклеотиды, которые «соответствуют паттерну модификации» в соответствующих или определенных нуклеотидах гРНК, описанной в данном документе. Это означает, что нуклеотиды, соответствующие паттерну модификации, имеют те же модификации (например, фосфоротиоат, 2'-фтор, 2'-O-Me и т. д.), что и нуклеотиды в соответствующих положениях гРНК, описанной в данном документе, независимо от того, совпадают ли нуклеотидные основания в этих положениях. Например, если в первой гРНК нуклеотиды 5 и 6, соответственно, имеют 2'-O-Me- и фосфоротиоатную модификации, то данная гРНК имеет тот же паттерн модификации в нуклеотидах 5 и 6, что и вторая гРНК, которая также имеет 2'-O-Me- и фосфоротиоатную модификации в нуклеотидах 5 и 6, соответственно, независимо от того, являются ли нуклеиновые основания в положениях 5 и 6 одинаковыми или разными в первой и второй гРНК. Однако 2'-O-Me-модификация в нуклеотиде 6, но не

в нуклеотиде 7, не является тем же паттерном модификации в нуклеотидах 6 и 7, что и 2'-O-Me-модификация в нуклеотиде 7, но не в нуклеотиде 6. Подобным образом паттерн модификации, который соответствует по меньшей мере 75% паттерна модификации гРНК, описанной в данном документе, означает, что по меньшей мере 75% нуклеотидов имеют те же модификации, что и соответствующие положения гРНК, описанной в данном документе. Соответствующие положения можно определить путем попарного или структурного выравнивания.

[0041] «Консервативная область» егРНК Cas9 из *S. pyogenes* («spyCas9» (также обозначаемая как «spCas9»)) представлена в таблице 2. В первой строке показана нумерация нуклеотидов; во второй строке показана последовательность (например, SEQ ID NO: 400); а в третьей строке показаны области.

[0042] При употреблении в контексте данного документа «укороченная» область в гРНК представляет собой область в консервативной части гРНК, в которой отсутствует по меньшей мере 1 нуклеотид по сравнению с соответствующей областью в консервативной части, представленной в таблице 2. Подобным образом «укороченная» по отношению к егРНК означает, что ее консервативная область содержит меньше нуклеотидов, чем консервативная область егРНК, представленная в таблице 2. Ни при каких обстоятельствах «укороченная» не подразумевает каких-либо конкретных ограничений в отношении процесса или способа получения гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит укороченную область шпильки 1, при этом: (i) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 6-8 нуклеотидов; и (A) одно или большее число из положений H1-1, H1-2 или H1-3 удалены или замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400, и (или) (B) одно или большее число из положений с H1-6 по H1-10 замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; или (ii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 9-10 нуклеотидов, включая H1-1 и (или) H1-12; или (iii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 5-10 нуклеотидов, и одно или большее число из положений N18, H1-12 или N замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400 (см. таблицу 2). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК не spyCas9 содержит укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 6-8 нуклеотидов и в которой одно или большее число из положений, соответствующих H1-1, H1-2 или H1-3 из SEQ ID NO: 400, как определено, например, путем попарного или структурного выравнивания, удалены или замещены, одно или большее число из положений, соответствующих H1-6 - H1-10 из SEQ ID NO: 400, как определено, например, путем попарного или структурного выравнивания, замещены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК не spyCas9 содержит укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 9-10 нуклеотидов, включая нуклеотиды, соответствующие H1-1 и (или) H1-12 из SEQ ID NO: 400, как определено, например, путем попарного или структурного выравнивания. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК не spyCas9 содержит укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 5-10 нуклеотидов и одно или большее число из положений, соответствующих N18, H1-12 или N из SEQ ID NO: 400, как

определено, например, путем попарного или структурного выравнивания, замещены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит укороченную область верхнего стебля, при этом в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов.

[0043] При употреблении в контексте данного документа «сайт YA» относится к динуклеотиду 5'-пиримидин-аденин-3'. Для пояснения, «сайт YA» в исходной последовательности, который изменен путем модификации азотистого основания, по-прежнему считается (модифицированным) сайтом YA в полученной в результате этого последовательности, независимо от отсутствия буквального динуклеотида YA. «Сайт YA консервативной области» присутствует в консервативной области егРНК. «Сайт YA гидовой области» присутствует в гидовой области егРНК. Немодифицированный сайт YA в егРНК может быть восприимчив к расщеплению эндонуклеазами, подобными РНКазе А, например, РНКазой А. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит около 10 сайтов YA в своей консервативной области. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения егРНК содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сайтов YA в своей консервативной области. Иллюстративные сайты YA консервативной области обозначены на фиг. 1B. Иллюстративные сайты YA гидовой области не указаны на фиг. 1C, т. к. гидовой областью может быть любая последовательность, включающая в себя любое число сайтов YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения егРНК содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сайтов YA, обозначенных на фиг. 1C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения егРНК содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сайтов YA в следующих положениях или в их подмножестве: LS5-LS6; US3-US4; US9-US10; US12-B3; LS7-LS8; LS12-N1; N6-N7; N14-N15; N17-N18; и с H2-2 по H2-3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайт YA содержит замещение, например, в любом одном или большем числе из LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14 по сравнению с SEQ ID NO: 400 (как определено, например, путем попарного или структурного выравнивания), при этом замещающий нуклеотид не является ни пиримидином, за которым следует аденин, ни аденином, которому предшествует пиримидин (следовательно, указанное замещенное положение не является частью сайта YA). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайт YA содержит модификацию, означающую, что по меньшей мере один нуклеотид сайта YA модифицирован. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пиримидин (также называемый положением пиримидина) сайта YA содержит модификацию (которая включает в себя модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь, расположенную непосредственно к 3' углеводной части указанного пиримидина). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения аденин (также называемый положением аденина) сайта YA содержит модификацию (которая включает в себя модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь, расположенную непосредственно к 3' углеводной части указанного аденина). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение пиримидина и положение аденина сайта YA содержат модификации. В

некоторых вариантах осуществления данного изобретения гидовая область гРНК или консервативная область гРНК, описанные в данном документе, содержат один или большее сайтов YA («сайты YA гидовой области» или «сайты YA консервативной области»). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения крРНК или трРНК, описанные в данном документе, содержат один или большее число сайтов YA.

[0044] Как обсуждается в данном документе, положения нуклеотидов, соответствующие тем, которые описаны в отношении гРНК spyCas9, можно идентифицировать в другой гРНК с последовательностью и (или) структурным сходством путем попарного или структурного выравнивания. Структурное выравнивание полезно тогда, когда молекулы имеют сходные структуры, несмотря на значительные различия в последовательности. Например, spyCas9 и Cas9 *Staphylococcus aureus* («SaCas9») имеют расходящиеся последовательности, но характеризуются значительным структурным выравниванием. См., например, фиг. 2(F) из работы Nishimasu et al., *Cell* 162(5): 1113-1126 (2015). Структурное выравнивание можно использовать для идентификации нуклеотидов в saCas9 или другой егРНК, которые соответствуют определенным положениям, таким как положения H1-1, H1-2 или H1-3, положения с H1-6 по H1-10, положение H1-12 или положения N18 или N консервативной части егРНК spyCas9 (например, SEQ ID NO: 400) (см. таблицу 2).

[0045] Структурное выравнивание включает в себя идентификацию соответствующих остатков в двух (или большем числе) последовательностях путем: (i) моделирования структуры первой последовательности с использованием известной структуры второй последовательности, или (ii) сравнения структур первой и второй последовательностей, при этом обе известны, и идентификации остатка в первой последовательности, который наиболее аналогичным образом расположен к представляющему интерес остатку во второй последовательности. Соответствующие остатки идентифицируются в некоторых алгоритмах, основанных на минимизации расстояния с учетом положения (например, положения 1 азотистого основания или 1'-углерода пентозного кольца для полинуклеотидов, или альфа-углеродов для полипептидов) в наложенных структурах (например, какой набор спаренных положений обеспечивает минимальное среднеквадратичное отклонение для выравнивания). При идентификации положений в гРНК не spyCas9, соответствующих положениям, описанным в отношении гРНК spyCas9, гРНК spyCas9 может быть «второй» последовательностью. Если структура представляющей интерес гРНК не spyCas9 неизвестна, но более тесно связана с другой гРНК не spyCas9, структура которой известна, наиболее эффективным подходом может быть моделирование представляющей интерес гРНК не spyCas9 с использованием известной структуры близкородственной гРНК не spyCas9, а затем сравнение полученной модели со структурой гРНК spyCas9, чтобы идентифицировать желаемый соответствующий остаток в представляющей интерес гРНК не spyCas9. Существует множество литературных источников по структурному моделированию и выравниванию белков; репрезентативные описания включают в себя US 6859736; US 8738343; и те,

которые цитируются в работе Aslam et al., Electronic Journal of Biotechnology 20 (2016) 9-13. Для обсуждения моделирования структуры на основе известной родственной структуры или структур см., например, работу Bordoli et al., *Nature Protocols* 4 (2009) 1-13, и указанные в ней литературные ссылки. См. также фиг. 2(F) из работы Nishimasu et al., *Cell* 162 (5): 1113-1126 (2015) касательно выравнивания нуклеиновых кислот.

[0046] При употреблении в контексте данного документа термин «целевая последовательность» относится к последовательности нуклеиновой кислоты, на которую гидовая область направляет нуклеазу для расщепления. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения белок spyCas9 может направляться гидовой областью на целевую последовательность с помощью нуклеотидов, присутствующих в указанной гидовой области. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения егРНК не содержит спейсерную область.

[0047] При употреблении в контексте данного документа термин «5'-конец» относится к первому нуклеотиду гРНК (включая дгРНК (как правило, 5'-конец крРНК из дгРНК), егРНК), в котором 5'-положение не связано с другим нуклеотидом.

[0048] При употреблении в контексте данного документа термин «5'-концевая модификация» относится к гРНК, содержащей гидовую область, имеющую модификации в одном или большем числе из от одного (1) до около семи (7) нуклеотидов на ее 5'-конце, необязательно при этом первый нуклеотид (от 5'-конца) указанной гРНК является модифицированным.

[0049] При употреблении в контексте данного документа термин «3'-конец» относится к концу или концевому нуклеотиду гРНК, в котором 3'-положение не связано с другим нуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 3'-конец находится в 3'-хвосте. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 3'-конец находится в консервативной части гРНК.

[0050] При употреблении в контексте данного документа термин «3'-концевая модификация» относится к гРНК, имеющей модификации в одном или большем числе из от одного (1) до около семи (7) нуклеотидов на ее 3'-конце, необязательно при этом последний нуклеотид (т. е. наиболее 3'-концевой нуклеотид) указанной гРНК является модифицированным. Если присутствует 3'-хвост, то указанные от 1 до около 7 нуклеотидов могут находиться в пределах указанного 3'-хвоста. Если 3'-хвост отсутствует, то указанные от 1 до около 7 нуклеотидов могут находиться в пределах консервативной части егРНК.

[0051] «Последний», «предпоследний», «третий с конца» и т. д. нуклеотид относится к наиболее 3'-концевому, второму от 3'-конца, третьему от 3'-конца и т. д. нуклеотиду, соответственно, в данной последовательности. Например, в последовательности 5'-AAACTG-3' последним, предпоследним и третьим с конца нуклеотидами являются G, T и C, соответственно. Фраза «3 последних нуклеотида» относится к последнему, предпоследнему и третьему с конца нуклеотидам; в более общем смысле фраза «последние N нуклеотидов» относится к нуклеотидам с N-го по последний нуклеотид включительно. «Третий нуклеотид от 3'-конца 3'-конца» эквивалентен «третьему нуклеотиду с конца».

Подобным образом «третий нуклеотид от 5’-конца 5’-конца» эквивалентен «третьему нуклеотиду от 5’-конца».

[0052] При употреблении в контексте данного документа термин «защитная концевая модификация» (такая как защитная 5’-концевая модификация или защитная 3’-концевая модификация) относится к модификации одного или большего числа нуклеотидов в пределах семи нуклеотидов от конца егРНК, которая снижает деградацию указанной егРНК, такую как экзонуклеолитическая деградация. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения защитная концевая модификация включает в себя модификации по меньшей мере двух или по меньшей мере трех нуклеотидов в пределах семи нуклеотидов от конца егРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные модификации включают в себя фосфоротиоатные связи, 2’-модификации, такие как 2’-О-Ме или 2’-фтор, 2’-Н (ДНК), ЭНК, ННК или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные модификации включают в себя фосфоротиоатные связи и 2’-О-Ме-модификации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированы по меньшей мере три концевых нуклеотида, например, фосфоротиоатными связями или комбинацией фосфоротиоатных связей и 2’-О-Ме-модификаций. Включены модификации, известные специалистам в данной области техники, для снижения экзонуклеолитической деградации.

[0053] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения «3’-хвост», содержащий от 1 до около 20 нуклеотидов, следует за консервативной частью егРНК на ее 3’-конце.

[0054] При употреблении в контексте данного документа термин «РНК-направляемый ДНК-связывающий агент» означает полипептид или комплекс полипептидов, обладающий РНК- и ДНК-связывающей активностью, или ДНК-связывающую субъединицу такого комплекса, при этом ДНК-связывающая активность специфична в отношении конкретной последовательности и зависит от последовательности указанной РНК. Иллюстративные РНК-направляемые ДНК-связывающие агенты включают в себя кливазы/никазы Cas и их инактивированные формы («ДНК-связывающие агенты dCas»). При употреблении в контексте данного документа термин «нуклеаза Cas», также называемая «белок Cas», включает в себя кливазы Cas, никазы Cas и ДНК-связывающие агенты dCas. Кливазы/никазы Cas и ДНК-связывающие агенты dCas включают в себя комплекс Csm или Cmr системы CRISPR типа III, ее субъединицу Cas10, Csm1 или Cmr2, каскадный комплекс системы CRISPR типа I, ее субъединицу Cas3 и нуклеазы Cas класса 2. При употреблении в контексте данного документа «нуклеаза Cas класса 2» представляет собой одноцепочечный полипептид с РНК-направляемой ДНК-связывающей активностью, такой как нуклеаза Cas9 или нуклеаза Cpf1. Нуклеазы Cas класса 2 включают в себя кливазы Cas класса 2 и никазы Cas класса 2 (например, варианты H840A, D10A или N863A), которые дополнительно обладают РНК-направляемой ДНК-связывающей активностью кливазы или никазы, и ДНК-связывающие агенты dCas класса 2, в которых активность кливазы/никазы инактивирована. Нуклеазы Cas класса 2 включают в себя, например, белки Cas9, Cpf1, C2c1,

C2c2, C2c3, HF Cas9 (например, варианты N497A, R661A, Q695A, Q926A), HypaCas9 (например, варианты N692A, M694A, Q695A, H698A), eSPCas9(1.0) (например, варианты K810A, K1003A, R1060A), и eSPCas9(1.1) (например, варианты K848A, K1003A, R1060A), и их модификации. Белок Cpf1 (Zetsche et al., *Cell*, 163: 1-13 (2015)), гомологичен белку Cas9 и содержит RuvC-подобный нуклеазный домен. Последовательности Cpf1 по Zetsche включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. См., например, таблицы S1 и S3 из Zetsche. «Cas9» включает в себя Spy Cas9, варианты Cas9, перечисленные в данном документе, и их эквиваленты. См., например, работы Makarova et al., *Nat Rev Microbiol*, 13 (11): 722-36 (2015); Shmakov et al., *Molecular Cell,* 60: 385-397 (2015).

[0055] При употреблении в контексте данного документа первая последовательность «содержит последовательность, которая по меньшей мере на X% идентична» второй последовательности, если выравнивание указанной первой последовательности с указанной второй последовательностью показывает, что X% или больше % положений указанной второй последовательности полностью совпадают с указанной первой последовательностью. Например, последовательность AAGA содержит последовательность, которая на 100% идентична последовательности AAG, поскольку результат выравнивания указал бы на 100%-ю идентичность в том смысле, что есть совпадения со всеми тремя положениями второй последовательности. Различия между РНК и ДНК (как правило, замещение уридина на тимидин или наоборот) и присутствие аналогов нуклеозидов, таких как модифицированные уридины, не способствуют различиям в идентичности или комплементарности между полинуклеотидами, если соответствующие нуклеотиды (такие как тимидин, уридин или модифицированный уридин) имеют одинаковое комплементарное основание (например, аденозин для всех и каждого из тимидина, уридина или модифицированного уридина; другим примером являются цитозин и 5-метилцитозин, для обоих из которых гуанозин или модифицированный гуанозин являются комплементарными основаниями). Так, например, последовательность 5’-AXG, где X представляет собой любой модифицированный уридин, такой как псевдоуридин, N1-метилпсевдоуридин или 5-метоксиуридин, считается на 100% идентичной последовательности AUG в том смысле, что обе из них полностью комплементарны одной и той же последовательности (5’-CAU). Иллюстративные алгоритмы выравнивания представляют собой алгоритмы Смита -Уотермана и Нидлмана - Вунша, которые хорошо известны в данной области техники. Специалист в данной области техники поймет, какой выбор алгоритма и настроек параметров подходит для данной пары последовательностей, подлежащих выравниванию; для последовательностей, имеющих в целом одинаковую длину и ожидаемую идентичность в >50% для аминокислот или в >75% для нуклеотидов, как правило, подходит алгоритм Нидлмана - Вунша с настройками по умолчанию в интерфейсе алгоритма Нидлмана - Вунша, предоставляемом EBI на сервере www.ebi.ac.uk.

[0056] «иРНК» употребляется в контексте данного документа для обозначения полинуклеотида, который представляет собой РНК или модифицированную РНК и

содержит открытую рамку считывания, которая может транслироваться в полипептид (т. е. может служить субстратом для трансляции рибосомой и аминоацилированными тРНК). иРНК может содержать фосфатно-углеводный остов, включающий в себя остатки рибозы или ее аналогов, например, остатки 2'-метоксирибозы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения углеводы фосфатно-углеводного остова нуклеиновой кислоты состоят по существу из остатков рибозы, остатков 2'-метоксирибозы или их комбинации. Как правило, иРНК не содержат значительное число остатков тимидина (например, 0 остатков или меньше чем 30, 20, 10, 5, 4, 3 или 2 остатка тимидина; или меньше чем 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,2% или 0,1% содержания тимидина). иРНК может содержать модифицированные уридины в некоторых или всех своих уридиновых положениях.

[0057] При употреблении в контексте данного документа «минимальное содержание уридина» в данной ОРС представляет собой содержание уридина в ОРС, которая: (a) характеризуется минимальным кодоном уридина в каждом положении и (b) кодирует ту же аминокислотную последовательность, что и данная ОРС. Минимальный (-е) кодон (-ы) уридина для данной аминокислоты - это кодон (-ы) с наименьшим числом уридинов (как правило, 0 или 1, за исключением кодона для фенилаланина, где минимальный кодон уридина содержит 2 уридина). Модифицированные остатки уридина считаются эквивалентными уридину в целях оценки минимального содержания уридина.

[0058] При употреблении в контексте данного документа «минимальное содержание уридиновых динуклеотидов» в данной ОРС представляет собой минимально возможное содержание уридиновых динуклеотидов (UU) в ОРС, которая: (a) характеризуется минимальным кодоном уридина (как обсуждалось выше) в каждом положении и (b) кодирует ту же аминокислотную последовательность, что и данная ОРС. Содержание уридиновых динуклеотидов (UU) можно выразить в виде абсолютной величины как число динуклеотидов UU в ОРС или в виде коэффициента как процентное соотношение положений, занятых уридинами уридиновых динуклеотидов (например, AUUAU имеет содержание уридиновых динуклеотидов, равное 40%, поскольку 2 из 5 положений заняты уридинами уридинового динуклеотида). Модифицированные остатки уридина считаются эквивалентными уридину в целях оценки минимального содержания уридиновых динуклеотидов.

[0059] При употреблении в контексте данного документа «минимальное содержание аденина» в данной открытой рамке считывания (ОРС) представляет собой содержание аденина в ОРС, которая: (a) характеризуется минимальным кодоном аденина в каждом положении и (b) кодирует ту же аминокислотную последовательность, что и данная ОРС. Минимальный (-е) кодон (-ы) аденина для данной аминокислоты - это кодон (-ы) с наименьшим числом аденинов (как правило, 0 или 1, за исключением кодонов для лизина и аспарагина, где минимальный кодон аденина содержит 2 аденина). Модифицированные остатки аденина считаются эквивалентными аденину в целях оценки минимального содержания аденина.

[0060] При употреблении в контексте данного документа «минимальное содержание адениновых динуклеотидов» в данной открытой рамке считывания (ОРС) представляет собой минимально возможное содержание адениновых динуклеотидов (АА) в ОРС, которая: (a) характеризуется минимальным кодоном аденина (как обсуждалось выше) в каждом положении и (b) кодирует ту же аминокислотную последовательность, что и данная ОРС. Содержание адениновых динуклеотидов (АА) можно выразить в виде абсолютной величины как число динуклеотидов АА в ОРС или в виде коэффициента как процентное соотношение положений, занятых аденинами адениновых динуклеотидов (например, UAAUA имеет содержание адениновых динуклеотидов, равное 40%, поскольку 2 из 5 положений заняты аденинами аденинового динуклеотида). Модифицированные остатки аденина считаются эквивалентными аденину в целях оценки минимального содержания адениновых динуклеотидов.

[0061] При употреблении в контексте данного документа термин «субъект» относится к любому представителю царства Животные. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения «субъект» относится к человеку. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения «субъект» относится к животному, отличному от человека. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения «субъект» относится к примату. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъекты включают в себя, но не ограничиваются ими, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб, насекомых и (или) червей. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект, отличный от человека, представляет собой млекопитающее (например, грызуна, мышь, крысу, кролика, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примата и (или) свинью). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект может представлять собой трансгенное животное, генетически модифицированное животное и (или) клон. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой взрослого, подростка или младенца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения употребляются термины «индивидуум» или «пациент», которые являются взаимозаменяемыми с термином «субъект».

Виды модификаций, описанных в данном документе

[0062] В данном изобретении представлены гидовые РНК (например, егРНК, дгРНК и крРНК), содержащие модификации в различных положениях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение гРНК, которое содержит модификацию, модифицировано любым одним или большим числом из следующих видов модификаций.

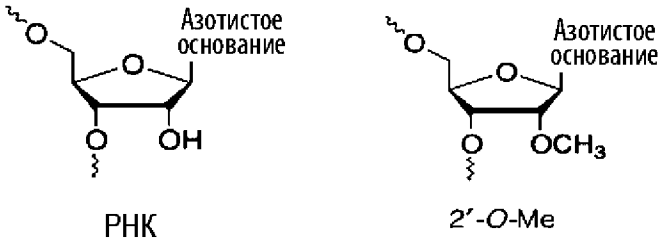
2’-О-метил-модификации

[0063] Считается, что модифицированные углеводы контролируют образование складчатых структур из углеводных колец нуклеотидов - физическое свойство, которое влияет на аффинность связывания олигонуклеотидов с комплементарными цепями, образование дуплексов и взаимодействие с нуклеазами. Следовательно, замещения в углеводных кольцах могут изменять конформацию и образование складчатых структур таких углеводов. Например, 2’-О-метил-модификации (2’-О-Me) могут повышать

аффинность связывания олигонуклеотидов и их устойчивость к нуклеазам, хотя, как показано в примерах, эффект любой модификации в заданном положении в олигонуклеотиде необходимо определять эмпирическим путем.

[0064] Термины «mA», «mC», «mU» или «mG» могут употребляться для обозначения нуклеотида, который был модифицирован 2'-O-Me-модификацией.

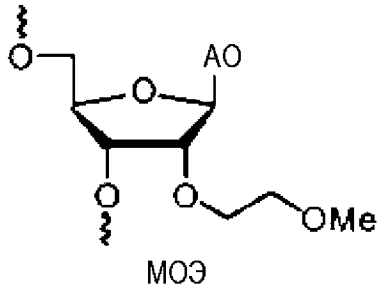
[0065] Рибонуклеотид и модифицированный 2'-O-метилрибонуклеотид можно изобразить следующим образом:



РНК 2'-O-Me

2'-O-(2-метоксиэтил)-модификации

[0066] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модификация может представлять собой 2'-O-(2-метоксиэтил) (2'-O-МОЭ). 2'-O-МОЭ-модифицированный рибонуклеотид можно изобразить следующим образом:



МОЭ

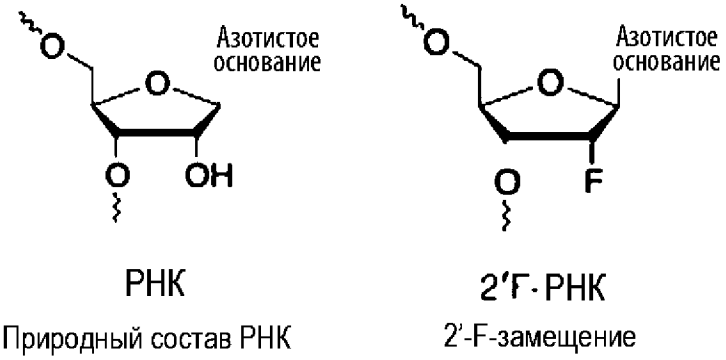
[0067] Термины «moeA», «moeC», «moeU» или «moeG» могут употребляться для обозначения нуклеотида, который был модифицирован 2'-O-МОЭ-модификацией.

2'-фтор-модификации

[0068] Другая химическая модификация, которая, как было показано, влияет на углеводные кольца нуклеотидов, представляет собой замещение галогеном. Например, замещение 2'-фтором (2'-F) в углеводных кольцах нуклеотидов может повысить аффинность связывания олигонуклеотидов и их устойчивость к нуклеазам.

[0069] В данной заявке термины «fA», «fC», «fU» или «fG» могут употребляться для обозначения нуклеотида, имеющего 2'-F-замещение.

[0070] Рибонуклеотид без 2'-F-замещения и с таковым можно изобразить следующим образом:



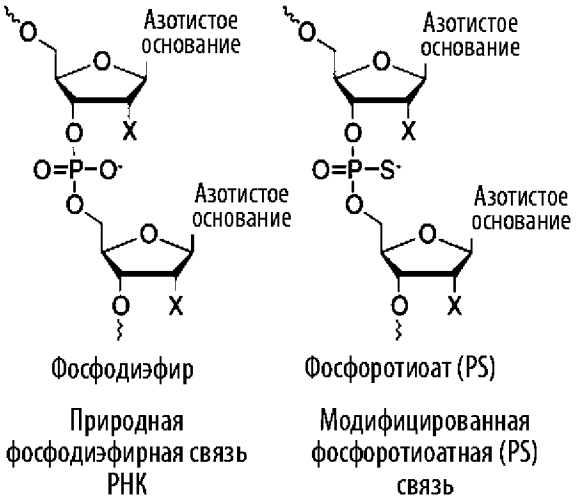
Фосфоротиоатные модификации

[0071] Фосфоротиоатная связь (PS) или фосфоротиоатный мостик относится к связи, в которой один немостиковый кислород фосфата в фосфодиэфирной связи, например, между нуклеотидами, замещен на серу. Когда фосфоротиоаты используются для получения олигонуклеотидов, модифицированные олигонуклеотиды могут также называться S-олигонуклеотидами.

[0072] «*» может употребляться для обозначения PS-модификации. В данной заявке термины A*, C*, U* или G* могут употребляться для обозначения нуклеотида, который связан с последующим (например, 3’-) нуклеотидом с помощью PS-связи. По всему тексту данной заявки PS-модификации группируются с нуклеотидом, 3’-углерод которого связан с фосфоротиоатом; следовательно, указание на то, что PS-модификация находится в положении 1, означает, что соответствующий фосфоротиоат связан с 3’-углеродом нуклеотида 1 и 5’-углеродом нуклеотида 2. Следовательно, когда сайт YA указан как «PS-модифицированный» или т. п., PS-связь находится между Y и A или между A и последующим нуклеотидом.

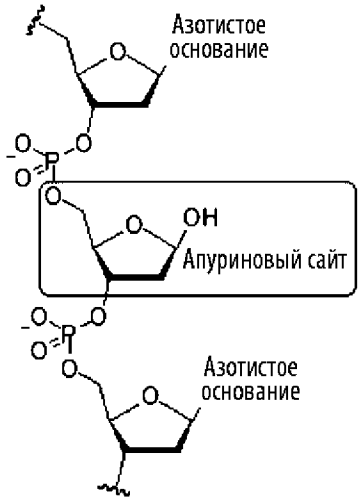
[0073] В данной заявке термины «mA*», «mC*», «mU*» или «mG*» могут употребляться для обозначения нуклеотида, содержащего 2’-O-Me-модификацию и связанного с последующим (например, 3’-) нуклеотидом с помощью PS-связи, которая иногда может называться «PS-мостиком». Подобным образом термины «fA*», «fC*», «fU*» или «fG*» могут употребляться для обозначения нуклеотида, содержащего 2’-F-замещение и связанного с последующим (например, 3’-) нуклеотидом с помощью PS-связи. Эквиваленты PS-связи или мостика охватываются вариантами осуществления данного изобретения, описанными в данном документе.

[0074] На приведенной ниже фигуре показано замещение немостикового кислорода фосфата на S- с образованием PS-связи вместо фосфодиэфирной связи:

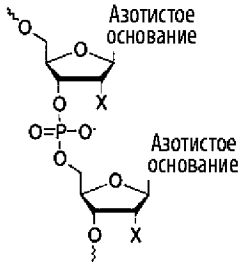


Модификации инвертированными нуклеотидами с удаленными азотистыми основаниями

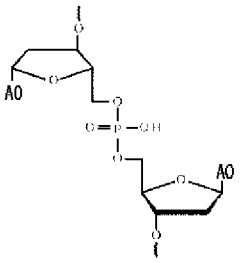
[0075] Нуклеотиды с удаленными азотистыми основаниями представляют собой нуклеотиды, в которых отсутствуют азотистые основания. На представленной ниже фигуре изображен олигонуклеотид, содержащий сайт с удаленным азотистым основанием (в данном случае показан апуриновый сайт; сайт с удаленным азотистым основанием также может быть апиримидиновым сайтом, при этом описание сайта с удаленным азотистым основанием, как правило, основывается на образовании пар оснований по Уотсону - Крику, например, апуриновый сайт означает сайт, в котором отсутствует азотистое основание и который обычно образует пару оснований с пиримидиновым сайтом), при этом указанное азотистое основание может быть замещено другим функциональным фрагментом в 1'-положении фуранового кольца (например, гидроксильной группой, как показано ниже, с образованием рибозного или дезоксирибозного сайта, как показано ниже, или водородом):



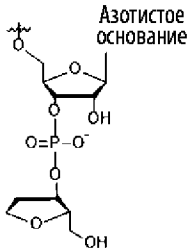
[0076] Инвертированные нуклеотиды представляют собой нуклеотиды, в которых обычная связь от 5' к 3' инвертирована (т. е. они содержат либо связь от 5' к 5', либо связь от 3' к 3'). Например:



Нормальная олигонуклеотидная связь



5’-инвертированная олигонуклеотидная связь



3’-инвертированная связь с Н-замещенным 3’-инвертированным сайтом с удаленным азотистым основанием

[0077] Нуклеотид с удаленным азотистым основанием может присоединяться посредством инвертированной связи. Например, нуклеотид с удаленным азотистым основанием может присоединяться к 5’-концевому нуклеотиду посредством связи от 5’ к 5’, или нуклеотид с удаленным азотистым основанием может присоединяться к 3’-концевому нуклеотиду посредством связи от 3’ к 3’. Инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием, расположенный на 5’-концевом или 3’-концевом нуклеотиде также может называться инвертированным кэпом с удаленным азотистым основанием. В данной заявке обозначение «invd» указывает на инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием.

Дезоксирибонуклеотиды

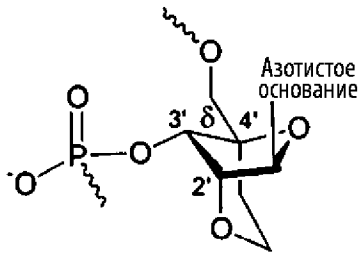
[0078] Дезоксирибонуклеотид (в котором углевод содержит 2’-дезокси-положение) считается модификацией в контексте РНК, поскольку такой нуклеотид модифицирован по сравнению со стандартной РНК путем замещения протона на гидроксильную группу в 2’-положении. Если не указано иное, дезоксирибонуклеотидная модификация в положении, которое представляет собой U в немодифицированной РНК, может также включать в себя замещение азотистого основания U на T.

Бициклический аналог рибозы

[0079] Иллюстративные бициклические аналоги рибозы включают в себя закрытую нуклеиновую кислоту (ЗНК), ЭНК, мостиковую нуклеиновую кислоту (МНК) или другие ЗНК-подобные модификации. В некоторых случаях бициклический аналог рибозы имеет 2’- и 4’-положения, соединенные посредством линкера. Указанный линкер может иметь формулу -X-$(CH_2)_n$-, где n равно 1 или 2; X представляет собой O, NR или S; и R представляет собой H или C_{1-3}-алкил, например, -метил. Примеры бициклических аналогов рибозы включают в себя ЗНК, содержащие бициклическую структуру 2′-O-CH_2-4′ (окси-ЗНК) (см. WO 98/39352 и WO 99/14226); 2′-NH-CH_2-4′ или 2′-N(CH_3)-CH_2-4′ (амино-ЗНК) (Singh et al., *J. Org. Chem.* 63: 10035-10039 (1998); Singh et al., *J. Org. Chem.* 63: 6078-6079 (1998)); и 2′-S-CH_2-4′ (тио-ЗНК) (Singh et al., *J. Org. Chem.* 63: 6078-6079 (1998); Kumar et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* 8: 2219-2222 (1998)).

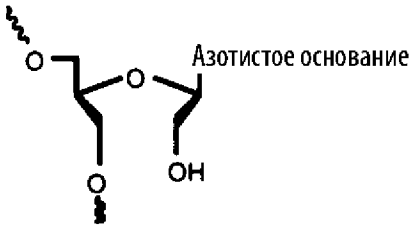
ЭНК

[0080] ЭНК-модификация относится к нуклеотиду, содержащему 2′-*O*,4′-*C*-этиленовую модификацию. Иллюстративная структура ЭНК-нуклеотида показана ниже; волнистые линии указывают связи со смежными нуклеотидами (или концевыми положениями, в зависимости от обстоятельств, при том понимании, что если 3’-концевой нуклеотид представляет собой ЭНК-нуклеотид, то 3’-положение может содержать гидроксильную, а не фосфатную группу). Для дальнейшего обсуждения ЭНК-нуклеотидов см., например, работу Koizumi et al., *Nucleic Acids Res.* 31: 3267-3273 (2003).



ННК

[0081] ННК-модификация, или модификация по типу незакрытой нуклеиновой кислоты, относится к нуклеотиду, содержащему модификацию 2’,3’-секо-РНК, в которой атомы 2’- и 3’-углерода не связаны непосредственно друг с другом. Иллюстративная структура ННК-нуклеотида показана ниже; волнистые линии указывают связи со смежными фосфатами или модификациями, замещающими фосфаты (или концевыми положениями, в зависимости от обстоятельств). Для дальнейшего обсуждения ННК-нуклеотидов см., например, работу Snead et al., *Molecular Therapy* 2: e103, doi:10.1038/mtna.2013.36 (2013).



Модификации азотистых оснований

[0082] Модификация азотистого основания представляет собой любую модификацию, которая изменяет структуру нуклеиновой основы или ее связь с остовом, включая изомеризацию (как в случае псевдоуридина). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модификация азотистого основания включает в себя инозин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модификация включает в себя модификацию азотистого основания, которая снижает активность РНК-эндонуклеазы, например, путем вмешательства в распознавание сайта расщепления для РНКазы и (или) путем стабилизации структуры РНК (например, вторичной структуры), которая уменьшает доступность сайта расщепления для РНКазы. Иллюстративными модификациями азотистых оснований, которые могут стабилизировать структуры РНК,

являются псевдоуридин и 5-метилцитозин. См. работу Peacock et al., *J Org Chem*. 76: 7295-7300 (2011). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модификация азотистого основания может повышать или снижать температуру плавления (Тпл) нуклеиновой кислоты, например, путем усиления водородных связей в паре оснований по Уотсону - Крику, образования неканонической пары оснований или формирования несовпадающей пары оснований.

[0083] Вышеуказанные модификации и их эквиваленты включены в объем вариантов осуществления данного изобретения, описанных в данном документе.

