(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292979 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.21

(22) Дата подачи заявки
2021.04.06

(51) Int. Cl. ***A61K 48/00*** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/85 (2006.01)

(54) CRISPR-ИНГИБИРОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ЛИЦЕВОЙ И ПЛЕЧЕЛОПАТОЧНОЙ ОБЛАСТИ

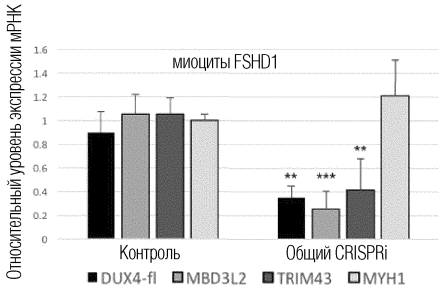
(31) **63/011,476**
(32) **2020.04.17**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/025940**
(87) **WO 2021/211325 2021.10.21**

(71) Заявитель:
НЕВАДА РИСЕРЧ ЭНД ИННОВЕЙШН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Джонс Питер Л., Химеда Чарис Л. (US)

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

(57) Изобретение относится к способам и композициям для ингибирования экспрессии гена DUX4 в клетках скелетных мышц. В некоторых своих аспектах настоящее изобретение включает конструкцию для интерференции CRISPR, которая направляет эпигенетический регулятор на локус DUX4. В некоторых аспектах изобретения способы, раскрытые в настоящем изобретении, могут быть применимы для модуляции экспрессии DUX4 в целях лечения мышечной дистрофии в плечелопаточно-лицевой области (FSHD).



202292979 A1

202292979 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576159EA/032

CRISPR-ИНГИБИРОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ЛИЦЕВОЙ И ПЛЕЧЕЛОПАТОЧНОЙ ОБЛАСТИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В этой заявке в соответствии со статьей 35 Кодекса законов США §119(e) испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 63/011476, поданной 17 апреля 2020 г., которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Мышечная дистрофия лицевой и плечелопаточной области (FSHD) (MIM 158900 и 158901) является третьей из наиболее распространенных заболеваний, таких как мышечная дистрофия у человека, характеризующаяся прогрессирующей слабостью и атрофией определенных групп мышц. Обе формы этого заболевания вызваны эпигенетическим нарушением регуляции массива макросателлитных повторов D4Z4 на хромосоме 4q35. FSHD1, наиболее распространенная форма заболевания, ассоциируется с крупными делециями хроматина в этом массиве (Wijmenga, et al. (1990) Lancet. 336:651-3; Wijmenga, et al. (1992) Nat Genet. 2: 26-30; van Deutekom et al. (1993) Hum Mol Genet. 2:2037-42). FSHD2 вызывается мутациями в белках, поддерживающих эпигенетический сайленсинг. Оба эти состояния приводят к аналогичной релаксации хроматина D4Z4 (Lemmers, et al. (2012) Nat Genet. 44: 1370-4), что, в свою очередь, приводит к аберрантной экспрессии ретрогена DUX4 в скелетных мышцах. Хотя DUX4 находится в каждой единице повтора D4Z4 в массиве макросателлитов, однако, стабильно экспрессируется только полноразмерная мРНК DUX4 (DUX4-fl), кодируемая самым дистальным повтором, из-за присутствия сигнала полиаденилирования в аллелях, вызывающих заболевание (Lemmers, et al., (2010) Science, 329:1650-3, Snider, et al., (2010) PLoS Genet, 6: e1001181). Белок DUX4-FL, в свою очередь, активирует множество генов, которые обычно экспрессируются на ранней стадии развития организма, и которые вызывают патологию при неправильной экспрессии в скелетных мышцах взрослого человека (Campbell, et al. (2018) Hum Mol Genet.; Himeda, et al. (2019) Ann Rev Genomics Hum Genet. 20:265-291).

В настоящее время существует серьезная потребность в разработке новых подходов для коррекции эпигенетического нарушения регуляции при FSHD и терапевтического снижения экспрессии DUX4 в клетках скелетных мышц в целях уменьшения тяжести состояния. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

Сущность изобретения

Описанное здесь изобретение относится к способам и композициям, подходящим для лечения мышечной дистрофия лицевой и плечелопаточной области (FSHD).

В одном своем аспекте, настоящее изобретение включает полинуклеотид, кодирующий сайт интерференции CRISPR (CRISPRi), содержащий одноцепочечную гидовую РНК (оцгРНК) и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно

содержит каталитически неактивный Cas9 (dCas9 или iCas9), слитый с эпигенетическим репрессором.

В различных вариантах осуществления изобретения, оцгРНК находится под контролем промотора U6.

В различных вариантах осуществления изобретения, оцгРНК нацелена на локус DUX4.

В различных вариантах осуществления изобретения, слитый полипептид находится под контролем регуляторной кассеты, специфичной для скелетных мышц.

В различных вариантах вышеуказанного аспекта или любого другого описанного здесь аспекта изобретения, каталитически неактивный Cas9 представляет собой dSaCas9.

В различных вариантах вышеуказанного аспекта или любого другого описанного здесь аспекта изобретения, эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из доменов HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой удлиненной области HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SUV39H1 SET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, оцгРНК содержит SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, слитый полипептид содержит любую из SEQ ID NO: 1-4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение включает вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий сайт CRISPRi, содержащий оцгРНК и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит каталитически неактивный Cas9 (dCas9 или iCas9), слитый с эпигенетическим репрессором.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, оцгРНК находится под контролем промотора U6.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, оцгРНК нацелена на локус DUX4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, слитый полипептид находится под контролем регуляторной кассеты, специфичной для скелетных мышц.

В различных вариантах осуществления изобретения, каталитически неактивный Cas9 представляет собой dSaCas9.

В различных вариантах осуществления изобретения, эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из доменов HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой удлиненной области HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SUV39H1 SET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, оцгРНК содержит SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, слитый полипептид содержит любую из SEQ ID NO: 1-4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, вектор представляет собой вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, вектор содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение включает способ лечения мышечной дистрофии лицевой и плечелопаточной области (FSHD) у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества репрессора экспрессии гена DUX4, где указанный репрессор снижает экспрессию гена DUX4 в клетках скелетных мышц индивидуума, что тем самым способствует лечению указанного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, репрессор DUX4 представляет собой полинуклеотид, содержащий сайт CRISPRi, включающий оцгРНК и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит dCas9, слитый с эпигенетическим репрессором.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, оцгРНК нацелена на локус DUX4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, оцгРНК содержит последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, dCas9 представляет собой dSaCas9.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из доменов HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и C-концевой удлиненной области HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SUV39H1 SET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, слитый полипептид кодируется полинуклеотидом, содержащим любую из SEQ ID NO: 1-4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидуумом является млекопитающее.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, млекопитающим является человек.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ включает введение индивидууму эффективного количества вектора согласно любому из вышеуказанных аспектов или любому другому аспекту изобретения, описанному в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидуумом является млекопитающее.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, млекопитающим является человек.

Краткое описание чертежей

Для лучшего понимания нижеследующего подробного описания предпочтительных вариантов осуществления изобретения ниже приводится описание чертежей. В целях иллюстрации настоящего изобретения, на этих чертежах проиллюстрированы варианты осуществления изобретения, которые являются предпочтительными. Однако, следует отметить, что настоящее изобретение не ограничивается точными схемами и способами осуществления вариантов изобретения, показанных на чертежах.

На фигурах 1A-1D представлены конструкции CRISPRi для эпигенетической репрессии DUX4. На фиг. 1A проиллюстрирована исходная двухвекторная система: 1) dSpCas9, слитый с доменом репрессии транскрипции KRAB (TRD) под контролем регуляторной кассеты на основе CKM, и 2) нацеленная на DUX4 оцгРНК с SpCas9-совместимым остовом под контролем промотора U6. На фиг. 1B изображена оптимизированная двухвекторная система: 1) небольшой ортолог dSaCas9, слитый с одним из четырех эпигенетических репрессоров (с HP1α, HP1γ, MeCP2 TRD или с доменами SUV39H1 перед SET, в SET и после SET) под контролем минимизированной регуляторной кассеты скелетных мышц и 2) оцгРНК, нацеленная на DUX4, с SaCas9-совместимым остовом, включающим модификации, которые удаляют предполагаемый терминатор Pol III и улучшают сборку с dCas9 (Tabebordar, et al. (2016) Science. 351: 407-11) под контролем промотора U6. На фиг. 1C изображена оптимизированная одновекторная система. Конструкция содержит минимальный вариант каждого эпигенетического регулятора и компонентов оцгРНК в четырех отдельных терапевтических кассетах. Размер компонентов не масштабирован. На фиг. 1D представлена схематическая диаграмма локуса FSHD на хромосоме 4q35. Расстояния показаны относительно старт-кодона DUX4 MAL (*). Для простоты изображена только дистальная повторяющаяся единица D4Z4 массива макросателлитов. Экзоны 1 и 2 DUX4 расположены внутри повтора D4Z4, а экзон 3 находится в дистальной субтеломерной последовательности. Указаны местоположения последовательностей-мишеней оцгРНК (№ 1-6). Положения ампликонов ChIP показаны в виде немеченых красных полос (в порядке от 5' до 3': промотор DUX4, экзон 1 и экзон 3).

На фигурах 2A-2D представлена серия графиков, показывающих, что dSaCas9-опосредованный рекрутинг эпигенетических репрессоров к промотору DUX4 или экзону 1 осуществляет репрессию мишеней DUX4-fl и DUX4-FL в миоцитах при FSHD. Миоциты при FSHD подвергали четырем серийным совместным заражениям лентивирусными (LV) супернатантами, экспрессирующими dSaCas9, слитый с любым из нижеследующих компонентов: фиг. 2A) доменов SUV39H1 перед SET, в SET и после SET (SET); фиг. 2B) TRD MeCP2, фиг. 2C) HP1γ, или фиг. 2D) HP1α, в присутствии или в отсутствии LV, экспрессирующих оцгРНК, нацеленных на DUX4 (#1-6) или ненацеливающие оцгРНК (NT). Клетки собирали приблизительно через 72 часа после последнего раунда

инфицирования. Уровни экспрессии генов-мишеней DUX4-fl и DUX4-FL, нацеленных на TRIM43 и MBD3L2, оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение по меньшей мере для четырех независимых экспериментов, при этом, относительная экспрессия мРНК для клеток, экспрессирующих каждый эпигенетический регулятор dCas9 по отдельности, была принята за 1. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с NT.

На фигурах 3A-3D показано, что dSaCas9-опосредованный рекрутинг эпигенетических репрессоров к промотору DUX4 или экзону 1 осуществляет репрессию мишеней DUX4-fl и DUX4-FL в миоцитах при FSHD. Миоциты при FSHD подвергали четырем серийным совместным заражениям лентивирусными (LV) супернатантами, экспрессирующими dSaCas9, слитый с любым из нижеследующих компонентов: фиг. 3A) доменов SUV39H1 перед SET, в SET и после SET (SET); фиг. 3B) TRD MeCP2, фиг. 3C) HP1γ, или фиг. 3D) HP1α, в присутствии или в отсутствии LV, экспрессирующих оцгРНК, нацеленных на DUX4 (#1-6) или ненацеливающие оцгРНК (NT). Клетки собирали приблизительно через 72 часа после последнего раунда инфицирования. Уровни экспрессии генов-мишеней DUX4-fl и DUX4-FL, нацеленных на TRIM43 и MBD3L2, оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР. На всех панелях, каждая полоса представляет относительную экспрессию мРНК для одного биологического повтора, при этом экспрессия для клеток, экспрессирующих каждый отдельный эпигенетический регулятор dCas9, была принята за 1.

На фигурах 4A-4B представлена пара графиков, иллюстрирующих ферментативную активность домена SET, необходимого для репрессии DUX4-fl. Миоциты при FSHD инфицировали, как показано на фиг. 2, супернатантами LV, экспрессирующими dSaCas9-SET, содержащий мутацию (C326A) в домене SET, которая устраняет ферментативную активность (SET-mt) (Rea, et al. (2000) 406: 593-9), в присутствии или в отсутствии LV, экспрессирующего оцгРНК, нацеленные на DUX4 (#1-4), или ненацеливающие оцгРНК (NT). Уровни экспрессии DUX4-fl оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР. На фиг. 4A, данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение для четырех независимых экспериментов, при этом, относительная экспрессия мРНК для клеток, экспрессирующих только dCas9-SET-mt, была принята за 1. На фиг. 4B, каждый столбец представляет относительную экспрессию мРНК для одного биологического повтора, при этом экспрессия для клеток, экспрессирующих только dCas9-SET-mt, была принята за 1.

На фигурах 5A-5D представлена серия графиков, где показано, что нацеливание эпигенетических репрессоров dSaCas9 на DUX4 не влияет на проксимальные гены MYH1 или D4Z4. Фиг. 5A-5D: Уровни экспрессии маркера терминальной стадии мышечной дифференцировки тяжелой цепи миозина 1 (MYH1) и проксимальных генов D4Z4 FRG1 и FRG2 оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР в культурах миоцитов при FSHD, как описано на фиг. 2. Данные представлены на графике как среднее значение ± стандартное отклонение по меньшей мере для четырех независимых экспериментов, при этом,

относительная экспрессия мРНК для клеток, экспрессирующих каждый эпигенетический регулятор dCas9 отдельно, была принята за 1.

На фигурах 6A-6D представлена серия графиков, где показано, что нацеливание эпигенетических репрессоров dSaCas9 на DUX4 не влияет на проксимальные гены MYH1 или D4Z4. Фиг. 6A-6D: Уровни экспрессии маркера терминальной стадии мышечной дифференцировки тяжелой цепи миозина 1 (MYH1) и проксимальных генов D4Z4 FRG1 и FRG2 оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР в культурах миоцитов при FSHD, как описано на фиг. 2. На всех панелях, каждый столбец представляет относительную экспрессию мРНК для одного биологического повтора, при этом экспрессия для клеток, экспрессирующих каждый отдельный эпигенетический регулятор dCas9, была принята за 1.

На фигурах 7A-7B представлена серия графиков, где показано, что нацеливание эпигенетических репрессоров dSaCas9 на DUX4 не влияет на нецелевые гены с более точным соответствием (OT), экспрессируемые в скелетных мышцах. Уровни *гомолога лизосомного переносчика аминокислот 1* (LAAT1) (фиг. 7A), *гомолога регуляторного белка биогенеза рибосом* (RRS1) или *изоформы 1 альфа-1 субъединицы белка G(i), связывающегося с нуклеотидом гуанином* (GNAI1) (фиг. 7B) оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР в соответствующих культурах миоцитов при FSHD, описанных на фиг. 2. Интрон 1 LAAT1 может совпадать по OT с оцгРНК #1. Единственный экзон RRS1 и нижерасположенная фланкирующая последовательность GNAI1 может совпадать по OT с оцгРНК #5. Данные представлены на графике как среднее значение ± стандартное отклонение по меньшей мере для пяти независимых экспериментов, при этом относительная экспрессия мРНК для клеток, экспрессирующих каждый эпигенетический регулятор dCas9 отдельно, была принята за 1.

На фигурах 8A-8B показано, что нацеливание эпигенетических репрессоров dSaCas9 на DUX4 не влияет на нецелевые гены с более точным соответствием (OT), экспрессируемые в скелетных мышцах. Уровни *гомолога лизосомного переносчика аминокислот 1* (LAAT1) (фиг. 8A), *гомолога регуляторного белка биогенеза рибосом* (RRS1) или *изоформы 1 альфа-1 субъединицы белка G(i), связывающегося с нуклеотидом гуанином* (GNAI1) (фиг. 8B) оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР в соответствующих культурах миоцитов при FSHD, описанных на фиг. 2. Интрон 1 LAAT1 может совпадать по OT с оцгРНК #1. Единственный экзон RRS1 и нижерасположенная фланкирующая последовательность GNAI1 может совпадать по OT с оцгРНК #5. На всех панелях, каждый столбец представляет относительную экспрессию мРНК для одного биологического повтора, при этом экспрессия для клеток, экспрессирующих каждый отдельный эпигенетический регулятор dCas9, была принята за 1.

На фигурах 9A-9C представлена серия графиков, где показано, что dSaCas9-опосредованный рекрутинг эпигенетических репрессоров к DUX4 увеличивает степень репрессии хроматина в локусе. Анализы ChIP проводили с использованием миоцитов при FSHD, инфицированных супернатантами LV, экспрессирующими каждый dSaCas9-

эпигенетический регулятор+оцгРНК, нацеленную на промотор DUX4 или экзон 1. Хроматин подвергали иммунопреципитации с использованием антител, специфичных для HP1α (фиг. 9A) или KAP1 (фиг. 9B), и анализировали с помощью кол.ПЦР с использованием праймеров, специфичных для промотора (Pro), сайта инициации транскрипции (TSS) или экзона 3 DUX4 или MYOD1, или с использованием антител, специфичных для удлиняющейся формы РНК-Pol II (фосфосерина 2) (фиг. 9C) и анализировали с помощью количественной ПЦР с использованием праймеров, специфичных для экзона 1/интрона 1 DUX4 на хромосоме 4 или для MYOD1. MYOD1 использовали в качестве негативного контроля для активного гена, на который не должен влиять CRISPRi, нацеленный на DUX4. Расположение праймеров DUX4 показано на фиг. 1D. Данные представлены как кратное обогащение области-мишени каждым конкретным антителом, нормализованным к α-гистону H3, при этом, обогащение для ложноинфицированных клеток было принято за 1. Для всех панелей, каждый столбец представляет среднее значение по меньшей мере для трех независимых экспериментов ChIP. *$p<0,05$, **$p<0,01$, ***$p<0,001$ представлены по сравнению с обогащением при MYOD1.

На фигурах 10A-10C показано, что dSaCas9-опосредованный рекрутинг эпигенетических репрессоров к DUX4 увеличивает степень репрессии хроматина в локусе. Анализы ChIP проводили с использованием миоцитов при FSHD, инфицированных супернатантами LV, экспрессирующими каждый dSaCas9-эпигенетический регулятор+оцгРНК, нацеленную на промотор DUX4 или экзон 1. Хроматин подвергали иммунопреципитации с использованием антител, специфичных для HP1α (фиг. 10A) или KAP1 (фиг. 10B), и анализировали с помощью кол.ПЦР с использованием праймеров, специфичных для промотора (Pro), сайта инициации транскрипции (TSS) или экзона 3 DUX4 или MYOD1, или с использованием антител, специфичных для удлиняющейся формы РНК-Pol II (фосфосерина 2) (фиг. 10C) и анализировали с помощью количественной ПЦР с использованием праймеров, специфичных для экзона 1/интрона 1 DUX4 на хромосоме 4 или для MYOD1. MYOD1 использовали в качестве негативного контроля для активного гена, на который не должен влиять CRISPRi, нацеленный на DUX4. Расположение праймеров DUX4 показано на фиг. 1D. Данные представлены как кратное обогащение области-мишени каждым конкретным антителом, нормализованным к α-гистону H3, при этом, обогащение для ложноинфицированных клеток было принято за 1. На всех панелях, каждый столбец представляет один биологический повтор.

На фигуре 11 представлен график, иллюстрирующий ПЦР-обнаружение геномов AAV в тканях. Присутствие геномов AAV в различных тканях, экспрессирующих и не экспрессирующих mCherry, оценивали с помощью количественной ПЦР с использованием праймеров, направленных против AAV9 и нормализованных по единственной копии гена Rosa26. Было подтверждено, что такие ткани, как почки и печень, которые не экспрессировали какого-либо обнаруживаемого mCherry, были в высокой степени трансдуцированы, что подтверждает тканевую специфичность экспрессионной кассеты,

оптимизированной для FSHD.

На фигурах 12A-12U представлена серия микрофотографий и диаграмм, где показано, что FSHD-оптимизированная регуляторная каасета является активной в скелетных мышцах, но не в сердечной мышце. Вирусные частицы AAV9, содержащие mCherry под контролем регуляторной кассеты, оптимизированной для FSHD (фиг. 12U), доставляли путем ретроорбитальной инъекции мышам дикого типа, а флуоресцентный сигнал визуализировали через 12 недель после инъекции с помощью системы визуализации Leica MZ9.5/DFC7000T. Для панелей из двух тканей, представленных на фиг. 12A-12L, слева показаны ткани неинъецированных мышей. Панели 12M-12N для одной ткани показаны как панели без инъекций; а панели 12O-12T показаны как панели с инъекцией AAV. Все инъецированные ткани отмечены звездочкой. Экспрессия mCherry была обнаружена в скелетных мышцах (в передней большеберцовой мышце TA, икроножной мышце GA и четырехглаваой мышце бедра, а также в мышцах диафрагмы, грудной клетки, брюшины и в лицевых мышцах) и не была обнаружена в сердце.

Фигуры 13A-13T представляют собой серию изображений, где показано, что FSHD-оптимизированная регуляторная кассета не является активной в нескелетных мышечных тканях. Немышечные ткани мышей дикого типа, в которые были инъецированы AAV9, и которые были проанализированы как показано на фиг. 12, были также проанализированы на экспрессию mCherry. На панелях A, B, K и L показаны только ткани мышей, которым инъецировали AAV, а на остальных панелях показаны ткани неинъецированных мышей (слева) и инъецированных мышей (справа и отмечены звездочкой). На панелях A и B, седалищный нерв обозначен черной стрелкой.

На Фигурах 14A-14F показано, что нацеливание dSaCas9-репрессоров на DUX4 оказывает минимальное влияние на общую экспрессию генов в миоцитах при FSHD (фиг. 14A-14E). Миоциты FSHD трансдуцировали: (фиг. 14A) dSaCas9-KRAB+оцгРНК #6, (фиг. 14B) dSaCas9-HP1α+оцгРНК #2, (фиг. 14C) dSaCas9-HP1γ+оцгРНК #5, (фиг. 14D) dSaCas9-SET+оцгРНК #1 или (фиг. 14E) dSaCas9-TRD+оцгРНК #6. Для каждой обработки было проведено пять независимых экспериментов, в которых был проведен анализ посредством секвенирования РНК с использованием устройства Illumina HiSeq 2×100 п.н. Скорректированные диаграммы рассеяния Volcano показали общие изменения транскрипции между каждой обработкой по сравнению с ложноинфицированными клетками. Каждое значение соответствует определенному гену. Активированные гены ($p < 0{,}05$ и логарифмическое 2-кратное изменение >1) обозначены серыми точками. Ингибированные гены ($p < 0{,}05$ и логарифмическое 2-кратное изменение <-1) обозначены темно-серыми точками. Уникальные дифференциально экспрессируемые гены (систематизированные в F) обозначены светло-серыми точками.

На фигуре 15 проиллюстрирован анализ генной онтологии (GO) KRAB по сравнению с контролем.

На фигуре 16 проиллюстрирован анализ генной онтологии (GO) HP1γ по сравнению с контролем.

На фигуре 17 проиллюстрирован анализ генной онтологии (GO) HP1α по сравнению с контролем.

На фигуре 18 проиллюстрирован анализ генной онтологии (GO) SET по сравнению с контролем.

На фигуре 19 проиллюстрирован анализ генной онтологии (GO) TRD по сравнению с контролем.

На фигурах 20A-20F показано, что in vivo нацеливание dSaCas9-репрессоров на экзон 1 DUX4 репрессирует мишени DUX4-fl и DUX4-FL у битрансгенных мышей ACTA1-MCM, FLExD (фиг. 20A-20F). dSaCas9-TRD или -KRAB ± оцгРНК были доставлены внутримышечно с использованием AAV9 мышам ACTA1-MCM; FLExD корректирует патологию у трансгенных мышей с моделью, подобной FSHD, которая несет один повтор D4Z4 у человека. Экспрессию нижерасположенных маркеров DUX4-fl и DUX4-FL, а именно, Wfdc3 и Slc34a2 оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР и нормализовали до уровней Rpl37. Также указано соотношение числа копий dSaCas9-TRD или -KRAB к оцгРНК. *p<0,05, **p<0,01 указаны по сравнению с контролем dSaCas9-TRD или -KRAB.

На фигурах 21A-21B показано, что универсальный вектор CRISPRi эффективно репрессирует DUX4-fl и его мишени в миоцитах FSHD1 и FSHD2. Первичные миоциты FSHD1 (фиг. 21A) или FSHD2 (фиг. 21B) трансдуцировали универсальным вектором, экспрессирующим dSaCas9-TRD и оцгРНК, нацеленную на DUX4. Уровни экспрессии DUX4-fl и его генов-мишеней TRIM43 и MBD3L2 оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР, а также MYH1 (который не должен подвергаться воздействию) для сравнения. Данные представлены как средние значения ± стандартное отклонение по меньшей мере для трех независимых экспериментов, при этом относительная экспрессия мРНК для ложноинфицированных клеток была принята за 1. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 указаны по сравнению с контролем.

На фигуре 22 показано, что универсальные векторы CRISPRi с минимизированными HP1α и HP1γ эффективно репрессируют DUX4-fl и его мишени в миоцитах FSHD1. Первичные миоциты FSHD1 трансдуцировали универсальным вектором, экспрессирующим: 1) dSaCas9, слитый с хромо-теневым доменом и с C-концевым удлинением либо HP1α, либо HP1γ, и 2) оцгРНК, нацеленную на DUX4, или эквивалентную ненацеливающую оцгРНК (HP1α-NT). Уровни экспрессии DUX4-fl и его генов-мишеней TRIM43 и MBD3L2 оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР, а также MYH1 (который не должен подвергаться воздействию) для сравнения. Данные представлены как средние значения ± стандартное отклонение по меньшей мере для трех независимых экспериментов, при этом относительная экспрессия мРНК для ложноинфицированных клеток была принята за 1. *p<0,05, **p<0,01 указаны по сравнению с контролем.

На фигурах 23A-23H представлена серия микрофотографий, где показано, что модифицированный FSHD-оптимизированная регуляторная кассета обладает повышенной активностью в камбаловидной мышце, в диафрагме и в сердце. mCherry под контролем

модифицированной регуляторной кассеты, оптимизированной для FSHD, доставляли в AAV9 путем ретроорбитальной инъекци мышам дикого типа, и флуоресцентный сигнал визуализировали через 12 недель после инъекции с тем же временем экспозиции (300 мс), за исключением случаев, когда это указано особо. Для панелей из двух тканей A-G, инъецированные ткани отмечены *. На панели C, камбаловидные мышцы показаны слева, а EDL - справа. На панели H показана инъекция в одну ткань. Как и в случае с предыдущей кассетой (Himeda, et al. (2020) Mol. Ther. Methods Clin Dev. 20:298-311), экспрессия mCherry была высокой в показанных быстросокращающихся мышцах, а также в грудных, брюшных и лицевых мышцах (не показано). Одним из факторов улучшения по сравнению с предыдущей касссетой (Himeda, et al. (2020) Mol Ther Methods Clin Dev. 20:298-311) является экспрессия mCherry, которая была обнаружена в камбаловидной мышце (SOL), и уровень которой был увеличен в диафрагме. Хотя уровень экспрессии mCherry в сердце также была увеличен, однако, важно отметить, что экспрессия все еще не обнаруживалась во всех немышечных тканях (показаны кишечник и печень).

На фигурах 24A-24K представлена таблица, иллюстрирующая значимые DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на DUX4.

На фигуре 25 представлена таблица, иллюстрирующая сравнение DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на DUX4.

На фигурах 26A-26B представлена таблица, иллюстрирующая изменения уровней экспрессии среди онтогенетических и миогенных DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на DUX4.

Подробное описание изобретения

Определения

Если это не оговорено особо, то все используемые здесь технические и научные термины имеют общепринятое значение, известное специалистам в области, к которой относится изобретение. Хотя для осуществления настоящего изобретения могут быть применены любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным здесь способам и материалам, однако, предпочтительными материалами и способами являются материалы и способы, описанные в настоящей заявке. При описании и формулировке настоящего изобретения будет использоваться нижеследующая терминология.

Следует также отметить, что используемая здесь терминология приводится лишь в целях описания конкретных вариантов осуществления изобретения, и не рассматривается как ограничение объема изобретения.

Используемые здесь артикли «a» и «an» употребляются для обозначения одного или более чем одного (то есть, по меньшей мере одного) грамматического объекта. Так, например, термин «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Используемый здесь термин «приблизительно» применительно к измеряемому значению, такому как количество, временная продолжительность и т.п., охватывает отклонения в пределах ±20% или ±10%, более предпочтительно ±5%, еще более предпочтительно ±1%, а еще более предпочтительно ±0,1% от указанного значения,

поскольку такие отклонения являются подходящими для осуществления раскрытых здесь способов.

Используемый здесь термин «аутологичный» относится к любому материалу, полученному от того же индивидуума, которому он позднее будет введен снова.

Термин «аллогенный» относится к трансплантату, полученному от другого животного того же вида.

Термин «ксеногенный» относится к трансплантату, полученному от животного другого вида.

Используемый здесь термин «рак» определяют как заболевание, характеризующееся быстрым и неконтролируемым ростом аберрантных клеток. Раковые клетки могут распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части тела. Примеры различных видов рака включают, но не ограничиваются ими, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак кожи, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак почек, рак печени, рак головного мозга, лимфому, лейкоз, рак легких и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения, рак представляет собой медуллярную карциному щитовидной железы.

Термин «расщепление» относится к разрыву ковалентных связей, например, в остове молекулы нуклеиновой кислоты. Расщепление может быть инициировано различными способами, включая, но не ограничиваясь ими, ферментативный или химический гидролиз фосфодиэфирной связи. При этом, возможно как одноцепочечное, так и двухцепочечное расщепление. Двухцепочечное расщепление может происходить в результате двух отдельных событий одноцепочечного расщепления. Расщепление ДНК может приводить к образованию либо тупых, либо смещенных концов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, слитые полипептиды могут быть использованы для нацеливания на расщепленную двухцепочечную ДНК.

Используемый здесь термин «консервативные модификации последовательности» употребляется для обозначения модификаций аминокислот, которые существенно не влияют на связывающие свойства антитела, содержащего аминокислотную последовательность, или существенно не изменяют такие свойства. Такие консервативные модификации включают аминокислотные замены, добавления и делеции. Модификации могут быть введены в антитело согласно изобретению стандартными методами, известными специалистам в данной области, такими как сайт-направленный мутагенез и мутагенез, опосредованный ПЦР. Консервативные аминокислотные замены представляют собой замены аминокислотного остатка аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. Специалистами в данной области определены семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин,

глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Таким образом, один или более аминокислотных остатков в областях CDR антитела могут быть заменены другими аминокислотными остатками того же семейства боковых цепей, и модифицированное антитело может быть протестировано на способность связываться с антигенами путем проведения описанных здесь функциональных анализов.

«Заболевание» представляет собой состояние здоровья животного, при котором животное не может поддерживать гомеостаз, и если заболевание не ослабляется, то состояние здоровья животного продолжает ухудшаться. И напротив, «расстройство» у животного представляет собой состояние, при котором животное способно поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья животного является менее благоприятным, чем оно было бы при отсутствии расстройства. При отсутствии лечения, расстройство не обязательно приводит к дальнейшему ухудшению состояния здоровья животного.

Используемые здесь термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» являются синонимами и относятся к количеству описанных здесь соединений, препаратов, материалов или композиций, эффективному для достижения определенного биологического результата или для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта. Такие результаты могут включать, но не ограничиваются ими, противоопухолевую активность, определенную любым подходящим способом.

Термин «кодирование» относится к неотъемлемому свойству определенных последовательностей нуклеотидов в полинуклеотиде, таком как ген, кДНК или мРНК, служить в качестве матрицы для синтеза других полимеров и макромолекул, участвующих в биологических процессах и имеющих определенную последовательность нуклеотидов (то есть, рРНК, тРНК и мРНК) или определенную последовательность аминокислот, а также обладающих соответствующими биологическими свойствами. Таким образом, ген кодирует белок, если транскрипция и трансляция мРНК, соответствующей этому гену, приводит к образованию белка в клетке или в другой биологической системе. Кодирующая цепь, нуклеотидная последовательность которой идентична последовательности мРНК и обычно приводится в списках последовательностей, и некодирующая цепь, используемая в качестве матрицы для транскрипции гена или кДНК, может называться цепью, кодирующей белок или другой продукт этого гена или кДНК.

Используемый здесь термин «эндогенный» относится к любому материалу, полученному из организма, клетки, ткани или системы или продуцируемому внутри них.

Используемый здесь термин «экзогенный» относится к любому материалу, введенному в организм, клетку, ткань или систему или полученному отдельно.

Используемый здесь термин «экспрессия» определяют как транскрипцию и/или трансляцию конкретной нуклеотидной последовательности, регулируемой промотором.

Термин «экспрессионный вектор» относится к вектору, содержащему рекомбинантный полинуклеотид, включающий последовательности регуляции экспрессии, функционально связанные с нуклеотидной последовательностью, подлежащей экспрессии. Экспрессионный вектор содержит достаточное количество цис-действующих элементов для экспрессии; а другие элементы для экспрессии могут поставляться клеткой-хозяином или в системе экспрессии in vitro. Экспрессионные векторы включают все векторы, известные специалистам в данной области, такие как космиды, плазмиды (например, «оголенные» или содержащиеся в липосомах) и вирусы (например, вирусы Сендай, лентивирусы, ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), которые включают рекомбинантный полинуклеотид.

Используемый здесь термин «гомологичный» относится к идентичности последовательностей субъединиц между двумя полимерными молекулами, например, между двумя молекулами нуклеиновой кислоты, такими как две молекулы ДНК или две молекулы РНК, или между двумя молекулами полипептида. Если положение субъединицы в двух молекулах занято одной и той же мономерной субъединицей, например, если положение в каждой из двух молекул ДНК занято аденином, то они гомологичны в этом положении. Гомология между двумя последовательностями напрямую зависит от количества совпадающих или гомологичных положений; например, если половина (например, пять положений в полимере длиной десять субъединиц) положений в двух последовательностях являются гомологичными, то эти две последовательности гомологичны на 50%; если 90% положений (например, 9 из 10) совпадают или являются гомологичными, то эти две последовательности гомологичны на 90%.

«Гуманизованные» формы не-человеческих (например, мышиных) антител представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулинов или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ или другие антигенсвязывающие подпоследовательности антител), которые содержат минимальную последовательность, происходящую от не-человеческого иммуноглобулина. По большей части, гуманизованные антитела представляют собой иммуноглобулины человека (антитело-реципиент), в которых остатки комплементарность-определяющей области (CDR) реципиента заменены остатками CDR вида, не являющегося человеком (донорное антитело), такого как мышь, крыса или кролик, имеющие желаемую специфичность, аффинность и способность. В некоторых случаях, остатки каркасной области Fv (FR) иммуноглобулина человека заменены соответствующими остатками не-человеческого происхождения. Кроме того, гуманизованные антитела могут содержать остатки, которые не обнаруживаются ни в реципиентном антителе, ни в импортированных последовательностях CDR или каркасных последовательностях. Эти модификации вводят для дальнейшего уточнения и оптимизации свойств антител. Обычно, гуманизованное

антитело будет содержать по существу все или по меньшей мере один, а обычно два вариабельных домена, в которых все или по существу все области CDR соответствуют областям иммуноглобулина не-человеческого происхождения, и все или по существу все области FR относятся к последовательности человеческого иммуноглобулина. Гуманизованное антитело оптимально также будет содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), а обычно, иммуноглобулина человека. Более подробное описание можно найти в публикации Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Kurr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992.

Термин «полностью человеческий» относится к иммуноглобулину, такому как антитело, где вся молекула имеет человеческое происхождение или состоит из аминокислотной последовательности, идентичной человеческому антителу.

Используемый здесь термин «идентичность» относится к идентичности последовательностей субъединиц между двумя полимерными молекулами, а в частности, между двумя аминокислотными молекулами, такими как две молекулы полипептида. Если две аминокислотные последовательности имеют одинаковые остатки в одинаковых положениях; например, если положение в каждой из двух полипептидных молекул занято аргинином, то они идентичны в этом положении. Идентичность или степень, в которой две аминокислотные последовательности имеют одни и те же остатки в одних и тех же положениях при выравнивании, часто выражают в процентах. Идентичность двух аминокислотных последовательностей напрямую зависит от количества совпадающих или идентичных положений; например, если половина (например, пять положений в полимере длиной десять аминокислот) положений в двух последовательностях являются идентичными, то эти две последовательности гомологичны на 50%; а если 90% положений (например, 9 из 10) совпадают или являются идентичными, то эти две последовательности идентичны на 90%.

Используемый здесь термин «инструкции» включает публикацию, запись, диаграмму или любое другое средство информации, которое может быть использовано для сообщения о полезности композиций и способов согласно изобретению. Инструкции по использованию набора согласно изобретению могут быть, например, прикреплены к контейнеру, содержащему нуклеиновую кислоту, пептид и/или композицию согласно изобретению, или могут поставляться вместе с контейнером, содержащим нуклеиновую кислоту, пептид и/или композицию. Альтернативно, инструкции могут быть отправлены отдельно от контейнера для совместного использования получателем этих инструкций и соединения.

Термин «выделенный» означает измененный или полученный из природного источника. Так, например, нуклеиновая кислота или пептид, присутствующие в природе в живом организме, не являются «выделенными», но та же нуклеиновая кислота или пептид, частично или полностью отделенные от их источников в своем природном состоянии, являются «выделенными». Выделенная нуклеиновая кислота или белок могут присутствовать по существу в очищенной форме или они могут присутствовать в

ненативной среде, такой как, например, клетка-хозяин.

Используемый здесь термин «модифицированный» относится к измененному состоянию или структуре молекулы или клетки согласно изобретению. Молекулы могут быть модифицированы многими способами, включая химические, структурные и функциональные способы. Клетки могут быть модифицированы посредством введения нуклеиновых кислот.

Под используемым здесь термином «модуляция» подразумевается изменение обнаруживаемого повышения или снижения уровня ответа у индивидуума по сравнению с уровнем ответа у индивидуума в отсутствии лечения или соединения, и/или по сравнению с уровнем ответа у идентичного, но не получавшего лечения индивидуума. Этот термин включает влияние и/или воздействие на нативный сигнал или ответ, и тем самым достижение полезного терапевтического ответа у индивидуума, предпочтительно у человека.

В контексте настоящего изобретения используются следующие сокращения для часто встречающихся оснований нуклеиновых кислот. «A» означает аденозин, «C» означает цитозин, «G» означает гуанозин, «T» означает тимидин, а «U» означает уридин.

Если это не оговорено особо, то «нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность» включает все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными вариантами по отношению друг к другу, и которые кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Нуклеотидная последовательность, которая кодирует белок или РНК, может также включать интроны в той степени, при которой нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, может в некоторых вариантах содержать интрон(ы).

Термин «функционально связанный» относится к функциональной связи между регуляторной последовательностью и последовательностью гетерологичной нуклеиновой кислоты, приводящей к экспрессии последней. Так, например, первая последовательность нуклеиновой кислоты функционально связана со второй последовательностью нуклеиновой кислоты, если первая последовательность нуклеиновой кислоты находится в функциональной взаимосвязи со второй последовательностью нуклеиновой кислоты. Так, например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если промотор влияет на транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности. Обычно, функционально связанные последовательности ДНК являются непрерывными и, если это необходимо для соединения двух областей, кодирующих белок, находятся в одной и той же рамке считывания.

«Парентеральное» введение иммуногенной композиции включает, например, подкожную (s.c.), внутривенную (i.v.), внутримышечную (i.m.) или интрастернальную инъекцию или инфузию.

Используемый здесь термин «полинуклеотид» определяют как цепь нуклеотидов. Кроме того, нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры из нуклеотидов. Таким образом, используемые здесь термины «нуклеиновые кислоты» и «полинуклеотиды»

являются синонимами. Специалисту в данной области известно, что нуклеиновые кислоты представляют собой полинуклеотиды, которые могут гидролизоваться в мономерные «нуклеотиды». Мономерные нуклеотиды могут гидролизоваться до нуклеозидов. Используемые здесь полинуклеотиды включают, но не ограничиваются ими, все последовательности нуклеиновых кислот, которые могут быть получены любыми известными способами, включая, но не ограничиваясь ими, рекомбинантные способы, то есть, клонирование последовательностей нуклеиновых кислот из рекомбинантной библиотеки или клеточного генома, с применением обычных технологий клонирования и ПЦР™ и т.п., а также методов синтеза.

Используемые здесь термины «пептид», «полипептид» и «белок» являются синонимами и относятся к соединению, состоящему из аминокислотных остатков, ковалентно связанных пептидными связями. Белок или пептид должен содержать по меньшей мере две аминокислоты, при этом, отсутствуют какие-либо ограничения на максимальное количество аминокислот, которые могут составлять последовательность белка или пептида. Полипептиды включают любой пептид или белок, содержащий две или более аминокислот, соединенных друг с другом пептидными связями. Эти используемые здесь термины относятся как к коротким цепям, которые обычно также называются пептидами, олигопептидами и олигомерами, так и к более длинным цепям, которые обычно называются белками, которые имеют много типов. «Полипептиды» включают, например, биологически активные фрагменты, по существу гомологичные полипептиды, олигопептиды, гомодимеры, гетеродимеры, варианты полипептидов, модифицированные полипептиды, производные, аналоги, слитые белки и т.п. Полипептиды включают природные пептиды, рекомбинантные пептиды, синтетические пептиды или их комбинации.

Используемый здесь термин «промотор» определяют как последовательность ДНК, распознаваемую синтетическим аппаратом клетки или введенным синтетическим аппаратом, и такая последовательность необходима для инициации специфической транскрипции полинуклеотидной последовательности.

Используемый здесь термин «промоторная/регуляторная последовательность» означает последовательность нуклеиновой кислоты, которая необходима для экспрессии генного продукта, функционально связанного с промоторной/регуляторной последовательностью. В некоторых случаях, эта последовательность может представлять собой основную промоторную последовательность, а в других случаях, эта последовательность может также включать энхансерную последовательность и другие регуляторные элементы, необходимые для экспрессии генного продукта. Промоторная/регуляторная последовательность может, например, представлять собой последовательность, которая экспрессирует генный продукт по тканеспецифическому механизму.

«Конститутивный» промотор представляет собой нуклеотидную последовательность, которая при функциональном связывании с полинуклеотидом,

кодирующим или определяющим продукт гена, вызывает продуцирование продукта гена в клетке в большинстве или во всех физиологических условиях.

«Индуцибельный» промотор представляет собой нуклеотидную последовательность, которая при функциональном связывании с полинуклеотидом, кодирующим или определяющим продукт гена, вызывает образование продукта гена в клетке по существу только в том случае, если в клетке присутствует индуктор, соответствующий промотору.

«Тканеспецифический» промотор представляет собой нуклеотидную последовательность, которая при функциональном связывании с полинуклеотидом, кодирующим ген или определяемым геном, вызывает продуцирование генного продукта в клетке по существу только в том случае, если эта клетка является клеткой ткани, соответствующей промотору.

Используемый здесь термин «эпигенетический» относится к наследуемым влияниям на экспрессию генов, которые не имеют модификаций в последовательности нуклеотидов ДНК. Эпигенетическая регуляция может усиливать или ингибировать экспрессию пораженных генов и может включать химические модификации дезоксирибозного остова ДНК или ассоциацию комплексов ДНК/гистоновый белок или то и другое.

Используемый здесь термин «эпигенетический регулятор» относится к факторам, ферментам, соединениям или композициям, которые изменяют эпигенетический статус конкретного локуса ДНК. Эпигенетические регуляторы могут индуцировать или катализировать модификацию связанных с ДНК белков или химической структуры самой ДНК.

Термины «эпигенетическая метка» или «эпигенетический маркер» или «эпигенетический признак», используемые здесь как синонимы, относятся к специфическим химическим модификациям, вводимым в ДНК и ДНК-ассоциированные белки, где указанные модификации приводят к эпигенетической регуляции экспрессии генов. Примеры эпигенетических маркеров или меток могут включать, но не ограничиваются ими, добавление или удаление метильных или ацетильных групп из динуклеотидов CpG и гистоновых белков. Количество и плотность эпигенетических меток или маркеров могут коррелировать со степенью эпигенетической регуляции, которой подвергается конкретный локус ДНК.

«Путь передачи сигнала» относится к биохимической взаимосвязи между различными молекулами передачи сигнала, которые играют определенную роль в передаче сигнала от одной части клетки к другой части клетки. Термин «рецептор клеточной поверхности» включает молекулы и комплексы молекул, способные принимать сигнал и передавать сигнал через плазматическую мембрану клетки.

Термин «специфически связывается» применительно к антителу, относится к антителу, которое распознает специфический антиген, но по существу не распознает другие молекулы в образце или не связывается с ними. Так, например, антитело, которое

специфически связывается с антигеном одного вида, может также связываться с этим антигеном одного или нескольких видов. Но такая межвидовая реактивность сама по себе не меняет классификации антитела как специфического. В другом примере, антитело, которое специфически связывается с антигеном, может также связываться с различными аллельными формами антигена. Однако, такая перекрестная реактивность сама по себе не меняет классификацию антитела как специфического. В некоторых случаях, термины «специфическое связывание» или «специфически связывается» могут относиться к взаимодействию антитела, белка или пептида со вторым химическим веществом, что означает, что взаимодействие зависит от присутствия конкретной структуры (например, антигенной детерминанты или эпитопа) на химическом веществе; например, антитело распознает специфическую белковую структуру и связывается с этой структурой, а не с белками в целом. Если антитело является специфичным к эпитопу «А», то присутствие молекулы, содержащей эпитоп А (или свободного, немеченого А), в реакционной смеси, содержащей меченый «А» и антитело, будет уменьшать количество меченого А, связанного с антителом.

Термин «индивидуум» обычно включает живые организмы, у которых может быть индуцирован иммунный ответ (например, у млекопитающих). Используемые здесь термины «индивидуум» или «пациент» могут относиться к человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком. Млекопитающми, не относящимися к человеку являются, например, крупный рогатый скот и домашние животные, таких как овцы, коровы, свиньи, собаки, кошки и мыши. Предпочтительно, индивидуумом является человек.

«Сайт-мишень» или «последовательность-мишень» означает последовательность геномной нуклеиновой кислоты, которая определяет часть нуклеиновой кислоты, с которой связывающая молекула может специфически связываться в условиях, достаточных для инициации такого связывания.

Используемый здесь термин «терапевтический» означает лечение и/или профилактику. Терапевтический эффект достигается подавлением, ремиссией или устранением патологического состояния.

Используемый здесь термин «трансфицированный», или «трансформированный» или «трансдуцированный» относится к процессу, посредством которого экзогенная нуклеиновая кислота переносится или вводится в клетку-хозяина. «Трансфицированная», или «трансформированная», или «трансдуцированная» клетка представляет собой клетку, которая была трансфицирована, трансформирована или трансдуцирована экзогенной нуклеиновой кислотой. Такая клетка включает первичную клетку индивидуума и ее потомство.

Термин «трансген» относится к генетическому материалу, который был или должен быть искусственно введен в геном животного, а в частности, млекопитающего, а более конкретно, в клетку живого организма животного.

Термин «трансгенное животное» относится к животному, не являющемуся

человеком, а обычно к млекопитающему, имеющему неэндогенную (то есть, гетерологичную) последовательность нуклеиновой кислоты, присутствующую в виде внехромосомного элемента в части его клеток или стабильно интегрированную в его ДНК зародышевой линии (то есть, в геномной последовательности большинства или всех ее клеток), например, трансгенной мыши. Гетерологичная нуклеиновая кислота вводится в зародышевую линию таких трансгенных животных путем генетических манипуляций, например, с эмбрионами или эмбриональными стволовыми клетками животного-хозяина.

Термин «мышь с нокаутом гена» относится к мыши, у которой существующий ген был инактивирован (то есть, «нокаутирован»). В некоторых вариантах осуществления изобретения, ген инактивируют путем гомологичной рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ген инактивируют путем дизрупции или замены последовательностью искусственной нуклеиновой кислоты.

Используемый здесь термин «лечение» заболевания означает снижение частоты или тяжести по меньшей мере одного признака или симптома заболевания или расстройства у индивидуума.

Используемый здесь термин «под транскрипционным контролем» или «функционально связанный» означает, что промотор находится в правильном положении и ориентации по отношению к полинуклеотиду для регуляции инициации транскрипции РНК-полимеразой и экспрессии полинуклеотида.

«Вектор» представляет собой композицию вещества, которая содержит выделенную нуклеиновую кислоту и которая может быть использована для доставки выделенной нуклеиновой кислоты вовнутрь клетки. Специалистам в данной области известны множество векторов, включая, но не ограничиваясь ими, линейные полинуклеотиды, полинуклеотиды, связанные с ионными или амфифильными соединениями, плазмиды и вирусы. Таким образом, термин «вектор» включает автономно реплицирующуюся плазмиду или вирус. Этот термин также следует толковать как включающий неплазмидные и невирусные соединения, которые облегчают перенос нуклеиновой кислоты в клетки, такие как, например, соединения полилизина, липосомы и т.п. Примерами вирусных векторов являются, но не ограничиваются ими, вирусные векторы Сендай, аденовирусные векторы, аденоассоциированные вирусные векторы, ретровирусные векторы, лентивирусные векторы и т.п.

Диапазоны: в настоящем изобретении, различные аспекты изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует отметить, что описание в формате диапазонов приводится лишь для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема изобретения. Соответственно, следует отметить, что описание диапазона конкретно включает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона. Так, например, описание диапазона, такого как диапазон от 1 до 6, должно рассматриваться как конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т.п., а также отдельные числа в этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6.

Это применимо независимо от ширины диапазона.

Описание

Настоящее изобретение относится к способам и композициям, применимым для лечения мышечной дистрофии лицевой и плечелопаточной области (FSHD). Это расстройство является результатом неполного эпигенетического сайленсинга локуса гена DUX4, что приводит к неадекватной и патогенной экспрессии гена DUX4 в скелетных мышцах. В некоторых вариантах осуществления изобретения, экспрессия DUX4 может быть ингибирована с помощью эпигенетических модуляторов, которые изменяют структуру хроматина локуса DUX4, что приводит к подавлению транскрипции. В некоторых вариантах осуществления изобретения используют ингибирующую систему CRISPR (CRISPRi) для нацеливания эпигенетических модуляторов на локус DUX4 посредством использования специфических одноцепочечных гидовых РНК (оцгРНК). В некоторых вариантах осуществления изобретения, белки эпигенетических модуляторов связаны с каталитически неактивными белками Cas9 (dCas9), которые в сочетании с последовательность-специфическими оцгРНК и под контролем тканеспецифических промоторов обеспечивают экспрессию и функцию эпигенетических модуляторов только в клетках скелетных мышц.

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения FSHD у индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества эпигенетического модулятора, связанного с системой CRISPRi, которая нацелена конкретно на локус DUX4 в мышечных клетках. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция была уникально модифицирована по размеру так, чтобы ее можно было упаковать в вектор аденоассоциированного вируса (AAV) в виде одного полинуклеотида, что позволяет использовать ее in vivo в клинических условиях.

Системы на основе CRISPR/Cas9

Используемые здесь термины «кластеризованные регулярно перемежающиеся короткие палиндромные повторы» и «CRISPR» относятся к микробной нуклеазной системе, которая развивается в качестве защиты от проникающих в клетки фагов и плазмид и обеспечивает форму приобретенного иммунитета для прокариотических клеток. Локусы CRISPR окружены сегментами «спейсерной ДНК», которые представляют собой короткие последовательности, происходящие от вирусного геномного материала. В системе CRISPR типа II, спейсерная ДНК гибридизуется с трансактивирующей РНК (tracr-РНК) и процессируется в CRISPR-РНК (cr-РНК), которая затем связывается с CRISPR-ассоциированными (Cas) нуклеазами с образованием комплексов, которые распознают и разрушают чужеродную ДНК. В одном варианте осуществления изобретения, система CRISPR использует эндонуклеазу Cas9. Также могут быть использованы и другие эндонуклеазы, включая, но не ограничиваясь ими, T7, Cas3, Cas8a, Cas8b, Cas10d, Cse1, Csy1, Csn2, Cas4, Cas10, Csm2, Cmr5, Fok1 или другие нуклеазы, известные специалистам в данной области, и любые их комбинации.

Примерами нуклеаз CRISPR являются, но не ограничиваются ими, Cas9, dCas9, Cas6, Cpf1, Cas12a, Cas13a, CasX, CasY и их природные и синтетические варианты.

Известны три класса систем CRISPR (эффекторные системы типов I, II и III). Эффекторная система типа II выполняет целевой двухцепочечный разрыв ДНК в четыре последовательных стадии посредством одной нуклеазы Cas, Cas9, что приводит к расщеплению двухцепочечной ДНК. По сравнению с эффекторными системами типа I и типа III, которые требуют нескольких отдельных эффекторов, действующих как комплекс, относительная простота системы типа II позволяет использовать ее в клетках других типов, таких как эукариотические клетки.

Распознавание мишени CRISPR происходит при обнаружении комплементарного спаривания между последовательностью «протоспейсера» в ДНК-мишени и последовательностью спейсера в cr-РНК. Затем нуклеаза Cas9 расщепляет ДНК-мишень, если соответствующий мотив, смежный с протоспейсером (PAM), также присутствует на 3'-конце протоспейсера. Различные системы типа II имеют разные требования к последовательности PAM. В некоторых вариантах осуществления изобретения, система CRISPR S. pyogenes может иметь последовательность PAM для этого Cas9 (SpCas9) в виде 5'-NRG-3', где R представляет собой либо A, либо G, и сообщает специфичность этой системы к клеткам человека. Уникальная способность системы CRISPR/Cas9 заключается в ее прямой способности одновременно нацеливаться на несколько различных геномных локусов посредством совместной экспрессии одного белка Cas9 с двумя или более оцгРНК. Так, например, система Streptococcus pyogenes (S. pyogenes) типа II, естественно, предпочитает использовать последовательность «NGG», где «N» может быть любым нуклеотидом, но также принимает другие последовательности PAM, такие как «NAG» в сконструированных системах (Hsu et al., (2013) Nature Biotechnology, 10:1038). Аналогичным образом, Cas9, происходящий от Neisseria meningitidis (NmCas9), обычно имеет нативный PAM NNNNGATT, но способен распознавать различные последовательности PAM.

Гидовая РНК (оцгРНК) может включать, например, нуклеотидную последовательность, которая содержит последовательность по меньшей мере из 12-20 нуклеотидов, комплементарную последовательности ДНК-мишени, и может включать общую последовательность каркасной РНК на своем 3'-конце, которая напоминает последовательность tracr-РНК или любые последовательности РНК, которые функционируют как tracr-РНК. Последовательность оцгРНК может быть определена, например, путем идентификации сайта связывания с оцгРНК посредством локализации последовательности PAM в ДНК-мишени и последующего выбора приблизительно от 12 до 20 или более нуклеотидов непосредственно перед сайтом PAM. Последовательность спейсера (размер гэпа) между двумя сайтами связывания с оцгРНК на ДНК-мишени может зависеть от последовательности ДНК-мишени и может быть определена специалистами в данной области.

В одном варианте осуществления изобретения, введение системы CRISPR

включает введение индуцибельной системы CRISPR. Система CRISPR может быть индуцирована путем воздействия на клетку, содержащую вектор CRISPR, агента, который активирует индуцибельный промотор в системе CRISPR, такой как экспрессионный вектор Cas. В таком варианте осуществления изобретения, экспрессионный вектор Cas включает индуцибельный промотор, такой как промотор, который индуцируется воздействием антибиотика (например, тетрациклином или производным тетрациклина, например, доксициклином). Однако, следует отметить, что могут быть использованы и другие индуцибельные промоторы. Индуцирующим агентом может быть селективное состояние (например, воздействие агента, например антибиотика), которое приводит к индуцированию индуцибельного промотора. В другом варианте, система CRISPR может быть индуцирована тканеспецифическим промотором. В этом случае, промотор гена, экспрессия которого в значительной степени ограничена клеткой или тканью представляющего интерес типа, используется для регуляции экспрессии вектора CRISPR. Таким образом, экспрессия системы CRISPR ограничивается только определенными типами клеток. В одном варианте осуществления изобретения, система CRISPR находится под контролем регуляторной кассеты на основе энхансера и промотора креатинкиназы М-типа (*СКМ*), что ограничивает ее экспрессию клетками скелетных мышц.

Инактивированные системы dCas9 CRISPR

Системы на основе CRISPR/Cas9, используемые в настоящем изобретении, могут включать белок Cas9 или его фрагмент, слитый белок Cas9, нуклеиновую кислоту, кодирующую белок Cas9 или его фрагмент, или нуклеиновую кислоту, кодирующую слитый белок Cas9. Белок Cas9 представляет собой эндонуклеазу, которая расщепляет нуклеиновую кислоту, кодируется локусами CRISPR и участвует в системе CRISPR типа II. Белок Cas9 может происходить от любых видов бактерий или архебактерий, таких как Streptococcus pyogenes. Последовательности и структуры Cas9 различных видов известны специалистам в данной области, см., например, публикации Ferretti et al., Proc Natl Acad Sci USA. (2001 г.); 98(8): 4658-63; Deltcheva et al., Nature. 2011 Mar. 31; 471(7340):602-7; и Jinek et al., Science. (2012); 337(6096):816-21, которые в полном объеме включены в настоящее описание посредством ссылки.

Cas9 S. pyogenes, возможно, является наиболее широко используемой молекулой Cas9. Примечательно то, что Cas9 S. pyogenes является довольно крупной молекулой (сам ген имеет размер более 4,1 т.п.о.), что затрудняет его упаковку в определенные векторы для доставки. Так, например, вектор аденоассоциированного вируса (AAV) имеет предел упаковки 4,5 или 4,75 т.п.о. Это означает, что Cas9, а также регуляторные элементы, такие как промотор и терминатор транскрипции, должны входить в один и тот же вирусный вектор. Конструкции размером более 4,5 или 4,75 т.п.о. приведут к значительному снижению продуцирования вируса. Одной из возможностей является использование функционального фрагмента Cas9 S. pyogenes. Другой возможностью является разделение Cas9 на его субфрагменты (например, N-концевую часть и C-концевую часть Cas9). Каждый субфрагмент экспрессируется отдельным вектором, и эти субфрагменты

ассоциируются друг с другом с образованием функционального Cas9. См., например, публикации Chew et al., Nat Methods. 2016; 13:868-74; Truong et al., Nucleic Acids Res. 2015; 43: 6450-6458; и Fine et al., Sci Rep., 2015; 5:10777, которые в полном объеме включены в настоящее описание посредством ссылки.