Модификации YA

[0084] Модификация в сайте YA (также называемая модификацией YA) может представлять собой модификацию межнуклеозидной связи, модификацию азотистого основания (пиримидина или аденина), например, путем химической модификации, замещения или иным образом, и (или) модификацию углеводной части (например, в 2'-положении, такую как 2'-O-алкил, 2'-F, 2'-МОЭ, 2'-F-арабиноза, 2'-H (дезоксирибоза) и т. п.). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения «модификация YA» представляет собой любую модификацию, которая изменяет структуру данного динуклеотидного мотива для снижения активности РНК-эндонуклеазы, например, путем вмешательства в распознавание или расщепление сайта YA РНКазой и (или) путем стабилизации структуры РНК (например, вторичной структуры), которая уменьшает доступность сайта расщепления для РНКазы. См. работы Peacock et al., *J Org Chem*. 76: 7295-7300 (2011); Behlke, *Oligonucleotides* 18: 305-320 (2008); Ku et al., *Adv. Drug Delivery Reviews* 104: 16-28 (2016); Ghidini et al., *Chem. Commun.*, 2013, 49, 9036. В работах Peacock et al., Belhke, Ku и Ghidini представлены иллюстративные модификации, подходящие в качестве модификаций YA. Включены модификации, известные специалистам в данной области техники, для снижения эндонуклеолитической деградации. Иллюстративные модификации 2'-рибозы, которые влияют на 2'-гидроксильную группу, участвующую в расщеплении РНКазой, представляют собой 2'-H и 2'-O-алкил, включительно с 2'-O-Me. Модификациями YA могут быть такие модификации, как бициклические аналоги рибозы, ННК и модифицированные межнуклеозидные связи остатков в сайте YA. Иллюстративными модификациями азотистых оснований, которые могут стабилизировать структуры РНК, являются псевдоуридин и 5-метилцитозин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один нуклеотид сайта YA модифицирован. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пиримидин (также называемый положением пиримидина) сайта YA содержит модификацию (которая включает в себя модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь, расположенную непосредственно к 3' углеводной части указанного пиримидина, модификацию азотистого основания указанного пиримидина и модификацию рибозы, например, в ее 2'-положении). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения аденин (также называемый положением аденина) сайта YA содержит модификацию (которая включает в себя модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь, расположенную непосредственно к

3’ углеводной части указанного пиримидина, модификацию азотистого основания указанного пиримидина и модификацию рибозы, например, в ее 2’-положении). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пиримидин и аденин сайта YA содержат модификации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация YA снижает активность РНК-эндонуклеазы.

[0085] Вышеуказанные модификации и их эквиваленты включены в объем вариантов осуществления данного изобретения, описанных в данном документе.

Гидовые РНК (гРНК), содержащие укороченные области и (или) замещения

[0086] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), представленная в данном документе, содержит консервативную часть, содержащую область шпильки, при этом в указанной области шпильки отсутствуют 6-8 нуклеотидов, 9-10 нуклеотидов или 5-10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК происходит из Cas9 из *S. pyogenes*(«spyCas9») или из эквивалента spyCas9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК не происходит из Cas9 из *S. pyogenes* («не spyCas9»). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 нуклеотидов, 9-10 нуклеотидов или 5-10 нуклеотидов расположены последовательно.

[0087] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанных областях шпильки отсутствуют 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной области шпильки 1 отсутствуют 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной области шпильки 2 отсутствуют 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанных областях шпильки отсутствуют 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательно расположенных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной области шпильки 1 отсутствуют 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательно расположенных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной области шпильки 2 отсутствуют 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 последовательно расположенных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 отсутствующих нуклеотидов, 9-10 отсутствующих нуклеотидов или 5-10 отсутствующих нуклеотидов отсутствуют в пределах шпильки 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 отсутствующих нуклеотидов, 9-10 отсутствующих нуклеотидов или 5-10 отсутствующих нуклеотидов отсутствуют в пределах шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 отсутствующих нуклеотидов, 9-10 отсутствующих нуклеотидов или 5-10 отсутствующих нуклеотидов отсутствуют в пределах шпильки 1 и шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 отсутствующих нуклеотидов, 9-10 отсутствующих нуклеотидов или 5-10 отсутствующих нуклеотидов отсутствуют в пределах шпильки 1 или шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 отсутствующих нуклеотидов, 9-10 отсутствующих нуклеотидов или 5-10 отсутствующих

нуклеотидов расположены последовательно и включают в себя «N» между шпилькой 1 и шпилькой 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 5-10 или 6-10 отсутствующих нуклеотидов включают в себя «N» между шпилькой 1 и шпилькой 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 5-10 или 6-10 отсутствующих нуклеотидов расположены последовательно и простираются по меньшей мере в части шпильки 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 5-10 или 6-10 отсутствующих нуклеотидов расположены последовательно и простираются по меньшей мере в части шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 отсутствующих нуклеотидов, 9-10 отсутствующих нуклеотидов или 5-10 отсутствующих нуклеотидов расположены последовательно и простираются по меньшей мере в части шпильки 1 и в части шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 6-8 отсутствующих нуклеотидов, 9-10 отсутствующих нуклеотидов или 5-10 отсутствующих нуклеотидов расположены последовательно и простираются по меньшей мере в части шпильки 1 и в «N» между шпилькой 1 и шпилькой 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 5-10 отсутствующих нуклеотидов содержат или состоят из нуклеотидов 54-58, 54-61 или 53-60 из SEQ ID NO: 400.

[0088] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит замещенную и необязательно укороченную область шпильки 1, при этом по меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9. «Нуклеотиды, образующие пару по Уотсону - Крику» включают в себя любую пару, способную образовывать пару оснований по Уотсону - Крику, включая пары A-T, A-U, T-A, U-A, C-G и G-C, и пары, включающие в себя модифицированные версии любого из вышеуказанных нуклеотидов, которые имеют те же предпочтительные азотистые основания для образования пар. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной области шпильки 1 отсутствуют любой один или два из H1-5 - H1-8. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной области шпильки 1 отсутствуют одна, две или три из следующих пар нуклеотидов: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10, и (или) H1-4 и H1-9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной области шпильки 1 отсутствуют 1-8 нуклеотидов указанной области шпильки 1. В любом из вышеуказанных вариантов осуществления данного изобретения указанные отсутствующие нуклеотиды могут быть такими, что одна или большее число пар нуклеотидов, замещенных нуклеотидами, способными образовывать пары по Уотсону - Крику (H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10, и (или) H1-4 и H1-9), образуют нуклеотидную пару в указанной гРНК.

[0089] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК дополнительно содержит область верхнего стебля, в которой отсутствует по меньшей мере 1 нуклеотид, например, любая из укороченных областей верхнего стебля, указанных в таблице 1C или описанных в любой другой части данного документа, которую можно

комбинировать с любой из укороченных или замещенных областей шпильки 1, описанных в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, комбинации, указанные в пронумерованных вариантах осуществления данного изобретения, представленных выше, и представленные в последовательностях в таблице 1A.

Таблица 1C. Иллюстративные комбинации областей шпильки 1 и областей верхнего стебля

Область шпильки 1	Может комбинироваться с любой одной из следующих областей верхнего стебля:
Укороченная область шпильки 1, в которой отсутствуют 6-8 нуклеотидов и одно или большее число из положений H1-1, H1-2 или H1-3 удалены или замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1, в которой отсутствуют 6-8 нуклеотидов и одно или большее число из положений с H1-6 по H1-10 замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1, в которой отсутствуют 9-10	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или

нуклеотидов, включая H1-1 и (или) H1-12	Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1, в которой отсутствуют 5-10 нуклеотидов и одно или большее число из положений N18, H1-12 или N замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
По меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или

	US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
По меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9, и в указанной области шпильки 1 отсутствуют любой один или два из H1-5 - H1-8	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
По меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9, и в области шпильки 1 отсутствуют одна, две или три из следующих пар нуклеотидов: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
По меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или

по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9, и в указанной области шпильки 1 отсутствуют 1-8 нуклеотидов из указанной области шпильки 1	Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-2 по H1-4 или с H1-2 по H1-5 удалены, и с H1-9 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-2 по H1-4 или с H1-2 по H1-5 удалены, и с H1-8 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены;

	US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-1, с H1-3 по H1-8 и H1-12 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-2 по H1-8 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-3 по H1-9 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или

	Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-7 и H1-8 замещены на G и C, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-6 и H1-7 замещены на C и U, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-1 и H1-12 замещены на C и G, соответственно, и положения с	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или

H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 2 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 3 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или

	US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 4 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 5 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 6 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или

	Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 7 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 8 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены;

	US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 9 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Укороченная область шпильки 1 длиной в 10 нуклеотида	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-1 и H1-12 замещены (необязательно - на C и G, соответственно), и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или

	Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-1 по H1-8 и с H1-11 по H1-12 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
N18 замещено на С и с H1-4 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-12 замещено на С, положение N замещено на А и положения с	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или

H1-4 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
Положение H1-12 замещено на A, положение N замещено на A и положения с H1-4 по H1-11 удалены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
C H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены; H1-7 и H1-8 необязательно замещены	Область верхнего стебля, в которой отсутствует 1 нуклеотид; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 2 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 3 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 4 нуклеотида; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 5 нуклеотидов; или Область верхнего стебля, в которой отсутствуют 6 нуклеотидов; или US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или

	US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-2 по H1-5 и с H1-9 по H1-11 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-8 замещено, с H1-2 по 5 и с H1-9 по 11 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-6 и H1-8 замещены; и с H1-2 по 5 и с H1-9 по 11 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-2 по H1-5 и с H1-8 по 11 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-1, H1-3, H1-4, H1-9, H1-10 и H1-12 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены;

	US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
H1-1, H1-3, H1-4, H1-5, H1-6, H1-7, H1-8, H1-12 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-1 по H1-9, H1-11, H1-12 удалены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-6 по H1-10 удалены; H1-12 и N необязательно замещены	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены
С H1-6 по H1-10 удалены; N18 замещено	US3, US4, US9, US10 удалены; или US8 удалено; или US4 и US9 удалены; US5 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US8 удалено и US3, US4, US9, US10 замещены; или US4 и US9 удалены, и US3 и US10 замещены; US3, US4, US8, US9, US10 удалены; или US3, US4, US5, US9, US10 удалены

[0090] В таблице 1C, когда US3, US4, US9 и US10 замещены, они могут быть замещены парами оснований G-C или C-G (при этом US3 образует пару с US10, и US4 образует пару с US9), например, US3, US4, US9 и US10 могут быть замещены на G, C, G и C, соответственно. Подобным образом, когда US3 и US10 замещены, они могут быть замещены парой оснований G-C или C-G (при этом US3 образует пару с US10), например, US3 и US10 могут быть замещены на G и C соответственно, или на C и G, соответственно.

[0091] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК, описанная в данном документе, дополнительно содержит область ядра, при этом в указанной области ядра отсутствует по меньшей мере один нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной гРНК отсутствуют 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов в указанной области ядра. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной гРНК отсутствуют по меньшей мере 1-2, 1-3, 1-4 нуклеотида, 1-5 нуклеотидов, 1-6 нуклеотидов, 1-10 нуклеотидов или 1-15 нуклеотидов в указанной области ядра. В

некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной гРНК отсутствует каждый нуклеотид в указанной области ядра.

[0092] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК дополнительно содержит гидовую область. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит первые 1-10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов на 5'-конце указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит 20 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или большее число нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит 17 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит 19 нуклеотидов.

[0093] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения выбор гидовой области определяется на основании целевых последовательностей в пределах гена, представляющего интерес для редактирования. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит гидовую область, которая комплементарна целевым последовательностям гена, представляющего интерес.

[0094] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная целевая последовательность гена, представляющего интерес, может быть комплементарна гидовой области гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения степень комплементарности или идентичности между гидовой областью гРНК и ее соответствующей целевой последовательностью в гене, представляющем интерес, может составлять около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные гидовая область гРНК и целевая область гена, представляющего интерес, могут быть на 100% комплементарными или идентичными. В других вариантах осуществления данного изобретения указанные гидовая область гРНК и целевая область гена, представляющего интерес, могут содержать по меньшей мере одно несоответствие. Например, указанные гидовая область гРНК и целевая область гена, представляющего интерес, могут содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 несоответствий, при этом общая длина указанной целевой последовательности составляет по меньшей мере около 17, 18, 19, 20 или больше пар оснований. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные гидовая область гРНК и целевая область гена, представляющего интерес, могут содержать 1-6 несоответствий, при этом длина указанной гидовой последовательности составляет по меньшей мере около 17, 18, 19, 20 или больше нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные гидовая область гРНК и целевая область гена, представляющего интерес, могут содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 несоответствий, при этом длина указанной гидовой последовательности составляет около 20 нуклеотидов. 5'-конец

может содержать нуклеотиды, которые не считаются гидовыми областями (т. е. не функционируют для направления белка Cas9 к целевой нуклеиновой кислоте).

[0095] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит 5'-концевую модификацию или 3'-концевую модификацию и консервативную область гРНК, содержащую укороченную область шпильки 1, при этом:

(i) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 6-8 нуклеотидов; и (A) одно или большее число из положений H1-1, H1-2 или H1-3 удалены или замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400, и (или) (B) одно или большее число из положений с H1-6 по H1-10 замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; или

(ii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 9-10 нуклеотидов, включая H1-1 и (или) H1-12; или (iii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 5-10 нуклеотидов, и одно или большее число из положений N18, H1-12 или N замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400. N18 и N обозначают нуклеотиды, расположенные непосредственно в положениях к 5' и к 3' шпильки 1, соответственно, в таблице 2.

[0096] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит 5'-концевую модификацию или 3'-концевую модификацию, и консервативная область указанной гРНК содержит укороченную область верхнего стебля, при этом в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов.

[0097] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит 5'-концевую модификацию или 3'-концевую модификацию, и консервативная область указанной гРНК содержит замещение по сравнению с SEQ ID NO: 400 в любом одном или большем числе из LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14. Замещающий нуклеотид не является ни пиримидином, за которым следует аденин, ни аденином, которому предшествует пиримидин.

[0098] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит 5'-концевую модификацию или 3'-концевую модификацию, и консервативная область указанной гРНК содержит одно или большее число из (a), (b) и (c), указанных выше.

[0099] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, дополнительно содержит одно или большее число удалений или замещений в области ядра, в области нижнего стебля или в области выступа.

[00100] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит одно или большее число из следующих удалений в указанной области шпильки 1 (H1-H12).

Укороченная область шпильки 1

[00101] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, содержит: (a) укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 6-8 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, содержит: (a) укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 6-8 нуклеотидов, и одно или

большее число удалений или замещений в укороченной области шпильки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 6-8 нуклеотидов, и одно или большее число из положений H1-1, H1-2 или H1-3 удалены или замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-1 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-1 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-2 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-2 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-3 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-3 замещено.

[00102] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 6-8 нуклеотидов, и одно или большее число из положений с H1-6 по H1-10 замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-6 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-7 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-8 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-9 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-10 замещено.

[00103] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 5 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 6 нуклеотидов. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанные 4, 5 или 6 нуклеотидов указанной укороченной области шпильки 1 включают в себя меньше чем или ровно 2 замещения. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанные 4, 5 или 6 нуклеотидов указанной укороченной области шпильки 1 включают в себя меньше чем или ровно 1 замещение. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанные 4, 5 или 6 нуклеотидов указанной укороченной области шпильки 1 являются незамещенными.

[00104] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-1 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-1 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-2 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-2 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-3 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-3 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-4 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-4 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-5 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-5

замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-6 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-6 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-7 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-7 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-8 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-8 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-9 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-9 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-10 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-10 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-11 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-11 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено.

[00105] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-2 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-3 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-4 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-5 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-6 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-7 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-8 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-1 по H1-10 удалены.

[00106] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-3 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-4 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-5 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-6 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-7 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-8 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-11 удалены.

[00107] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-4 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-5 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения положения с H1-3 по H1-6 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-7 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-8 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-12 удалены.

[00108] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-5 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-6 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-7 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-8 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-12 удалены.

[00109] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-5 по H1-6 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-5 по H1-7 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-5 по H1-8 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-5 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-5 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-5 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-5 по H1-12 удалены.

[00110] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-6 по H1-7 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-6 по H1-8 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-6 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-6 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-6 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-6 по H1-12 удалены.

[00111] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-7 по H1-8 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-7 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-7 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-7 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-7 по H1-12 удалены.

[00112] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-8 по H1-9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-8 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-8 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-8 по H1-12 удалены.

[00113] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-9 по H1-10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-9 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-9 по H1-12 удалены.

[00114] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-10 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-10 по H1-12 удалены.

[00115] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-11 по H1-12 удалены.

[00116] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AGAAAU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00117] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-5 и с H1-9 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 положений указанной области верхнего стебля модифицированы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения все положения, кроме 1, 2, 3, 4, 5 или 6 положений, указанной области верхнего стебля модифицированы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированы по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% положений указанной области верхнего стебля. Необязательно в любом из предшествующих вариантов осуществления данного изобретения каждое модифицированное положение указанной области верхнего стебля модифицировано 2'-O-метилированием. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AAAAAU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00118] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано. Необязательно каждое из положений указанной области верхнего стебля

модифицировано 2’-O-метилированием. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AAAU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00119] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-1, с H1-3 по H1-8 и H-12 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения модифицировано каждое из положений указанной области верхнего стебля. Необязательно каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано 2’-O-метилированием. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность CAAG; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00120] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-8 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано. Необязательно каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано 2’-O-метилированием. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AAAGU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00121] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-3 по H1-9 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано. Необязательно каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано 2’-O-метилированием. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность ACAGU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00122] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-7 замещено на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-8 замещено на C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-7 и H1-8 замещены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения H1-7 и H1-8 замещены на G и C, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-7 и H1-8 замещены на G и C, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1

содержит: (a) последовательность AGAGCU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00123] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-6 замещено на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-7 замещено на U. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-6 и H1-7 замещены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-6 и H1-7 замещены на G и U, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-6 и H1-7 замещены на G и C, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AGCUAU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00124] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-1 замещено на C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-1 и H1-12 замещены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-1 и H1-12 замещены на C и G, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H1-1 и H1-12 замещены на C и G, соответственно, и положения с H1-2 по H1-4 и с H1-9 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения модифицировано каждое из положений указанной области верхнего стебля. Необязательно каждое из положений указанной области верхнего стебля модифицировано 2'-O-метилированием. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность CGAAAG; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00125] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 9-10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 3 нуклеотида. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанные 2 или 3 нуклеотида указанной укороченной области шпильки 1 являются незамещенными.

[00126] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-1 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-11 по H1-12 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения

положения с H1-1 по H1-8 и с H1-11 по H1-12 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AA; или (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00127] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-11 по H1-9 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность AG; или (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00128] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 5-10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 5-10 нуклеотидов, и одно или большее число из положений N18, H1-12 или N замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 5 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 6 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 имеет длину в 7 нуклеотидов. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-11 удалены.

[00129] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, дополнительно содержит укороченную область шпильки 1, в которой отсутствуют 5-10 нуклеотидов, при этом один или большее число нуклеотидов удалены.

[00130] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N18 замещено. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положение N18 замещено на C. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положение N18 замещено на C и положения с H1-4 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит сегмент, содержащий положение N18, указанную укороченную область шпильки 1 и положение N, и указанный сегмент содержит: (a) последовательность CACUUG; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00131] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-

12 замещено на C. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено на A. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N замещено. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положение N замещено на A. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено на C и положение N замещено на A. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено на C, положение N замещено на A и положения с H1-4 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит сегмент, содержащий положение N18, указанную укороченную область шпильки 1 и положение N, и указанный сегмент содержит: (a) последовательность AACUCA; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00132] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено на A и положение N замещено на A. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положение H1-12 замещено на A, положение N замещено на A и положения с H1-4 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит сегмент, содержащий положение N18, указанную укороченную область шпильки 1 и положение N, и указанный сегмент содержит: (a) последовательность AACUAA; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Укороченная область верхнего стебля

[00133] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, укороченная область верхнего стебля. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область верхнего стебля содержит петлю (например, тетрапетлю), и длина указанной области верхнего стебля включает в себя нуклеотиды указанной петли. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину в 6 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину в 7 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину в 8 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину в 9 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину в 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля имеет длину в 11 нуклеотидов. В

дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля содержат меньше чем или ровно 4 замещения, меньше чем или ровно 2 замещения, или одно замещение. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля являются незамещенными.

[00134] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения одно или большее число из положений US3, US4, US5, US8, US9 или US10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US3 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US4 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US5 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US8 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US9 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US10 удалено. Следует отметить, что в последовательностях, таких как SEQ ID NO: 400, где каждое из положений US6, US7 и US8 представляет собой остаток A, удаления любого из US 6, US7 и US8 являются эквивалентными.

[00135] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US4 и US9 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCUGAAAGGC (SEQ ID NO: 1004); (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00136] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US4 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US9 и US10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3, US4, US9 и US10 удалены.

[00137] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, имеющая укороченную область верхнего стебля, описанную в данном документе, дополнительно содержит укороченную область шпильки 1. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-5 и H-12 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGAAAGC; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a). В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения H1 и с H1-4 по H1-12 удалены.

[00138] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3, US4, US8, US9 и US10 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGAAGC; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00139] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3, US4, US5, US9 и US10 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCAAAGC (SEQ ID NO: 1005); (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00140] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US3 замещено, необязательно - на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US4 замещено, необязательно - на C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US9 замещено, необязательно - на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US10 замещено на не пиримидин, необязательно - на C.

[00141] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US10 замещены, необязательно - на G и C, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US4 и US9 замещены, необязательно - на C и G, соответственно.

[00142] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно, и положения US4 и US9 замещены на C и G, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US5 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно, и положения US4 и US9 замещены на C и G, соответственно, и положение US8 удалено. Необязательно, вместо удаления положения US8, одно из положений US6 или US7 может быть удалено, если каждое из US6, US7, US8 представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-5 и с H1-8 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGCGAAGCGC; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00143] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US10 замещены на C и G, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US10 замещены на C и G, соответственно, и положения US4 и US9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная

укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCGGAAACGC (SEQ ID NO: 1006); (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00144] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно, и положения US4 и US9 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область верхнего стебля содержит: (a) последовательность GCCGAAAGGC (SEQ ID NO: 1007); (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

Замещения и модификации сайта YA

[00145] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, имеет замещение по сравнению с SEQ ID NO: 400 в любом одном или большем числе из LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14. Замещающий нуклеотид не является ни пиримидином, за которым следует аденин, ни аденином, которому предшествует пиримидин.

[00146] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения одно из положений LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение LS6 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение LS7 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US3 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение US10 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение B3 замещено, необязательно - на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N7 замещено, необязательно - на C или U. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N15 замещено, необязательно - на C или U. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N17 замещено, необязательно - на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H2-2 замещено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H-14 замещено.

[00147] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения два из положений LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14 замещены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения LS 6 и LS7 замещены, необязательно - на U и A, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3 и US10 замещены, необязательно - на G и C, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H2-2 и H2-14 замещены, необязательно - на A и U, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H2-2 и H2-14 замещены, необязательно - на G и C, соответственно.

[00148] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 из положений US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 и H2-14 замещены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 и H2-14 замещены.

[00149] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения верны по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или все из следующих утверждений: (a) положения US3 и US10 замещены на G и C, соответственно; (b) положения LS 6 и LS7 замещены на U и A, соответственно; (c) положение B3 замещено на G; (d) положение N15 замещено на C; (e) положение N17 замещено на G; и (или) (f) положения H2-2 и H2-14 замещены на A и U, соответственно.

[00150] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, имеет как укороченную область верхнего стебля, описанную в данном документе, так и укороченную область шпильки 1.

[00151] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-4 по H1-11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения указанная укороченная область шпильки 1 содержит: (a) последовательность ACUU; (b) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 2 несоответствия с последовательностью (a); или (c) последовательность, имеющую меньше чем или ровно 1 несоответствие с последовательностью (a).

[00152] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N2 замещено на C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US1-US4 и US9-US12 удалены. Необязательно положения с H1-2 по H1-11 удалены. Необязательно положения с H1-4 по H1-11 удалены.

[00153] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US2-US4 и US9-US11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения с H1-2 по H1-11 удалены или положения H1-1 и с H1-4 по H1-12 удалены.

[00154] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, содержит как укороченную область верхнего стебля, описанную в данном документе, так и усеченную область шпильки 1 (т. е. положения с H1-1 по H1-12 удалены).

[00155] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, дополнительно содержит одно или большее число из следующих удалений в указанной области верхнего стебля. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3-US5 и US8-US10 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения US3-US4 и US7-US10 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения US3-US10 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения US2-US5 и US8-US11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения US2-US6 и US8-US11 удалены. В

дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения US2-US11 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения US1-US5 и US8-US12 удалены. В дополнительных вариантах осуществления данного изобретения положения US1-US5 и US7-US12 удалены.

[00156] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, дополнительно содержит укороченную область шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение H2-15 удалено. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положения H2-14 и H2-15 удалены.

[00157] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная часть гРНК, описанной в данном документе, дополнительно содержит одно или большее число удалений или замещений в области ядра, в области нижнего стебля или в области выступа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N6 удалено, необязательно при этом положения с H1-4 по H1-11 удалены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение LS6 замещено, необязательно - на C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение B3 замещено, необязательно - на C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N1 замещено, необязательно - на C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N7 замещено, необязательно - на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N15 замещено, необязательно - на G. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения положение N17 замещено на не пиримидин, необязательно - на G.

Модифицированные гидовые РНК (гРНК)

[00158] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК, описанная в данном документе, является модифицированной. Термин «модифицированная» или «модификация» в контексте гРНК, описанной в данном документе, включает в себя модификации, описанные выше, включая, например, (a) концевые модификации, например, 5'-концевые модификации или 3'-концевые модификации, включая защитные 5'- или 3'-концевые модификации, (b) модификации азотистых оснований (или «оснований»), включая замещения или удаления оснований, (c) модификации углеводной части, включая модификации в 2'-, 3'- и (или) 4'-положениях , (d) модификации межнуклеозидных связей, и (e) модификации остова, которые могут включать в себя модификации или замещения фосфодиэфирных связей и (или) углевода рибозы. Модификация нуклеотида в заданном положении включает в себя модификацию или замещение фосфодиэфирной связи непосредственно в положении к 3' углеводной части указанного нуклеотида. Так, например, считается, что нуклеиновая кислота, содержащая фосфоротиоат между первым и вторым углеводами с 5'-конца, содержит модификацию в положении 1. Термин «модифицированная РНК», как правило, относится к РНК, имеющей модификацию химической структуры одного или большего числа из ее оснований,

углеводных частей и фосфодиэфирных связей или участков остова, включая фосфаты нуклеотидов, все как подробно описано и проиллюстрировано в данном документе.

[00159] Иллюстративные паттерны модификаций представлены в таблице 1. Дополнительные паттерны модификаций обсуждаются ниже.

Модификации гидовых областей и (или) сайтов YA

[00160] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК содержит модификации в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или большем числе сайтов YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пиримидин сайта YA содержит модификацию (которая включает в себя модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь, расположенную непосредственно к 3' углеводной части указанного пиримидина). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения аденин сайта YA содержит модификацию (которая включает в себя модификацию, изменяющую межнуклеозидную связь, расположенную непосредственно к 3' углеводной части указанного аденина). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пиримидин и аденин сайта YA содержат модификации, такие как модификации углеводной части, азотистого основания или межнуклеозидной связи. Модификации YA могут представлять собой любые из типов модификаций, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные модификации YA включают в себя одну или большее число из фосфоротиоатных, 2'-O-Me- или 2'-фтор-модификаций. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные модификации YA включают в себя модификации пиримидинов, включая одну или большее число из фосфоротиоатных, 2'-O-Me-, 2'-H-, инозин- или 2'-фтор-модификаций. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация YA включает в себя бициклический аналог рибозы (например, ЗНК, МНК или ЭНК) в области дуплекса РНК, которая содержит один или большее число сайтов YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация YA включает в себя бициклический аналог рибозы (например, ЗНК, МНК или ЭНК) в области дуплекса РНК, которая содержит сайт YA, при этом указанная модификация YA находится дистальнее сайта YA.

Модификации гидовой области, включительно с модификациями сайтов YA

[00161] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гидовая область содержит 1, 2, 3, 4, 5 или большее число сайтов YA («сайты YA гидовой области»), которые могут содержать модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения два или большее число сайтов YA, расположенных в положениях нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5'-конца 5'-конца (при этом «с 5-го по последний» и т. д. обозначает положения с 5-го нуклеотида по 3'-конец гидовой области, т. е. по наиболее 3'-концевой нуклеотид в гидовой области), содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения два или большее число сайтов YA, расположенных в положениях нуклеотидов с 5-го по

последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5’-конца 5’-конца, содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения три или большее число сайтов YA, расположенных в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5’-конца 5’-конца, содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения четыре или большее число сайтов YA, расположенных в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5’-конца 5’-конца, содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пять или большее число сайтов YA, расположенных в пределах нуклеотидов с 5-го по последний, с 6-го по последний, с 7-го по последний, с 8-го по последний, с 9-го по последний или с 10-го по последний нуклеотид от 5’-конца 5’-конца, содержат модификации YA. Модифицированный сайт YA гидовой области содержит модификацию YA.

[00162] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированный сайт YA гидовой области находится в пределах 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 нуклеотидов от 3’-концевого нуклеотида указанной гидовой области. Например, если модифицированный сайт YA гидовой области находится в пределах 10 нуклеотидов от 3’-концевого нуклеотида указанной гидовой области и длина указанной гидовой области составляет 20 нуклеотидов, то модифицированный нуклеотид указанного модифицированного сайта YA гидовой области находится в любом из положений 11-20. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модификация YA расположена в сайте YA, находящемся в пределах 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нуклеотида от 3’-концевого нуклеотида указанной гидовой области. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модификация YA расположена в пределах 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нуклеотида от 3’-концевого нуклеотида указанной гидовой области.

[00163] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированный сайт YA гидовой области находится в или после положения нуклеотида 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 от 5’-конца 5’-конца.

[00164] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированный сайт YA гидовой области отличен от 5’-концевой модификации. Например, гРНК может содержать 5’-концевую модификацию, как описано в данном документе, и дополнительно содержать модифицированный сайт YA гидовой области. В качестве альтернативы гРНК может содержать немодифицированный 5’-конец и модифицированный сайт YA гидовой области. В качестве альтернативы гРНК может содержать модифицированный 5’-конец и немодифицированный сайт YA гидовой области.

[00165] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированный сайт YA гидовой области содержит модификацию, которую не

содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный в направлении к 5’ от указанного сайта YA гидовой области. Например, если нуклеотиды 1-3 содержат фосфоротиоаты, нуклеотид 4 содержит только 2’-O-Me-модификацию и нуклеотид 5 представляет собой пиримидин сайта YA и содержит фосфоротиоат, то указанный модифицированный сайт YA гидовой области содержит модификацию (фосфоротиоат), которую не содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный в направлении к 5’ от указанного сайта YA гидовой области (нуклеотид 4). В качестве другого примера, если нуклеотиды 1-3 содержат фосфоротиоаты и нуклеотид 4 представляет собой пиримидин сайта YA и содержит 2’-O-Me-модификацию, то указанный модифицированный сайт YA гидовой области содержит модификацию (2’-O-Me), которую не содержит по меньшей мере один нуклеотид, расположенный в направлении к 5’ от указанного сайта YA гидовой области (нуклеотиды 1-3). Данное условие также всегда выполняется, если немодифицированный нуклеотид расположен в направлении к 5’ от указанного модифицированного сайта YA гидовой области.

[00166] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированные сайты YA гидовой области содержат модификации, как описано для сайтов YA выше.

[00167] Дополнительные варианты осуществления модификаций гидовой области, включительно с модификациями сайтов YA гидовой области, представлены в других частях данного документа, в том числе в кратком описании, приведенном выше, и в обсуждении гРНК, содержащих модификации, включительно с модификациями сайтов YA гидовой области, представленными выше, и в другой части данного документа. Гидовая область гРНК может быть модифицирована в соответствии с любым из вариантов осуществления, содержащим гидовую область, представленную в данном документе. Любые варианты осуществления данного изобретения, представленные в любой другой части данного документа, можно комбинировать, насколько это возможно, с любым из вышеуказанных вариантов осуществления данного изобретения.

Модификации сайтов YA консервативной области

[00168] Сайты YA 1-10 консервативной области указаны на фиг. 1C. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 сайтов YA консервативной области содержат модификации.

[00169] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайты YA 1, 8 или 1 и 8 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайты YA 1, 2, 3, 4 и 10 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайты YA 2, 3, 4, 8 и 10 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайты YA 1, 2, 3 и 10 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайты YA 2, 3, 8 и 10 содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сайты YA 1, 2, 3, 4, 8 и 10 содержат модификации YA.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 дополнительных сайтов YA консервативной области содержат модификации YA.

[00170] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 1, 2, 3 или 4 из сайтов YA 2, 3, 4 и 10 консервативной области содержат модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 дополнительных сайтов YA консервативной области содержат модификации YA.

[00171] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицированные сайты YA консервативной области содержат модификации, как описано для сайтов YA выше.

[00172] Дополнительные варианты осуществления модификаций сайтов YA консервативной области представлены в кратком описании, приведенном выше. Любые варианты осуществления данного изобретения, представленные в любой другой части данного документа, можно комбинировать, насколько это возможно, с любым из вышеуказанных вариантов осуществления данного изобретения.

Модификации концевых нуклеотидов

[00173] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 5'- и (или) 3'-концевые области гРНК являются модифицированными.

Модификации 3'-концевой области

[00174] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концевые (т. е. последние) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 3'-концевой области являются модифицированными. По всему тексту данной заявки указанная модификация может обозначаться как «3'-концевая модификация». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концевые (т. е. последние) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 3'-концевой области содержат больше чем одну модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один из концевых (т. е. последних) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 3'-концевой области является модифицированным. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере два из концевых (т. е. последних) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 3'-концевой области являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере три из концевых (т. е. последних) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 3'-концевой области являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя PS-связь. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация 3'-концевой области включает в себя защитную 3'-концевую модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя защитную 3'-концевую модификацию.

[00175] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-O-метил- (2'-O-Me-) модифицированного нуклеотида, 2'-O-(2-метоксиэтил)- (2'-O-МОЭ-) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор- (2'-F-) модифицированного нуклеотида,

фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, инвертированного модифицированного нуклеотида с удаленным азотистым основанием или их комбинаций.

[00176] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-О-метил-(2'-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

[00177] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-фтор- (2'-F-) модифицированный нуклеотид.

[00178] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами.

[00179] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием.

[00180] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию любого одного или большего числа из последних 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя один модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя два модифицированных нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя три модифицированных нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя четыре модифицированных нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя пять модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя шесть модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя семь модифицированных нуклеотидов.

[00181] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию от 1 до 7 или от 1 до 5 нуклеотидов.

[00182] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидах на 3'-конце указанной гРНК.

[00183] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в около 1-3, 1-5, 1-6 или 1-7 нуклеотидах на 3'-конце указанной гРНК.

[00184] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя любое одно или большее число из следующего: фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами, 2'-O-Me-модифицированный нуклеотид, 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид, 2'-F-модифицированный нуклеотид, инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием и их комбинацию.

[00185] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 PS-связей между нуклеотидами.

[00186] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-O-Me-, 2'-O-МОЭ-, инвертированный с удаленным азотистым основанием или 2'-F-модифицированный нуклеотид.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя одну PS-связь, при этом указанная PS-связь находится между последним и предпоследним нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя две PS-связи между последними тремя нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя четыре PS-связи между последними четырьмя нуклеотидами.

[00187] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя PS-связи между любым одним или большим числом из последних четырех нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя PS-связи между любым одним или большим числом из последних пяти нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя PS-связи между любым одним или большим числом из последних 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов.

[00188] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию одного или большего числа из последних 1-7 нуклеотидов, при этом указанная модификация представляет собой PS-связь, инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием, 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинации.

[00189] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию

последнего нуклеотида с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или две PS-связи с последующим нуклеотидом и (или) первым нуклеотидом 3'-хвоста.

[00190] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию последнего и (или) предпоследнего нуклеотидов с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей.

[00191] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию последнего, предпоследнего и (или) третьего с конца нуклеотидов с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей.

[00192] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию последнего, предпоследнего, третьего с конца и (или) четвертого с конца нуклеотидов с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей.

[00193] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию последнего, предпоследнего, третьего с конца, четвертого с конца и (или) пятого с конца нуклеотидов с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей.

[00194] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 3'-хвост, при этом указанный 3'-хвост содержит модификацию любого одного или большего числа из нуклеотидов, присутствующих в указанном 3'-хвосте. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост полностью модифицирован. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9 или 1-10 нуклеотидов, необязательно при этом любой один или большее число из указанных нуклеотидов являются модифицированными.

[00195] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 3'-концевую модификацию, при этом указанная 3'-концевая модификация включает в себя 3'-концевую модификацию, указанную в любой из последовательностей с SEQ ID NO: 101-190 или 795-798. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая защитную 3'-концевую модификацию.

[00196] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 3'-концевую модификацию, при этом указанная 3'-концевая модификация включает в себя: (i) 2'-O-Me-модифицированный нуклеотид в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области гРНК, (ii) три последовательно

расположенных 2’-O-МОЭ-модифицированных нуклеотида непосредственно в положении к 5’ от указанного 2’-O-Me-модифицированного нуклеотида, и (iii) три последовательно расположенные PS-связи между последними тремя нуклеотидами.

[00197] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 3’-концевую модификацию, при этом указанная 3’-концевая модификация включает в себя: (i) пять последовательно расположенных 2’-O-Me-модифицированных нуклеотидов от положения последнего нуклеотида указанной консервативной области егРНК или указанной консервативной области гРНК, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами.

[00198] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 3’-концевую модификацию, при этом указанная 3’-концевая модификация включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области егРНК или указанной консервативной области гРНК.

[00199] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 3’-концевую модификацию, при этом указанная 3’-концевая модификация включает в себя: (i) инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении последнего нуклеотида указанной консервативной области гРНК, и (ii) три последовательно расположенных 2’-O-Me-модифицированных нуклеотида в положении трех последних нуклеотидов указанной консервативной области гРНК или указанной консервативной области гРНК.