Альтернативно, в композициях и способах, раскрытых в настоящей заявке, могут быть использованы и более короткие молекулы Cas9 других видов, например, молекулы Cas9, происходящие от Staphylococcus aureus, Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheria, Eubacterium ventriosum, Streptococcus pasteurianus, Lactobacillus farciminis, Sphaerochaeta globus, Azospirillum (штамма B510), Gluconacetobacter diazotrophicus, Neisseria cinerea, Roseburia enteralis, Parvibaculum lavamentivorans, Nitratifractor salsuginis (штамма DSM 16511), Campylobacter lari (штамма CF89-12) или Streptococcus thermophilus (штамма LMD-9).

В одном своем варианте, настоящее изобретение относится к химерному слитому белку, включающему ДНК-модифицирующий домен, слитый с каталитически неактивным белком Cas. Специалисту в данной области известно, что инактивированные нуклеазы Cas иногда называются «мертвыми» белками Cas, iCas или dCas. Таким образом, в белке dCas9 отсутствует природная нуклеазная активность, но сохраняется активность связывания с оцгРНК и активность нацеливания на ДНК белка дикого типа. Белки dCas9, полученные из S. pyogenes (dSpCas9), в паре со специфическими оцгРНК, могут быть нацелены на гены бактерий, дрожжей и клеток человека, для сайленсинга экспрессии генов либо за счет стерических затруднений, либо за счет слияния с другими белками, модифицирующими экспрессию генов. Такие системы CRISPR, которые снижают транскрипцию или препятствуют транскрипции гена-мишени, известны как интерференция CRISPR или системы CRISPRi или оцгРНК/CRISPRi.

Молекулы dCas, подходящие для системы CRISPRi некоторых вариантов осуществления изобретения, могут быть получены из молекул Cas дикого типа и могут происходить от систем CRISPR-Cas типа I, типа II или типа III. В некоторых вариантах осуществления изобретения, подходящие молекулы dCas могут происходить от молекул Cas1, Cas2, Cas3, Cas4, Cas5, Cas6, Cas7, Cas8, Cas9 или Cas10. В некоторых вариантах осуществления изобретения, молекула dCas происходит от молекулы Cas9. Молекула dCas9 может быть получена, например, путем введения точковых мутаций (например, замен, делеций или добавлений) в молекулу Cas9 в домене расщепления ДНК, например, в домене нуклеазы, например, в домене RuvC и/или в домене HNH. См., например, Jinek et al., Science (2012) 337:816-21. Подобные мутации могут также относиться к любым другим белкам Cas9 от любых других природных источников и любых искусственно мутированных белков Cas9 любых других видов, таких как, например, Streptococcus thermophiles, Streptococcus salivarius, Streptococcus pasteurianus, Streptococcus mutans, Streptococcus mitis, Streptococcus infantarius, Streptococcus intermedius, Streptococcus equ, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus, Bacillus thuringiensis. Finitimus, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus gallolyticus, Streptococcus macedonicus,

Streptococcus gordonii, Streptococcus suis, Streptococcus iniae, Neisseria meningitides, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Listeria innocua, Listeria monocytogenes, Lactobacillus buchneri, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus sanfranciscensis, Lactobacillus fermentum, Listeria innocua serovar, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobacillus sanfranciscensis, Haemophilus sputorum, Geobacillus, Enterococcus hirae, Enterococcus faecalis, Bacillus cereus, Treponema socranskii, Finegoldia magna и т.п. Подобные каталитически неактивные мутации также могут применяться к любым другим белкам Cas9 из любых других природных источников, из любых искусственно мутированных белков Cas9 и/или из любых искусственно созданных белковых фрагментов, которые содержат связывающий домен оцгРНК, подобный dCas9.

Слитые белки dCas9

В одном варианте осуществления изобретения, система на основе CRISPR/dCas9 может включать слитый белок. Слитый белок может содержать каталитически неактивный белок Cas (dCas), конъюгированный со вторым полипептидом посредством короткой линкерной полипептидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления изобретения, второй полипептид содержит домен, модифицирующий ДНК, полученный из любого фермента модификации ДНК, известного специалистам в данной области. ДНК-модифицирующий домен слитого белка может представлять собой полноразмерный ДНК-модифицирующий фермент или домен, полученный из полноразмерного ДНК-модифицирующего фермента, в котором домен сохраняет ДНК-модифицирующую активность полноразмерного ДНК-модифицирующего фермента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, второй полипептид представляет собой фермент или функциональный домен фермента, обладающего активностью, выбранной из группы, состоящей, помимо прочего, из активации транскрипции, репрессии транскрипции, активности рилизинг-фактора транскрипции, активности модификации гистонов, активности репрессии эпигенетической транскрипции, нуклеазной активности, активности ассоциации нуклеиновых кислот, метилазной активности и деметилазной активности.

В одном варианте осуществления изобретения, второй полипептидный домен может обладать эпигенетической репрессорной активностью. Эпигенетическая репрессорная активность может включать ряд механизмов, влияющих на транскрипционную активность генов посредством индуцирования структурных изменений хроматина. Примерами таких механизмов являются, но не ограничиваются ими, метилирование и деметилирование ДНК, а также модификации гистонов, включая деацетилирование, ацетилирование, метилирование и деметилирование. В некоторых вариантах осуществления изобретения, слитый белок dCas9 содержит эпигенетический репрессор, происходящий от доменов пре-SET, SET и пост-SET SUV39H1. SUV39H1 представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая триметилирует лизин 9 гистона H3; репрессивную метку, которая осуществляет рекрутинг других репрессивных факторов, таких как HP1, и приводит к сайленсингу транскрипции. Все три домена SET необходимы

для обеспечения активности метилтрансферазы. В некоторых вариантах осуществления изобретения, белок dCas9 слит с эпигенетическим регулятором, происходящим от белка семейства HP1. Белки HP1 или гетерохроматиновый белок 1 связываются с метилированным гистоном H3 и способствуют образованию гетерохроматиновых комплексов, которые подавляют транскрипционную активность. В некоторых вариантах осуществления изобретения, белок HP1 представляет собой HP1α, который обычно локализуется в гетерохроматине. В некоторых вариантах осуществления изобретения, белок HP1 представляет собой HP1γ, который аналогичным образом локализуется в гетерохроматине и опосредует сайленсинг транскрипции. В некоторых вариантах осуществления изобретения, белок dCas9 слит с хромо-теневым доменом и с C-концевыми удлиняющими областями HP1α или HP1γ. HP1γ в значительной степени обогащен нормальным массивом макросателлитов D4Z4, которые служат для сайленсинга гена DUX4 в здоровых клетках скелетных мышц, а связывание HP1γ теряется при FSHD. В некоторых вариантах осуществления изобретения, слитый белок dCas9 содержит домен репрессора транскрипции (TRD), происходящий от MeCP2. Этот домен специфически связывается с репрессивными гистоновыми маркерами и образует ко-репрессорные комплексы с другими регуляторными белками, что тем самым ускоряет сайленсинг транскрипции.

Системы переноса генов и аденоассоциированный вирус (AAV)

Системы переноса генов, такие как системы, описанные в настоящем изобретении, зависят от вектора или векторной системы для переноса генетических конструкций в клетки-мишени. Способы введения нуклеиновой кислоты в гемопоэтическую стволовую клетку или клетку-предшественника включают физические, биологические и химические способы. Физические способы введения полинуклеотида, такого как РНК, в клетку-хозяина включают осаждение фосфатом кальция, липофекцию, бомбардировку частицами, микроинъекцию, электропорацию и т.п. РНК может быть введена в клетки-мишени с применением коммерчески доступных методов, включая электропорацию (Amaxa Nucleofector-II (Amaxa Biosystems, Cologne, Germany)), ECM 830 (BTX) (Harvard Instruments, Boston, MA) или Gene Pulser II (BioRad, Denver, Colo.), Multiporator (Eppendort, Hamburg, Germany). РНК также может быть ведена в клетки посредством трансфекции, опосредованной катионными липосомами, посредством липофекции, посредством полимерной инкапсуляции, посредством трансфекции, опосредованной пептидами, или с использованием биобаллистических систем доставки частиц, таких как «пистолеты для выстреливания генов» (см., например, Nishikawa, et al. Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001).

Химические средства для введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают системы коллоидной дисперсии, такие как комплексы макромолекул, нанокапсулы, микросферы, гранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии «масло-в-воде», мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Репрезентативной коллоидной системой для применения в качестве средства доставки in vitro и in vivo является липосома (например,

везикула с искусственной мембраной).

Липиды, подходящие для их использования, могут быть получены из коммерчески доступных источников. Так, например, димиристилфосфатидилхолин («DMPC») может быть получен от Sigma, St. Louis, MO; дицетилфосфат («DCP») может быть получен от K&K Laboratories (Plainview, NY); холестерин («Choi») может быть получен от Calbiochem-Behring; димиристилфосфатидилглицерин («DMPG») и другие липиды могут быть получены от Avanti Polar Lipids, Inc. (Birminghem, AL). Исходные растворы липидов в хлороформе или хлороформе/метаноле можно хранить при температуре приблизительно -20°C. Хлороформ используется как единственно приемлемый растворитель, так как он легче испаряется, чем метанол. «Липосома» является общим термином, охватывающим множество однослойных и многослойных липидных носителей, образованных путем получения замкнутых липидных бислоев или агрегатов. Липосомы можно охарактеризовать как молекулы, имеющие везикулярные структуры с двухслойной фосфолипидной мембраной и внутренней водной средой. Мультиламеллярные липосомы имеют несколько липидных слоев, разделенных водной средой. Они образуются спонтанно при суспендировании фосфолипидов в избытке водного раствора. Липидные компоненты подвергаются самосборке перед образованием замкнутых структур и захватом воды и растворенных веществ между липидными бислоями (Ghosh et al., (1991) Glycobiology 5: 505-10). Однако, этот термин также охватывает композиции, структура которых в растворе отличается от нормальной везикулярной структуры. Так, например, липиды могут иметь мицеллярную структуру или просто существовать в виде неоднородных агрегатов липидных молекул. Также рассматриваются комплексы липофектамин-нуклеиновая кислота.

Биологические способы введения представляющего интерес полинуклеотида в клетку-хозяина включают использование векторов на основе ДНК и РНК. Вирусные векторы, а в частности, ретровирусные векторы, получили наиболее широкое применение в методах встраивания генов в клетки млекопитающих, например, в клетки человека. Другие вирусные векторы могут быть получены из лентивирусов, поксвирусов, вируса простого герпеса I, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов и т.п. См., например, патенты США No. №№ 5350674 и 5585362.

В настоящее время, наиболее эффективным и действенным способом переноса генетических конструкций в живые клетки является использование векторных систем на основе вирусов, которые являются дефектными по репликации. Некоторые из наиболее эффективных векторов, известных специалистам в данной области, основаны на аденоассоциированных вирусах (AAV). AAV представляют собой небольшие вирусы семейства парвовирусов, которые являются привлекательными векторами для переноса генов, поскольку они дефектны по репликации, не вызывают каких-либо заболеваний у человека, индуцируют лишь очень слабый иммунный ответ, могут инфицировать как активно делящиеся, так и покоящиеся клетки и стабильно присутствуют во внехромосомном состоянии без интеграции в геном клетки-мишени. В некоторых своих

вариантах, настоящее изобретение относится к вектору AAV, содержащему систему CRISPRi на основе dCas9 согласно изобретению.

Независимо от способа, применяемого для введения нуклеиновой кислоты в клетку, могут быть проведены различные анализы для подтверждения присутствия нуклеиновой кислоты в клетке. Такие анализы включают, например, «молекулярно-биологические» анализы, хорошо известные специалистам в данной области, такие как Саузерн- и Нозерн-блоттинг, ОТ-ПЦР и ПЦР; «биохимические» анализы, такие как обнаружение присутствия или отсутствия определенного пептида, например, с помощью иммунологических средств (ELISA и Вестерн-блоттинга), или анализы, описанные в настоящей заявке, для идентификации агентов, входящих в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать описанные здесь агенты в комбинации с одним или несколькими фармацевтически или физиологически приемлемыми носителями, разбавителями, адъювантами или эксципиентами. Указанные композиции могут содержать буферы, такие как нейтрально забуференный физиологическиий раствор, забуференный фосфатом физиологическиий раствор и т.п.; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатообразующие агенты, такие как EDTA или глутатион; адъюванты (например, гидроксид алюминия); и консерванты. Композиции согласно изобретению предпочтительно приготавливают для внутривенного введения.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть введены способом, подходящим для лечения (или профилактики) заболевания. Количество и частота введения будут определены в зависимости от таких факторов, как состояние пациента, а также тип и тяжесть заболевания пациента, хотя соответствующие дозы могут быть определены в результате клинических испытаний.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть введены в твердой или жидкой форме, такой как таблетки, капсулы, порошки, растворы, суспензии, эмульсии и т.п. Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть введены перорально, парентерально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, путем интраназальной инъекции, путем имплантации, путем внутриполостной или интравезикулярной инъекции, внутриглазного введения, внутриартериально, введения в пораженный участок, трансдермально или путем нанесения на слизистые оболочки. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композиция может быть введена в нос, горло или в бронхи, например, путем ингаляции.

Способы согласно изобретению предусматривают, но необязательно, введение композиции согласно изобретению подходящему животному-модели для определения доз композиции(й), концентрации компонентов в этой композиции и времени введения композиции(й), вызывающих репарацию тканей, снижение гибели клеток или

индуцирование другого желаемого биологического ответа. Такие определения не требуют проведения дополнительных экспериментов, но являются рутинными и могут быть осуществлены без излишнего экспериментирования.

Биологически активные агенты могут быть легко введены индивидууму в виде стерильных жидких препаратов, например, изотонических водных растворов, суспензий, эмульсий, дисперсий или вязких композиций, которые могут быть забуферены до выбранного pH. Клетки и агенты согласно изобретению могут быть получены в виде жидких или вязких составов. Для некоторых применений желательны жидкие формы, поскольку их удобно вводить, особенно путем инъекции. Если желателен продолжительный контакт с тканью, то может оказаться предпочтительной вязкая композиция. Такие композиции приготавливают в пределах соответствующего диапазона вязкости. Жидкие или вязкие композиции могут содержать носители, которые могут представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, физиологический раствор, забуференный фосфатом физиологический раствор, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси.

Стерильные растворы для инъекций приготавливают путем суспендирования талампанела и/или перампанела в необходимом количестве соответствующего растворителя с различными количествами других ингредиентов по желанию. Такие композиции могут быть смешаны с подходящим носителем, разбавителем или эксципиентом, таким как стерильная вода, физиологический раствор, глюкоза, декстроза или т.п. Композиции могут быть также лиофилизованы. Композиции могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие, диспергирующие или эмульгирующие агенты (например, метилцеллюлозу), pH-забуферивающие агенты, гелеобразующие или повышающие вязкость добавки, консерванты, ароматизаторы, красители и т.п., в зависимости от способа введения и приготавления препарата. Стандартные руководства, такие как «REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE», 17-е издание, 1985 г., включенные в настоящее описание посредством ссылки, могут содержать информацию по приготавлению подходящих препаратов без излишнего экспериментирования.

При этом, могут быть введены различные добавки, повышающие стабильность и стерильность композиций, включая противомикробные консерванты, антиоксиданты, хелатообразующие агенты и буферы. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и т.п. Длительное всасывание инъецируемой лекарственной формы может быть вызвано применением средств, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина. Однако, согласно настоящему изобретению, любой используемый носитель, разбавитель или добавка должны быть совместимы с клетками или агентами, присутствующими в их кондиционированных средах.

Композиции могут быть изотоническими, то есть, они могут иметь такое же осмотическое давление, как кровь и слезная жидкость. Желаемая изотоничность композиций согласно изобретению может быть достигнута с использованием хлорида натрия или других фармацевтически приемлемых агентов, таких как декстроза, борная кислота, тартрат натрия, пропиленгликоль или другие неорганические или органические растворенные вещества. Хлорид натрия является особенно предпочтительным для буферов, содержащих ионы натрия.

При желании, вязкость композиций можно поддерживать на выбранном уровне с помощью фармацевтически приемлемого загустителя, такого как метилцеллюлоза. Другие подходящие загустители включают, например, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбомер и т.п. Выбор подходящих носителей и других добавок будет зависеть от конкретного способа введения и природы конкретной лекарственной формы, например, жидкой лекарственной формы (например, в зависимости от того, должна ли композиция быть приготовлена в виде раствора, суспензии, геля или другого вещества в жидкой форме, такой как форма с пролонгированным высвобождением или форма с жидким наполнителем). Специалистам в данной области очевидно, что компоненты композиций должны быть выбраны так, чтобы они были химически инертными.

Следует отметить, что способ и композиции, которые можно было бы использовать в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретными составами, описанными в примерах. Нижеследующие примеры приводятся в целях предоставления специалистам в данной области полного раскрытия и описания получения и применения векторов и способов терапии согласно изобретению, и эти примеры не должны рассматриваться для ограничения объема изобретения.

Способы лечения

FSHD представляет собой генетическое заболевание мышц, включающее прогрессирующую дегенерацию скелетных мышц, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. Как следует из названия, FSHD в первую очередь поражает мышцы лица, лопаток и предплечий, хотя она может поражать и другие группы мышц. FSHD является третьим наиболее распространенным типом мышечной дистрофии после дистрофии Дюшенна и Беккера и миотонической дистрофии. Заболеваемость FSHD оценивается примерно как 4 случая на 100000 человек. Этиология этого расстройства связана с потерей эпигенетической регуляции массива макросателлитных повторов D4Z4 на хромосоме 4q35, что приводит к аберрантной экспрессии гена DUX4 в клетках скелетных мышц. DUX4 является транскрипционным фактором, который обычно экспрессируется только во время эмбрионального развития и имеет эпигенетический сайленсинг вследствие большого количества повторов в массиве D4Z4. В то время как DUX4 находится в каждой единице повтора D4Z4, полноразмерная мРНК (DUX4-fl) может стабильно экспрессироваться только самым дистальным повтором из-за присутствия функционального сигнала полиаденилирования.

Клинически, FSHD проявляется мышечной слабостью и постепенной атрофией, и в первую очередь поражает мышцы лица, плеч и предплечий, однако, также могут поражаться мышцы таза, бедер и голени. Симптомы FSHD могут проявляться вскоре после рождения и известны как младенческая форма, но часто не проявляются до полового созревания или проявляются в юношеском возрасте от 10 до 26 лет. В редких случаях, симптомы могут проявляться намного позже, а в некоторых случаях, они могут вообще не проявляться. Признаки и симптомы FSHD чаще всего начинаются с мышечной слабости лица и включают опущение век, неспособность свистеть из-за слабости щечных мышц, снижение мимики, сопровождающееся трудностями в произношении слов. Тяжесть симптомов часто распространяется на руки, лопатки и ноги, что приводит к невозможности дотягиваться выше уровня плеч, к появлению крыловидных лопаток и «покатых плечей». Хроническая боль ассоциируется с поздними стадиями заболевания и присутствует в 50-80% случаев. Потеря слуха и сердечные аритмии могут возникать, но не часто. В крайних случаях, FSHD приводит к тому, что пациенты становятся прикованными к инвалидному креслу и/или им требуется искусственная вентиляция легких.

В настоящее время доступно относительно небольшое количество способов лечения FHSD, и ни одно из них не является специфичным в отношении причин заболевания. Хотя никакая современная терапия не может остановить или обратить вспять последствия FHSD, однако, терапевтические стратегии могут облегчить многие симптомы такого расстройства. В запущенных случаях, слабость предплечий и появление крыловидной лопатки можно стабилизировать путем хирургической фиксации лопаток к грудной клетке. Хотя эта процедура ограничивает движение рук, однако, она может улучшить функцию, обеспечивая надежную точку опоры для мышц руки. Ослабление мышц верхней и нижней части спины можно стабилизировать и компенсировать с помощью ряда ортопедических приспособлений в виде опор для спины, корсетов и поясов. Точно так же, протезы для голени и ортопедические устройства для голеностопного сустава могут помочь сохранить равновесие и подвижность.

По своим механизмам, FSHD можно условно разделить на две формы. FSHD1, наиболее распространенная форма заболевания, вызывается генетическим укорочением массива макросателлитов D4Z4, что приводит к релаксации хроматина, который обычно подавляется. FSHD2 вызывается мутациями в белках, поддерживающих эпигенетическоий сайленсинг. В обоих случаях, результирующая экспрессия белка DUX4-fl активирует множество генов, обычно экспрессирующихся на ранней стадии развитии, что вызывает патологию при эктопической экспрессии в скелетных мышцах взрослого человека.

В некоторых своих аспектах, настоящее изобретение относится к способам лечения FSHD у индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ включает введение индивидууму эффективного количества репрессора экспрессии гена DUX4, где такой репрессор снижает экспрессию гена DUX4 в клетках скелетных мышц индивидуума. В некоторых вариантах осуществления

изобретения, репрессор DUX4 присутствует в форме системы CRISPRi, содержащей оцгРНК и слитый белок, дополнительно содержащий белок dCas9, слитый с эпигенетическим репрессором. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оцгРНК направляет эпигенетический репрессор к локусу D4Z4. В некоторых вариантах изобретения, локализация репрессора в локусе D4Z4 приводит к эпигенетическим модификациям хроматина локуса, что в свою очередь приводит к подавлению экспрессии DUX4, и тем самым устранает состояние FSHD или уменьшает его тяжесть.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, эпигенетический репрессор представляет собой модификатор хроматина, который химически изменяет структуру остова ДНК или посттрансляционно модифицирует гистоновые белки. Примеры эпигенетических модификаторов хроматина включают, но не ограничиваются ими, гистон-деметилазы, гистон-метилтрансферазы, гистон-деацетилазы, гистон-ацетилтрансферазы, определенные белки, содержащие бромодомены, киназы, которые фосфорилируют гистоны, и актин-зависимые регуляторы хроматина. В некоторых вариантах осуществления изобретения, химическое изменение ДНК включает метилирование положения C5 остатков цитозина в динуклеотидных последовательностях CpG. В некоторых вариантах осуществления изобретения, конечная модификация хроматинового локуса увеличивает количество и плотность эпигенетических маркеров или меток, связанных с ДНК, что, в свою очередь, индуцирует более «закрытую» или «плотную» структуру, ингибирующую транскрипцию генов локуса. В некоторых вариантах осуществления изобретения, связывание слитого белка dCas9 с локусом D4Z4 также приводит к снижению экспрессии генов за счет физической блокады доступа белков-энхансеров и промоторов к сайтам связывания их ДНК. Эти механизмы ингибирования служат, по меньшей мере, для частичного восстановления эпигенетического сайленсинга локуса D4Z4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, примеры эпигенетических репрессоров, которые используются в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, белки семейства HP1, включая хромо-теневой домен и C-концевые удлиненные области HP1α и HP1γ. В некоторых вариантах осуществления изобретения, эпигенетический репрессор содержит домен репрессии транскрипции (TRD) метил-CpG-связывающего белка MeCP2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, эпигенетический репрессор содержит домен SET гистон-лизин-N-метилтрансферазного белка SUV39H1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, эпигенетический репрессор дополнительно содержит пре- и пост-SET-домены SUV39H1 в дополнение к ферментативно активному домену SET.

Экспериментальные примеры

Настоящее изобретение будет более подробно описано со ссылкой на нижеследующие экспериментальные примеры. Эти примеры представлены лишь в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения, если это не оговорено особо. Таким образом, настоящее изобретение никоим образом не следует рассматривать как ограниченное нижеследующими примерами, а скорее его следует

рассматривать как охватывающее любые и все варианты, которые будут очевидными исходя из представленного здесь описания.

Считается, что специалист в данной области может в соответствии с предыдущим описанием и последующим иллюстративным примерам, получить и использовать соединения согласно изобретению и применять на практике заявленные способы без какого-либо излишнего экспериментирования. Следовательно, нижеследующие рабочие примеры конкретно указывают на предпочтительные варианты осуществления изобретения, и не должны рассматриваться как какое-либо ограничение остальной части изобретения.

Далее приводится описание материалов и методов.

Антитела. Используемые в этом исследовании антитела класса ChIP, а именно, против α-KAP1 (ab3831), против α-HP1α(ab77256), против CTD-повтора Pol II α-РНК (фосфо-S2) (ab5095) и против α-гистона H3 (ab1791) были приобретены у Abcam (Cambridge, MA).

Плазмиды. Конструкции dSaCas9 были сконструированы с использованием специфичной для мышц регуляторной кассеты, состоящей из трех модифицированных энхансеров CKM в тандеме, расположенных перед модифицированным промотором CKM (Himeda, et al. (2021) Mol Ther, в печати). Модификации энхансера представляют собой: 1) мутацию с заменой левого E-бокса на правый E-бокс (Nguyen, et al. (2003) J Biol Chem. 278: 46494-505); 2) удаление сайтов энхансера CArG и AP2; 3) удаление 63 п.о. между правым E-боксом и сайтом MEF2 (Salva, et al. (2007) Mol Ther. 15: 320-9); 4) минимизацию последовательности между TF-связывающими мотивами; 5) использование промоторной последовательности от +1 до +50 (Salva, et al. (2007) Mol Ther. 15: 320-9); и 6) добавление сайта консенсуса Inr. Эта регуляторная кассета была сконструированв так, чтобы она была расположена выше двухкомпонентного сигнала ядерной локализации SV40, фланкирующего dSaCas9, который был слит с сохранением рамки считывания с одним из четырех эпигенетических репрессоров (доменов пре-SET, SET и пост-SET SUV39H1, MeCP2 TRD, HP1α или HP1γ) и с меткой HA, за которой следует сигнал позднего pA SV40. Конструкции оцгРНК были получены вместе с промотором U6, за которым следуют оцгРНК, остов, оптимизированный для SaCas9, и cPPT/CTS. Универсальные плазмидные конструкции содержали мышечную регуляторную кассету, гибрид dSa-Cas9 и U6-оцгРНК на одной и той же плазмиде. Конструкции синтезировали с помощью GenScript в pUC57 и клонировали в лентивирусный (LV) вектор pRRLSIN для инфицирования первичных миоцитов FSHD или в pAAV-CA для инфицирования мышей AAV. pRRLSIN.cPPT.PGK-GFP.WPRE был любезно предоставлен Дидье Троно (плазмида Addgene # 12252; http://n2t.net/addgene:12252; RRID:Addgene_12252). pAAV-CA был любезно предоставлен Наошиге Учида (плазмида Addgene # 69616; https://www.addgene.org/69616/; RRID: Addgene_69616).

Конструирование оцгРНК и плазмиды. Общедоступный пакет программ по конструированию оцгРНК, полученный из Института Broad

(https://portals.broadinstitute.org/gpp/public/analysis-tools/sgrna-design), был использовали для конструирования dSaCas9-совместимых оцгРНК, нацеленных на локус DUX4. оцгРНК клонировали по отдельности в сайты BfuAI в исходной конструкции и оценивали ее последовательность или синтезировали непосредственно в универсальной плазмиде и проводили секвенирование. Затем был использован общедоступный пакет программ Cas-OFFinder (http://www.rgenome.net/cas-offinder/) для поиска наиболее подходящих последовательностей ОТ в генах, экспрессируемых в скелетных мышцах. Дополнительные сведения см. в Таблице 1.

Культура клеток, временные трансфекции, LV-инфекции и AAV- инфекции. Миогенные клетки, выделенные из двуглавой мышцы пациента с FSHD1 (17Abic), были получены из депозитария клеток Wellstone FSHD, находящегося в Медицинской школе Массачузетского Университета, и были культивирвоаны как описано ранее (Himeda, et al. (2016) Mol Ther. 24: 527-35). Упаковывающие клетки 293T культивировали и трансфицировали, как описано ранее (Himeda, et al. (2016) Mol Ther. 24: 527-35). При достижении ~70-80% конфлюэнтности, миобласты 17Abic подвергали четырем последовательным инфекциям, как описано ранее (Himeda, et al. (2016) Mol Ther. 24: 527-35). Клетки собирали приблизительно через 72 часа после последнего раунда инфицирования. Плазмиды pAAV-CA использовали для создания инфекционных вирусных частиц AAV9 (Vector Biolabs).

Количественная ПЦР с обратной транскриптазой (кол.ОТ-ПЦР). Общие РНК экстрагировали с использованием TRIzol (Invitrogen) и очищали с использованием набора RNeasy Mini (Qiagen) после расщепления ДНКазой I на колонке. Общую РНК (2 мкг) использовали для синтеза кДНК с помощью обратной транскриптазы Superscript III (Invitrogen), а 200 нг кДНК использовали для количественного ПЦР-анализа, как описано ранее (Jones, et al. (2015) Clin Epigenetics. 7:37). Последовательности олигонуклеотидных праймеров представлены в Таблице 2.

Иммунопреципитация хроматина (ChIP). Анализы ChIP проводили с использованием LV-инфицированных дифференцированных миоцитов 17Abic с применением метода Fast ChIP, как описано ранее (Himeda, et al. (2016) Mol Ther. 24: 527-35). Хроматин подвергали иммунопреципитации с использованием 2 мкг специфических антител. Количественные ПЦР-анализы с использованием белка SYBR, флуоресцирующего в зеленом диапазоне спектра, проводили как описано ранее (Himeda, et al. (2016) Mol Ther. 24: 527-35). Последовательности олигонуклеотидных праймеров представлены в Таблице 2.

Инъекция и визуализация AAV. Экспрессионные кассеты для экспрессии гена, оптимизированого по FSHD и регулирующего mCherry (фиг. 12U), клонировали между ITR AAV2 (с использованием MluI и RsrII) плазмиды pAAV-CA, любезно предоставленной Naoshige Uchida (плазмида Addgene #69616; http://n2t.net./addgene:69616; RRID:Addgene_69616), и эта конструкция была отправлена в лабораторию Vector Biolabs (Malvern, PA) для получения AAV9. Вектор AAV9-FSHD-mCherry (100 мкл $3{,}2\times10^{13}$

GC/мл) вводили в глазной венозный синус мышам C57BL/6J дикого типа в возрасте 3,5 недель. Средняя доза AAV на массу тела составляла $2{,}8\times10^{11}$ GC/кг. Через 12 недель после инъекции AAV, кровь удаляли путем транскардиальной перфузии PBS, а образцы тканей брали для визуализации и молекулярного анализа. Сигналы mCherry во всех тканях были зафиксированы с помощью системы флуоресцентной визуализации Leica MZ9.5/DFC-7000T и программного обеспечения Leica LAS X с использованием одинаковой экспозиции, если это не оговорено особо. Изображения были собраны с помощью Adobe Photoshop CS6, и экспозиция была настроена одинаково. Кроме того, геномная ДНК была выделена из отдельных тканей, и вирусные геномы были количественно определены с помощью кол.ПЦР (50 нг геномной ДНК) с использованием праймеров bGH и нормализованы к эндогенному единственному экземпляру гена Rosa26. Последовательности олигонуклеотидных праймеров представлены в Таблице 2.

Секвенирование РНК. Миоциты FSHD (17Abic) подвергали четырем серийным ко-инфицированиям супернатантами LV, экспрессирующими dSaCas9, слитый либо: 1) с доменами пре-SET, SET и пост-SET (SET) SUV39H1, 2) с TRD MeCP2, 3) с HP1γ, 4) с HP1α, либо 5) с KRAB TRD, каждый из которых присутствовал в комбинации с LV, экспрессирующим оцгРНК, нацеленную на DUX4. Клетки собирали через ~72 часа после последнего раунда инфицирования. Для всех обработок было проведено пять отдельных экспериментов, и снижение количества мишеней DUX4-fl и DUX4-FL было подтверждено с помощью кол.ОТ-ПЦР перед отправкой образцов для секвенирования. Анализ посредством секвенирования РНК был выполнен компанией GeneWiz, LLC с использованием устройства Illumina HiSeq для 2 × 100 п.о., которое идеально подходит для определения уровней экспрессии генов, экспрессии вариантов сплайсинга и сборки транскриптомы de novo (включая неаннотированные последовательности). Истощение рРНК, создание библиотеки, секвенирование и первоначальный анализ (картирование всех ридов последовательностей по геному человека, подсчет количества соответствий при считывании и сравнение дифференциальной экспрессии генов) были выполнены компанией GeneWiz. Риды последовательностей были усечены для удаления возможных адаптерных последовательностей и нуклеотидов с низким качеством с использованием программы Trimmomatic v.0.36. Усеченные риды были картированы по эталонному геному GRCh38 Homo sapiens, доступному на ENSEMBL, с использованием программы выравнивания STAR v.2.5.2b. Выравниватель STAR представляет собой выравниватель сайтов сплайсинга, который обнаруживает стыки сплайсинга, которые были включены для облегчения выравнивания всех ридов последовательностей. Количество соответствий с уникальными генами вычисляли с помощью программы featureCounts из пакета программ Subread v.1.5.2. При этом, учитывались только уникальные риды, соответствующие экзонным областям. Поскольку была создана цепь-специфическая библиотека, то риды были подсчитаны только для конкретных цепей. Сравнение экспрессии генов между группами образцов проводили с использованием DESeq2, описанного ниже. Анализ генной онтологии был осуществлен на статистически значимом

наборе генов с помощью программного обеспечения GeneSCF v.1.1-p2. Список goa_human GO использовали для кластеризации набора генов на основе их биологических процессов и определения их статистической значимости. Для оценки уровней экспрессии транскриптов, подвергнутых альтернативному сплайсингу, число соответствий вариантов сплайсинга было вычислено исходя из ридов после секвенирования РНК, картированных в геноме. Гены, подвергшиеся дифференциальному сплайсингу, идентифицировали для групп с более, чем одним образцом путем тестирования значительных различий в числе ридов экзонов (и стыков) генов с использованием DEXSeq. Графики Volcano для дифференциально экспрессируемых генов были построены с использованием Prism 7 (Graphpad).

Трансдукция AAV dSaCas9-TRD или -KRAB в ACTA1-MCM; Битрансгенные мыши FLExD. В переднюю большеберцовую мышцу (TA) 4-недельного самца ACTA1-MCM, а именно, битрансгенного животного FLExD вводили различные соотношения AAV9-dSaCas9-TRD или -KRAB и AAV9-оцгРНК. AAV-dSaCas9-TRD или -KRAB вводили в количестве 5×10^5 GC/TA для всех экспериментов. Через 3,5 недели после инъекции AAV, мышам внутрибрюшинно вводили 5 мг/кг тамоксифена (TMX) для индуцирования экспрессии DUX4-fl в скелетных мышцах. Мышцы TA брали через 14 дней после инъекции TMX для анализа на экспрессию генов.

Статистический анализ. Эксперименты на первичных клетках проводили с использованием по меньшей мере четырех биологических повторов (для анализа с помощью кол.ОТ-ПЦР) и по меньшей мере трех биологических повторов (для анализа ChIP), и данные анализировали с использованием непарного двустороннего t-критерия Стьюдента (значения p: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001). Анализ методом секвенирования РНК осуществляли с помощью GeneWiz с использованием пяти биологических повторов, а сравнение экспрессии генов между группами образцов выполняли с использованием DESeq2. Критерий Уальда использовали для получения p-значений и логарифмических 2-кратных изменений. Гены с p-значением <0,05 и абсолютным логарифмическим 2-кратным изменением >1 обозначали как DEG для каждого сравнения. Обогащение членов групп при анализе GO оценивали с использованием точного критерия Фишера (GeneSCF v1.1-p2). Значимо обогащенные члены групп GO имели скорректированное значение P <0,05 в наборах генов с дифференциальной экспрессией. Для трансдукции AAV у мышей, экспрессию генов анализировали с использованием непарного двустороннего t-критерия Стьюдента.

Таблица 1. Специфичность SaCas9-совместимых оцгРНК, нацеленных на локус FSHD

SEQ ID NO:	оцгРНК	Мишень	Последовательность из 21 нуклеотида+PAM (NNGRRT)	Ошибочные спаривания	Неоднозначные спаривания
5.	1	DUX4	CGGCCCCAGGCCTCGACGCCC		

		prom	TGGGGT		
6.	OT	L*AAT1**	AGGCCCCAGG-CTCGcCGCCC CAGGAT	2	1
7.	5	DUX4 экзон 1	CTGTGCAGCGCGGCCCCCGGC GGGGGT		
8.	OT	RRS1**	CTGT--AGCtCGGCCtCCGGC GTGGGT	2	2
9.	OT	GNAI1**	C--TGCgGCGCGGCCaCCGGC GGGAGT	2	2

Две dSaCas9-совместимые оцгРНК, используемые в этом исследовании, имели потенциальные совпадения, не являющиеся мишенями (OT) (http://www.rgenome.net/cas-offinder/) в генах, экспрессируемых в скелетных мышцах, или рядом с ними, как уже было указано. *Интрон *1 гомолога лизосомного переносчика аминокислот 1* (LAAT1) содержит потенциальное OT-совпадение с оцгРНК #1. ** Один экзон *гомолога белка, регулирующего биогенез рибосомы* (RRS1), и расположенная ниже фланкирующая последовательность *изоформы 1 альфа-1 субъединицы белка G(i), связывающего гуаниновые нуклеотиды* (GNAI1) содержат потенциальные совпадения OT с оцгРНК # 5.

Таблица 2. Олигонуклеотидные праймеры для генов человека (5' □3')

SEQ ID NO:	Тип	Название	Последовательность
10.	кол.OT-ПЦР	DUX4-fl-F	GCTCTGCTGGAGGAGCTTTAGGA
11.	кол.OT-ПЦР	DUX4-fl-R	CGCACTGCTCGCAGGTCTGCWGGT
12.	кол.OT-ПЦР	DUX4-fl-гнездовой-F	AGCTTTAGGACGCGGGGTTGGGAC
13.	кол.OT-ПЦР	DUX4-fl-гнездовой-R	GCAGGTCTGCWGGTACCTGG
14.	кол.OT-ПЦР	TRIM43-F	ACCCATCACTGGACTGGTGT
15.	кол.OT-ПЦР	TRIM43-R:	CACATCCTCAAAGAGCCTGA
16.	кол.OT-ПЦР	MBD3L2-F:	GCGTTCACCTCTTTTCCAAG
17.	кол.OT-ПЦР	MBD3L2-R:	GCCATGTGGATTTCTCGTTT
18.	кол.OT-ПЦР	MYH1-F:	ACAGAAGCGCAATGTTGAAG
19.	кол.OT-ПЦР	MYH1-R:	CACCTTTGCTTGCAGTTTGT
20.	кол.OT-ПЦР	FRG1-F:	TCTACAGAGACGTAGGCTGTCA
21.	кол.OT-ПЦР	FRG1-R:	CTTGAGCACGAGCTTGGTAG
22.	кол.OT-ПЦР	FRG2-F:	GGGAAAACTGCAGGAAAA
23.	кол.OT-ПЦР	FRG2-R:	CTGGACAGTTCCCTGCTGTGT
24.	кол.OT-ПЦР	LAAT1-F:	TCTGCTTTGCTGCATCTACC

25.	кол.ОТ-ПЦР	LAAT1-R:	AGTACAGCGTCAGCATCACC
26.	кол.ОТ-ПЦР	RRS1-F:	CACAACCGAGACTTTGGAGA
27.	кол.ОТ-ПЦР	RRS1-R:	TCCCGCTCTGATACACAAAC
28.	кол.ОТ-ПЦР	GNAI1-F:	CATCCCGACTCAACAAGATG
29.	кол.ОТ-ПЦР	GNAI1-R:	TGCATTCGGTTCATTTCTTC
30.	ChIP	DUX4 prom-F:	CCTGTTGCTCACGTCTCTCC
31.	ChIP	DUX4 prom-R:	GTGGGGAGTCTGCAGTGTG
32.	ChIP	DUX4 TSS-F:	GACACCCTCGGACAGCAC
33.	ChIP	DUX4 TSS-R:	GTACGGGTTCCGCTCAAAG
34.	ChIP	DUX4 экзон3-F	CTGACGTGCAAGGGAGCT
35.	ChIP	DUX4 экзон3-R	CAGGTTTGCCTAGACAGCG
36.	ChIP	4-спец.D4Z4-F	TCTGCTGGAGGAGCTTTAG
37.	ChIP	4-спец. D4Z4-R	GAATGGCAGTTCTCCGCG*
38.	CRISPRi**	оцгРНК-1	CGGCCCCAGGCCTCGACGCCC
39.	CRISPRi**	оцгРНК-2	TCGACGCCCTGGGGTCCCTTC
40.	CRISPRi**	оцгРНК-3	TCCGCGGGGAGGGTGCTGTCC
41.	CRISPRi**	оцгРНК-4	GCCAGCTGAGGCAGCACCGGC
42.	CRISPRi**	оцгРНК-5	CTGTGCAGCGCGGCCCCCGGC
43.	CRISPRi**	оцгРНК-6	TCATCCAGCAGCAGGCCGCAG
44.	AAV кол.ПЦР	bGH-F	TCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGT
45.	AAV кол.ПЦР	bGH-R	TGGGAGTGGCACCTTCCA
46.	AAV кол.ПЦР	Rosa26-F	CAATACCTTTCTGGGAGTTCTCTGCTGC
47.	AAV кол.ПЦР	Rosa26-R	TGCAGGACAACGCCCACACACC

* G в этом положении специфичен для хромосомы 4 (G) по сравнению с хромосомой 10 (T)

**Каждая оцгРНК представляет собой последовательность из 21 п.о., перед которой стоит буква G, и которая предназначена для наиболее эффективного нацеливания.

Таблица 3. Слитые белки dSaCas9

SEQ ID NO:	Название:	Тип:	Последовательность аминокислот:

1.	SET SUV39H1	Слитый белок dSaCas9	MAPKKKRKVEASKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRD VIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRI QRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSE EEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISR NSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYV KEAKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGP GEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAY NADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFK QKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLK VYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEEL TNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDEL WHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFIL SPVVKRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDA QKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKL HDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSF DNSFNNKVLVKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYET FKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFI NRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGG FTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKE WKKLDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIF ITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRK DDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMY HHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTK YSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKV VKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYE VNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYR VIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKT IASKTQSIKKYSTDILGNLYEVKSKKHPQIIKKGGTGGP KKKRKVGRAYDLCIFRTDDGRGWGVRTLEKIRKNSFV MEYVGEIITSEEAERRGQIYDRQGATYLFDLDYVEDVY TVDAAYYGNISHFVNHSCDPNLQVYNVFIDNLDERLPR YPYDVPDYA
2.	MeCP2 TRD	Слитый белок dSaCas9	MAPKKKRKVEASKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRD VIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRI QRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSE

			EEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISR NSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYV KEAKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGP GEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAY NADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFK QKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLK VYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEEL TNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDEL WHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFIL SPVVKRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDA QKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKL HDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSF DNSFNNKVLVKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYET FKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFI NRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGG FTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKE WKKLDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIF ITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRK DDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMY HHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTK YSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKV VKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYE VNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYR VIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKT IASKTQSIKKYSTDILGNLYEVKSKKHPQIIKKGGTGGP KKKRKVGRAGRKPGSVVAAAAAEAKKKAVKESSIRS VQETVLPIKKRKTRYPYDVPDYA
3.	Хромо-тень HP1α и CTE	Слитый белок dSaCas9	MAPKKKRKVEASKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRD VIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRI QRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSE EEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISR NSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYV KEAKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGP GEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAY NADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFK

			QKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLK VYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEEL TNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDEL WHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFIL SPVVKRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDA QKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKL HDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSF DNSFNNKVLVKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYET FKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFI NRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGG FTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKE WKKLDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIF ITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRK DDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMY HHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTK YSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKV VKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYE VNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYR VIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKT IASKTQSIKKYSTDILGNLYEVKSKKHPQIIKKGGTGGP KKKRKVGRALEPEKIIGATDSCGDLMFLMKWKDTDEA DLVLAKEANVKCPQIVIAFYEERLTWHAYPEDAENKE KETAKSYPYDVPDYA
4.	Хромо-тень HP1γ и CTE	Слитый белок dSaCas9	MAPKKKRKVEASKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRD VIDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRI QRVKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSE EEFSAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISR NSKALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYV KEAKQLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGP GEGSPFGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAY NADLYNALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFK QKKKPTLKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLK VYHDIKDITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEEL TNLNSELTQEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDEL WHTNDNQIAIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFIL

			SPVVKRSFIQSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDA QKMINEMQKRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKL HDMQEGKCLYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSF DNSFNNKVLVKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYET FKKHILNLAKGKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFI NRNLVDTRYATRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGG FTSFLRRKWKFKKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKE WKKLDKAKKVMENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIF ITPHQIKHIKDFKDYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRK DDKGNTLIVNNLNGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMY HHDPQTYQKLKLIMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTK YSKKDNGPVIKKIKYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKV VKLSLKPYRFDVYLDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYE VNSKCYEEAKKLKKISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYR VIGVNNDLLNRIEVNMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKT IASKTQSIKKYSTDILGNLYEVKSKKHPQIIKKGGTGGP KKKRKVGRALDPERIIGATDSSGELMFLMKWKDSDEA DLVLAKEANMKCPQIVIAFYEERLTWHSCPEDEAQYP YDVPDYA

Таблица 4. Кассеты для регуляции экспрессии генов (последовательности на фигуре 1C для системы с одним вектором)

SEQ ID NO:	Название:	Тип:	Последовательность ДНК:
48.	Общий CLH 17v2 (мышиный CKM-TRD)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagatgcctggttataattaacccAGACATGTG GCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataaccctgggacacccgag atgcctggttataattaacccAGACATGTGGCTGcccccccccaacacctgct gcgagctctaaaaataaccctgggacacccgagatgcctggttataattaacccAGA CATGTGGCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataacccctccc tggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtaggctcctctatataacccaggggc acaggggctgcccTCATTCTACCACCACCTCCACAGCACAG ACAGACACTCAGGAGCCAGCCAGCGCCACCATGGCC CCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGAGGCCAGCAAGCG GAACTACATCCTGGGCCTGGCCATCGGCATCACCAG CGTGGGCTACGGCATCATCGACTACGAGACcCGGGA

			CGTGATCGAcGCCGGCGTGCGGCTGTTCAAgGAGGCC AACGTGGAgAACAACGAGGGCAGGCGGAGCAAGAG AGGCGCCAGAAGGCTGAAGCGGCGGAGGCGGCAcAG AATCCAGAGAGTGAAGAAGCTGCTGTTCGACTACAA CCTGCTGACCGACCACAGCGAGCTGAGCGGCATCAA CCCCTACGAGGCCAGAGTGAAGGGCCTGAGCCAGAA GCTGAGCGAGGAgGAGTTCagcGCCGCCCTGCTGCACC TGGCCAAGAGAAGAGGCGTGCACAACGTGAACGAG GTGGAgGAGGACACCGGCAACGAGCTGTCCACCAAg GAGCAGATCAGCCGGAACAGCAAGGCCCTGGAgGAG AAgTACGTGGCCGAgCTGCAGCTGGAgCGGCTGAAGA AgGACGGCGAgGTGCGGGGCAGCATCAACAGATTCA AGACCAGCGACTACGTGAAgGAgGCCAAgCAGCTGCT GAAGGTGCAGAAGGCCTACCACCAGCTGGACCAGAG CTTCATCGACACCTACATCGACCTGCTGGAgACCCGG CGGACCTACTAcGAGGGcCCcGGCGAGGGCAGCCCCT TCGGCTGGAAGGACATCAAgGAgTGGTACGAGATGCT GATGGGCCACTGCACCTACTTCCCCGAGGAgCTGCGG AGCGTGAAGTACGCCTACAACGCCGACCTGTACAAC GCCCTGAACGACCTGAACAAcCTgGTGATCACCAGGG ACGAGAACGAGAAGCTGGAgTAcTACGAGAAGTTCC AGATCATCGAGAACGTGTTCAAGCAGAAGAAGAAGC CCACCCTGAAGCAGATCGCCAAgGAgATCCTgGTGAA CGAgGAGGAcATcAAGGGCTACAGAGTGACCAGCACC GGCAAGCCCGAGTTCACCAACCTGAAGGTGTACCAC GACATCAAGGACATcACCGCCCGGAAgGAGATcATcG AGAACGCCGAGCTGCTGGAcCAGATcGCCAAGATCCT GACCATCTACCAGAGCAGCGAGGACATCCAGGAgGA gCTGACCAAcCTGAACTCCGAGCTGACCCAGGAgGAG ATCGAGCAGATCagcAAcCTGAAGGGCTAcACCGGCAC CCACAACCTGAGCCTGAAGGCCATCAACCTGATCCT GGACGAGCTGTGGCACACCAACGACAACCAGATCGC cATCTTCAACCGGCTGAAGCTGGTGCCCAAGAAGGTG GACCTGTCCCAGCAGAAgGAGATCCCCACCACCCTGG TGGACGACTTCATCCTGAGCCCCGTgGTGAAGAGAAG

			CTTCATCCAGAGCATCAAgGTGATCAACGCCATCATC AAGAAGTACGGCCTGCCCAACGACATCATcATCGAG CTGGCCCGgGAGAAGAACTCCAAGGACGCCCAGAAg ATGATCAACGAGATGCAGAAGCGGAACCGGCAGACC AACGAGCGGATCGAGGAgATCATCCGGACCACCGGC AAgGAGAACGCCAAGTACCTGATCGAGAAGATCAAG CTGCACGACATGCAGGAgGGCAAGTGCCTGTACAGC CTGGAgGCCATCCCcCTGGAgGAcCTGCTGAACAACCC CTTCAACTAcGAGGTGGACCACATCATCCCCAGAAGC GTGTCCTTCGACAACAGCTTCAACAACAAGGTGCTgG TGAAGCAGGAgGAgGCCAGCAAGAAGGGCAACCGGA CCCCcTTCCAGTACCTGAGCAGCAGCGACAGCAAGAT CAGCTACGAgACCTTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTG GCCAAGGGCAAGGGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAg GAGTAcCTGCTGGAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCT CCGTGCAGAAgGACTTCATCAACCGGAACCTGGTGG AcACCAGATACGCCACCAGAGGCCTGATGAACCTGCT GCGGAGCTACTTCAGAGTGAACAACCTGGACGTGAA gGTGAAGTCCATCAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGC GGCGGAAGTGGAAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGG GcTACAAGCACCACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGC CAACGCCGAcTTCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTG GACAAGGCCAAgAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCG AGGAgAAGCAGGCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgA CCGAGCAGGAGTACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCA CCAGATCAAGCACATcAAGGACTTCAAGGACTACAA GTACAGCCACCGGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGA GCTGATcAACGACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGAC GACAAGGGCAACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAAC GGCCTGTACGACAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAG CTGATCAACAAGAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACC ACCACGACCCCCAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGA TcATGGAgCAGTACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTA CAAGTACTACGAGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAG TACTCCAAgAAGGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAG

			ATcAAGTAcTACGGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGG ACATCACCGACGACTACCCCAACAGCAGAAACAAGG TgGTGAAGCTGTCCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGT GTACCTGGACAAcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTG AAGAAcCTGGAcGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACG AgGTGAAcAGCAAGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCT GAAGAAGATCAGCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTC CTTCTACAACAACGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAG CTGTAcAGAGTGATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGA ACCGGATCGAgGTGAACATGATCGACATCACCTACCG CGAGTACCTGGAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCC CAGGATCATcAAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGC ATcAAGAAGTACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGT AcGAgGTGAAgTCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAg AAGGGCGGCACCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAA GGTGGGCCGGGCCGGCCGGAAGCCCGGCAGCGTGGT GGCCGCCGCCGCCGCCGAGGCCAAGAAGAAGGCCGT GAAGGAGAGCAGCATCCGGAGCGTGCAGGAGACCGT GCTGCCCATCAAGAAGCGGAAGACCAGATACCCCTA CGACGTGCCCGACTACGCCTGATATTTGTGAAATTTG TGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATCTAGCTTTATT TGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCAT TTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGT AACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAA CAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAG ATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCGGGAGGGCCTATTTCC CATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCT GTTAGAGAGATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAAC ACAAAGATATTAGTACAAAATACGTGACGTAGAAAG TAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAATTAT GTTTTAAAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTG AAAGTATTTCGATTTCTTGGCTTTATATATCTTGTGGA AAGGACGaaacaccg**NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN**GT TTAAGTACTCTGTGCTGGAAACAGCACAGAATCTACT TAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTT

			GTTGGCGAGATTTTTTTggtaccggaccg
49.	Общий CLH 17v2 (CKM-TRD человека)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagaCgccCggttataattaaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacacccgagaCgccCggttataattaaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacacccgagaCgccCggttataattaaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaaataaccccctccctggggacaAcccctccCAgcCaAtAGcacAGCCtaggTCccCctatataaGGccaCggCTGCTGGCCCTTCCTCATTCTCAGTGTCACCTCCAGGATACAGACAGCCCCCCTTCAGCCCAGCCCGCCACCATGGCCCCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGAGGCCAGCAAGCGGAACTACATCCTGGGCCTGGCCATCGGCATCACCAGCGTGGGCTACGGCATCATCGACTACGAGACcCGGGACGTGATCGAcGCCGGCGTGCGGCTGTTCAAgGAGGCCAACGTGGAgAACAACGAGGGCAGGCGGAGCAAGAGAGGCGCCAGAAGGCTGAAGCGGCGGAGGCGGCAcAGAATCCAGAGAGTGAAGAAGCTGCTGTTCGACTACAACCTGCTGACCGACCACAGCGAGCTGAGCGGCATCAACCCCTACGAGGCCAGAGTGAAGGGCCTGAGCCAGAAGCTGAGCGAGGAgGAGTTCagcGCCGCCCTGCTGCACCTGGCCAAGAGAAGAGGCGTGCACAACGTGAACGAGGTGGAgGAGGACACCGGCAACGAGCTGTCCACCAAgGAGCAGATCAGCCGGAACAGCAAGGCCCTGGAgGAGAAgTACGTGGCCGAgCTGCAGCTGGAgCGGCTGAAGAAgGACGGCGAgGTGCGGGGCAGCATCAACAGATTCAAGACCAGCGACTACGTGAAgGAgGCCAAgCAGCTGCTGAAGGTGCAGAAGGCCTACCACCAGCTGGACCAGAGCTTCATCGACACCTACATCGACCTGCTGGAgACCCGGCGGACCTACTAcGAGGGcCCcGGCGAGGGCAGCCCCTTCGGCTGGAAGGACATCAAgGAgTGGTACGAGATGCTGATGGGCCACTGCACCTACTTCCCCGAGGAgCTGCGGAGCGTGAAGTACGCCTACAACGCCGACCTGTACAACGCCCTGAACGACCTGAACAAcCTgGTGATCACCAGGGACGAGAACGAGAAGCTGGAgTAcTACGAGAAGTTCCAGATCATCGAGAACGTGTTCAAGCAGAAGAAGAAGCCCACCCTGAAGCAGATCG

			CCAAgGAgATCCTgGTGAACGAgGAGGAcATcAAGGGC TACAGAGTGACCAGCACCGGCAAGCCCGAGTTCACC AACCTGAAGGTGTACCACGACATCAAGGACATcACC GCCCGGAAgGAGATcATcGAGAACGCCGAGCTGCTGG AcCAGATcGCCAAGATCCTGACCATCTACCAGAGCAG CGAGGACATCCAGGAgGAgCTGACCAAcCTGAACTCC GAGCTGACCCAGGAgGAGATCGAGCAGATCagcAAcC TGAAGGGCTAcACCGGCACCCACAACCTGAGCCTGA AGGCCATCAACCTGATCCTGGACGAGCTGTGGCACA CCAACGACAACCAGATCGCcATCTTCAACCGGCTGAA GCTGGTGCCCAAGAAGGTGGACCTGTCCCAGCAGAA gGAGATCCCCACCACCCTGGTGGACGACTTCATCCTG AGCCCCGTgGTGAAGAGAAGCTTCATCCAGAGCATC AAgGTGATCAACGCCATCATCAAGAAGTACGGCCTG CCCAACGACATCATcATCGAGCTGGCCCGgGAGAAGA ACTCCAAGGACGCCCAGAAgATGATCAACGAGATGC AGAAGCGGAACCGGCAGACCAACGAGCGGATCGAG GAgATCATCCGGACCACCGGCAAgGAGAACGCCAAG TACCTGATCGAGAAGATCAAGCTGCACGACATGCAG GAgGGCAAGTGCCTGTACAGCCTGGAgGCCATCCCcC TGGAgGAcCTGCTGAACAACCCCTTCAACTAcGAGGT GGACCACATCATCCCCAGAAGCGTGTCCTTCGACAA CAGCTTCAACAACAAGGTGCTgGTGAAGCAGGAgGAg GCCAGCAAGAAGGGCAACCGGACCCCcTTCCAGTAC CTGAGCAGCAGCGACAGCAAGATCAGCTACGAgACC TTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTGGCCAAGGGCAAG GGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAgGAGTAcCTGCTG GAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCTCCGTGCAGAAgG ACTTCATCAACCGGAACCTGGTGGAcACCAGATACGC CACCAGAGGCCTGATGAACCTGCTGCGGAGCTACTT CAGAGTGAACAACCTGGACGTGAAgGTGAAGTCCAT CAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGCGGCGGAAGTGG AAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGGGcTACAAGCAC CACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGCCAACGCCGAcT TCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTGGACAAGGCCAA

			gAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCGAGGAgAAGCAG GCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgACCGAGCAGGAG TACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCACCAGATCAAGC ACATcAAGGACTTCAAGGACTACAAGTACAGCCACC GGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGAGCTGATcAACG ACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGACGACAAGGGCA ACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAACGGCCTGTACGA CAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAGCTGATCAACAA GAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACCACCACGACCCC CAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGATcATGGAgCAGT ACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTACAAGTACTACG AGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAGTACTCCAAgAA GGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAGATcAAGTAcTAC GGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGGACATCACCGACG ACTACCCCAACAGCAGAAACAAGGTgGTGAAGCTGT CCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGTGTACCTGGACA AcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTGAAGAAcCTGGA cGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACGAgGTGAAcAGCA AGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCTGAAGAAGATCA GCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTCCTTCTACAACAA CGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAGCTGTAcAGAGTG ATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGAACCGGATCGAg GTGAACATGATCGACATCACCTACCGCGAGTACCTG GAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCCCAGGATCATc AAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGCATcAAGAAGT ACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGTAcGAgGTGAAg TCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAgAAGGGCGGCA CCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGGCCGG GCCGGCCGGAAGCCCGGCAGCGTGGTGGCCGCCGCC GCCGCCGAGGCCAAGAAGAAGGCCGTGAAGGAGAG CAGCATCCGGAGCGTGCAGGAGACCGTGCTGCCCAT CAAGAAGCGGAAGACCAGATACCCCTACGACGTGCC CGACTACGCCTGATATTTGTGAAATTTGTGATGCTAT TGCTTTATTTGTAACCATCTAGCTTTATTTGTGAAATT TGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTTTATTTGT

			GAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAT AAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCAT TCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAG GTTTTTTAAAGCGGGAGGGCCTATTTCCCATGATTCC TTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGAGAG ATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATAT TAGTACAAAATACGTGACGTAGAAAGTAATAATTTC TTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAATTATGTTTTAAAAT GGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTC GATTTCTTGGCTTTATATATCTTGTGGAAAGGACGaaa caccg**NNNNNNNNNNNNNNNNNNNN**GTTTAAGTACT CTGTGCTGGAAACAGCACAGAATCTACTTAAACAAG GCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGA GATTTTTTTggtaccggaccg
50.	Общий CLH-22 (мышиный CKM-HP1α)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagatgcctggttataattaacccAGACATGTG GCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataaccctgggacacccgag atgcctggttataattaacccAGACATGTGGCTGcccccccccaacacctgct gcgagctctaaaaataaccctgggacacccgagatgcctggttataattaacccAGA CATGTGGCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataaccccctccc tggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtaggctcctctatataacccaggggc acaggggctgcccTCATTCTACCACCACCTCCACAGCACAG ACAGACACTCAGGAGCCAGCCAGCGCCACCATGGCC CCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGAGGCCAGCAAGCG GAACTACATCCTGGGCCTGGCCATCGGCATCACCAG CGTGGGCTACGGCATCATCGACTACGAGACcCGGGA CGTGATCGAcGCCGGCGTGCGGCTGTTCAAgGAGGCC AACGTGGAgAACAACGAGGGCAGGCGGAGCAAGAG AGGCGCCAGAAGGCTGAAGCGGCGGAGGCGGCAcAG AATCCAGAGAGTGAAGAAGCTGCTGTTCGACTACAA CCTGCTGACCGACCACAGCGAGCTGAGCGGCATCAA CCCCTACGAGGCCAGAGTGAAGGGCCTGAGCCAGAA GCTGAGCGAGGAgGAGTTCagcGCCGCCCTGCTGCACC TGGCCAAGAGAAGAGGCGTGCACAACGTGAACGAG GTGGAgGAGGACACCGGCAACGAGCTGTCCACCAAg GAGCAGATCAGCCGGAACAGCAAGGCCCTGGAgGAG

			AAgTACGTGGCCGAgCTGCAGCTGGAgCGGCTGAAGA AgGACGGCGAgGTGCGGGGCAGCATCAACAGATTCA AGACCAGCGACTACGTGAAgGAgGCCAAgCAGCTGCT GAAGGTGCAGAAGGCCTACCACCAGCTGGACCAGAG CTTCATCGACACCTACATCGACCTGCTGGAgACCCGG CGGACCTACTAcGAGGGcCCcGGCGAGGGCAGCCCCT TCGGCTGGAAGGACATCAAgGAgTGGTACGAGATGCT GATGGGCCACTGCACCTACTTCCCCGAGGAgCTGCGG AGCGTGAAGTACGCCTACAACGCCGACCTGTACAAC GCCCTGAACGACCTGAACAAcCTgGTGATCACCAGGG ACGAGAACGAGAAGCTGGAgTAcTACGAGAAGTTCC AGATCATCGAGAACGTGTTCAAGCAGAAGAAGAAGC CCACCCTGAAGCAGATCGCCAAgGAgATCCTgGTGAA CGAgGAGGAcATcAAGGGCTACAGAGTGACCAGCACC GGCAAGCCCGAGTTCACCAACCTGAAGGTGTACCAC GACATCAAGGACATcACCGCCCGGAAgGAGATcATcG AGAACGCCGAGCTGCTGGAcCAGATcGCCAAGATCCT GACCATCTACCAGAGCAGCGAGGACATCCAGGAgGA gCTGACCAAcCTGAACTCCGAGCTGACCCAGGAgGAG ATCGAGCAGATCagcAAcCTGAAGGGCTAcACCGGCAC CCACAACCTGAGCCTGAAGGCCATCAACCTGATCCT GGACGAGCTGTGGCACACCAACGACAACCAGATCGC cATCTTCAACCGGCTGAAGCTGGTGCCCAAGAAGGTG GACCTGTCCCAGCAGAAgGAGATCCCCACCACCCTGG TGGACGACTTCATCCTGAGCCCCGTgGTGAAGAGAAG CTTCATCCAGAGCATCAAgGTGATCAACGCCATCATC AAGAAGTACGGCCTGCCCAACGACATCATcATCGAG CTGGCCCGgGAGAAGAACTCCAAGGACGCCCAGAAg ATGATCAACGAGATGCAGAAGCGGAACCGGCAGACC AACGAGCGGATCGAGGAgATCATCCGGACCACCGGC AAgGAGAACGCCAAGTACCTGATCGAGAAGATCAAG CTGCACGACATGCAGGAgGGCAAGTGCCTGTACAGC CTGGAgGCCATCCCcCTGGAgGAcCTGCTGAACAACCC CTTCAACTAcGAGGTGGACCACATCATCCCCAGAAGC GTGTCCTTCGACAACAGCTTCAACAACAAGGTGCTgG

			TGAAGCAGGAgGAgGCCAGCAAGAAGGGCAACCGGA CCCCcTTCCAGTACCTGAGCAGCAGCGACAGCAAGAT CAGCTACGAgACCTTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTG GCCAAGGGCAAGGGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAg GAGTAcCTGCTGGAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCT CCGTGCAGAAgGACTTCATCAACCGGAACCTGGTGG AcACCAGATACGCCACCAGAGGCCTGATGAACCTGCT GCGGAGCTACTTCAGAGTGAACAACCTGGACGTGAA gGTGAAGTCCATCAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGC GGCGGAAGTGGAAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGG GcTACAAGCACCACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGC CAACGCCGAcTTCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTG GACAAGGCCAAgAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCG AGGAgAAGCAGGCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgA CCGAGCAGGAGTACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCA CCAGATCAAGCACATcAAGGACTTCAAGGACTACAA GTACAGCCACCGGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGA GCTGATcAACGACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGAC GACAAGGGCAACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAAC GGCCTGTACGACAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAG CTGATCAACAAGAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACC ACCACGACCCCCAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGA TcATGGAgCAGTACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTA CAAGTACTACGAGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAG TACTCCAAgAAGGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAG ATcAAGTAcTACGGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGG ACATCACCGACGACTACCCCAACAGCAGAAACAAGG TgGTGAAGCTGTCCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGT GTACCTGGACAAcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTG AAGAAcCTGGAcGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACG AgGTGAAcAGCAAGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCT GAAGAAGATCAGCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTC CTTCTACAACAACGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAG CTGTAcAGAGTGATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGA ACCGGATCGAgGTGAACATGATCGACATCACCTACCG

			CGAGTACCTGGAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCC CAGGATCATcAAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGC ATcAAGAAGTACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGT AcGAgGTGAAgTCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAg AAGGGCGGCACCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAA GGTGGGCCGGGCCCTGGAGCCCGAGAAGATCATCGG CGCCACCGACTCCTGCGGCGACCTGATGTTCCTGATG AAGTGGAAGGACACCGACGAGGCCGACCTGGTGCTG GCCAAGGAGGCCAACGTGAAGTGCCCCCAGATCGTG ATCGCCTTCTACGAGGAGCGGCTGACCTGGCACGCCT ACCCcGAGGAcGCcGAgAACAAgGAGAAgGAgACcGCc AAGAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGA TATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAA CCATCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGC TTTATTTGTAACCATTTTATTTGTGAAATTTGTGATGC TATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAA CAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTC AGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCG GGAGGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCAT ATACGATACAAGGCTGTTAGAGAGATAATTAGAATT AATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAAT ACGTGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTG CAGTTTTAAAATTATGTTTTAAAATGGACTATCATAT GCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTCGATTTCTTGGCT TTATATATCTTGTGGAAAGGACGaaacaccg**NNNNNNNN** **NNNNNNNNNNNNN**GTTTAAGTACTCTGTGCTGGAAA CAGCACAGAATCTACTTAAACAAGGCAAAATGCCGT GTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGATTTTTTTggtacc ggaccg
51.	Общий CLH-22 (CKM-HP1α человека)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagaCgccCggttataattaaccAGGACACGT GGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacaccc gagaCgccCggttataattaaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaac acctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacacccgagaCgccCggttataatt aaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaa ataacccctccctggggacaAcccctccCAgcCaAtAGcacAGCCtaggT

			CccCctatataaGGccaCggCTGCTGGCCCTTCCTCATTCTCA GTGTCACCTCCAGGATACAGACAGCCCCCCTTCAGCC CAGCCCGCCACCATGGCCCCCAAGAAGAAGAGGAAG GTGGAGGCCAGCAAGCGGAACTACATCCTGGGCCTG GCCATCGGCATCACCAGCGTGGGCTACGGCATCATC GACTACGAGACcCGGGACGTGATCGAcGCCGGCGTGC GGCTGTTCAAgGAGGCCAACGTGGAgAACAACGAGG GCAGGCGGAGCAAGAGAGGCGCCAGAAGGCTGAAG CGGCGGAGGCGGCAcAGAATCCAGAGAGTGAAGAAG CTGCTGTTCGACTACAACCTGCTGACCGACCACAGCG AGCTGAGCGGCATCAACCCCTACGAGGCCAGAGTGA AGGGCCTGAGCCAGAAGCTGAGCGAGGAgGAGTTCag cGCCGCCCTGCTGCACCTGGCCAAGAGAAGAGGCGT GCACAACGTGAACGAGGTGGAgGAGGACACCGGCAA CGAGCTGTCCACCAAgGAGCAGATCAGCCGGAACAG CAAGGCCCTGGAgGAGAAgTACGTGGCCGAgCTGCAG CTGGAgCGGCTGAAGAAgGACGGCGAgGTGCGGGGC AGCATCAACAGATTCAAGACCAGCGACTACGTGAAg GAgGCCAAgCAGCTGCTGAAGGTGCAGAAGGCCTAC CACCAGCTGGACCAGAGCTTCATCGACACCTACATC GACCTGCTGGAgACCCGGCGGACCTACTAcGAGGGcC CcGGCGAGGGCAGCCCCTTCGGCTGGAAGGACATCA AgGAgTGGTACGAGATGCTGATGGGCCACTGCACCTA CTTCCCCGAGGAgCTGCGGAGCGTGAAGTACGCCTAC AACGCCGACCTGTACAACGCCCTGAACGACCTGAAC AAcCTgGTGATCACCAGGGACGAGAACGAGAAGCTG GAgTAcTACGAGAAGTTCCAGATCATCGAGAACGTGT TCAAGCAGAAGAAGAAGCCCACCCTGAAGCAGATCG CCAAgGAgATCCTgGTGAACGAgGAGGAcATcAAGGGC TACAGAGTGACCAGCACCGGCAAGCCCGAGTTCACC AACCTGAAGGTGTACCACGACATCAAGGACATcACC GCCCGGAAgGAGATcATcGAGAACGCCGAGCTGCTGG AcCAGATcGCCAAGATCCTGACCATCTACCAGAGCAG CGAGGACATCCAGGAgGAgCTGACCAAcCTGAACTCC GAGCTGACCCAGGAgGAGATCGAGCAGATCagcAAcC

			TGAAGGGCTAcACCGGCACCCACAACCTGAGCCTGA AGGCCATCAACCTGATCCTGGACGAGCTGTGGCACA CCAACGACAACCAGATCGCcATCTTCAACCGGCTGAA GCTGGTGCCCAAGAAGGTGGACCTGTCCCAGCAGAA gGAGATCCCCACCACCCTGGTGGACGACTTCATCCTG AGCCCCGTgGTGAAGAGAAGCTTCATCCAGAGCATC AAgGTGATCAACGCCATCATCAAGAAGTACGGCCTG CCCAACGACATCATcATCGAGCTGGCCCGgGAGAAGA ACTCCAAGGACGCCCAGAAgATGATCAACGAGATGC AGAAGCGGAACCGGCAGACCAACGAGCGGATCGAG GAgATCATCCGGACCACCGGCAAgGAGAACGCCAAG TACCTGATCGAGAAGATCAAGCTGCACGACATGCAG GAgGGCAAGTGCCTGTACAGCCTGGAgGCCATCCCcC TGGAgGAcCTGCTGAACAACCCCTTCAACTAcGAGGT GGACCACATCATCCCCAGAAGCGTGTCCTTCGACAA CAGCTTCAACAACAAGGTGCTgGTGAAGCAGGAgGAg GCCAGCAAGAAGGGCAACCGGACCCCcTTCCAGTAC CTGAGCAGCAGCGACAGCAAGATCAGCTACGAgACC TTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTGGCCAAGGGCAAG GGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAgGAGTAcCTGCTG GAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCTCCGTGCAGAAgG ACTTCATCAACCGGAACCTGGTGGAcACCAGATACGC CACCAGAGGCCTGATGAACCTGCTGCGGAGCTACTT CAGAGTGAACAACCTGGACGTGAAgGTGAAGTCCAT CAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGCGGCGGAAGTGG AAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGGGcTACAAGCAC CACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGCCAACGCCGAcT TCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTGGACAAGGCCAA gAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCGAGGAgAAGCAG GCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgACCGAGCAGGAG TACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCACCAGATCAAGC ACATcAAGGACTTCAAGGACTACAAGTACAGCCACC GGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGAGCTGATcAACG ACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGACGACAAGGGCA ACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAACGGCCTGTACGA

			CAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAGCTGATCAACAA GAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACCACCACGACCCC CAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGATcATGGAgCAGT ACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTACAAGTACTACG AGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAGTACTCCAAgAA GGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAGATcAAGTAcTAC GGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGGACATCACCGACG ACTACCCCAACAGCAGAAACAAGGTgGTGAAGCTGT CCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGTGTACCTGGACA AcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTGAAGAAcCTGGA cGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACGAgGTGAAcAGCA AGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCTGAAGAAGATCA GCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTCCTTCTACAACAA CGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAGCTGTAcAGAGTG ATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGAACCGGATCGAg GTGAACATGATCGACATCACCTACCGCGAGTACCTG GAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCCCAGGATCATc AAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGCATcAAGAAGT ACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGTAcGAgGTGAAg TCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAgAAGGGCGGCA CCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGGCCGG GCCCTGGAGCCCGAGAAGATCATCGGCGCCACCGAC TCCTGCGGCGACCTGATGTTCCTGATGAAGTGGAAG GACACCGACGAGGCCGACCTGGTGCTGGCCAAGGAG GCCAACGTGAAGTGCCCCCAGATCGTGATCGCCTTCT ACGAGGAGCGGCTGACCTGGCACGCCTACCCcGAGG AcGCcGAgAACAAgGAGAAgGAgACcGCcAAGAGCTAC CCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGATATTTGTGAA ATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATCTAGCT TTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTA ACCATTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTA TTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACA ACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGG GGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCGGGAGGGCCTA TTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACA

			AGGCTGTTAGAGAGATAATTAGAATTAATTTGACTGT AAACACAAAGATATTAGTACAAAATACGTGACGTAG AAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAA TTATGTTTTAAAATGGACTATCATATGCTTACCGTAA CTTGAAAGTATTTCGATTTCTTGGCTTTATATATCTTG TGGAAAGGACGaaacaccg**NNNNNNNNNNNNNNNNNN** **NN**GTTTAAGTACTCTGTGCTGGAAACAGCACAGAAT CTACTTAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTC AACTTGTTGGCGAGATTTTTTTggtaccggaccg
52.	Общий CLH-23 (мышиный CKM-HP1γ)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagatgcctggttataattaacccAGACATGTG GCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataaccctgggacacccgag atgcctggttataattaacccAGACATGTGGCTGcccccccccaacacctgct gcgagctctaaaaataaccctgggacacccgagatgcctggttataattaacccAGA CATGTGGCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataaccccctccc tggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtaggctcctctatataacccaggggc acaggggctgcccTCATTCTACCACCACCTCCACAGCACAG ACAGACACTCAGGAGCCAGCCAGCGCCACCATGGCC CCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGAGGCCAGCAAGCG GAACTACATCCTGGGCCTGGCCATCGGCATCACCAG CGTGGGCTACGGCATCATCGACTACGAGACcCGGGA CGTGATCGAcGCCGGCGTGCGGCTGTTCAAgGAGGCC AACGTGGAgAACAACGAGGGCAGGCGGAGCAAGAG AGGCGCCAGAAGGCTGAAGCGGCGGAGGCGGCAcAG AATCCAGAGAGTGAAGAAGCTGCTGTTCGACTACAA CCTGCTGACCGACCACAGCGAGCTGAGCGGCATCAA CCCCTACGAGGCCAGAGTGAAGGGCCTGAGCCAGAA GCTGAGCGAGGAgGAGTTCagcGCCGCCCTGCTGCACC TGGCCAAGAGAAGAGGCGTGCACAACGTGAACGAG GTGGAgGAGGACACCGGCAACGAGCTGTCCACCAAg GAGCAGATCAGCCGGAACAGCAAGGCCCTGGAgGAG AAgTACGTGGCCGAgCTGCAGCTGGAgCGGCTGAAGA AgGACGGCGAgGTGCGGGGCAGCATCAACAGATTCA AGACCAGCGACTACGTGAAgGAgGCCAAgCAGCTGCT GAAGGTGCAGAAGGCCTACCACCAGCTGGACCAGAG CTTCATCGACACCTACATCGACCTGCTGGAgACCCGG

			CGGACCTACTAcGAGGGcCCcGGCGAGGGCAGCCCCT TCGGCTGGAAGGACATCAAgGAgTGGTACGAGATGCT GATGGGCCACTGCACCTACTTCCCCGAGGAgCTGCGG AGCGTGAAGTACGCCTACAACGCCGACCTGTACAAC GCCCTGAACGACCTGAACAAcCTgGTGATCACCAGGG ACGAGAACGAGAAGCTGGAgTAcTACGAGAAGTTCC AGATCATCGAGAACGTGTTCAAGCAGAAGAAGAAGC CCACCCTGAAGCAGATCGCCAAgGAgATCCTgGTGAA CGAgGAGGAcATcAAGGGCTACAGAGTGACCAGCACC GGCAAGCCCGAGTTCACCAACCTGAAGGTGTACCAC GACATCAAGGACATcACCGCCCGGAAgGAGATcATcG AGAACGCCGAGCTGCTGGAcCAGATcGCCAAGATCCT GACCATCTACCAGAGCAGCGAGGACATCCAGGAgGA gCTGACCAAcCTGAACTCCGAGCTGACCCAGGAgGAG ATCGAGCAGATCagcAAcCTGAAGGGCTAcACCGGCAC CCACAACCTGAGCCTGAAGGCCATCAACCTGATCCT GGACGAGCTGTGGCACACCAACGACAACCAGATCGC cATCTTCAACCGGCTGAAGCTGGTGCCCAAGAAGGTG GACCTGTCCCAGCAGAAgGAGATCCCCACCACCCTGG TGGACGACTTCATCCTGAGCCCCGTgGTGAAGAGAAG CTTCATCCAGAGCATCAAgGTGATCAACGCCATCATC AAGAAGTACGGCCTGCCCAACGACATCATcATCGAG CTGGCCCGgGAGAAGAACTCCAAGGACGCCCAGAAg ATGATCAACGAGATGCAGAAGCGGAACCGGCAGACC AACGAGCGGATCGAGGAgATCATCCGGACCACCGGC AAgGAGAACGCCAAGTACCTGATCGAGAAGATCAAG CTGCACGACATGCAGGAgGGCAAGTGCCTGTACAGC CTGGAgGCCATCCCcCTGGAgGAcCTGCTGAACAACCC CTTCAACTAcGAGGTGGACCACATCATCCCCAGAAGC GTGTCCTTCGACAACAGCTTCAACAACAAGGTGCTgG TGAAGCAGGAgGAgGCCAGCAAGAAGGGCAACCGGA CCCCcTTCCAGTACCTGAGCAGCAGCGACAGCAAGAT CAGCTACGAgACCTTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTG GCCAAGGGCAAGGGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAg GAGTAcCTGCTGGAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCT

			CCGTGCAGAAgGACTTCATCAACCGGAACCTGGTGG AcACCAGATACGCCACCAGAGGCCTGATGAACCTGCT GCGGAGCTACTTCAGAGTGAACAACCTGGACGTGAA gGTGAAGTCCATCAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGC GGCGGAAGTGGAAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGG GcTACAAGCACCACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGC CAACGCCGAcTTCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTG GACAAGGCCAAgAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCG AGGAgAAGCAGGCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgA CCGAGCAGGAGTACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCA CCAGATCAAGCACATcAAGGACTTCAAGGACTACAA GTACAGCCACCGGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGA GCTGATcAACGACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGAC GACAAGGGCAACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAAC GGCCTGTACGACAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAG CTGATCAACAAGAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACC ACCACGACCCCCAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGA TcATGGAgCAGTACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTA CAAGTACTACGAGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAG TACTCCAAgAAGGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAG ATcAAGTAcTACGGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGG ACATCACCGACGACTACCCCAACAGCAGAAACAAGG TgGTGAAGCTGTCCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGT GTACCTGGACAAcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTG AAGAAcCTGGAcGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACG AgGTGAAcAGCAAGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCT GAAGAAGATCAGCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTC CTTCTACAACAACGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAG CTGTAcAGAGTGATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGA ACCGGATCGAgGTGAACATGATCGACATCACCTACCG CGAGTACCTGGAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCC CAGGATCATcAAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGC ATcAAGAAGTACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGT AcGAgGTGAAgTCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAg AAGGGCGGCACCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAA

			GGTGGGCCGGGCCctGgaCccCgaGCgGatCatCggCgccacCg acagcagCggCgaGCtgatgttCctGatgaaGtggaaGgaCAGCgaCgag gcCgacCtggtgctggcCaaGgaggcCaaCatgaagtgCccCcaGatCgtG atCgcCttCtaCgaGgagCgGctGacCtggcaCAGCtgCccCgaGgaC gaGgcCcaGTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTG ATATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTA ACCATCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATT GCTTTATTTGTAACCATTTTATTTGTGAAATTTGTGAT GCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATA AACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTT TCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAG CGGGAGGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGC ATATACGATACAAGGCTGTTAGAGAGATAATTAGAA TTAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAA ATACGTGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTT TGCAGTTTTAAAATTATGTTTTAAAATGGACTATCAT ATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTCGATTTCTTGG CTTTATATATCTTGTGGAAAGGACGaaacaccg**NNNNNN NNNNNNNNNNNNNNN**GTTTAAGTACTCTGTGCTGGA AACAGCACAGAATCTACTTAAACAAGGCAAAATGCC GTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGATTTTTTTggt accggaccg
53.	Общий CLH-23 (CKM-HP1γ человека)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagaCgccCggttataattaaccAGGACACGT GGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacaccc gagaCgccCggttataattaaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaac acctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacacccgagaCgccCggttataatt aaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaa ataacccctccctggggacaAcccctccCAgcCaAtAGcacAGCCtaggT CccCctatataaGGccaCggCTGCTGGCCCTTCCTCATTCTCA GTGTCACCTCCAGGATACAGACAGCCCCCCTTCAGCC CAGCCCGCCACCATGGCCCCCAAGAAGAAGAGGAAG GTGGAGGCCAGCAAGCGGAACTACATCCTGGGCCTG GCCATCGGCATCACCAGCGTGGGCTACGGCATCATC GACTACGAGACcCGGGACGTGATCGAcGCCGGCGTGC GGCTGTTCAAgGAGGCCAACGTGGAgAACAACGAGG

			GCAGGCGGAGCAAGAGAGGCGCCAGAAGGCTGAAG CGGCGGAGGCGGCAcAGAATCCAGAGAGTGAAGAAG CTGCTGTTCGACTACAACCTGCTGACCGACCACAGCG AGCTGAGCGGCATCAACCCCTACGAGGCCAGAGTGA AGGGCCTGAGCCAGAAGCTGAGCGAGGAgGAGTTCag cGCCGCCCTGCTGCACCTGGCCAAGAGAAGAGGCGT GCACAACGTGAACGAGGTGGAgGAGGACACCGGCAA CGAGCTGTCCACCAAgGAGCAGATCAGCCGGAACAG CAAGGCCCTGGAgGAGAAgTACGTGGCCGAgCTGCAG CTGGAgCGGCTGAAGAAgGACGGCGAgGTGCGGGGC AGCATCAACAGATTCAAGACCAGCGACTACGTGAAg GAgGCCAAgCAGCTGCTGAAGGTGCAGAAGGCCTAC CACCAGCTGGACCAGAGCTTCATCGACACCTACATC GACCTGCTGGAgACCCGGCGGACCTACTAcGAGGGcC CcGGCGAGGGCAGCCCCTTCGGCTGGAAGGACATCA AgGAgTGGTACGAGATGCTGATGGGCCACTGCACCTA CTTCCCCGAGGAgCTGCGGAGCGTGAAGTACGCCTAC AACGCCGACCTGTACAACGCCCTGAACGACCTGAAC AAcCTgGTGATCACCAGGGACGAGAACGAGAAGCTG GAgTAcTACGAGAAGTTCCAGATCATCGAGAACGTGT TCAAGCAGAAGAAGAAGCCCACCCTGAAGCAGATCG CCAAgGAgATCCTgGTGAACGAgGAGGAcATcAAGGGC TACAGAGTGACCAGCACCGGCAAGCCCGAGTTCACC AACCTGAAGGTGTACCACGACATCAAGGACATcACC GCCCGGAAgGAGATcATcGAGAACGCCGAGCTGCTGG AcCAGATcGCCAAGATCCTGACCATCTACCAGAGCAG CGAGGACATCCAGGAgGAgCTGACCAAcCTGAACTCC GAGCTGACCCAGGAgGAGATCGAGCAGATCagcAAcC TGAAGGGCTAcACCGGCACCCACAACCTGAGCCTGA AGGCCATCAACCTGATCCTGGACGAGCTGTGGCACA CCAACGACAACCAGATCGCcATCTTCAACCGGCTGAA GCTGGTGCCCAAGAAGGTGGACCTGTCCCAGCAGAA gGAGATCCCCACCACCCTGGTGGACGACTTCATCCTG AGCCCCGTgGTGAAGAGAAGCTTCATCCAGAGCATC AAgGTGATCAACGCCATCATCAAGAAGTACGGCCTG

			CCCAACGACATCATcATCGAGCTGGCCCGgGAGAAGA ACTCCAAGGACGCCCAGAAgATGATCAACGAGATGC AGAAGCGGAACCGGCAGACCAACGAGCGGATCGAG GAgATCATCCGGACCACCGGCAAgGAGAACGCCAAG TACCTGATCGAGAAGATCAAGCTGCACGACATGCAG GAgGGCAAGTGCCTGTACAGCCTGGAgGCCATCCCcC TGGAgGAcCTGCTGAACAACCCCTTCAACTAcGAGGT GGACCACATCATCCCCAGAAGCGTGTCCTTCGACAA CAGCTTCAACAACAAGGTGCTgGTGAAGCAGGAgGAg GCCAGCAAGAAGGGCAACCGGACCCCcTTCCAGTAC CTGAGCAGCAGCGACAGCAAGATCAGCTACGAgACC TTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTGGCCAAGGGCAAG GGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAgGAGTAcCTGCTG GAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCTCCGTGCAGAAgG ACTTCATCAACCGGAACCTGGTGGAcACCAGATACGC CACCAGAGGCCTGATGAACCTGCTGCGGAGCTACTT CAGAGTGAACAACCTGGACGTGAAgGTGAAGTCCAT CAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGCGGCGGAAGTGG AAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGGGcTACAAGCAC CACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGCCAACGCCGAcT TCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTGGACAAGGCCAA gAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCGAGGAgAAGCAG GCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgACCGAGCAGGAG TACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCACCAGATCAAGC ACATcAAGGACTTCAAGGACTACAAGTACAGCCACC GGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGAGCTGATcAACG ACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGACGACAAGGGCA ACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAACGGCCTGTACGA CAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAGCTGATCAACAA GAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACCACCACGACCCC CAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGATcATGGAgCAGT ACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTACAAGTACTACG AGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAGTACTCCAAgAA GGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAGATcAAGTAcTAC GGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGGACATCACCGACG

			ACTACCCCAACAGCAGAAACAAGGTgGTGAAGCTGT CCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGTGTACCTGGACA AcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTGAAGAAcCTGGA cGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACGAgGTGAAcAGCA AGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCTGAAGAAGATCA GCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTCCTTCTACAACAA CGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAGCTGTAcAGAGTG ATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGAACCGGATCGAg GTGAACATGATCGACATCACCTACCGCGAGTACCTG GAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCCCAGGATCATc AAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGCATcAAGAAGT ACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGTAcGAgGTGAAg TCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAgAAGGGCGGCA CCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGGCCGG GCCctGgaCccCgaGCgGatCatCggCgccacCgacagcagCggCga GCtgatgttCctGatgaaGtggaaGgaCAGCgaCgaggcCgacCtggtgct ggcCaaGgaggcCaaCatgaagtgCccCcaGatCgtGatCgcCttCtaCga GgagCgGctGacCtggcaCAGCtgCccCgaGgaCgaGgcCcaGTAC CCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGATATTTGTGAA ATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATCTAGCT TTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTA ACCATTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTA TTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACA ACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGG GGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCGGGAGGGCCTA TTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACA AGGCTGTTAGAGAGATAATTAGAATTAATTTGACTGT AAACACAAAGATATTAGTACAAAATACGTGACGTAG AAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAA TTATGTTTTAAAATGGACTATCATATGCTTACCGTAA CTTGAAAGTATTTCGATTTCTTGGCTTTATATATCTTG TGGAAAGGACGaaacaccg**NNNNNNNNNNNNNNNNNNN** **NN**GTTTAAGTACTCTGTGCTGGAAACAGCACAGAAT CTACTTAAACAAGGCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTC AACTTGTTGGCGAGATTTTTTTggtaccggaccg

54.	Общий CLH-26 (мышиный CKM-SET)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagatgcctggttataattaacccAGACATGTG GCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataaccctgggacacccgag atgcctggttataattaacccAGACATGTGGCTGcccccccccaacacctgct gcgagctctaaaaataaccctgggacacccgagatgcctggttataattaacccAGA CATGTGGCTGcccccccccaacacctgctgcgagctctaaaaataacccctccc tggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtaggctcctctatataacccaggggc acaggggctgcccTCATTCTACCACCACCTCCACAGCACAG ACAGACACTCAGGAGCCAGCCAGCGCCACCATGGCC CCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGAGGCCAGCAAGCG GAACTACATCCTGGGCCTGGCCATCGGCATCACCAG CGTGGGCTACGGCATCATCGACTACGAGACcCGGGA CGTGATCGAcGCCGGCGTGCGGCTGTTCAAgGAGGCC AACGTGGAgAACAACGAGGGCAGGCGGAGCAAGAG AGGCGCCAGAAGGCTGAAGCGGCGGAGGCGGCAcAG AATCCAGAGAGTGAAGAAGCTGCTGTTCGACTACAA CCTGCTGACCGACCACAGCGAGCTGAGCGGCATCAA CCCCTACGAGGCCAGAGTGAAGGGCCTGAGCCAGAA GCTGAGCGAGGAgGAGTTCagcGCCGCCCTGCTGCACC TGGCCAAGAGAAGAGGCGTGCACAACGTGAACGAG GTGGAgGAGGACACCGGCAACGAGCTGTCCACCAAg GAGCAGATCAGCCGGAACAGCAAGGCCCTGGAgGAG AAgTACGTGGCCGAgCTGCAGCTGGAgCGGCTGAAGA AgGACGGCGAgGTGCGGGGCAGCATCAACAGATTCA AGACCAGCGACTACGTGAAgGAgGCCAAgCAGCTGCT GAAGGTGCAGAAGGCCTACCACCAGCTGGACCAGAG CTTCATCGACACCTACATCGACCTGCTGGAgACCCGG CGGACCTACTAcGAGGGcCCcGGCGAGGGCAGCCCCT TCGGCTGGAAGGACATCAAgGAgTGGTACGAGATGCT GATGGGCCACTGCACCTACTTCCCCGAGGAgCTGCGG AGCGTGAAGTACGCCTACAACGCCGACCTGTACAAC GCCCTGAACGACCTGAACAAcCTgGTGATCACCAGGG ACGAGAACGAGAAGCTGGAgTAcTACGAGAAGTTCC AGATCATCGAGAACGTGTTCAAGCAGAAGAAGAAGC CCACCCTGAAGCAGATCGCCAAgGAgATCCTgGTGAA CGAgGAGGAcATcAAGGGCTACAGAGTGACCAGCACC

			GGCAAGCCCGAGTTCACCAACCTGAAGGTGTACCAC GACATCAAGGACATcACCGCCCGGAAgGAGATcATcG AGAACGCCGAGCTGCTGGAcCAGATcGCCAAGATCCT GACCATCTACCAGAGCAGCGAGGACATCCAGGAgGA gCTGACCAAcCTGAACTCCGAGCTGACCCAGGAgGAG ATCGAGCAGATCagcAAcCTGAAGGGCTAcACCGGCAC CCACAACCTGAGCCTGAAGGCCATCAACCTGATCCT GGACGAGCTGTGGCACACCAACGACAACCAGATCGC cATCTTCAACCGGCTGAAGCTGGTGCCCAAGAAGGTG GACCTGTCCCAGCAGAAgGAGATCCCCACCACCCTGG TGGACGACTTCATCCTGAGCCCCGTgGTGAAGAGAAG CTTCATCCAGAGCATCAAgGTGATCAACGCCATCATC AAGAAGTACGGCCTGCCCAACGACATCATcATCGAG CTGGCCCGgGAGAAGAACTCCAAGGACGCCCAGAAg ATGATCAACGAGATGCAGAAGCGGAACCGGCAGACC AACGAGCGGATCGAGGAgATCATCCGGACCACCGGC AAgGAGAACGCCAAGTACCTGATCGAGAAGATCAAG CTGCACGACATGCAGGAgGGCAAGTGCCTGTACAGC CTGGAgGCCATCCCcCTGGAgGAcCTGCTGAACAACCC CTTCAACTAcGAGGTGGACCACATCATCCCCAGAAGC GTGTCCTTCGACAACAGCTTCAACAACAAGGTGCTgG TGAAGCAGGAgGAgGCCAGCAAGAAGGGCAACCGGA CCCCcTTCCAGTACCTGAGCAGCAGCGACAGCAAGAT CAGCTACGAgACCTTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTG GCCAAGGGCAAGGGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAg GAGTAcCTGCTGGAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCT CCGTGCAGAAgGACTTCATCAACCGGAACCTGGTGG AcACCAGATACGCCACCAGAGGCCTGATGAACCTGCT GCGGAGCTACTTCAGAGTGAACAACCTGGACGTGAA gGTGAAGTCCATCAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGC GGCGGAAGTGGAAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGG GcTACAAGCACCACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGC CAACGCCGAcTTCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTG GACAAGGCCAAgAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCG AGGAgAAGCAGGCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgA

			CCGAGCAGGAGTACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCA CCAGATCAAGCACATcAAGGACTTCAAGGACTACAA GTACAGCCACCGGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGA GCTGATcAACGACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGAC GACAAGGGCAACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAAC GGCCTGTACGACAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAG CTGATCAACAAGAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACC ACCACGACCCCCAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGA TcATGGAgCAGTACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTA CAAGTACTACGAGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAG TACTCCAAgAAGGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAG ATcAAGTAcTACGGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGG ACATCACCGACGACTACCCCAACAGCAGAAACAAGG TgGTGAAGCTGTCCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGT GTACCTGGACAAcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTG AAGAAcCTGGAcGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACG AgGTGAAcAGCAAGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCT GAAGAAGATCAGCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTC CTTCTACAACAACGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAG CTGTAcAGAGTGATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGA ACCGGATCGAgGTGAACATGATCGACATCACCTACCG CGAGTACCTGGAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCC CAGGATCATcAAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGC ATcAAGAAGTACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGT AcGAgGTGAAgTCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAg AAGGGCGGCACCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAA GGTGGGCCGGGCCTAcGACCTgTGCATCTTCaGgACaG AcGAcGGcCGgGGCTGGGGCGTgCGgACCCTGGAGAAG ATcCGgAAGAACAGCTTCGTgATGGAGTACGTGGGcG AGATCATcACCagcGAGGAGGCcGAGCGGCGGGGCCA GATCTACGACCGgCAGGGCGCCACCTACCTgTTcGAC CTGGACTACGTGGAGGACGTGTACACCGTGGAcGCC GCCTACTAcGGCAACATCagCCACTTcGTgAACCACAG cTGcGACCCCAACCTGCAGGTGTACAACGTgTTCATcG ACAACCTgGACGAGCGGCTGCCCCGcTACCCCTACGA

			CGTGCCCGACTACGCCTGATATTTGTGAAATTTGTGA TGCTATTGCTTTATTTGTAACCATCTAGCTTTATTTGT GAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAT AAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCAT TCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAG GTTTTTTAAAGCGGGAGGGCCTATTTCCCATGATTCC TTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGAGAG ATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATAT TAGTACAAAATACGTGACGTAGAAAGTAATAATTTC TTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAATTATGTTTTAAAAT GGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTC GATTTCTTGGCTTTATATATCTTGTGGAAAGGACGaaa caccg**NNNNNNNNNNNNNNNNNNNN**GTTTAAGTACT CTGTGCTGGAAACAGCACAGAATCTACTTAAACAAG GCAAAATGCCGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGA GATTTTTTTggtaccggaccg
55.	Общий CLH-26 (CKM-SET человека)	Вектор AAV скелетной мышцы	acgcgtgatatcggacacccgagaCgccCggttataattaaccAGGACACGT GGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacaccc gagaCgccCggttataattaaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaac acctgcCcgaCctctaaaaataacTcCTggacacccgagaCgccCggttataatt aaccAGGACACGTGGCGAcccccccccaacacctgcCcgaCctctaaaa ataacccctccctggggacaAcccctccCAgcCaAtAGcacAGCCtaggT CccCctatataaGGccaCggCTGCTGGCCCTTCCTCATTCTCA GTGTCACCTCCAGGATACAGACAGCCCCCCTTCAGCC CAGCCCGCCACCATGGCCCCCAAGAAGAAGAGGAAG GTGGAGGCCAGCAAGCGGAACTACATCCTGGGCCTG GCCATCGGCATCACCAGCGTGGGCTACGGCATCATC GACTACGAGACcCGGGACGTGATCGAcGCCGGCGTGC GGCTGTTCAAgGAGGCCAACGTGGAgAACAACGAGG GCAGGCGGAGCAAGAGAGGCGCCAGAAGGCTGAAG CGGCGGAGGCGGCAcAGAATCCAGAGAGTGAAGAAG CTGCTGTTCGACTACAACCTGCTGACCGACCACAGCG AGCTGAGCGGCATCAACCCCTACGAGGCCAGAGTGA AGGGCCTGAGCCAGAAGCTGAGCGAGGAgGAGTTCag cGCCGCCCTGCTGCACCTGGCCAAGAGAAGAGGCGT

			GCACAACGTGAACGAGGTGGAgGAGGACACCGGCAA CGAGCTGTCCACCAAgGAGCAGATCAGCCGGAACAG CAAGGCCCTGGAgGAGAAgTACGTGGCCGAgCTGCAG CTGGAgCGGCTGAAGAAgGACGGCGAgGTGCGGGGC AGCATCAACAGATTCAAGACCAGCGACTACGTGAAg GAgGCCAAgCAGCTGCTGAAGGTGCAGAAGGCCTAC CACCAGCTGGACCAGAGCTTCATCGACACCTACATC GACCTGCTGGAgACCCGGCGGACCTACTAcGAGGGcC CcGGCGAGGGCAGCCCCTTCGGCTGGAAGGACATCA AgGAgTGGTACGAGATGCTGATGGGCCACTGCACCTA CTTCCCCGAGGAgCTGCGGAGCGTGAAGTACGCCTAC AACGCCGACCTGTACAACGCCCTGAACGACCTGAAC AAcCTgGTGATCACCAGGGACGAGAACGAGAAGCTG GAgTAcTACGAGAAGTTCCAGATCATCGAGAACGTGT TCAAGCAGAAGAAGAAGCCCACCCTGAAGCAGATCG CCAAgGAgATCCTgGTGAACGAgGAGGAcATcAAGGGC TACAGAGTGACCAGCACCGGCAAGCCCGAGTTCACC AACCTGAAGGTGTACCACGACATCAAGGACATcACC GCCCGGAAgGAGATcATcGAGAACGCCGAGCTGCTGG AcCAGATcGCCAAGATCCTGACCATCTACCAGAGCAG CGAGGACATCCAGGAgGAgCTGACCAAcCTGAACTCC GAGCTGACCCAGGAgGAGATCGAGCAGATCagcAAcC TGAAGGGCTAcACCGGCACCCACAACCTGAGCCTGA AGGCCATCAACCTGATCCTGGACGAGCTGTGGCACA CCAACGACAACCAGATCGCcATCTTCAACCGGCTGAA GCTGGTGCCCAAGAAGGTGGACCTGTCCCAGCAGAA gGAGATCCCCACCACCCTGGTGGACGACTTCATCCTG AGCCCCGTgGTGAAGAGAAGCTTCATCCAGAGCATC AAgGTGATCAACGCCATCATCAAGAAGTACGGCCTG CCCAACGACATCATcATCGAGCTGGCCCGgGAGAAGA ACTCCAAGGACGCCCAGAAgATGATCAACGAGATGC AGAAGCGGAACCGGCAGACCAACGAGCGGATCGAG GAgATCATCCGGACCACCGGCAAgGAGAACGCCAAG TACCTGATCGAGAAGATCAAGCTGCACGACATGCAG GAgGGCAAGTGCCTGTACAGCCTGGAgGCCATCCCcC

			TGGAgGAcCTGCTGAACAACCCCTTCAACTAcGAGGT GGACCACATCATCCCCAGAAGCGTGTCCTTCGACAA CAGCTTCAACAACAAGGTGCTgGTGAAGCAGGAgGAg GCCAGCAAGAAGGGCAACCGGACCCCcTTCCAGTAC CTGAGCAGCAGCGACAGCAAGATCAGCTACGAgACC TTCAAGAAGCACATCCTGAAcCTGGCCAAGGGCAAG GGCAGAATCAGCAAGACCAAGAAgGAGTAcCTGCTG GAgGAgCGGGACATCAACAGGTTCTCCGTGCAGAAgG ACTTCATCAACCGGAACCTGGTGGAcACCAGATACGC CACCAGAGGCCTGATGAACCTGCTGCGGAGCTACTT CAGAGTGAACAACCTGGACGTGAAgGTGAAGTCCAT CAAcGGCGGCTTCACCAGCTTcCTGCGGCGGAAGTGG AAGTTcAAGAAgGAGCGGAACAAGGGcTACAAGCAC CACGCCGAGGACGCCCTGATCATcGCCAACGCCGAcT TCATCTTCAAgGAGTGGAAGAAgCTGGACAAGGCCAA gAAgGTGATGGAgAACCAGATGTTCGAGGAgAAGCAG GCCGAGAGCATGCCCGAGATCGAgACCGAGCAGGAG TACAAgGAGATCTTCATCACCCCCCACCAGATCAAGC ACATcAAGGACTTCAAGGACTACAAGTACAGCCACC GGGTGGACAAGAAGCCcAAcAGAGAGCTGATcAACG ACACCCTGTACTCCACCCGGAAGGACGACAAGGGCA ACACCCTGATCGTGAACAAcCTGAACGGCCTGTACGA CAAGGACAAcGACAAGCTGAAgAAGCTGATCAACAA GAGCCCCGAgAAGCTGCTGATGTACCACCACGACCCC CAGACCTACCAGAAgCTGAAGCTGATcATGGAgCAGT ACGGCGACGAGAAGAAcCCCCTGTACAAGTACTACG AGGAgACCGGcAACTACCTGACCAAGTACTCCAAgAA GGACAACGGCCCCGTGATCAAGAAGATcAAGTAcTAC GGCAACAAgCTGAACGCCCAcCTGGACATCACCGACG ACTACCCCAACAGCAGAAACAAGGTgGTGAAGCTGT CCCTGAAGCCCTACAGATTCGACGTGTACCTGGACA AcGGCGTGTACAAGTTCGTGACCGTGAAGAAcCTGGA cGTGATCAAgAAgGAgAACTACTACGAgGTGAAcAGCA AGTGCTAcGAGGAgGCcAAGAAGCTGAAGAAGATCA GCAACCAGGCCGAGTTcATCGCCTCCTTCTACAACAA

			CGAcCTGATCAAGATCAACGGCGAGCTGTAcAGAGTG ATCGGCGTGAACAACGACCTGCTGAACCGGATCGAg GTGAACATGATCGACATCACCTACCGCGAGTACCTG GAgAACATGAACGACAAGAGGCCCCCCAGGATCATc AAGACcATCGCCTCCAAGACCCAGAGCATcAAGAAGT ACAGCACcGACATcCTGGGCAACCTGTAcGAgGTGAAg TCcAAGAAGCACCCcCAGATCATCAAgAAGGGCGGCA CCGGCGGCCCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGGCCGG GCCTAcGACCTgTGCATCTTCaGgACaGAcGAcGGcCGg GGCTGGGGCGTgCGgACCCTGGAGAAGATcCGgAAGA ACAGCTTCGTgATGGAGTACGTGGGcGAGATCATcAC CagcGAGGAGGCcGAGCGGCGGGGCCAGATCTACGAC CGgCAGGGCGCCACCTACCTgTTcGACCTGGACTACGT GGAGGACGTGTACACCGTGGAcGCCGCCTACTAcGGC AACATCagCCACTTcGTgAACCACAGcTGcGACCCCAA CCTGCAGGTGTACAACGTgTTCATcGACAACCTgGAC GAGCGGCTGCCCCGcTACCCCTACGACGTGCCCGACT ACGCCTGATATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTT TATTTGTAACCATCTAGCTTTATTTGTGAAATTTGTGA TGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAAT AAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGT TTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAA GCGGGAGGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTG CATATACGATACAAGGCTGTTAGAGAGATAATTAGA ATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAA AATACGTGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGT TTGCAGTTTTAAAATTATGTTTTAAAATGGACTATCA TATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTCGATTTCTTG GCTTTATATATCTTGTGGAAAGGACGaaacaccg**NNNNN** **NNNNNNNNNNNNNNNNN**GTTTAAGTACTCTGTGCTGG AAACAGCACAGAATCTACTTAAACAAGGCAAAATGC CGTGTTTATCTCGTCAACTTGTTGGCGAGATTTTTTTg gtaccggaccg
56	MeCP2	Вектор AAV	MAPKKKRKVEASKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRDV IDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRIQR

			VKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEF SAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISRNSK ALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEAK QLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSP FGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLY NALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPT LKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKD ITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLNSELT QEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDELWHTNDNQI AIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVKRSFI QSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKC LYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVL VKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAK GKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYA TRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGGFTSFLRRKWKF KKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKAKKV MENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFK DYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNL NGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKL IMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKI KYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKVVKLSLKPYRFDVY LDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLK KISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLNRIEV NMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDI LGNLYEVKSKKHPQIIKKGGTGGPKKKRKVGRAGRKP GSVVAAAAAEAKKKAVKESSIRSVQETVLPIKKRKTRA
57	HP1-альфа	Вектор AAV	MAPKKKRKVEASKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRDV IDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRIQR VKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEF SAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISRNSK ALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEAK QLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSP FGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLY NALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPT

			LKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKD ITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLNSELT QEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDELWHTNDNQI AIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVKRSFI QSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKC LYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVL VKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAK GKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYA TRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGGFTSFLRRKWKF KKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKAKKV MENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFK DYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNL NGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKL IMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKI KYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKVVKLSLKPYRFDVY LDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLK KISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLNRIEV NMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDI LGNLYEVKSKKHPQIIKKGGTGGPKKKRKVGRAEPEKII GATDSCGDLMFLMKWKDTDEADLVLAKEANVKCPQI VIAFYEERLTWHAYPEDAENKEKETAKSA
58	HP1-гамма	Вектор AAV	MAPKKKRKVEASKRNYILGLAIGITSVGYGIIDYETRDV IDAGVRLFKEANVENNEGRRSKRGARRLKRRRRHRIQR VKKLLFDYNLLTDHSELSGINPYEARVKGLSQKLSEEEF SAALLHLAKRRGVHNVNEVEEDTGNELSTKEQISRNSK ALEEKYVAELQLERLKKDGEVRGSINRFKTSDYVKEAK QLLKVQKAYHQLDQSFIDTYIDLLETRRTYYEGPGEGSP FGWKDIKEWYEMLMGHCTYFPEELRSVKYAYNADLY NALNDLNNLVITRDENEKLEYYEKFQIIENVFKQKKKPT LKQIAKEILVNEEDIKGYRVTSTGKPEFTNLKVYHDIKD ITARKEIIENAELLDQIAKILTIYQSSEDIQEELTNLNSELT QEEIEQISNLKGYTGTHNLSLKAINLILDELWHTNDNQI AIFNRLKLVPKKVDLSQQKEIPTTLVDDFILSPVVKRSFI QSIKVINAIIKKYGLPNDIIIELAREKNSKDAQKMINEMQ

			KRNRQTNERIEEIIRTTGKENAKYLIEKIKLHDMQEGKC LYSLEAIPLEDLLNNPFNYEVDHIIPRSVSFDNSFNNKVL VKQEEASKKGNRTPFQYLSSSDSKISYETFKKHILNLAK GKGRISKTKKEYLLEERDINRFSVQKDFINRNLVDTRYA TRGLMNLLRSYFRVNNLDVKVKSINGGFTSFLRRKWKF KKERNKGYKHHAEDALIIANADFIFKEWKKLDKAKKV MENQMFEEKQAESMPEIETEQEYKEIFITPHQIKHIKDFK DYKYSHRVDKKPNRELINDTLYSTRKDDKGNTLIVNNL NGLYDKDNDKLKKLINKSPEKLLMYHHDPQTYQKLKL IMEQYGDEKNPLYKYYEETGNYLTKYSKKDNGPVIKKI KYYGNKLNAHLDITDDYPNSRNKVVKLSLKPYRFDVY LDNGVYKFVTVKNLDVIKKENYYEVNSKCYEEAKKLK KISNQAEFIASFYNNDLIKINGELYRVIGVNNDLLNRIEV NMIDITYREYLENMNDKRPPRIIKTIASKTQSIKKYSTDI LGNLYEVKSKKHPQIIKKGGTGGPKKKRKVGRALDPER IIGATDSSGELMFLMKWKDSDEADLVLAKEANMKCPQI VIAFYEERLTWHSCPEDEAQA

*Последовательности, выделенные жирным шрифтом, представляют собой участки оцгРНК (см. Таблицу 2).

Ниже описаны результаты экспериментов.

Пример 1: dSaCas9-опосредованный рекрутинг эпигенетических репрессоров к промотору DUX4 или экзону 1 репрессирует *мишени DUX4*-fl и DUX4-FL в миоцитах FSHD. Эффективная терапия FSHD на основе CRISPR требует эффективной доставки терапевтических компонентов к скелетным мышцам и длительного подавления очага заболевания. Для удовлетворения этих потребностей была реконструирована уже существующая молекула CRISPRi. В предыдущих исследованиях использовали dSpCas9, слитый с доменом KRAB (фиг. 1A), что было достаточно для кратковременного ингибирования в культивируемых клетках, но не идеально для длительного сайленсинга. Стабильный сайленсинг может быть непосредственно достигнут путем нацеливания ДНК-метилтрансфераз (DNMT) на DUX4, однако, каталитические домены этих ферментов слишком велики, чтобы соответствовать ограничениям упаковки (~4,4 т.п.о.) уже имеющихся векторов AAV, необходимых для доставки in vivo. Таким образом были отобраны более мелкие эпигенетические регуляторы и репрессивные домены, которые также могут вызывать стабильный сайленсинг.

Белки HP1, помимо того, что они включают ряд разнообразных функций, являются ключевыми медиаторами образования гетерохроматина. HP1α преимущественно локализуется в гетерохроматине, а HP1γ обогащается в массиве макросателлитов D4Z4 в

здоровых миоцитах и теряется при FSHD. SUV39H1 представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая способствует образованию конститутивного гетерохроматина в перицентрических и теломерных областях. Домен SET в SUV39H1 участвует в стабильном связывании с гетерохроматином и опосредует триметилирование H3K9, то есть, репрессивный маркер, который обеспечивает рекрутинг HP1. Хотя домен SET содержит активный центр ферментативной активности, однако, домены как pre-SET, так и post-SET необходимы для активности метилтрансферазы. Белок MeCP2, связывающийся с метил-CpG, также играет различные роли в регуляции хроматина, но его TRD связывает репрессивные гистоновые маркеры и ко-репрессорные комплексы.

Для того, чтобы dCas9 был связан даже с этими относительно небольшими репрессорами и репрессивными доменами в векторах AAV, требуется минимизация существующих регуляторных кассет. Исходя из ключевых исследований, проведенных в лаборатории Hauschka (Salva, et al. (2007) Mol Ther. 15: 320-9; Himeda, et al. (2011) Methods Mol Biol. 34:1942-55), была сконструирована минимизированная регуляторная кассета скелетных мышц для обеспечения возможности доставки более крупных терапевтических компонентов in vivo. Начиная с кассеты на основе CKM, которая представляет собой модифицированный вариант трех энхансеров CKM, расположенных перед промотором CKM (Himeda, et al. (2011) Methods Mol Biol. 34:1942-55), было удалено дополнительное пространство между элементами и были делетированы сайты CarG и AP2, которые не являются необходимыми для экспрессии в скелетных мышцах (Amacher, et al. (1993) Mol Cell Biol. 13:2753-64; Donoviel, et al. (1996) Mol Cell Biol. 16:1649-58). Это приводило к уменьшению размера регуляторной кассеты до 378 п.о., что позволило создать конструкции, содержащие меньший ортолог dSaCas9, слитый с эпигенетическими репрессорами, которые ранее были слишком велики, чтобы поместиться в векторы AAV. Таким образом, новая платформа CRISPRi состоит из: 1) dSaCas9, слитого с одним из четырех эпигенетических репрессоров (HP1α, HP1γ, TRD MeCP2 или доменов SUV39H1 pre-SET, SET и post-SET) под контролем FSHD-оптимизированной регуляторной кассеты и 2) оцгРНК, нацеленной на локус DUX4 под контролем промотора U6 (фиг. 1B). Хотя эти компоненты первоначально экспрессировались в лентивирусных (LV) векторах для инфицирования культивируемых миоцитов, однако, каждая терапевтическая кассета может быть эффективно упакована в векторы AAV для использования in vivo.

Были сконструированы одноцепочечные гидовые РНК (оцгРНК), совместимые с мотивом, смежным с протоспейсером Sa (PAM) (NNGRRT) и нацеленным на локус DUX4 (см. раздел «Материалы и методы» и фиг. 1D). Для всех экспериментов проводили четыре серийных коинфицирований миогенных культур FSHD как описано ранее (Himeda, et al. (2016) Mol Ther. 24:527-35). Клетки инфицировали различными комбинациями супернатантов LV, экспрессирующих dSaCas9, слитый с каждым эпигенетическим регулятором или отдельными оцгРНК. Клетки собирали через 3 дня после последнего раунда инфицирования для анализа на экспрессию генов с помощью кол.ОТ-ПЦР.

Хотя нацеливание на экзон 3 DUX4 или вышерасположенные энхансеры D4Z4 не

давало никакого эффекта, однако, нацеливание каждого эпигенетического регулятора *dSaCas9 на* промотор DUX4 или экзон 1 значительно снижало уровни мРНК DUX4-fl до ~30-50% от эндогенных уровней (фиг. 2 и 3). Поскольку уровни белка DUX4-FL были низкими и их трудно было оценить в миоцитах FSHD, то экспрессию гена-мишени DUX4-FL обычно оценивали как более надежный фактор и соответствующий функциональный показатель активности DUX4. Важно отметить, что уровни экспрессии мишеней DUX4-FL, которые, как считается, имеют патогенные последствия, значительно снижаются параллельно с уменьшением уровня мРНК DUX4-fl (фиг. 2, 3).

Чтобы убедиться, что ферментативная активность домена SET необходима для воздействия на DUX4-fl, был создан dSaCas9-SET, содержащий мутацию (C326A) в домене SET, которая отменяет ферментативную активность промотора/экзона 1 DUX4. Хотя такой эффект был в высокой степени вариабельным, однако, неактивный домен SET не оказывал значительного влияния на уровни DUX4-fl (фиг. 4), что указывало на то, что ферментативная активность этой области необходима для репрессии DUX4-fl.