[00200] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая: (i) 15 последовательно расположенных 2’-O-Me-модифицированных нуклеотидов от последнего нуклеотида указанной консервативной области гРНК, (ii) пять последовательно расположенных 2’-F-модифицированных нуклеотидов непосредственно в положении к 5’ от указанных 2’-O-Me-модифицированных нуклеотидов, и (iii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами.

[00201] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая: (i) чередующиеся 2’-O-Me-модифицированные нуклеотиды и 2’-F-модифицированные нуклеотиды в положении последних 20 нуклеотидов указанной консервативной области гРНК, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами.

[00202] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 3’-концевую модификацию, при этом указанная 3’-концевая модификация включает в себя: (i) два или три последовательно расположенных 2’-O-Me-модифицированных нуклеотида, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами.

[00203] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 3’-концевую модификацию, при этом указанная 3’-концевая модификация включает в себя одну PS-связь между последним и предпоследним нуклеотидами.

[00204] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая: (i) 15 или 20 последовательно расположенных 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов, и (ii) три PS-связи между последними тремя нуклеотидами.

[00205] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию и 3'-концевую модификацию.

3'-хвост

[00206] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 3'-конец, содержащий 3'-хвост, который простирается и находится в положении к 3' от указанной консервативной части гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит от около 1 до около 20 нуклеотидов, от около 1 до около 15 нуклеотидов, от около 1 до около 10 нуклеотидов, от около 1 до около 5 нуклеотидов, от около 1 до около 4 нуклеотидов, от около 1 до около 3 нуклеотидов и от около 1 до около 2 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит 1 нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит 2 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит 3 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит 4 нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит около 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10, по меньшей мере 1-5, по меньшей мере 1-3, по меньшей мере 1-4, по меньшей мере 1-5, по меньшей мере 1-5, по меньшей мере 1-7 или по меньшей мере 1-10 нуклеотидов.

[00207] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост содержит от 1 до 20 нуклеотидов и следует за 3'-концом указанной консервативной области гРНК.

[00208] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост включает в себя или дополнительно включает в себя одно или большее число из следующего: защитную концевую модификацию, фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами, 2'-O-Me-модифицированный нуклеотид, 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид, 2'-F-модифицированный нуклеотид, инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием и их комбинацию.

[00209] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост включает в себя или дополнительно включает в себя одну или большее число фосфоротиоатных связей (PS) между нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост включает в себя или дополнительно включает в себя один или большее число 2'-O-Me-модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3'-хвост включает в себя или

дополнительно включает в себя один или большее число 2’-O-МОЭ-модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3’-хвост включает в себя или дополнительно включает в себя один или большее число 2’-F-модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3’-хвост включает в себя или дополнительно включает в себя один или большее число инвертированных модифицированных нуклеотидов с удаленными азотистыми основаниями. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3’-хвост включает в себя или дополнительно включает в себя одну или большее число защитных концевых модификаций. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3’-хвост включает в себя или дополнительно включает в себя комбинацию одного или большего числа из следующего: фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, 2’-O-Me-модифицированного нуклеотида, 2’-O-МОЭ-модифицированного нуклеотида, 2’-F-модифицированного нуклеотида, инвертированного модифицированного нуклеотида с удаленным азотистым основанием.

[00210] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК не содержит 3’-хвост.

Модификации 5’-концевой области

[00211] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5’-концевая область является модифицированной, например, первые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов указанной гРНК являются модифицированными. По всему тексту данной заявки указанная модификация может обозначаться как «5’-концевая модификация». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 5’-концевой области содержат больше чем одну модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один из концевых (т. е. первых) 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 5’-концевой области является модифицированным. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере два из концевых 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 5’-концевой области являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере три из концевых 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов в 5’-концевой области являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5’-концевая модификация представляет собой защитную 5’-концевую модификацию.

[00212] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения как 5’-, так и 3’-концевые области (т. е. концы) указанной гРНК являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 5’-концевая область гРНК является модифицированной. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модифицирована только 3’-концевая область (включая или исключая 3’-хвост) указанной консервативной части гРНК.

[00213] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификации в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из первых 7 нуклеотидов в 5’-концевой

области указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификации в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из 7 концевых нуклеотидов в 3'-концевой области. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 2, 3 или 4 из первых 4 нуклеотидов в 5'-концевой области и (или) 2, 3 или 4 из 4 концевых нуклеотидов в 3'-концевой области являются модифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 2, 3 или 4 из первых 4 нуклеотидов в 5'-концевой области связаны посредством фосфоротиоатных связей (PS).

[00214] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация 5'-конца и (или) 3'-конца включает в себя 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) или 2'-О-(2-метоксиэтил)- (2'-О-МОЭ-) модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя 2'-фтор- (2'-F-) модификацию нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя защитную концевую модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя больше чем одну модификацию, выбранную из защитной концевой модификации, 2'-О-Ме-, 2'-О-МОЭ-, 2'-фтор- (2'-F-) модификации, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами и инвертированного нуклеотида с удаленным азотистым основанием. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена эквивалентная модификация.

[00215] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит одну или большее число фосфоротиоатных связей (PS) между первыми одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью нуклеотидами на 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит одну или большее число PS-связей между последними одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью нуклеотидами на 3'-конце. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит одну или большее число PS-связей как между последними одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью нуклеотидами на 3'-конце, так и между первыми одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или семью нуклеотидами на 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные 5'- и 3'-концевые нуклеотиды, в дополнение к PS-связям, могут включать в себя 2'-О-Ме-, 2'-О-МОЭ- или 2'-F-модифицированные нуклеотиды.

[00216] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию, при этом, например, первый нуклеотид указанной гидовой области является модифицированным. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию, при этом первый нуклеотид указанной гидовой области содержит защитную 5'-концевую модификацию.

[00217] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2'-О-(2-метоксиэтил)- (2'-О-МОЭ-) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор- (2'-F-) модифицированного нуклеотида, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, инвертированного модифицированного нуклеотида с удаленным азотистым основанием или их комбинаций.

[00218] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-О-метил- (2'-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

[00219] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-фтор- (2'-F-) модифицированный нуклеотид.

[00220] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами.

[00221] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием.

[00222] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию любого одного или большего числа из нуклеотидов 1-7 указанной гидовой области гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя один модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя два модифицированных нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя три модифицированных нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя четыре модифицированных нуклеотида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя пять модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя шесть модифицированных нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя семь модифицированных нуклеотидов.

[00223] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию от 1 до 7, от 1 до 5, от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 нуклеотидов.

[00224] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 нуклеотидов от 5'-конца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в около 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 или 1-7 нуклеотидах от 5'-конца.

[00225] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в первом нуклеотиде от 5'-конца указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в первом и втором нуклеотидах от 5'-конца указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в первом, втором и третьем нуклеотидах от 5'-конца указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в первом, втором, третьем и четвертом нуклеотидах от 5'-конца указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в первом, втором, третьем, четвертом и пятом нуклеотидах от 5'-конца указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в первом, втором, третьем, четвертом, пятом и шестом нуклеотидах от 5'-конца указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификации в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом и седьмом нуклеотидах от 5'-конца указанной гРНК.

[00226] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами и (или) 2'-O-Me-модифицированный нуклеотид, и (или) 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид, и (или) 2'-F-модифицированный нуклеотид, и (или) инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием, и (или) их комбинации.

[00227] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 1, 2, 3, 4, 5, 6 и (или) 7 PS-связей между нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя около 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 или 1-7 PS-связей между нуклеотидами.

[00228] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя по меньшей мере одну PS-связь, при этом, в случае присутствия одной PS-связи, указанная связь находится между нуклеотидами 1 и 2 указанной гидовой области.

[00229] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя по меньшей мере две PS-связи, и указанные связи находятся между нуклеотидами 1 и 2, и 2 и 3 указанной гидовой области.

[00230] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной гидовой области.

[00231] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, и 4 и 5 указанной гидовой области.

[00232] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной гидовой области.

[00233] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя PS-связи между любым одним или большим числом из нуклеотидов 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 5 и 6, и 7 и 8 указанной гидовой области.

[00234] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию одного или большего числа из нуклеотидов 1-7 указанной гидовой области, при этом указанная модификация представляет собой PS-связь, инвертированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием, 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинации.

[00235] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию первого нуклеотида указанной гидовой области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, PS-связь с последующим нуклеотидом.

[00236] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию первого и (или) второго нуклеотидов указанной гидовой области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей между первым и вторым нуклеотидами и (или) между вторым и третьим нуклеотидами.

[00237] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию первого, второго и (или) третьего нуклеотидов указанной вариабельной области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей между первым и вторым нуклеотидами, между вторым и третьим нуклеотидами и (или) между третьим и четвертым нуклеотидами.

[00238] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию первого, второго, третьего и (или) четвертого нуклеотидов указанной вариабельной области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей между первым и вторым нуклеотидами, между вторым и третьим нуклеотидами, между третьим и четвертым нуклеотидами и (или) между четвертым и пятым нуклеотидами.

[00239] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя модификацию первого, второго, третьего, четвертого и (или) пятого нуклеотидов указанной вариабельной области с помощью 2'-O-Me, 2'-O-МОЭ, 2'-F или их комбинаций и, необязательно, одну или большее число PS-связей между первым и вторым нуклеотидами, между вторым и третьим нуклеотидами, между третьим и четвертым нуклеотидами, между четвертым и пятым нуклеотидами и (или) между пятым и шестым нуклеотидами.

[00240] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию, при этом указанная 5'-концевая модификация включает в себя 5'-концевую модификацию, указанную в любой из последовательностей с SEQ ID NO: 101-190 или 795-798.

[00241] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит 5'-концевую модификацию, которая включает в себя защитную 5'-концевую модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию, при этом указанная 5'-концевая модификация включает в себя 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области.

[00242] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию, при этом указанная 5'-концевая модификация включает в себя 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области, и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной гидовой области.

[00243] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию, при этом указанная 5'-концевая модификация включает в себя 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2, 3, 4 и 5 указанной гидовой области.

[00244] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию, при этом указанная 5'-концевая модификация включает в себя 2'-O-Me-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2, 3, 4 и 5 указанной гидовой области, и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной гидовой области.

[00245] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию, при этом указанная 5'-концевая

модификация включает в себя 2’-О-МОЭ-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области.

[00246] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5’-концевую модификацию, при этом указанная 5’-концевая модификация включает в себя 2’-О-МОЭ-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области, и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, и 3 и 4 указанной гидовой области.

[00247] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5’-концевую модификацию, при этом указанная 5’-концевая модификация включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной гидовой области.

[00248] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5’-концевую модификацию, при этом указанная 5’-концевая модификация включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной гидовой области и 2’-О-Ме-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области.

[00249] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5’-концевую модификацию, при этом указанная 5’-концевая модификация включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием в положении нуклеотида 1 указанной гидовой области, 2’-О-Ме-модифицированные нуклеотиды в положениях нуклеотидов 1, 2 и 3 указанной гидовой области, и PS-связи между нуклеотидами 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, и 5 и 6 указанной гидовой области.

[00250] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5’-концевую модификацию и 3’-концевую модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модифицированные нуклеотиды на 5’-конце и 3’-конце, и модифицированные нуклеотиды в одной или большем числе других областей, описанных в таблице 3.

[00251] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит модифицированные нуклеотиды, расположенные не на 5’-конце или 3’-конце. Иллюстративные паттерны модификаций описаны ниже и в таблице 1.

Модификации верхнего стебля

[00252] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя модификацию любого одного или большего числа из US1-US12 в указанной области верхнего стебля.

[00253] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация

верхнего стебля включает в себя модификацию по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всех 12 нуклеотидов в указанной области верхнего стебля.

[00254] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя модификацию около 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10 или 1-12 нуклеотидов в указанной области верхнего стебля.

[00255] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя 1, 2, 3, 4 или 5 модификаций YA в сайте YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена егРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 модификаций YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена егРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя одну модификацию YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена егРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя 2 модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация верхнего стебля включает в себя 3 модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения одна или большее число модификаций YA находятся в сайте YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения одна или большее число модификаций YA находятся дистальнее сайта YA.

[00256] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя 2'-O-Me-модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя 2'-F-модифицированный нуклеотид.

[00257] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид, 2'-O-МОЭ-модифицированный нуклеотид, 2'-F-модифицированный нуклеотид и (или) их комбинации.

[00258] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит модификацию верхнего стебля, как показано в любой из последовательностей, представленных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную модификацию верхнего стебля комбинируют с защитной

5’-концевой модификацией, например, как показано для соответствующей последовательности, представленной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную модификацию верхнего стебля комбинируют с защитной 3’-концевой модификацией, например, как показано для соответствующей последовательности, представленной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную модификацию верхнего стебля комбинируют с 5’- и 3’-концевыми модификациями, как показано для соответствующей последовательности, представленной в таблице 1.

[00259] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 5’-концевую модификацию и модификацию верхнего стебля. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 3’-концевую модификацию и модификацию верхнего стебля. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 5’-концевую модификацию, 3’-концевую модификацию и модификацию верхнего стебля.

Модификации шпильки

[00260] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификацию в указанной области шпильки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация области шпильки включает в себя по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, выбранный из 2’-О-метил- (2’-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2’-фтор- (2’-F)- модифицированного нуклеотида и (или) их комбинаций.

[00261] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация области шпильки находится в области шпильки 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация области шпильки находится в области шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модификации находятся в пределах областей шпильки 1 и шпильки 2, необязательно при этом «n» между шпилькой 1 и шпилькой 2 также модифицирован.

[00262] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию шпильки, при этом указанная модификация шпильки включает в себя 1, 2 или 3 модификаций YA в сайте YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию шпильки, при этом указанная модификация шпильки включает в себя по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 модификаций YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию шпильки, при этом указанная модификация шпильки включает в себя одну модификацию YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая модификацию шпильки, при этом указанная модификация шпильки включает в себя 2 модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация шпильки включает в себя 3 модификации YA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения одна или большее число модификаций YA находятся в сайте YA. В

некоторых вариантах осуществления данного изобретения одна или большее число модификаций YA находятся дистальнее сайта YA.

[00263] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-O-метил- (2'-O-Me-) модифицированный нуклеотид.

[00264] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2'-фтор- (2'-F-) модифицированный нуклеотид.

[00265] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация области шпильки включает в себя по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, выбранный из 2'-H-модифицированного нуклеотида (ДНК), PS-модифицированного нуклеотида, модификации YA, 2'-O-метил- (2'-O-Me-) модифицированного нуклеотида, 2'-фтор- (2'-F)- модифицированного нуклеотида и (или) их комбинаций.

[00266] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 3'-концевую модификацию и модификацию в указанной области шпильки.

[00267] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию и модификацию в указанной области шпильки.

[00268] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификацию верхнего стебля и модификацию в указанной области шпильки.

[00269] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификацию шпильки, как показано в любой из последовательностей, представленных в таблице 1A. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную модификацию шпильки комбинируют с 5'-концевой модификацией, как показано для соответствующей последовательности, представленной в таблице 1A. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную модификацию шпильки комбинируют с 3'-концевой модификацией, как показано для соответствующей последовательности, представленной в таблице 1A. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную модификацию шпильки комбинируют с 5'- и 3'-концевыми модификациями, как показано для соответствующей последовательности, представленной в таблице 1A.

[00270] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 3'-концевую модификацию, модификацию в указанной области шпильки, модификацию верхнего стебля и 5'-концевую модификацию.

Иллюстративные модифицированные гРНК

[00271] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК, описанные в данном документе, содержат или состоят из любой из последовательностей, представленных в таблице 1A. Кроме того, данное изобретение охватывает гРНК, которые содержат модификации из любой из последовательностей, представленных в таблице 1A и

идентифицированных в ней с помощью SEQ ID No. То есть нуклеотиды могут быть одинаковыми или разными, но показанный паттерн модификаций может быть таким же или похожим на паттерн модификаций гидовой последовательности из таблицы 1А. Паттерн модификаций включает в себя относительное положение и идентичность модификаций указанной гРНК (например, 5'-концевая область, область нижнего стебля, область выступа, область верхнего стебля, область ядра, область шпильки 1, область шпильки 2, 3'-концевая область).

[00272] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный паттерн модификаций содержит по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% модификаций любой из последовательностей, представленных в столбце последовательностей в таблице 1А, или по одной или большему числу областей указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен паттерну модификаций любой из последовательностей, представленных в столбце последовательностей в таблице 1А. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен по одной или большему числу (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) областей последовательности, представленной в таблице 1А, например, по 5'-концевой области, области нижнего стебля, области выступа, области верхнего стебля, области ядра, области шпильки 1, области шпильки 2 и (или) 3'-концевой области.

[00273] Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен паттерну модификаций последовательности в пределах 5'-концевой области. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен в пределах нижнего стебля. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен в пределах выступа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен в пределах верхнего стебля. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен в пределах ядра. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен в пределах шпильки 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом

указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен в пределах шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом указанный паттерн модификаций по меньшей мере на 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99% идентичен в пределах 3'-конца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный паттерн модификаций отличается от паттерна модификаций последовательности, представленной в таблице 1A, или области (например, 5'-концевой области, области нижнего стебля, области выступа, области верхнего стебля, области ядра, области шпильки 1, области шпильки 2, 3'-концевой области) такой последовательности в 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 положениях нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификации, которые отличаются от модификаций последовательности, представленной в таблице 1A, в 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 положениях нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификации, которые отличаются от модификаций области (например, 5'-концевой области, области нижнего стебля, области выступа, области верхнего стебля, области ядра, области шпильки 1, области шпильки 2, 3'-концевой области) последовательности, представленной в таблице 1A, в 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 положениях нуклеотидов.

[00274] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 2'-O-метил- (2'-O-Me-) модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 2'-O-(2-метоксиэтил)- (2'-O-МОЭ-) модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 2'-фтор- (2'-F-) модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит модификацию YA.

[00275] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию, 3'-концевую модификацию или 5'- и 3'-концевую модификацию, такую как защитная концевая модификация. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя 2'-O-метил- (2'-O-Me-), 2'-O-(2-метоксиэтил)- (2'-O-МОЭ-) и (или) 2'-фтор- (2'-F-) модифицированный нуклеотид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 5'-концевая модификация включает в себя по меньшей мере одну фосфоротиоатную связь (PS) и один или большее число 2'-O-метил- (2'-O-Me-), 2'-O-(2-метоксиэтил)- (2'-O-МОЭ-) и (или) 2'-фтор- (2'-F-) модифицированных нуклеотидов. Указанная концевая модификация может включать в себя фосфоротиоатную (PS), 2'-O-метил- (2'-O-Me-), 2'-O-(2-метоксиэтил)- (2'-O-МОЭ-) и (или) 2'-фтор- (2'-F-)

модификацию. Эквивалентные концевые модификации также охватываются вариантами осуществления данного изобретения, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит концевую модификацию в комбинации с модификацией одной или большего числа областей указанной гРНК.

[00276] Данное изобретение охватывает модифицированные гРНК, содержащие комбинации 5'-концевых модификаций, 3'-концевых модификаций, модификаций верхнего стебля, модификаций шпильки и модификаций 3'-хвоста, как описано выше. Иллюстративные модифицированные гРНК представлены ниже.

[00277] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая или состоящая из любой из последовательностей, описанных в SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698, 801-875. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая или состоящая из любой из последовательностей, описанных в SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 или 901-975, включая модификации, указанные в таблице 1A.

[00278] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая любую из последовательностей с SEQ ID NO: 201-294, при этом указанная гРНК дополнительно содержит гидовую область, которая комплементарна целевой последовательности и направляет Cas9 к его цели для расщепления. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая любую из модифицированных последовательностей с SEQ ID NO: 301-394, при этом указанная гРНК дополнительно содержит гидовую область, которая комплементарна целевой последовательности и направляет Cas9 к его цели для расщепления. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая нуклеиновые кислоты, которые по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентичны нуклеиновым кислотам любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 или 801-875. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая нуклеиновые кислоты, которые по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентичны нуклеиновым кислотам любой из последовательностей с SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 или 901-975, при этом указанный паттерн модификаций идентичен паттерну модификаций, представленному в референсной последовательности с идентификатором, указанным в таблице 1A. Любая из указанных выше гРНК может дополнительно содержать три фосфоротиоатные связи (PS), связывающие первые четыре нуклеотида на 5'-конце, и три PS-связи, связывающие последние четыре нуклеотида на 3'-конце.

[00279] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификации в 1, 2, 3 или 4 из первых 4 нуклеотидов на ее 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первые три или четыре нуклеотида на 5'-конце и последние три или четыре нуклеотида на 3'-конце являются

модифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первые четыре нуклеотида на 5’-конце и последние четыре нуклеотида на 3’-конце связаны посредством фосфоротиоатных связей (PS). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя 2’-O-Me-модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя 2’-F-модификацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модификация включает в себя 2’-O-МОЭ-модификацию.

[00280] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификации в 1, 2, 3 или 4 из первых 4 нуклеотидов на ее 5’-конце, если указанные нуклеотиды присутствуют в указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК содержит модификации в 1, 2, 3 или 4 из последних 4 нуклеотидов на ее 3’-конце (3’-хвост или консервативная часть егРНК). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первые четыре нуклеотида на 5’-конце и последние четыре нуклеотида на 3’-конце связаны посредством PS-связей, и первые три нуклеотида на 5’-конце и последние три нуклеотида на 3’-конце содержат 2’-O-Me- или 2’-O-МОЭ-модификации.

[00281] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первые четыре нуклеотида на 5’-конце и последние четыре нуклеотида на 3’-конце связаны посредством PS-связей, и первые три нуклеотида на 5’-конце и последние три нуклеотида на 3’-конце содержат 2’-F-модификации.

[00282] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, при этом LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 и LS12 модифицированы с помощью 2’-O-Me, если указанные нуклеотиды присутствуют в указанной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый из нуклеотидов в области выступа указанной гРНК модифицирован с помощью 2’-O-Me. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый из нуклеотидов в области верхнего стебля указанной гРНК модифицирован с помощью 2’-O-Me. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения N16, N17 и N18 в области ядра указанной гРНК модифицированы с помощью 2’-O-Me. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый из оставшихся нуклеотидов в области шпильки 1 указанной гРНК модифицирован с помощью 2’-O-Me. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый из оставшихся нуклеотидов в области шпильки 2 указанной гРНК модифицирован с помощью 2’-O-Me.

[00283] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5’-концевую модификацию и одну или большее число модификаций в одной или большем числе из следующего: области верхнего стебля; области шпильки 1; и области шпильки 2, при этом указанная 5’-концевая модификация включает в себя по меньшей мере две фосфоротиоатные связи в пределах первых семи нуклеотидов указанного 5’-конца.

[00284] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию и одну или большее число модификаций в одной или большем числе из следующего: области верхнего стебля; области шпильки 1; и области шпильки 2, при этом указанная 5'-концевая модификация включает в себя одну или большее число фосфоротиоатных связей на 5'-конце. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения одна или большее число фосфоротиоатных связей связывают 5'-концевые нуклеотиды.

[00285] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 5'-концевую модификацию и одну или большее число модификаций в одной или большем числе из следующего: области верхнего стебля; области шпильки 1; и области шпильки 2, при этом указанная 5'-концевая модификация включает в себя одну или большее число фосфоротиоатных связей в пределах первых семи нуклеотидов указанного 5'-конца.

[00286] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая любую из модифицированных последовательностей с SEQ ID NO: 201-294 или 301-394, при этом указанная гРНК дополнительно содержит 5'-гидовую область, которая по меньшей мере частично комплементарна целевой последовательности и необязательно направляет Cas9 к его цели для расщепления.

[00287] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая нуклеотиды, которые по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентичны нуклеотидам любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 или 801-875, при этом указанный паттерн модификаций идентичен паттерну модификаций, представленному в референсной последовательности. То есть нуклеотиды A, U, C и G могут отличаться на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% от того, что показано в указанных последовательностях, но указанная модификация остается неизменной.

[00288] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 2'-O-Me модифицированные нуклеотиды в: положениях первых трех нуклеотидов на 5'-конце; LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 и LS12 в нижнем стебле; B1 и B2 в области выступа; каждом из положений нуклеотидов в области верхнего стебля; N16, N17 и N18 в области ядра; каждом из положений нуклеотидов в области шпильки 1; положении одного нуклеотида между шпилькой 1 и шпилькой 2; каждом из положений нуклеотидов в области шпильки 2; и в положениях последних четырех нуклеотидов на 3'-конце, если указанные положения нуклеотидов присутствуют в указанной гидовой молекуле. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК дополнительно содержит три PS-связи между первыми четырьмя нуклеотидами на 5'-конце и три PS-связи между последними четырьмя нуклеотидами на 3'-конце.

[00289] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 2'-O-Me модифицированные нуклеотиды в: положениях первых трех

нуклеотидов на 5’-конце; LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 и LS12 в нижнем стебле; B1-B6 в области выступа; каждом из положений нуклеотидов в области верхнего стебля; N16, N17 и N18 в области ядра; каждом из положений нуклеотидов в области шпильки 1; положении одного нуклеотида между шпилькой 1 и шпилькой 2; каждом из положений нуклеотидов в области шпильки 2; и в положениях последних четырех нуклеотидов на 3’-конце, если указанные положения нуклеотидов присутствуют в указанной гидовой молекуле. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК дополнительно содержит три PS-связи между первыми четырьмя нуклеотидами на 5’-конце и три PS-связи между последними четырьмя нуклеотидами на 3’-конце.

[00290] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 2’-F-модифицированные нуклеотиды в: LS9 и LS10 в нижнем стебле; 15-N18 в области ядра; H2-9-HS-15 в области шпильки 2; и в положениях предпоследнего, третьего с конца и четвертого с конца нуклеотидов в 3’-концевой области.

[00291] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая 2’-F-модифицированные нуклеотиды в: каждом из положений нуклеотидов в нижнем стебле; 15-N18 в области ядра; H2-9-HS-15 в области шпильки 2; и в положениях предпоследнего, третьего с конца и четвертого с конца нуклеотидов в 3’-концевой области.

[00292] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена гРНК, содержащая: 2’-O-Me модифицированные нуклеотиды в LS8, LS10, LS12, H1-2, H1-4, H1-6, H1-8, H1-10, H1-12, H2-1, H2-3, H2-5, H2-7, H2-9, H2-11, H2-13, H2-15 и в положениях последнего и третьего с конца нуклеотидов на 3’-конце; и 2’-F-модификации в LS7, LS9, LS11; H1-1, H1-3, H1-5, H1-7, H1-9, H1-11, H1-13, H2-2, H2-4, H2-6, H2-8, H2-10, H2-12, H2-14 и в положениях предпоследнего и четвертого с конца нуклеотидов на 3’-конце, если указанные положения нуклеотидов присутствуют в указанной гидовой молекуле.

[00293] Любой из указанных выше паттернов модификаций можно комбинировать с паттерном модификаций, указанным в вариантах осуществления данного изобретения, описанных выше, например, в разделе краткого описания или в таблице 1, в той степени, при которой они не перекрываются. В случае, если комбинирование указанного выше паттерна модификаций с паттерном модификаций, указанным в разделе краткого описания или в таблице 1A, приводит к несовместимым модификациям (например, одно и то же положение является и 2’-O-Me-, и 2’-фтор-модифицированным), приоритет предоставляется модификации, указанной в разделе краткого описания или в таблице 1.

Домены/области егРНК

[00294] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения гРНК, представленная в данном документе, представляет собой егРНК. В работе *Briner AE et al.*, *Molecular Cell* 56: 333-339 (2014) описаны функциональные домены егРНК, обозначенные в данном документе как «домены», включая домен «спейсера», ответственный за нацеливание, домен «нижний стебель», домен «выступ», домен «верхний стебель»

(который может содержать тетрапетлю), домен «ядро» и домены «шпилька 1» и «шпилька 2». См. работу Briner et al. на стр. 334, фиг. 1A. Как подробно описано в других частях данного документа, в описанной в данном документе егРНК могут быть укорочены один или большее число доменов (например, шпилька 1 и (или) верхний стебель).

[00295] В таблице 3 представлено схематическое изображение доменов егРНК, используемых в контексте данного изобретения. В таблице 3 «n» между областями обозначает вариабельное число нуклеотидов, например, от 0 до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или большего числа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения n равно 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения n равно 1.

5'-концевая область

[00296] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит нуклеотиды на 5'-конце, как показано в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения 5'-конец указанной егРНК содержит спейсерную или гидовую область, которая функционирует для направления белка Cas, например, белка Cas9, к целевой нуклеотидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 5'-конец не содержит гидовую область. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 5'-конец содержит спейсер и дополнительные нуклеотиды, которые не функционируют для направления белка Cas к целевой нуклеотидной области.

Нижний стебель

[00297] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит область нижнего стебля (LS), которая, при ее линейном рассмотрении, отделена областями выступа и верхнего стебля. См. таблицу 3.

[00298] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные области нижнего стебля содержат 1-12 нуклеотидов, например, в одном варианте осуществления данного изобретения указанные области нижнего стебля содержат LS1-LS12. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область нижнего стебля содержит меньше нуклеотидов, чем показано в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область нижнего стебля содержит больше нуклеотидов, чем показано в таблице 3. Когда указанная область нижнего стебля содержит меньшее или большее число нуклеотидов, чем показано на схеме в таблице 3, следует сохранять паттерн модификаций, который будет очевиден для специалиста в данной области техники.

[00299] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область нижнего стебля содержит нуклеотиды, которые являются комплементарными по последовательности нуклеиновой кислоты при считывании в противоположных направлениях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная комплементарность по последовательности нуклеиновой кислоты нижнего стебля приводит ко вторичной структуре стебля в данной егРНК (например, указанные области

могут образовывать пары оснований друг с другом). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные области нижнего стебля могут иметь неполную комплементарность друг другу при считывании в противоположных направлениях.

Выступ

[00300] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит область выступа, содержащую шесть нуклеотидов - B1-B6. При линейном рассмотрении указанная область выступа разделена на две области. См. таблицу 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область выступа содержит шесть нуклеотидов, при этом за двумя первыми нуклеотидами следует область верхнего стебля, за которой следуют четыре последних нуклеотида указанной области выступа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область выступа содержит меньше нуклеотидов, чем показано в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область выступа содержит больше нуклеотидов, чем показано в таблице 3. Когда указанная область выступа содержит меньшее или большее число нуклеотидов, чем показано на схеме в таблице 3, следует сохранять паттерн модификаций, который будет очевиден для специалиста в данной области техники.

[00301] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения присутствие выступа приводит к пространственному перегибу между модулями верхнего и нижнего стебля в егРНК.

Верхний стебель

[00302] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область верхнего стебля представляет собой укороченную область верхнего стебля, такую как любая из укороченных областей верхнего стебля, описанных в других частях данного документа.

[00303] В других вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит область верхнего стебля, содержащую 12 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область верхнего стебля содержит последовательность петель. В некоторых случаях указанная петля представляет собой тетрапетлю (петлю, состоящую из четырех нуклеотидов). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область верхнего стебля содержит больше нуклеотидов, чем показано в таблице 3.

[00304] Когда указанная область верхнего стебля содержит меньшее или большее число нуклеотидов, чем показано на схеме в таблице 3, следует сохранять паттерн модификаций, который будет очевиден для специалиста в данной области техники.

[00305] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область верхнего стебля содержит нуклеотиды, которые являются комплементарными по последовательности нуклеиновой кислоты при считывании в противоположных направлениях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная комплементарность по последовательности нуклеиновой кислоты верхнего стебля

приводит ко вторичной структуре стебля в данной егРНК (например, указанные области могут образовывать пары оснований друг с другом). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные области верхнего стебля могут иметь неполную комплементарность друг другу при считывании в противоположных направлениях.

Ядро

[00306] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит область ядра, которая находится между областью нижнего стебля и областью шпильки 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное ядро содержит 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область ядра содержит нуклеотиды с N1 по N18, как показано в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область ядра содержит замещение (например, в положении N18) или в ней отсутствует нуклеотид, например, любые из областей ядра с замещением или с отсутствием нуклеотида, подробно описанные в других частях данного документа.

[00307] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область ядра содержит меньше нуклеотидов, чем показано в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область ядра содержит больше нуклеотидов, чем показано в таблице 3. Когда указанная область ядра содержит меньшее или большее число нуклеотидов, чем показано на схеме в таблице 3, следует сохранять паттерн модификаций, который будет очевиден для специалиста в данной области техники.

[00308] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область ядра содержит нуклеотиды, которые являются комплементарными по последовательности нуклеиновой кислоты при считывании в противоположных направлениях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная комплементарность по последовательности нуклеиновой кислоты приводит ко вторичной структуре стебля и (или) стебля - петли в данной егРНК (например, определенные нуклеотиды в указанной области ядра могут образовывать пары оснований друг с другом). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные области ядра могут иметь неполную комплементарность друг другу при считывании в противоположных направлениях.

Шпилька

[00309] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит одну или большее число областей шпильки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки находится ниже (т. е. в направлении к 3’ от) указанной области ядра. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения область нуклеотидов, находящаяся непосредственно ниже указанной области ядра, именуется «шпилькой 1» или «H1». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения область нуклеотидов, находящаяся в направлении к 3’ от шпильки 1, именуется «шпилькой 2» или «H2». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки содержит как указанную шпильку 1, так и

указанную шпильку 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит указанную шпильку 1 и указанную шпильку 2.

[00310] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки 1 представляет собой укороченную область шпильки 1, такую как любая из укороченных областей шпильки 1, описанных в других частях данного документа.

[00311] В других вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки 1 содержит 12 нуклеотидов непосредственно ниже указанной области ядра. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки 1 содержит нуклеотиды с H1-1 по H1-12, как показано в таблице 3.

[00312] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки 2 содержит 15 нуклеотидов ниже указанной области шпильки 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки 2 содержит нуклеотиды с H2-1 по H2-15, как показано в таблице 3.

[00313] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения между указанной областью шпильки 1 и указанной областью шпильки 2 находятся один или большее число нуклеотидов. Указанные один или большее число нуклеотидов между указанной областью шпильки 1 и указанной областью шпильки 2 могут быть модифицированными или немодифицированными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения шпилька 1 и шпилька 2 разделены одним нуклеотидом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные области шпильки содержат меньшее число нуклеотидов, чем показано в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные области шпильки содержат большее число нуклеотидов, чем показано в таблице 3. Когда область шпильки содержит меньшее или большее число нуклеотидов, чем показано на схеме в таблице 3, следует сохранять паттерн модификаций, который будет очевиден для специалиста в данной области техники.

[00314] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения область шпильки содержит нуклеотиды, которые являются комплементарными по последовательности нуклеиновой кислоты при считывании в противоположных направлениях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные области шпильки могут быть не полностью комплементарными друг другу при считывании в противоположных направлениях (например, вершина или петля шпильки содержит неспаренные нуклеотиды).

[00315] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит замещение шпильки 1 на нуклеотиды «n», где «n» представляет собой целое число от 1 до 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5, 4, 3 и 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная область шпильки 1 егРНК замещена на 2 нуклеотида.

3’-конец

[00316] Указанная егРНК имеет 3’-конец, который представляет собой последний нуклеотид в указанной егРНК. 3’-концевая область включает в себя последние 1-7 нуклеотидов от 3’-конца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения

указанный 3’-конец представляет собой конец шпильки 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК содержит нуклеотиды, расположенные после указанной (-ых) области (областей) шпильки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная егРНК включает в себя 3’-хвостовую область, и в таком случае последний нуклеотид 3’-хвоста является 3’-концом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный 3’-хвост содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 или большее число нуклеотидов, например, которые не связаны со вторичной структурой шпильки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3’-хвостовая область содержит 1, 2, 3 или 4 нуклеотида, которые не связаны со вторичной структурой шпильки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3’-хвостовая область содержит 4 нуклеотида, которые не связаны со вторичной структурой шпильки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная 3’-хвостовая область содержит 1, 2 или 3 нуклеотида, которые не связаны со вторичной структурой шпильки.

Таблица 2 (консервативная часть егРНК spyCas9; SEQ ID NO: 400)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
G	U	U	U	U	A	G	A	G	C	U	A	G	A	A	A	U	A	G	C	A	A	G	U	U	A	A	A	A	U
LS1-LS6						B1-B2		US1-US12												B2-B6				LS7-LS12					
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
A	A	G	G	C	U	A	G	U	C	C	G	U	U	A	U	C	A	A	C	U	U	G	A	A	A	A	A	G	U
Ядро																		С H1-1 по H1-12											

61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
G	G	C	A	C	C	G	A	G	U	C	G	G	U	G	C
N	С H2-1 по H2-15														

Таблица 3 (области егРНК (линейный вид, от 5’ к 3’)

	LS1-6		B1-2		US1-12		B3-6	
5’-конец (n)	Нижний стебель	n	Выступ	n	Верхний стебель	n	Выступ	n

LS7-12		N1-18		C H1-1 по H1-12		C H2-1 по P2-15	
Нижний стебель	n	Ядро	n	Шпилька 1	n	Шпилька 2	3’-конец

Композиции и наборы

[00317] Данное изобретение включает в себя композиции, содержащие любую из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), описанных в данном документе, и носитель, эксципиент, разбавитель или т. п. В некоторых случаях указанные эксципиент или разбавитель являются инертными. В некоторых случаях указанные эксципиент или разбавитель не являются инертными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлен фармацевтический состав, содержащий любую из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент, разбавитель или т. п. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный фармацевтический состав дополнительно содержит ЛНЧ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный фармацевтический состав дополнительно содержит белок Cas9 или иРНК, кодирующую белок Cas9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный фармацевтический состав содержит любую одну или большее число из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), ЛНЧ и белок Cas9 или иРНК, кодирующую белок Cas9.

[00318] Также представлены наборы, содержащие одну или большее число гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), композиции или фармацевтические составы, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения набор дополнительно содержит один или большее число растворителей, растворов, буферов, каждый из которых отделен от указанных композиции или фармацевтического состава, инструкций или осушителей.

Композиции, содержащие РНК-направляемый ДНК-связывающий агент или иРНК, кодирующую РНК-направляемый ДНК-связывающий агент

[00319] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлены композиции или фармацевтические составы, содержащие по меньшей мере одну гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), описанную в данном документе, и РНК-направляемый ДНК-связывающий агент или нуклеиновую кислоту (например, иРНК), кодирующую РНК-направляемый ДНК-связывающий агент. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент представляет собой белок Cas. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная гРНК вместе с белком Cas или нуклеиновой кислотой (например, иРНК), кодирующей белок Cas, называется «РНП Cas». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент представляет собой агент, который взаимодействует с гРНК, направляя указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент к целевой последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент представляет собой белок Cas из системы CRISPR/Cas типа II. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный белок Cas представляет собой Cas9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный белок Cas9 представляет собой Cas9 дикого типа. В

некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный белок Cas9 происходит из белка Cas9 из *Streptococcus pyogenes*, например, из белка Cas9 из *S. pyogenes* (sypCas9). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлены композиции, содержащие по меньшей мере одну гРНК и нуклеазу или иРНК, кодирующую spyCas9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный белок Cas9 не происходит из *S. pyogenes*, но функционирует таким же образом, что и белок Cas9 из *S. pyogenes*, так, что гРНК, специфичная для белка Cas9 из *S. pyogenes*, будет направлять указанный белок Cas9, не происходящий из *S. Pyogenes*, к его целевому сайту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный белок Cas9 происходит из белка Cas9 из *Staphylococcus aureus*, например, SaCas9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлены композиции, содержащие по меньшей мере одну гРНК и нуклеазу или иРНК, кодирующую saCas9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный Cas индуцирует образование двухцепочечного разрыва в целевой ДНК. Эквиваленты белков spyCas9 и saCas9 охватываются вариантами осуществления данного изобретения, описанными в данном документе.

[00320] РНК-направляемые ДНК-связывающие агенты, включительно с Cas9, включают в себя модифицированные РНК-направляемые ДНК-связывающие агенты и их варианты. Модифицированные версии, имеющие один неактивный каталитический домен, либо RuvC, либо HNH, имеют название «никазы». Никазы разрезают только одну нить в целевой ДНК, создавая таким образом одноцепочечный разрыв. Одноцепочечный разрыв также может быть известен как «надрез». В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные композиции и способы включают в себя никазы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные композиции и способы включают в себя никазу - РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, такую как никаза Cas9, которая индуцирует надрез, но не двухцепочечный разрыв, в целевой ДНК.

[00321] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная нуклеаза, например, РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, может быть модифицирована, чтобы содержать только один функциональный нуклеазный домен. Например, указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть модифицирован так, чтобы мутировать или полностью или частично удалить один из нуклеазных доменов для снижения его активности по расщеплению нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения применяется никаза Cas, имеющая домен RuvC со сниженной активностью. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения применяется никаза Cas, имеющая неактивный домен RuvC. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения применяется никаза Cas, имеющая домен HNH со сниженной активностью. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения применяется никаза Cas, имеющая неактивный домен HNH.

[00322] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения консервативная аминокислота в пределах нуклеазного домена РНК-направляемого ДНК-связывающего агента замещена с целью снижения или изменения нуклеазной активности. В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения белок Cas может содержать аминокислотное замещение в RuvC или в RuvC-подобном нуклеазном домене. Иллюстративные аминокислотные замещения в RuvC или в RuvC-подобном нуклеазном домене включают в себя D10A (на основе белка Cas9 из *S. pyogenes*). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный белок Cas может содержать аминокислотное замещение в HNH или в HNH-подобном нуклеазном домене. Иллюстративные аминокислотные замещения в HNH или в HNH-подобном нуклеазном домене включают в себя E762A, H840A, N863A, H983A и D986A (на основе белка spyCas9).

[00323] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения комплекс РНП, описанный в данном документе, содержит никазу или иРНК, кодирующую никазу, и пару гРНК (одна или обе из которых могут представлять собой егРНК), которые комплементарны смысловой и антисмысловой цепям целевой последовательности, соответственно. В указанном варианте осуществления данного изобретения гРНК (например, егРНК) направляют указанную никазу к целевой последовательности и вносят двухцепочечный разрыв (ДЦР) путем создания надреза на противоположных цепях целевой последовательности (т. е. двойной надрез). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения применение двойного надреза может улучшить специфичность и снизить нецелевые эффекты. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения никазу - РНК-направляемый ДНК-связывающий агент применяют вместе с двумя отдельными гРНК (например, егРНК), которые выбраны так, чтобы находиться в непосредственной близости для создания двойного надреза в целевой ДНК.

[00324] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения применяют химерные белки Cas, в которых один домен или область белка замещены частью другого белка. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения домен нуклеазы Cas может быть замещен доменом из другой нуклеазы, такой как Fok1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения белок Cas может представлять собой модифицированную нуклеазу.

[00325] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный белок Cas включает в себя слитый белок, содержащий каталитически неактивную нуклеазу Cas (например, Cas9), связанную с гетерологичным функциональным доменом (см., например, WO2014152432). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный каталитически неактивный Cas9 происходит из *S. pyogenes*. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный каталитически неактивный Cas содержит мутации, которые инактивируют указанный Cas. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный гетерологичный функциональный домен представляет собой домен, который модифицирует экспрессию генов, гистонов или ДНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный гетерологичный функциональный домен представляет собой домен активатора транскрипции или домен репрессора транскрипции. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения

указанная нуклеаза представляет собой каталитически неактивную нуклеазу Cas, такую как dCas9.

[00326] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения целевая последовательность может примыкать к МПП - мотиву, примыкающему к протоспейсеру (англ. «PAM»). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПП может примыкать к или находиться в пределах 1, 2, 3 или 4 нуклеотидов 3'-конца целевой последовательности. Длина и последовательность МПП могут зависеть от применяемого белка Cas. Например, МПП может быть выбран из консенсусной или конкретной последовательности МПП для конкретного белка Cas9 или ортолога Cas9, включительно с таковыми, описанными на фиг. 1 из работы Ran et al., Nature 520: 186-191 (2015). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПП может иметь длину в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов. Неограничивающие иллюстративные последовательности МПП включают в себя NGG, NAG, NGA, NGAG, NGCG, NNGRRT, TTN, NGGNG, NG, NAAAAN, NNAAAAW, NNNNACA, GNNNCNNA и NNNNGATT (где N представляет собой любой нуклеотид, W представляет собой либо A, либо T, и R представляет собой либо A, либо G). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПП может представлять собой NGG. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПП может представлять собой NGGNG. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПП может представлять собой NNAAAAW.

[00327] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный гетерологичный функциональный домен может способствовать транспорту указанного РНК-направляемого ДНК-связывающего агента в ядро клетки. Например, указанный гетерологичный функциональный домен может представлять собой сигнал ядерной локализации (СЯЛ, англ. «NLS»). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с 1-10 СЯЛ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с 1-5 СЯЛ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с одним СЯЛ. Когда применяют один СЯЛ, указанный СЯЛ может быть слит с N-концом и С-концом последовательности указанного РНК-направляемого ДНК-связывающего агента. Он также может быть вставлен внутрь последовательности указанного РНК-направляемого ДНК-связывающего агента. В других вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с больше чем одним СЯЛ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с 2, 3, 4 или 5 СЯЛ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с двумя СЯЛ. В определенных вариантах осуществления данного изобретения указанные два СЯЛ могут быть одинаковыми (например, два СЯЛ SV40) или разными. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-

связывающий агент может быть слит с двумя последовательностями СЯЛ (например, SV40) на карбокси-конце. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с двумя СЯЛ - с одним на N-конце и с одним на С-конце. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит с 3 СЯЛ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный РНК-направляемый ДНК-связывающий агент может быть слит без СЯЛ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный СЯЛ может представлять собой монопартитную последовательность, такую, например, как СЯЛ SV40 - PKKKRKV (SEQ ID NO: 1001) или PKKKRRV (SEQ ID NO: 1002). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный СЯЛ может представлять собой бипартитную последовательность, такую как СЯЛ нуклеоплазмина - KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 1003). В конкретном варианте осуществления данного изобретения с С-концом указанного РНК-направляемого ДНК-связывающего агента может быть слит единственный СЯЛ - PKKKRKV (SEQ ID NO: 1001). В указанный сайт слияния, необязательно, могут быть включены один или большее число линкеров.

[00328] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения применяют нуклеиновую кислоту (например, иРНК), содержащую ОРС, кодирующую РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, при этом указанная нуклеиновая кислота имеет один или большее число из указанных ниже признаков. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС, кодирующая РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, например, нуклеазу Cas9, такую как Cas9 из *S. pyogenes*, имеет содержание аденина, варьирующее от ее минимального содержания аденина до около 150% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения содержание аденина в указанной ОРС составляет меньше чем или ровно около 145%, 140%, 135%, 130%, 125%, 120%, 115%, 110%, 105%, 104%, 103%, 102% или 101% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, равное ее минимальному содержанию аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 150% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 145% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно 140% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно 135% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно 130% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 125% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 120% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 115% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 110% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 105% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 104% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 103% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 102% от ее минимального содержания аденина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание аденина, которое составляет меньше чем или ровно около 101% от ее минимального содержания аденина.

[00329] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое варьирует от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов до 200% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения содержание адениновых динуклеотидов в указанной ОРС составляет меньше чем или ровно около 195%, 190%, 185%, 180%, 175%, 170%, 165%, 160%, 155%, 150%, 145%, 140%, 135%, 130%, 125%, 120%, 115%, 110%, 105%, 104%, 103%, 102% или 101% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, равное ее минимальному содержанию адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 200% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 195% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 190% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет

содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 185% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 180% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 175% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 170% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 165% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 160% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 155% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, равное ее минимальному содержанию адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 150% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 145% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 140% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 135% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 130% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 125% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 120% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 115% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 110% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 105% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 104% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 103% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 102% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно около 101% от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов.

[00330] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, которое варьирует от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов до содержания адениновых динуклеотидов, которое составляет 90% или меньше от максимального содержания адениновых динуклеотидов в референсной последовательности, которая кодирует тот же белок, что и представляющая интерес иРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения содержание адениновых динуклеотидов в указанной ОРС составляет меньше чем или ровно около 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% от максимального содержания адениновых динуклеотидов в референсной последовательности, которая кодирует тот же белок, что и представляющая интерес иРНК.

[00331] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое варьирует от 0 адениновых тринуклеотидов до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 или 50 адениновых тринуклеотидов (при этом более продолжительная последовательность аденинов определяется числом уникальных триадениновых сегментов в ней, например, адениновый тетрануклеотид содержит два адениновых тринуклеотида, адениновый пентануклеотид содержит три адениновых тринуклеотида, и т. д.). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое варьирует от 0% адениновых тринуклеотидов до 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,5% или 2% адениновых тринуклеотидов, при этом процентное

содержание адениновых тринуклеотидов рассчитывается как процентное содержание в данной последовательности положений, которые заняты аденинами, формирующими адениновые тринуклеотиды (или более продолжительный последовательности аденинов), например, каждая из последовательностей UUUAAA и UUUUAAAA имеет процентное содержание адениновых тринуклеотидов, равное 50%. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 2%. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 1,5%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 1%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,9%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,8%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,7%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,6%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,5%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,4%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,3%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,2%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое составляет меньше чем или ровно 0,1%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена нуклеиновая кислота, которая кодирует РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, содержащий ОРС, не содержащую адениновые тринуклеотиды.

[00332] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС имеет содержание адениновых тринуклеотидов, которое варьирует от ее минимального содержания адениновых тринуклеотидов до содержания адениновых тринуклеотидов, которое составляет 90% или меньше от максимального содержания адениновых тринуклеотидов в референсной последовательности, которая кодирует тот же белок, что и представляющая интерес иРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения содержание адениновых тринуклеотидов в указанной ОРС составляет меньше чем или ровно около 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%,

20%, 15%, 10% или 5% от максимального содержания адениновых тринуклеотидов в референсной последовательности, которая кодирует тот же белок, что и представляющая интерес иРНК.

[00333] Содержание аденина, содержание адениновых динуклеотидов или содержание адениновых тринуклеотидов в заданной ОРС можно снизить, например, путем применения минимальных адениновых кодонов в достаточной фракции ОРС. Например, аминокислотную последовательность для РНК-направляемого ДНК-связывающего агента можно обратно транслировать в последовательность ОРС путем преобразования аминокислот в кодоны, при этом в некоторых или во всех ОРС применяются иллюстративные минимальные адениновые кодоны, представленные ниже. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов в указанной ОРС представляют собой кодоны, перечисленные в таблице 4.

Таблица 4. Иллюстративные минимальные адениновые кодоны

	Аминокислота	**Минимальный адениновый кодон**
A	Аланин	GCU или GCC, или GCG
G	Глицин	GGU или GGC, или GGG
V	Валин	GUC или GUU, или GUG
D	Аспарагиновая кислота	GAC или GAU
E	Глутаминовая кислота	GAG
I	Изолейцин	AUC или AUU
T	Треонин	ACU или ACC, или ACG
N	Аспарагин	AAC или AAU
K	Лизин	AAG
S	Серин	UCU или UCC, или UCG
R	Аргинин	CGU или CGC, или CGG
L	Лейцин	CUG или CUC, или CUU
P	Пролин	CCG или CCU, или CCC
H	Гистидин	CAC или CAU
Q	Глутамин	CAG
F	Фенилаланин	UUC или UUU
Y	Тирозин	UAC или UAU
C	Цистеин	UGC или UGU
W	Триптофан	UGG
M	Метионин	AUG

[00334] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена нуклеиновая кислота, которая кодирует РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, например, нуклеазу Cas9, такую как Cas9 из *S. pyogenes*, содержащую ОРС, состоящую из набора кодонов, из которых по меньшей мере около 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% кодонов являются кодонами, перечисленными в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС содержит гомополимеры минимальных нуклеотидов, например, повторяющиеся цепочки одних и тех же нуклеотидов. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения при выборе минимального кодона уридина из кодонов, перечисленных в таблице 4, нуклеиновую кислоту конструируют путем выбора минимальных кодонов аденина, которые уменьшают количество и длину гомополимеров нуклеотидов, например, выбирая GCG вместо GCC для аланина или выбирая GGC вместо GGG для глицина.

[00335] В любом из указанных выше вариантов осуществления данного изобретения указанная нуклеиновая кислота может представлять собой иРНК.

[00336] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ОРС представляют собой кодоны из набора кодонов, представленного в таблице 5 (например, из набора кодонов с низким U, с низким A или с низким A/U). В указанных наборах кодонов с низким U, с низким A и с низким A/U применяются кодоны, которые минимизируют содержание указанных нуклеотидов, а также применяются кодоны, соответствующие высокоэкспрессируемым тРНК, при этом доступно больше чем один вариант. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ОРС представляют собой кодоны, выбранные из набора кодонов с низким U, представленного в таблице 5. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ОРС представляют собой кодоны, выбранные из набора кодонов с низким A, представленного в таблице 5. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% кодонов в ОРС представляют собой кодоны, выбранные из набора кодонов с низким A/U, представленного в таблице 5.

Таблица 5. Иллюстративные наборы кодонов

Аминокислота	**Низкий U**	**Низкий A**	**Низкий A/U**	**Длительный период полужизни**
Gly	GGC	GGC	GGC	GGT
Glu	GAG	GAG	GAG	GAA
Asp	GAC	GAC	GAC	GAC
Val	GTG	GTG	GTG	GTC

Ala	GCC	GCC	GCC	GCC
Arg	AGA	CGG	CGG	AGA
Ser	AGC	TCC	AGC	TCT
Lys	AAG	AAG	AAG	AAG
Asn	AAC	AAC	AAC	AAC
Met	ATG	ATG	ATG	ATG
Ile	ATC	ATC	ATC	ATC
Thr	ACC	ACC	ACC	ACC
Trp	TGG	TGG	TGG	TGG
Cys	TGC	TGC	TGC	TGC
Tyr	TAC	TAC	TAC	TAC
Leu	CTG	CTG	CTG	TTG
Phe	TTC	TTC	TTC	TTC
Gln	CAG	CAG	CAG	CAA
His	CAC	CAC	CAC	CAC

Иллюстративные последовательности

[00337] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная ОРС, кодирующая РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или на 100% идентична любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 или 1129-1146; и (или) указанная ОРС по меньшей мере на 90%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или на 100% идентична любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 или 1129-1146 в пределах по меньшей мере ее первых 50, 200, 250 или 300 нуклеотидов, или по меньшей мере на 95% идентична любой из последовательностей с SEQ ID: 1102-1122, 1125, 1126 или 1129-1146 в пределах по меньшей мере ее первых 30, 50, 70, 100, 150, 200, 250 или 300 нуклеотидов; и (или) указанная ОРС состоит из набора кодонов, из которых по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 100% кодонов представляют собой кодоны, перечисленные в таблице 4 или в таблице 5; и (или) указанная ОРС имеет содержание аденина, варьирующее от ее минимального содержания аденина до около 123% от ее минимального содержания аденина; и (или) указанная ОРС имеет содержание адениновых динуклеотидов, варьирующее от ее минимального содержания адениновых динуклеотидов до около 150% от ее минимального содержания адениновых

динуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный полинуклеотид, кодирующий РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или на 100% идентична любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 или 1129-1146.

[00338] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная иРНК содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 или 1127, при этом указанная последовательность содержит ОРС, кодирующую РНК-направляемый ДНК-связывающий агент. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная иРНК содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 или 1127, при этом указанная последовательность содержит ОРС, кодирующую РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, при этом первые три нуклеотида из последовательностей с SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 или 1127 пропущены. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная иРНК содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 или 1127, при этом указанная последовательность содержит ОРС, кодирующую РНК-направляемый ДНК-связывающий агент, при этом первые три нуклеотида из последовательностей с SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 или 1127 пропущены, и (или) кодирующая последовательность ОРС, содержащаяся в последовательности с SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 или 1127 замещена кодирующей последовательностью любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 или 1129-1146. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения любой из указанных выше уровней идентичности последовательностей составляет по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%.

Способы модуляции генов

[00339] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения любые одна (один) или большее число из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), композиций или фармацевтических составов, описанных в данном документе, предназначены для применения в получении медицинского препарата для лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта.

[00340] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает в себя способ лечения или профилактики заболевания или нарушения у субъекта, включающий в себя введение любых одной (одного) или большего числа из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), композиций или фармацевтических составов, описанных в данном документе.

[00341] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает в себя способ или применение модификации целевой ДНК, включающие в себя введение или доставку любых одной (одного) или большего числа из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), композиций или фармацевтических составов, описанных в данном документе.

[00342] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает в себя способ или применение модуляции целевого гена, включающие в себя введение или доставку любых одной (одного) или большего числа из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), композиций или фармацевтических составов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модуляция представляет собой редактирование целевого гена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модуляция представляет собой изменение экспрессии белка, кодируемого целевым геном.

[00343] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение приводят к редактированию гена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение приводят к двухцепочечному разрыву в целевом гене. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение приводят к образованию мутаций В/Д во время негомологичного соединения концов указанного ДЦР. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение приводят к вставке или делеции нуклеотидов в целевом гене. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные вставка или делеция нуклеотидов в целевом гене приводят к мутации со сдвигом рамки считывания или преждевременному стоп-кодону, что приводит к нефункциональному белку. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные вставка или делеция нуклеотидов в целевом гене приводят к нокдауну или элиминации экспрессии целевого гена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение включают в себя направляемую гомологией репарацию ДЦР. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение дополнительно включают в себя доставку клетке матрицы, при этом по меньшей мере часть указанной матрицы встраивается в целевую ДНК в сайте двухцепочечного разрыва, индуцированного указанной нуклеазой, или по близости от указанного сайта.

[00344] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение приводят к модуляции гена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модуляция гена представляет собой повышение или снижение экспрессии гена, изменение состояния метилирования ДНК или модификацию субъединицы гистона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные способ или применение приводят к повышенной или сниженной экспрессии белка, кодируемого целевым геном.

[00345] Эффективность гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК) можно исследовать in vitro и in vivo. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает в себя одну (один) или большее число из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), композиций или фармацевтических составов, описанных в данном документе, при этом указанная гРНК приводит к модуляции гена при предоставлении клетке вместе с Cas9

или иРНК, кодирующей Cas9. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффективность гРНК можно измерить *in vitro* или *in vivo*.

[00346] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активность РНП Cas, содержащего гРНК, сравнивают с активностью РНП Cas, содержащего немодифицированную егРНК или референсную егРНК, в которой отсутствуют модификации, присутствующие в данной егРНК, такие как один или большее число укороченных областей и (или) замещений сайта YA.

[00347] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффективность гРНК в повышении или снижении экспрессии целевого белка определяют путем измерения количества целевого белка.

[00348] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффективность редактирования специфическими гРНК определяют на основании уровня редактирования, присутствующего в целевом местоположении в геноме после доставки Cas9 и данной гРНК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффективность редактирования специфическими гРНК измеряют с помощью секвенирования нового поколения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения определяют процент редактирования целевой области, представляющей интерес. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения общее число считываний последовательностей со вставками или делециями нуклеотидов в целевой области, представляющей интерес, относительно общего числа считываний последовательностей измеряют после доставки гРНК и Cas9.

[00349] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффективность редактирования специфическими гРНК измеряют на основании наличия вставок или делеций нуклеотидов, введенных в результате успешного редактирования генов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активность Cas9 и гРНК исследуют в биохимических анализах. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активность Cas9 и гРНК исследуют в бесклеточном анализе расщепления. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активность Cas9 и гРНК исследуют в клетках Neuro2A.

[00350] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активность модифицированных гРНК измеряют после in vivo введения дозы ЛНЧ, содержащих модифицированные гРНК и белок Cas или иРНК, кодирующую белок Cas.

[00351] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения in vivo эффективность гРНК или композиции, представленных в данном документе, определяют на основании эффективности редактирования, измеренной в ДНК, экстрагированной из ткани (например, ткани печени) после введения гРНК и Cas9.

[00352] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активацию иммунного ответа субъекта измеряют на основании концентраций цитокина (-ов) в сыворотке крови после in vivo введения дозы егРНК вместе с белком Cas9 и кодирующей его иРНК (например, составленных в ЛНЧ). В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения указанный цитокин представляет собой интерферон-альфа (ИФН-альфа), интерлейкин 6 (ИЛ-6), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МХБ-1) и (или) фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа).

[00353] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения введение РНП Cas RNP или иРНК Cas9 вместе с модифицированной гРНК (например, егРНК или дгРНК) приводит к более низкой (-им) концентрации (-ям) иммунных цитокинов в сыворотке крови по сравнению с введением немодифицированной егРНК. В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает в себя способ снижения концентрации иммунных цитокинов в сыворотке крови субъекта, включающий в себя введение любой из описанных в данном документе гРНК, при этом указанная гРНК продуцирует более низкую концентрацию иммунных цитокинов в сыворотке крови субъекта по сравнению с контрольной гРНК, которая не модифицирована аналогичным образом.

ЛНЧ-доставка гРНК

[00354] Липидные наночастицы (ЛНЧ) являются хорошо известным средством доставки транспортируемых нуклеотидных и белковых молекул, и могут применяться для доставки гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), композиций или фармацевтических составов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ЛНЧ доставляют нуклеиновую кислоту, белок или нуклеиновую кислоту вместе с белком.

[00355] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает в себя способ доставки субъекту любой из гРНК (например, егРНК, дгРНК или крРНК), описанных в данном документе, при этом указанная гРНК ассоциирована с ЛНЧ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные гРНК/ЛНЧ также ассоциированы с Cas9 или иРНК, кодирующей Cas9.

[00356] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлена композиция, содержащая любую из гРНК, представленных в данном документе, и ЛНЧ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная композиция дополнительно содержит Cas9 или иРНК, кодирующую Cas9.

[00357] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные ЛНЧ включают в себя катионные липиды. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные ЛНЧ включают в себя ((9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил-октадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные ЛНЧ характеризуются молярными соотношениями катионного липидного амина к ДНК-фосфату (N:P), равными около 4,5.

[00358] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ЛНЧ, ассоциированные с гРНК, представленными в данном документе, предназначены для применения в получении медицинского препарата для лечения заболевания или нарушения.

[00359] Электропорация является хорошо известным средством доставки транспортируемых молекул, и любая методология электропорации может применяться для доставки любой из гРНК, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения электропорацию можно применять для доставки любой из гРНК, описанных в данном документе, и Cas9 или иРНК, кодирующей Cas9.

[00360] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение включает в себя способ доставки любой из гРНК, описанных в данном документе, в клетку ex vivo, при этом указанная гРНК ассоциирована с ЛНЧ или не ассоциирована с ЛНЧ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные гРНК/ЛНЧ или гРНК также ассоциированы с Cas9 или иРНК, кодирующей Cas9.

***

[00361] Данное описание и иллюстративные варианты осуществления не следует воспринимать как ограничивающие. Для целей описания данного изобретения и прилагаемой формулы данного изобретения, если не указано иное, все числа, выражающие количества, проценты или пропорции, и другие числовые значения, используемые в описании и формуле данного изобретения, следует понимать как изменяемые во всех случаях термином «около» в той мере, в какой они еще не являлись измененными. «Около» указывает на степень вариации, которая не влияет существенно на свойства описываемого объекта, например, в пределах 10%, 5%, 2% или 1%. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, изложенные в нижеследующем описании и прилагаемой формуле данного изобретения, являются приблизительными и могут варьировать в зависимости от желательных свойств, которые необходимо получить. По меньшей мере, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы данного изобретения, каждый числовой параметр должен по меньшей мере толковаться в свете количества изложенных значащих цифр и путем применения обычных методик округления.

[00362] Следует отметить, что при употреблении в данном описании и в прилагаемой формуле данного изобретения формы единственного числа и любое употребление любого слова в единственном числе включают в себя ссылки на множественное число, если явно и недвусмысленно не ограничены ссылкой в единственном числе. При употреблении в контексте данного документа термин «включает в себя» и его грамматические варианты предназначены быть неограничивающими, так что перечисление элементов в перечне не исключает других подобных элементов, которые могут быть замещены или добавлены к перечисленным элементам.

ПРИМЕРЫ

[00363] Нижеследующие примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления данного изобретения, представленных в данном документе, и не

должны истолковываться как каким-либо образом ограничивающие объем данного изобретения.

Пример 1 - *in vitro*-редактирование в первичных гепатоцитах мыши (ПГМ)

[00364] Короткие егРНК, нацеленные на ген транстиретина (TTP, англ. «TTR») мыши и яванской макаки, конструировали так, как показано в таблице 1A, и вводили путем липофекции, как указано ниже, в первичные гепатоциты мыши (ПГМ). ПГМ (Gibco, лот № 793) размораживали и ресуспендировали в среде для размораживания гепатоцитов, содержащей добавки (Gibco, № по каталогу: CM 7500) с последующим центрифугированием. Супернатант удаляли, а осажденные клетки ресуспендировали в среде для посева гепатоцитов, содержащей комплекс добавок (Invitrogen, № по каталогу: A1217601 и CM3000). Клетки подсчитывали и высевали в 96-луночные планшеты, покрытые коллагеном I Bio-coat (Thermo Fisher, № по каталогу: 877272) при плотности в 15000 клеток/лунку для ПГМ. Высеянные клетки оставляли для осаждения и прилипания в течение 5 часов в инкубаторе для культивирования тканей при температуре 37°C в атмосфере 5% CO2. После инкубации клетки проверяли на образование монослоя и один раз промывали питательной средой для гепатоцитов (Takara, № по каталогу: Y20020; и (или) Invitrogen, № по каталогу: A1217601 и CM4000). Для липофекции иРНК Cas9 и гРНК использовали предварительно смешанные липидные фармацевтические составы. Реагент для липофекции содержал ионизируемый липид ((9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил-октадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат), холестерол, DSPC и PEG2k-DMG в молярном соотношении 50:38:9:3, соответственно. Данную смесь восстанавливали в 100% этаноле, затем смешивали с транспортируемыми молекулами РНК (например, иРНК Cas9 и гРНК) в молярном соотношении липид-амин к РНК-фосфату (N:P), равном около 6,0. Гидовую РНК синтезировали химическим путем усилиями коммерческих поставщиков или с использованием стандартных методик in vitro-синтеза с модифицированными нуклеотидами. ОРС Cas9, указанную в таблице 1B, получали путем in vitro-транскрипции (ИВТ, англ. «IVT») так, как описано в WO2019/067910, см., например, § 354, с использованием ИВТ с 2-часовой реакцией и очистки иРНК осаждением с помощью LiCl с последующей фильтрацией тангенциальным потоком.

[00365] Липофекции проводили с использованием 6%-й сыворотки крови яванской макаки при соотношении гРНК к иРНК, равном 1:1 по массе.

[00366] **Выделение геномной ДНК**

[00367] Клетки ПГМ собирали через 72 часа после трансфекции. Геномную ДНК (гДНК) экстрагировали из каждой лунки 96-луночного планшета с использованием раствора для экстракции ДНК QuickExtract (Epicentre, № по каталогу: QE09050), по 50 мкл/лунку, в соответствии с протоколом производителя.

[00368] **Секвенирование нового поколения (СНП, англ. «NGS») и анализ эффективности** редактирования

[00369] Для количественного определения эффективности редактирования в целевом местоположении в геноме использовали секвенирование для выявления наличия вставок и делеций, внесенных в результате редактирования генов. Праймеры для ПЦР конструировали вокруг целевого сайта в представляющем интерес гене (например, TTP) и амплифицировали представляющую интерес область генома. Конструирование последовательности праймеров выполняли в соответствии со стандартным в данной области техники подходом.

[00370] Дополнительную ПЦР проводили в соответствии с протоколами производителя (Illumina), чтобы добавить химический состав для секвенирования. Ампликоны секвенировали на приборе Illumina MiSeq. Считывания выравнивали по референсному геному (например, hg38) после исключения тех, которые имели низкие показатели качества. Полученные в результате файлы, содержащие считывания, сопоставляли с референсным геномом (файлы BAM), выбирая при этом те считывания, которые перекрывают представляющую интерес целевую область, и рассчитывая число считываний дикого типа по сравнению с числом считываний, содержащих вставку или делецию («В/Д»).

[00371] Показатель редактирования в процентах (например, «эффективность редактирования» или «процент редактирования») определяли как общее число считываний последовательности со вставками или делециями («В/Д») по сравнению с общим числом считываний последовательности, включая дикий тип.

[00372] Дозозависимость эффективности редактирования определяли с использованием различных концентрации гидовых молекул в двух повторностях на образец. В таблице 6 показаны среднее значение и стандартное отклонение (СО) для каждой концентрации гидовой молекулы и рассчитанные значения EC_{50}.

[00373] Таблица 6 - редактирование в первичных гепатоцитах мыши

Гидовая молекула	**EC_{50} (нМ)**	**СОС**	**Концентрация гидовой молекулы (нМ)**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G013772	38,0	н/п	150	3%	0%
			75	5%	2%
			38	2%	1%
			19	1%	0%
			9	0%	0%
			5	0%	0%
			2	0%	0%
G013773	12,7	1,4	150	96%	2%

			75	96%	4%
			38	90%	1%
			19	72%	5%
			9	42%	7%
			5	28%	7%
			2	20%	10%
G013774	н/п	н/п	150	2%	0%
			75	3%	0%
			38	1%	0%
			19	1%	0%
			9	0%	0%
			5	0%	0%
			2	0%	0%
G013775	н/п	н/п	150	0%	0%
			75	0%	0%
			38	0%	0%
			19	0%	0%
			9	0%	0%
			5	0%	0%
			2	0%	0%
G013776	10,1	1,9	150	96%	0%
			75	94%	0%
			38	89%	6%
			19	71%	11%
			9	52%	16%
			5	25%	9%
			2	15%	11%
G010039	13,4	2,0	150	83%	0%
			75	81%	3%
			38	72%	0%
			19	53%	22%
			9	32%	10%
			5	12%	6%
			2	6%	1%

G012402	7,9	0,8	150	86%	0%
			75	86%	1%
			38	81%	7%
			19	73%	6%
			9	60%	6%
			5	33%	6%
			2	23%	4%
G012401	8,5	1,1	150	97%	0%
			75	94%	1%
			38	89%	2%
			19	82%	2%
			9	61%	14%
			5	33%	12%
			2	23%	7%

Пример 2 - *in vitro*-редактирование серии делеций в первичных гепатоцитах яванской макаки (ПГЯМ)

[00374] Дополнительные егРНК, нацеленные на гены TTR мыши и яванской макаки, конструировали так, как показано в таблице 1A, и вводили путем липофекции в первичные гепатоциты яванской макаки (ПГЯМ). Клетки подготавливали, обрабатывали и анализировали так, как описано выше, если не указано иное. В частности, использовали клетки ПГЯМ от In Vitro ADMET Laboratories, Inc., лот № 10281011, которые высевали при плотности в 50000 клеток/лунку. В данный эксперимент включали образцы в двух повторностях, за исключением G015651, которую анализировали в единственном образце. Средние показатели редактирования со стандартным отклонением представлены в таблице 7 и на фиг. 2.

Таблица 7 - in vitro-редактирование в ПГЯМ

Гидовая молекула	**Среднее редактирование (%)**	**СО**	**Гидовая молекула**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**	**Гидовая молекула**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G015631	38,3%	14,9%	G015656	31,1%	11,2%	G015680	1,9%	0,4%
G015632	41,4%	14,5%	G015656	25,6%	8,3%	G015681	1,5%	0,1%
G015633	41,5%	2,8%	G015657	12,0%	6,7%	G015682	1,2%	0,1%
G015634	5,4%	3,6%	G015658	13,2%	10,4	G015683	1,0%	0,1%

					%			
G015635	57,0%	7,8%	G015659	6,5%	6,4%	G015684	1,1%	0,4%
G015636	57,3%	8,8%	G015660	10,3%	6,4%	G015685	37,5%	8,9%
G015637	67,1%	8,7%	G015661	15,4%	13,4 %	G015686	42,7%	10,3 %
G015638	60,5%	1,3%	G015662	8,0%	4,2%	G015687	38,8%	21,6 %
G015639	65,0%	4,8%	G015663	17,5%	9,8%	G015688	40,5%	12,0 %
G015640	62,5%	2,0%	G015664	22,8%	17,7 %	G015689	25,7%	17,5 %
G015641	64,5%	2,1%	G015665	36,4%	19,5 %	G015690	8,2%	6,8%
G015642	69,1%	2,5%	G015666	15,9%	14,6 %	G015691	16,9%	12,9 %
G015643	49,0%	5,0%	G015667	1,1%	0,4%	G015692	50,7%	17,9 %
G015644	32,6%	8,8%	G015668	1,1%	0,1%	G015693	41,9%	8,0%
G015645	3,5%	0,4%	G015669	1,5%	0,4%	G015694	32,6%	17,2 %
G015646	38,4%	17,1%	G015670	0,9%	0,1%	G015695	43,6%	7,6%
G015647	51,4%	7,4%	G015671	14,2%	4,1%	G015696	38,7%	12,0 %
G015648	55,3%	19,6%	G015672	1,7%	0,1%	G015697	23,3%	15,8 %
G015649	52,5%	2,8%	G015673	18,7%	11,2 %	G015698	44,0%	13,7 %
G015650	45,3%	12,3%	G015674	4,9%	2,4%	G015699	38,4%	19,4 %
G015651	44,9%	н/п	G015675	2,2%	0,1%	G015700	0,8%	0,1%
G015652	58,3%	16,3%	G015676	3,3%	3,4%	G015701	40,0%	21,2 %
G015653	53,1%	15,3%	G015677	1,4%	0,8%	G015702	0,8%	0,1%
G015654	43,2%	16,8%	G015678	48,8%	6,5%	G000502	47,3%	10,1

								%
G015655	47,0%	6,3%	G015679	5,8%	1,3%	G012401	51,4%	13,1 %

Пример 3 - *in vitro*-редактирование дополнительных гидовых молекул в ПГЯМ с использованием липофекции

[00375] егРНК, нацеленные на гены TTR яванской макаки, конструировали так, как показано в таблице 1A; они сочетали в себе делеции или химические модификации в различных областях консервативной области егРНК. Гидовые молекулы и иРНК Cas9 вводили путем липофекции в первичные гепатоциты яванской макаки (ПГЯМ). Клетки подготавливали, обрабатывали и анализировали так, как описано выше, если не указано иное. Гидовые молекулы анализировали по 7-точечной 2-кратной концентрационной кривой, начиная с концентрации гидовых молекул, равной 50 нМ, как показано в таблицах 8-9. В данный эксперимент включали образцы в двух повторностях, за исключением G000502, которую анализировали в четырех повторностях. Значения EC_{50} и средние показатели редактирования представлены в таблицах 8-9. Кривые зависимости ответа от концентрации представлены на фиг. 3A и фиг. 3B.