Пример 2: Нацеливание dSaCas9-эпигенетических репрессоров на DUX4 не оказывает влияния на проксимальные гены MYH1, D4Z4 или наиболее близкие OT-гены, экспрессируемые в скелетных мышцах. Чтобы исключить неспецифическое влияние dSaCas9-эпигенетических репрессоров на мышечную дифференцировку, уровни *тяжелой цепи 1 миозина* (MYH1), маркера терминальной мышечной дифференцировки, оценивали с помощью кол.OT-ПЦР в клетках, описанных выше. Важно отметить, что уровни MYH1 были одинаковыми во всех культурах (фиг. 5-6), что указывает на то, что более низкие уровни DUX4-fl не связаны с нарушением дифференцировки. Также оценивали уровни экспрессии FRG1 и FRG2. Эти два других гена-кандидата FSHD находятся в области, которая является проксимальной по отношению к макросателлиту D4Z4. Рекрутинг каждого репрессора dSaCas9 в промотор/экзон 1 DUX4 не снижал экспрессию этих проксимальных генов D4Z4 (фиг. 5-6).

Для того, чтобы оцгРНК лучше функционировали в сочетании с каждым dSaCas9-репрессором, был использован общедоступный пакет программ Cas-OFFinder (http://www.rgenome.net/cas-offinder/) для поиска наиболее подходящих последовательностей OT в человеческом геноме. И только оцгРНК #1 и #5 имели близко совпадающие OT в генах или в расположенных рядом с ними генах, экспрессируемых в скелетных мышцах (Таблица 1). Интрон *1 гомолога лизосомного переносчика аминокислот 1* (LAAT1) содержит потенциальное OT-совпадение с оцгРНК #1. Один экзон *гомолога белка, регулирующего биогенез рибосомы* (RRS1), и последовательность 283 п.о., расположенная ниже *изоформы 1 альфа-1 субъединицы белка G(i), связывающегося с гуаниновыми нуклеотидами* (GNAI1), содержат потенциальные OT-совпадения с оцгРНК #5. Однако, в отличие от значительного снижения DUX4-fl, нацеливание на dSaCas9-SET с помощью оцгРНК #1 не влияло на экспрессию LAAT1 (фиг. 7A и 8A). Аналогично, нацеливание оцгРНК #5 на dSaCas9-HP1γ не влияло на уровни RRS1 или GNAI1 (фиг. 7B и 8B).

Пример 3: dSaCas9-опосредованный рекрутинг эпигенетических репрессоров к DUX4 увеличивает репрессию хроматина в локусе. Поскольку нацеливание каждого эпигенетического репрессора на промотор/экзон 1 DUX4 снижало уровни DUX4-fl, то ожидалось, что каждый из них будет опосредовать прямые изменения в структуре хроматина в локусе. Таким образом, анализы ChIP были проведены для оценки нескольких меток репрессивного хроматина в D4Z4 после обработки конструкцией CRISPRi в миоцитах FSHD. Увеличение количества репрессивных меток трудно оценить в локусе DUX4 из-за того, что три из четырех аллелей 4q/10q уже находятся в уплотненном гетерохроматинном состоянии. Таким образом, любая попытка оценить усиление репрессии на уплотненном аллеле гасится присутствием трех других. Неудивительно, что изменения общих уровней репрессивной гистоновой метки H3K9me3 не обнаруживались в повторах D4Z4; однако, другие репрессивные признаки были заметны и значительно повышены, и были выше наблюдаемого фона. Рекрутинг HP1α в DUX4 приводил к ~30-40% обогащению этого фактора по всему локусу (фиг. 9A и 10A), а также к увеличению степени занимаемости ко-репрессора KAP1 (фиг. 9B и 10B). Рекрутинг HP1γ приводил к увеличению как HP1α, так и KAP1 в экзоне 3 DUX4, а рекрутинг MeCP2 TRD приводил к увеличению уровня HP1α по всему локусу (фиг. 9 и 10). Рекрутинг каждого из четырех факторов также приводил к уменьшению приблизительно на 40-60% удлиняющейся формы РНК Pol II (фосфосерина 2) в патогенном повторе (фиг. 9C и 10C), что согласуется с более низкими уровнями мРНК DUX4-fl (фиг. 2). В совокупности, эти результаты указывают на то, что обработка dSaCas9-репрессорами возвращает хроматин в очаге заболевания в нормальное репрессивное состояние.

Пример 4: FSHD-оптимизированная регуляторная кассета является активной только в скелетных мышцах. После разработки оптимизированной кассеты важно было подтвердить, что меньшая по размеру регуляторная кассета на основе CKM сохраняет высокую активность в скелетных мышцах при низкой или нулевой активности в других тканях. Таким образом, in vivo экспрессия FSHD-оптимизированной регуляторной кассеты была проанализирована с использованием AAV9-опосредованной доставки трансгена мышам дикого типа. Вирусные частицы доставляли путем системной ретроорбитальной инъекции ($2{,}8\times10^{14}$ копий генома [GC]/кг массы тела), а сигнал репортера mCherry визуализировали через 12 недель после инъекции. Как сообщалось ранее для векторов AAV9 (Inagaki et al. (2006) Mol Ther. 14:45-53), этот вектор сильно трансдуцирует скелетные мышцы, сердечную мышцу и печень (фиг. 11). Тем не менее, экспрессия mCherry была обнаружена только в скелетных мышцах и не обнаруживалась в сердце (фиг. 12) и немышечных тканях (фиг. 13), что указывает на то, что FSHD-оптимизированная регуляторная кассета активна только в основной ткани-мишени. Отсутствие тропизма/активности в яичках является особенно важным, поскольку DUX4 обычно экспрессируется в этой ткани у здоровых людей.

Пример 5: Нацеливание dSaCas9-репрессоров на DUX4 оказывает минимальное влияние на мышечный транскриптом

Поскольку анализ на связывание нецелевой ДНК (с помощью секвенирования ChIP) не проливал света на более важные профили экспрессии нецелевого гена, то РНК-секвенирование было осуществлено для оценки глобальных эффектов нацеливания каждого dSaCas9-репрессора на DUX4 с использованием наиболее эффективных оцгРНК. Первичные миоциты FSHD трансдуцировали каждой комбинацией векторов (описанных на фиг. 14) или dSaCas9-KRAB+оцгРНК #6 для сравнения. Анализ генной онтологии (GO) показал, что большинство неправильно регулируемых клеточных ответов, вероятно, связано с трансдукцией LV или, возможно, с экспрессией dCas9, но не с нецелевой репрессией, опосредованной эффекторами dCas9 (фиг. 15-19). Тот факт, что нацеливание с помощью четырех разных оцгРНК дает очень похожие профили дифференциально экспрессируемых генов (DEG), согласующиеся с врожденным иммунным ответом, лишь убедительно подтверждает этот вывод (фиг. 24-26), хотя некоторые связанные с иммунной системой DEG могут представлять собой коррекцию нарушения регуляции, опосредованного DUX4, поскольку мишенями DUX4 являются иммунные медиаторы. После удаления DEG, соответствующих реакции на вирус, подавляющее большинство оставшихся генов являются частью эмбриональных процессов или путей развития, которые неправильно регулируются из-за ошибочной экспрессии DUX4 (фиг. 26 и Таблица 5). Многие из этих генов являются общими для нескольких способов лечения, и их дифференциальная экспрессия представляет собой возвращение к более нормальному типу экспрессии генов. Так, например, экспрессия DUX4 снижала уровни TRIM14, KREMEN2, LY6E и PARP14 в нескольких независимых исследованиях (Jagannathan, et al. (2016) Hum. Mol. Genet. 25:4419-4431); и в соответствии с этими исследованиями, все четыре обработки dSaCas9-эпигенетическими репрессорами приводили к повышению уровня экспрессии этих генов. И наоборот, TM6SF1 и ITGA8, которые активируются после сверхэкспрессии DUX4 (Jagannathan, et al. (2016) Hum. Mol. Genet. 25:4419-4431), снижались после обработки каждым dSaCas9-эпигенетическим репрессором.

Уровни экспрессии миогенных генов, которые оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР (MYOD1, MYOG и MYH1), также не показали изменений в анализе по секвенированию РНК (фиг. 26). Единственными мышечными генами с дифференциальной экспрессией являются CKM, которые увеличиваются приблизительно в 2 раза после обработки dSaCas9-SET, HP1γ или TRD, антисмысловым транскриптом MEF2C и MYBPC2, которые увеличиваются приблизительно в 2 раза после обработки dSaCas9-SET (фиг. 26). Поскольку экспрессия DUX4, как сообщается, ингибирует миогенез, то эти изменения также, вероятно, представляют собой полезную коррекцию DUX4-опосредованного нарушения регуляции транскрипции.

Важно отметить, что количество обнаруживаемых нецелевых ответов на каждую обработку было чрезвычайно низким. Обработка dSaCas9-TRD или -HP1α не выявила какких-либо явных уникальных DEG, а обработка dSaCas9-SET и -HP1γ давала только 7 и 8 уникальных DEG, соответственно (фиг. 14, фиг. 24 и фиг. 25). Таким образом, как и предсказывал поиск in silico мишеней оцгРНК, эта система для CRISPRi является в

высокой степени специфической в миоцитах человека. И напротив, обработка dSaCas9-KRAB, на которую нацелена та же оцгРНК (№ 6), что и dSaCas9-TRD, давала 37 уникальных DEG (по сравнению с 0 для dSaCas9-TRD). Этот результат был неожиданным, если учесть высокую специфичность dSpCas9-KRAB, однако, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, авторы лишь отмечают, что, по меньшей мере в миоцитах, репрессор KRAB подвергается рекрутингу в геномные локусы независимо от нацеливания оцгРНК и является менее специфическим репрессором, чем MeCP2 TRD.

Таблица 5. Изменения в DUX4-зависимой экспрессии генов после нацеливания dSaCas9-репрессоров на DUX4. Показаны логарифмические 2-кратные изменения генов-мишеней DUX4, экспрессия которых в миоцитах FSHD изменяется после трансдукции каждой оцгРНК, нацеленной на dSaCas9-репрессор+DUX4. Эти гены являются частью путей развития, которые не регулируются DUX4, и их дифференциальная экспрессия после обработки конструкцией CRISPRi представляет собой возвращение к более нормальному паттерну экспрессии генов. (NS - не значимые величины).

	dSaCas9-TRD	**dSaCas9-SET**	**dSaCas9-HP1γ**	**dSaCas9-HP1α**
KREMEN2	1,33	1,57	1,64	1,26
FRAS1	1,08	1,15	1,05	NS
TRIM14	1,05	1,10	1,16	1,03
FRZB	NS	NS	1,02	1,09
COL9A2	NS	NS	1,15	NS
TYMP	1,53	1,63	1,70	1,30
CMPK2	4,47	4,80	4,82	4,12
SPTBN5	1,14	1,13	1,23	1,02
GRIA1	1,09	1,18	1,39	1,33
TPPP3	1,07	1,28	1,20	1,01
LY6E	1,69	1,96	1,92	1,54
PARP14	1,11	1,33	1,21	1,05
ACSM5	1,13	1,45	1,35	NS
PRELP	1,01	1,02	1,05	NS
TM6SF1	-1,10	-1,35	-1,16	-1,22
ITGA8	-1,24	-1,36	-1,37	-1,19
COL10A1	NS	-1,02	NS	-1,13

Пример 6: In vivo нацеливание dSaCas9-репрессоров на экзон 1 DUX4 репрессирует мишени DUX4-fl и DUX4-FL в ACTA1-MCM у битрансгенных мышей FLExDUX4

Чтобы проверить способность платформы CRISPRi подавлять DUX4-fl in vivo, ACTA1-MCM, была использована FLExDUX4 (FLExD) FSHD-подобная битрансгенная

мышиная модель, у которой можно было индуцировать экспрессию DUX4-fl и развитие умеренной патологии в ответ на низкую дозу тамоксифена (Jones, et al. (2020) Skelet. Muscle 10,8). Эти мыши несут один человеческий повтор D4Z4, из которого экспрессируется DUX4-fl, и оцгРНК могут быть нацелены на экзон 1. Мышам внутримышечно вводили векторы AAV9, кодирующие dSaCas9-TRD или KRAB, и оцгРНК, нацеленные на экзон 1 DUX4, в различных соотношениях, а затем, через 3,5 недель вводили внутрибрюшинную инъекцию тамоксифена для индуцирования мозаичной экспрессии DUX4-fl в скелетных мышцах. Через две недели после индуцирования, экспрессию DUX4-fl и мышиных гомологов двух прямых генов-мишеней, которые надежно индуцируются DUX4-FL, оценивали с помощью кол.ОТ-ПЦР в инъецированных ТА. Хотя уровни транскрипта трансгена DUX4-fl трудно оценить в этой модели, однако, нацеливание dCas9-TRD или -KRAB на экзон 1 DUX4 приводило к снижению экспрессии DUX4-fl приблизительно на 30% при более высоком отношении оцгРНК к эффектору (фиг. 20). Уровни транскриптов DUX4-FL-мишеней Wfdc3 и Slc34a2 также были снижены, хотя это снижение было значимым только для dCas9-TRD при более низком отношении оцгРНК к эффектору (фиг. 20). Хотя эти эффекты являются довольно скромными, однако, они служат доказательством того, что эта эпигенетическая платформа CRISPRi является жизнеспособной стратегией для осуществления дальнейшей доклинической разработки.

Пример 7. Конструирование общих векторов CRISPRi и их оценка в культивируемых первичных миоцитах FSHD. После успешного подтверждения принципа действия (Himeda, et al. (2020) Mol Ther Methods Clin Dev. 20:298-311), терапевтические кассеты были повторно сконструированы для размещения всех компонентов CRISPRi (dSaCas9, слитого с каждым эпигенетическим регулятором и его нацеливания на оцгРНК) в отдельных векторах (фиг. 1C). Это имеет решающее значение для доставки CRISPRi в клинических условиях, поскольку в данном случае отсутствует необходимость в двух вирусах, что таким образом: 1) повышает эффективность доставки, 2) снижает стоимость проведения терапии и 3) снижает иммунотоксичность, связанную с высокими дозами вируса. Четыре общих терапевтических кассеты CRISPRi изначально были сконструированы на основе лентивирусных (LV) векторов. Важно отметить, что размер кассеты был ограничен общим объемом <4,4 т.п.о., так, чтобы каждый из них можно было использовать в AAV. Размещение всех компонентов CRISPRi в пределах этого ограничения по размеру потребовало дальнейшей минимизации терапевтических кассет, и таким образом, HP1α и HP1γ были усечены до их основных хромо-теневых и C-концевых доменов удлинения, а пре- и пост-SET-домены были удалены из кассеты SUV39H1. Каждый общий вектор содержит: 1) dSaCas9, слитый с одним из пяти репрессоров (хромо-теневой домен HP1α или HP1γ и C-концевое удлинение, домен MeCP2 TRD или домен SUV39H1 SET) под контролем FSHD-оптимизированной регуляторной кассеты и 2) оцгРНК, нацеленную на промотор/экзон 1 DUX4 под контролем промотора U6 (фиг. 1C, Таблица 3 и Таблица 4). Контрольные векторы содержат каждый репрессор dSaCas9 в

сочетании с ненацеливающей оцгРНК.

С использованием dSaCas9-TRD в качестве доказательства этого принципа было подтверждено, что эта одновекторная система для CRISPRi эффективно репрессирует DUX4 и его мишени как в первичных миоцитах FSHD1, так и в миоцитах FSHD2 (фиг. 21). Важно отметить, что это лишь первое подтверждение того, что CRISPRi, нацеленный на DUX4, может быть эффективен в клетках пациентов с FSHD2. Кроме того, усечение HP1α и HP1γ до их основных хромо-теневых и С-концевых доменов удлинения по-прежнему обеспечивало эффективную репрессию DUX4-fl и его генов-мишеней в миоцитах FSHD1 (фиг. 22).

Пример 8: Модифицированная регуляторная кассета, оптимизированная для FSHD, демонстрирует повышенную активность в камбаловидной мышце, в диафрагме и в сердце.

Хотя вектор согласно изобретению очень сильно экспрессируется в быстро сокращающихся мышцах, однако, одним из его недостатков является отсутствие экспрессии в камбаловидной мышце и диафрагме (Himeda, et al. (2020) Mol Ther Methods Clin Dev. 20:298-311). Чтобы решить эту проблему, регуляторная кассета была реконструирована для замены дополнительного правого Е-бокса на исходный левый Е-бокс из энхансера *СКМ* (Himeda, et al. (2011) Methods Mol. Biol. 709:3-19). Эта модификация повышала активность кассеты как в камбаловидной мышце, так и в диафрагме, а также в сердце. Важно отметить, что новая кассета по-прежнему проявляла очень высокую активность в быстро сокращающихся мышцах без какой-либо заметной экспрессии в немышечных тканях (фиг. 23). В то время как экспрессия в сердце не является необходимой для кассеты, специфичной для FSHD, нацеливание репрессора на DUX4 в ткани, где локус DUX4 был уже репрессирован (например, в сердечной мышце), не должно вызывать каких-либо негативных эффектов.

Пример 9: Обсуждение. Каких-либо лекарственных средств или способов лечения FSHD пока не существует, а поэтому крайне необходимо разработать эффективную терапию. После обнаружения того факта, что патогенез FSHD вызван аберрантной экспрессией DUX4 в скелетных мышцах, в настоящее время разрабатываются многочисленные терапевтические подходы, нацеленные на DUX4 и его последующие пути. Хотя небольшие молекулы, нацеленные на экспрессию DUX4 и независимо идентифицированные с помощью очень похожих методов скрининга непрямой экспрессии, являются весьма перспективными, однако, их обнаружение ограничено проверенными химическими библиотеками, дозами и механизмами действия. Несмотря на явное перекрывание этих библиотек, два опубликованных скрининга с аналогичными подходами выявили различные молекулы, мишени и пути ингибирования DUX4, даже с исключением других мишеней (Cruz, et al. (2018) J Biol Chem.; Campbell, et al..(2017) Skelet Muscle. 7:16), что вызывает определенное сомнение. Другие специалисты сосредоточились на нацеливании на активность или токсичность DUX4 (Choi, et al. (2016) J Biomol Screen. 21:680-8; Bosnakovski, et al. (2014) Skelet Muscle. 4:4; Bosnakovski, et al. (2019) Sci Adv 5:7781); однако, они включили в исследование повсеместные и надежные

клеточные пути, и при этом, неясно, какие из них, если таковые имеются, являются причиной развития патологии. Стоит подчеркнуть, что многие методы лечения были достаточно успешными в доклинических исследованиях, но потерпели неудачу во время клинических испытаний. Недавние события в области изучения миотонической дистрофии подчеркнули важность не отказываться от альтернативных направлений потенциальной терапии после единственного перспективного лечения. Во всех отчетах, касающихся нацеливания на экспрессию или активность DUX4, общие эффекты ингибирования не исследовались, и наиболее известными мишенями являются наиболее распространенные клеточные эффекторы, ингибирование которых, вероятно, будет давать значительные нежелательные эффекты, особенно при длительном приеме доз, необходимых для лечения FSHD.

Самым прямым подходом к терапии FSHD является устранение экспрессии мРНК DUX4. Хотя степень ингибирования DUX4, необходимая для эффективной терапии, пока неизвестна, однако, данные, полученные у пациентов с клиническими проявлениями FSHD и у пациентов с бессимптомной FSHD подтверждают, что любое снижение экспрессии DUX4 будет давать терапевтический эффект (Jones, et al. (2012) Hum Mol Genet. 21:4419-30); Wang et al. (2019) Hum Mol Genet. 28:476-486). Однако, DUX4 и повтор D4Z4, который его кодирует, связаны с уникальными терапевтическими проблемами. Так, например, хотя очень похожие массивы повторов D4Z4 обнаружены в нескольких локусах генома, однако, DUX4 стабильно экспрессируется только из самой дистальной повторяющейся единицы на пермиссивном аллеле. Кроме того, в то время как другие млекопитающие содержат функциональные ортологи, массив D4Z4 и интактный ген DUX4 не являются консервативными у всех приматов, кроме мартышек, а поэтому каких-либо естественных животных-моделей в настоящее время не существует.

Технология CRISPR/Cas9 широко применялась для нацеливания на определенные области генома и для их модификации, что обеспечивало возможности для постоянной коррекции многих заболеваний. Опасности, связанные со стандартным редактированием CRISPR, представляют проблему для любого локуса, а поэтому особую озабоченность вызывают области с высокой повторяемостью, такие как локус FSHD. Однако, использование CRISPR для подавления экспрессии генов идеально подходит для лечения FSHD. К сожалению, платформы CRISPRi для генотерапии человека ограничены большим размером белков, нацеленных на Cas9, которые занимают большую часть доступного пространства в векторах AAV, оставляя мало места для эффекторов. Неудивительно, что в большинстве экспериментальных исследований, dSpCas9 использовался в векторах LV, которые имеют большую емкость генома и удобны для экспрессии в культивируемых клетках, но непригодны для клинической доставки генов. Было показано, что ортолог dSaCas9 меньшего размера хорошо работает со слитым эффектором (Josipovic, et al. (2019) J Biotechnol. 301:18-23), но его кодирующая последовательность все еще превышает 3 т.п.о., что оставляет мало места для модулятора хроматина и регуляторных последовательностей в пределах емкости упаковки 4,4 т.п.о. AAV. Стоит подчеркнуть, что

ограничение упаковки векторов AAV продолжает оставаться основным препятствием для генотерапии FSHD и многих других заболеваний. Чтобы использовать платформу CRISPRi для FSHD в клинических условиях, было необходимо найти стабильные репрессоры, которые являются достаточно небольшими, а поэтому их можно было включить в терапевтические кассеты dCas9, и уменьшить размер имеющихся регуляторных кассет, специфичных для мышц.

В исследованиях, проведенных во многих лабораториях, использовали dCas9-KRAB для подавления генов-мишеней, однако, репрессия, опосредованная этим эффектором, требует его непрерывной экспрессии. Хотя dCas9-эффекторы могут непрерывно экспрессироваться из стабильных эписомных векторов AAV, однако, это не дает каких-либо гарантий. С клинической точки зрения, было бы гораздо более желательным добиться стабильной репрессии, которая не зависит от непрерывной пожизненной экспрессии трансгена. Таким образом, был создана минимизированная кассета с помощью широко используемой кассеты на основе CKM (Salva, et al. (2007) Mol Ther. 15: 320-9), которая сохраняла высокую активность и специфичность для скелетных мышц, и эту оптимизированную для FSHD кассету использовали в целях регуляции экспрессии dSaCas9, слитого с каждым из четырех небольших эпигенетических репрессоров, способных обеспечивать стабильный сайленсинг. В данном случае, эти примеры демонстрируют доказательство того, что dSaCas9-опосредованное нацеливание на эти эпигенетические регуляторы возвращает хроматин в локусе FSHD в более нормальное состояние репрессии и снижает экспрессию DUX4-fl и его мишеней в миоцитах FSHD и у трансгенных DUX4-мышей-моделей с минимальным воздействием на мышечный транскриптом.

Более сильная репрессия DUX4-fl и его мишеней наблюдалась в первичных миоцитах FSHD, но не в ACTA1-MCM, и у битрансгенных мышей FLExD, такая репрессия, вероятно, была вызвана ограничениями у мышей-моделей, а именно, наличием только одого повтора D4Z4, которого может быть недостаточно для эффективного эпигенетического сайленсинга. Таким образом, текущие исследования также будут проведены с использованием этой платформы CRISPRi на модели ксенотрансплантата человека, содержащей зрелые миофибриллы FSHD (Mueller, et al. (2019) Exp. Neurol 320:113011). У этих мышей был ослаблен иммунитет, а поэтому они не подходят для оценки влияния CRISPRi на иммунные патологии, опосредованные DUX4. Однако, поскольку они содержат полный массив D4Z4 от пациента с FSHD, то модель ксенотрансплантата может быть идеальной для оценки долгосрочных эпигенетических изменений в очаге заболевания. Определение стабильности репрессии DUX4, опосредованной CRISPRi, является важной задачей, поскольку современные векторы AAV для генотерапии могут быть введены только один раз.

Основной проблемой редактирования Cas9 является возможность нецелевого разрезания, приводящего к вредным мутациям, что не считалось проблемой для эффекторов dCas9. Однако, недавно на дрожжах было продемонстрировано, что R-петли,

образованные связыванием dCas9 с ДНК, могут вызывать мутагенез как на сайтах-мишенях, так и вне их (Laughery, et al. (2019) Nucleic Acids Res. 47:2389-2401), хотя их частота была на несколько порядков ниже, чем у Cas9. В соответствии с этой очень низкой частотой, мутации, индуцированные dCas9, не были обнаружены в клетках млекопитающих (Lei, et al. (2018) Nat. Struct. Mol. Biol. 25:45-52). Кроме того, эта проблема устраняется при нацеливании на область D4Z4, которая обычно является молчащей. К счастью, для CRISPRi при FSHD, природа целевой области и тип используемой модуляции, как правило, смягчают общие проблемы, связанные с платформами CRISPR.

Поскольку CRISPR и другие системы нацеливания на гены продолжают разрабатываться, то важно, чтобы результаты этого исследования можно было адаптировать к изменяющейся платформе. Идентификация оцгРНК, которые успешно нацелены на локус DUX4 с минимальными нецелевыми эффектами, может оказаться полезной с помощью сконструированных вариантов Cas9 и dCas9, слитых с другими эффекторами. Кроме того, промотор DUX4 и экзон 1 были идентифицированы как мишени для эпигенетической модуляции, и эти области содержат многочисленные оцгРНК-мишени, совместимые с различными ортологами Cas9. Как только эти ортологи будут лучше охарактеризованы, должны стать доступными меньшие и менее иммуногенные варианты, а поэтому слияния с более крупными эпигенетическими регуляторами будут более подходящими для доставки in vivo.

Эти примеры продемонстрировали успешное применение dCas9-опосредованной эпигенетической репрессии при лечении мышечного заболевания, и тем самым была заложена основа для последующих продолжающихся исследований по оценке функциональной эффективности и стабильности этого подхода in vivo. В конечном счете, важно скорректировать основной патогенетический механизм при FSHD с помощью терапевтически значимой платформы. Кроме того, успешное использование эффекторов хроматина на основе dCas9 должно быть применимо и к другим заболеваниям, ассоциированным с аберрантной регуляцией генов.

Перечисленные варианты осуществления изобретения

Ниже представлены перечисленные варианты осуществления изобретения, нумерация которых не должна быть истолкована как указание на степень важности.

Вариант 1 относится к полинуклеотиду, кодирующему платформу интерференции CRISPR (CRISPRi), содержащую одноцепочечную гидовую РНК (оцгРНК) и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит каталитически неактивный Cas9 (dCas9 или iCas9), слитый с эпигенетическим репрессором.

Вариант 2 относится к полинуклеотиду согласно варианту 1, где оцгРНК находится под контролем промотора U6.

Вариант 3 относится к полинуклеотиду согласно варианту 1, где оцгРНК нацелена на локус DUX4.

Вариант 4 относится к полинуклеотиду согласно любому из вариантов 1-3, где

слитый полипептид находится под контролем регуляторной кассеты, специфичной для скелетных мышц.

Вариант 5 относится к полинуклеотиду согласно любому из вариантов 1-4, где каталитически неактивный Cas9 представляет собой dSaCas9.

Вариант 6 относится к полинуклеотиду согласно любому из вариантов 1-5, где эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой области удлинения HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SUV39H1 SET.

Вариант 7 относится к полинуклеотиду согласно любому из вариантов 1-6, где оцгРНК содержит SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

Вариант 8 относится к полинуклеотиду согласно любому из вариантов 1-6, где слитый полипептид содержит любую из SEQ ID NO: 1-4.

Вариант 9 относится к полинуклеотиду согласно любому из вариантов 1-6, где полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

Вариант 10 относится к вектору, содержащему полинуклеотид, кодирующий платформу CRISPRi, содержащую оцгРНК и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит каталитически неактивный Cas9 (dCas9 или iCas9), слитый с эпигенетическим репрессором.

Вариант 11 относится к вектору согласно варианту 10, где оцгРНК находится под контролем промотора U6.

Вариант 12 относится к вектору согласно варианту 10, где оцгРНК нацелена на локус DUX4.

Вариант 13 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-12, где слитый полипептид находится под контролем регуляторной кассеты, специфичной для скелетных мышц.

Вариант 14 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-13, где каталитически неактивный Cas9 представляет собой dSaCas9.

Вариант 15 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-14, где эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой удлиненной области HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SUV39H1 SET.

Вариант 16 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-15, где оцгРНК содержит SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

Вариант 17 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-16, где слитый полипептид содержит любую из SEQ ID NO: 1-4.

Вариант 18 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-17, где полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

Вариант 19 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-18, где вектор представляет собой вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV).

Вариант 20 относится к вектору согласно любому из вариантов 10-19, где вектор

содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

Вариант 21 относится к способу лечения мышечной дистрофии в плече-лопаточно-лицевой области (FSHD) у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества репрессора экспрессии гена DUX4, где указанный репрессор снижает экспрессию гена DUX4 в клетках скелетных мышц индивидуума, и где указанный способ включает лечение указанного расстройства.

Вариант 22 относится к способу согласно варианту 21, где репрессор DUX4 представляет собой полинуклеотид, содержащий платформу CRISPRi, включающую оцгРНК и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит dCas9, слитый с эпигенетическим репрессором.

Вариант 23 относится к способу согласно любому из вариантов 21-22, где оцгРНК нацелена на локус DUX4.

Вариант 24 относится к способу согласно любому из вариантов 21-23, где оцгРНК содержит SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

Вариант 25 относится к способу согласно любому из вариантов 21-24, где dCas9 представляет собой dSaCas9.

Вариант 26 относится к способу согласно любому из вариантов 21-25, где эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой удлиненной области HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SUV39H1 SET.

Вариант 27 относится к способу согласно любому из вариантов 21-26, где слитый полипептид кодируется полинуклеотидом, содержащим любую из SEQ ID NO: 1-4.

Вариант 28 относится к способу согласно любому из вариантов 21-27, где полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

Вариант 29 относится к способу согласно любому из вариантов 21-28, где индивидуумом является млекопитающее.

Вариант 30 относится к способу согласно варианту 29, где млекопитающим является человек.

Вариант 31 относится к способу лечения FSHD у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества вектора согласно по любому из вариантов 10-20.

Вариант 32 относится к способу согласно варианту 31, где индивидуумом является млекопитающее.

Вариант 33 относится к способу согласно варианту 32, где млекопитающим является человек.

Другие варианты осуществления изобретения,

Перечисление списка элементов в любом определении используемых здесь значений включает определения этих значений как любого отдельного элемента или комбинации (или подкомбинации) перечисленных элементов. Перечисление вариантов согласно изобретению в настоящей заявке включает этот вариант как любой отдельный

вариант осуществления изобретения, или в сочетании с любым другим вариантом осуществления изобретения, или его частями.

Раскрытие всех цитируемых здесь патентов, патентных заявок и публикаций в полном объеме включено в настоящее описание посредством ссылки. Хотя это изобретение было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты его осуществления, однако, очевидно, что в настоящее изобретение могут быть внесены и другие варианты осуществления изобретения, не выходящие за рамки истинного существа и объема изобретения. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения включает все такие варианты осуществления изобретения и эквивалентные варианты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полинуклеотид, кодирующий платформу для интерференции CRISPR (CRISPRi), содержащую одноцепочечную гидовую РНК (оцгРНК) и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит каталитически неактивный Cas9 (dCas9 или iCas9), слитый с эпигенетическим репрессором.

2. Полинуклеотид по п. 1, где оцгРНК находится под контролем промотора U6.

3. Полинуклеотид по п. 1, где оцгРНК нацелена на локус DUX4.

4. Полинуклеотид по любому из пп. 1-3, где слитый полипептид находится под контролем регуляторной кассеты, специфичной для скелетных мышц.

5. Полинуклеотид по любому из пп. 1-4, где каталитически неактивный Cas9 представляет собой dSaCas9.

6. Полинуклеотид по любому из пп. 1-5, где эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой области удлинения HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и домена SET SUV39H1.

7. Полинуклеотид по любому из пп. 1-6, где оцгРНК содержит SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

8. Полинуклеотид по любому из пп. 1-6, где слитый полипептид содержит любую из SEQ ID NO: 1-4.

9. Полинуклеотид по любому из пп. 1-6, где полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

10. Вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий платформу CRISPRi, содержащую оцгРНК и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит каталитически неактивный Cas9 (dCas9 или iCas9), слитый с эпигенетическим репрессором.

11. Вектор по п. 10, где оцгРНК находится под контролем промотора U6.

12. Вектор по п. 10, где оцгРНК нацелена на локус DUX4.

13. Вектор по любому из пп. 10-12, где слитый полипептид находится под контролем регуляторной кассеты, специфичной для скелетных мышц.

14. Вектор по любому из пп. 10-13, где каталитически неактивный Cas9 представляет собой dSaCas9.

15. Вектор по любому из пп. 10-14, где эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой удлиненной области HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SET SUV39H1.

16. Вектор по любому из пп. 10-15, где оцгРНК содержит нуклеиновую кислоту, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

17. Вектор по любому из пп. 10-16, где слитый полипептид содержит любую из SEQ ID NO: 1-4.

18. Вектор по любому из пп. 10-17, где полинуклеотид содержит любую из SEQ ID

NO: 48-55.

19. Вектор по любому из пп. 10-18, где вектор представляет собой вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV).

20. Вектор по любому из пп. 10-19, где вектор содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

21. Способ лечения мышечной дистрофии в плече-лопаточно-лицевой области (FSHD) у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества репрессора экспрессии гена DUX4, где указанный репрессор снижает экспрессию гена DUX4 в клетках скелетных мышц индивидуума, и где указанный способ включает лечение указанного расстройства.

22. Способ по п. 21, где репрессор DUX4 представляет собой полинуклеотид, содержащий платформу CRISPRi, включающую оцгРНК и слитый полипептид, где слитый полипептид дополнительно содержит dCas9, слитый с эпигенетическим репрессором.

23. Способ по любому из пп. 21-22, где оцгРНК нацелена на локус DUX4.

24. Способ по любому из пп. 21-23, где оцгРНК содержит последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

25. Способ по любому из пп. 21-24, где dCas9 представляет собой dSaCas9.

26. Способ по любому из пп. 21-25, где эпигенетический репрессор выбран из группы, состоящей из HP1α, HP1γ, хромо-теневого домена и С-концевой удлиненной области HP1α или HP1γ, домена репрессии транскрипции MeCP2 (TRD) и доменов SET SUV39H1.

27. Способ по любому из пп. 21-26, где слитый полипептид кодируется полинуклеотидом, содержащим любую из SEQ ID NO: 1-4.

28. Способ по любому из пп. 21-27, где полинуклеотид содержит любую из SEQ ID NO: 48-55.

29. Способ по любому из пп. 21-28, где индивидуумом является млекопитающее.

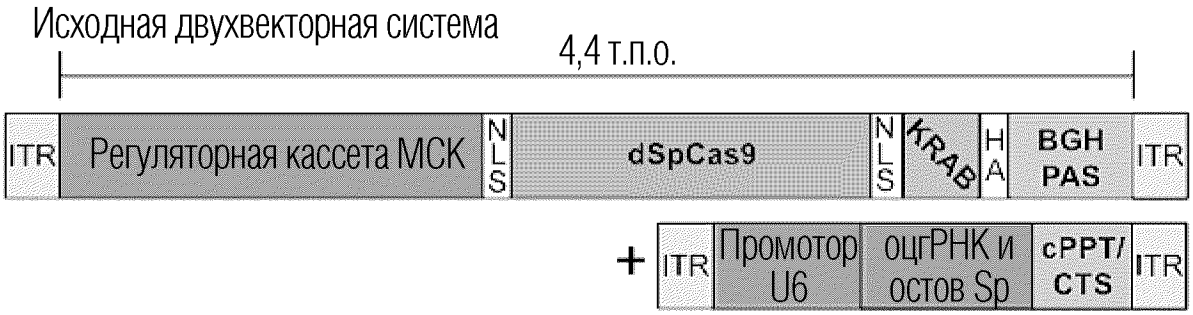
30. Способ по п. 29, где млекопитающим является человек.

31. Способ лечения FSHD у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества вектора по любому из пп. 10-20.

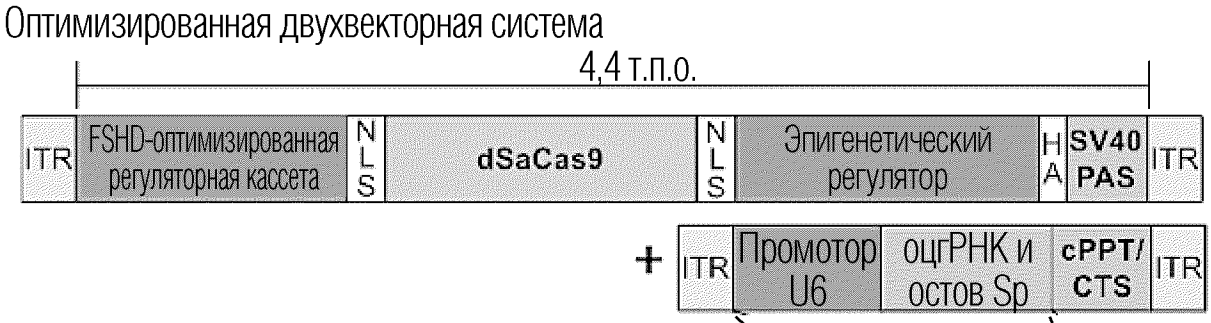
32. Способ по п. 31, где индивидуумом является млекопитающее.

33. Способ по п. 32, где млекопитающим является человек.

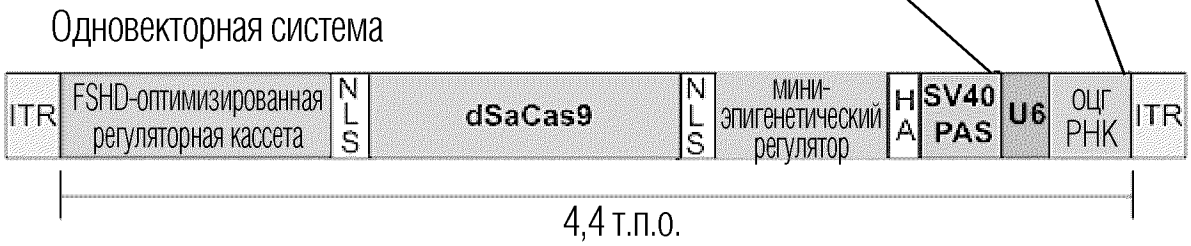
По доверенности



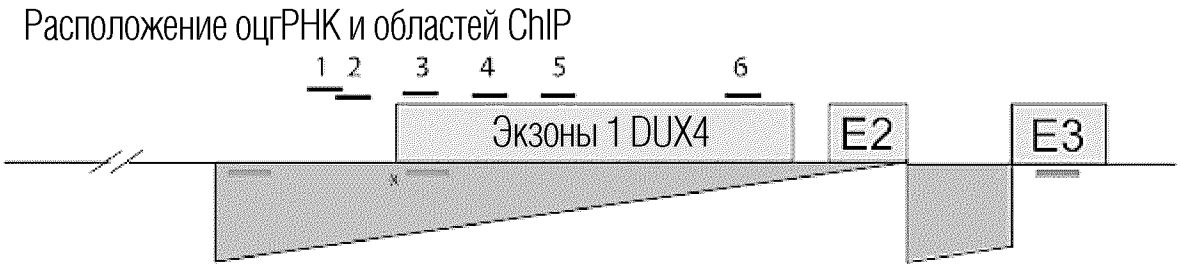
ФИГ. 1A



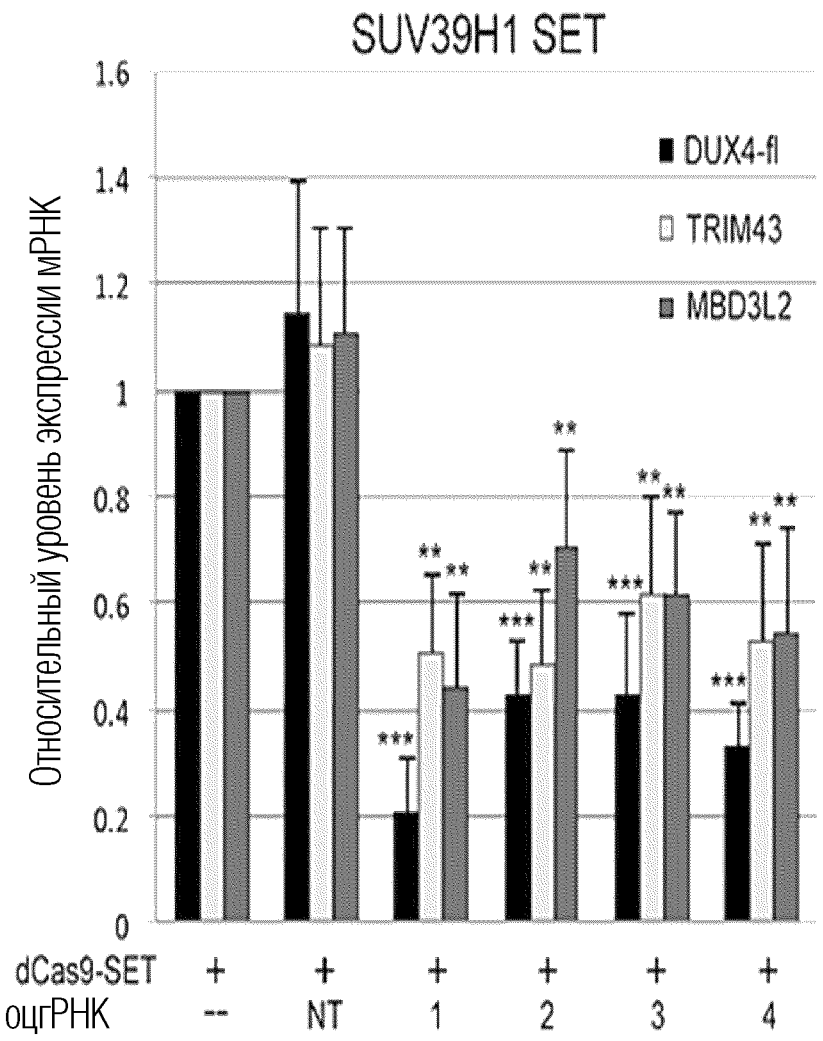
ФИГ. 1B



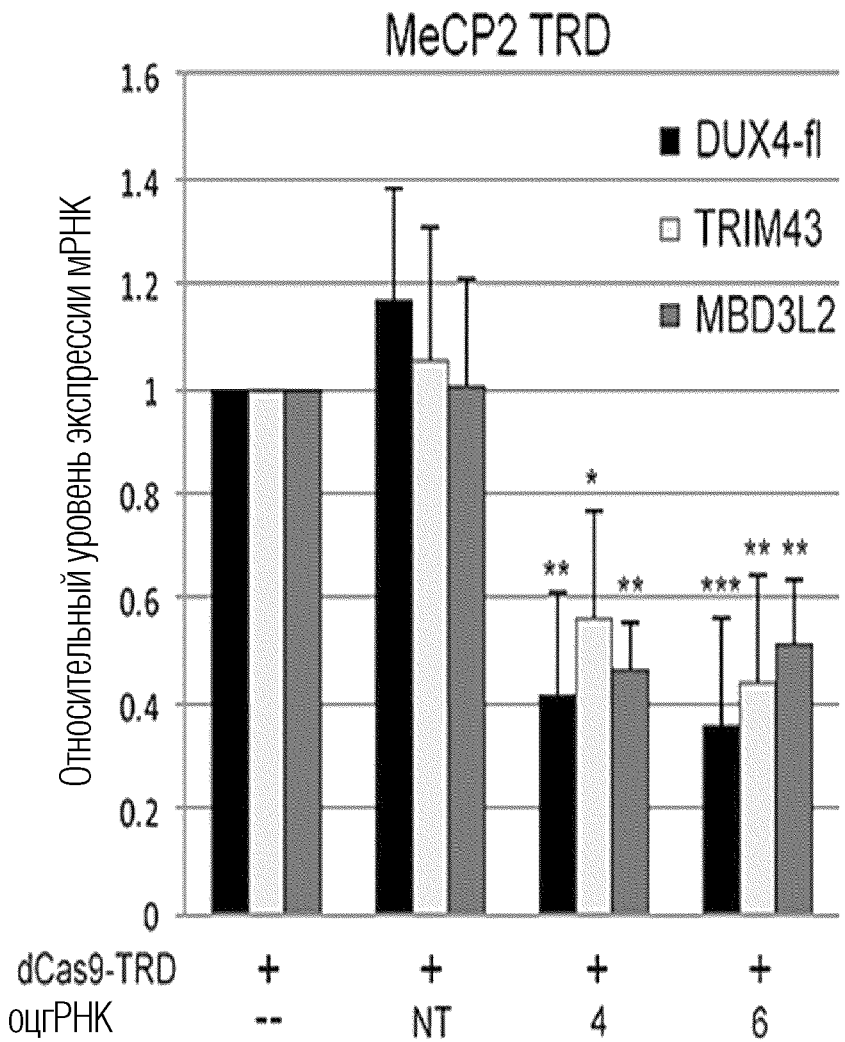
ФИГ. 1C



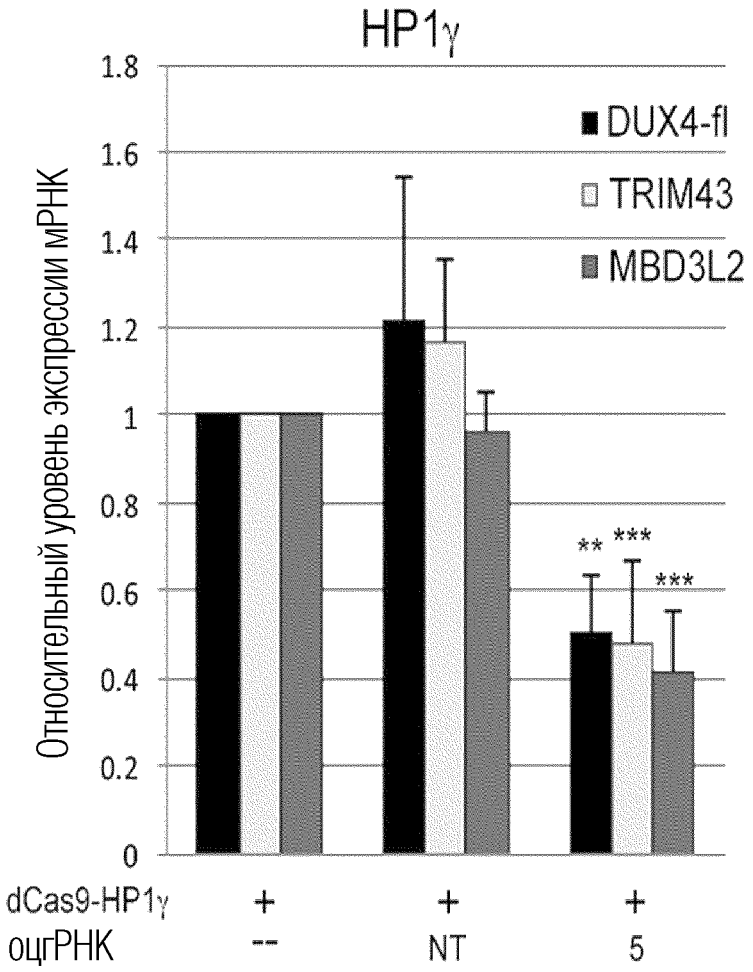
ФИГ. 1D


SUV39H1 SET
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
dCas9-SET + + + + + +
оцгРНК -- NT 1 2 3 4

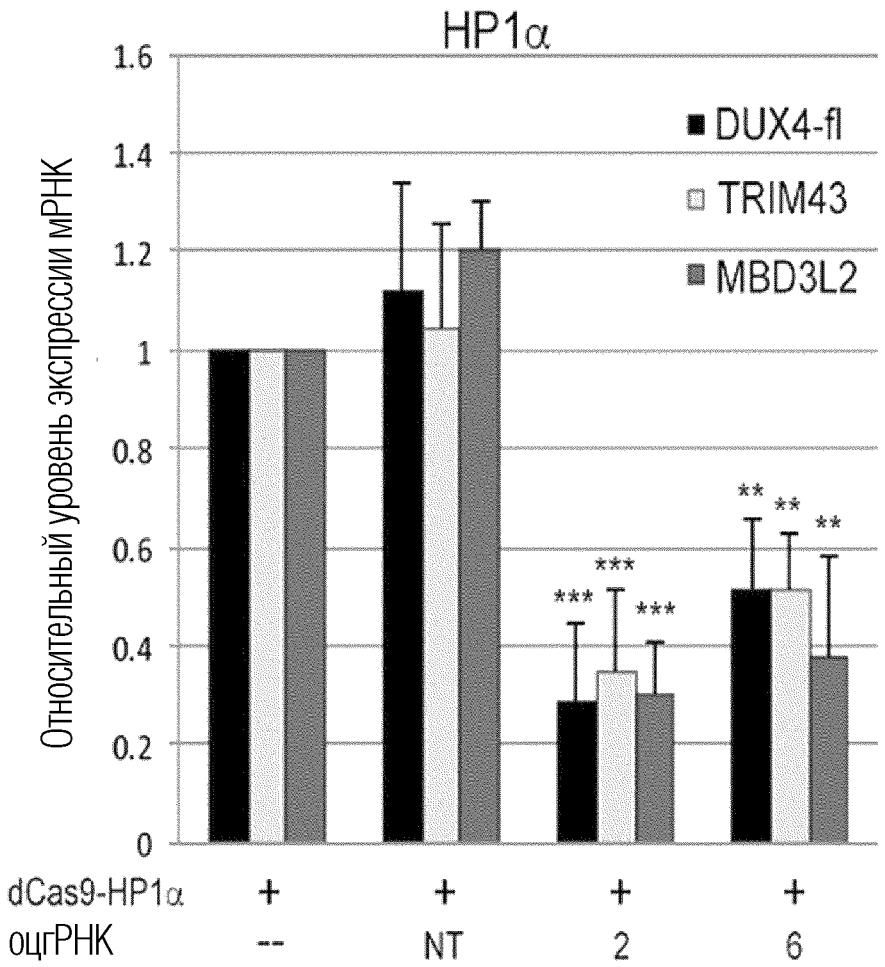
ФИГ. 2A


MeCP2 TRD
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
dCas9-TRD + + + +
оцгРНК -- NT 4 6

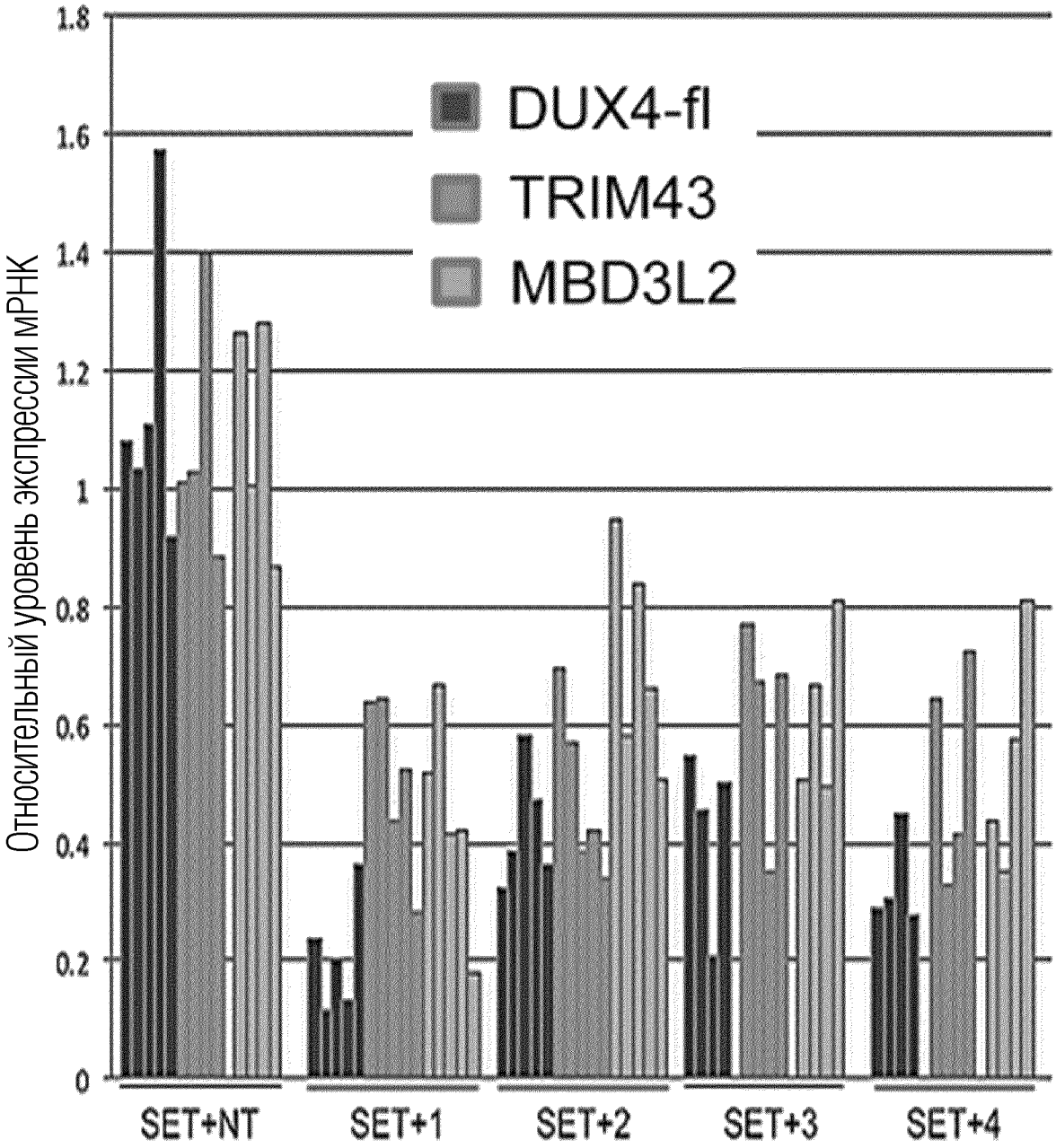
ФИГ. 2B


HP1γ
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
**
***
***
dCas9-HP1γ + + +
оцгРНК -- NT 5

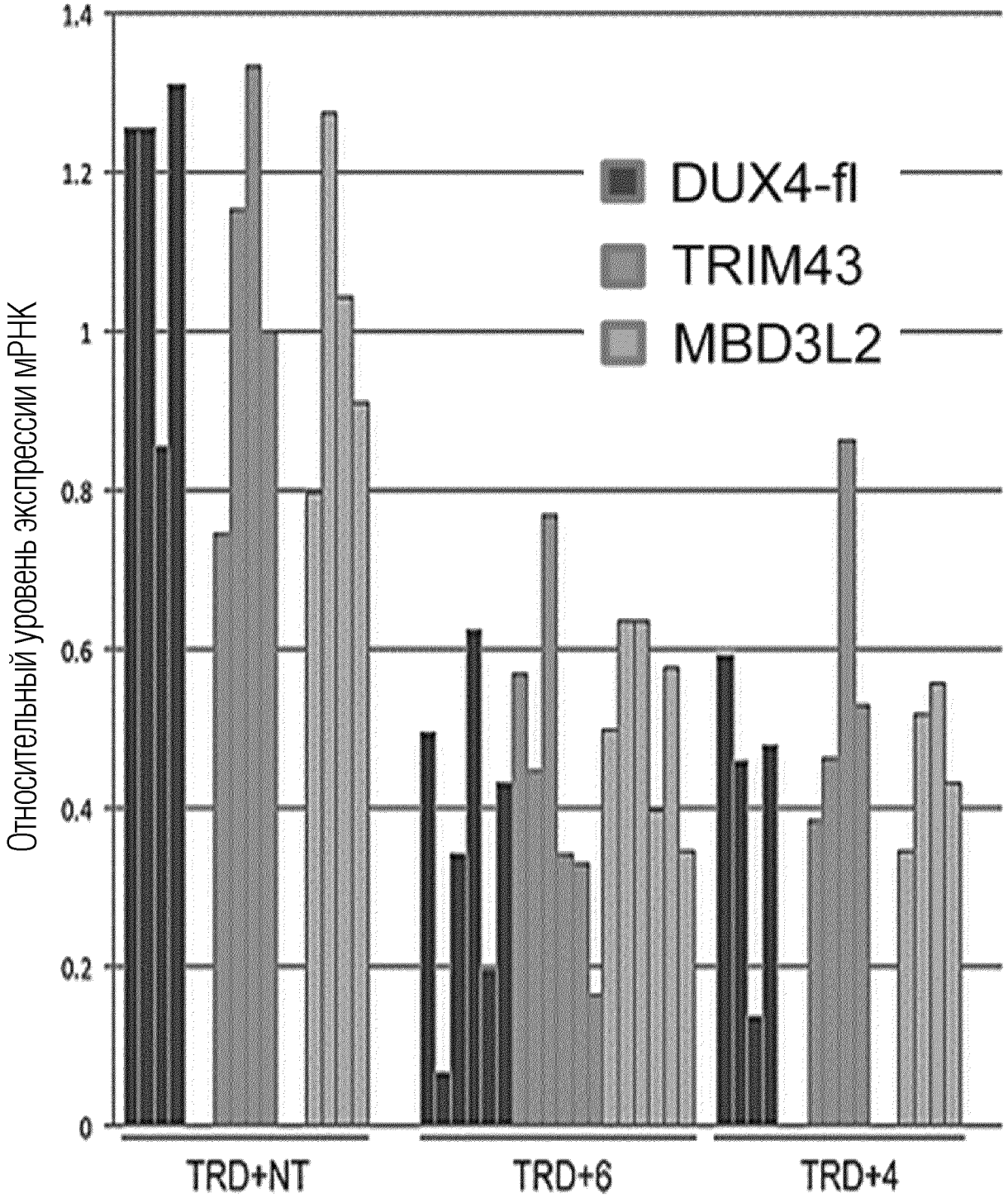
ФИГ. 2C


HP1α
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
***
***
***
**
**
**
dCas9-HP1α + + + +
оцгРНК -- NT 2 6