Таблица 8 - эффективность редактирования в ПГЯМ с использованием липофекции

Гидовая молекула	**EC_{50}**	**СОС EC_{50}**	**Концентрация гидовой молекулы (нМ)**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G000502	5,3	0,2	100	87,6	2,1
			50	85,1	2,4
			25	81,1	1,9
			12,5	72,4	1,0
			6,25	51,8	2,7
			3,125	24,8	2,1
			1,563	11,5	3,1
			0,781	5	0,4
G012401	6,8	0,4	100	86,9	2,7
			50	84,1	2,9
			25	77,4	0,2
			12,5	61,7	3,8
			6,25	45,1	0,7
			3,125	17,8	1,5
			1,563	10,8	2,4

			0,781	4,2	1,4
G009978	12,5	0,6	100	87,2	3,4
			50	82,3	3,8
			25	66,5	3,6
			12,5	47,0	0,4
			6,25	24,7	2,6
			3,125	12,4	0,4
			1,563	4,6	0
			0,781	2,3	0,2
G017275	7,0	0,3	100	82,2	7,3
			50	84,2	н/п
			25	78,1	3,2
			12,5	64,8	1,7
			6,25	39,5	2,3
			3,125	18,0	2,4
			1,563	9,6	0,6
			0,781	5,6	0,4
G015642	12,5	0,8	100	87,6	0,9
			50	83,2	0,4
			25	66,5	1,9
			12,5	45,3	0,2
			6,25	29,9	0,1
			3,125	11,6	4,0
			1,563	5,2	0,4
			0,781	2,5	0,7
G015648	16,5	0,7	100	87,8	3,1
			50	78,6	1,2
			25	60,8	2,9
			12,5	37,6	1,6
			6,25	18,3	2,6
			3,125	6,6	1,6
			1,563	3,2	1,0
			0,781	2,2	0,7
G015652	10,7	0,5	100	85,9	3,3

			50	86	2,5
			25	73,1	0,9
			12,5	49,5	2,6
			6,25	29,5	0,2
			3,125	10,5	0,4
			1,563	5,6	0,5
			0,781	3,4	1,5
G015653	20,2	0,4	100	80,7	0,7
			50	72,6	0,1
			25	50,7	1,4
			12,5	26,3	0,7
			6,25	11,0	1,0
			3,125	3,7	0,1
			1,563	2,1	0,6
			0,781	1,2	0
G015655	30,0	0,8	100	71,6	1,4
			50	59,2	1,9
			25	30,7	1,3
			12,5	10,5	0,3
			6,25	5,2	0,2
			3,125	2,3	0,1
			1,563	1,0	0,3
			0,781	0,7	0,2

Таблица 9 - эффективность редактирования в ПГЯМ с использованием липофекции

Гидовая молекула	**EC_{50}**	**СОС EC_{50}**	**Концентрация гидовой молекулы (нМ)**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G000502	5,9	0,5	50	75,2	4,4
			25	71,5	3,7
			12,5	61,4	6,6
			6,25	40,6	10,6
			3,125	19	2,9
			1,563	7,6	0,3

			0,781	3	0,6
G017276	6,2	1,0	50	73,9	12,4
			25	68,6	2,3
			12,5	55,7	2,0
			6,25	42,0	2,2
			3,125	24,1	0,7
			1,563	12,3	0,7
			0,781	7,5	2,3
G017277	5,9	1,2	50	69,7	0,7
			25	70,5	14,0
			12,5	52,2	0,1
			6,25	39,9	6,1
			3,125	23,7	4,3
			1,563	9,5	1,7
			0,781	4,6	1,8
G017278	6,5	0,8	50	71,8	8,9
			25	70,8	4,5
			12,5	61,9	11,8
			6,25	38,8	5,9
			3,125	17,3	1,8
			1,563	11,9	4,4
			0,781	6,6	3,7
G017279	7,0	1,5	50	69,8	1,9
			25	67,0	16,1
			12,5	53,4	0,2
			6,25	35,4	1,9
			3,125	24,0	3,7
			1,563	11,9	5,9
			0,781	7,9	0,5
G017280	11,8	2,9	50	79,7	5,0
			25	67,3	13,3
			12,5	47,4	3,2
			6,25	29,2	0,8
			3,125	15,7	2,2

			1,563	6,1	1,1
			0,781	2,3	0,9
G017281	18,1	8,6	50	74,4	3,6
			25	57,9	6,8
			12,5	41,0	3,9
			6,25	23,9	4,6
			3,125	14,7	6,3
			1,563	5,1	1,6
			0,781	3,3	1,8
G017282	10,3	1,9	50	57,9	2,5
			25	71,1	1,6
			12,5	36,0	5,6
			6,25	21,0	11,5
			3,125	10,8	0,5
			1,563	3,1	1,7
			0,781	1,9	0,9
G017283	15,6	1,4	50	56,1	5,2
			25	44,5	0,1
			12,5	24,9	4,3
			6,25	9,9	0,3
			3,125	3,2	0,0
			1,563	1,3	0,5
			0,781	0,8	0,2

Пример 4 - *in vitro*-редактирование дополнительных гидовых молекул в ПГМ и ПГЯМ с использованием липидных наночастиц

[00376] егРНК, нацеленные на гены TTR мыши и яванской макаки, конструировали так, как показано в таблице 1A; они сочетали в себе делеции или химические модификации в различных областях консервативной области егРНК. Данные гидовые молекулы исследовали на предмет эффективности в первичных гепатоцитах мыши и в первичных гепатоцитах яванской макаки с использованием липидных наночастиц для доставки иРНК Cas9 и егРНК.

[00377] В целом, компоненты липидных наночастиц растворяли в 100% этаноле при различных молярных соотношениях. Транспортируемые РНК (например, иРНК Cas9 и егРНК) растворяли в 25 мМ цитрате с 100 мМ NaCl, pH 5,0, в результате чего концентрация транспортируемых РНК составляла около 0,45 мг/мл. ЛНЧ, используемые в примерах 5-6, содержали ионизируемый липид ((9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-

(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил-октадека-9,12-диеноат, также называемый 3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-((((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат), холестерол, DSPC и PEG2k-DMG в молярном соотношении 50:38:9:3, соответственно. ЛНЧ составляли с молярным отношением липидного амина к фосфату РНК (N:P), равным около 6, и соотношением гРНК к иРНК, равным 1:2 по массе.

[00378] ЛНЧ получали с помощью методики перекрестного потока, использующей струйное соударяющееся смешивание липида в этаноле с двумя объемами растворов РНК и одним объемом воды. Смесь липидов в этаноле смешивали с помощью смесителя с двумя объемами раствора РНК. Четвертый поток воды смешивали с выходным потоком смесителя через потоковый тройник (см. фиг. 2 из WO2016010840). Полученные в результате этого ЛНЧ выдерживали в течение 1 часа при комнатной температуре и дополнительно разбавляли водой (приблизительно 1:1 по объему). Разбавленные ЛНЧ подвергали буферному обмену с использованием обессоливающих колонок PD-10 (GE) на 50 мМ Tris, 45 мМ NaCl, 5% (мас./об.) сахарозы, pH 7,5 (PXT). Затем полученную смесь фильтровали с помощью стерильного фильтра калибра 0,2 мкм и, при необходимости, дополнительно разбавляли. Конечные ЛНЧ хранили при температуре 4°C или -80°C до дальнейшего использования.

[00379] Фармацевтические составы егРНК в липидных наночастицах (ЛНЧ) исследовали на клетках ПГМ и ПГЯМ в анализах дозозависимости. ПГМ и ПГЯМ получали и подготавливали так, как указано в примере 1 и в примере 2, соответственно. В дополнение к этому, клетки инкубировали при температуре 37°C с 5% CO_2 в течение 24 часов перед обработкой с помощью ЛНЧ. ЛНЧ инкубировали в среде, содержащей 6% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, англ. «FBS»), при температуре 37°C в течение 10 минут. После инкубации ЛНЧ добавляли к гепатоцитам мыши или яванской макаки в концентрациях, соответствующих 8-точечной 3-кратной кривой зависимости «концентрация - ответ», начиная с 300 нг иРНК Cas9. Клетки лизировали через 96 часов после указанной обработки для анализа способом секвенирования нового поколения (СНП, англ. «NGS») так, как описано в примере 1. В данный эксперимент включали образцы в двух повторностях. Значения EC_{50} и средние результаты редактирования для ПГМ представлены в таблице 10 и графически отображены в виде кривых зависимости «концентрация - ответ» на фиг. 4A и 4B. Значения EC_{50} и средние результаты редактирования для ПГЯМ представлены в таблице 11A и графически отображены в виде кривых зависимости «концентрация - ответ» на фиг. 5A и 5B.

[00380] Данный точно сформулированный фармацевтический состав гидовых молекул в ЛНЧ позволяет достичь более низких значений EC50 и более высокого процента редактирования по сравнению с указанными выше экспериментами, в которых применялись способы доставки, основанные на трансфекции, называемые липофекцией.

Таблица 10

Таблица 10 - *in vitro*-редактирование в ПГМ с использованием липидных наночастиц					
Гидовая молекула	**EC_{50}**	**СОС EC_{50}**	**Концентрация гидовой молекулы (нМ)**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G000502	1,54	0,03	46,56	97,0	0,1
			23,28	97,7	1,0
			11,64	97,8	0,1
			5,82	96,2	0,1
			2,91	82,7	1,8
			1,46	45,6	4,8
			0,73	10,5	1,8
			0,36	2,1	0,2
G017275	1,61	0,02	46,56	98,1	0,2
			23,28	98,1	0,1
			11,64	98,3	0,6
			5,82	95,3	0,3
			2,91	82,1	2,1
			1,46	42,7	0,7
			0,73	12,6	0,7
			0,36	2,1	0,6
G015648	1,38	0,02	46,56	97,8	0,1
			23,28	98,1	0,1
			11,64	97,9	0,3
			5,82	96,4	0,4
			2,91	88,1	1,2
			1,46	52,7	0,5
			0,73	18,2	0,4
			0,36	4,1	0,3
G015652	2,17	0,03	46,56	97,9	0,3
			23,28	98,4	0,0
			11,64	98,0	0,4

			5,82	92,4	1,5
			2,91	66,4	0,6
			1,46	26,8	0,1
			0,73	5,1	1,2
			0,36	1,1	0,1
G015653	2,31	0,04	46,56	97,7	0,0
			23,28	98,0	0,6
			11,64	96,9	1,2
			5,82	91,3	2,0
			2,91	62,1	0,4
			1,46	23,8	1,9
			0,73	3,8	0,1
			0,36	0,8	0,1
G015655	4,09	0,03	46,56	97,7	1,0
			23,28	97,9	0,6
			11,64	95,2	0,1
			5,82	72,8	0,5
			2,91	26,6	1,3
			1,46	4,6	0,4
			0,73	0,9	0,1
			0,36	0,4	0,1
G017281	1,32	0,02	46,56	98,1	0,4
			23,28	98,4	0,2
			11,64	98,4	0,9
			5,82	96,4	0,2
			2,91	87,9	2,8
			1,46	56,3	0,2
			0,73	17,6	1,8
			0,36	4,7	1,1
G017282	2,00	0,03	46,56	97,9	0,4
			23,28	98,2	0,2
			11,64	97,4	0,6
			5,82	93,3	0,0
			2,91	70,7	2,3

			1,46	30,5	1,8
			0,73	6,8	1,1
			0,36	1,4	0,2
G017283	3,63	0,03	46,56	97,7	0,4
			23,28	97,6	0,4
			11,64	95,4	0,8
			5,82	78,1	1,8
			2,91	34,0	1,1
			1,46	7,1	0,8
			0,73	1,2	0,1
			0,36	0,4	0,2
G000502	1,56	0,02	46,56	97,2	0,1
			23,28	97,5	0,7
			11,64	97,8	0,3
			5,82	96,0	0,0
			2,91	81,7	2,3
			1,46	44,7	1,4
			0,73	13,2	1,7
			0,36	2,6	0,2
G012401	1,14	0,02	46,56	98,1	0,2
			23,28	98,7	0,2
			11,64	98,6	0,1
			5,82	97,1	0,4
			2,91	90,3	1,4
			1,46	64,5	1,9
			0,73	25,3	0,8
			0,36	6,7	0,0
G009978	1,68	0,02	46,56	97,9	0,5
			23,28	98,6	0,1
			11,64	97,6	0,4
			5,82	93,5	0,4
			2,91	75,8	1,2
			1,46	41,4	1,3
			0,73	11,3	0,4

			0,36	2,5	0,1
G015642	1,24	0,03	46,56	98,2	0,2
			23,28	98,3	0,4
			11,64	97,8	0,5
			5,82	96,0	0,3
			2,91	88,4	0,1
			1,46	57,4	0,5
			0,73	24,5	2,8
			0,36	6,2	0,8
G017276	1,09	0,02	46,56	97,7	0,9
			23,28	98,7	0,4
			11,64	98,5	0,1
			5,82	96,8	1,2
			2,91	89,0	0,6
			1,46	65,8	1,9
			0,73	28,5	1,1
			0,36	8,2	1,0
G017277	1,12	0,03	46,56	98,5	0,3
			23,28	98,4	0,0
			11,64	98,2	0,6
			5,82	96,9	0,1
			2,91	90,7	0,6
			1,46	63,1	0,6
			0,73	29,6	3,2
			0,36	8,4	1,3
G017278	1,22	0,02	46,56	97,8	0,8
			23,28	98,7	0,2
			11,64	97,7	0,1
			5,82	96,8	0,1
			2,91	88,6	0,3
			1,46	59,8	2,8
			0,73	23,8	0,7
			0,36	6,6	0,7
G017280	1,27	0,03	46,56	98,6	0,0

			23,28	98,6	0,1
			11,64	98,3	0,5
			5,82	96,4	0,6
			2,91	89,8	0,8
			1,46	56,8	1,3
			0,73	24,5	0,6
			0,36	6,6	0,8

Таблица 11А - *in vitro*-редактирование в ПГЯМ с использованием липидных наночастиц

Гидовая молекула	**EC_{50} (нМ)**	**СОС EC_{50}**	**Концентрация гидовой молекулы (нМ)**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G000502	2,70	0,17	46,56	80,8	0,84853
			23,28	83,475	5,48008
			11,64	80,3	4,59619
			5,82	73,825	2,22739
			2,91	43,75	7,99031
			1,46	18,65	5,44472
			0,73	4,8	1,48492
			0,36	1,525	0,45962
G017275	2,09	0,11	46,56	78,6	4,52548
			23,28	82,55	3,74767
			11,64	н/п	н/п
			5,82	76,1	1,69706
			2,91	56,3	3,25269
			1,46	24,45	5,44472
			0,73	7,8	1,13137
			0,36	2,1	0,70711
G015648	1,80	0,15	46,56	80,85	10,2531
			23,28	83,85	8,27315
			11,64	79,7	0,42426
			5,82	75,45	2,19203

			2,91	60,95	1,62635
			1,46	32,2	3,25269
			0,73	11,05	2,47487
			0,36	3,4	1,41421
G015652	3,30	0,19	46,56	86,3	1,69706
			23,28	79,05	4,17193
			11,64	77,6	6,78823
			5,82	62,6	0
			2,91	37,35	0,91924
			1,46	13,9	1,69706
			0,73	3,5	1,41421
			0,36	1,45	0,3535
G015653	3,11	0,18	46,56	72,05	3,04056
			23,28	71,6	9,05097
			11,64	76,35	3,88909
			5,82	62,55	0,91924
			2,91	34,2	2,96985
			1,46	9,85	1,62635
			0,73	3,55	0,49498
			0,36	1,1	0,56569
G015655	5,59	0,24	46,56	74,45	6,15183
			23,28	77,85	2,33345
			11,64	67,35	1,3435
			5,82	41,2	5,9397
			2,91	11,45	0,07071
			1,46	3,15	0,3535
			0,73	1,55	1,06066
			0,36	0,7	0,28284
G017281	1,64	0,11	46,56	75,05	5,58614
			23,28	76,35	5,02046
			11,64	72,3	6,78823
			5,82	76,2	5,79828
			2,91	64	5,09117
			1,46	32,3	5,79828

			0,73	9,05	0,49498
			0,36	2,85	0,49498
G017282	3,18	0,24	46,56	82,2	н/п
			23,28	85,2	н/п
			11,64	78,6	4,66691
			5,82	61,95	1,06066
			2,91	37,95	0,6364
			1,46	19,4	8,34386
			0,73	3,4	0,42426
			0,36	1,4	0,14142
G017283	5,16	0,23	46,56	74,8	5,79828
			23,28	75,75	6,15183
			11,64	66,9	3,67696
			5,82	45	1,41421
			2,91	14,05	1,76777
			1,46	3,3	0,42426
			0,73	2	0,56569
			0,36	1,3	0,56569
G000502	2,44	0,14	46,56	79,1	3,53553
			23,28	86,725	0,67175
			11,64	83,7	3,67696
			5,82	74,225	4,77297
			2,91	50,975	3,14663
			1,46	19,775	5,05581
			0,73	5,875	1,6617
			0,36	1,6	0,49498
G012401	1,53	0,08	46,56	83,25	1,90919
			23,28	84,8	0,70711
			11,64	85,05	6,01041
			5,82	78,4	6,6468
			2,91	77,2	3,53553
			1,46	40	1,13137
			0,73	15,9	1,55564
			0,36	5,05	0,6364

G009978	2,15	0,08	46,56	81,25	1,3435
			23,28	83,85	0,77782
			11,64	81,85	2,47487
			5,82	74,55	4,59619
			2,91	53,9	1,83848
			1,46	26,25	0,07071
			0,73	7	0,84853
			0,36	2,35	0,07071
G015642	1,77	0,07	46,56	84,1	1,69706
			23,28	82,6	2,68701
			11,64	83,35	3,18198
			5,82	76,2	3,81838
			2,91	63,2	0,98995
			1,46	33,8	1,55564
			0,73	12,1	0,98995
			0,36	4,2	0
G017276	1,37	0,11	46,56	77,9	3,67696
			23,28	83,1	1,69706
			11,64	80,1	5,37401
			5,82	75,4	3,67696
			2,91	65,6	6,92965
			1,46	44,8	0,98995
			0,73	13,7	1,13137
			0,36	4,45	0,91924
G017277	1,50	0,09	46,56	84,1	3,9598
			23,28	83,2	2,96985
			11,64	81,8	5,09117
			5,82	78,6	2,40416
			2,91	65,45	1,20208
			1,46	40,8	2,68701
			0,73	15,1	1,69706
			0,36	4,45	0,07071
G017278	1,50	0,08	46,56	85,35	0,21213
			23,28	83,65	1,06066

			11,64	83,15	0,21213
			5,82	78,05	2,33345
			2,91	67,7	0,70711
			1,46	41,35	7,42462
			0,73	12,65	2,33345
			0,36	3,95	0,91924
G017280	1,60	0,07	46,56	81,85	0,07071
			23,28	86,15	2,6163
			11,64	83,75	1,20208
			5,82	78,7	3,39411
			2,91	66,65	0,6364
			1,46	38,65	2,33345
			0,73	16,45	1,20208
			0,36	5,6	0,14142

[00381] Фармацевтические составы егРНК в липидных наночастицах (ЛНЧ) исследовали на клетках ПГМ и ПГЯМ в анализах дозозависимости так, как описано в примере 1 и в примере 2, с некоторыми изменениями протокола. В частности, ПГМ (Gibco, лот № 839) и ПГЯМ (InVitro ADMET Laboratories, лот № 10361011) подготавливали с использованием среды для гепатоцитов с добавками (Invitrogen, William's E (Gibco, № по каталогу: A1217601), добавок для посева в планшеты (смесь A и дексаметазон) (Gibco, № по каталогу: A15563), добавок для посева в планшеты (ЭТС) (Gibco, № по каталогу: A13450), добавок для культивирования клеток (Gibco, № по каталогу: A15564), соответственно. ПГЯМ подсчитывали и высевали при плотности 30000 клеток/лунку. ПГМ и ПГЯМ инкубировали при температуре 37°C с 5% CO2 в течение 24 часов перед обработкой с помощью ЛНЧ. ЛНЧ получали с помощью процесса, описанного выше, с альтернативной технологией смешивания. После инкубации ЛНЧ добавляли к гепатоцитам мыши или яванской макаки в концентрациях, соответствующих 8-точечной 3-кратной кривой зависимости «концентрация - ответ», начиная с 300 нг иРНК Cas9. Клетки лизировали через 72 часов после указанной обработки для анализа способом СНП так, как описано в примере 1. В данный эксперимент включали образцы в двух или трех повторностях и контроль в 6 повторностях. G000502 являлась референсом в данном исследовании. Значения EC_{50} и средние результаты редактирования для ПГМ представлены в таблице 11B и графически отображены в виде кривых зависимости «концентрация - ответ» на фиг. 5C и 5D. Значения EC_{50} и средние результаты редактирования для ПГЯМ представлены в таблице 11C и графически отображены в виде кривых зависимости «концентрация - ответ» на фиг. 5E и 5F.

Таблица 11B - *in vitro*-редактирование в ПГМ с использованием липидных наночастиц					
Гидовая молекула	**EC_{50}**	**СОС EC_{50}**	**Концентрация гидовой молекулы (нМ)**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G012401	0,18	0,01	46,56	97,5	1,1
			15,52	98,3	0,5
			5,17	98,0	1,0
			1,72	96,1	0,2
			0,57	83,4	1,4
			0,19	51,5	3,8
			0,06	17,6	3,1
			0,02	5,1	1,7
G019877	0,638	0,012	46,56	97,2	0,2
			15,52	98,2	0,3
			5,17	97,1	0,5
			1,72	85,2	2,4
			0,57	44,6	0,5
			0,19	11,5	2,5
			0,06	2,9	1,0
			0,02	0,5	0,1
G020350	0,225	0,006	46,56	94,3	0,6
			15,52	96,6	0,4
			5,17	96,7	1,1
			1,72	94,9	0,4
			0,57	79,7	1,3
			0,19	42,3	1,2
			0,06	13,3	0,9
			0,02	2,8	0,3
G020024	0,158	0,006	46,56	96,0	2,0
			15,52	96,6	0,1
			5,17	97,1	0,7
			1,72	95,7	2,5
			0,57	87,2	0,4

			0,19	56,6	2,3
			0,06	19,3	3,5
			0,02	4,8	0,9
G020025	0,278	0,009	46,56	95,4	0,4
			15,52	96,8	1,1
			5,17	95,0	0,3
			1,72	94,7	2,2
			0,57	76,4	1,0
			0,19	33,9	1,8
			0,06	10,9	1,6
			0,02	2,4	0,7
G017276	0,297	0,011	46,56	96,9	0,9
			15,52	98,1	0,6
			5,17	97,2	0,7
			1,72	91,9	1,4
			0,57	70,5	3,3
			0,19	34,1	3,8
			0,06	8,1	1,2
			0,02	2,1	1,3
G020353	0,322	0,008	46,56	96,9	0,9
			15,52	98,1	0,3
			5,17	97,8	0,4
			1,72	93,6	1,6
			0,57	72,0	1,6
			0,19	28,7	3,9
			0,06	6,8	0,3
			0,02	1,4	0,0
G020027	0,338	0,009	46,56	94,5	2,5
			15,52	96,1	0,6
			5,17	95,7	1,3
			1,72	92,2	1,8
			0,57	69,3	0,5
			0,19	26,7	0,8
			0,06	6,0	1,8

			0,02	2,0	0,7
G000502	0,448	0,013	46,56	97,0	1,1
			15,52	96,9	2,7
			5,17	95,7	1,2
			1,72	92,6	1,9
			0,57	66,0	2,5
			0,19	27,2	4,2
			0,06	7,4	1,7
			0,02	1,9	1,0
G020028	0,394	0,025	46,56	88,4	0,4
			15,52	88,3	0,4
			5,17	89,8	1,7
			1,72	84,6	5,1
			0,57	55,4	3,0
			0,19	24,4	1,2
			0,06	6,1	1,3
			0,02	0,7	0,1
G020349	0,449	0,015	46,56	91,4	0,3
			15,52	94,3	0,8
			5,17	93,8	0,3
			1,72	83,8	2,6
			0,57	55,7	3,1
			0,19	20,3	1,2
			0,06	4,7	0,4
			0,02	1,0	0,3
G020022	0,497	0,011	46,56	97,4	0,4
			15,52	97,9	0,5
			5,17	97,0	1,1
			1,72	88,3	1,1
			0,57	55,3	3,3
			0,19	16,9	1,3
			0,06	4,5	1,2
			0,02	0,7	0,3
G020352	0,596	0,014	46,56	93,0	0,9

			15,52	96,2	0,6
			5,17	95,9	0,9
			1,72	84,5	1,1
			0,57	46,2	1,6
			0,19	12,3	1,3
			0,06	2,8	1,0
			0,02	0,5	0,2
G020029	0,597	0,023	46,56	88,1	4,9
			15,52	91,6	2,1
			5,17	91,7	1,6
			1,72	83,2	1,3
			0,57	44,0	0,5
			0,19	10,6	1,4
			0,06	2,6	0,1
			0,02	1,2	0,4
G020351	0,619	0,026	46,56	87,9	1,4
			15,52	95,0	0,4
			5,17	95,7	1,3
			1,72	84,6	1,8
			0,57	42,7	1,3
			0,19	12,1	1,7
			0,06	2,0	0,4
			0,02	0,5	0,4
G020023	0,652	0,027	46,56	97,0	0,6
			15,52	98,4	0,5
			5,17	97,1	0,8
			1,72	83,8	2,8
			0,57	43,5	5,8
			0,19	12,0	5,4
			0,06	1,8	0,6
			0,02	0,6	0,5
G020026	0,669	0,019	46,56	89,0	1,3
			15,52	91,9	2,2
			5,17	89,8	0,1

			1,72	78,3	0,4
			0,57	39,3	2,2
			0,19	10,7	0,1
			0,06	2,4	0,1
			0,02	1,0	0,4
G020030	3,359	0,27	46,56	68,4	1,1
			15,52	79,9	4,1
			5,17	54,9	2,1
			1,72	12,7	1,8
			0,57	1,2	0,1
			0,19	0,4	0,1
			0,06	0,4	0,1
			0,02	0,3	н/п

Таблица 11С - *in vitro*-редактирование ПГЯМ с использованием липидных наночастиц

Гидовая молекула	**EC_{50}**	**СОС EC_{50}**	**Концентрация гидовой молекулы (нМ)**	**Среднее редактирование (%)**	**СО**
G012401	0,1	0,02	46,6	90,0	3,7
			15,5	84,5	7,3
			5,2	90,4	3,0
			1,7	86,7	6,7
			0,6	78,9	2,4
			0,2	53,4	2,4
			0,1	22,7	0,6
			0,0	4,9	0,2
G019877	0,4	0,05	46,6	80,0	12,9
			15,5	85,7	3,0
			5,2	87,9	4,0
			1,7	78,4	8,2
			0,6	56,8	10,4
			0,2	23,4	5,2
			0,1	5,6	0,7
			0,0	1,0	0,2

G020350	0,2	0,03	46,6	79,5	3,0
			15,5	82,5	2,3
			5,2	80,3	16,1
			1,7	81,4	12,2
			0,6	73,7	6,2
			0,2	47,0	7,8
			0,1	19,6	3,1
			0,0	4,1	1,7
G020024	0,1	0,01	46,6	91,3	0,3
			15,5	88,4	0,2
			5,2	90,7	1,6
			1,7	87,1	0,6
			0,6	77,6	1,9
			0,2	54,9	1,9
			0,1	27,8	0,4
			0,0	8,9	0,5
G020025	0,2	0,01	46,6	89,9	0,1
			15,5	89,2	3,5
			5,2	87,4	0,6
			1,7	86,0	3,5
			0,6	70,5	1,6
			0,2	39,9	1,8
			0,1	14,3	1,6
			0,0	3,3	0,8
G017276	0,3	0,01	46,6	89,3	1,9
			15,5	90,5	1,5
			5,2	88,9	1,0
			1,7	84,8	1,3
			0,6	62,1	0,3
			0,2	31,5	0,6
			0,1	2,4	2,0
			0,0	1,9	0,4
G020353	0,2	0,05	46,6	83,2	5,7
			15,5	83,1	10,7

			5,2	87,6	6,2
			1,7	83,1	8,3
			0,6	68,6	13,9
			0,2	36,3	16,5
			0,1	10,3	н/п
			0,0	2,6	0,4
G020027	0,2	0,02	46,6	92,3	2,1
			15,5	89,3	2,1
			5,2	91,4	1,2
			1,7	84,9	0,9
			0,6	68,2	4,3
			0,2	39,5	1,6
			0,1	14,4	0,3
			0,0	3,8	0,1
G000502	0,3	0,03	46,6	84,8	8,3
			15,5	83,7	8,4
			5,2	84,5	7,1
			1,7	75,5	6,2
			0,6	57,5	6,3
			0,2	26,7	4,7
			0,1	8,0	1,7
			0,0	2,0	0,5
G020028	0,4	0,02	46,6	87,5	1,5
			15,5	88,2	3,6
			5,2	85,8	3,4
			1,7	78,2	0,9
			0,6	56,8	0,1
			0,2	27,8	1,8
			0,1	7,8	0,1
			0,0	1,9	0,1
G020349	0,4	0,16	46,6	85,3	8,6
			15,5	84,8	7,7
			5,2	91,1	2,1
			1,7	70,5	20,5

			0,6	50,4	22,8
			0,2	30,3	12,4
			0,1	8,5	2,2
			0,0	2,0	1,1
G020022	0,3	0,05	46,6	77,9	9,1
			15,5	91,3	1,0
			5,2	81,9	10,6
			1,7	79,3	9,1
			0,6	62,4	8,6
			0,2	29,2	8,5
			0,1	7,0	2,1
			0,0	1,7	1,0
G020352	0,3	0,05	46,6	74,7	3,9
			15,5	78,2	3,8
			5,2	81,9	12,9
			1,7	82,7	5,1
			0,6	57,1	9,3
			0,2	24,7	4,5
			0,1	9,6	1,8
			0,0	1,7	0,2
G020029	0,5	0,05	46,6	88,3	4,1
			15,5	84,0	7,1
			5,2	84,9	0,6
			1,7	70,9	5,9
			0,6	44,8	3,2
			0,2	18,5	0,2
			0,1	4,6	0,7
			0,0	1,4	0,8
G020351	0,4	0,07	46,6	71,9	8,2
			15,5	78,6	10,4
			5,2	89,0	4,2
			1,7	77,8	6,4
			0,6	51,8	10,3
			0,2	21,3	6,5

			0,1	4,1	1,8
			0,0	1,3	0,0
G020023	0,4	0,08	46,6	81,8	11,8
			15,5	82,3	14,1
			5,2	86,6	8,7
			1,7	72,2	11,1
			0,6	53,4	11,9
			0,2	20,5	6,7
			0,1	5,2	0,1
			0,0	1,1	0,6
G020026	0,5	0,02	46,6	84,5	1,9
			15,5	86,3	1,1
			5,2	84,7	1,1
			1,7	74,6	2,5
			0,6	47,1	2,7
			0,2	17,8	0,8
			0,1	4,6	0,5
			0,0	0,9	0,1
G020030	2,8	0,52	46,6	62,1	7,8
			15,5	81,6	1,8
			5,2	52,2	5,7
			1,7	22,1	2,3
			0,6	8,9	4,3
			0,2	2,4	1,8
			0,1	0,5	0,3
			0,0	0,3	0,0

Пример 5 - *in vivo*-редактирование в печени мыши

[00382] Выбранные конструкции гидовых молекул исследовали на предмет их эффективности в редактировании генов *in vivo*. В каждом исследовании на мышах использовали самок мышей CD1 в возрасте от 6 до 10 недель. Животных взвешивали до введения препарата для расчета доз. ЛНЧ вводили через латеральную хвостовую вену в объеме по 0,2 мл на животное (около 10 мл на килограмм массы тела). Животных мониторировали на предмет побочных эффектов через около 6 часов после введения дозы. Массу тела измеряли через двадцать четыре часа после введения дозы, и животных усыпляли в различные моменты времени путем обескровливания под анестезией

изофлураном. Кровь собирали посредством пункции сердца в пробирки для отделения сыворотки крови или в пробирки, содержащие забуференный цитрат натрия, для получения плазмы крови, как описано в данном документе. Для исследований, включающих в себя редактирование in vivo, собирали ткань печени из левой медиальной доли у каждого животного для извлечения и анализа ДНК.

[00383] Для исследований in vivo геномную ДНК экстрагировали из 10 мг ткани с использованием набора для экстракции на основе микрогранул, например, набора Zymo Quick- DNA 96 kit (Zymo Research, № по каталогу: D3010) в соответствии с протоколом производителя, который включает в себя гомогенизацию ткани в буфере для лизиса (около 400 мкл/10 мг ткани). Все образцы ДНК доводили до концентрации 100 нг/мкл для ПЦР и последующего анализа способом СНП так, как описано в примере 1.

[00384] ЛНЧ, использованные во всех исследованиях на мышах, получали так, как описано в примере 4. Отклонения от указанного протокола отмечены в соответствующем примере.

Анализ транстиретина (TTP) с помощью ТИФА, применяемый в животных моделях

[00385] Собирали кровь и выделяли сыворотку крови так, как указано выше. Уровни общего TTP в сыворотке крови определяли с использованием набора для ТИФА мышиного преальбумина (транстиретина) (Aviva Systems Biology, № по каталогу: OKIA00111); уровни TTP в сыворотке крови крыс измеряли с использованием набора для ИФА, специфичного для крыс (Aviva Systems Biology, № по каталогу: OKIA00159). Реагенты и стандарты из указанных наборов готовили в соответствии с протоколом производителя. Сыворотку крови мышей или крыс разбавляли до конечного разведения в 10000 раз с помощью разбавителя для анализа 1-кратной концентрации. Это осуществляли путем проведения двух последовательных 50-кратных разведений, в результате чего получали 2500-кратное разведение. Затем проводили заключительную стадию 4-кратного разведения для получения конечного образца с разведением в 10000 раз. Как стандартные разведения кривой (по 100 мкл каждое), так и разведенные образцы сыворотки крови добавляли в каждую лунку ИФА-планшета, предварительно покрытого антителом захвата. Перед промывкой планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли конъюгат фермент - антитело (по 100 мкл на лунку) для 20-минутной инкубации. Несвязанный конъюгат антител удаляли, и планшет снова промывали перед добавлением раствора хромогенного субстрата. Планшет инкубировали в течение 10 минут перед добавлением 100 мкл стоп-раствора, например, серной кислоты (концентрацией около 0,3 М). Планшет считывали с помощью анализатора планшетов SpectraMax M5 или Clariostar при абсорбции в 450 нм. Уровни TTP в сыворотке крови рассчитывали с помощью программного обеспечения SoftMax Pro версии 6.4.2 или программного обеспечения Mars версии 3.31 с использованием четырехпараметрической логистической модели по соответствующей стандартной кривой. Конечные значения параметров сыворотки крови пересчитывали с учетом разведения образцов. Значения процента нокдауна (% НД) определяли относительно контрольных животных, которые, как правило, представляли

собой животных, на которых воздействовали носителем (раствором для хранения и транспортировки - PXT), если не указано иное.

[00386] В таблице 12 представлены эффективность редактирования и уровни белка TTP, соответственно, для ЛНЧ, содержащих указанные егРНК (см. таблицу 1A для нуклеотидных последовательностей егРНК), все из которых нацелены на одну и ту же последовательность в гене TTP. Гидовая молекула G000502 и гидовая молекула G012401, например, являлись контролями. ЛНЧ получали так, как описано в примере 4. Данные, показанные на фиг. 6A-B и в таблице 12, получены для образцов из самок мышей CD-1 (n=3, 4 или 5), которым вводили по 0,1 мг/кг и по 0,3 мг/кг суммарной РНК.

[00387] Таблица 12. Редактирование в печени и уровень TTP в сыворотке крови

Гидовая молекула	**Доза (мг/кг)**	**Редактирование (%)**	**CO**	**n**	**TTP в сыворотке крови (мкг/мл)**	**CO**	**n**
Носитель	PXT	0,1	0,0	4	713	282,8	5
G000502	0,3	65,8	2,5	5	141	99,3	5
G000502	0,1	47,6	1,3	5	236	83,2	5
G012401	0,3	60,3	7,3	5	319	193,1	4
G012401	0,1	41,8	16,7	5	330	119,3	5
G017275	0,3	47,6	5,6	5	304	87,9	5
G017275	0,1	27,9	8,0	5	394	165,7	5
G015642	0,3	62,3	4,0	5	138	40,4	5
G015642	0,1	37,5	14,8	5	367	181,2	5
G015648	0,3	62,3	4,0	5	183	121,2	3
G015648	0,1	28,5	9,8	5	534	55,5	5
G015652	0,3	37,9	7,8	5	383	58,3	5
G015652	0,1	21,9	10,9	5	456	79,0	5
G015653	0,3	19,0	3,3	5	586	90,1	5
G015653	0,1	9,1	4,3	5	507	139,4	5
G017280	0,1	43,1	3,9	5	339	83,8	4

[00388] В таблице 13 представлены эффективность редактирования и уровни белка TTP, соответственно, для ЛНЧ, содержащих указанные егРНК (см. таблицу 1A для нуклеотидных последовательностей егРНК), все из которых нацелены на одну и ту же последовательность в гене TTP. Гидовая молекула G000502 и гидовая молекула G012401, например, являлись контролями. ЛНЧ получали так, как описано в примере 4. Данные,

показанные на фиг. 7A-B и в таблице 13, получены для образцов из самок мышей CD-1 (n=5), которым вводили по 0,1 мг/кг и по 0,3 мг/кг суммарной РНК.

[00389] Таблица 13. Редактирование в печени и уровень TTR в сыворотке крови

Гидовая молекула	**Доза (мг/кг)**	**Редактирование (%)**	**CO**	**n**	**TTR в сыворотке крови (мкг/мл)**	**CO**	**n**
PXT	PXT	0,1	0,1	5	908	231,6	5
G000502	0,3	71,1	2,5	5	29	18,6	5
G000502	0,1	49,2	8,4	5	303	112,9	5
G012401	0,3	66,7	2,9	5	68	17,3	5
G012401	0,1	34,7	4,7	5	461	122,3	5
G017281	0,3	56,9	9,8	5	165	112,4	5
G017281	0,1	24,4	6,0	5	570	172,6	5
G017282	0,3	55,7	8,8	5	175	100,2	5
G017282	0,1	22,7	4,4	5	566	131,2	5
G017276	0,3	71,3	3,1	5	26	25,8	5
G017276	0,1	61,1	6,1	5	130	52,0	4
G017277	0,3	67,8	4,3	5	38	15,2	5
G017277	0,1	53,0	7,4	5	264	112,3	5
G017278	0,3	70,6	1,7	5	41	26,7	5
G017278	0,1	38,7	5,3	5	372	106,7	5
G017279	0,3	68,6	1,4	5	45	14,6	5
G017279	0,1	44,8	2,6	5	238	45,1	5

[00390] В таблице 14 представлены эффективность редактирования и уровни белка TTR, соответственно, для ЛНЧ, содержащих указанные егРНК (см. таблицу 1A для нуклеотидных последовательностей егРНК), все из которых нацелены на одну и ту же последовательность в гене TTR. ЛНЧ без гидовых молекул, указанные как PXT, были включены в данный эксперимент в качестве относительного контроля. Данные, показанные на фиг. 8A-B и в таблице 14, получены для образцов из самок мышей CD-1 (n=5), которым вводили по 0,03 мг/кг, по 0,1 мг/кг и по 0,3 мг/кг суммарной РНК. Редактирование в печени и уровни белка в сыворотке крови измеряли у мышей так, как описано выше.

Таблица 14. Редактирование в печени и уровень TTR в сыворотке крови

Гидовая молекула	**Доза (мг/кг)**	**Редактирование (%)**	**CO**	**n**	**TTR в сыворотке крови**	**CO**	**n**

					(мкг/мл)		
PXT	PXT	0,2	0,1	5	1106,4	17,5	5
G000502	0,03	12,0	4,1	5	851,1	10,4	5
G012401	0,03	9,1	2,5	5	913,5	6,5	5
G017276	0,03	22,1	1,7	5	632,0	1,7	5
G017279	0,03	11,0	3,4	5	711,5	11,6	5
G017280	0,03	16,9	2,9	5	667,3	16,3	5
G000502	0,1	38,6	1,1	5	478,9	3,0	5
G012401	0,1	27,4	4,4	5	697,7	3,9	5
G017276	0,1	50,4	11,3	5	233,9	10,9	5
G017279	0,1	42,9	1,0	5	294,4	0,7	5
G017280	0,1	32,3	1,8	5	427,0	12,2	5
G000502	0,3	65,3	3,6	5	51,7	4,2	5
G012401	0,3	56,9	2,8	5	143,8	2,8	5
G017276	0,3	67,1	5,9	5	40,1	7,5	5
G017279	0,3	63,1	6,6	5	77,3	7,5	5
G017280	0,3	60,8	3,2	5	98,4	5,8	5

[00391] В таблице 15 представлены эффективность редактирования и уровни белка TTR, соответственно, для ЛНЧ, содержащих указанные егРНК (см. таблицу 1A для нуклеотидных последовательностей егРНК), все из которых нацелены на одну и ту же последовательность в гене TTR. ЛНЧ без гидовых молекул, указанные как PXT, были включены в данный эксперимент в качестве относительного контроля. Данные, показанные в таблице 15 и на фиг. 9A-B, получены для образцов из самок мышей CD-1 (n=5), которым вводили по 0,03 мг/кг суммарной РНК. Редактирование в печени и уровни белка в сыворотке крови измеряли у мышей так, как описано выше, за исключением того, что за животными наблюдали в течение 24 часов после введения дозы.

Таблица 15. Редактирование в печени и уровень TTR в сыворотке крови

Гидовая молекула	**Редактирование (%)**	**CO**	**n**	**TTR в сыворотке**	**CO**	**n**

				крови (мкг/мл)		
PXT	0,1	0,0	5	1050,1	192,5	5
G012401	4,7	1,3	5	1201,4	180,2	5
G017276	5,7	1,3	5	1267,2	110,3	5
G020349	11,4	6,4	5	1616,9	398,1	5
G020350	19,0	3,4	5	1333,5	422,7	5
G020351	1,0	0,5	5	1475,8	230,7	5
G020352	1,6	0,9	5	1324,0	422,0	5
G020353	5,1	1,6	5	990,9	153,1	5
G019877	1,9	1,0	5	1168,1	236,7	5
G020022	3,0	1,0	5	1147,2	304,4	5
G020023	1,8	0,8	5	1021,9	139,7	5
G020024	12,1	9,9	5	947,5	177,5	5
G020025	3,1	2,3	5	998,4	247,0	5
G020027	4,1	2,0	5	1193,2	226,6	5

[00392] В таблице 16 представлены эффективность редактирования и уровни белка TTR, соответственно, для ЛНЧ, содержащих указанные егРНК (см. таблицу 1A для нуклеотидных последовательностей егРНК), все из которых нацелены на одну и ту же последовательность в гене TTR. ЛНЧ без гидовых молекул, указанные как PXT, были включены в данный эксперимент в качестве относительного контроля, а G000502 являлась референсом в данном исследовании. Данные, показанные на фиг. 10A-B и в таблице 16, получены для образцов из самок мышей CD-1 (n=3, 4 или 5), которым вводили по 0,03 мг/кг и по 0,1 мг/кг суммарной РНК. Редактирование в печени и уровни белка в сыворотке крови измеряли у мышей так, как описано выше, за исключением того, что за животными наблюдали в течение 24 часов после введения дозы.

Таблица 16. Редактирование в печени и уровень TTR в сыворотке крови

ID гидовой молекулы	**Доза (мг/кг)**	**Редактирование (%)**	**CO**	**n**	**TTR в сыворотке крови (мкг/мл)**	**CO**	**n**
PXT	Н/П	0,1	0,04	5	667,5	115,6	5
G017276	0,03	26,6	6,2	5	468,1	69,3	5
G017276	0,03	26,0	6,3	5	544,8	52,4	5
G012401	0,03	11,4	4,5	5	574,9	72,2	5

G020349	0,03	23,5	12,3	5	552,11	205,3	5
G020350	0,03	26,6	8,0	5	482,4	89,8	5
G020024	0,03	11,4	7,7	5	633,3	99,4	5
G020025	0,03	9,7	3,5	5	616,9	99,4	5
G020028	0,03	6,5	1,6	5	651,1	49,8	5
G017276	0,1	53,4	7,1	5	199,4	74,4	5
G017276	0,1	59,1	7,1	5	123,6	29,2	5
G012401	0,1	32,3	3,0	5	429,8	93,5	5
G020349	0,1	58,2	6,6	4	159,2	38,8	3
G020350	0,1	57,6	5,9	5	147,0	54,0	5
G020024	0,1	38,8	10,4	4	382,0	165,8	4
G020025	0,1	39,7	7	4	474,8	167,3	4
G020028	0,1	31,1	5,3	5	465,9	37,5	5

Пример 6. *In vivo*-редактирование в печени крысы

[00393] Выбранные конструкции гидовых молекул дополнительно исследовали на крысах. В каждом исследовании на крысах использовали самок крыс Спрег - Доули из Charles River в возрасте от 6 до 8 недель. ЛНЧ вводили посредством инъекции в латеральную хвостовую вену в объеме по 0,3-0,4 мл на животное (около 10 мл на килограмм массы тела) или по 0,35 мл на животное. Животных мониторировали на предмет побочных эффектов после введения дозы. Массу тела измеряли через двадцать четыре часа после введения дозы, и животных усыпляли путем обескровливания под анестезией изофлураном или путем удушения в CO_2. Кровь собирали посредством пункции сердца в пробирки для отделения сыворотки крови (Geriner Bio One, № по каталогу: 450472). Для исследований, включающих в себя редактирование in vivo, собирали ткань печени из левой латеральной доли у каждого животного. Геномную ДНК выделяли и исследовали так, как описано в примере 5. Все образцы ДНК обрабатывали для ПЦР и последующего анализа способом СНП так, как описано в примере 1.

[00394] Эффективность редактирования в печени и уровни белка TTR в сыворотке крови оценивали для каждого образца из крысы так, как описано в примере 6. Результаты, приведенные в каждой из представленных ниже таблиц исследований, обозначают егРНК, содержащуюся в каждой ЛНЧ (см. таблицу 1A для нуклеотидных последовательностей егРНК), все из которых нацелены на одну и ту же последовательность в гене TTR. ЛНЧ получали так, как описано в примере 5. Отклонения от указанного протокола отмечены в соответствующем примере ниже.

[00395] Данные, представленные на фиг. 11A-11B и в таблице 17 получены для образцов из самок крыс Спрег - Доули (n=5 на группу), которым вводили по 0,1 мг/кг суммарной РНК и которых подвергали эвтаназии через 7 суток после введения указанной дозы. Образцы обрабатывали так, как описано выше.

Таблица 17. Редактирование в печени и уровень TTP в сыворотке крови

Гидовая молекула	**Редактирование (%)**	**CO**	**n**	**TTP в сыворотке крови (мкг/мл)**	**CO**	**N**	**TTP (%)**
PXT	0,1	0	5	1553,3	259,4	5	100
G000534	43,1	6,8	5	493,4	191,9	5	31,7
G000694	30,9	5,4	5	867,8	190,2	5	55,9
G018631	56,8	7,4	5	212,4	80,7	5	13,7
G018632	46,5	5,2	5	406,6	104,8	5	26,2
G018633	37,9	6,9	5	593	170,3	5	38,2
G018634	27,9	11,8	5	693,2	194,5	5	44,6

[00396] Данные, представленные на фиг. 12A-12B и в таблице 18 получены для образцов из самок крыс Спрег - Доули (n=5 на группу), которым вводили по 0,03 мг/кг и по 0,1 мг/кг суммарной РНК и которых подвергали эвтаназии через 7 суток после введения указанной дозы. Образцы обрабатывали так, как описано выше.

Таблица 18. Редактирование в печени и уровень TTP в сыворотке крови

Гидовая молекула	**Доза (мг/кг)**	**Редактирование (%)**	**CO**	**n**	**TTP в сыворотке крови (мкг/мл)**	**CO**	**n**
PXT	Н/Д	0,1	0	5	2764,5	420,1	5
G000390	0,03	8,3	3,8	5	2027,3	238,1	5
G000532	0,03	3,9	4,9	5	1909,8	405,1	5
G018635	0,03	18,44	5,0	5	1575	272,8	5
G018639	0,03	4,4	1,7	5	2216,4	386,8	5
G018643	0,03	5,1	2,3	5	1929,3	136,1	5
G018644	0,03	0,4	3,9	5	1836,1	542,2	5
G000390	0,1	49,4	4,1	5	698,6	182,0	5
G000532	0,1	18,5	1,4	5	1644,1	324,4	5
G018635	0,1	54,2	5,8	5	403,4	297,6	5
G018639	0,1	23,3	1,2	5	1359,9	400,7	5
G018643	0,1	23,3	1,2	5	1508,1	297,0	5
G018644	0,1	3,4	0,2	5	1657,5	464,7	5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гидовая РНК (гРНК), содержащая 5'-концевую модификацию или 3'-концевую модификацию и консервативную часть гРНК, содержащую одно или большее число из следующего: (a) укороченную область шпильки 1 или замещенную и необязательно укороченную область шпильки 1, при этом

(i) по меньшей мере одна из следующих пар нуклеотидов замещена в указанной замещенной и необязательно укороченной шпильке 1 на нуклеотиды, образующие пары по Уотсону - Крику: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10, и (или) H1-4 и H1-9, и в указанной области шпильки 1 необязательно отсутствуют:

(aa) любые один или два из H1-5 - H1-8,

(bb) одна, две или три из следующих пар нуклеотидов: H1-1 и H1-12, H1-2 и H1-11, H1-3 и H1-10 и (или) H1-4 и H1-9, и (или)

(cc) 1-8 нуклеотидов области шпильки 1; или

(ii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 6-8 нуклеотидов, предпочтительно - 6 нуклеотидов; и

(A) одно или большее число из положений H1-1, H1-2 или H1-3 удалены или замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400 и (или)

(B) одно или большее число из положений с H1-6 по H1-10 замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; или

(iii) в указанной укороченной области шпильки 1 отсутствуют 5-10 нуклеотидов, предпочтительно - 5-6 нуклеотидов, и одно или большее число из положений N18, H1-12 или N замещены по сравнению с SEQ ID NO: 400; и (или)

(b) укороченную область верхнего стебля, при этом в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов и при этом что указанные 6, 7, 8, 9, 10 или 11 нуклеотидов указанной укороченной области верхнего стебля включают в себя меньше чем или ровно 4 замещения по сравнению с SEQ ID NO: 400; и (или)

(c) замещение по сравнению с SEQ ID NO: 400 в любом одном или большем числе из LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 и H2-14, при этом замещающий нуклеотид не является ни пиримидином, за которым следует аденин, ни аденином, которому предшествует пиримидин; и (или)

(d) область верхнего стебля, при этом указанная модификация верхнего стебля включает в себя модификацию любого одного или большего числа из US1-US12 в указанной области верхнего стебля.

2. гРНК по п. 1, отличающаяся тем, что положение H1-1 удалено.

3. гРНК по п. 1, отличающаяся тем, что положение H1-1 замещено.

4. гРНК по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что положение H1-2 удалено.

5. гРНК по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что положение H1-2 замещено.

6. гРНК по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что положение H1-3 удалено.

7. гРНК по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что положение H1-3 замещено.

8. гРНК по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что положение H1-4 удалено.

9. гРНК по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что положение H1-5 удалено.

10. гРНК по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что положение H1-6 удалено.

11. гРНК по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что положение H1-6 замещено.

12. гРНК по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что положение H1-7 удалено.

13. гРНК по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что положение H1-7 замещено.

14. гРНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что положение H1-8 удалено.

15. гРНК по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что положение H1-8 замещено.

16. гРНК по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что положение H1-9 удалено.

17. гРНК по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что положение H1-9 замещено.

18. гРНК по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что положение H1-10 удалено.

19. гРНК по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что положение H1-10 замещено.

20. гРНК по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что положение H1-11 удалено.

21. гРНК по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что положение H1-12 удалено.

22. гРНК по любому из пп. 1-21, отличающаяся тем, что положения H1-11 и H1-12 удалены.

23. гРНК по любому из пп. 1-22, отличающаяся тем, что положение H1-7 замещено на G и (или) положение H1-8 замещено на C.

24. гРНК по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что положения H1-6 и (или) H1-7 замещены.

25. гРНК по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что положение H1-6 замещено на C и (или) положение H1-7 замещено на U.

26. гРНК по любому из пп. 1-25, отличающаяся тем, что положения H1-1 и (или) H1-12 замещены.

27. гРНК по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что положение H1-1 замещено на C и (или) положение H1-12 замещено на G.

28. гРНК по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что положение N18 замещено.

29. гРНК по п. 28, отличающаяся тем, что положение N18 замещено на C.

30. гРНК по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что положение H1-12 замещено.

31. гРНК по п. 30, отличающаяся тем, что положение H1-12 замещено на C или A.

32. гРНК по любому из пп. 1-31, отличающаяся тем, что положение n замещено.

33. гРНК по п. 32, отличающаяся тем, что положение n замещено на A.

34. гРНК по любому из пп. 1-33, содержащая укороченную область верхнего стебля, отличающаяся тем, что в указанной укороченной области верхнего стебля отсутствуют 1-6 нуклеотидов.

35. гРНК по любому из пп. 1-34, отличающаяся тем, что указанная гРНК представляет собой егРНК.

36. гРНК по любому из пп. 1-35, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 5'-концевую модификацию.

37. гРНК по любому из пп. 1-36, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 3'-концевую модификацию.

38. гРНК по любому из пп. 1 -37, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 5’-концевую модификацию и 3’-концевую модификацию.

39. гРНК по любому из пп. 1-38, отличающаяся тем, что указанная гРНК содержит 3’-хвост.

40. гРНК по п. 39, отличающаяся тем, что указанный 3’-хвост содержит 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10 нуклеотидов или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидов.

41. гРНК по любому из пп. 1-38, отличающаяся тем, что указанная гРНК не содержит 3’-хвост.

42. гРНК по любому из пп. 1-41, содержащая модификацию в указанной области шпильки.

43. гРНК по п. 42, дополнительно содержащая 3’-концевую модификацию.

44. гРНК по п. 42, дополнительно содержащая 3’-концевую модификацию и 5’-концевую модификацию.

45. гРНК по п. 42, дополнительно содержащая 5’-концевую модификацию.

46. гРНК по любому из пп. 1-45, дополнительно содержащая гидовую область.

47. гРНК по п. 46, отличающаяся тем, что указанная гидовая область имеет длину в 17, 18, 19 или 20 нуклеотидов.

48. гРНК по любому из пп. 1-47, отличающаяся тем, что указанная 3’-концевая и (или) 5’-концевая модификация включает в себя защитную концевую модификацию, необязательно - модифицированный нуклеотид, выбранный из 2’-О-метил- (2’-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2’-О-(2-метоксиэтил)- (2’-О-МОЭ-) модифицированного нуклеотида, 2’-фтор- (2’-F-) модифицированного нуклеотида, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, инвертированного модифицированного нуклеотида с удаленным азотистым основанием, или комбинацию вышеперечисленного.

49. гРНК по любому из пп. 1-48, содержащая модификацию в указанной области шпильки, отличающаяся тем, что указанная модификация в указанной области шпильки включает в себя модифицированный нуклеотид, выбранный из 2’-О-метил- (2’-О-Ме-) модифицированного нуклеотида, 2’-фтор- (2’-F-) модифицированного нуклеотида, фосфоротиоатной связи (PS) между нуклеотидами, или комбинацию вышеперечисленного.

50. гРНК по любому из пп. 1-49, отличающаяся тем, что указанная 3’- и (или) 5’-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2’-О-метил- (2’-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

51. гРНК по любому из пп. 1-50, отличающаяся тем, что указанная 3’- и (или) 5’-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя 2’-фтор- (2’-F-) модифицированный нуклеотид.

52. гРНК по любому из пп. 1-51, отличающаяся тем, что указанная 3’- и (или) 5’-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя фосфоротиоатную связь (PS) между нуклеотидами.

53. гРНК по любому из пп. 1-52, отличающаяся тем, что указанная 3’- и (или) 5’-концевая модификация включает в себя или дополнительно включает в себя инвертированный модифицированный нуклеотид с удаленным азотистым основанием.

54. гРНК по любому из пп. 1-53, содержащая модификацию в указанной области шпильки, отличающаяся тем, что указанная модификация в указанной области шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2’-О-метил- (2’-О-Ме-) модифицированный нуклеотид.

55. гРНК по любому из пп. 1-54, содержащая модификацию в указанной области шпильки, отличающаяся тем, что указанная модификация в указанной области шпильки включает в себя или дополнительно включает в себя 2’-О-фтор- (2’-F-) модифицированный нуклеотид.

56. гРНК по любому из пп. 1-55, отличающаяся тем, что указанная егРНК содержит 3’-хвост, при этом указанный 3’-хвост содержит модификацию любого одного или большего числа из нуклеотидов, присутствующих в указанном 3’-хвосте.

57. гРНК по п. 56, отличающаяся тем, что указанный 3’-хвост полностью модифицирован.

58. гРНК по любому из пп. 1-57, отличающаяся тем, что указанная область верхнего стебля содержит по меньшей мере одну модификацию.

59. гРНК по п. 58, отличающаяся тем, что указанная модификация верхнего стебля включает в себя любое одно или большее число из следующего:

модификацию любого одного или большего числа из US1-US12 в указанной области верхнего стебля; и

модификацию по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или всех 12 нуклеотидов в указанной области верхнего стебля.

60. гРНК по п. 59, отличающаяся тем, что указанная модификация верхнего стебля включает в себя одно или большее число из следующего:

2’-О-Ме-модифицированный нуклеотид;

2’-О-МОЭ-модифицированный нуклеотид;

2’-F-модифицированный нуклеотид; и

комбинацию одного или большего числа из (i.) - (iii.).

61. гРНК по любому из пп. 1-60, содержащая нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентична любой из нуклеотидных последовательностей с SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 или 801-875.

62. гРНК по любому из пп. 1-61, содержащая нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 85%, 80%, 75% или 70% идентична любой из нуклеотидных последовательностей с SEQ ID No: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 или 901-975, отличающаяся тем, что модификация в каждом нуклеотиде указанной гРНК, которая соответствует нуклеотиду из референсной последовательности с идентификатором, указанным в таблице 1А, идентична или

эквивалентна модификации, показанной в референсной последовательности с идентификатором, указанным в таблице 1А.

63. Гидовая РНК, содержащая любую из последовательностей с SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 или 801-875.

64. Гидовая РНК, содержащая любую из последовательностей с SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 или 901-975, включая модификации, указанные в таблице 1А.

65. гРНК по любому из пп. 1-64, содержащая модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA гидовой области.

66. гРНК по любому из пп. 1-65, содержащая модификацию YA, отличающаяся тем, что указанная модификация включает в себя 2'-фтор-, 2'-Н-, 2'-О-Ме-, ЭНК-, ННК-, инозин- или PS-модификацию.

67. гРНК по любому из пп. 1-66, содержащая модификацию YA в одном или большем числе сайтов YA консервативной области.

68. гРНК по любому из пп. 1-67, отличающаяся тем, что по меньшей мере один модифицированный сайт YA содержит:

(i) 2'-О-Ме-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA;

(ii) 2'-фтор-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA; и (или)

(iii) PS-модификацию, необязательно - в пиримидине указанного сайта YA.

69. ЛНЧ-композиция, содержащая гРНК, заявленную в любом из пп. 1-68.

70. Композиция, содержащая гРНК, заявленную в любом из пп. 1-68, связанная с липидной наночастицей (ЛНЧ).

71. Композиция, содержащая гРНК, заявленную в любом из пп. 1-68, или композиция по любому из п. 69 или п. 70, дополнительно содержащая нуклеазу или иРНК, которая кодирует указанную нуклеазу.

72. Композиция по п. 71, отличающаяся тем, что указанная нуклеаза представляет собой белок Cas.

73. Композиция по п. 72, отличающаяся тем, что указанный белок Cas представляет собой Cas9.

74. Композиция по п. 73, отличающаяся тем, что указанный Cas9 представляет собой Cas9 из *S. pyogenes* или Cas9 из *S. aureus*.

75. Композиция по любому из пп. 71-74, отличающаяся тем, что указанная нуклеаза представляет собой никазу или dCas.

76. Композиция по любому из пп. 71-75, отличающаяся тем, что указанная нуклеаза модифицирована.

77. Композиция по п. 76, отличающаяся тем, что указанная модифицированная нуклеаза содержит сигнал ядерной локализации (СЯЛ).

78. Композиция по любому из пп. 71-77, содержащая иРНК, которая кодирует указанную нуклеазу.

79. Композиция по п. 78, отличающаяся тем, что указанная иРНК содержит любую из последовательностей с SEQ ID NO: 1099-1127 или 1129-1146.

80. Фармацевтический состав, содержащий гРНК, заявленную в любом из пп. 1-68, или композицию, заявленную в любом из пп. 69-79, и фармацевтически приемлемый носитель.

81. Способ модификации целевой ДНК, включающий в себя доставку клетке белка Cas или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок Cas, и любого одного или большего числа из следующего:

гРНК, заявленной в любом из пп. 1-68;

композиции, заявленной в любом из пп. 69-79; и

фармацевтического состава, заявленного в п. 80.

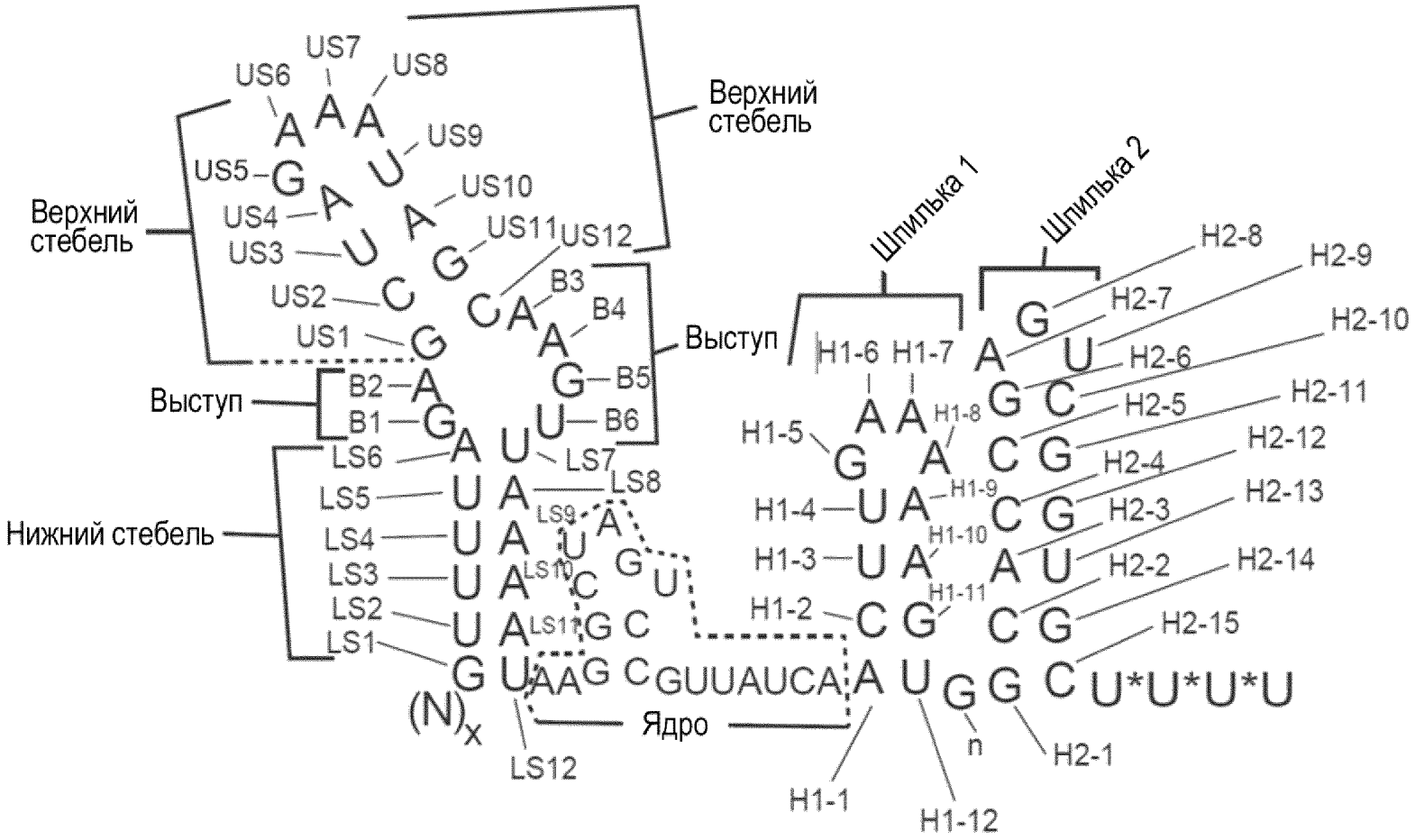
82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанный способ приводит к вставке или делеции в гене.

83. Способ по п. 81 или п. 82, дополнительно включающий в себя доставку клетке матрицы, при этом по меньшей мере часть указанной матрицы встраивается в целевую ДНК в сайте двухцепочечного разрыва, индуцированного указанным белком Cas, или по близости от указанного сайта.

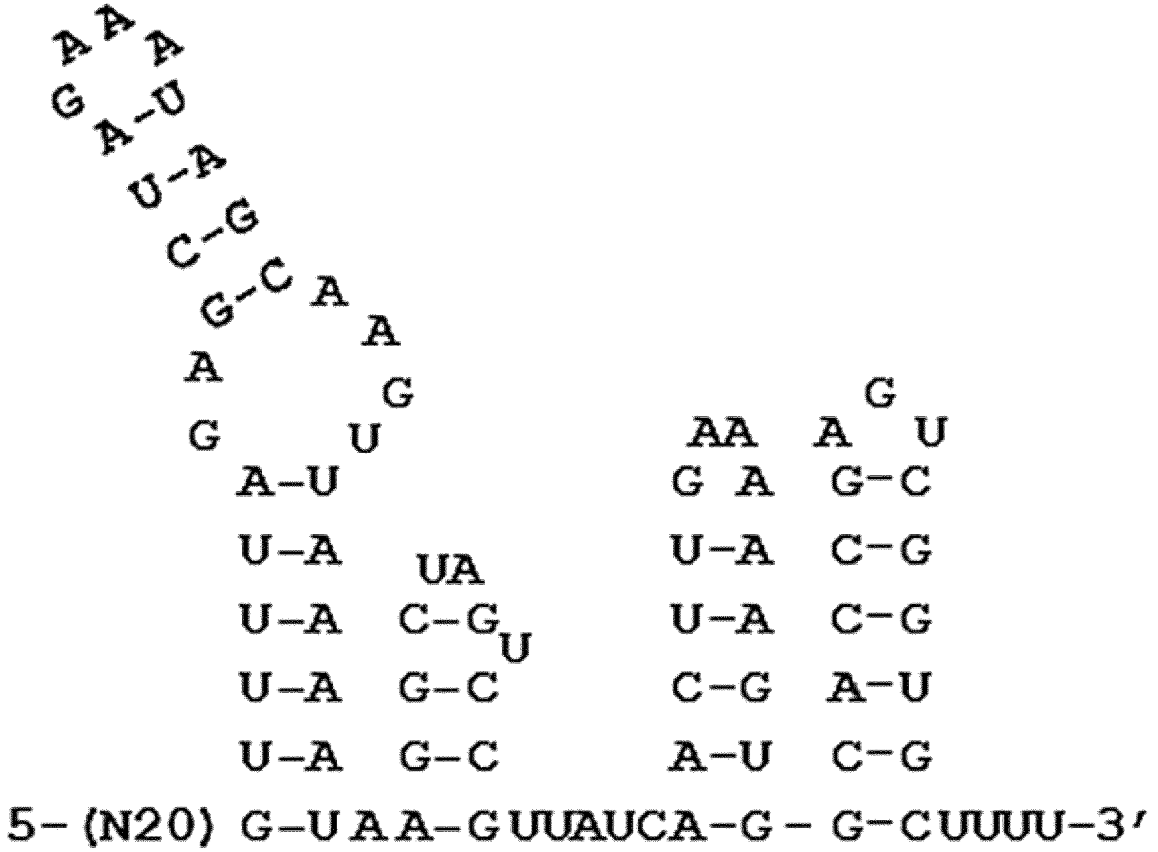
84. гРНК по любому из пп. 1-68, композиция по любому из пп. 69-79 или фармацевтический состав по п. 80 для применения в получении медицинского препарата для лечения заболевания или нарушения.

85. Применение гРНК, заявленной в любом из пп. 1-68, композиции, заявленной в любом из пп. 69-79, или фармацевтического состава, заявленного в п. 80, в получении медицинского препарата для лечения заболевания или нарушения.

По доверенности

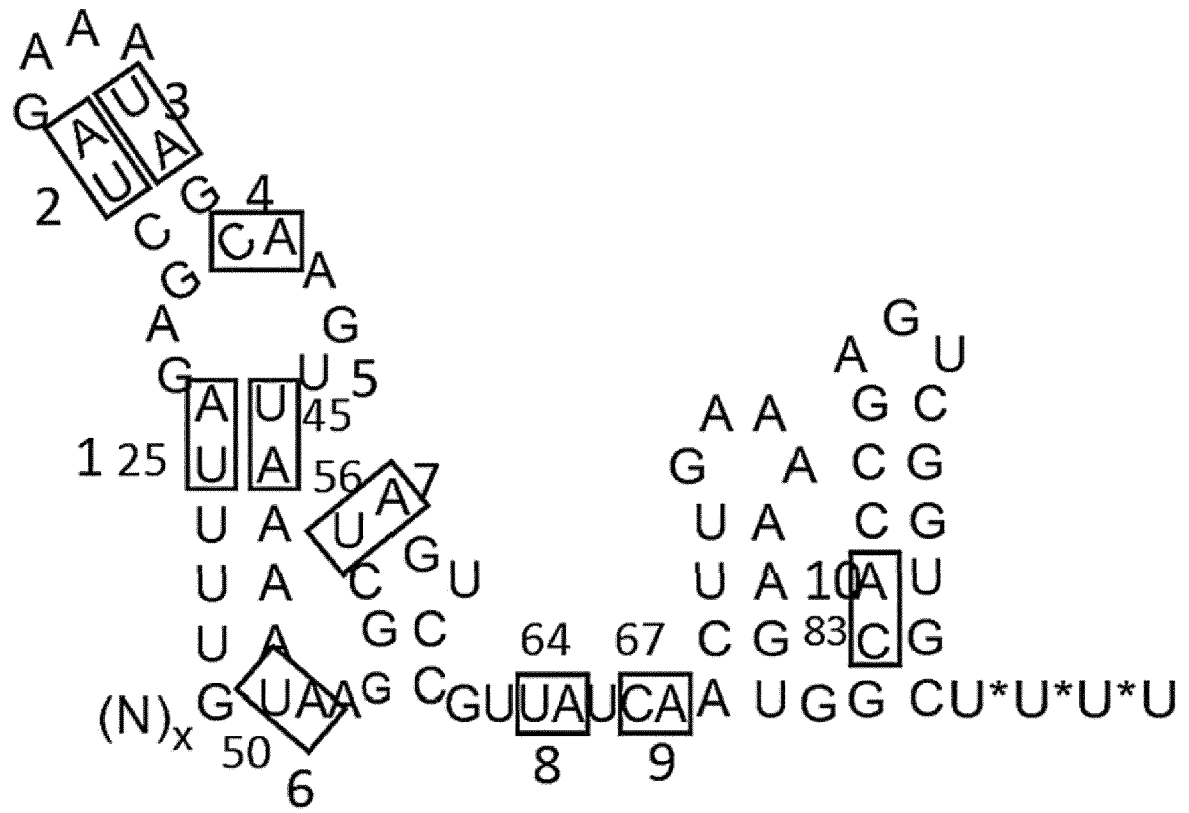

Верхний стебель
Верхний стебель
Выступ
Нижний стебель
Выступ
Шпилька 1
Шпилька 2
Ядро
US1
US2
US3
US4
US5
US6
US7
US8
US9
US10
US11
US12
B1
B2
B3
B4
B5
B6
LS1
LS2
LS3
LS4
LS5
LS6
LS7
LS8
LS9
LS10
LS11
LS12
H1-1
H1-2
H1-3
H1-4
H1-5
H1-6
H1-7
H1-8
H1-9
H1-10
H1-11
H1-12
H2-1
H2-2
H2-3
H2-4
H2-5
H2-6
H2-7
H2-8
H2-9
H2-10
H2-11
H2-12
H2-13
H2-14
H2-15
(N)x
n