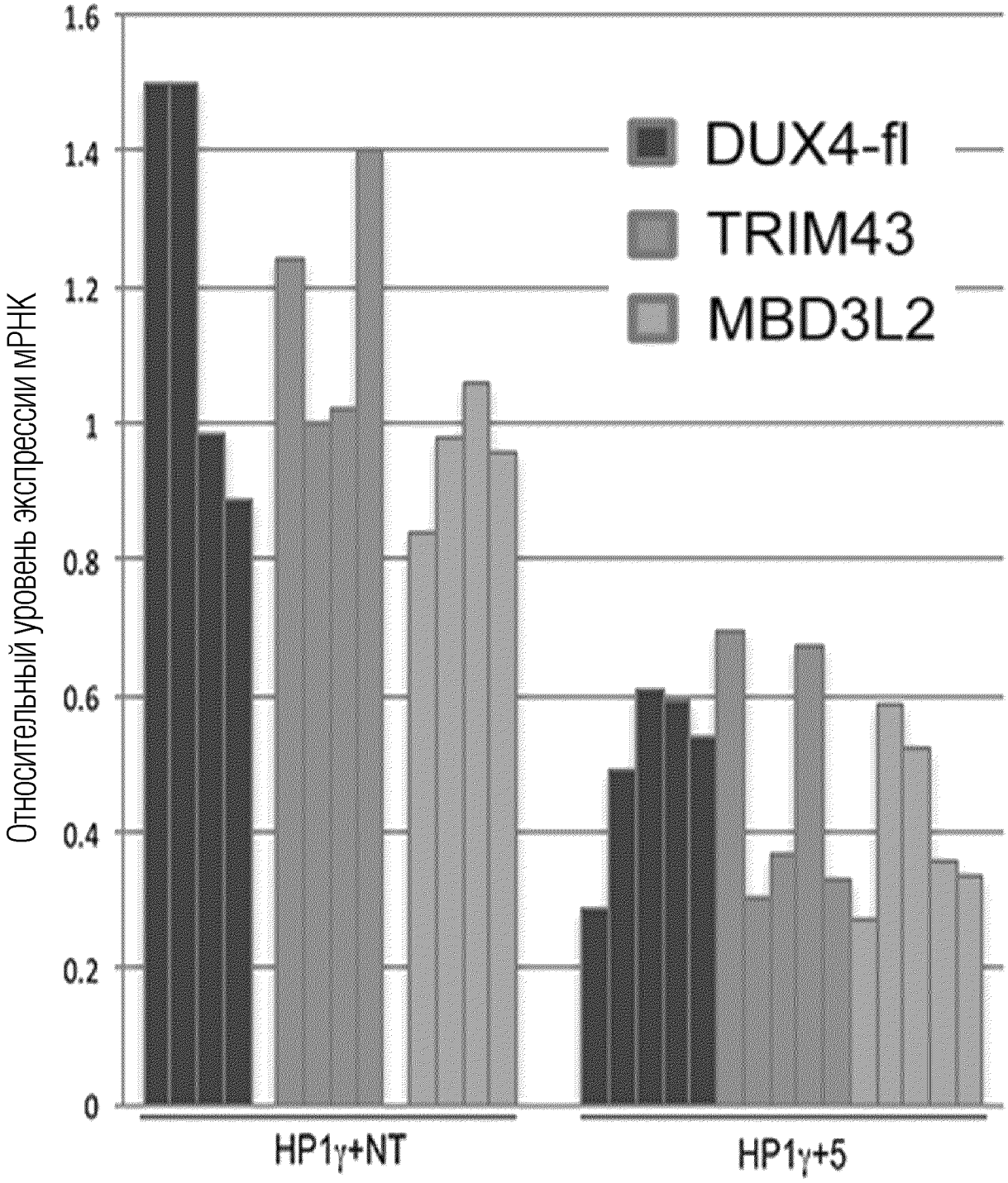
ФИГ. 2D


1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Относительный уровень экспрессии мРНК
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
SET+NT
SET+1
SET+2
SET+3
SET+4

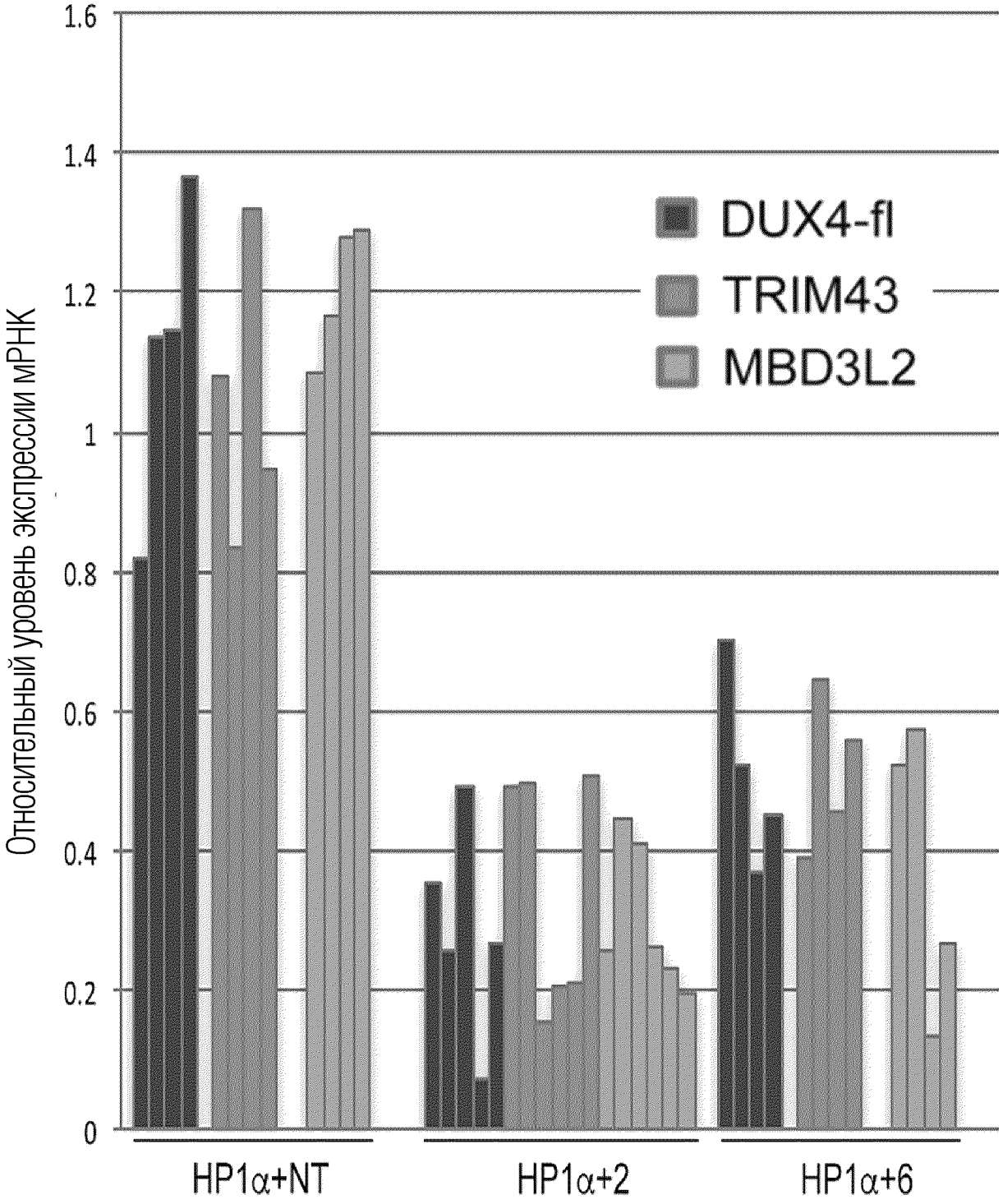
ФИГ. 3А


1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Относительный уровень экспрессии мРНК
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
TRD+NT
TRD+6
TRD+4

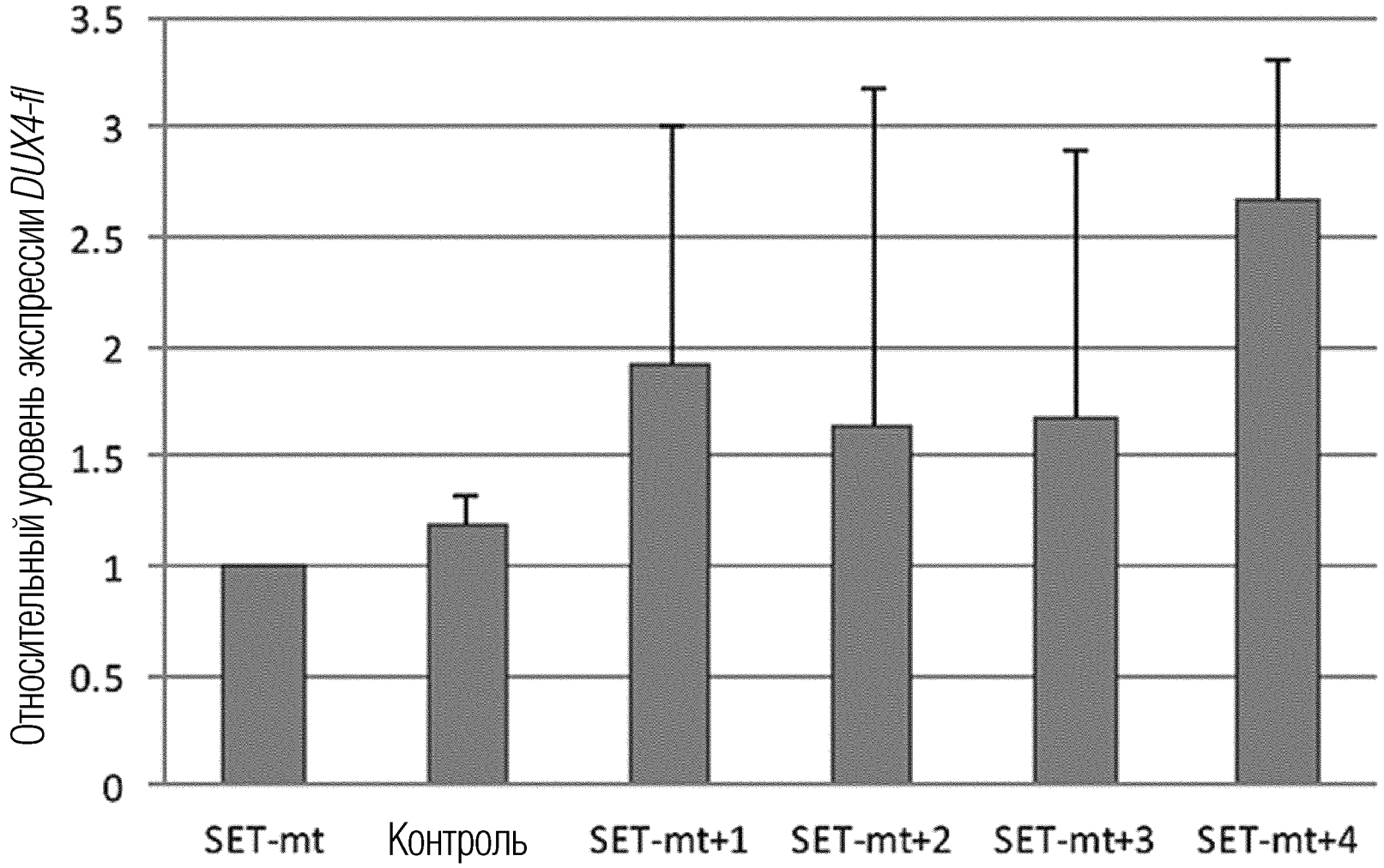
ФИГ. 3B


1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Относительный уровень экспрессии мРНК
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
HP1γ+NT
HP1γ+5

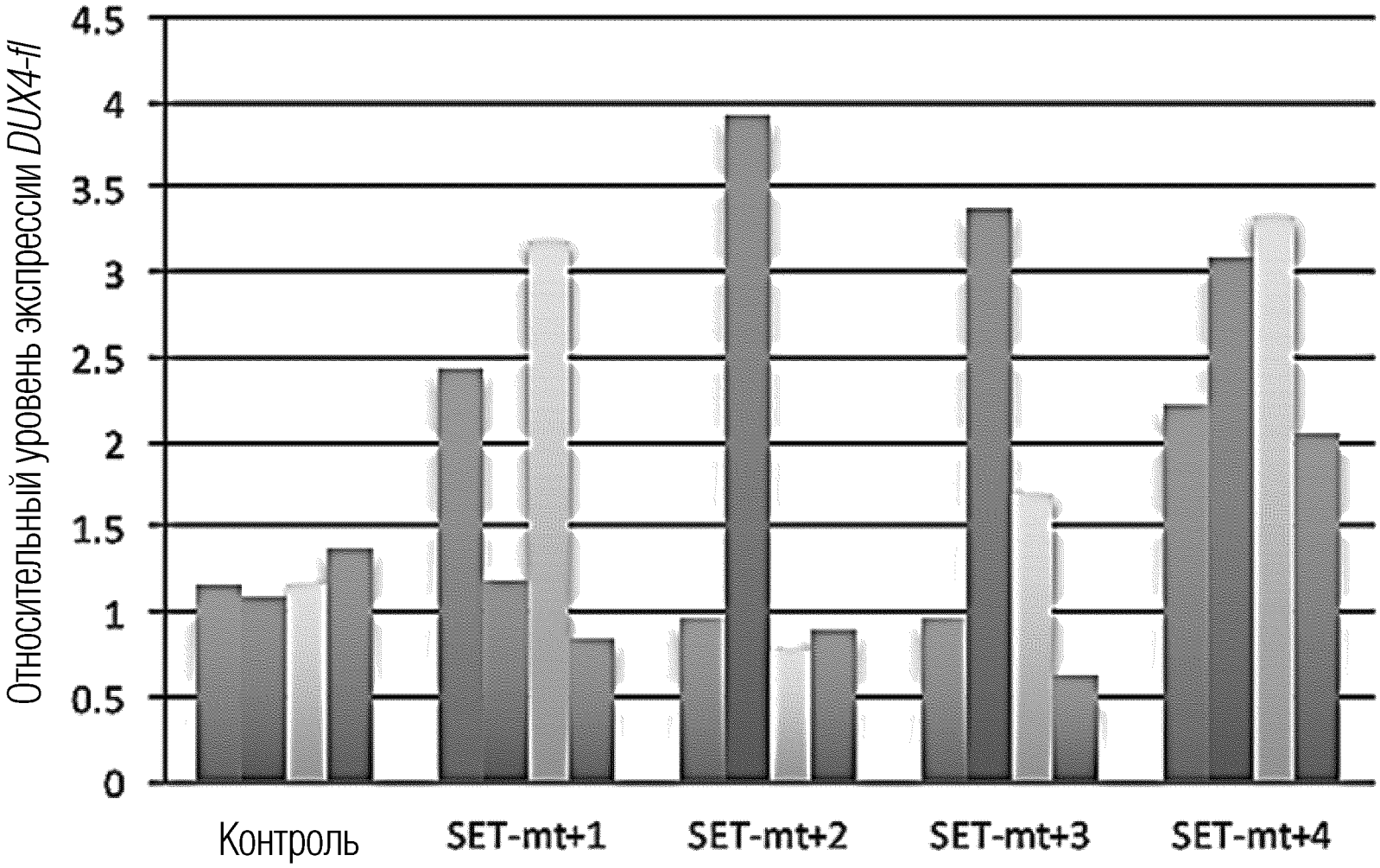
ФИГ. 3C


1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Относительный уровень экспрессии мРНК
DUX4-fl
TRIM43
MBD3L2
HP1α+NT
HP1α+2
HP1α+6

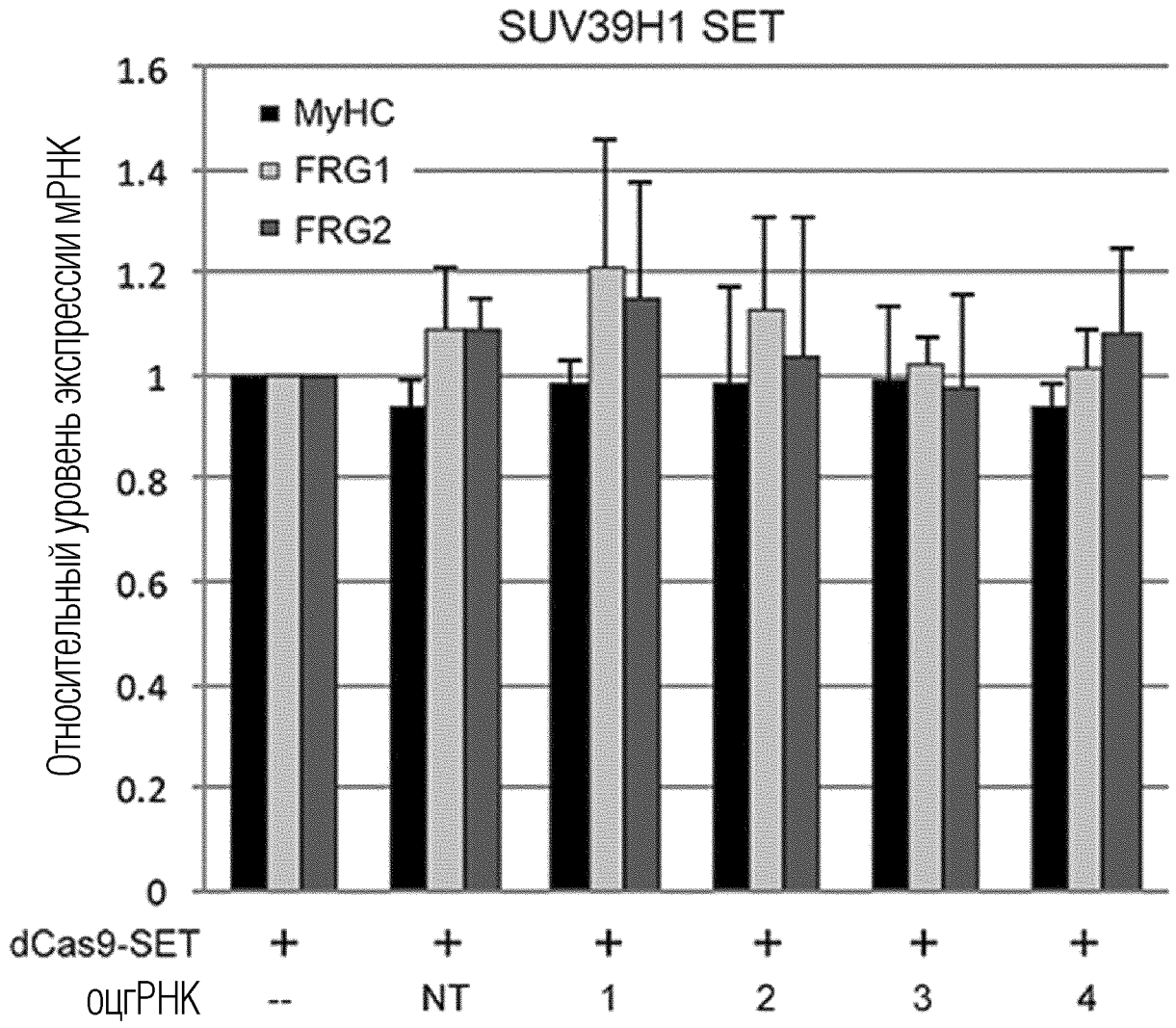
ФИГ. 3D


Относительный уровень экспрессии DUX4-fl
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
SET-mt
Контроль
SET-mt+1
SET-mt+2
SET-mt+3
SET-mt+4

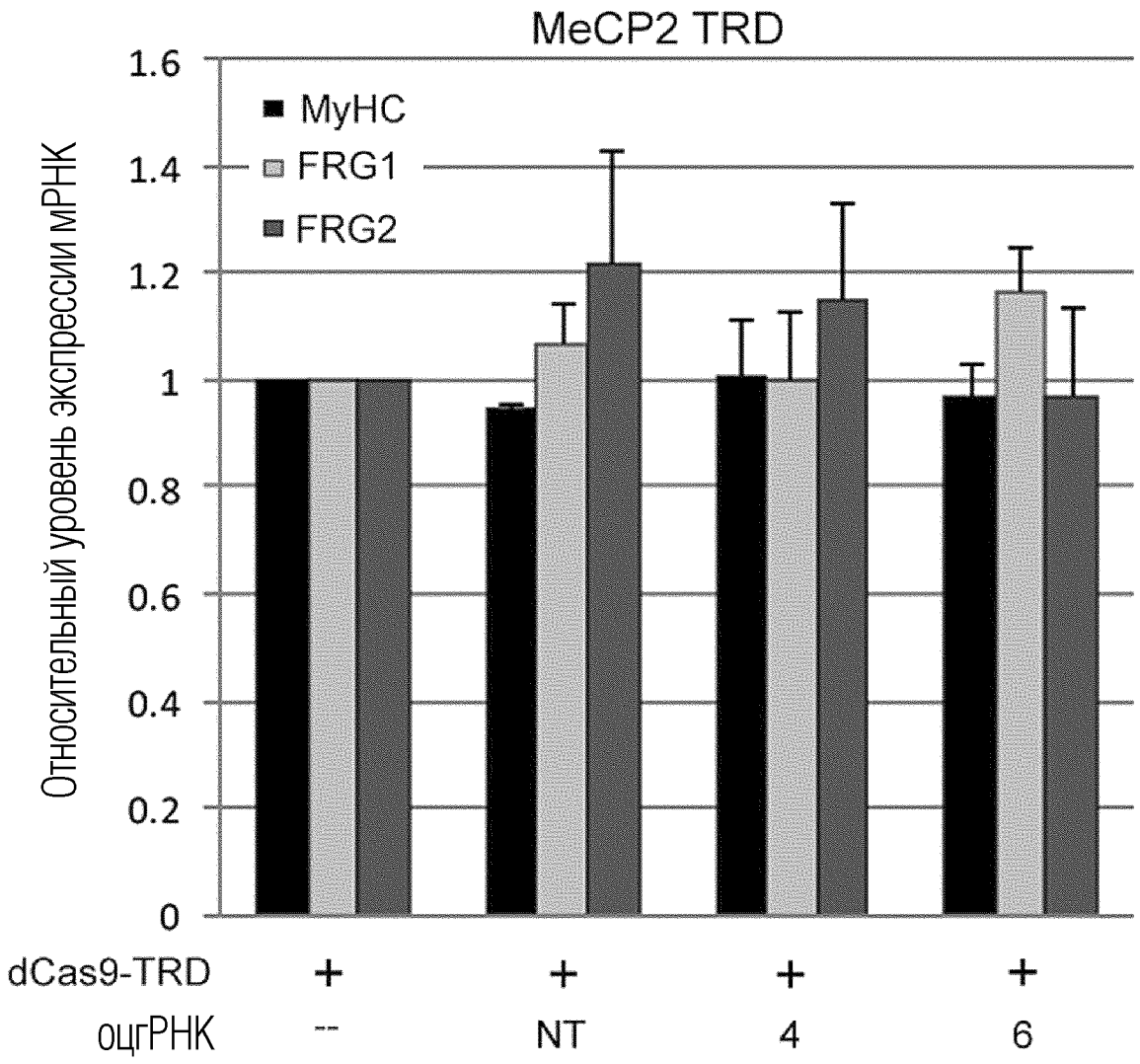
ФИГ. 4А


Относительный уровень экспрессии DUX4-fl
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
Контроль
SET-mt+1
SET-mt+2
SET-mt+3
SET-mt+4

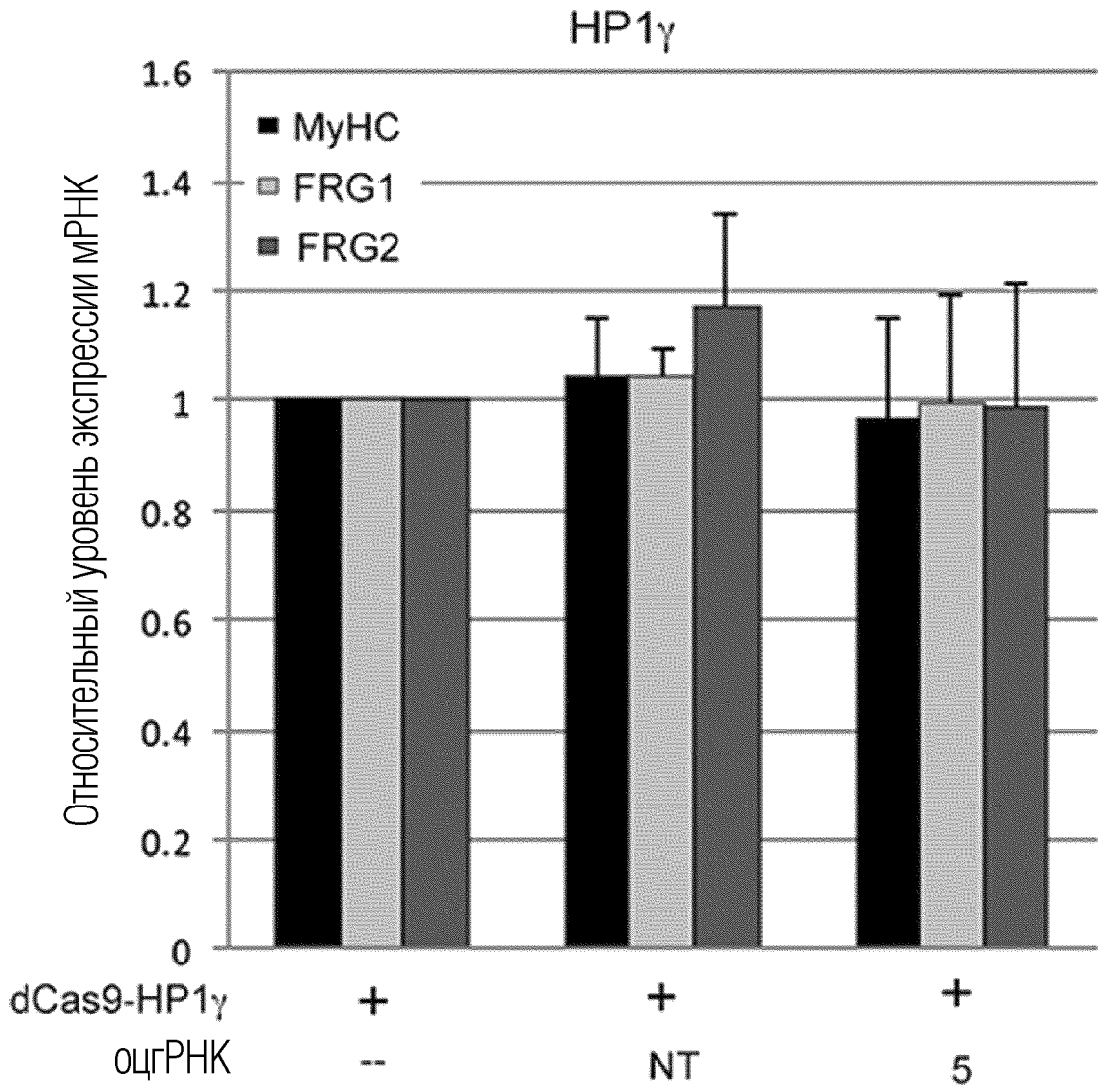
ФИГ. 4B


SUV39H1 SET
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
MyHC
FRG1
FRG2
dCas9-SET + + + + + +
оцгРНК -- NT 1 2 3 4

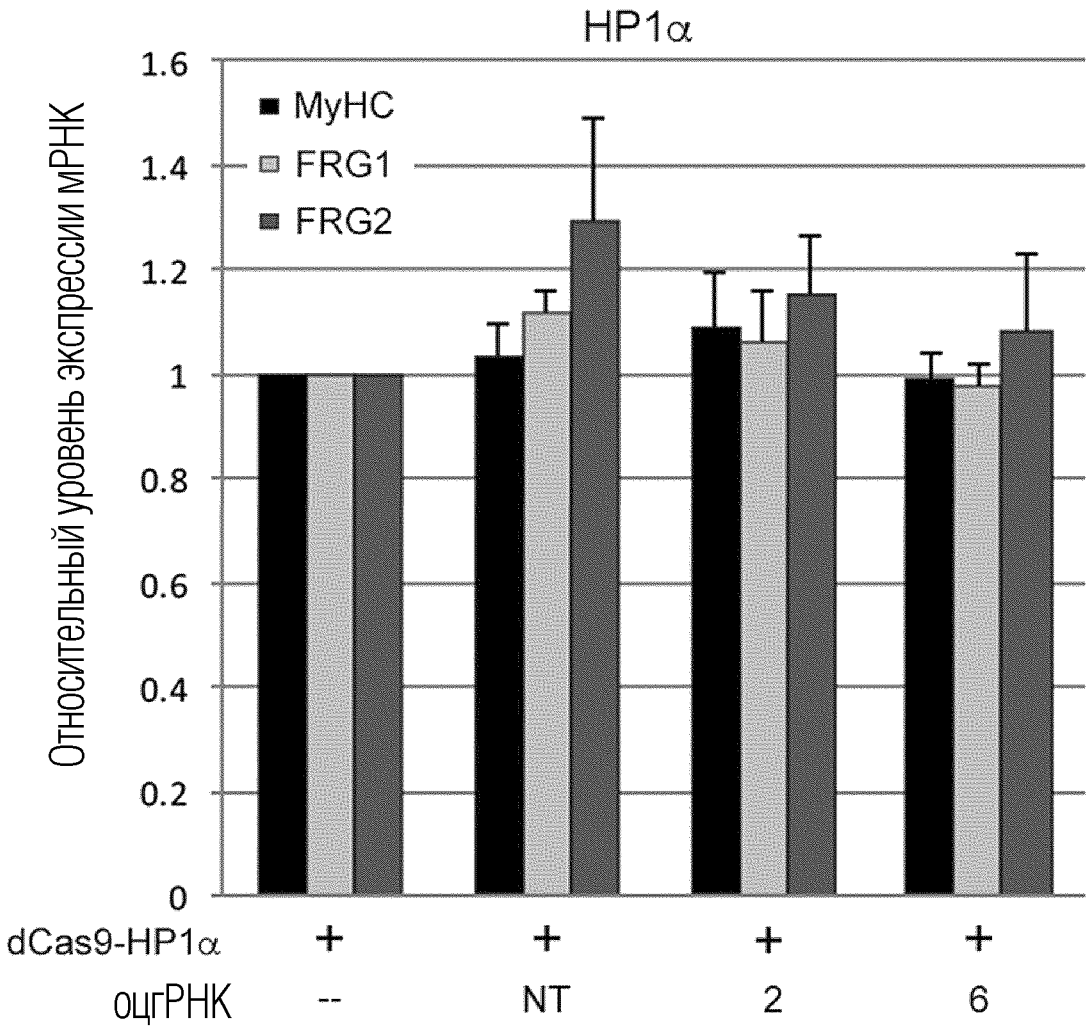
ФИГ. 5А


MeCP2 TRD
MyHC
FRG1
FRG2
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
dCas9-TRD
+
+
+
+
оцгРНК
--
NT
4
6

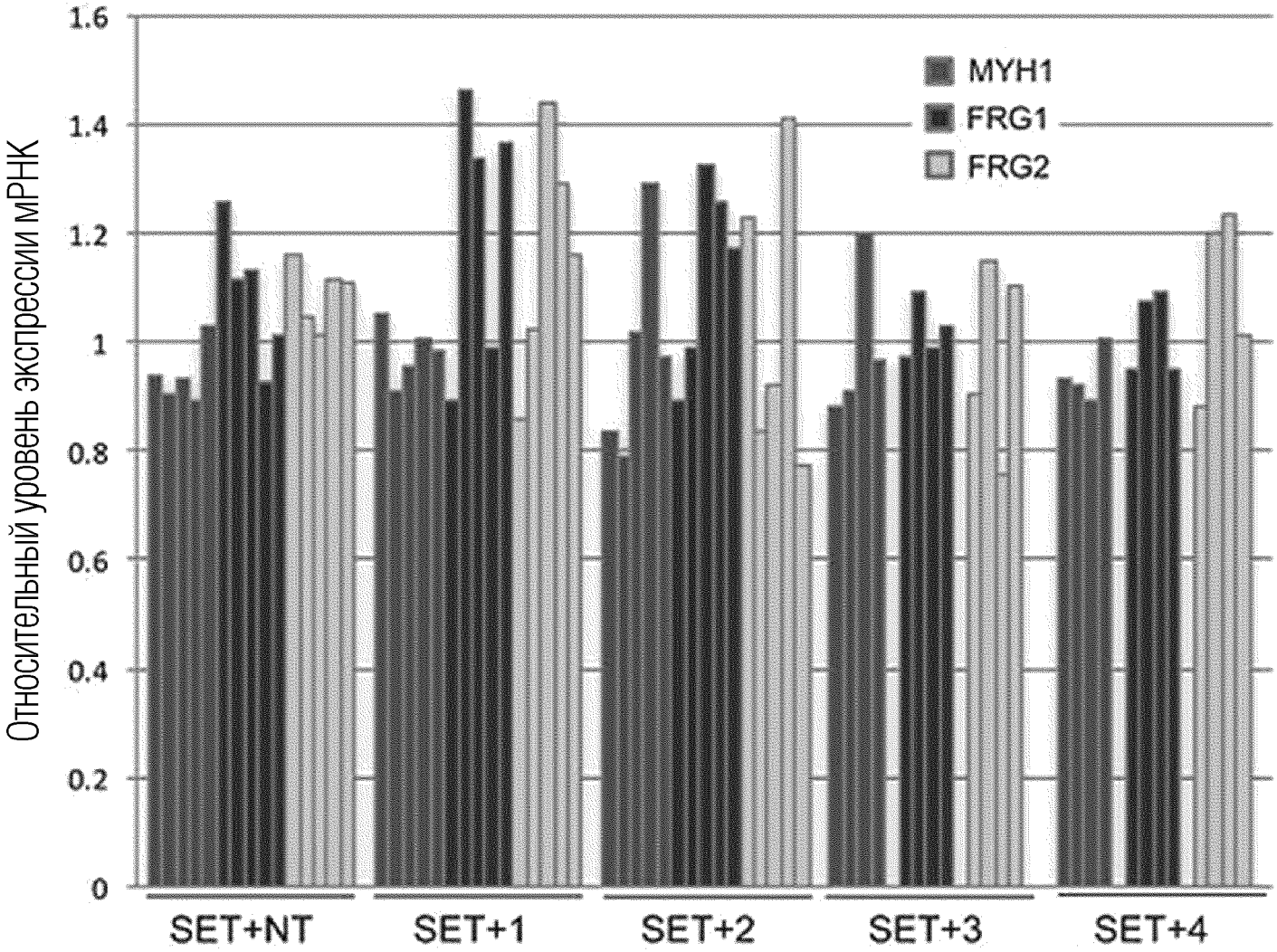
ФИГ. 5B


HP1γ
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
MyHC
FRG1
FRG2
dCas9-HP1γ
+
+
+
оцгРНК
--
NT
5

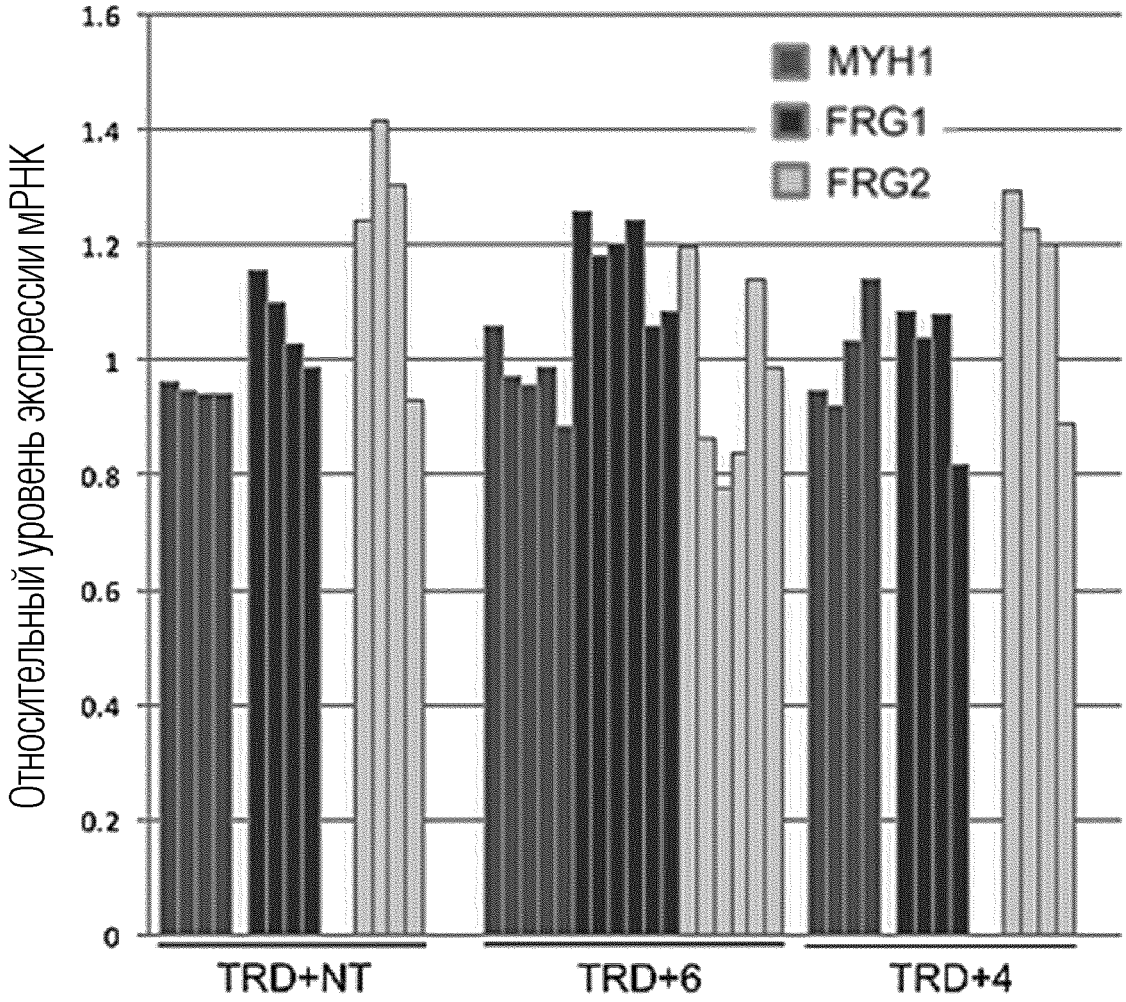
ФИГ. 5C


HP1α
Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
MyHC
FRG1
FRG2
dCas9-HP1α
+
+
+
+
оцгРНК
--
NT
2
6

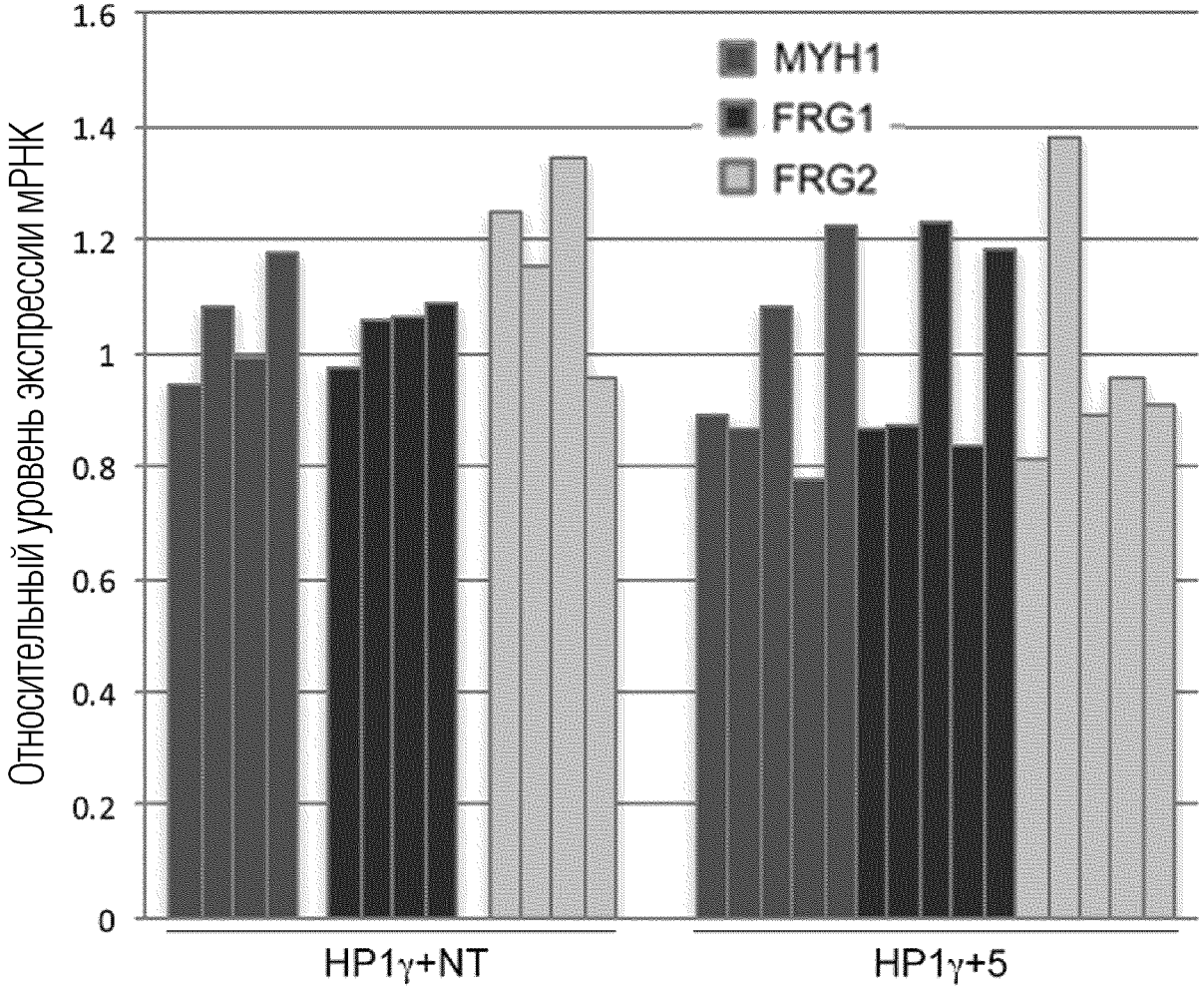
ФИГ. 5D


Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
MYH1
FRG1
FRG2
SET+NT
SET+1
SET+2
SET+3
SET+4

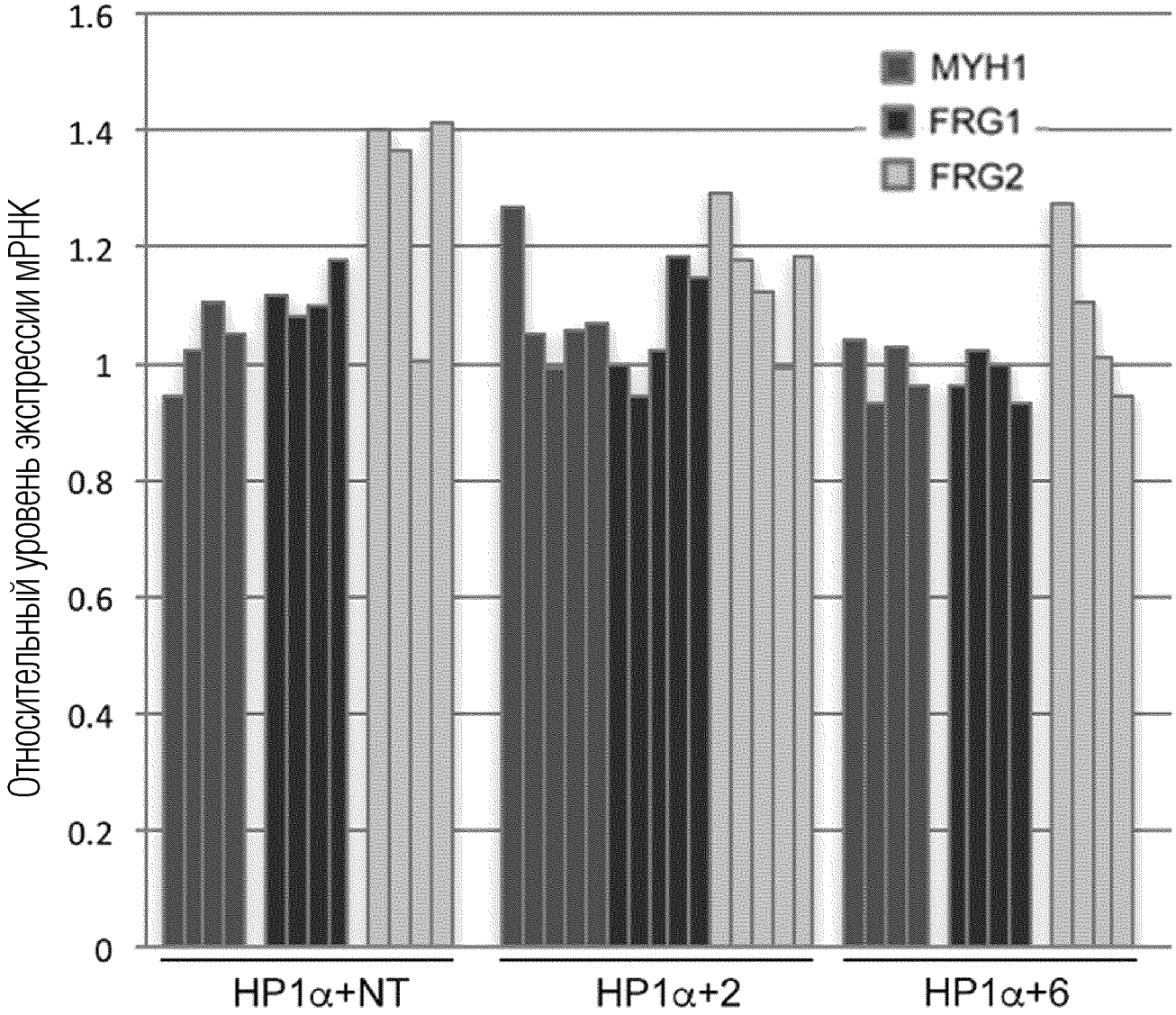
ФИГ. 6А


Относительный уровень экспрессии мРНК
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
MYH1
FRG1
FRG2
TRD+NT
TRD+6
TRD+4

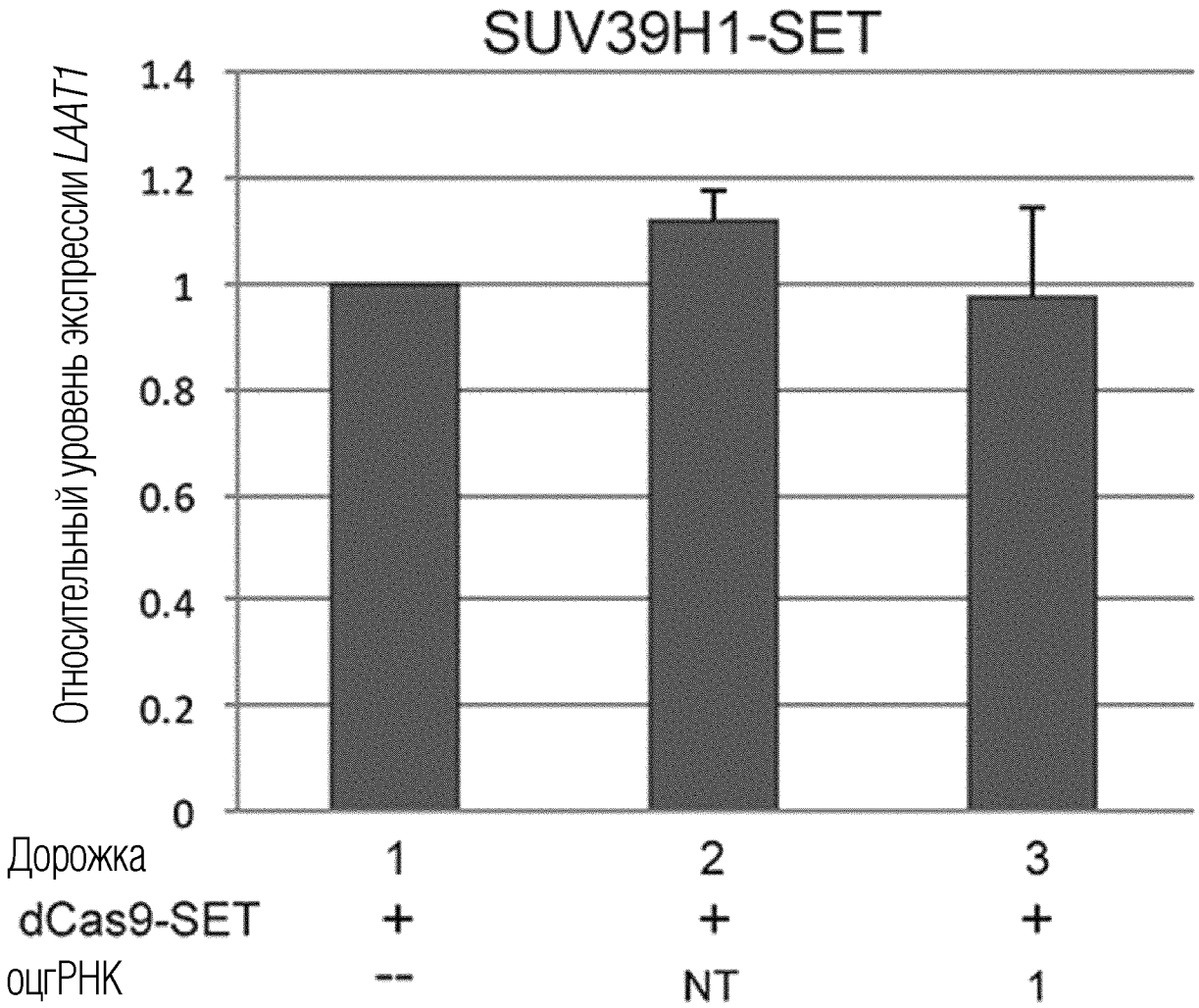
ФИГ. 6B


1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Относительный уровень экспрессии мРНК
MYH1
FRG1
FRG2
HP1γ+NT
HP1γ+5

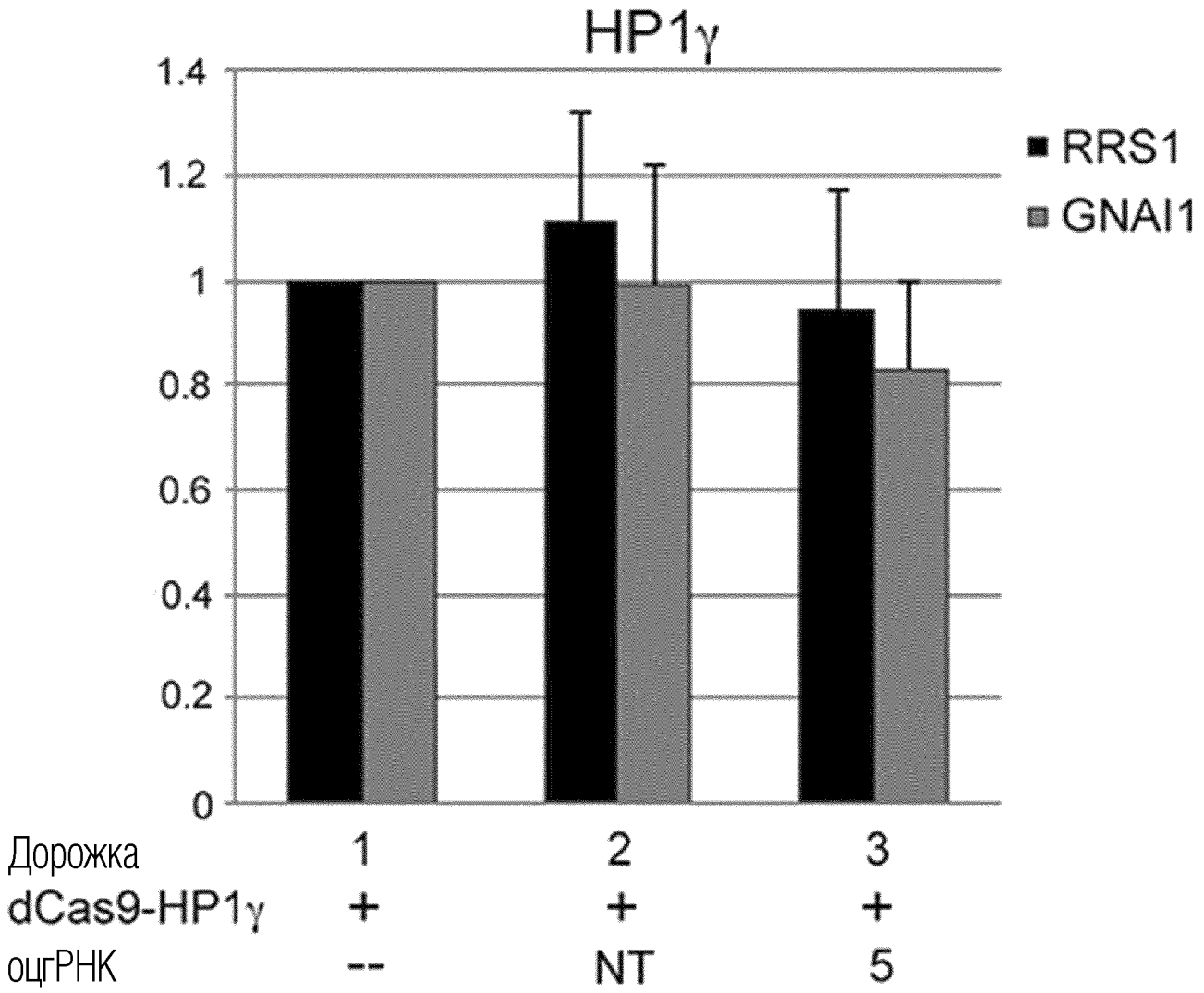
ФИГ. 6C


1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Относительный уровень экспрессии мРНК
MYH1
FRG1
FRG2
HP1α+NT
HP1α+2
HP1α+6

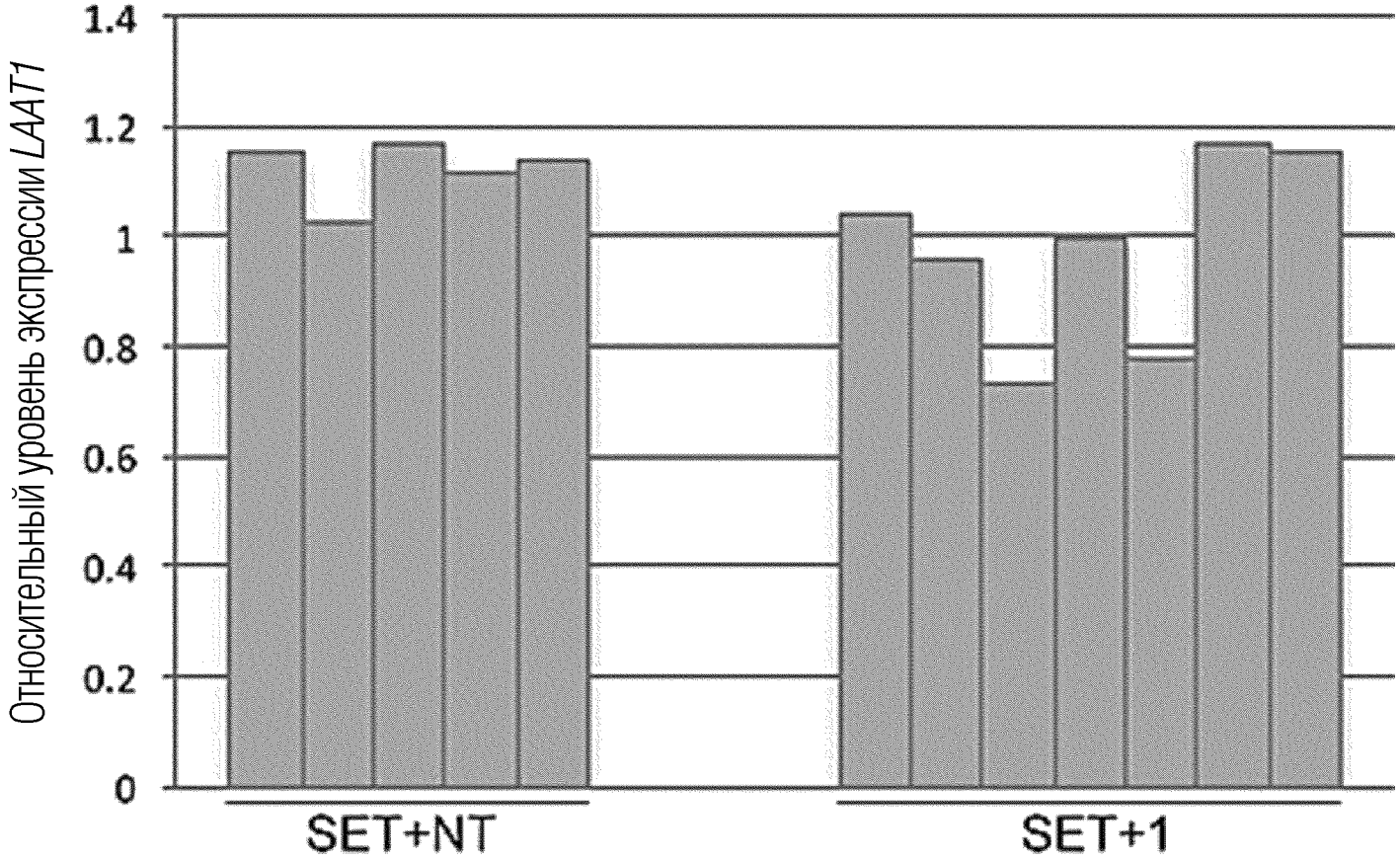
ФИГ. 6D


SUV39H1-SET
Относительный уровень экспрессии LAAT1
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Дорожка
1
2
3
dCas9-SET
+
+
+
оцгРНК
--
NT
1

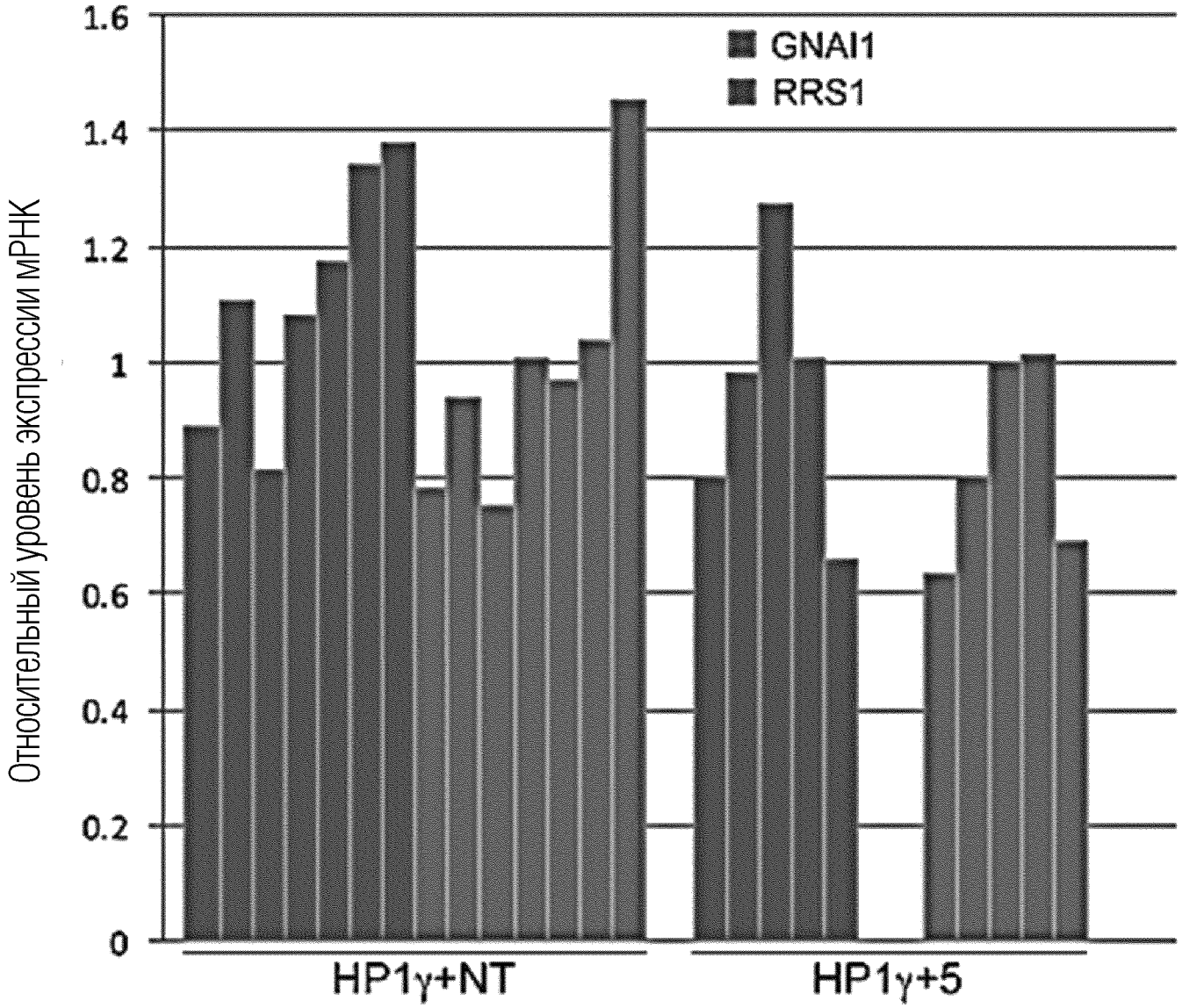
ФИГ. 7А


HP1γ
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
RRS1
GNAI1
Дорожка 1 2 3
dCas9-HP1γ + + +
оцгРНК -- NT 5

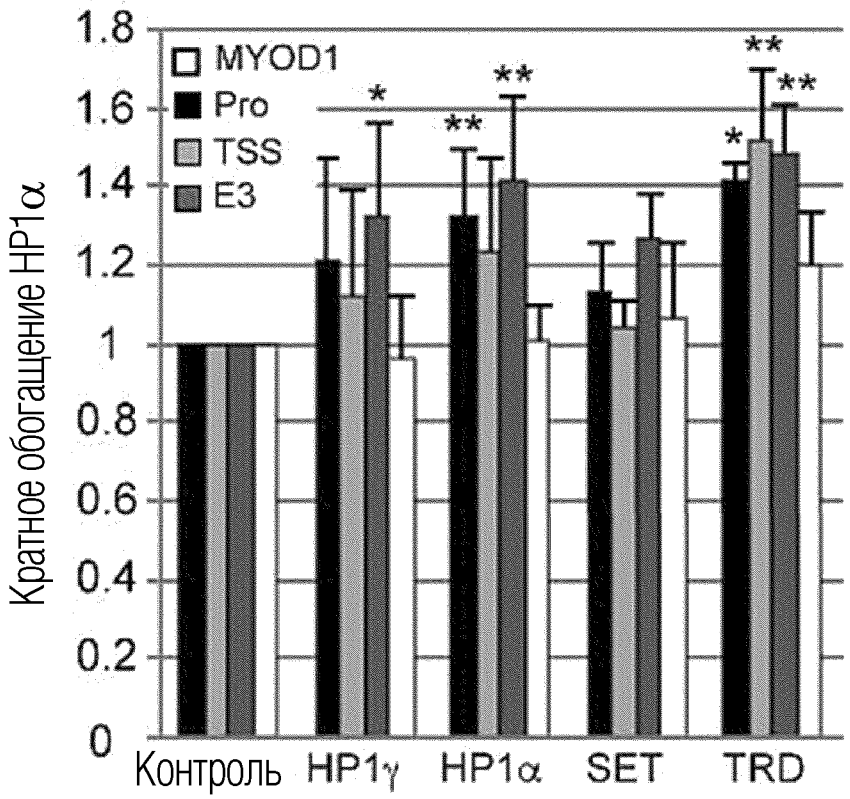
ФИГ. 7B


Относительный уровень экспрессии LAAT1
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
SET+NT
SET+1

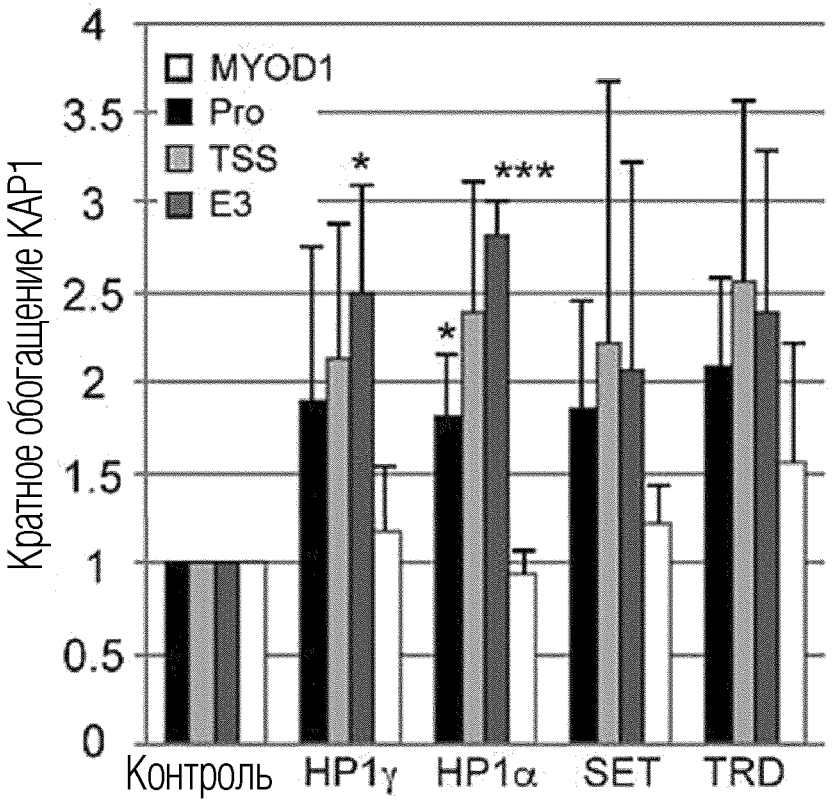
ФИГ. 8А


1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Относительный уровень экспрессии мРНК
GNAI1
RRS1
HP1γ+NT
HP1γ+5

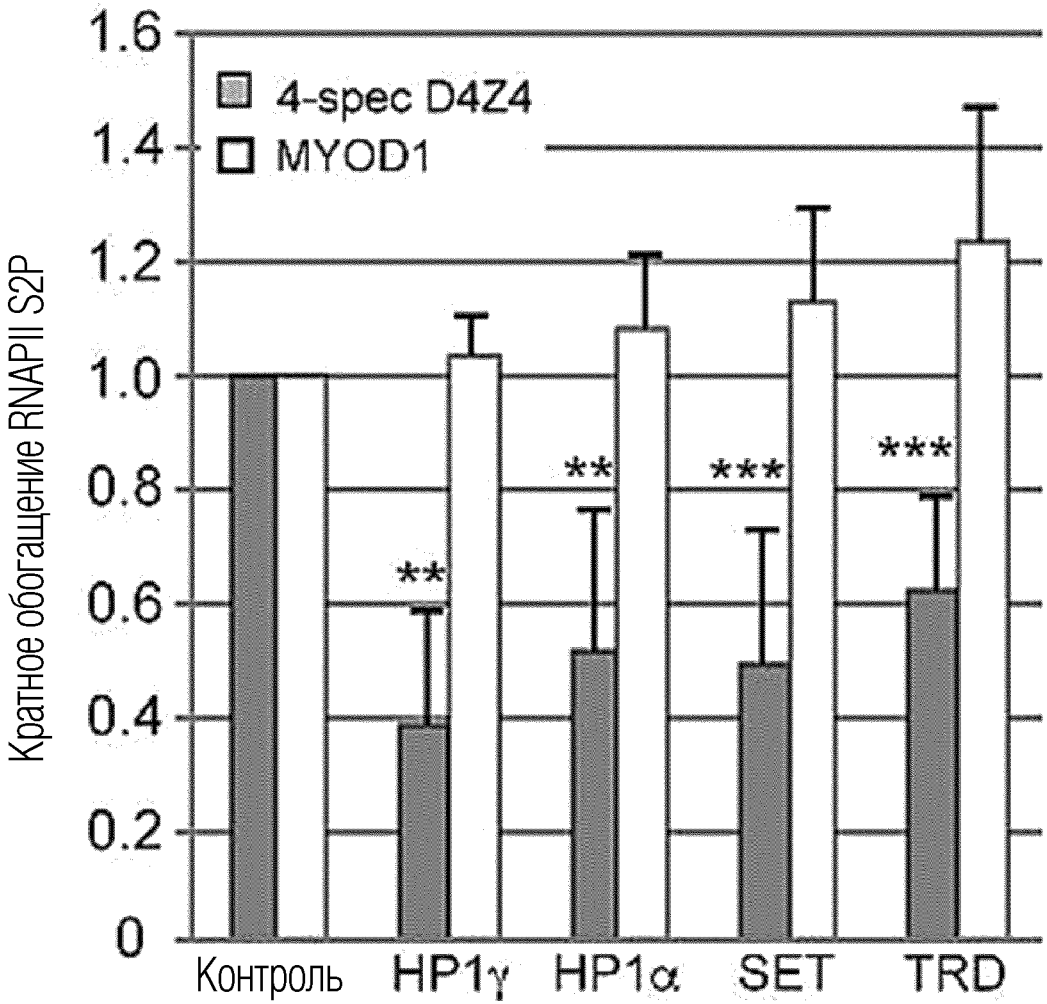
ФИГ. 8B


Кратное обогащение HP1α
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
MYOD1
Pro
TSS
E3
*
**
**
*
**
**
Контроль
HP1γ
HP1α
SET
TRD

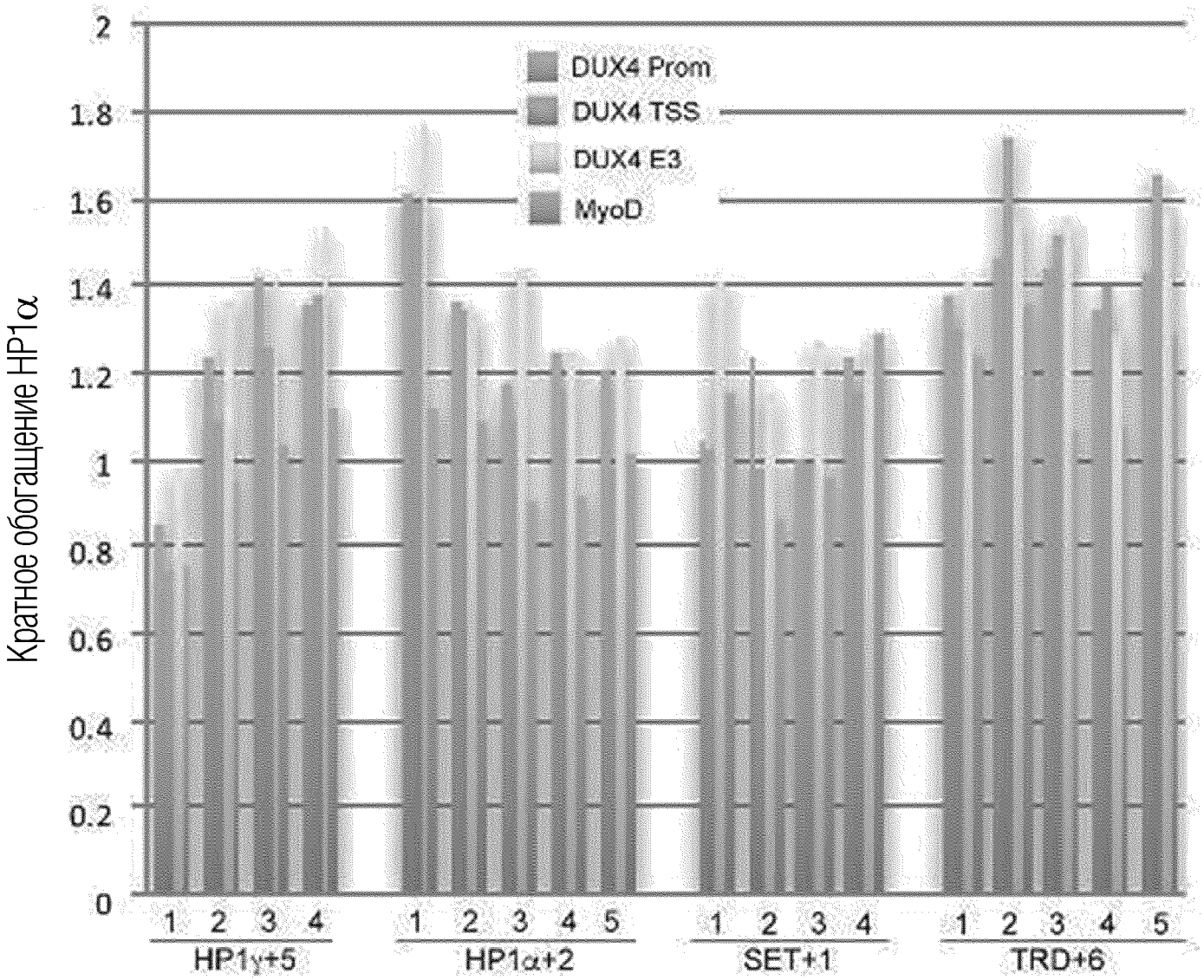
ФИГ. 9А


Кратное обогащение KAP1
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
MYOD1
Pro
TSS
E3
*
*
***
Контроль
HP1γ
HP1α
SET
TRD

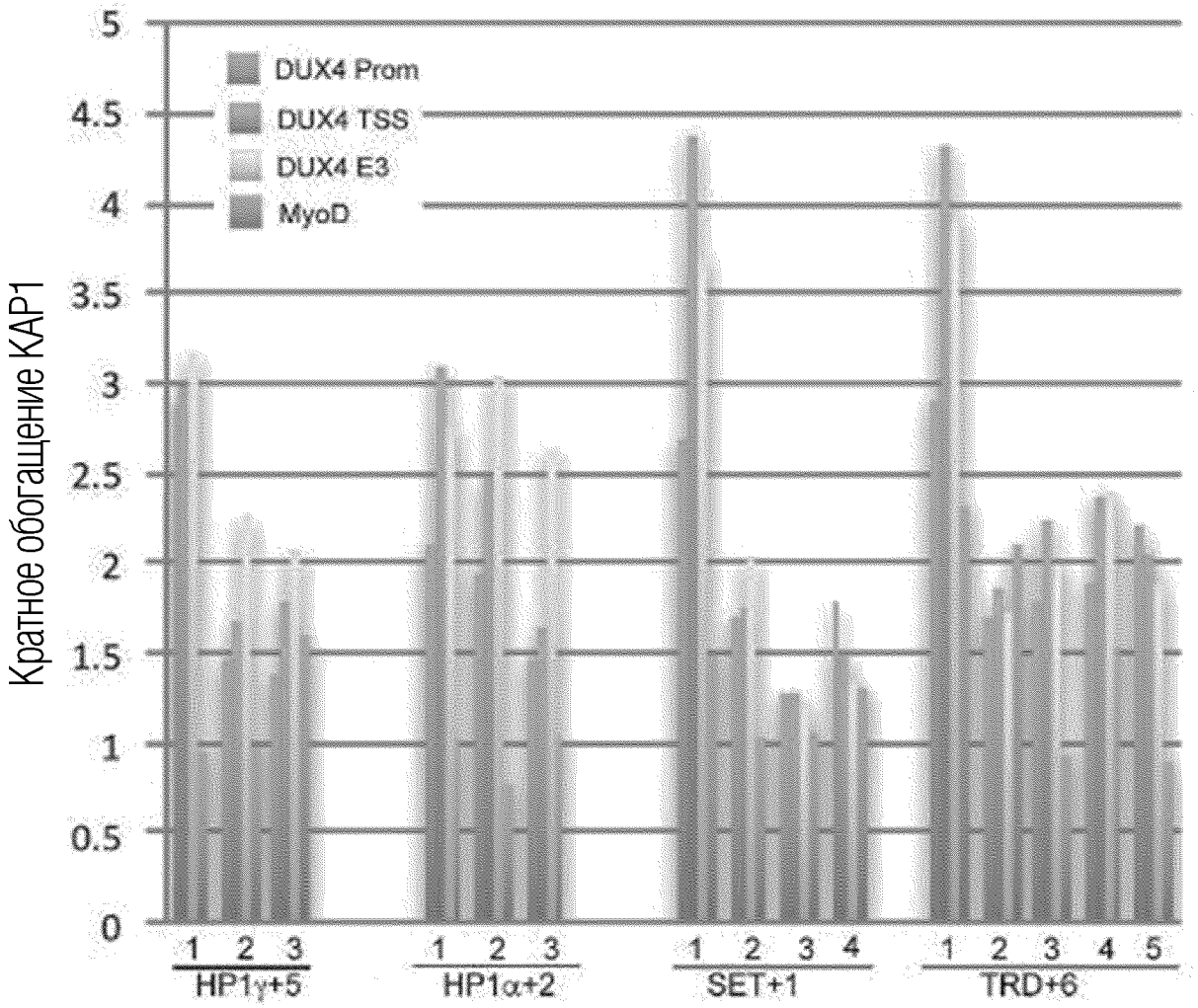
ФИГ. 9В


1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
4-spec D4Z4
MYOD1
Кратное обогащение RNAPII S2P
**
**
***
***
Контроль
HP1γ
HP1α
SET
TRD

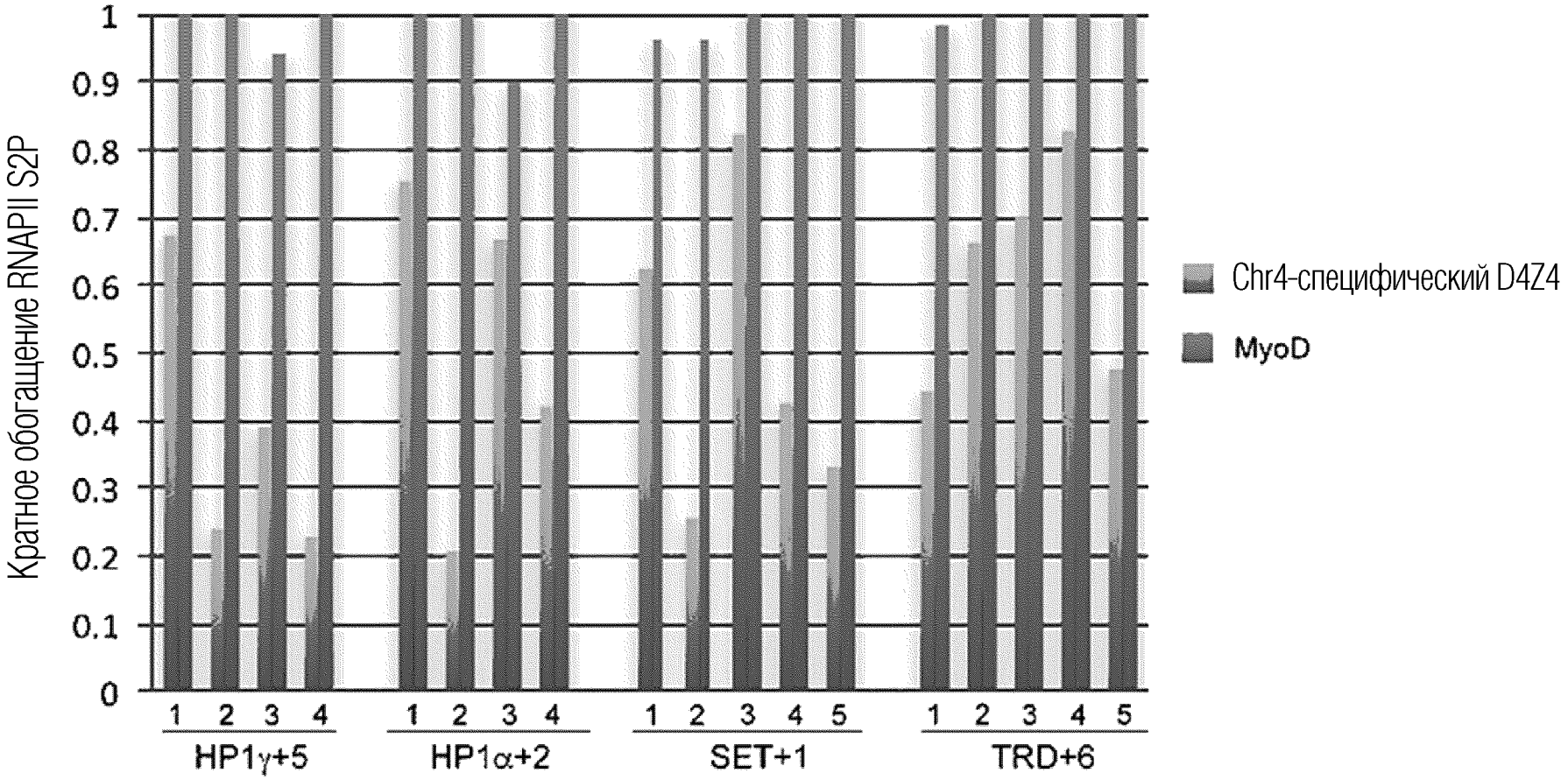
ФИГ. 9C


Кратное обогащение HP1α
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
DUX4 Prom
DUX4 TSS
DUX4 E3
MyoD
1 2 3 4
HP1γ+5
1 2 3 4 5
HP1α+2
1 2 3 4
SET+1
1 2 3 4 5
TRD+6

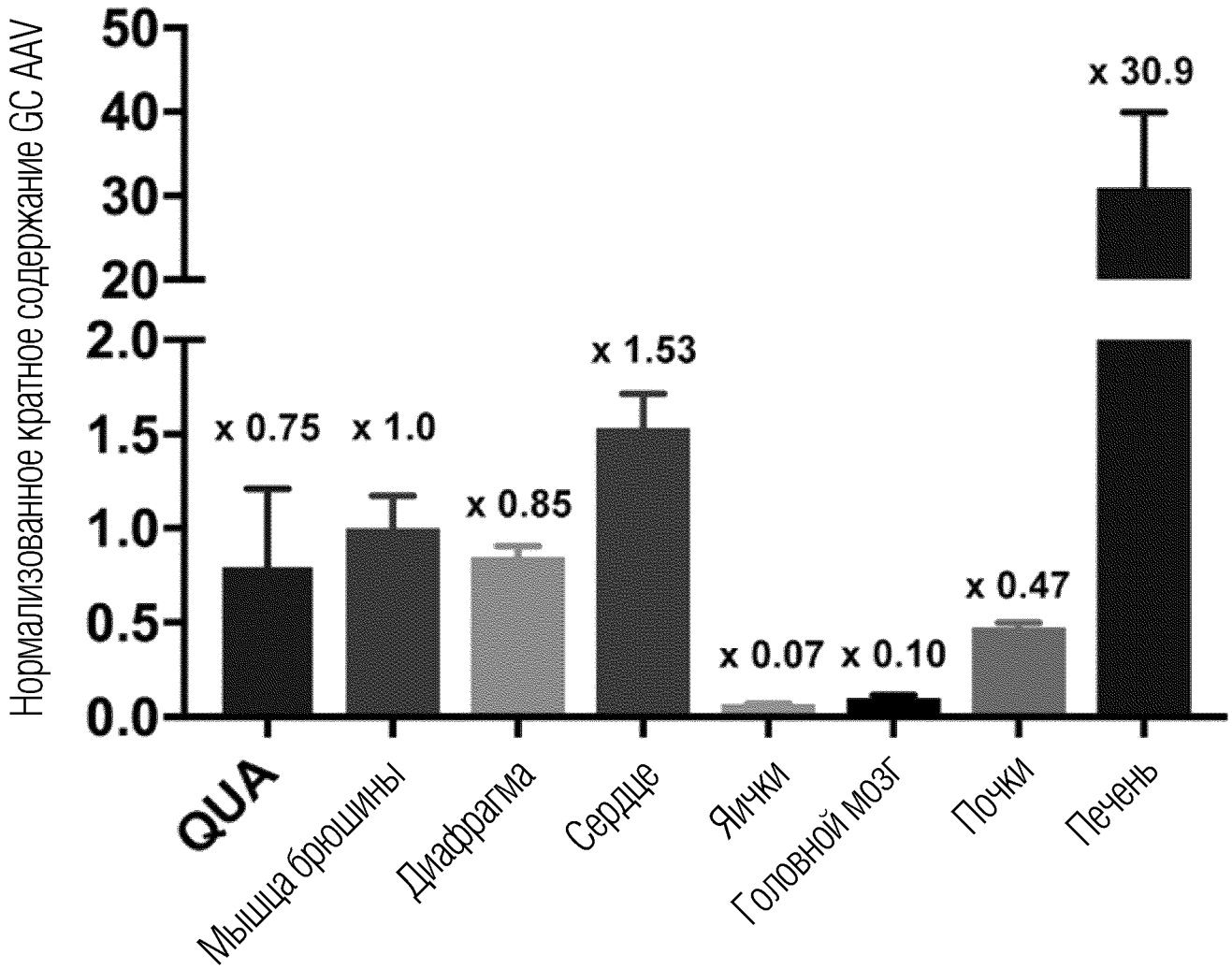
ФИГ. 10А


Кратное обогащение KAP1
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
DUX4 Prom
DUX4 TSS
DUX4 E3
MyoD
1 2 3
HP1γ+5
1 2 3
HP1α+2
1 2 3 4
SET+1
1 2 3 4 5
TRD+6

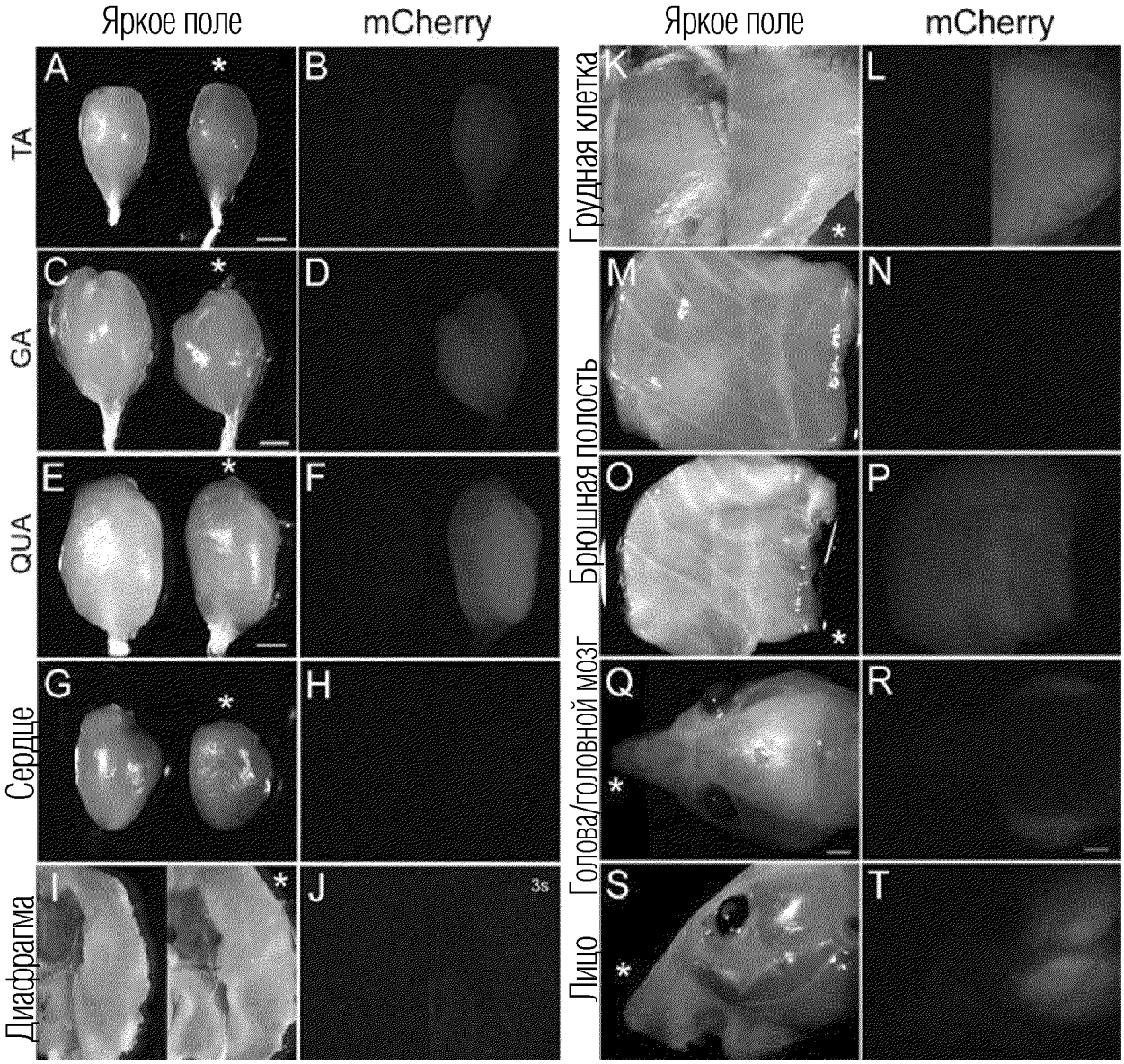
ФИГ. 10B


Кратное обогащение RNAPII S2P
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
1 2 3 4
HP1γ+5
1 2 3 4
HP1α+2
1 2 3 4 5
SET+1
1 2 3 4 5
TRD+6
Chr4-специфический D4Z4
MyoD

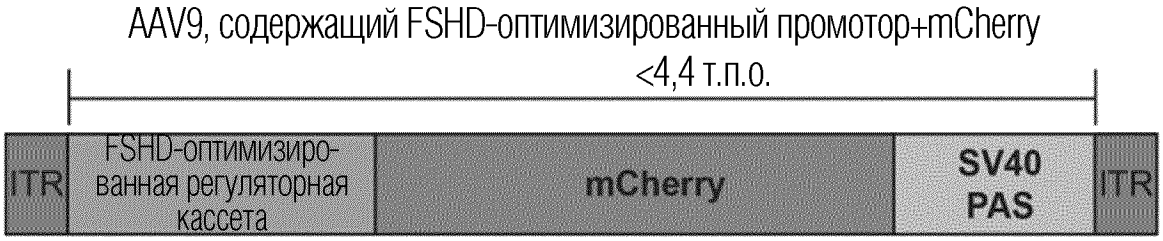
ФИГ. 10C


Нормализованное кратное содержание GC AAV
50
40
30
20
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
x 0.75
x 1.0
x 0.85
x 1.53
x 0.07
x 0.10
x 0.47
x 30.9
QUA
Мышца брюшины
Диафрагма
Сердце
Яички
Головной мозг
Почки
Печень

ФИГ. 11



ФИГ. 12A-12T

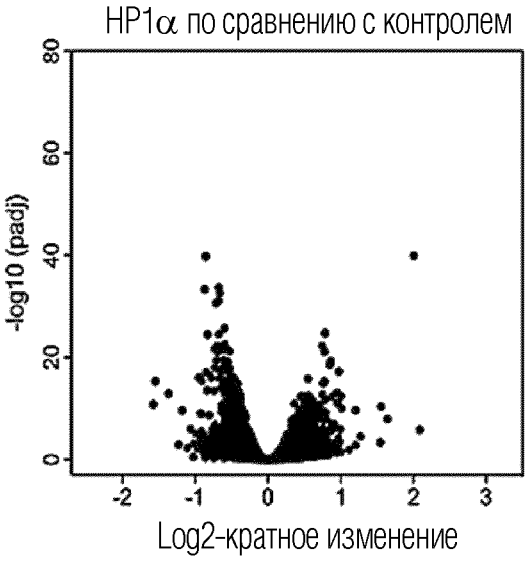


ФИГ. 12U

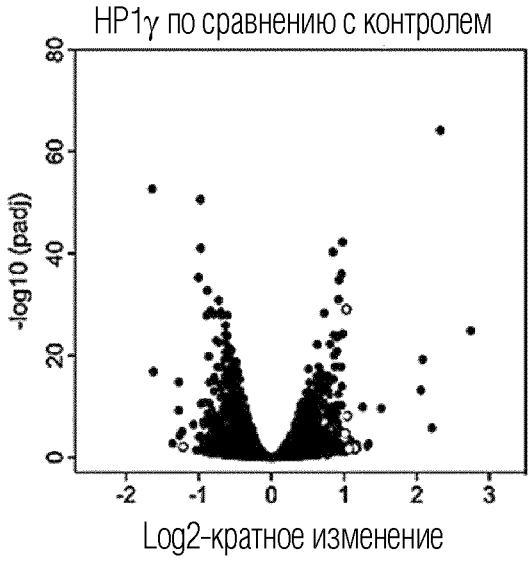
Яркое поле
mCherry
Яркое поле
mCherry
Седалищный нерв
Легкие
Почки
Печень
Поджелудочная железа
Кишка
Селезенка
Тимус
Яички
Семенной пузырек
A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T

ФИГ. 13A-13T

ФИГ. 14A



ФИГ. 14B



ФИГ. 14C

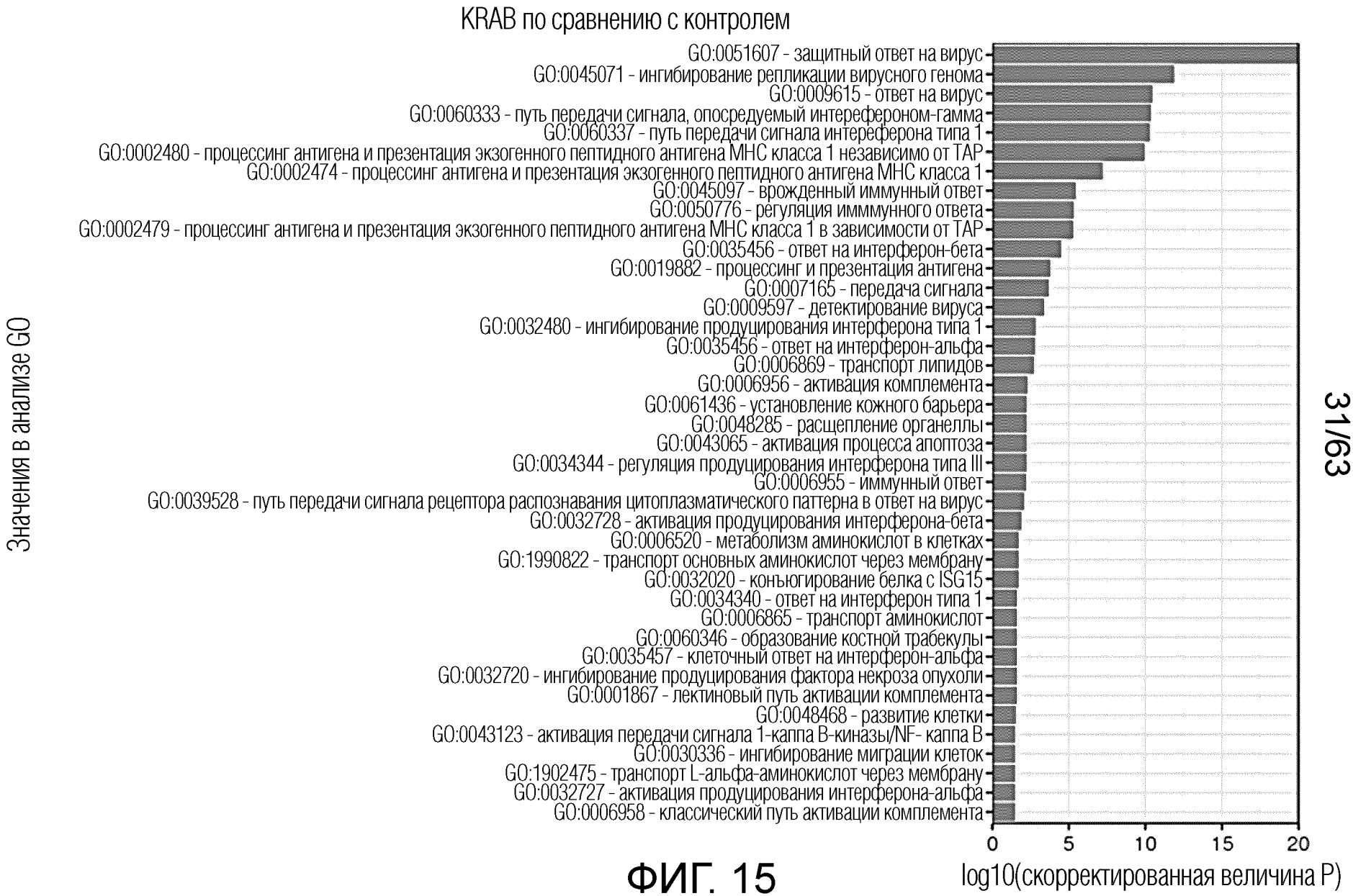
ФИГ. 14D

ФИГ. 14E

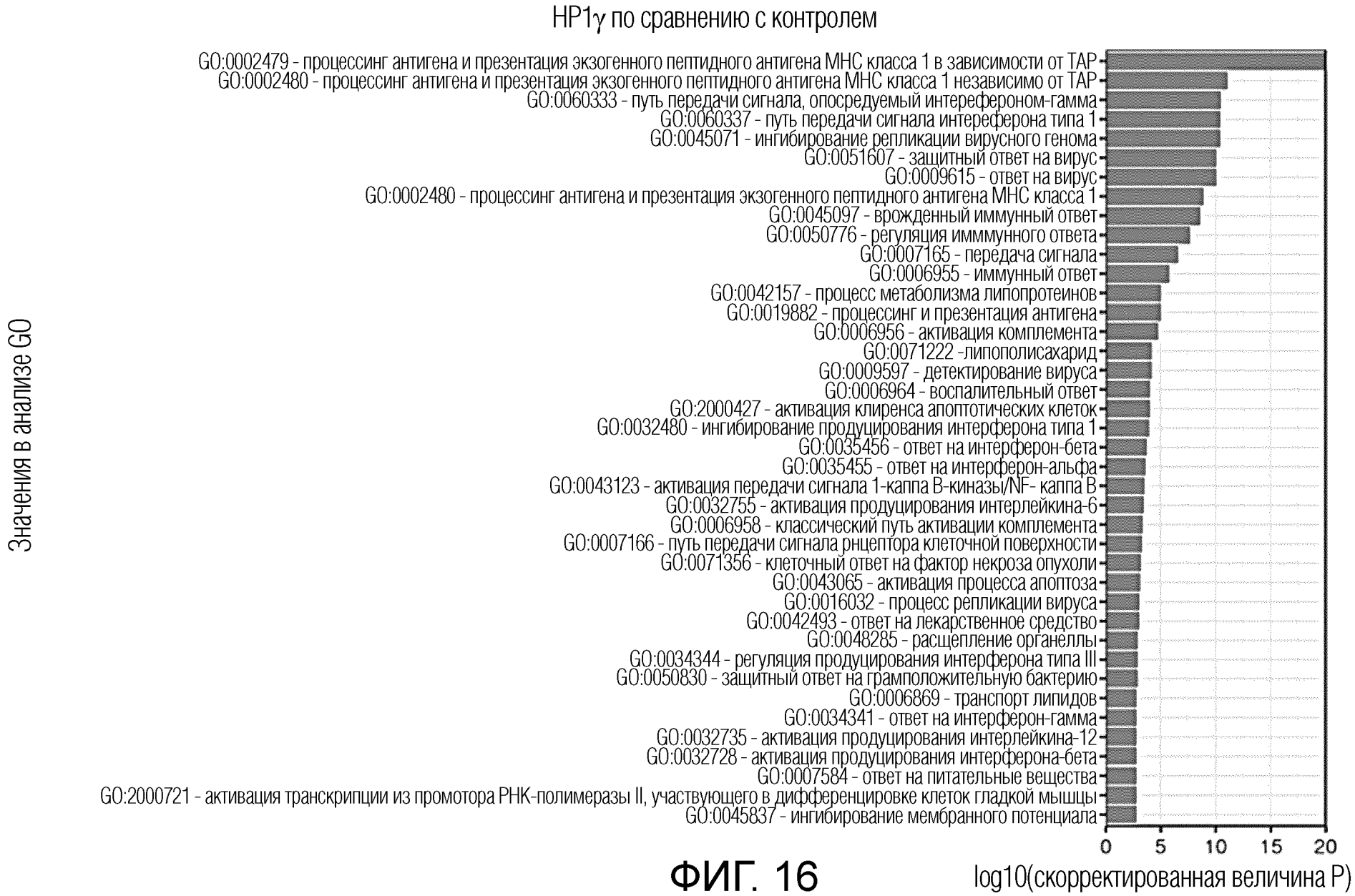
Уникальные дифференциально экспрессированные гены

KRAB			HP1γ	SET	TRD	HP1α
37			8	7	0	0
CDS1	IRS4	PLEKHA7	ATP8B3	CASS4		
CHKB-CPT1B	KCNG1	PSAT1	C1QL1	HAAO		
CHST6	LRGUK	PYGM	COL9A2	MEF2C-AS1		
COL24A1	MUC20	RASL11B	HELZ2	MYBPC2		
DDX25	MYRIP	REC8	OVCH2	NXPH3		
DLX3	NPAS3	RFX8	SCT	PTHLH		
DNAH12	NRGN	RGR	ST8SIA6	RASGEF1A		
ESRRG	OR52H1	SBK2	VGLL2			
FBN2	PARM1	SLCO2A1				
FER1L5	PCDH1	SMTNL1				
FMO6P	PDE6A	SOX5				
GPAT3	PKP2	TLE2				
GRIN2B						

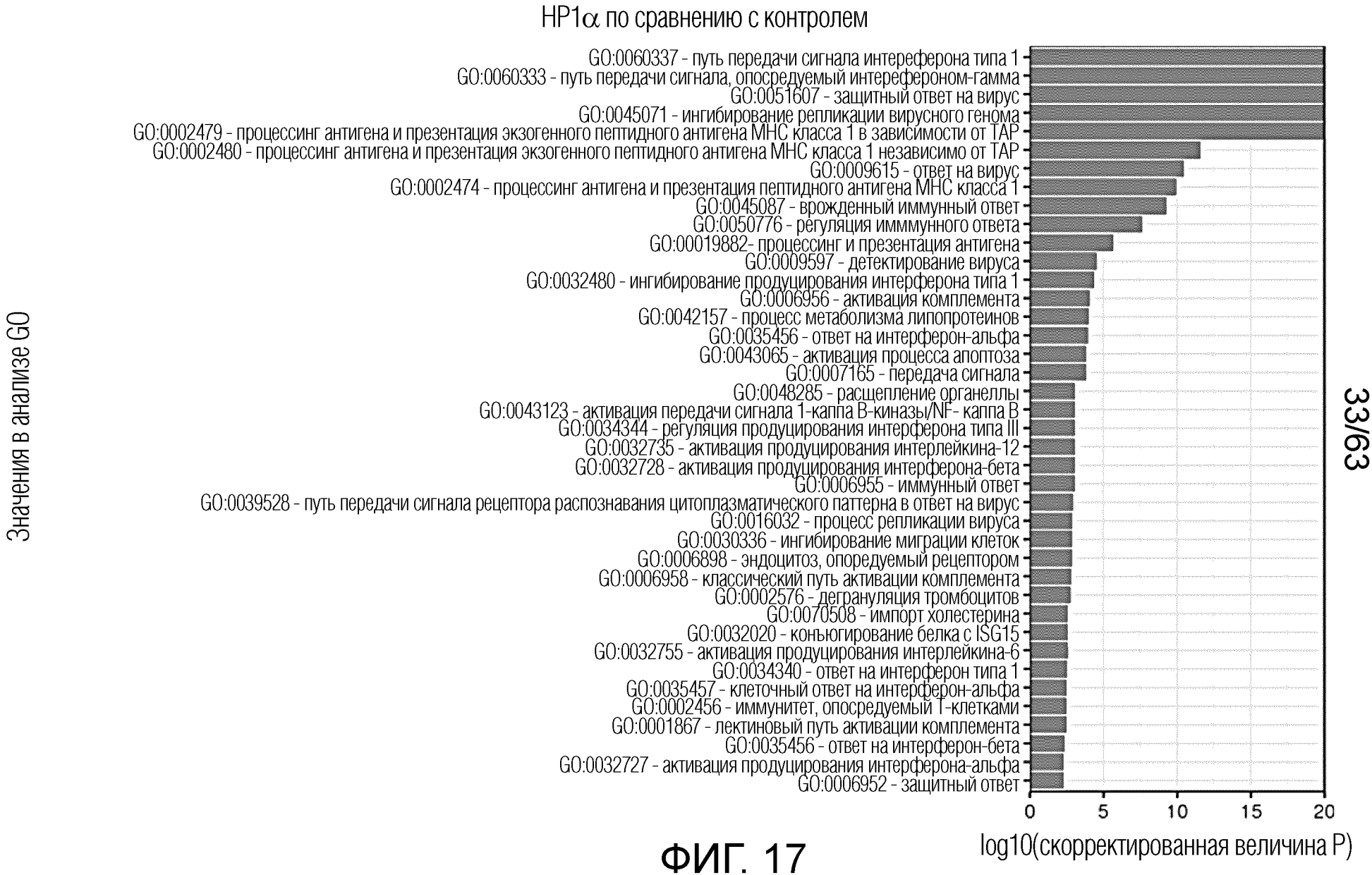
ФИГ. 14F


KRAB по сравнению с контролем
Значения в анализе GO
GO:0051607 - защитный ответ на вирус
GO:0045071 - ингибирование репликации вирусного генома
GO:0009615 - ответ на вирус
GO:0060333 - путь передачи сигнала, опосредуемый интерфероном-гамма
GO:0060337 - путь передачи сигнала интерферона типа 1
GO:0002480 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 независимо от TAP
GO:0002474 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1
GO:0045097 - врожденный иммунный ответ
GO:0050776 - регуляция имммунного ответа
GO:0002479 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 в зависимости от TAP
GO:0035456 - ответ на интерферон-бета
GO:0019882 - процессинг и презентация антигена
GO:0007165 - передача сигнала
GO:0009597 - детектирование вируса
GO:0032480 - ингибирование продуцирования интерферона типа 1
GO:0035456 - ответ на интерферон-альфа
GO:0006869 - транспорт липидов
GO:0006956 - активация комплемента
GO:0061436 - установление кожного барьера
GO:0048285 - расщепление органеллы
GO:0043065 - активация процесса апоптоза
GO:0034344 - регуляция продуцирования интерферона типа III
GO:0006955 - иммунный ответ
GO:0039528 - путь передачи сигнала рецептора распознавания цитоплазматического паттерна в ответ на вирус
GO:0032728 - активация продуцирования интерферона-бета
GO:0006520 - метаболизм аминокислот в клетках
GO:1990822 - транспорт основных аминокислот через мембрану
GO:0032020 - конъюгирование белка с ISG15
GO:0034340 - ответ на интерферон типа 1
GO:0006865 - транспорт аминокислот
GO:0060346 - образование костной трабекулы
GO:0035457 - клеточный ответ на интерферон-альфа
GO:0032720 - ингибирование продуцирования фактора некроза опухоли
GO:0001867 - лектиновый путь активации комплемента
GO:0048468 - развитие клетки
GO:0043123 - активация передачи сигнала 1-каппа B-киназы/NF- каппа B
GO:0030336 - ингибирование миграции клеток
GO:1902475 - транспорт L-альфа-аминокислот через мембрану
GO:0032727 - активация продуцирования интерферона-альфа
GO:0006958 - классический путь активации комплемента
0
5
10
15
20
log10(скорректированная величина P)

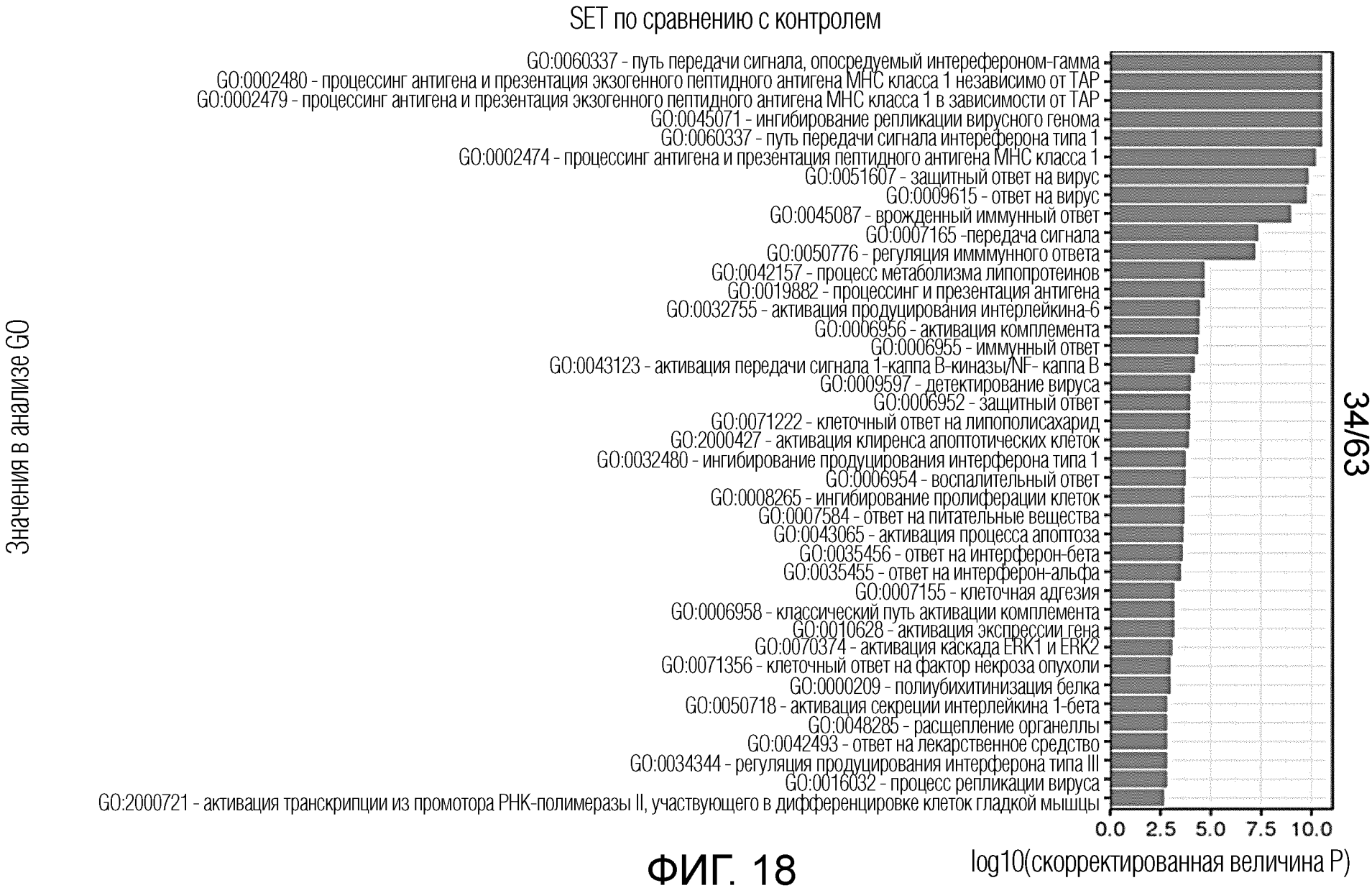
ФИГ. 15


HP1γ по сравнению с контролем
Значения в анализе GO
GO:0002479 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 в зависимости от TAP
GO:0002480 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 независимо от TAP
GO:0060333 - путь передачи сигнала, опосредуемый интерфероном-гамма
GO:0060337 - путь передачи сигнала интерферона типа 1
GO:0045071 - ингибирование репликации вирусного генома
GO:0051607 - защитный ответ на вирус
GO:0009615 - ответ на вирус
GO:0002480 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1
GO:0045097 - врожденный иммунный ответ
GO:0050776 - регуляция имммунного ответа
GO:0007165 - передача сигнала
GO:0006955 - иммунный ответ
GO:0042157 - процесс метаболизма липопротеинов
GO:0019882 - процессинг и презентация антигена
GO:0006956 - активация комплемента
GO:0071222 -липополисахарид
GO:0009597 - детектирование вируса
GO:0006964 - воспалительный ответ
GO:2000427 - активация клиренса апоптотических клеток
GO:0032480 - ингибирование продуцирования интерферона типа 1
GO:0035456 - ответ на интерферон-бета
GO:0035455 - ответ на интерферон-альфа
GO:0043123 - активация передачи сигнала 1-каппа B-киназы/NF- каппа B
GO:0032755 - активация продуцирования интерлейкина-6
GO:0006958 - классический путь активации комплемента
GO:0007166 - путь передачи сигнала рнцептора клеточной поверхности
GO:0071356 - клеточный ответ на фактор некроза опухоли
GO:0043065 - активация процесса апоптоза
GO:0016032 - процесс репликации вируса
GO:0042493 - ответ на лекарственное средство
GO:0048285 - расщепление органеллы
GO:0034344 - регуляция продуцирования интерферона типа III
GO:0050830 - защитный ответ на грамположительную бактерию
GO:0006869 - транспорт липидов
GO:0034341 - ответ на интерферон-гамма
GO:0032735 - активация продуцирования интерлейкина-12
GO:0032728 - активация продуцирования интерферона-бета
GO:0007584 - ответ на питательные вещества
GO:2000721 - активация транскрипции из промотора РНК-полимеразы II, участвующего в дифференцировке клеток гладкой мышцы
GO:0045837 - ингибирование мембранного потенциала
0
5
10
15
20
log10(скорректированная величина P)