Фиг. 1A

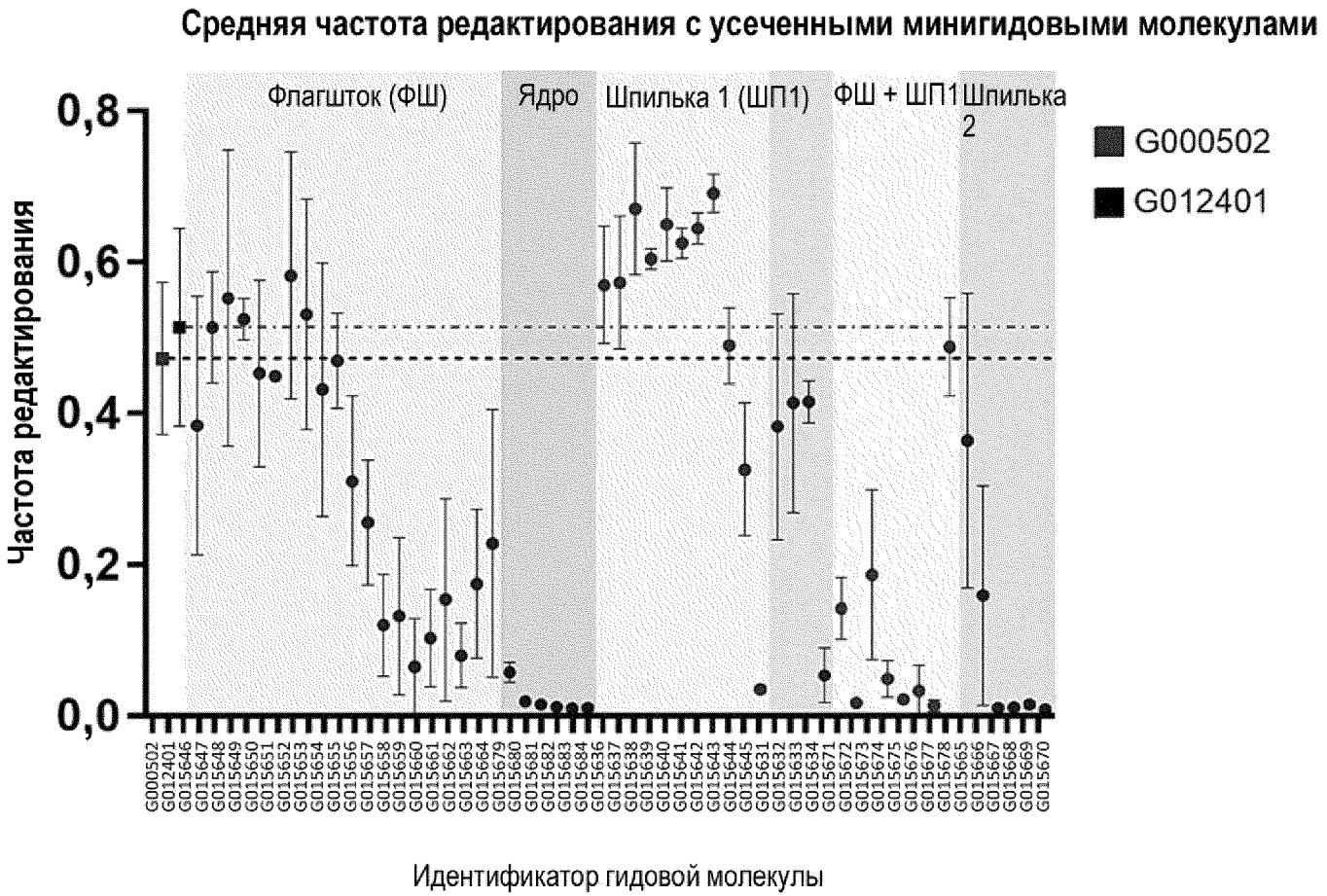


Фиг. 1B

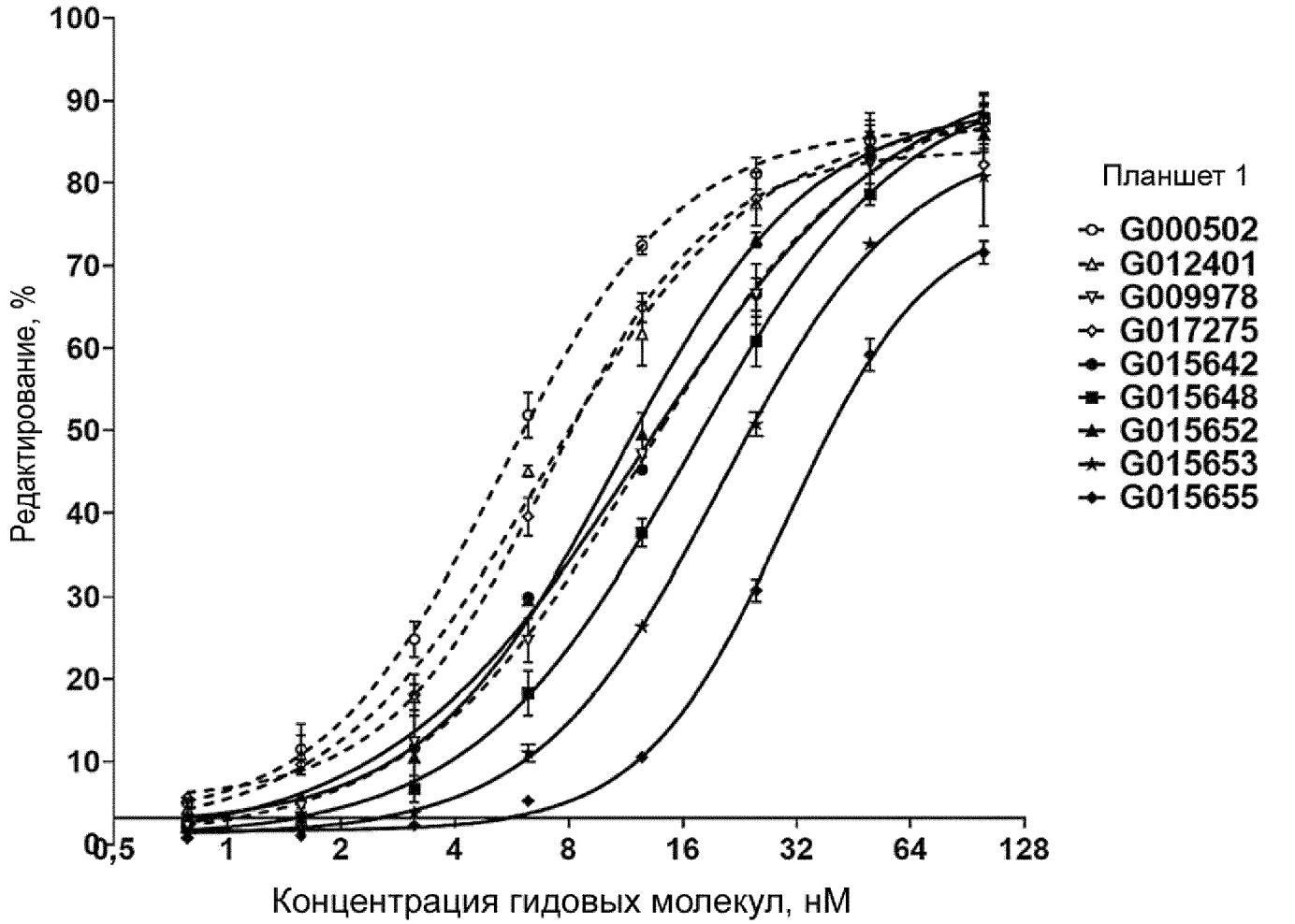
Каркасная структура Y/A



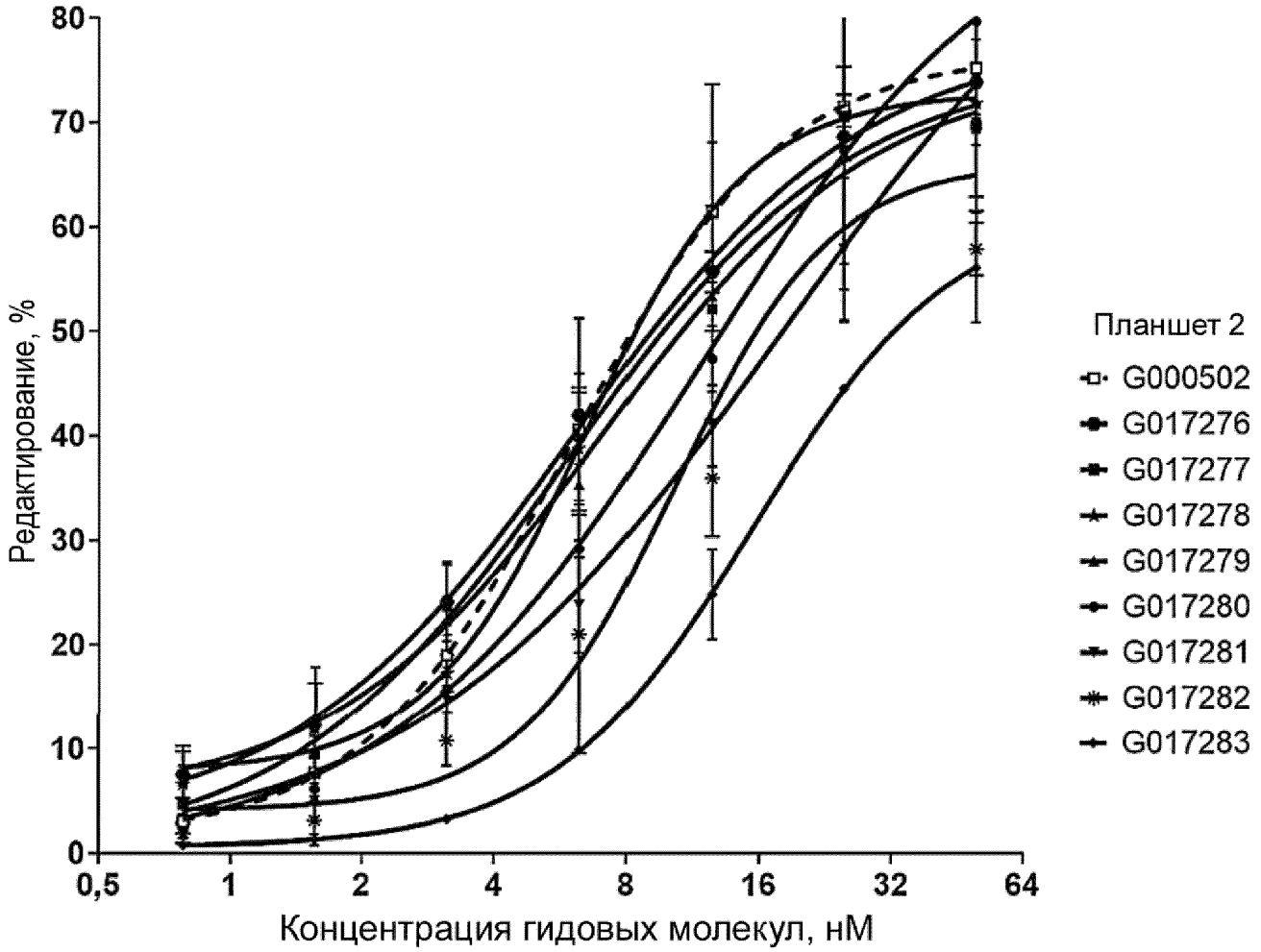
Фиг. 1C


Средняя частота редактирования с усеченными минигидовыми молекулами
Флагшток (ФШ)
Ядро
Шпилька 1 (ШП1)
ФШ + ШП1
Шпилька 2
G000502
G012401
Частота редактирования
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Идентификатор гидовой молекулы

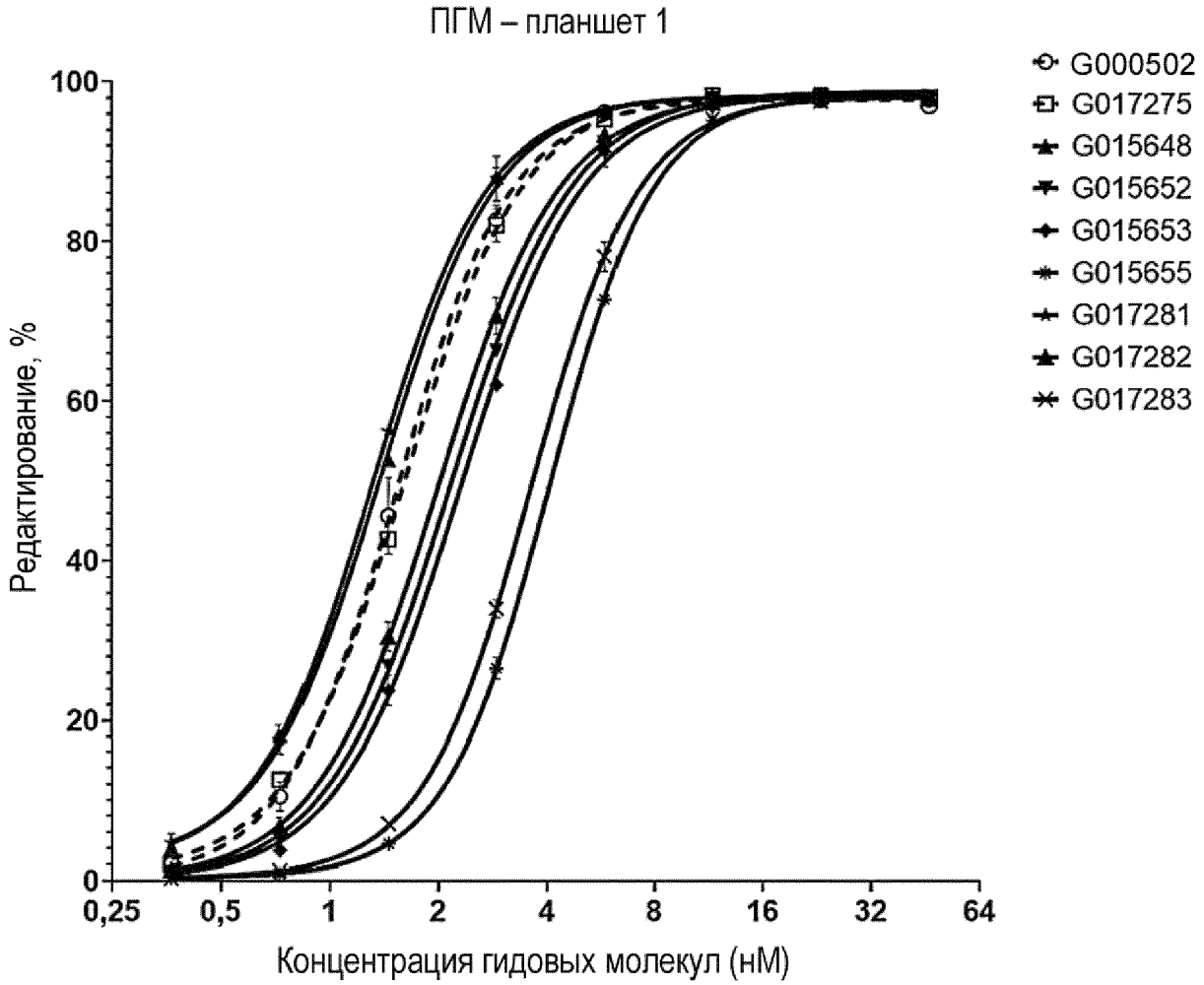
Фиг. 2


Редактирование, %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0,5
1
2
4
8
16
32
64
128
Концентрация гидовых молекул, нМ
Планшет 1
G000502
G012401
G009978
G017275
G015642
G015648
G015652
G015653
G015655

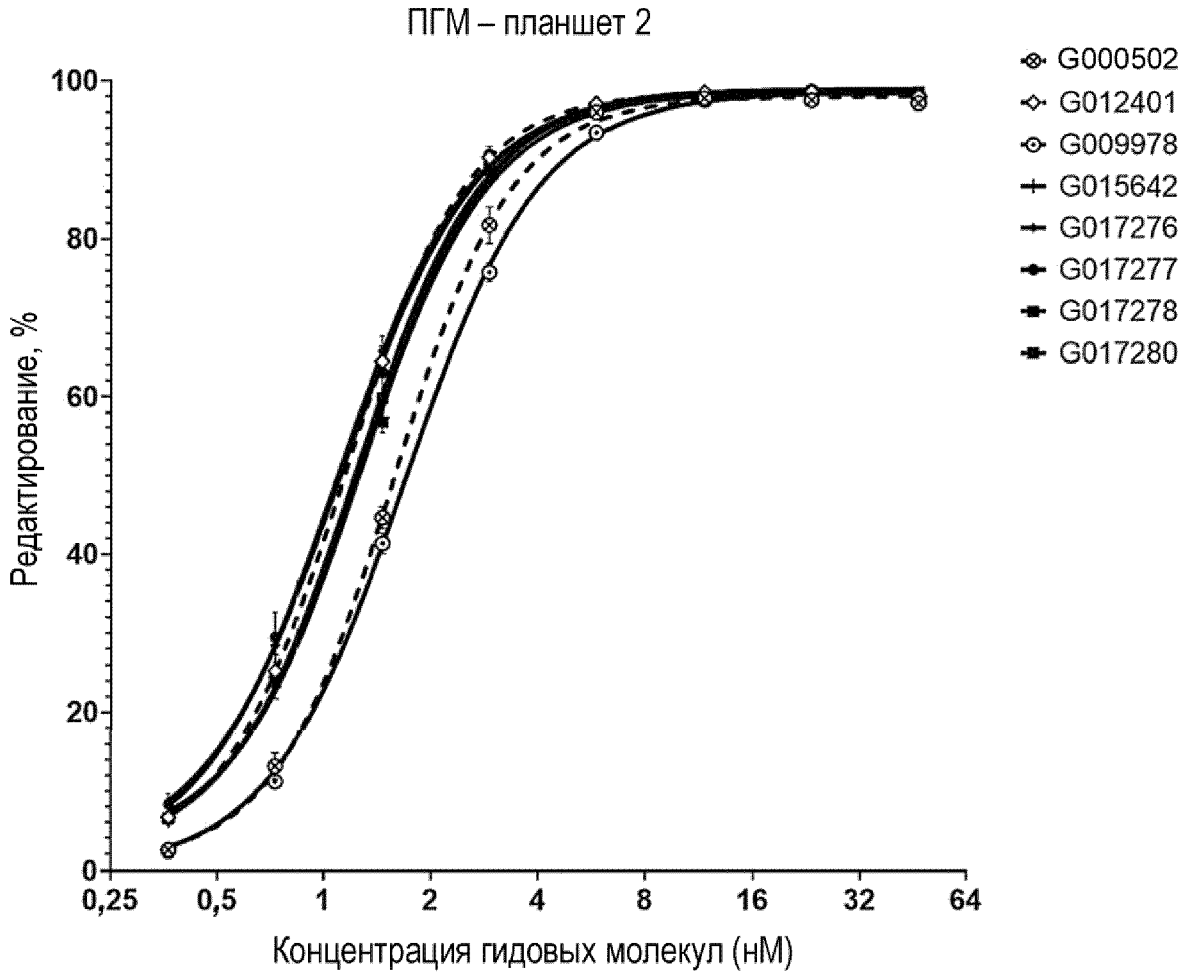
Фиг. 3A


80
70
60
50
40
30
20
10
0
Редактирование, %
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул, нМ
Планшет 2
G000502
G017276
G017277
G017278
G017279
G017280
G017281
G017282
G017283

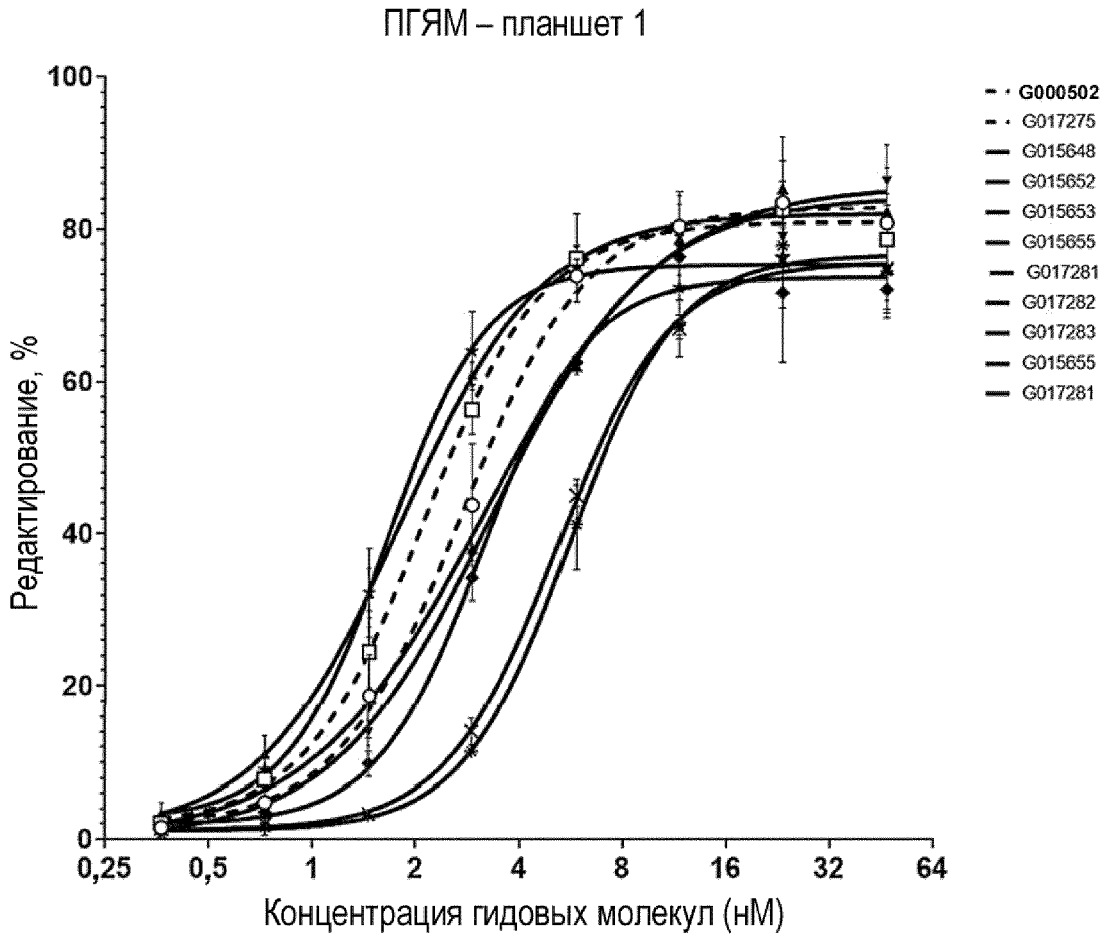
Фиг. 3B


ПГМ – планшет 1
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G000502
G017275
G015648
G015652
G015653
G015655
G017281
G017282
G017283

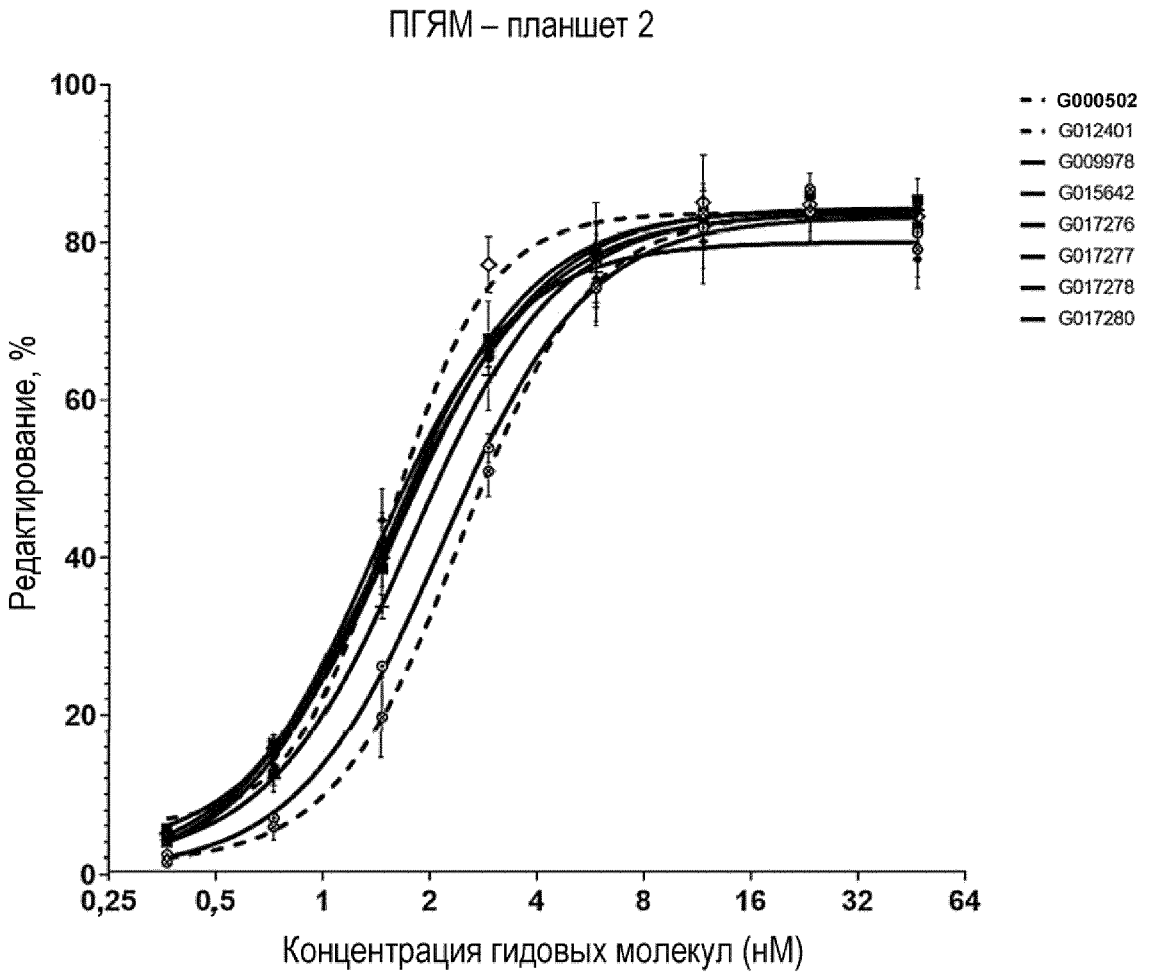
Фиг. 4A


ПГМ – планшет 2
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G000502
G012401
G009978
G015642
G017276
G017277
G017278
G017280

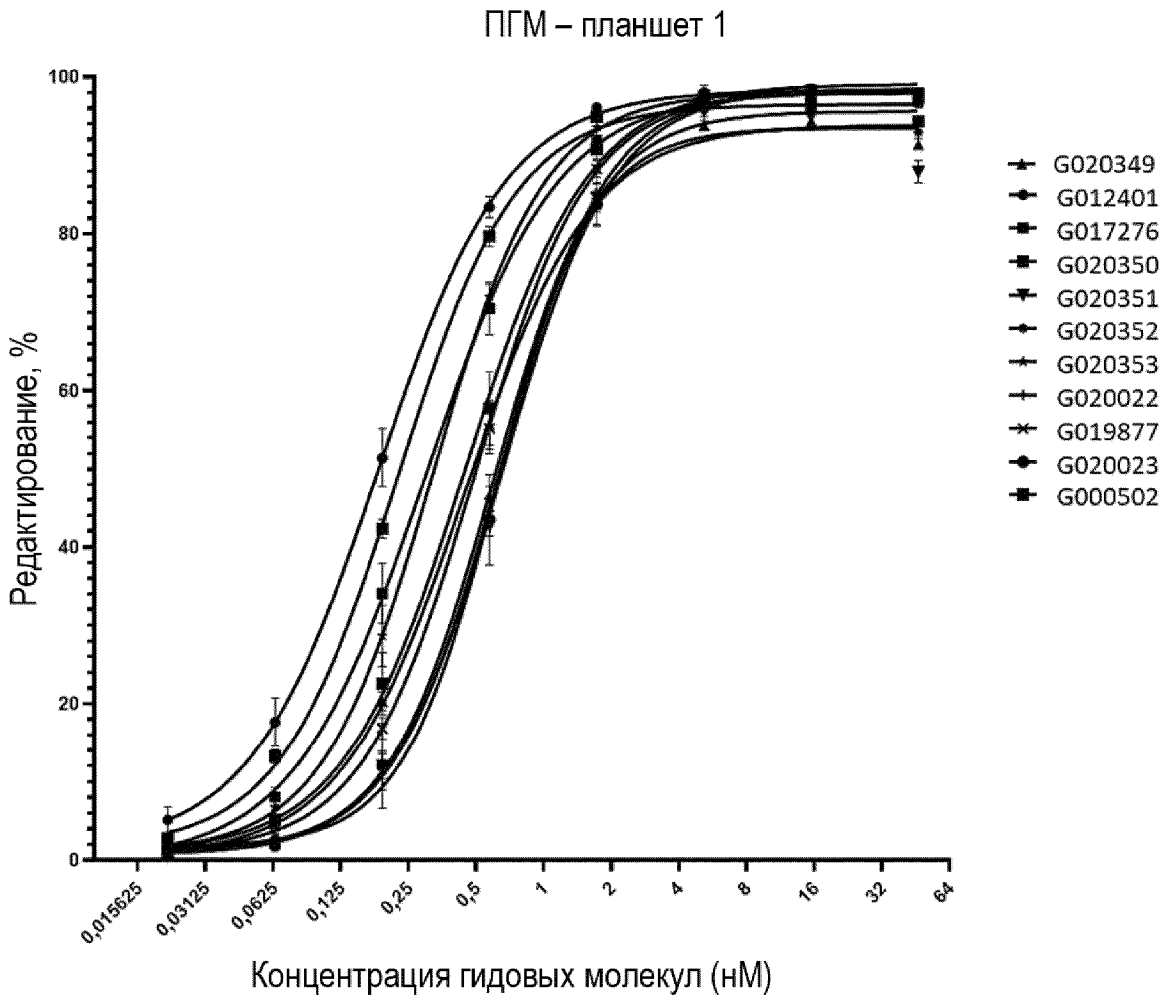
Фиг. 4B


ПГЯМ – планшет 1
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G000502
G017275
G015648
G015652
G015653
G015655
G017281
G017282
G017283
G015655
G017281

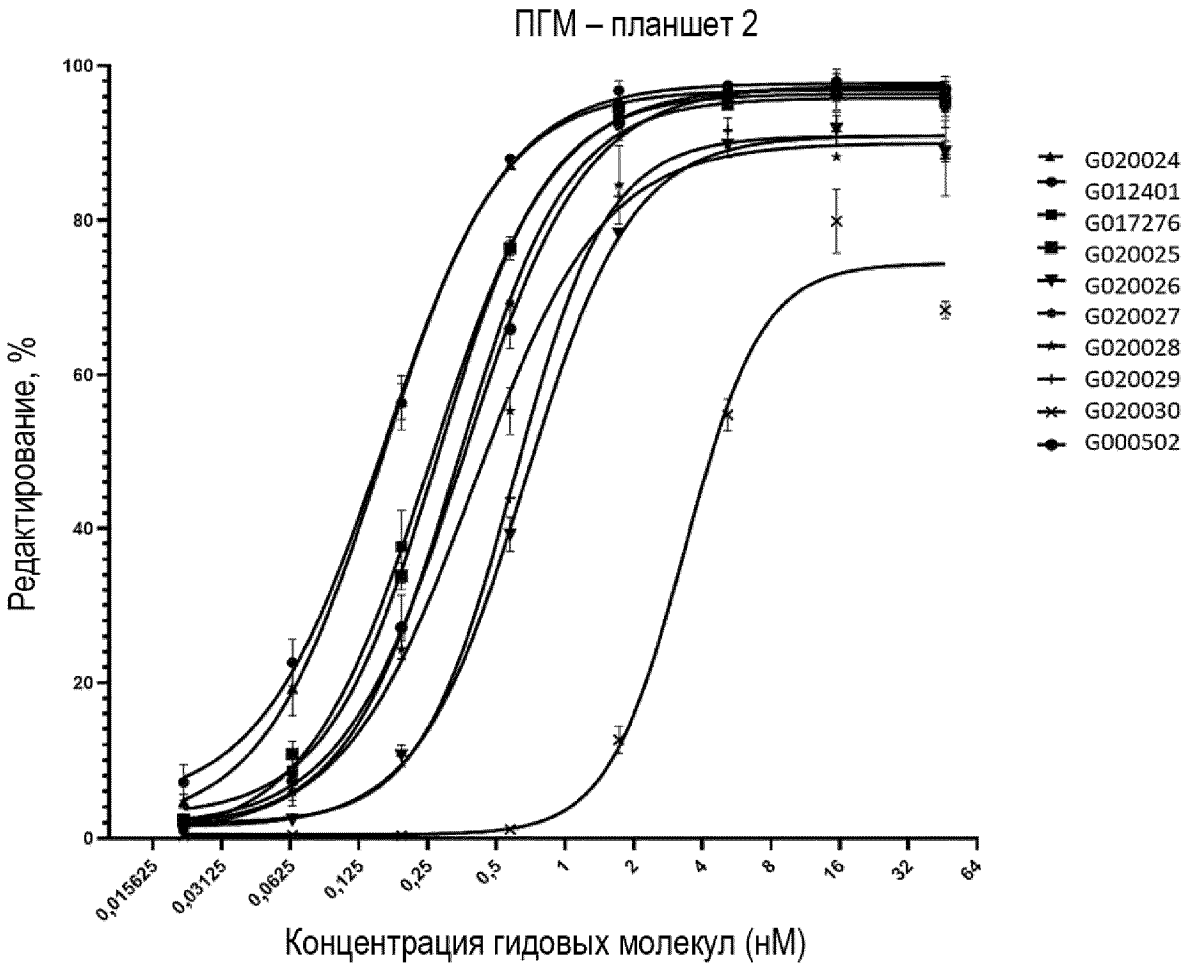
Фиг. 5A


ПГЯМ – планшет 2
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G000502
G012401
G009978
G015642
G017276
G017277
G017278
G017280

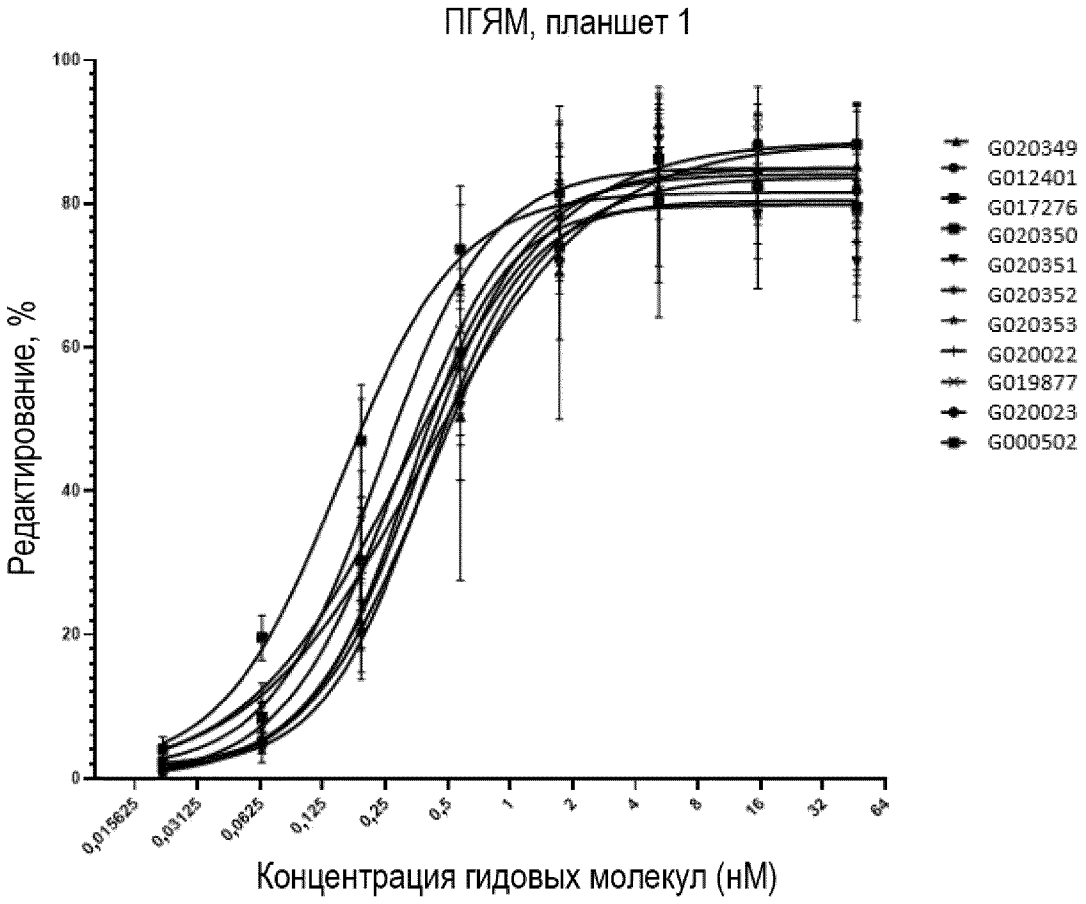
Фиг. 5B


ПГМ – планшет 1
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,015625
0,03125
0,0625
0,125
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G020349
G012401
G017276
G020350
G020351
G020352
G020353
G020022
G019877
G020023
G000502

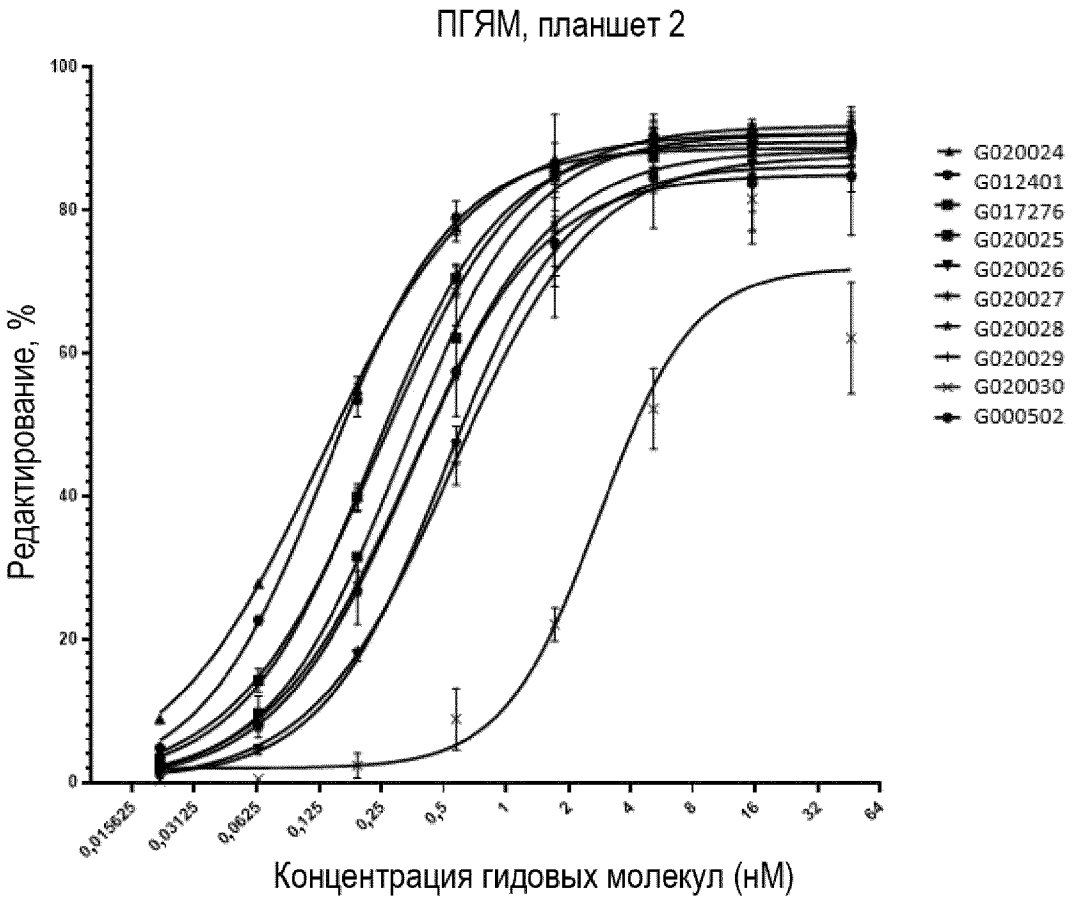
Фиг. 5C


ПГМ – планшет 2
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,015625
0,03125
0,0625
0,125
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G020024
G012401
G017276
G020025
G020026
G020027
G020028
G020029
G020030
G000502