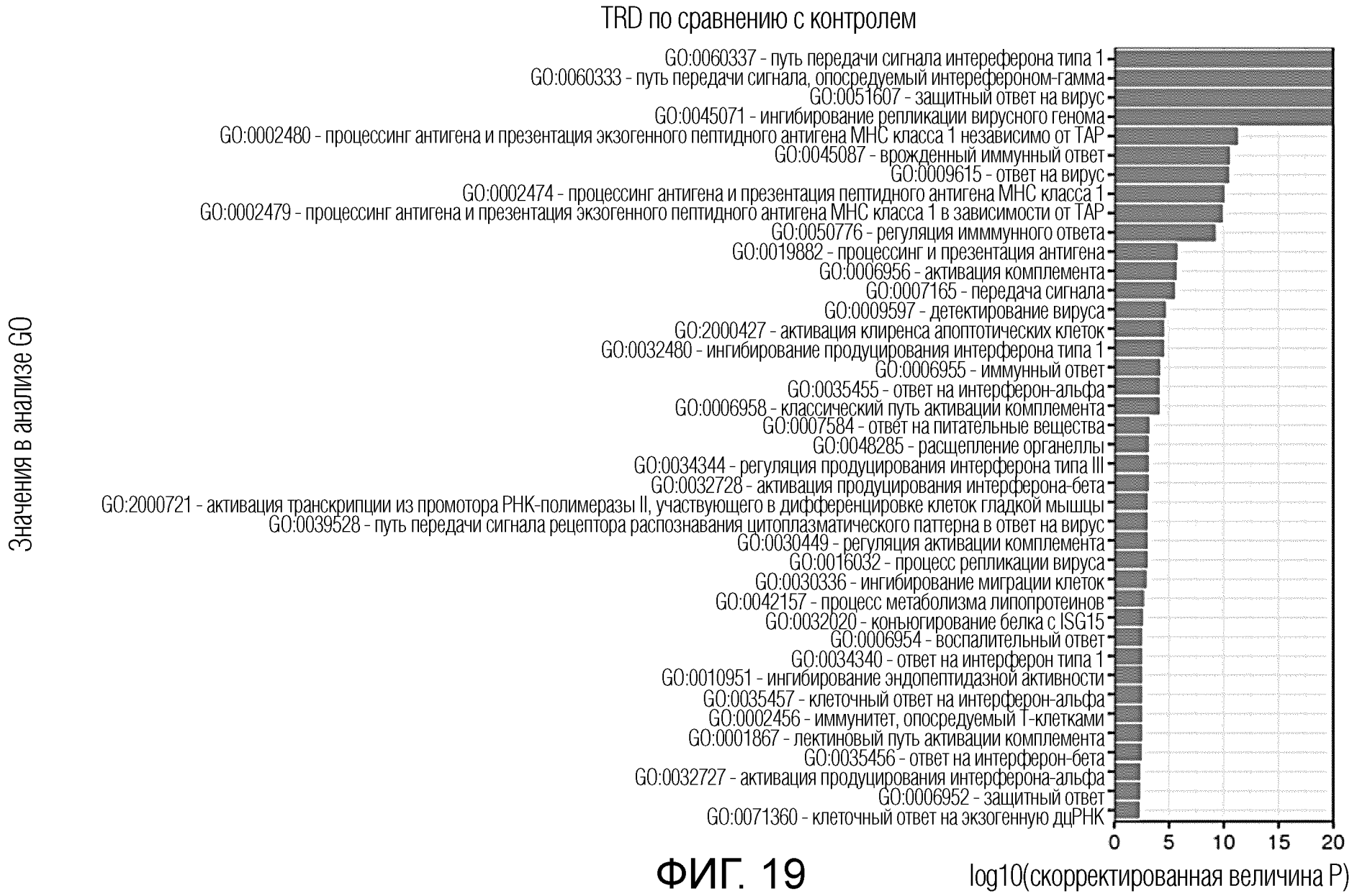
ФИГ. 16


HP1α по сравнению с контролем
Значения в анализе GO
GO:0060337 - путь передачи сигнала интереферона типа 1
GO:0060333 - путь передачи сигнала, опосредуемый интерефероном-гамма
GO:0051607 - защитный ответ на вирус
GO:0045071 - ингибирование репликации вирусного генома
GO:0002479 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 в зависимости от TAP
GO:0002480 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 независимо от TAP
GO:0009615 - ответ на вирус
GO:0002474 - процессинг антигена и презентация пептидного антигена МНС класса 1
GO:0045087 - врожденный иммунный ответ
GO:0050776 - регуляция имммунного ответа
GO:00019882- процессинг и презентация антигена
GO:0009597 - детектирование вируса
GO:0032480 - ингибирование продуцирования интерферона типа 1
GO:0006956 - активация комплемента
GO:0042157 - процесс метаболизма липопротеинов
GO:0035456 - ответ на интерферон-альфа
GO:0043065 - активация процесса апоптоза
GO:0007165 - передача сигнала
GO:0048285 - расщепление органеллы
GO:0043123 - активация передачи сигнала 1-каппа B-киназы/NF- каппа B
GO:0034344 - регуляция продуцирования интерферона типа III
GO:0032735 - активация продуцирования интерлейкина-12
GO:0032728 - активация продуцирования интерферона-бета
GO:0006955 - иммунный ответ
GO:0039528 - путь передачи сигнала рецептора распознавания цитоплазматического паттерна в ответ на вирус
GO:0016032 - процесс репликации вируса
GO:0030336 - ингибирование миграции клеток
GO:0006898 - эндоцитоз, опоредуемый рецептором
GO:0006958 - классический путь активации комплемента
GO:0002576 - дегрануляция тромбоцитов
GO:0070508 - импорт холестерина
GO:0032020 - конъюгирование белка с ISG15
GO:0032755 - активация продуцирования интерлейкина-6
GO:0034340 - ответ на интерферон типа 1
GO:0035457 - клеточный ответ на интерферон-альфа
GO:0002456 - иммунитет, опосредуемый Т-клетками
GO:0001867 - лектиновый путь активации комплемента
GO:0035456 - ответ на интерферон-бета
GO:0032727 - активация продуцирования интерферона-альфа
GO:0006952 - защитный ответ
0
5
10
15
20
log10(скорректированная величина P)

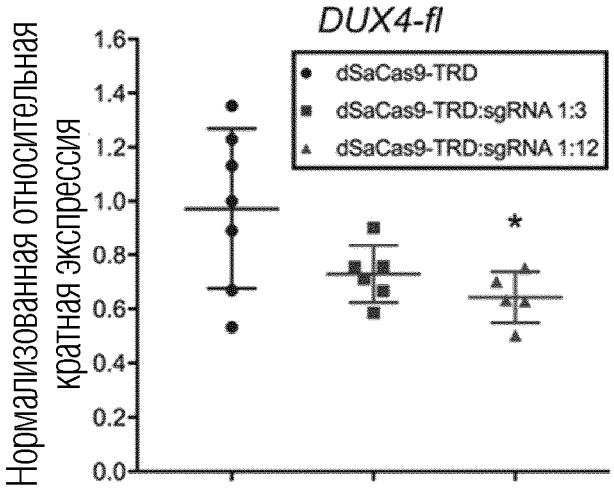
ФИГ. 17


SET по сравнению с контролем
Значения в анализе GO
GO:0060337 - путь передачи сигнала, опосредуемый интерфероном-гамма
GO:0002480 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 независимо от TAP
GO:0002479 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 в зависимости от TAP
GO:0045071 - ингибирование репликации вирусного генома
GO:0060337 - путь передачи сигнала интерферона типа 1
GO:0002474 - процессинг антигена и презентация пептидного антигена МНС класса 1
GO:0051607 - защитный ответ на вирус
GO:0009615 - ответ на вирус
GO:0045087 - врожденный иммунный ответ
GO:0007165 -передача сигнала
GO:0050776 - регуляция имммунного ответа
GO:0042157 - процесс метаболизма липопротеинов
GO:0019882 - процессинг и презентация антигена
GO:0032755 - активация продуцирования интерлейкина-6
GO:0006956 - активация комплемента
GO:0006955 - иммунный ответ
GO:0043123 - активация передачи сигнала 1-каппа B-киназы/NF- каппа B
GO:0009597 - детектирование вируса
GO:0006952 - защитный ответ
GO:0071222 - клеточный ответ на липополисахарид
GO:2000427 - активация клиренса апоптотических клеток
GO:0032480 - ингибирование продуцирования интерферона типа 1
GO:0006954 - воспалительный ответ
GO:0008265 - ингибирование пролиферации клеток
GO:0007584 - ответ на питательные вещества
GO:0043065 - активация процесса апоптоза
GO:0035456 - ответ на интерферон-бета
GO:0035455 - ответ на интерферон-альфа
GO:0007155 - клеточная адгезия
GO:0006958 - классический путь активации комплемента
GO:0010628 - активация экспрессии гена
GO:0070374 - активация каскада ERK1 и ERK2
GO:0071356 - клеточный ответ на фактор некроза опухоли
GO:0000209 - полиубихитинизация белка
GO:0050718 - активация секреции интерлейкина 1-бета
GO:0048285 - расщепление органеллы
GO:0042493 - ответ на лекарственное средство
GO:0034344 - регуляция продуцирования интерферона типа III
GO:0016032 - процесс репликации вируса
GO:2000721 - активация транскрипции из промотора РНК-полимеразы II, участвующего в дифференцировке клеток гладкой мышцы
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
log10(скорректированная величина P)

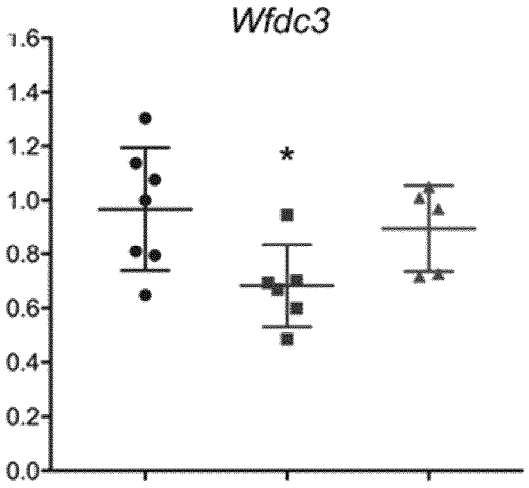
ФИГ. 18


TRD по сравнению с контролем
Значения в анализе GO
GO:0060337 - путь передачи сигнала интереферона типа 1
GO:0060333 - путь передачи сигнала, опосредуемый интерефероном-гамма
GO:0051607 - защитный ответ на вирус
GO:0045071 - ингибирование репликации вирусного генома
GO:0002480 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 независимо от TAP
GO:0045087 - врожденный иммунный ответ
GO:0009615 - ответ на вирус
GO:0002474 - процессинг антигена и презентация пептидного антигена МНС класса 1
GO:0002479 - процессинг антигена и презентация экзогенного пептидного антигена МНС класса 1 в зависимости от TAP
GO:0050776 - регуляция имммунного ответа
GO:0019882 - процессинг и презентация антигена
GO:0006956 - активация комплемента
GO:0007165 - передача сигнала
GO:0009597 - детектирование вируса
GO:2000427 - активация клиренса апоптотических клеток
GO:0032480 - ингибирование продуцирования интерферона типа 1
GO:0006955 - иммунный ответ
GO:0035455 - ответ на интерферон-альфа
GO:0006958 - классический путь активации комплемента
GO:0007584 - ответ на питательные вещества
GO:0048285 - расщепление органеллы
GO:0034344 - регуляция продуцирования интерферона типа III
GO:0032728 - активация продуцирования интерферона-бета
GO:2000721 - активация транскрипции из промотора РНК-полимеразы II, участвующего в дифференцировке клеток гладкой мышцы
GO:0039528 - путь передачи сигнала рецептора распознавания цитоплазматического паттерна в ответ на вирус
GO:0030449 - регуляция активации комплемента
GO:0016032 - процесс репликации вируса
GO:0030336 - ингибирование миграции клеток
GO:0042157 - процесс метаболизма липопротеинов
GO:0032020 - коньюгирование белка с ISG15
GO:0006954 - воспалительный ответ
GO:0034340 - ответ на интерферон типа 1
GO:0010951 - ингибирование эндопептидазной активности
GO:0035457 - клеточный ответ на интерферон-альфа
GO:0002456 - иммунитет, опосредуемый Т-клетками
GO:0001867 - лектиновый путь активации комплемента
GO:0035456 - ответ на интерферон-бета
GO:0032727 - активация продуцирования интерферона-альфа
GO:0006952 - защитный ответ
GO:0071360 - клеточный ответ на экзогенную дцРНК
0
5
10
15
20
log10(скорректированная величина P)

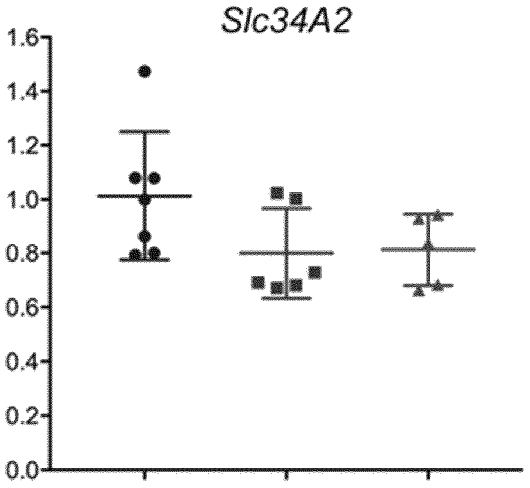
ФИГ. 19



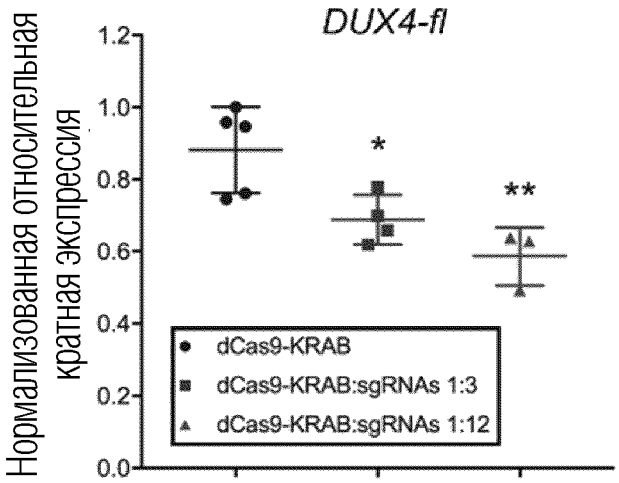
ФИГ. 20A



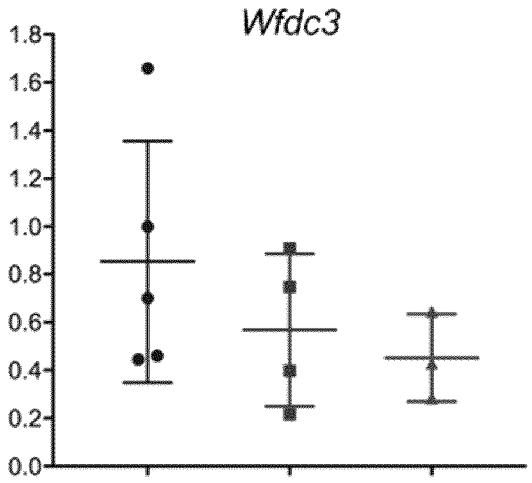
ФИГ. 20B



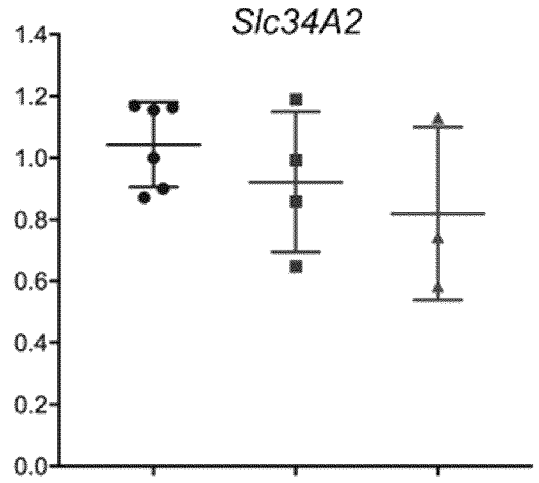
ФИГ. 20C



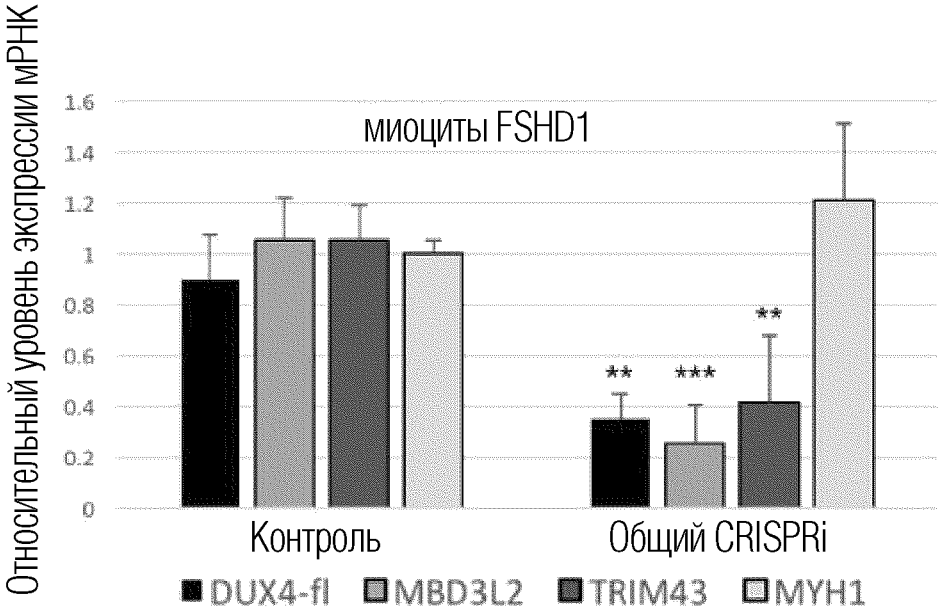
ФИГ. 20D



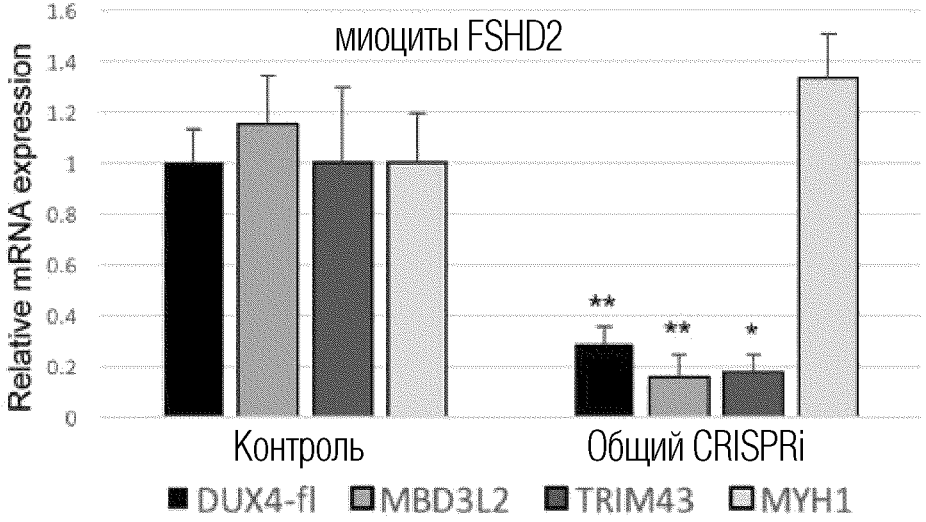
ФИГ. 20E



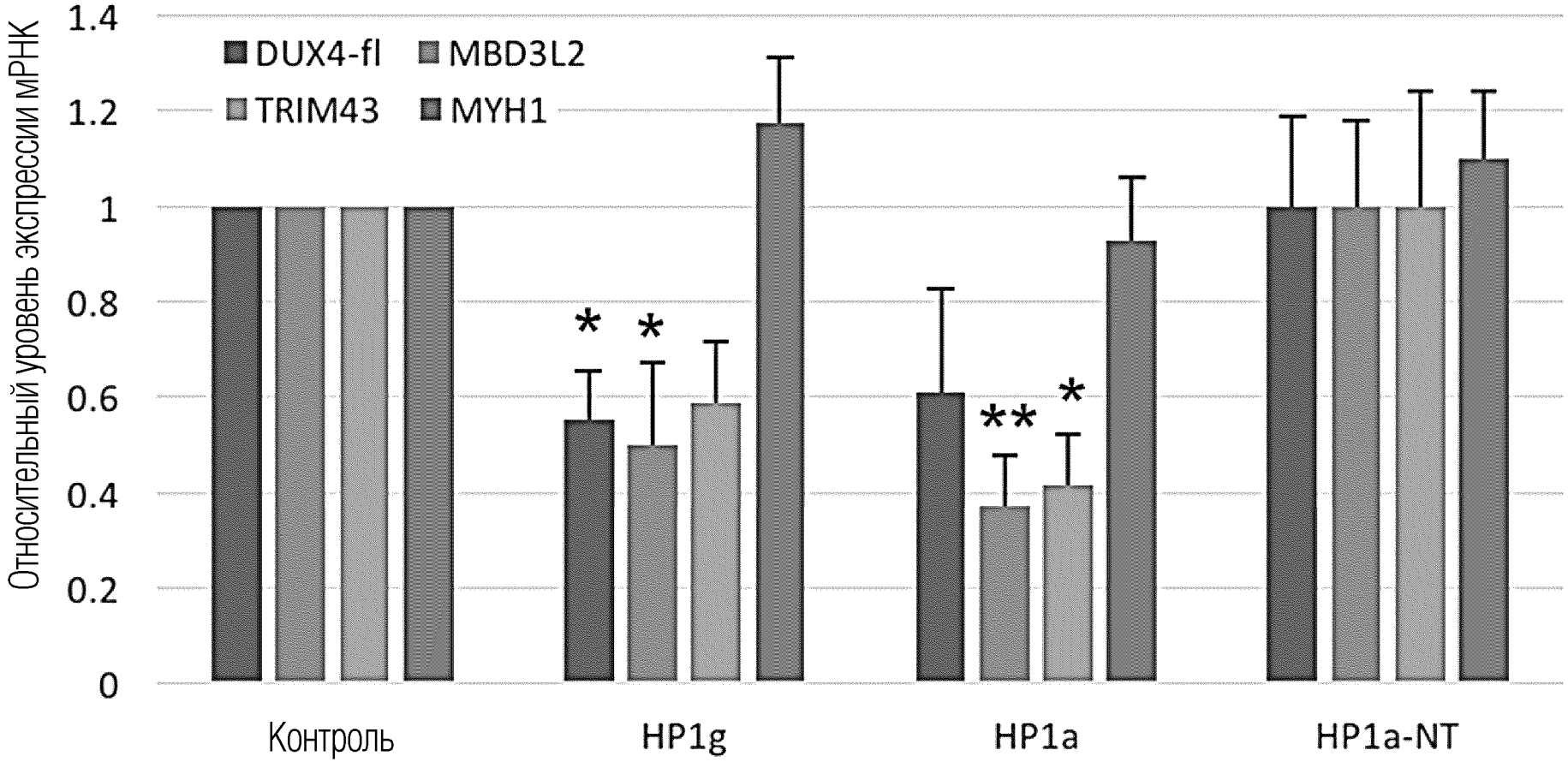
ФИГ. 20F



ФИГ. 21A



ФИГ. 21B


Относительный уровень экспрессии мРНК
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
DUX4-fl
MBD3L2
TRIM43
MYH1
*
*
**
*
Контроль
HP1g
HP1a
HP1a-NT

ФИГ. 22

A
B
C
D
E
F
G
H
TA
GA
SOL
EDL
QUA
Сердце
Диафрагма
Спина
Кишка/Печень
500ms
500ms

ФИГ. 23A-23H

Значимые DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на *DUX4*														
ID	Log2-кратное изменение	pvalue	padj	Контроль-Expt 1	Контроль-Expt 2	Контроль-Expt 3	Контроль-Expt 4	Контроль-Expt 5	TRD-Expt 1	TRD-Expt 4	TRD-Expt 5	TRD-Expt 2	TRD-Expt 3	Название гена
ENSG00000165949	5.1434	3.23E-50	9.92E-47	214.0296	121.0269	108.3395	398.9009	129.6874	5014.6440	6797.4487	8124.3894	5163.0733	5640.4684	IFI27
ENSG00000130303	4.9226	2.65E-27	1.85E-24	35.5072	15.1284	32.3773	63.2404	17.1487	527.3759	1299.9628	1673.8692	673.8204	730.5159	BST2
ENSG00000126709	4.6897	1.08E-34	1.19E-31	2281.3382	1274.0242	936.4514	3974.4154	1098.5913	32365.0309	50648.6526	54117.0072	39222.5765	38630.5675	IFI6
ENSG00000134326	4.4732	3.93E-21	1.40E-18	1.9726	2.1612	3.7358	5.8376	2.1436	37.5971	80.5364	124.5195	72.6584	46.9301	CMPK2
ENSG00000137959	3.9509	5.35E-19	1.31E-16	63.1239	50.7881	39.8490	301.6080	67.5232	635.0866	1648.3704	2175.0093	1128.8006	883.7029	IFI44L
ENSG00000111335	3.7181	1.01E-25	6.23E-23	45.3703	29.1761	27.3962	107.0222	39.6565	359.7131	757.2174	974.7226	583.8624	414.4018	OAS2
ENSG00000157601	3.3082	2.81E-15	4.32E-13	86.7954	81.0448	62.2641	360.9567	92.1745	615.7800	1329.7263	1985.1680	1085.5515	777.4460	MX1
ENSG00000111331	3.2077	3.70E-68	1.90E-64	49.3156	33.4985	32.3773	77.8343	38.5847	335.3257	468.3368	611.3705	382.3217	331.1672	OAS3
ENSG00000089127	3.1811	3.11E-27	2.08E-24	49.3156	38.9015	37.3584	135.2371	70.7386	305.8577	695.0643	882.8639	560.5079	417.9437	OAS1
ENSG00000206337	2.9459	1.98E-37	2.76E-34	30.5757	30.2567	19.9245	27.2420	25.7231	110.7591	289.7560	319.4641	204.1356	163.8127	HCP5
ENSG00000185885	2.9435	9.18E-16	1.50E-13	152.8783	83.2060	68.4905	327.8771	116.8258	649.3126	1293.8351	1583.0312	922.0701	741.1416	IFITM1
ENSG00000134321	2.8955	3.38E-07	1.18E-05	10.8494	6.4836	9.9622	33.0796	9.6462	37.5971	140.0633	264.3489	103.7978	40.7318	RSAD2
ENSG00000183486	2.8245	1.20E-11	1.07E-09	25.6441	19.4508	16.1887	67.1321	16.0769	103.6461	244.2354	287.8238	198.9457	119.5390	MX2
ENSG00000234745	2.7564	3.34E-36	3.94E-33	5729.4827	4394.7893	4556.4838	5057.2855	4614.0835	21770.7697	39888.2869	44132.9899	31154.8960	31226.2352	HLA-B
ENSG00000138646	2.6628	1.86E-22	7.96E-20	19.7262	19.4508	9.9622	26.2691	19.2923	52.8392	158.4466	196.9858	119.3674	105.3714	HERC5
ENSG00000138642	2.6455	9.89E-15	1.42E-12	76.9323	38.9015	34.8679	143.9935	62.1642	276.3897	499.8510	623.6183	383.1867	284.2371	HERC6
ENSG00000133106	2.5653	1.29E-18	2.91E-16	74.9597	70.2388	43.5848	154.6957	70.7386	279.4381	558.5025	672.6096	496.4993	363.0443	EPSTI1
ENSG00000135114	2.5249	1.96E-15	3.11E-13	8.8768	9.7254	6.2264	42.8089	16.0769	38.6133	116.4276	115.3337	80.4433	83.2345	OASL
ENSG00000204525	2.3335	5.68E-33	5.81E-30	6464.2846	6163.7271	5905.1233	6199.5043	5500.4591	20837.9545	37125.5377	40210.6245	28578.9818	29283.5056	HLA-C
ENSG00000243649	2.2694	7.79E-37	9.97E-34	52.2745	72.4000	78.4527	83.6719	55.7334	159.5338	502.4772	478.6858	280.2539	321.4270	CFB
ENSG00000185745	2.2399	4.34E-09	2.41E-07	201.2075	200.9911	179.3205	585.7033	180.0618	580.2151	1472.4158	2091.3158	1250.7629	831.4599	IFIT1
ENSG00000115267	2.2131	4.42E-13	4.89E-11	71.0144	71.3194	34.8679	157.6145	86.8155	190.0179	474.4645	612.3912	358.9672	273.6114	IFIH1
ENSG00000204632	2.2108	3.60E-32	3.45E-29	37.4798	30.2567	34.8679	44.7547	39.6565	150.3885	216.2228	228.6260	124.5573	156.7289	HLA-G
ENSG00000227766	2.1853	1.18E-50	4.53E-47	84.8228	94.0120	98.3772	126.4808	78.2411	278.4220	514.7328	546.0488	458.4401	424.1420	HCG4P5
ENSG00000137965	2.1084	8.60E-16	1.42E-13	323.5101	260.4240	214.1884	549.7049	284.0260	822.0561	1717.5266	1968.8376	1416.8394	1068.7669	IFI44
ENSG00000206341	2.0882	2.33E-45	5.11E-42	157.8098	127.5105	120.7923	143.0206	116.8258	404.4232	667.9270	754.2618	570.0227	487.8961	HLA-H
ENSG00000204642	2.0640	7.53E-18	1.56E-15	231.7832	150.2030	158.1507	214.0444	152.1951	530.4244	957.6831	987.9911	641.8161	710.1500	HLA-F
ENSG00000271581	2.0615	3.90E-19	9.67E-17	29.5893	25.9343	19.9245	34.0525	26.7949	79.2588	140.0633	146.9739	99.4728	112.4552	AL671883.2
ENSG00000166278	1.9395	3.44E-10	2.42E-08	19.7262	18.3702	11.2075	17.5127	15.0051	39.6294	77.0348	101.0445	49.3039	60.2122	C2
ENSG00000121858	1.9051	1.33E-08	6.40E-07	15.7810	11.8866	3.7358	17.5127	23.5795	28.4519	76.1594	80.6315	45.8440	38.9608	TNFSF10
ENSG00000119917	1.8727	6.52E-10	4.37E-08	182.4676	175.0568	140.7168	343.4440	169.3438	379.0197	996.2005	1294.1867	726.5843	492.3235	IFIT3
ENSG00000110492	1.8587	8.76E-13	9.34E-11	648.9929	676.4539	663.7349	647.9708	557.3341	1554.6921	3102.4029	3604.9427	1973.0223	1941.8441	MDK
ENSG00000204622	1.8579	1.16E-08	5.73E-07	16.7673	32.4179	17.4339	17.5127	9.6462	60.9683	70.0317	93.9000	45.8440	64.6396	HLA-J
ENSG00000115155	1.8279	5.26E-12	4.96E-10	35.5072	21.6119	31.1320	27.2420	23.5795	50.8069	128.6832	97.9826	118.5024	112.4552	OTOF
ENSG00000010030	1.8094	1.88E-09	1.15E-07	9.8631	15.1284	17.4339	17.5127	15.0051	30.4842	68.2809	45.9293	56.2238	64.6396	ETV7
ENSG00000228078	1.7904	4.58E-08	2.01E-06	21.6988	12.9672	14.9434	12.6481	13.9334	31.5003	50.7730	56.1359	71.7934	58.4413	HLA-U
ENSG00000128284	1.7466	2.42E-22	1.01E-19	40.4388	49.7075	52.3018	57.4028	55.7334	100.5977	217.9736	234.7499	170.4013	154.0724	APOL3
ENSG00000177989	1.7110	2.08E-10	1.53E-08	14.7947	19.4508	21.1698	20.4315	21.4359	52.8392	68.2809	77.5695	55.3588	64.6396	ODF3B
ENSG00000160932	1.6950	1.23E-27	9.03E-25	1669.8251	1610.0900	1475.6582	2063.5826	1459.7867	4359.2346	6340.4921	7164.9766	4631.9748	4659.3634	LY6E
ENSG00000105894	1.6162	1.79E-09	1.11E-07	179.5087	156.6866	168.1130	179.0190	146.8361	271.3090	625.0326	659.3412	615.0017	478.1559	PTN
ENSG00000108679	1.5891	1.03E-76	7.93E-73	1277.2732	1656.5557	1757.0917	1511.9318	1355.8224	4414.1061	4692.9971	4857.2826	4136.3405	4522.1149	LGALS3BP
ENSG00000166710	1.5631	1.41E-18	3.12E-16	40312.5176	30490.1338	29498.2201	39087.4270	32474.3591	72666.1043	124055.8464	115650.0713	102892.1192	95793.2172	B2M
ENSG00000274286	1.5477	1.97E-06	5.64E-05	10.8494	20.5313	11.2075	12.6481	19.2923	26.4196	52.5238	70.4250	41.5191	30.9916	ADRA2B
ENSG00000025708	1.5293	1.40E-41	2.38E-38	195.2896	153.4448	149.4337	201.3963	200.4259	450.1494	595.2692	600.1433	449.7903	506.4910	TYMP
ENSG00000100342	1.5235	4.63E-40	7.11E-37	202.1938	199.9105	204.2261	253.9345	220.7901	490.7949	716.0738	872.6574	555.3180	527.7424	APOL1

ФИГ. 24А

ENSG00000067594	1.5198	1.04E-05	0.000735583	17.8720	17.2866	7.4717	11.6751	16.0769	29.4680	28.8881	38.7848	50.1689	40.7318	ITK
ENSG00000187608	1.4966	2.92E-07	1.04E-05	572.0626	470.0598	374.8296	1231.7283	504.8162	1278.7208	2055.4204	2747.5950	1284.8871	1335.0962	ISG15
ENSG00000164342	1.4724	2.36E-12	2.37E-10	80.8775	37.2717	43.3848	106.0492	53.5898	218.8852	309.2196	236.8522	217.5753	254.0724	TLR3
ENSG00000240065	1.4594	4.06E-32	3.67E-29	194.3323	157.7872	143.2073	204.3251	187.5644	418.6491	582.1382	646.0727	364.1571	461.3319	PSMB9
ENSG00000110426	1.4582	2.05E-20	8.69E-18	108.4942	89.6896	94.6424	100.2127	87.8876	294.0825	294.1360	357.8353	249.1146	255.4438	SLC15A3
ENSG00000206503	1.4342	1.73E-20	5.74E-18	9857.1357	9430.3728	8447.9482	5394.6035	9127.4182	19440.7639	31277.8994	21904.5530	21807.5082	25632.6389	HLA-A
ENSG00000149131	1.4081	1.42E-18	3.12E-16	75.9460	92.9314	100.5847	99.2388	83.6002	196.1146	298.5100	322.4847	218.8403	203.6590	SERPING1
ENSG00000204251	1.3458	1.02E-09	6.53E-08	47.3429	33.4585	46.0754	32.1067	34.2975	84.3395	105.9229	115.3543	86.4581	98.5156	PSMB8-AS1
ENSG00000159403	1.3409	2.47E-16	4.36E-14	1689.5513	1629.5408	1809.3935	2160.8756	1898.1314	2742.5581	5352.6917	5572.7536	4987.4821	4660.2489	CIR
ENSG00000131650	1.3282	5.54E-09	2.95E-07	45.3703	27.0149	28.6425	35.9984	35.3698	81.2911	98.9107	82.6728	70.5285	98.2376	KREMEN2
ENSG00000186470	1.3055	3.83E-32	3.24E-28	617.4329	534.3464	565.3576	580.8387	576.6265	1001.9127	1893.0156	1802.4320	1450.5736	1338.8355	BTNBA2
ENSG00000221971	1.3044	0.000162503	0.00241617	16.7573	11.8866	13.6981	18.4857	13.9324	20.3228	46.3960	40.8251	51.2330	31.8771	TTC4PL
ENSG00000125730	1.2888	2.15E-08	1.00E-06	25.6441	32.4179	39.3490	35.9984	25.7232	78.2427	84.9134	62.2165	75.2534	85.4329	C3
ENSG00000119922	1.2841	5.64E-15	1.40E-12	119.3437	83.2760	83.4338	164.4250	111.4668	273.7597	340.5250	375.5959	255.1695	282.8756	IFIT2
ENSG00000163155	1.2672	5.02E-05	0.001497423	17.7536	22.6525	9.9622	16.5396	17.1487	34.5487	39.6928	45.9520	37.1842	43.3862	C1QTNF7
ENSG00000184979	1.2555	4.55E-20	1.25E-17	168.7277	151.2836	194.2639	196.5327	137.1899	328.2128	427.1932	501.2421	390.1066	371.8360	USP18
ENSG00000054219	1.2434	7.83E-05	0.001347078	21.6988	20.5913	16.1887	30.1608	11.7898	36.5810	43.7698	57.2565	45.8440	52.2430	LY75
ENSG00000171819	1.2185	1.75E-14	2.39E-12	124.2752	83.2760	94.6424	114.8055	103.9643	286.9695	266.9957	358.7945	204.1356	238.7551	ANGPTL7
ENSG00000164307	1.1842	1.04E-13	1.30E-11	164.7140	98.3944	109.3847	119.6709	175.4007	217.4537	294.1360	325.5820	289.7687	270.8550	IL20RA
ENSG00000047457	1.1632	0.000736045	0.008497235	13.8084	15.1284	12.4528	24.3232	10.7180	44.7101	37.6420	32.6609	33.7343	21.2514	CP
ENSG00000101347	1.1387	5.95E-26	5.82E-23	600.6636	538.6580	496.8672	777.3704	578.7702	1010.0416	1532.0673	1850.0289	1276.7124	1075.8527	SAMHD1
ENSG00000137877	1.1374	5.73E-10	3.86E-08	90.7426	152.3642	94.6424	82.6990	93.2463	299.1632	229.3537	306.2956	176.8562	212.3352	SPTBN5
ENSG00000136449	1.1325	5.25E-07	1.12E-05	43.3977	36.4585	39.8490	38.9172	61.0984	69.0974	128.6362	101.0445	87.3831	85.4329	ACSM5
ENSG00000168743	1.1302	1.42E-08	6.80E-07	1065.2183	524.0597	656.2632	1062.4388	2128.6016	1770.1135	1336.3756	2052.4837	1813.2008	1752.3527	NENT
ENSG00000107231	1.1268	5.94E-25	5.09E-22	684.5021	582.4120	522.7728	907.7123	557.0112	1036.4614	1772.6766	1845.3387	1515.4472	1196.8171	DDX58
ENSG00000138496	1.1209	2.53E-22	1.28E-18	478.3510	406.3246	412.1881	602.2431	495.1699	719.4261	1202.0431	1462.6249	1105.4461	828.2471	PARP9
ENSG00000173193	1.1068	5.53E-10	6.21E-08	1771.4152	1323.7217	1334.9424	2303.8961	1569.8588	2542.3788	4187.0183	4605.2642	3635.5164	3118.6389	PARP14
ENSG00000111831	1.1025	2.71E-20	7.85E-18	362.9326	335.5165	374.8296	357.0852	353.6928	538.5555	528.7950	1008.4041	725.7195	752.5362	BTN3A3
ENSG00000155511	1.0937	0.001832827	0.016193345	11.8357	8.6448	17.4339	24.3232	16.0769	26.4196	60.4023	47.9726	18.1646	20.3559	GBP1
ENSG00000130759	1.0841	2.15E-20	6.54E-18	362.0489	246.3762	285.1694	374.5777	357.6262	672.6838	643.4159	677.7129	716.2045	733.2723	FRAS1
ENSG00000139713	1.0692	1.83E-18	3.95E-16	326.4551	309.0508	260.2638	315.2292	327.9697	471.4888	758.0928	872.6574	563.1028	624.2551	TPPP3
ENSG00000234960	1.0678	0.002398302	0.022188233	9.8591	27.0149	16.1887	11.6751	21.4359	40.6455	31.5143	35.7228	27.6794	38.9628	KIRREL3-AS2
ENSG00000106785	1.0481	2.27E-16	3.93E-14	185.4265	172.8956	178.0752	207.2338	157.5541	360.4064	407.0591	464.3966	309.5833	355.0750	TRIM14
ENSG00000064233	1.0462	5.31E-07	2.88E-05	57.2181	36.7408	48.3660	64.2238	48.2308	86.3718	142.6895	161.2630	79.5783	72.6389	WISP2
ENSG00000110436	1.0409	4.63E-05	0.000857501	50.3319	38.9015	32.1320	45.7277	17.1487	74.1781	62.1531	72.4809	94.2830	69.7541	SLC1A2
ENSG00000182326	1.0408	2.45E-07	8.92E-06	1290.0953	1070.8719	1230.5378	1753.2182	1549.8176	1563.8695	3543.5975	3392.6677	3057.7089	2844.2420	C15
ENSG00000188290	1.0295	1.21E-14	1.56E-12	154.8529	127.5105	117.0753	167.3438	132.1952	286.5511	275.7497	324.5673	272.4691	299.9773	HES4
ENSG00000137628	1.0192	5.55E-19	1.38E-16	547.4328	435.4607	428.3762	748.1825	541.2572	797.6688	1270.1994	1456.5116	1068.2519	898.7550	DDX60
ENSG00000188783	1.0077	2.38E-05	0.001268429	28.6330	36.1511	28.6425	40.8632	38.5847	68.0812	92.9166	99.9413	51.8589	78.8372	FRCLP
ENSG00000237352	1.0015	2.41E-07	8.79E-06	78.9349	64.8258	58.3282	74.9155	35.7334	95.5170	154.0697	166.3685	133.2071	123.9668	UNC13B
ENSG00000104879	1.0015	5.98E-06	0.000147218	397.4835	197.7493	236.6034	229.6113	252.9440	468.4395	518.2343	465.4379	398.5871	514.4523	CKM
ENSG00000170290	-1.0112	0.000123469	0.001939891	47.3429	49.7275	57.7879	73.9426	79.5179	35.5645	37.3896	23.4750	33.7343	25.6787	SIN
ENSG00000162493	-1.0234	4.75E-23	2.15E-20	565.2564	593.2179	713.5161	559.4342	518.4265	333.3257	277.5005	252.0597	305.3334	346.2223	FDPN
ENSG00000121552	-1.0447	0.0031226	0.02744244	32.5483	34.5791	22.1698	40.8632	40.7283	21.3385	12.3801	12.2478	16.4246	21.2514	CSTA
ENSG00000260034	-1.0455	0.000122186	0.001797107	53.2828	61.5540	53.3471	52.5382	53.5896	35.5645	19.2587	19.3924	25.2845	37.2859	AL590004.4
ENSG00000164136	-1.0491	1.63E-16	2.97E-14	440.8812	332.8240	362.1825	423.2242	486.5956	293.0988	209.2196	165.4282	205.2106	201.8860	SCRG1
ENSG00000228435	-1.0528	6.93E-06	0.000166599	63.2239	77.8230	54.7924	80.7531	108.2514	47.7585	40.2682	41.8487	28.5444	28.5542	UNC13D
ENSG00000111057	1.0693	9.25E-09	4.72E-07	940.0410	1435.0332	1130.7153	921.3635	1186.4706	701.1356	419.3146	467.4586	505.1491	592.3320	KRT18

ФИГ. 24А, (продолжение)

ENSG00000138051	-1.0728	5.64E-09	3.00E-07	183.4539	155.6260	341.2070	217.9361	173.6310	90.4363	106.7983	58.1772	137.5320	113.3427	CYP1B1
ENSG00000123977	-1.0735	1.52E-06	4.48E-05	82.8522	105.8585	99.6225	54.4842	76.0975	50.8065	35.0158	28.5783	44.1140	38.9528	DAW1
ENSG00000170412	-1.0885	0.001048333	0.011317284	40.4388	21.6119	28.6425	43.7826	34.6616	12.1937	22.7609	15.3324	17.2596	17.7355	GPRC5C
ENSG00000109193	-1.0948	1.02E-16	1.93E-14	510.9053	381.3614	692.3763	745.2637	754.5447	302.8093	282.7529	242.8729	384.2517	325.8544	SULT1E1
ENSG00000136434	-1.1003	3.55E-09	2.03E-07	196.2750	144.8700	145.6979	198.4775	229.3644	122.9528	63.9039	67.3630	89.7282	92.0353	TM6SF1
ENSG00000162692	-1.1052	2.27E-05	2.00047163	2573.2853	1586.3169	1489.3563	2764.0925	2577.3474	925.7023	348.9291	891.0281	1207.5139	1043.0882	VCAM1
ENSG00000207038	-1.1108	0.003233992	0.028275799	301.8113	379.2897	321.2825	397.9282	318.3235	266.2283	256.4910	182.6987	70.3285	106.2589	SNORA78
ENSG00000163431	-1.1237	1.41E-16	2.64E-14	296.8757	373.8867	399.7358	347.3357	401.9237	172.7436	139.1879	125.6228	204.1356	201.0026	UMOD1
ENSG00000108691	-1.1602	3.22E-21	1.22E-18	562.2375	462.4557	574.0746	678.1315	539.8625	282.4865	253.8648	214.3389	286.3088	262.9357	CCL2
ENSG00000130176	-1.1946	1.03E-07	4.14E-06	75.9480	105.8585	136.9809	89.5095	99.6771	53.8553	29.7635	30.6156	63.1436	47.8156	CNN1
ENSG00000239031	-1.2005	0.005127598	0.040924802	3279.4852	3306.6278	2778.2223	2872.0867	2564.5888	3062.6418	1878.5995	1456.4723	490.4444	920.0073	AL355075.4
ENSG00000077943	-1.2360	4.55E-22	1.84E-19	446.7950	444.1255	480.6785	489.3833	532.6828	293.0663	175.0792	165.3456	249.5796	240.8489	ITGA8
ENSG00000125955	-1.2413	2.83E-05	0.000567013	61.2513	51.8587	62.0188	35.9984	36.4412	15.2421	22.7608	21.4337	20.7598	22.2358	GDF5
ENSG00000117535	-1.2515	1.35E-05	0.000299916	38.4335	54.0299	75.9622	65.1863	68.5950	35.5645	19.2587	27.5576	18.1846	25.6787	IRF6
ENSG00000127241	-1.2876	4.43E-14	5.72E-12	178.5224	275.5523	302.6038	226.6925	255.0875	120.9205	83.1626	69.4043	135.8021	101.8255	MASP1
ENSG00000118137	-1.3364	2.26E-08	1.00E-06	63.2239	104.8179	100.8678	66.1592	78.2412	25.4035	32.3856	23.4750	28.5444	57.5558	APOA1
ENSG00000163334	-1.3528	6.68E-05	0.001168413	23.6715	34.5791	57.2829	37.9442	23.5795	11.1775	12.3801	12.2478	12.5747	20.3559	CCKAR
ENSG00000163017	-1.4833	8.02E-08	3.34E-06	49.3156	78.8836	89.6602	66.1592	66.4514	34.5487	23.6357	11.2272	25.2845	33.6480	ACTG2
ENSG00000125869	-1.4864	2.53E-17	4.87E-15	170.6319	161.0090	215.4336	165.3975	195.0669	70.1136	70.0317	56.2359	73.5234	53.2254	LAMP5
ENSG00000173530	-1.5282	1.04E-93	1.55E-89	3353.4586	4216.4507	3428.2550	2875.9785	3389.0202	1233.5923	1266.2321	1033.9224	1331.2062	1307.8449	TNFRSF10D
ENSG00000202354	-1.6037	1.35E-12	1.20E-09	72.9870	144.8700	118.3012	209.1796	169.3438	58.9360	57.7761	52.0219	25.3494	38.9528	RNY3
ENSG00000083782	-1.6079	0.000669584	0.007870051	212.0569	139.3971	156.9054	344.4165	300.1030	84.3395	44.6452	47.9726	103.7978	92.9748	EPYC
ENSG00000236824	-1.7471	1.93E-45	4.95E-42	671.6780	829.8587	753.3951	1206.4321	2170.4017	295.6963	390.4265	255.8532	238.7348	206.9718	BCYRN1

ФИГ. 24B

Таблица S2. Значимые DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на *DUX4*

ID	Log2-кратное изменение	pvalue	padj	Контроль-Expt 1	Контроль-Expt 2	Контроль-Expt 3	Контроль-Expt 4	SET-Expt 3	SET-Expt 1	SET-Expt 4	SET-Expt 2	SET-Expt 5 (norm	Название гена
ENSG000001	5.5076	2.94E-48	9.95E-46	14.5804	31.1417	60.8551	16.5021	1488.8936	1228.8562	1278.9679	944.5664	1017.6969	BST2
ENSG000001	5.5018	2.65E-63	1.69E-60	116.6433	104.2048	383.8553	124.7971	7594.2049	7521.8139	6345.4935	6286.5820	7195.8809	IFI27
ENSG000001	5.0573	9.30E-48	3.09E-45	1227.8790	900.7124	3824.5095	1057.1652	51662.0653	47350.9159	47970.3600	44241.4976	44924.4244	IFI6
ENSG000001	4.7966	5.61E-25	6.08E-23	2.0829	3.5933	5.6174	2.0628	110.1838	96.0834	102.7203	67.9475	77.2712	CMPK2
ENSG000001	4.3818	3.66E-24	3.53E-22	48.9485	38.3282	290.2321	64.9770	2027.5698	1425.0687	2083.6099	1144.5809	1096.7242	IFI44L
ENSG000001	3.9737	3.24E-35	6.89E-33	28.1194	26.3506	102.9856	38.1611	764.6942	557.2838	854.9951	508.1710	529.4834	OAS2
ENSG000001	3.6443	1.98E-23	1.75E-21	78.1094	59.8878	347.3422	88.6987	1748.8143	1215.7080	1776.4562	930.2112	1086.1873	MX1
ENSG000001	3.6359	9.80E-21	7.13E-19	6.2487	9.5820	31.8319	9.2824	208.1249	124.4027	209.4688	94.7437	114.1506	RSAD2
ENSG000001	3.5528	1.15E-41	3.05E-39	32.2852	31.1417	74.8986	37.1297	484.0552	520.8732	509.5730	446.9225	460.1149	OAS3
ENSG000002	3.4760	4.61E-73	3.87E-70	29.1608	19.1641	26.2145	24.7531	323.0174	287.2388	304.1325	212.4557	258.1561	HCP5
ENSG000001	3.4558	3.16E-29	4.54E-27	80.1923	65.8766	315.5103	112.4205	1638.6305	1099.3965	1615.3264	990.5027	920.2298	IFITM1
ENSG00000X	3.4476	2.59E-42	7.11E-40	37.4925	35.9327	130.1363	68.0711	813.6648	581.5575	797.5926	489.0308	505.7752	OAS1
ENSG000001	3.1465	1.98E-18	1.24E-16	18.7462	15.5708	64.6000	15.4707	267.4546	198.2352	234.6453	173.2183	171.2260	MX2
ENSG000002	3.0728	0	0	4235.6098	4382.5888	4866.5362	4440.0938	42525.2875	36428.7607	41002.5026	32780.3764	34071.3325	HLA-B
ENSG000001	3.0155	3.08E-34	6.37E-32	18.7462	9.5820	25.2783	18.5649	204.3579	98.1062	170.1934	118.6689	108.8822	HERC5
ENSG000001	3.0137	5.10E-24	4.81E-22	37.4925	33.5372	138.5624	59.8201	557.5111	424.7898	563.9544	356.0068	367.0382	HERC6
ENSG000001	2.9094	5.45E-30	8.51E-28	67.6948	41.9215	148.8610	68.0711	678.9958	509.7478	765.3666	406.7282	426.7478	EPSTI1
ENSG000001	2.8577	5.59E-08	1.04E-06	1.0415	5.9888	1.8725	12.3766	48.9706	24.2737	34.2401	24.8822	25.4644	RTP4
ENSG000001	2.6987	1.75E-21	1.33E-19	17.7048	10.7798	16.8522	14.4393	132.7856	91.0264	97.6850	93.7867	62.3438	C2
ENSG000002	2.6336	0	0	5940.4766	5679.7584	5965.6731	5293.0456	40168.1080	36466.1827	36499.9313	31471.1902	33261.7410	HLA-C
ENSG000001	2.6227	9.57E-20	6.49E-18	193.7112	172.4768	563.6119	173.2720	2067.1230	1266.2782	2042.3204	943.6094	1134.4818	IFIT1
ENSG000001	2.6122	1.36E-29	2.01E-27	68.7362	33.5372	151.6697	83.5418	626.2582	387.3679	581.0744	347.3937	359.1355	IFIH1
ENSG000001	2.5928	1.19E-18	7.56E-17	9.3731	5.9888	41.1942	15.4707	136.5525	91.0264	100.7061	58.3775	86.9301	OASL
ENSG000002	2.5735	8.32E-62	5.10E-59	69.7777	75.4586	80.5160	53.6318	571.6372	393.4363	440.0858	338.7806	298.5478	CFB
ENSG000002	2.4789	8.00E-107	1.16E-103	122.8920	116.1823	137.6262	112.4205	821.1987	698.8804	698.9006	599.0867	555.8258	HLA-H
ENSG000002	2.4699	2.57E-78	2.73E-75	90.6068	94.6227	121.7102	75.2908	553.7441	495.5881	624.3780	462.2346	468.0176	HCG4P5
ENSG000002	2.4441	6.47E-145	1.29E-141	144.7627	152.1150	205.9711	146.4561	1014.2558	867.7849	882.1857	783.7891	797.2983	HLA-F
ENSG000001	2.4185	3.72E-39	9.26E-37	250.9914	206.0140	528.9713	273.3159	1884.4251	1479.6845	1936.5790	1218.2705	1277.6091	IFI44
ENSG000002	2.3321	1.24E-34	2.59E-32	29.1608	33.5372	43.0667	38.1611	239.2024	165.8703	138.9745	178.9604	171.2260	HLA-G
ENSG000002	2.3146	1.61E-07	2.79E-06	5.2073	3.5933	11.2348	5.1569	35.7862	35.3992	28.1977	25.8392	27.2205	HCG4P7
ENSG000001	2.2943	5.55E-31	9.17E-29	168.7162	135.3464	330.4900	162.9581	1198.8372	745.4050	1277.9608	651.7221	751.6381	IFIT3
ENSG000001	2.2818	4.48E-09	1.00E-07	6.2487	13.1753	7.4899	9.2824	54.6210	31.3535	61.4307	29.6672	31.6109	SCN2A
ENSG000001	2.2537	1.42E-23	1.28E-21	20.8292	29.9439	26.2145	22.6904	108.3003	118.3343	122.8615	134.9381	96.5890	OTOF
ENSG000002	2.2166	2.50E-23	2.18E-21	24.9950	19.1641	32.7681	25.7845	127.1351	120.3571	111.7838	126.3250	107.1260	AL671883.2
ENSG000001	2.1918	1.46E-11	4.57E-10	11.4560	3.5933	16.8522	22.6904	64.9802	47.5360	74.5225	51.6784	50.0507	TNFSF10
ENSG000001	2.1867	2.41E-176	5.48E-173	651.9527	638.4039	623.5308	536.3179	3157.6599	2765.1794	2952.7039	2533.1987	2488.4840	MDK
ENSG000002	2.1422	3.85E-11	1.14E-09	12.4975	14.3731	12.1710	13.4079	57.4462	50.5702	99.6991	37.3233	46.5383	HLA-U
ENSG00000X	2.0072	5.57E-12	1.84E-10	14.5804	16.7686	16.8522	14.4393	75.3393	57.6500	64.4519	48.8074	67.6123	ETV7
ENSG000001	1.9933	3.79E-70	2.88E-67	151.0114	161.6970	172.2668	141.2992	655.4522	565.3750	771.4090	529.2251	562.8505	PTN
ENSG000001	1.9604	3.62E-228	1.15E-224	1551.7725	1419.3407	1985.7490	1404.7405	6502.7263	6646.9492	5633.5012	5944.9303	6158.8662	LY6E
ENSG000001	1.8865	2.51E-07	4.16E-06	10.4146	9.5820	9.3623	13.4079	42.3784	44.5018	46.3248	34.4523	26.3425	LGALS9
ENSG000002	1.8756	4.17E-10	1.07E-08	31.2437	16.7686	16.8522	9.2824	102.6498	69.7869	51.3601	61.2485	59.7096	HLA-J
ENSG000001	1.8661	9.04E-29	1.25E-26	47.9071	50.3057	55.2377	53.6318	226.0180	166.8817	202.4193	173.2183	151.9082	APOL3
ENSG000001	1.8246	0	0	29385.7798	28372.4412	37613.1381	31249.8027	123309.7726	107705.4572	120293.4774	98865.5692	102158.6784	B2M