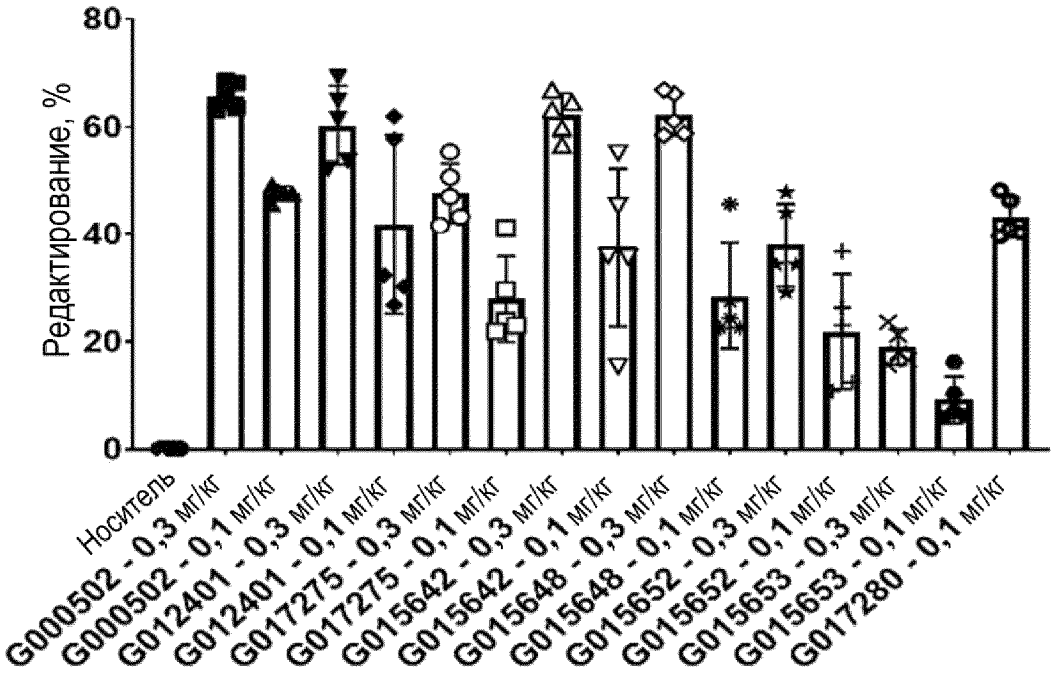
Фиг. 5D


ПГЯМ, планшет 1
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,015625
0,03125
0,0625
0,125
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G020349
G012401
G017276
G020350
G020351
G020352
G020353
G020022
G019877
G020023
G000502

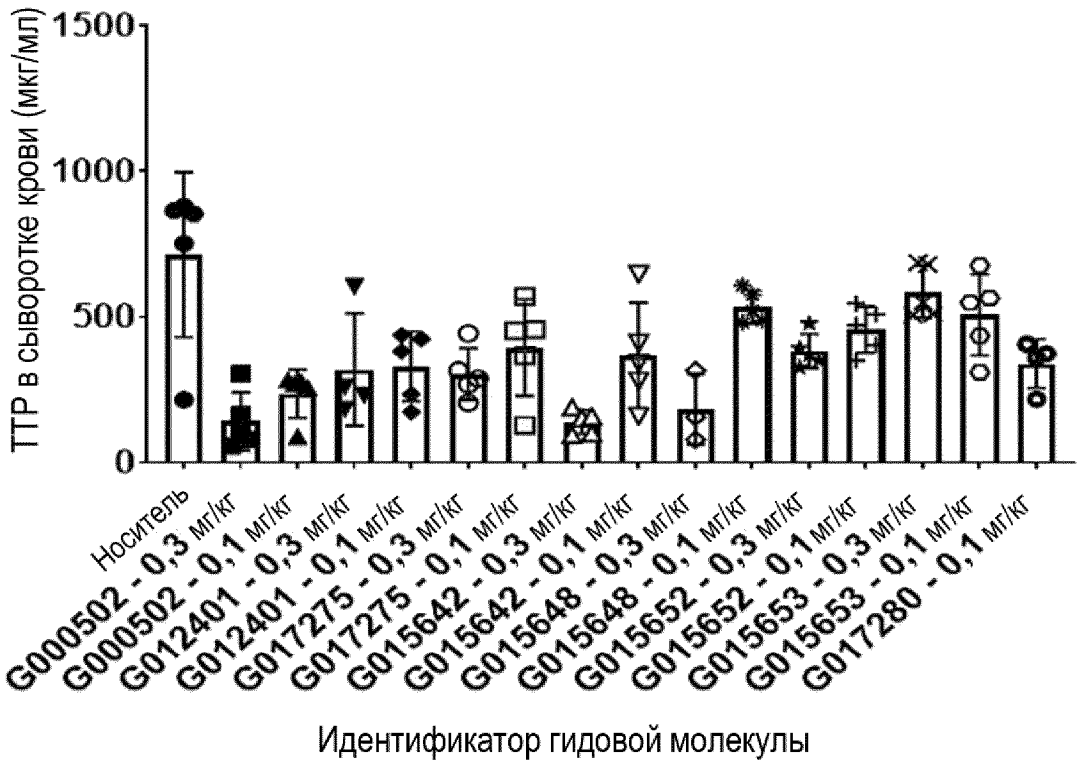
Фиг. 5E


ПГЯМ, планшет 2
Редактирование, %
100
80
60
40
20
0
0,015625
0,03125
0,0625
0,125
0,25
0,5
1
2
4
8
16
32
64
Концентрация гидовых молекул (нМ)
G020024
G012401
G017276
G020025
G020026
G020027
G020028
G020029
G020030
G000502

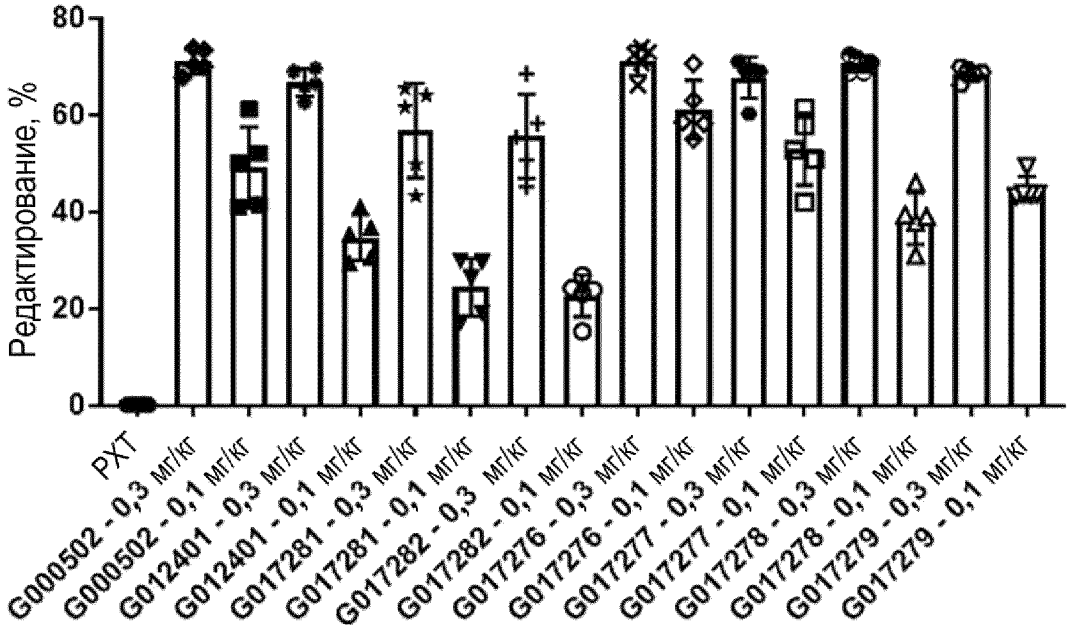
Фиг. 5F


Редактирование, %
80
60
40
20
0
Носитель
G000502 - 0,3 мг/кг
G000502 - 0,1 мг/кг
G012401 - 0,3 мг/кг
G012401 - 0,1 мг/кг
G017275 - 0,3 мг/кг
G017275 - 0,1 мг/кг
G015642 - 0,3 мг/кг
G015642 - 0,1 мг/кг
G015648 - 0,3 мг/кг
G015648 - 0,1 мг/кг
G015652 - 0,3 мг/кг
G015652 - 0,1 мг/кг
G015653 - 0,3 мг/кг
G015653 - 0,1 мг/кг
G017280 - 0,1 мг/кг
Идентификатор гидовой молекулы

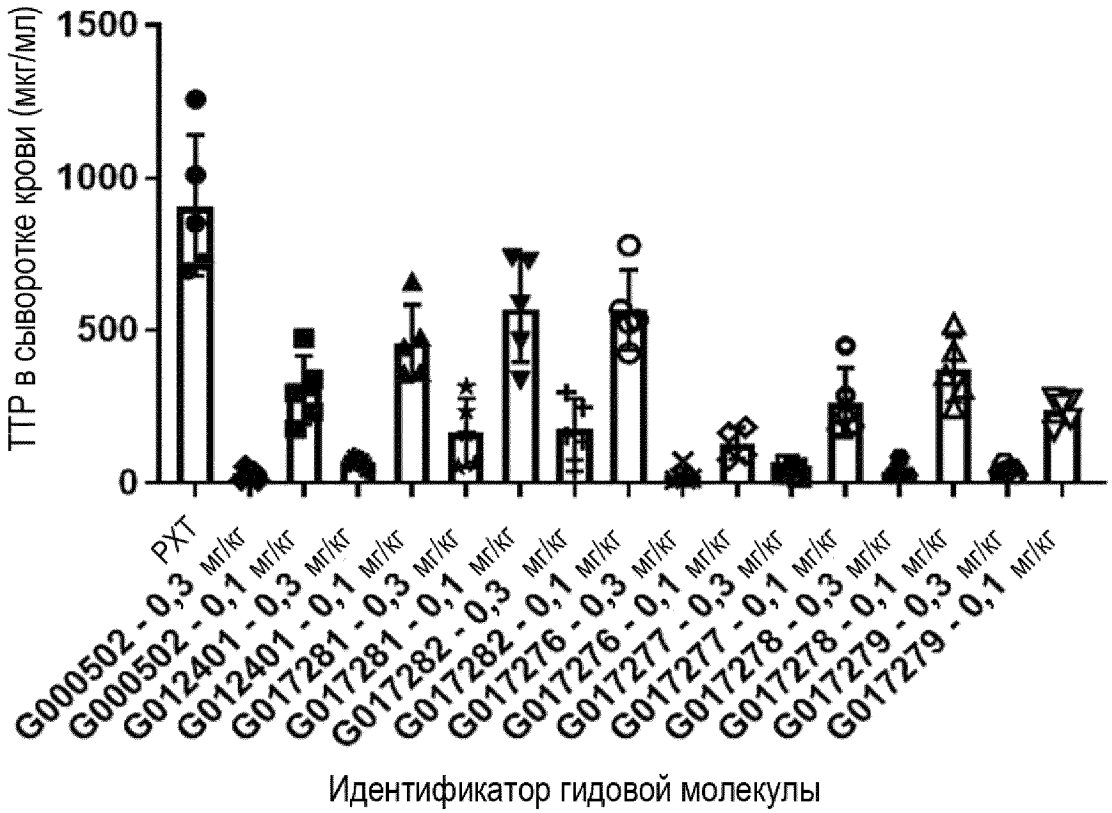
Фиг. 6A


TTP в сыворотке крови (мкг/мл)
1500
1000
500
0
Носитель
G000502 - 0,3 мг/кг
G000502 - 0,1 мг/кг
G012401 - 0,3 мг/кг
G012401 - 0,1 мг/кг
G017275 - 0,3 мг/кг
G017275 - 0,1 мг/кг
G015642 - 0,3 мг/кг
G015642 - 0,1 мг/кг
G015648 - 0,3 мг/кг
G015648 - 0,1 мг/кг
G015652 - 0,3 мг/кг
G015652 - 0,1 мг/кг
G015653 - 0,3 мг/кг
G015653 - 0,1 мг/кг
G017280 - 0,1 мг/кг
Идентификатор гидовой молекулы

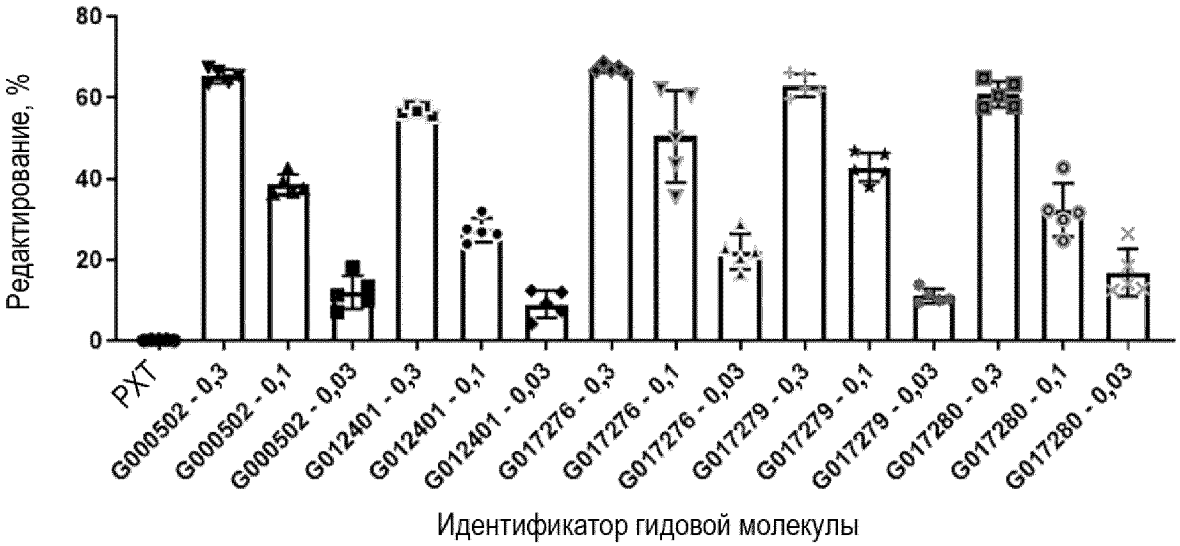
Фиг. 6B


Редактирование, %
80
60
40
20
0
PXT
G000502 - 0,3 мг/кг
G000502 - 0,1 мг/кг
G012401 - 0,3 мг/кг
G012401 - 0,1 мг/кг
G017281 - 0,3 мг/кг
G017281 - 0,1 мг/кг
G017282 - 0,3 мг/кг
G017282 - 0,1 мг/кг
G017276 - 0,3 мг/кг
G017276 - 0,1 мг/кг
G017277 - 0,3 мг/кг
G017277 - 0,1 мг/кг
G017278 - 0,3 мг/кг
G017278 - 0,1 мг/кг
G017279 - 0,3 мг/кг
G017279 - 0,1 мг/кг
Идентификатор гидовой молекулы

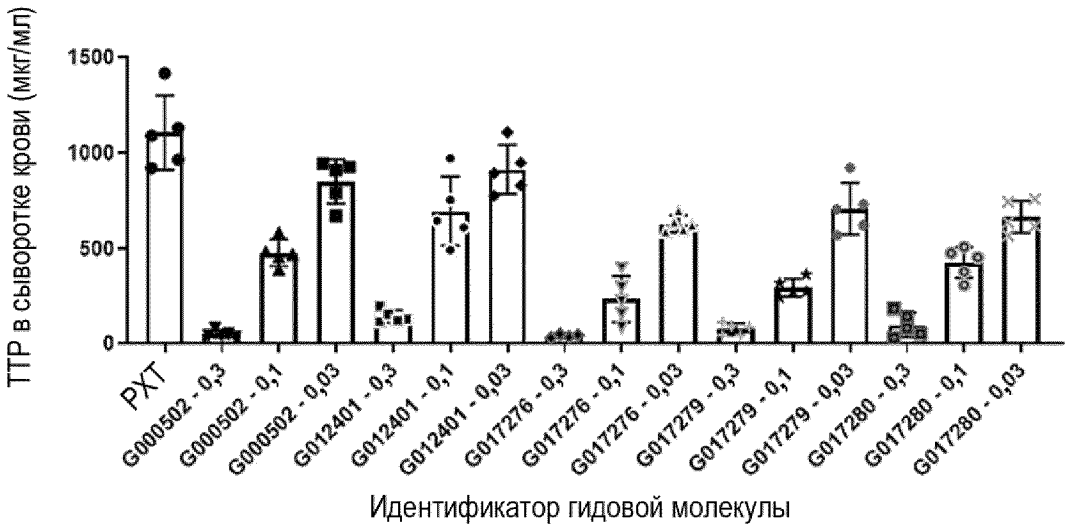
Фиг. 7A


1500
1000
500
0
TTP в сыворотке крови (мкг/мл)
PXT
G000502 - 0,3 мг/кг
G000502 - 0,1 мг/кг
G012401 - 0,3 мг/кг
G012401 - 0,1 мг/кг
G017281 - 0,3 мг/кг
G017281 - 0,1 мг/кг
G017282 - 0,3 мг/кг
G017282 - 0,1 мг/кг
G017276 - 0,3 мг/кг
G017276 - 0,1 мг/кг
G017277 - 0,3 мг/кг
G017277 - 0,1 мг/кг
G017278 - 0,3 мг/кг
G017278 - 0,1 мг/кг
G017279 - 0,3 мг/кг
G017279 - 0,1 мг/кг
Идентификатор гидовой молекулы

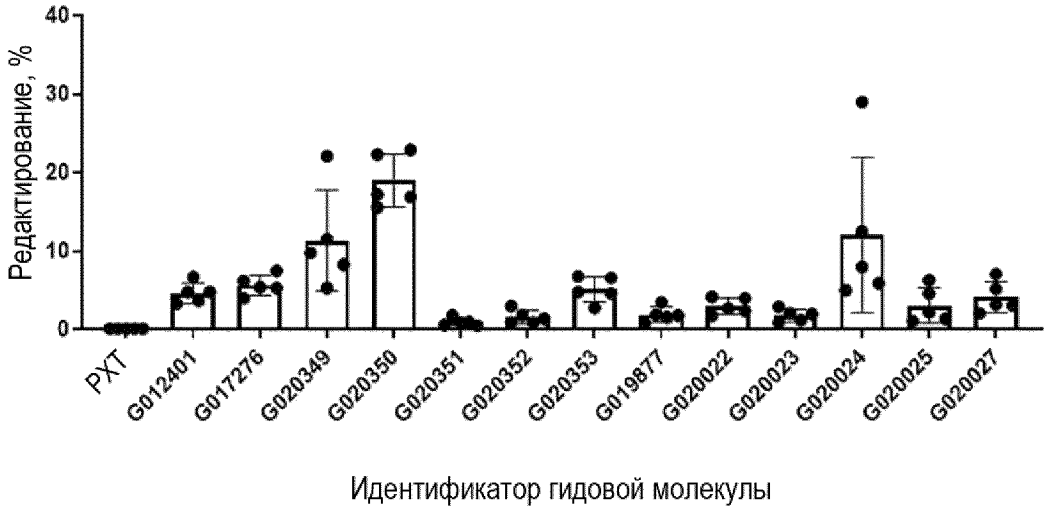
Фиг. 7B


Редактирование, %
80
60
40
20
0
РХТ
G000502 - 0,3
G000502 - 0,1
G000502 - 0,03
G012401 - 0,3
G012401 - 0,1
G012401 - 0,03
G017276 - 0,3
G017276 - 0,1
G017276 - 0,03
G017279 - 0,3
G017279 - 0,1
G017279 - 0,03
G017280 - 0,3
G017280 - 0,1
G017280 - 0,03
Идентификатор гидовой молекулы

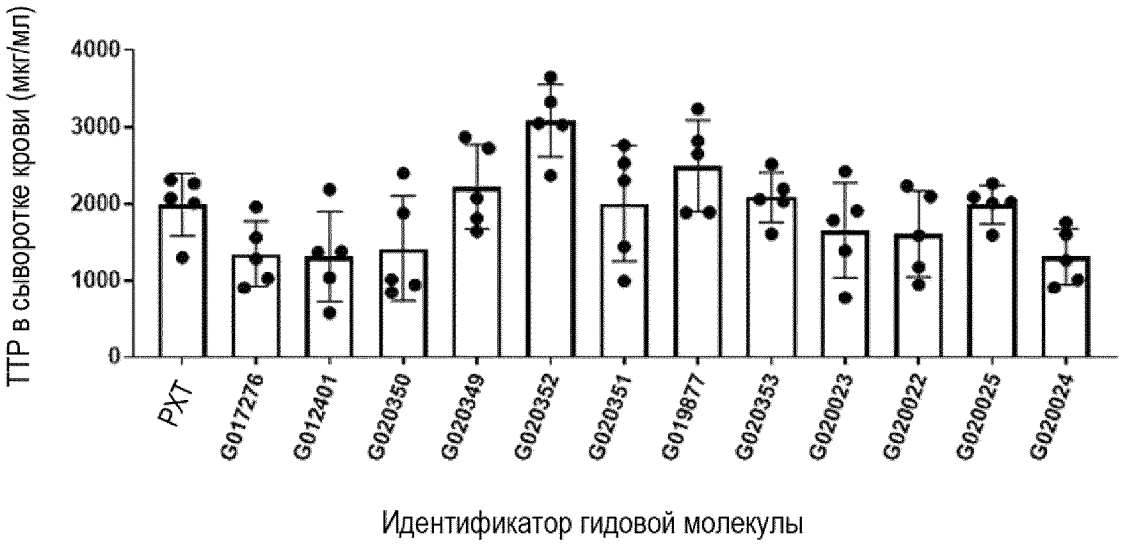
Фиг. 8A


TTP в сыворотке крови (мкг/мл)
1500
1000
500
0
РХТ
G000502 - 0,3
G000502 - 0,1
G000502 - 0,03
G012401 - 0,3
G012401 - 0,1
G012401 - 0,03
G017276 - 0,3
G017276 - 0,1
G017276 - 0,03
G017279 - 0,3
G017279 - 0,1
G017279 - 0,03
G017280 - 0,3
G017280 - 0,1
G017280 - 0,03
Идентификатор гидовой молекулы

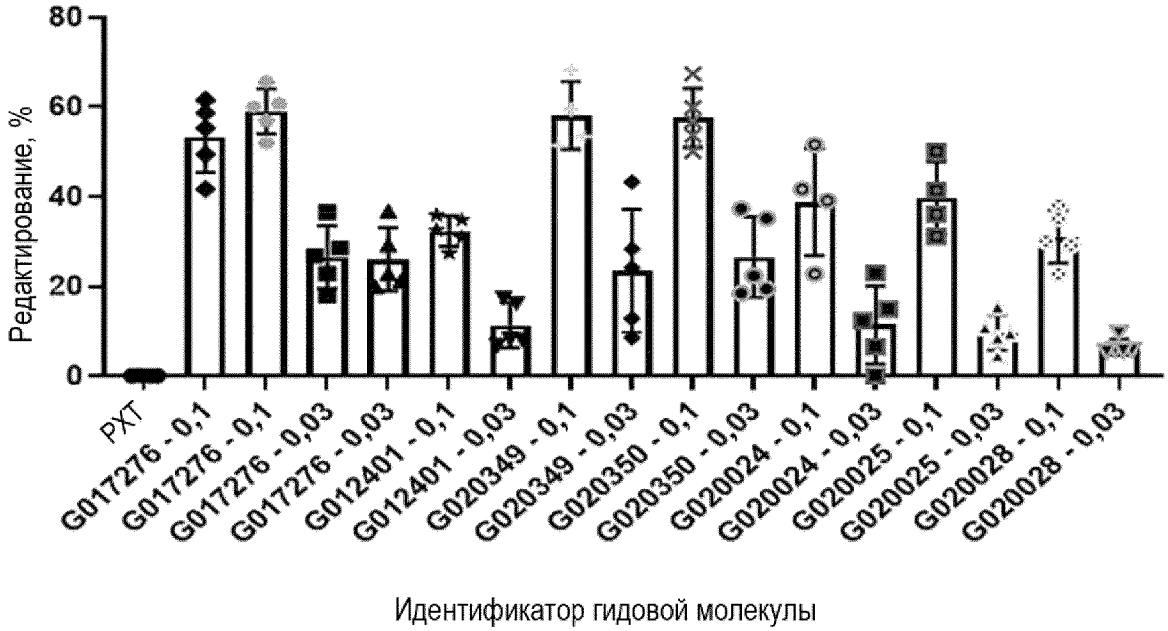
Фиг. 8B


Редактирование, %
40
30
20
10
0
PXT
G012401
G017276
G020349
G020350
G020351
G020352
G020353
G019877
G020022
G020023
G020024
G020025
G020027
Идентификатор гидовой молекулы

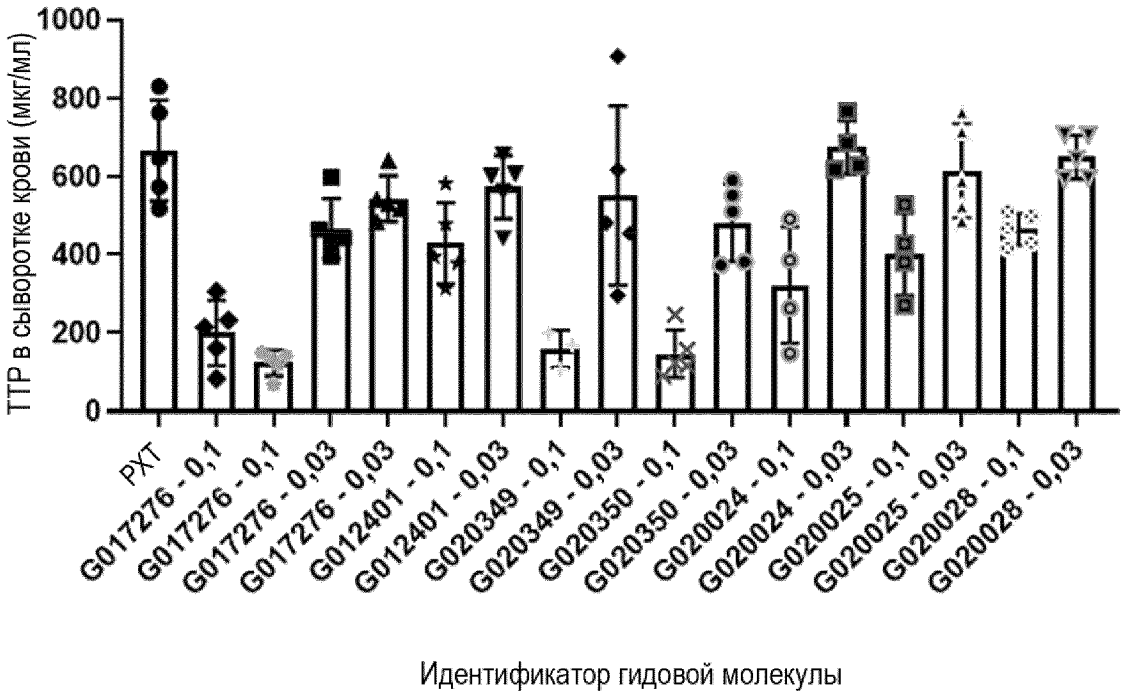
Фиг. 9A


TTP в сыворотке крови (мкг/мл)
4000
3000
2000
1000
0
PXT
G017276
G012401
G020350
G020349
G020352
G020351
G019877
G020353
G020023
G020022
G020025
G020024
Идентификатор гидовой молекулы

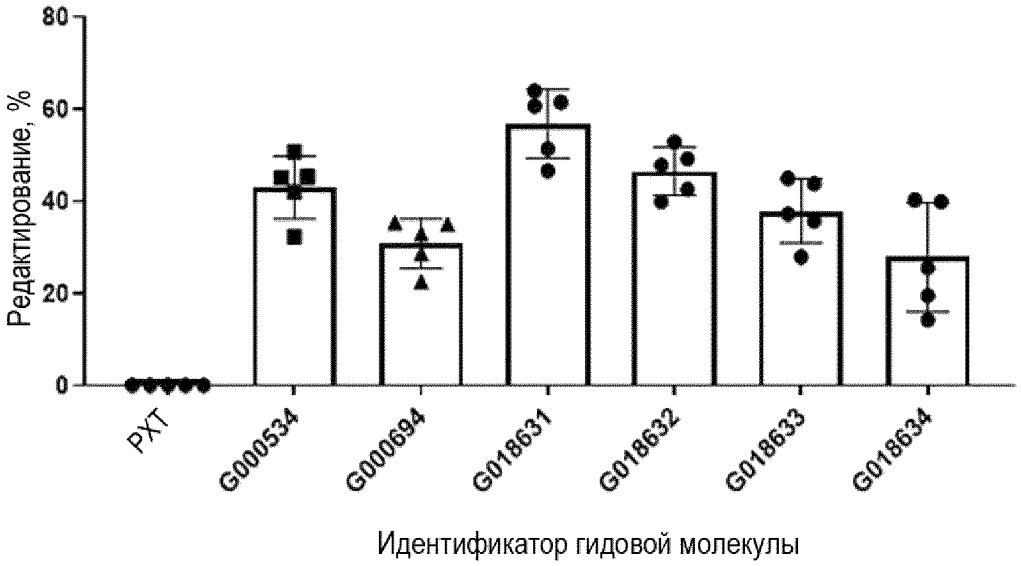
Фиг. 9B



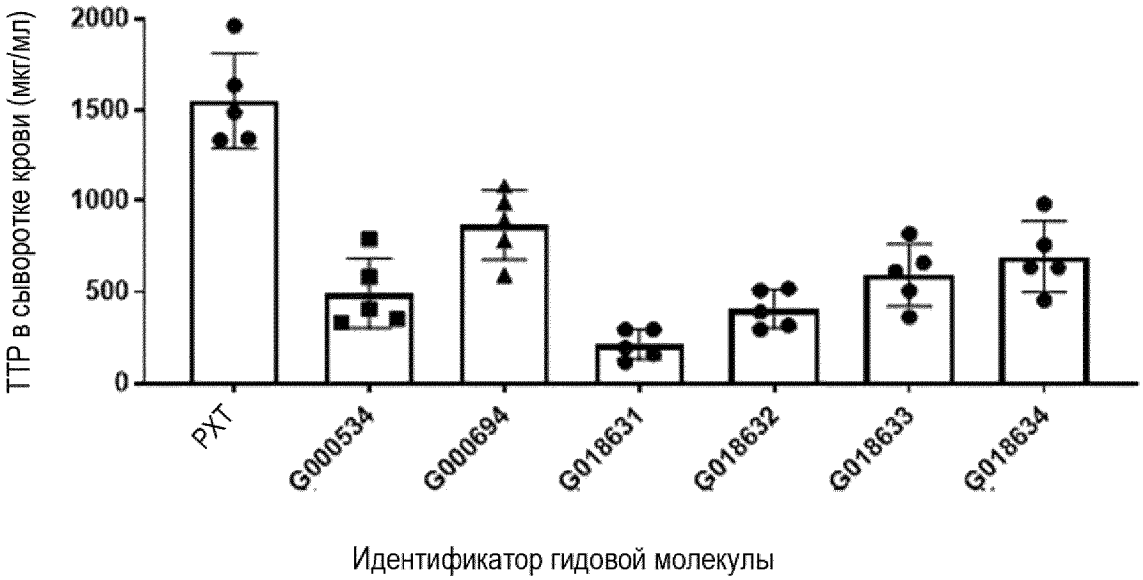
Фиг. 10A



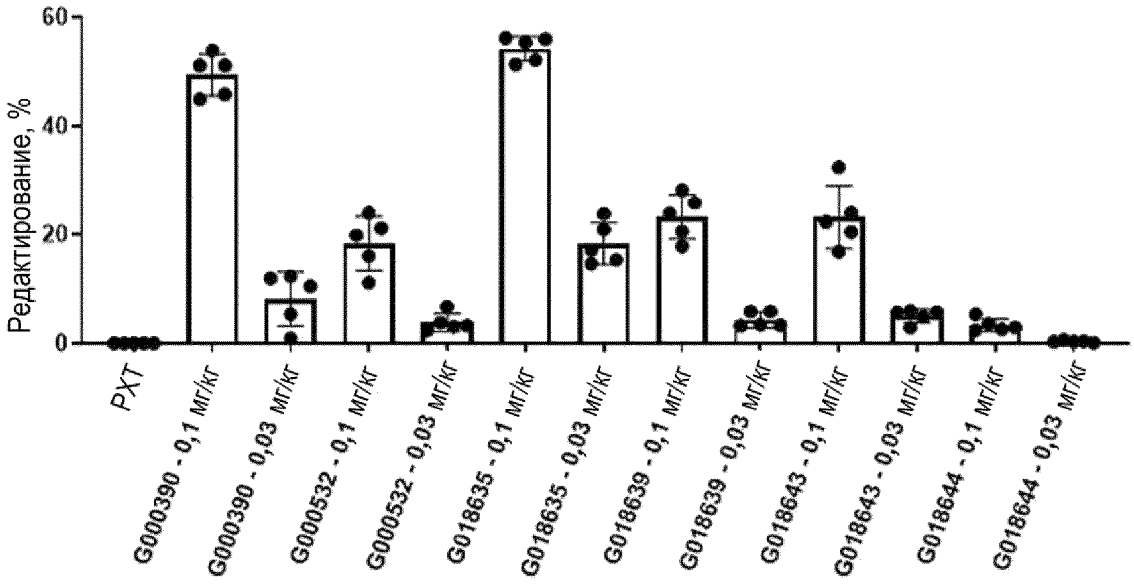
Фиг. 10B



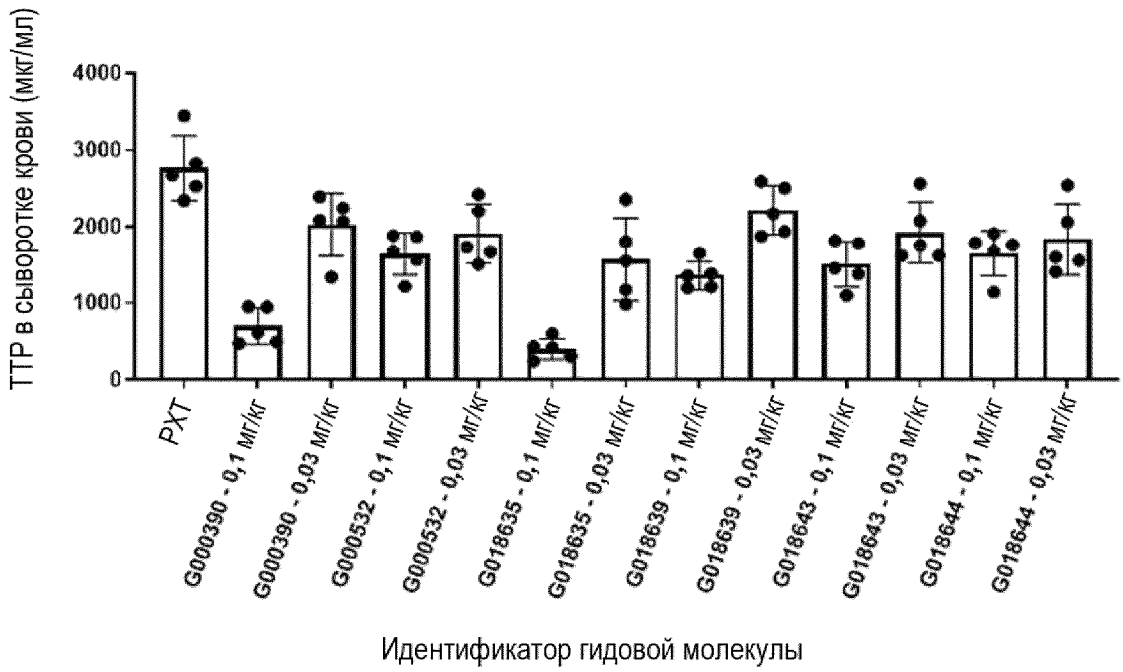
Фиг. 11A



Фиг. 11B



Фиг. 12A



Фиг. 12B