ФИГ. 24C

ENSG000001	1.7975	1.80E-17	1.05E-15	453.0342	360.5245	1185.2703	485.7803	2439.1110	1868.0638	1964.7767	1556.0941	1687.6733	ISG15
ENSG000001	1.7810	3.28E-06	4.29E-05	9.3731	5.9888	14.9797	9.2824	42.3784	34.3877	29.2048	33.4953	26.3425	HS6ST2
ENSG000001	1.7559	1.37E-23	1.26E-21	55.1973	41.9215	102.0493	51.5690	245.7946	180.0300	251.7653	164.6053	164.2013	TLR3
ENSG000001	1.7253	3.99E-67	2.76E-64	192.6697	196.4320	244.3567	212.4644	789.1795	724.1655	768.3878	588.5596	579.5340	APOL1
ENSG000002	1.7239	1.81E-61	1.07E-58	152.0529	137.7419	196.6088	180.4916	604.5982	563.3522	542.8061	514.8700	494.3601	PSMB9
ENSG000001	1.7154	8.41E-275	3.35E-271	1596.5552	1690.0335	1454.9052	1304.6965	4797.2321	5221.8805	4412.9428	5556.3853	4995.4077	LGALS3BP
ENSG000002	1.7010	2.58E-181	6.86E-178	9088.8042	9087.3738	9040.2604	8783.2377	35238.0903	29828.3361	27688.1446	27033.5466	26605.8805	HLA-A
ENSG000002	1.6849	4.09E-05	0.00041847	6.2487	13.1753	11.2348	6.1883	26.3688	23.2623	35.2471	32.5383	21.0740	PATL2
ENSG000001	1.6634	1.08E-09	2.62E-08	18.7462	20.3618	19.6609	20.6276	66.8637	55.6272	63.4449	71.7756	49.1726	ODF3B
ENSG000001	1.6608	2.42E-36	5.67E-34	86.4410	91.0294	96.4319	84.5732	297.5904	291.2844	277.9489	258.3920	296.7917	SLC15A3
ENSG000001	1.6463	9.54E-128	1.69E-124	1570.5187	1740.3393	2079.3722	1826.5752	6369.9407	5564.7466	6126.9612	5190.8084	4275.3806	C1R
ENSG000002	1.6434	7.90E-13	2.91E-11	32.2852	44.3170	30.8957	33.0042	109.2420	119.3457	143.0027	88.0447	81.6616	PSMB8-AS1
ENSG000000	1.6270	3.11E-50	1.18E-47	147.8870	143.7307	193.8001	192.8682	517.0162	503.6794	509.5730	519.6550	547.0450	TYMP
ENSG000001	1.6250	1.45E-28	1.98E-26	89.5654	105.4025	95.4957	80.4477	305.1243	255.8853	322.2596	311.0274	196.6903	SERPING1
ENSG000001	1.6050	7.41E-33	1.42E-30	80.1923	80.2496	158.2233	107.2636	368.2210	275.1020	371.6056	252.6500	277.4739	IFIT2
ENSG000001	1.5690	2.61E-11	7.97E-10	26.0365	27.5484	34.6406	34.0356	84.7568	75.8553	86.6073	93.7867	111.5164	KREMEN2
ENSG000001	1.5328	1.27E-29	1.90E-27	80.1923	91.0294	110.4754	100.0439	318.3087	260.9423	255.7936	241.1659	293.2793	ANGPTL7
ENSG000001	1.5278	4.80E-76	4.50E-73	534.2680	543.7812	558.9308	554.8828	1853.3476	1467.5477	1878.1694	1246.0237	1421.6145	BTN3A2
ENSG000001	1.5207	2.94E-05	0.0003119	11.4560	5.9888	17.7884	13.4079	38.6114	27.3079	40.2825	29.6672	31.6109	IL15RA
ENSG000002	1.4898	4.53E-05	0.00045694	22.9121	8.3843	8.4261	7.2197	22.6018	72.8211	13.0918	37.3233	51.8068	XIST
ENSG000002	1.4852	9.57E-06	0.00011332	19.7877	10.7798	12.1710	18.5649	50.8541	39.4448	32.2260	53.5924	41.2698	ADRA2B
ENSG000000	1.4689	3.26E-05	0.00034112	16.6633	7.1865	11.2348	15.4707	34.8444	42.4790	28.1977	35.4093	40.3918	LTK
ENSG000001	1.4515	5.62E-12	1.85E-10	32.2852	38.3282	37.4493	58.7887	127.1351	123.3913	116.8191	90.9157	97.4671	ACSM5
ENSG000002	1.4479	2.95E-05	0.00031225	10.4146	11.9776	15.9160	14.4393	39.5532	35.3992	40.2825	30.6242	28.9767	AL442071.1
ENSG000001	1.4206	1.61E-29	2.35E-27	145.8041	186.8499	189.1190	132.0167	475.5796	439.9609	471.3047	350.2647	431.1382	USP18
ENSG000000	1.4081	7.28E-06	8.89E-05	19.7877	15.5708	29.0232	11.3452	44.2619	42.4790	56.3954	53.5924	48.2945	LY75
ENSG000002	1.3970	3.85E-16	2.04E-14	62.4875	56.2945	72.0899	53.6318	161.9796	152.7221	185.2993	158.8632	136.9808	LINC01358
ENSG000001	1.3900	3.15E-56	1.31E-53	342.6397	360.5245	343.5973	340.3556	998.2462	891.0472	1024.1814	780.9181	822.7627	BTN3A3
ENSG000001	1.3766	2.71E-05	0.00029157	21.8706	9.5820	15.9160	16.5021	45.2036	36.4106	45.3178	44.0223	36.0014	C1QTNF7
ENSG000001	1.3730	4.39E-74	3.89E-71	538.4338	477.9046	748.0497	556.9456	1747.8726	1357.3046	1765.3785	1185.7322	1317.1228	SAMHD1
ENSG000000	1.3510	2.01E-26	2.39E-24	94.7727	105.4025	115.1566	120.6715	281.5808	257.9081	311.1820	267.0051	242.3506	IL20RA
ENSG000001	1.3436	1.63E-59	8.67E-57	391.5882	396.4572	579.5279	476.4979	1302.4287	1059.9517	1468.2954	904.3720	977.3051	PARP9
ENSG000001	1.3331	1.18E-87	1.57E-84	1275.7861	1283.9943	2216.9984	1606.8911	4558.0297	3504.5160	4610.3268	3239.4702	3325.2960	PARP14
ENSG000001	1.3308	1.36E-24	1.39E-22	97.8971	117.3801	121.7102	125.8284	302.2991	305.4441	288.0195	287.1022	247.6191	CHRND
ENSG000002	1.3249	0.00019663	0.00168424	11.4560	13.1753	17.7884	13.4079	30.1357	24.2737	38.2683	38.2803	40.3918	TTC4P1
ENSG000001	1.3151	1.05E-77	1.05E-74	1032.0849	1183.3828	1687.0908	1491.3764	3873.3835	3009.9392	3859.0591	2922.7008	2337.4539	C1S
ENSG000001	1.2983	0.00109315	0.00737126	13.5390	27.5484	7.4899	6.1883	35.7862	29.3307	28.1977	30.6242	26.3425	PLEKHG4B
ENSG000001	1.2856	0.00038254	0.00299528	11.4560	10.7798	17.7884	13.4079	38.6114	19.2167	35.2471	33.4953	28.9767	APOL5
ENSG000001	1.2842	2.90E-49	1.05E-46	297.8570	250.3310	303.3393	315.6025	849.4510	703.9374	720.0489	572.2905	720.9052	TPPP3
ENSG000001	1.2833	2.13E-14	9.16E-13	505.1071	631.2173	1022.3658	1086.0438	2071.8317	1670.8399	1981.8967	1734.0975	1592.8405	NPNT
ENSG000001	1.2742	5.94E-59	3.05E-56	561.3459	501.8597	873.5049	632.2363	1751.6395	1317.8598	1858.0282	1270.9059	1309.2201	DDX58
ENSG000001	1.2702	3.80E-06	4.92E-05	17.7048	27.5484	20.5971	33.0042	66.8637	49.5588	80.5649	46.8934	37.7575	CASP1
ENSG000001	1.2637	4.40E-08	8.44E-07	31.2437	38.3282	34.6406	24.7531	71.5724	77.8781	72.5084	91.8727	69.3685	C3
ENSG000000	1.2610	8.86E-10	2.19E-08	35.4096	46.7125	61.7913	46.4121	157.2709	64.7299	143.0027	88.0447	89.5644	WISP2
ENSG000001	1.2552	9.27E-07	1.36E-05	37.4925	29.9439	44.0029	16.5021	78.1646	58.6615	65.4590	80.3886	93.9548	SLC1A2

ФИГ. 24C, (продолжение)

ENSG000002	1.2472	0.00068583	0.00497862	8.3317	10.7798	26.2145	14.4393	32.0192	24.2737	40.2825	32.5383	32.4890	NFIA-AS2
ENSG000001	1.2346	3.90E-34	7.97E-32	190.5868	227.5736	220.9509	243.4058	535.8510	509.7478	462.2412	561.7634	494.3601	CKM
ENSG000001	1.2107	0.00011062	0.00101713	15.6219	17.9663	42.1305	17.5335	43.3201	44.5018	61.4307	52.6354	47.4164	APOL4
ENSG000001	1.2068	5.24E-36	1.18E-33	306.1887	316.2076	552.3771	396.0502	941.7417	831.3743	1010.0825	767.5200	795.5422	PLSCR1
ENSG000001	1.1962	6.27E-45	1.96E-42	419.7076	412.0280	719.9627	520.8472	1303.3705	1008.3701	1416.9353	969.4486	994.8668	DDX60
ENSG00000C	1.1951	1.28E-06	1.83E-05	21.8706	41.9215	39.3218	27.8473	64.9802	82.9352	56.3954	102.3998	59.7096	MYBPC2
ENSG000001	1.1927	1.67E-06	2.32E-05	29.1608	19.1641	36.5131	34.0356	75.3393	51.5816	96.6779	54.5494	52.6849	CD36
ENSG000001	1.1913	0.00019041	0.00163915	12.4975	19.1641	14.9797	28.8787	47.0871	36.4106	40.2825	40.1943	38.6356	RNF144A
ENSG000002	1.1886	0.00088842	0.00615218	14.5804	11.9776	15.9160	13.4079	31.0775	37.4220	32.2260	35.4093	22.8301	OVAAL
ENSG000001	1.1835	0.00051436	0.00387876	8.3317	16.7686	23.4058	15.4707	44.2619	32.3649	32.2260	31.5812	28.9767	GRIA1
ENSG000001	1.1799	0.00131189	0.00863072	15.6219	5.9888	15.9160	19.5962	32.9610	30.3421	38.2683	32.5383	21.9520	MAPK10
ENSG000002	1.1629	0.00283292	0.01629594	8.3317	8.3843	17.7884	15.4707	33.9027	23.2623	34.2401	23.9252	14.0493	ARPP21-AS1
ENSG000002	1.1601	0.0006289	0.00460731	13.5390	16.7686	17.7884	12.3766	26.3688	41.4676	30.2118	37.3233	38.6356	STAM-AS1
ENSG00000C	1.1572	0.00138265	0.00902064	14.5804	11.9776	23.4058	10.3138	38.6114	28.3193	48.3389	24.8822	22.8301	CP
ENSG000001	1.1454	3.27E-08	6.43E-07	237.4524	274.2861	360.4495	353.7636	606.4816	664.4926	555.8979	819.1984	688.4162	FRAS1
ENSG000001	1.1385	3.71E-15	1.71E-13	83.3166	65.8766	125.4551	90.7615	262.7459	184.0756	205.4405	160.7773	165.9575	RARRES3
ENSG000001	1.1311	4.76E-05	0.00047716	19.7877	22.7574	30.8957	24.7531	63.0967	45.5132	72.5084	44.0223	33.3671	PTPRO
ENSG000001	1.1306	6.11E-14	2.50E-12	146.8456	91.0294	79.5798	89.7301	221.3093	229.5888	198.3911	243.0799	245.8629	SPTBN5
ENSG000001	1.1249	0.00227442	0.01370155	10.4146	19.1641	14.9797	9.2824	32.0192	29.3307	25.1765	26.7962	28.9767	MAPK15
ENSG000002	1.1178	5.60E-07	8.63E-06	26.0365	35.9327	41.1942	50.5377	85.6985	64.7299	101.7132	66.9905	79.0274	MEF2C-AS1
ENSG000001	1.1133	7.10E-07	1.07E-05	33.3267	46.7125	46.8116	36.0983	85.6985	104.1746	91.6426	82.3026	70.2465	SEPT4.
ENSG000001	1.0960	1.94E-23	1.72E-21	166.6333	171.2791	199.4175	151.6130	379.5219	344.8889	342.4009	383.7600	381.0875	TRIM14
ENSG000001	1.0924	0.00174116	0.01092272	11.4560	20.3618	8.4261	24.7531	24.4853	36.4106	32.2260	40.1943	30.7329	CDC42BPG
ENSG00000C	1.0874	7.46E-42	2.02E-39	359.3030	376.0953	390.4089	446.5878	908.7807	781.8155	946.6377	696.7014	792.0298	BTN3A1
ENSG000001	1.0838	2.91E-10	7.67E-09	63.5289	70.6676	59.9189	54.6632	115.8342	146.6536	116.8191	137.8091	159.8109	TCN2
ENSG000001	1.0823	0.0020721	0.01263564	15.6219	19.1641	22.4696	9.2824	31.0775	39.4448	36.2542	40.1943	23.7082	WDR17
ENSG000002	1.0756	3.21E-56	1.31E-53	579.0507	578.5161	592.6351	553.8514	1332.5645	1203.5711	1206.4595	1123.5268	1198.5817	PSMB8
ENSG000001	1.0742	7.64E-05	0.00073029	38.5339	32.3394	22.4696	16.5021	64.9802	59.6729	53.3743	56.4634	54.4411	ZNF536
ENSG000001	1.0740	0.0002205	0.00185953	17.7048	43.1192	28.0870	36.0983	101.7081	63.7185	41.2895	67.9475	37.7575	CD68
ENSG000001	1.0640	1.73E-69	1.25E-66	760.2644	818.0673	1094.4557	923.0857	2158.4719	1661.7373	2027.2145	1620.2136	1683.2829	DTX3L
ENSG00000C	1.0537	0.00540262	0.02828915	9.3731	11.9776	16.8522	13.4079	29.1940	19.2167	26.1836	27.7532	25.4644	ZMYND12
ENSG000002	1.0487	5.47E-06	6.87E-05	32.2852	28.7461	38.3855	36.0983	72.5141	77.8781	73.5155	56.4634	73.7589	SERPINB9P1
ENSG000001	1.0443	0.00172211	0.0108245	18.7462	19.1641	13.1073	19.5962	36.7279	55.6272	28.1977	35.4093	32.4890	HAAO
ENSG000001	1.0406	2.39E-14	1.02E-12	95.8141	140.1374	129.2001	107.2636	246.7363	256.8967	221.5535	254.5640	209.8616	CRYBG1
ENSG00000C	1.0394	2.72E-05	0.00029157	36.4510	34.7349	79.5798	36.0983	107.3586	98.1062	115.8121	75.6036	50.0507	PTHLH
ENSG000001	1.0376	0.00419682	0.02276883	18.7462	11.9776	19.6609	15.4707	41.4366	16.1825	59.4166	27.7532	25.4644	ASPA
ENSG000001	1.0329	8.70E-14	3.49E-12	122.8920	107.7980	161.0320	146.4561	259.9207	271.0564	246.7300	300.5003	296.7917	HES4
ENSG000001	1.0320	0.00174551	0.01094139	11.4560	25.1529	17.7884	21.6590	40.4949	47.5360	33.2330	33.4953	35.1233	NOD2
ENSG000001	1.0309	0.00665254	0.03373698	19.7877	7.1865	16.8522	11.3452	22.6018	32.3649	34.2401	28.7102	25.4644	RASGEF1A
ENSG000001	1.0259	5.21E-84	6.39E-81	1231.0034	1134.2748	1351.9196	1250.0334	2798.8563	2558.8529	2571.0276	2225.9993	2486.7278	TAP1
ENSG000001	1.0226	6.26E-16	3.19E-14	187.4624	217.9916	146.9885	143.3619	350.3279	320.6152	368.5845	337.8236	377.5752	CCDC150
ENSG00000C	1.0197	2.46E-15	1.16E-13	110.3946	111.3913	155.4146	122.7343	314.5417	260.9423	224.5747	226.8108	224.7890	IFI35
ENSG000001	1.0185	2.80E-05	0.00029826	54.1558	27.5484	39.3218	37.1297	78.1646	71.8097	74.5225	110.0559	72.0027	PRELP
ENSG000002	1.0177	1.76E-05	0.00019769	31.2437	27.5484	58.9826	45.3807	90.4072	84.9580	101.7132	65.0765	50.0507	AQP1
ENSG000002	1.0145	9.28E-10	2.29E-08	69.7777	91.0294	95.4957	63.9456	163.8631	162.8361	173.2146	146.4221	147.5178	IRF9
ENSG00000C	1.0115	1.22E-14	5.37E-13	97.8971	136.5442	157.2870	196.9937	301.3573	276.1134	321.2526	264.1341	246.7410	CASS4
ENSG00000C	1.0109	0.00752368	0.03723051	17.7048	8.3843	16.8522	9.2824	23.5435	41.4676	21.1483	24.8822	28.0986	SLC6A15
ENSG000002	1.0052	0.00780285	0.0383145	15.6219	13.1753	13.1073	10.3138	31.0775	31.3535	31.2189	15.3121	27.2205	AL645568.2

ФИГ. 24D

ENSG000001	1.0000	3.85E-18	2.38E-16	162.4675	206.0140	171.3305	210.4017	355.0366	399.5047	399.8034	378.0179	308.2067	KIAA1755
ENSG000002	-1.0231	2.78E-05	0.00029665	88.5239	67.0743	55.2377	39.1925	28.2523	40.4562	21.1483	35.4093	36.8794	RF00003
ENSG000001	-1.0243	3.06E-57	1.35E-54	2270.3785	2327.2397	2554.0421	2499.0353	1361.7585	995.2218	1375.6458	1091.9455	1001.0133	SFRP4
ENSG000001	-1.0249	9.52E-06	0.00011298	267.6547	280.2749	420.3684	393.9874	146.9117	164.8589	136.9603	201.9286	167.7136	COL10A1
ENSG000002	-1.0537	0.00867812	0.04157461	44.7827	17.9663	29.9594	16.5021	15.0679	17.1939	5.0353	21.0542	12.2931	SNORA38B
ENSG000002	-1.0558	7.60E-06	9.24E-05	74.9850	52.7013	77.7073	104.1694	36.7279	42.4790	33.2330	36.3663	35.1233	LINC01013
ENSG000001	-1.0621	0.0059385	0.03065242	32.2852	34.7349	17.7884	27.8473	17.8931	10.1140	14.0989	12.4411	11.4151	MISP3
ENSG000001	-1.0658	7.28E-22	5.80E-20	49137.0313	47422.7485	47491.3265	47986.0167	20381.1735	26264.1473	18509.7875	26520.5906	26914.9653	TAGLN
ENSG000001	-1.0818	0.00023872	0.00198523	46.8656	37.1304	44.9392	45.3807	18.8348	25.2851	21.1483	20.0972	19.3178	NXPH3
ENSG000001	-1.0897	2.21E-33	4.47E-31	571.7605	686.3141	538.3336	595.1066	252.3868	286.2274	280.9701	285.1882	300.3040	PDPN
ENSG000001	-1.0921	1.36E-29	2.01E-27	557.1800	536.5946	884.7397	897.3012	324.9009	264.9879	421.9587	297.6293	294.1574	CXCL8
ENSG000001	-1.1016	4.32E-32	8.10E-30	539.4753	713.8625	744.3048	786.9434	300.4156	308.4783	327.2949	353.1358	278.3520	IL6
ENSG000001	-1.1078	1.62E-05	0.00018348	47.9071	55.0968	71.1537	76.3222	27.3105	24.2737	28.1977	35.4093	23.7082	SLN
ENSG000001	-1.1243	1.40E-09	3.36E-08	1528.8604	1432.5160	2659.8363	2576.3889	902.1885	913.2981	952.6800	873.7478	768.3216	VCAM1
ENSG000001	-1.1270	1.95E-14	8.44E-13	209.3331	196.4320	224.6958	207.3075	87.5820	100.1290	79.5578	106.2278	115.0287	C15orf54
ENSG000002	-1.1356	0.00106645	0.00721256	35.4096	28.7461	29.0232	34.0356	15.0679	15.1711	11.0777	15.3121	17.5616	RNU6-1
ENSG000001	-1.1429	1.03E-24	1.07E-22	320.7691	347.3492	407.2611	468.2468	188.3483	172.9501	183.2852	153.1212	153.6643	SCRG1
ENSG000001	-1.1446	5.26E-28	6.88E-26	445.7440	552.1655	652.5540	615.7343	231.6685	244.7598	308.1608	250.7360	203.7150	CCL2
ENSG000001	-1.1482	3.11E-24	3.02E-22	360.3445	384.4796	334.2350	386.7677	171.3970	149.6878	154.0804	172.2613	174.7383	LMOD1
ENSG000001	-1.1708	1.47E-20	1.06E-18	435.3295	444.3674	450.3278	540.4435	235.4354	211.3835	151.0592	230.6388	210.7396	COMP
ENSG000001	-1.1893	4.67E-44	1.41E-41	1383.0563	1087.5623	886.6121	1141.7384	454.8612	482.4399	469.2906	511.9990	598.8518	KRT18
ENSG000001	-1.1932	2.76E-06	3.68E-05	52.0729	73.0631	62.7276	66.0084	26.3688	21.2395	23.1624	36.3663	28.0986	IRF6
ENSG000001	-1.2100	0.00156811	0.00999851	18.7462	38.3282	38.3855	29.9100	17.8931	18.2053	8.0565	12.4411	8.7808	CLEC18A
ENSG000001	-1.2171	9.35E-13	3.40E-11	149.9700	328.1851	209.7161	167.0837	77.2228	105.1860	78.5508	110.0559	63.2219	CYP1B1
ENSG000002	-1.2594	0.00037502	0.00294361	26.0365	32.3394	33.7044	39.1925	9.4174	12.1369	20.1412	13.3981	12.2931	LINC02015
ENSG000002	-1.2725	7.76E-06	9.39E-05	2678.6301	2100.8638	1982.0041	1674.9622	1139.5074	1182.3316	417.9305	1232.6256	761.2970	RNU4-2
ENSG000001	-1.2851	6.46E-33	1.26E-30	560.3044	665.9523	717.1540	726.0920	242.0276	300.3871	346.4291	226.8108	243.2287	SULT1E1
ENSG000001	-1.2875	4.40E-05	0.00044533	49.9900	58.6900	34.6406	35.0669	18.8348	14.1597	21.1483	21.0542	14.0493	GDF5
ENSG000002	-1.3397	1.34E-10	3.70E-09	139.5554	113.7868	201.2900	162.9581	67.8054	65.7413	38.2683	82.3026	48.2945	RNY3
ENSG00000X	-1.3410	4.42E-14	1.83E-12	139.5554	167.6858	149.7972	145.4247	46.1453	53.6044	67.4731	60.2915	70.2465	MRVI1
ENSG000001	-1.3460	1.10E-12	3.98E-11	139.5554	140.1374	190.9914	220.7155	63.0967	63.7185	53.3743	85.1737	64.9781	TM6SF1
ENSG000002	-1.3474	1.31E-06	1.87E-05	59.3631	51.5035	50.5566	51.5690	17.8931	24.2737	24.1695	16.2691	26.3425	AL590004.4
ENSG000001	-1.3582	1.54E-08	3.18E-07	102.0629	95.8205	52.4290	73.2280	24.4853	38.4334	39.2754	23.9252	37.7575	DAW1
ENSG00000X	-1.3644	1.62E-37	3.98E-35	428.0393	462.3338	470.9249	512.5962	157.2709	195.2010	182.2781	187.5735	187.9095	ITGA8
ENSG000001	-1.4302	2.07E-25	2.31E-23	265.5718	291.0547	218.1422	245.4686	80.0480	89.0036	110.7767	96.6578	97.4671	MASP1
ENSG000001	-1.4481	3.58E-10	9.33E-09	101.0214	97.0182	63.6638	75.2908	28.2523	35.3992	28.1977	37.3233	27.2205	APOA1
ENSG000001	-1.4976	6.09E-13	2.26E-11	102.0629	131.7531	86.1334	95.9184	34.8444	32.3649	30.2118	50.7214	34.2452	CNN1
ENSG000001	-1.5768	1.29E-21	1.00E-19	155.1772	207.2118	159.1595	187.7113	52.7375	59.6729	52.3672	67.9475	61.4657	LAMP5
ENSG000001	-1.6136	8.84E-06	0.00010565	33.3267	55.0968	36.5131	22.6904	13.1844	14.1597	10.0706	10.5271	10.5370	CCKAR
ENSG000001	-1.6303	2.44E-10	6.48E-09	76.0264	86.2384	63.6638	63.9456	16.9514	33.3763	14.0989	30.6242	30.7329	ACTG2
ENSG000001	-1.7313	4.98E-121	7.94E-118	4063.7692	3297.4219	2767.5031	3261.2257	1021.7897	974.9938	1008.0684	990.5027	1106.3831	TNFRSF10D
ENSG000002	-1.7854	2.10E-15	1.00E-13	799.8398	724.6423	1160.9282	1126.2677	268.3964	254.8739	236.6594	349.3077	225.6670	BCYRN1
ENSG00000X	-1.9227	3.00E-05	0.00031708	134.3481	150.9172	331.4263	288.7866	47.0871	80.9123	36.2542	69.8615	52.6849	EPYC

ФИГ. 24D, (продолжение)

Таблица S2. Значимые DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на *DUX4*

ID	Log2-кратное изменение	pvalue	padj	Контроль-Expt 1	Контроль-Expt 2	Контроль-Expt 3	Контроль-Expt 4	Контроль-Expt 5	HP1g-Expt 2	HP1g-Expt 4	HP1g-Expt 5	HP1g-Expt 3	HP1g-Expt 1	Название гена
ENSG000001	5.4191	5.19E-45	3.49E-42	32.9515	14.0381	30.0270	58.7013	15.9248	1085.7322	1577.2222	1478.6639	1076.4012	788.9079	BST2
ENSG000001	5.4129	1.52E-56	1.79E-53	198.6243	112.3048	100.4748	370.2699	120.4312	6574.8883	7492.3633	7646.9656	6686.7915	5579.9614	IFI27
ENSG000001	4.8829	4.53E-38	2.03E-35	2117.1333	1182.2090	868.4719	3689.1528	1020.1819	43798.6265	51838.6323	50191.9016	44633.2100	35298.7482	IFI6
ENSG000001	4.8220	5.00E-27	1.06E-24	1.8306	2.0054	3.4646	5.4186	1.9906	66.8633	105.9661	112.7317	73.0081	55.6532	CMPK2
ENSG000001	4.3284	2.55E-39	1.25E-36	58.5804	47.1279	36.9563	279.9602	62.7039	922.2886	2549.8798	1890.1345	1245.8174	1101.3467	IFI44L
ENSG000001	3.9484	4.69E-61	6.88E-58	42.1047	27.0735	25.4074	99.3407	36.8261	466.9816	958.1569	793.8189	541.0086	539.9333	OAS2
ENSG000001	3.6226	1.50E-29	3.62E-27	80.5481	75.2041	57.7441	335.0491	85.5957	887.2650	1858.3113	1610.1842	1111.0332	978.3239	MX1
ENSG000001	3.5043	1.06E-106	2.84E-103	45.7660	31.0844	30.0270	72.2478	35.8308	386.3211	540.9850	541.1121	408.0965	517.4767	OAS3
ENSG000000	3.3808	3.71E-51	3.33E-48	45.7660	36.0980	34.6465	125.5305	65.6898	451.0617	833.2284	721.4828	565.3446	415.9341	OAS1
ENSG000001	3.3803	1.27E-29	3.15E-27	141.8745	77.2096	63.5186	304.3438	108.4876	979.6000	1811.4632	1546.3029	1101.6732	964.6548	IFITM1
ENSG000001	3.3071	7.50E-32	2.24E-29	10.0685	6.0163	9.2391	30.7053	8.9577	71.1086	186.2773	156.8849	128.2321	74.2042	RSAD2
ENSG000002	3.2709	1.49E-52	1.42E-49	28.3749	28.0762	18.4781	25.2867	23.8872	208.0191	339.0916	321.2853	234.0003	143.5266	HCP5
ENSG000001	3.0636	8.94E-21	1.26E-18	23.7983	18.0490	15.0135	62.3137	14.9295	128.4199	291.1280	248.9491	179.7122	169.8886	MX2
ENSG000001	2.9701	7.70E-30	1.94E-27	71.3949	36.0980	32.3367	133.6584	57.7274	378.8919	673.7215	563.6584	382.8244	377.8557	HERC6
ENSG000002	2.9496	7.40E-86	1.71E-82	5317.0892	4078.0696	4225.7164	4694.3002	4284.7638	33752.1547	40081.9687	40791.9583	33299.1733	27490.7077	HLA-B
ENSG000001	2.9492	3.49E-34	1.31E-31	18.3064	18.0490	9.2391	24.3836	17.9154	95.5190	182.9310	186.9467	120.7441	104.4717	HERC5
ENSG000001	2.7449	6.26E-28	1.40E-25	69.5643	65.1769	40.4209	143.5925	65.6898	351.2975	718.3388	631.2974	456.7685	341.7299	EPSTI1
ENSG000001	2.7318	1.87E-09	6.89E-08	11.8991	1.0027	5.7744	1.8062	11.9436	26.5330	59.1179	43.2138	34.6320	31.2439	RTP4
ENSG000001	2.6803	1.16E-17	1.22E-15	8.2379	9.0245	5.7744	39.7363	14.9295	54.1274	111.5433	109.9134	102.0241	65.4169	OASL
ENSG000002	2.6263	4.02E-73	7.21E-70	48.5119	67.1824	72.7576	77.6664	51.7556	362.9720	507.5220	463.1393	352.8724	284.1240	CFB
ENSG000001	2.5747	6.39E-27	1.34E-24	186.7251	186.5063	166.3031	543.6646	167.2103	939.2698	2260.9827	1761.4325	1206.5054	895.3324	IFIT1
ENSG000002	2.5249	7.70E-223	1.24E-218	5999.0021	5719.5252	5476.4545	5754.5365	5107.8764	33861.4708	34606.3082	36102.3204	31446.8272	26199.9450	HLA-C
ENSG000001	2.5036	1.71E-21	2.53E-19	65.9030	66.1796	32.3367	146.3018	80.6192	315.2126	616.8344	496.0194	389.3764	288.0295	IFIH1
ENSG000001	2.4994	3.42E-21	4.97E-19	18.3064	17.0463	10.3939	16.2558	13.9342	72.1699	97.0427	103.3374	82.3681	77.1333	C2
ENSG000002	2.4957	3.51E-40	1.83E-37	34.7821	28.0762	32.3367	41.5425	36.8261	232.4295	166.1995	232.0394	198.4322	161.1012	HLA-G
ENSG000001	2.3492	6.43E-34	2.25E-31	300.2247	241.6560	198.6399	510.2500	263.7543	1199.2936	1988.8170	1849.7390	1371.2415	1116.9687	IFI44
ENSG000002	2.3441	2.91E-73	5.87E-70	146.4511	118.3212	112.0236	132.7553	108.4876	664.3874	660.3363	724.3010	630.8647	480.3746	HLA-H
ENSG000002	2.3267	3.88E-68	6.26E-65	78.7175	87.2368	91.2357	117.4027	72.6569	464.8589	482.9825	518.5657	378.1444	393.4776	HCG4P5
ENSG000002	2.2595	9.67E-29	2.20E-26	215.1000	139.3783	146.6701	198.6814	141.3325	740.8026	886.7692	968.5530	782.4969	629.7594	HLA-F
ENSG000002	2.2108	6.16E-08	1.70E-06	12.8145	5.0136	3.4646	10.8372	4.9765	26.5330	41.2710	37.5772	33.6960	27.3384	HCG4P7
ENSG000001	2.1967	8.90E-09	2.87E-07	5.4919	6.0163	12.7037	7.2248	8.9577	27.5944	49.0791	53.5475	29.9520	25.3857	SCN2A
ENSG000001	2.1841	6.56E-31	1.71E-28	169.3341	162.4409	130.5018	318.7934	157.2573	573.1138	1321.7881	1069.0721	735.6968	591.6810	IFIT3
ENSG000001	2.1639	8.99E-23	1.47E-20	32.9515	20.0544	28.8721	25.2867	21.8966	135.8492	101.5044	120.2471	112.3201	108.3772	OTOF
ENSG000000	2.1176	6.58E-13	3.99E-11	9.1532	14.0381	16.1684	16.2558	13.9342	44.5755	74.7340	77.0333	48.6721	57.6059	ETV7
ENSG000001	2.1022	3.13E-40	1.68E-37	602.2800	627.7039	615.5526	601.4629	517.5557	2621.4648	2915.7418	3153.6687	2263.2505	1940.0496	MDK
ENSG000002	2.0832	4.04E-22	6.26E-20	27.4596	24.0653	18.4781	31.6084	24.8825	105.0709	127.1594	97.7008	101.0881	104.4717	AL671883.2
ENSG000002	2.0678	3.69E-13	2.36E-11	15.5604	30.0817	16.1684	16.2558	8.9577	76.4152	80.3112	79.8516	65.5201	52.7240	HLA-J
ENSG000001	2.0589	7.43E-16	6.62E-14	13.7298	18.0490	19.6330	18.9650	19.9060	64.7406	99.2735	85.4882	66.4561	61.5114	ODF3B
ENSG000001	2.0507	4.18E-10	1.74E-08	14.6451	11.0299	3.4646	16.2558	21.8966	56.2501	64.6951	63.8813	49.6081	36.1257	TNFSF10
ENSG000002	2.0101	2.42E-07	5.91E-06	4.5766	6.0163	12.7037	10.8372	5.9718	27.5944	44.6173	31.9406	32.7600	20.5038	PATL2

ФИГ. 24E

ENSG000001	1.9250	1.07E-153	8.61E-150	1549.6354	1494.0555	1368.5362	1915.4695	1355.5977	5579.3685	6429.3557	6110.0570	5718.9664	5205.0349	LY6E
ENSG000001	1.8772	4.67E-17	4.48E-15	530.8851	436.1840	347.6197	1143.3213	468.7860	1618.5157	2677.0392	2415.2762	1803.6740	1539.7374	ISG15
ENSG000001	1.8647	2.88E-29	6.83E-27	37.5281	46.1252	48.5051	53.2827	51.7556	161.3209	192.9699	212.3113	164.7362	134.7392	APOL3
ENSG000001	1.8119	8.07E-07	1.79E-05	8.2379	9.0245	5.7744	14.4496	8.9577	32.9010	41.2710	39.4561	25.2720	23.4329	HS6ST2
ENSG000001	1.7318	9.35E-38	4.08E-35	166.5881	145.3947	155.9092	166.1699	136.3560	494.5759	604.5647	615.3271	556.9206	335.8717	PTN
ENSG000001	1.7145	2.00E-33	6.73E-31	1185.3384	1537.1725	1629.5397	1403.4133	1259.0537	4253.7776	4462.8474	4342.9880	4383.2929	5540.9066	LGALS3BP
ENSG000002	1.7072	1.93E-42	1.11E-39	180.3179	146.3974	132.8115	189.6505	174.1774	591.1562	584.4869	589.0230	542.8806	396.4067	PSMB9
ENSG000001	1.6984	1.05E-32	3.40E-30	70.4796	86.2341	101.6297	92.1159	77.6334	265.3304	316.7830	308.1333	236.8083	258.7384	SERPING1
ENSG000002	1.6964	6.76E-08	1.85E-06	20.1370	12.0327	13.8586	11.7403	12.9389	43.5142	55.7716	54.4870	32.7600	42.9603	HLA-U
ENSG000000	1.6956	5.29E-54	5.34E-51	181.2332	142.3865	138.5859	186.9412	186.1210	569.9298	538.7541	545.8092	519.4806	523.3350	TYMP
ENSG000001	1.6706	7.30E-25	1.35E-22	37410.9265	28292.7987	27356.8651	36281.9373	30156.5756	93407.9897	120037.3201	116213.2098	102773.8512	76915.5946	B2M
ENSG000000	1.6486	1.04E-06	2.24E-05	11.8991	16.0435	6.9293	10.8372	14.9295	40.3302	32.3476	35.6984	24.3360	58.5823	LTK
ENSG000001	1.6452	1.14E-59	1.53E-56	187.6404	185.5035	189.4008	235.7084	205.0317	565.6845	762.9562	743.0897	613.0807	481.3510	APOL1
ENSG000001	1.6380	9.01E-15	6.83E-13	42.1047	25.0680	26.5623	33.4146	32.8449	105.0709	82.5420	91.1248	92.6641	126.9283	KREMEN2
ENSG000001	1.6203	2.96E-06	5.59E-05	17.3911	10.0272	9.2391	9.0310	12.9389	36.0849	39.0402	37.5772	35.5680	30.2675	LGALS9
ENSG000002	1.6034	2.24E-124	9.03E-121	9147.7001	8750.7533	8762.0962	8720.3083	8475.9694	27048.8464	27422.9198	29987.5662	26163.1013	23075.5571	HLA-A
ENSG000001	1.5934	1.50E-116	4.83E-113	1567.9418	1512.1045	1678.0448	2005.7793	1762.6752	5295.9956	5860.4849	5699.5258	4899.9655	4061.7042	C1R
ENSG000001	1.5852	2.21E-32	6.99E-30	100.6851	83.2259	87.7711	93.0190	81.6145	247.2880	292.2434	289.3446	248.0403	262.6439	SLC15A3
ENSG000001	1.5622	5.13E-18	5.57E-16	75.0562	53.1443	40.4209	98.4376	49.7650	147.5237	261.0113	217.9479	160.9922	140.5975	TLR3
ENSG000002	1.5137	4.35E-12	2.36E-10	43.9353	31.0844	42.7307	29.8022	31.8496	114.6228	122.6976	100.5191	90.7921	83.9679	PSMB8-AS1
ENSG000001	1.5002	7.04E-24	1.23E-21	110.7536	77.2096	77.3772	152.6235	103.5111	269.5757	401.5559	325.9824	279.8643	198.2034	IFIT2
ENSG000002	1.4589	7.49E-06	0.00012642	10.0685	19.0517	10.3939	11.7403	17.9154	33.9623	41.2710	57.3053	32.7600	25.3857	ADRA2B
ENSG000001	1.4372	6.29E-33	2.07E-30	151.9430	140.3811	180.1617	182.4257	127.3983	421.3447	466.2510	460.3210	393.1204	370.0447	USP18
ENSG000001	1.4162	2.36E-09	8.43E-08	23.7983	30.0817	36.9563	33.4146	23.8872	68.9859	81.4266	74.2150	67.3921	102.5190	C3
ENSG000001	1.4107	4.24E-05	0.00057616	13.7298	10.0272	18.4781	14.4496	8.9577	44.5755	26.7704	25.3646	30.8880	47.8422	MAPK15
ENSG000001	1.4030	2.18E-43	1.30E-40	572.9898	514.3963	524.3168	539.1491	535.4711	1288.4446	1784.6928	1728.5524	1330.0575	1085.7248	BTN3A2
ENSG000001	1.3863	1.69E-05	0.00026108	10.9838	8.0218	16.1684	22.5774	14.9295	25.4717	49.0791	39.4561	32.7600	39.0548	GRIA1
ENSG000000	1.3750	4.46E-06	7.97E-05	20.1370	19.0517	15.0135	27.9960	10.9483	29.7170	59.1179	48.8504	57.0961	45.8894	LY75
ENSG000001	1.3545	9.32E-19	1.08E-16	115.3302	77.2096	87.7711	106.5655	96.5440	247.2880	268.8193	285.5869	255.5283	184.5342	ANGPTL7
ENSG000001	1.3493	2.54E-11	1.27E-09	40.2740	31.0844	36.9563	36.1239	56.7321	107.1935	109.3124	118.3683	83.3041	90.8025	ACSM5
ENSG000001	1.3442	9.45E-51	8.03E-48	443.9298	377.0234	382.2662	559.0173	459.8283	881.9584	1472.3715	1330.2338	1111.9692	901.1906	PARP9
ENSG000002	1.3394	0.00019159	0.00215806	8.2379	11.0299	15.0135	9.9341	13.9342	33.9623	26.7704	29.1224	26.2080	29.2911	AL022315.1
ENSG000001	1.3315	8.56E-07	1.88E-05	21.0523	17.0463	26.5623	19.8681	31.8496	56.2501	75.8494	82.6699	39.3120	42.9603	CASP1
ENSG000001	1.3185	0.00059665	0.00569984	8.2379	10.0272	10.3939	9.9341	10.9483	21.2264	36.8093	23.4858	24.3360	19.5274	TMEM229B
ENSG000001	1.3156	2.00E-46	1.53E-43	557.4294	518.4072	460.7983	721.5748	537.4617	1166.3926	1725.5748	1670.3077	1323.5055	1112.0868	SAMHD1
ENSG000001	1.3098	0.00023892	0.00261709	13.7298	11.0299	5.7744	17.1589	12.9389	23.3491	31.2321	40.3955	23.4000	30.2675	IL15RA
ENSG000001	1.2821	8.97E-22	1.37E-19	142.7898	94.2559	113.1785	117.4027	121.4265	320.5192	262.1268	263.9800	289.2243	294.8641	CHRND
ENSG000001	1.2717	1.05E-37	4.45E-35	336.8375	329.8955	347.6197	331.4367	328.4488	749.2932	967.0804	924.3998	799.3449	640.4995	BTN3A3
ENSG000001	1.2655	4.86E-50	3.92E-47	1197.2375	993.6973	1141.0243	1627.3815	1439.2029	3010.9698	3828.1660	3521.9256	2872.5872	2193.9061	C1S

ФИГ. 24E, (продолжение)

ENSG000002	1.2571	2.34E-12	1.33E-10	73.2255	60.1633	54.2795	69.5385	51.7556	123.1133	198.5471	162.5215	146.0162	116.1882	LINC01358
ENSG000001	1.2295	4.70E-15	3.73E-13	84.2094	141.3838	87.7711	76.7633	86.5910	210.1417	234.2409	235.7971	211.5362	206.0143	SPTBN5
ENSG000001	1.2289	1.13E-34	4.46E-32	635.2315	540.4671	483.8959	842.5899	610.1185	1132.4303	1981.0090	1765.1902	1405.8736	1086.7012	DDX58
ENSG000001	1.2216	1.35E-23	2.30E-21	143.7051	118.3212	103.9395	155.3327	141.3325	297.1701	311.2058	328.8007	291.0963	310.4860	HES4
ENSG000001	1.2185	0.0004563	0.00456723	13.7298	11.0299	10.3939	17.1589	12.9389	32.9010	31.2321	27.2435	38.3760	23.4329	APOL5
ENSG000000	1.2138	9.27E-20	1.17E-17	152.8583	91.2477	101.6297	111.0810	116.4500	261.0852	249.8570	262.1012	264.8883	281.1949	IL20RA
ENSG000001	1.2136	2.18E-45	1.53E-42	1643.9133	1228.3342	1238.0344	2138.5346	1550.6764	2882.5499	4683.7031	4280.9855	3358.3718	2871.5077	PARP14
ENSG000001	1.2034	0.00159951	0.01308837	14.6451	13.0354	26.5623	7.2248	5.9718	28.6557	23.4241	28.1829	25.2720	37.1021	PLEKHG4B
ENSG000001	1.2009	3.51E-29	8.22E-27	302.9707	286.7784	241.3705	292.6036	304.5616	681.3686	719.4543	763.7571	652.3927	492.0911	TPPP3
ENSG000000	1.1983	3.53E-09	1.22E-07	53.0885	34.0925	45.0404	59.6044	44.7885	55.1887	126.0439	160.6426	82.3681	137.6683	WISP2
ENSG000001	1.1937	7.29E-11	3.43E-09	988.5447	486.3201	608.6233	986.1823	1048.0502	1667.3365	1936.3917	1816.8589	1702.5859	1918.5694	NPNT
ENSG000002	1.1833	0.00188479	0.01498822	7.3226	8.0218	8.0842	17.1589	14.9295	16.9811	29.0013	31.0012	20.5920	25.3857	ARPP21-AS1
ENSG000001	1.1766	1.56E-08	4.82E-07	52.1732	32.0871	45.0404	45.1549	34.8355	95.5190	107.0816	93.9431	95.4721	79.0861	SEPT4.
ENSG000001	1.1721	0.00024701	0.0026929	16.4757	21.0572	9.2391	15.3527	15.9248	43.5142	33.4630	34.7589	33.6960	29.2911	C1QTNF7
ENSG000001	1.1610	1.77E-06	3.52E-05	23.7983	28.0762	18.4781	35.2208	32.8449	64.7406	72.5031	68.5784	58.0321	44.9131	CD36
ENSG000001	1.1596	8.17E-34	2.80E-31	410.0630	294.8002	304.8891	532.8275	382.1950	633.6091	1125.4719	981.7050	821.8089	733.2548	PLSCR1
ENSG000001	1.1579	1.12E-40	6.22E-38	508.0022	404.0969	397.2797	694.4819	502.6262	875.5905	1527.0277	1374.3871	903.2410	947.0801	DDX60
ENSG000001	1.1557	1.08E-24	1.96E-22	172.0800	160.4355	165.1482	192.3597	146.3090	387.3824	370.3237	378.5906	372.5284	351.4936	TRIM14
ENSG000001	1.1514	3.14E-25	5.97E-23	368.8736	183.4981	219.4277	213.1310	234.8907	543.3967	435.0189	442.4718	555.9846	707.8691	CKM
ENSG000000	1.1513	0.00330754	0.0233759	9.1532	8.0218	18.4781	10.8372	8.9577	28.6557	27.8858	18.7886	20.5920	24.4093	COL9A2
ENSG000001	1.1482	0.00211499	0.01630453	13.7298	17.0463	8.0842	9.0310	14.9295	30.7783	40.1556	19.7280	27.1440	22.4565	C1QL1
ENSG000001	1.1090	0.00059569	0.00569396	20.1370	18.0490	11.5488	18.9650	14.9295	30.7783	54.6562	46.0321	29.0160	24.4093	ASPA
ENSG000000	1.1082	1.76E-17	1.79E-15	100.6851	106.2885	107.4041	149.9142	118.4406	260.0238	282.2045	285.5869	240.5523	189.4160	IFI35
ENSG000001	1.1026	3.53E-12	1.96E-10	100.6851	80.2177	63.5186	121.0150	87.5863	193.1606	221.9712	217.9479	184.3922	150.3612	RARRES3
ENSG000001	1.0965	1.58E-05	0.00024725	25.6289	35.0953	24.2525	23.4805	23.8872	53.0661	63.5797	45.0927	57.0961	63.4641	ATP2A1
ENSG000001	1.0909	0.00142016	0.01184809	19.2217	11.0299	19.6330	8.1279	23.8872	37.1463	29.0013	23.4858	42.1200	38.0785	CDC42BPG
ENSG000001	1.0848	3.14E-05	0.000447	21.0523	32.0871	25.4074	25.2867	26.8731	44.5755	66.9260	78.9122	55.2241	37.1021	GSG1
ENSG000001	1.0818	1.33E-05	0.00021145	46.6813	36.0980	28.8721	42.4456	15.9248	56.2501	88.1192	69.5179	70.2001	66.3932	SLC1A2
ENSG000002	1.0711	0.0028473	0.02065704	15.5604	13.0354	11.5488	10.8372	10.9483	22.2878	30.1167	20.6675	25.2720	32.2202	AC084880.3
ENSG000001	1.0697	0.00299817	0.02153847	12.8145	15.0408	10.3939	11.7403	10.9483	28.6557	29.0013	21.6069	25.2720	23.4329	ST8SIA6
ENSG000001	1.0679	1.21E-08	3.81E-07	45.7660	62.1688	48.5051	49.6704	66.6851	126.2973	116.0050	106.1557	88.9201	133.7629	UTS2R
ENSG000002	1.0658	0.00044256	0.00444075	11.8991	17.0463	15.0135	21.6743	23.8872	27.5944	46.8482	45.0927	35.5680	31.2439	AC068700.1
ENSG000001	1.0553	0.00026658	0.00288289	27.4596	15.0408	17.3232	40.6394	16.9201	40.3302	50.1945	53.5475	45.8641	43.9367	APOL4
ENSG000001	1.0508	5.99E-06	0.00010386	26.5443	52.1415	26.5623	37.9301	35.8308	63.6793	85.8883	84.5488	64.5841	66.3932	PRELP
ENSG000001	1.0504	1.01E-20	1.42E-18	337.7528	228.6206	264.4682	347.6925	341.3877	629.3638	557.7165	610.6299	671.1128	656.1215	FRAS1
ENSG000002	1.0491	0.00051434	0.00504208	21.0523	15.0408	24.2525	15.3527	15.9248	42.4529	26.7704	36.6378	38.3760	44.9131	AL365181.3
ENSG000002	1.0458	0.00123151	0.01054672	14.6451	17.0463	13.8586	16.2558	16.9201	31.8397	32.3476	48.8504	31.8240	21.4802	AC036176.1
ENSG000002	1.0425	0.00268543	0.01974002	15.5604	11.0299	12.7037	17.1589	12.9389	29.7170	25.6550	35.6984	29.0160	23.4329	TTC4P1
ENSG000000	1.0416	1.66E-10	7.33E-09	59.4957	54.1470	66.9832	74.0540	84.6004	127.3586	130.5057	164.4004	152.5682	122.0464	SCT
ENSG000000	1.0407	3.61E-31	1.00E-28	389.0107	345.9390	362.6332	376.5916	430.9646	756.7224	897.9235	890.5803	718.8488	669.7906	BTN3A1
ENSG000002	1.0358	0.00260425	0.01924854	14.6451	16.0435	13.8586	16.2558	8.9577	41.3915	33.4630	23.4858	21.5280	24.4093	RF00003
ENSG000001	1.0304	2.69E-32	8.36E-30	312.1238	273.7431	285.2561	329.6305	339.3971	581.6043	670.3752	661.3592	575.6406	654.1687	HELZ2
ENSG000001	1.0215	0.00415036	0.02799582	14.6451	16.0435	16.1684	17.1589	6.9671	33.9623	24.5395	31.9406	30.8880	21.4802	GCH1
ENSG000001	1.0174	9.57E-07	2.08E-05	42.1047	36.0980	36.9563	37.9301	43.7932	65.8019	87.0038	79.8516	77.6881	88.8498	VGLL2
ENSG000001	1.0165	2.68E-06	5.10E-05	33.8668	31.0844	36.9563	46.9611	33.8402	74.2925	101.5044	56.3658	69.2641	70.2987	FRZB

ФИГ. 24F

ENSG000001	1.0120	3.52E-05	0.00049382	34.7821	17.0463	41.5758	27.0929	34.8355	39.2689	80.3112	72.3362	64.5841	54.6768	CD68
ENSG000002	1.0118	3.93E-24	7.04E-22	677.3362	557.5133	557.8084	571.6606	534.4758	1195.0483	1249.2849	1297.3537	1172.8093	945.1273	PSMB8
ENSG000002	1.0116	5.31E-08	1.48E-06	59.4957	67.1824	87.7711	92.1159	61.7086	142.2171	133.8520	195.4016	120.7441	149.3848	IRF9
ENSG000001	1.0100	0.00383114	0.0262152	12.8145	10.0272	17.3232	13.5465	13.9342	21.2264	27.8858	36.6378	26.2080	24.4093	GRIP2
ENSG000001	1.0081	7.02E-06	0.00011902	36.6128	31.0844	32.3367	32.5115	34.8355	53.0661	73.6186	66.6996	65.5201	79.0861	ATP8B3
ENSG000001	-1.0016	1.09E-38	5.16E-36	41587.5280	47309.4180	45725.2769	45810.5178	46307.2985	27811.9368	18402.4133	20297.3389	25786.8289	22121.6424	TAGLN
ENSG000001	-1.0144	0.0025751	0.01908552	30.2055	32.0871	19.6330	37.9301	37.8214	20.1651	15.6161	17.8492	15.9120	8.7873	CSTA
ENSG000001	-1.0299	0.00601522	0.03773546	18.3064	18.0490	36.9563	37.0270	28.8637	16.9811	16.7315	8.4549	10.2960	14.6456	CLEC18A
ENSG000001	-1.0340	6.07E-23	9.99E-21	767.0375	519.4099	688.3102	717.9624	759.4134	345.9909	290.0126	321.2853	361.2964	358.3282	IL6
ENSG000001	-1.0574	0.00020675	0.00230696	56.7498	48.1306	56.5893	33.4146	33.8402	21.2264	24.5395	18.7886	16.8480	27.3384	GDF5
ENSG000002	-1.0700	1.23E-08	3.87E-07	121.7375	99.2695	116.6432	135.4646	126.4030	67.9246	45.7328	55.4264	66.4561	50.7713	SMILR
ENSG000001	-1.0990	9.42E-07	2.06E-05	82.3787	87.2368	69.2930	71.3447	84.6004	33.9623	42.3865	45.0927	40.2480	24.4093	IL27RA
ENSG000001	-1.1308	4.70E-34	1.68E-31	873.2145	1331.6146	1048.6336	855.2332	1101.7964	541.2741	453.9812	412.4101	467.0645	484.2801	KRT18
ENSG000001	-1.1432	3.95E-05	0.0005437	33.8668	50.1361	70.4479	60.5075	63.6992	12.7359	29.0013	20.6675	35.5680	29.2911	IRF6
ENSG000001	-1.1500	9.72E-22	1.47E-19	518.9860	536.4562	517.3875	853.4270	865.9105	285.4956	303.3978	283.7081	311.6883	261.6675	CXCL8
ENSG000001	-1.1564	1.51E-29	3.62E-27	521.7319	429.1649	532.4010	629.4589	594.1937	210.1417	254.3187	220.7662	257.4003	267.5257	CCL2
ENSG000001	-1.1568	2.65E-10	1.14E-08	182.1485	134.3647	135.1213	184.2319	212.9941	96.5803	52.4254	71.3967	74.8801	84.9443	TM6SF1
ENSG000001	-1.1884	6.38E-08	1.75E-06	2388.0678	1471.9956	1381.2399	2565.6997	2486.2578	932.9018	915.7705	831.3961	894.8170	797.6953	VCAM1
ENSG000001	-1.1905	3.13E-22	4.90E-20	409.1477	308.8383	334.9160	392.8474	451.8659	154.9530	197.4316	168.1581	173.1602	136.6920	SCRG1
ENSG000001	-1.2156	0.00091837	0.00820381	25.6289	27.0735	24.2525	30.7053	25.8778	11.6745	7.8080	12.2126	12.1680	13.6692	OVCH2
ENSG000002	-1.2289	3.76E-07	8.91E-06	58.5804	72.1960	50.8148	74.9571	100.5252	24.4104	35.6939	34.7589	36.5040	20.5038	LINC01013
ENSG000001	-1.2294	2.84E-08	8.38E-07	58.5804	97.2640	93.5455	61.4106	72.6569	39.2689	31.2321	35.6984	35.5680	21.4802	APOA1
ENSG000001	-1.2319	7.42E-20	9.42E-18	275.5111	346.9417	370.7174	322.4058	373.2373	148.5850	122.6976	113.6711	169.4162	166.9595	LMOD1
ENSG000001	-1.2433	3.01E-36	1.25E-33	474.1353	539.4643	642.1149	691.7726	700.6908	267.4531	285.5508	248.9491	298.5843	188.4396	SULT1E1
ENSG000001	-1.2503	1.11E-06	2.35E-05	43.9353	46.1252	53.1246	68.6354	73.6522	24.4104	25.6550	24.4252	22.4640	21.4802	SLN
ENSG000002	-1.2631	3.51E-06	6.43E-05	49.4272	57.1551	49.6600	48.7673	49.7650	16.9811	22.3087	28.1829	19.6560	19.5274	AL590004.4
ENSG000001	-1.2681	4.40E-09	1.49E-07	70.4796	98.2667	127.0371	83.0850	92.5628	50.9434	32.3476	31.9406	36.5040	42.9603	CNN1
ENSG000000	-1.2725	1.14E-11	5.97E-10	86.0400	134.3647	161.6836	144.4956	140.3372	61.5567	62.4642	34.7589	70.2001	47.8422	MRVI1
ENSG000001	-1.2727	1.66E-17	1.70E-15	179.4026	201.5471	189.4008	216.7434	200.0552	71.1086	74.7340	96.7614	93.6001	73.2278	C15orf54
ENSG000001	-1.2870	2.98E-20	3.91E-18	165.6728	255.6941	280.6365	210.4217	236.8812	112.5001	78.0803	80.7910	116.0641	82.9916	MASP1
ENSG000001	-1.3112	1.08E-06	2.32E-05	45.7660	73.1987	83.1516	61.4106	61.7086	23.3491	16.7315	24.4252	28.0800	39.0548	ACTG2
ENSG000002	-1.3599	0.00014889	0.00174209	19.2217	25.0680	31.1818	32.5115	37.8214	9.5519	14.5006	12.2126	10.2960	9.7637	LINC02015
ENSG000000	-1.3654	1.12E-30	2.88E-28	414.6396	412.1187	445.7848	454.2580	494.6638	205.8964	155.0452	147.4906	182.5202	173.7941	ITGA8
ENSG000001	-1.6236	1.12E-19	1.38E-17	158.3502	149.4056	199.7947	153.5266	181.1445	73.2312	50.1945	42.2744	71.1361	41.0076	LAMP5
ENSG000002	-1.6394	1.55E-56	1.79E-53	623.3324	770.0904	698.7041	1119.8408	1086.8669	258.9625	337.9762	259.2829	263.0163	236.2818	BCYRN1
ENSG000001	-1.6756	1.98E-124	9.03E-121	3112.0853	3912.6205	3179.3925	2669.5559	3147.1366	1052.8312	950.3489	963.8559	1057.6812	960.7493	TNFRSF10D
ENSG000000	-1.7010	7.35E-07	1.65E-05	196.7936	129.3511	145.5152	319.6965	278.6838	65.8019	61.3488	46.0321	80.4961	60.5350	EPYC
ENSG000001	-1.7843	1.09E-06	2.32E-05	21.9677	32.0871	53.1246	35.2208	21.8966	10.6132	7.8080	7.5154	15.9120	5.8582	CCKAR

ФИГ. 24F, (продолжение)

Таблица S2: Значимые DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на *DUX4*

ID	Log2-кратное изменение	pvalue	padj	Контроль-Expt 1	Контроль-Expt 2	Контроль-Expt 3	HP1a-Expt 1	Mock-Expt 4	HP1a-Expt 3	HP1a-Expt 5 (	HP1a-Expt 2	HP1a-Expt 4	Название гена
ENSG000001	4.4242	8.51E-09	3.29E-07	181.2561	14.3073	59.7535	934.9313	16.1769	1314.4005	847.4331	868.6690	1395.1328	BST2
ENSG000001	4.1208	2.33E-25	1.31E-22	11.6939	2.0439	5.5157	92.7928	2.0221	96.3323	98.3022	62.3320	126.1929	CMPK2
ENSG000001	3.8863	8.09E-06	0.00015258	2250.1098	114.4588	376.9064	5837.1925	122.3375	6899.5324	4999.8552	6182.8017	7039.7620	IFI27
ENSG000001	3.4271	1.52E-13	1.54E-11	16.5664	6.1317	31.2557	154.9465	9.0995	138.0763	158.4700	87.5300	255.3904	RSAD2
ENSG000001	3.4058	3.78E-06	7.87E-05	20172.0545	1204.8831	3755.2749	40609.9824	1036.3302	46213.8088	35869.2999	41084.7305	45399.4039	IFI6
ENSG000001	3.1948	1.21E-07	3.69E-06	385.9002	48.0318	284.9780	1351.6235	63.6964	1584.1309	1483.0079	976.0922	1970.0116	IFI44L
ENSG000001	2.9729	8.23E-07	2.05E-05	250.4453	27.5927	101.1212	681.0642	37.4090	736.4068	644.8966	429.6928	933.4270	OAS2
ENSG000001	2.7316	1.47E-07	4.39E-06	187.1031	31.6806	73.5427	502.4818	36.3979	488.0836	460.1562	368.6870	621.9508	OAS3
ENSG000002	2.6960	1.05E-20	3.47E-18	62.3677	28.6147	25.7400	249.4901	24.2653	232.2678	264.3991	159.1455	266.4073	HCP5
ENSG000001	2.6902	5.95E-07	1.54E-05	463.8598	76.6465	341.0543	1371.7578	86.9506	1401.0996	1329.6225	909.7816	1742.6641	MX1
ENSG000001	2.6379	2.19E-31	3.02E-28	38.9798	18.3952	24.8207	173.3300	18.1990	158.4131	210.1634	86.2038	203.3108	HERC5
ENSG000000	2.6300	3.37E-09	1.39E-07	213.4145	36.7903	127.7805	637.2940	66.7296	744.9697	556.7635	387.2540	886.3550	OAS1
ENSG000002	2.4774	4.29E-09	1.73E-07	12283.5143	4156.2845	4778.4379	33802.8424	4352.5868	38583.2214	32373.6384	30185.9179	37075.6791	HLA-B
ENSG000001	2.4540	4.13E-08	1.41E-06	15.5919	1.0220	1.8386	41.1440	12.1326	42.8143	41.5242	31.8291	38.0582	RTP4
ENSG000001	2.4154	1.31E-06	3.07E-05	537.9215	78.6904	309.7987	1207.1818	110.2049	1401.0996	1193.1858	795.7274	1427.1818	IFITM1
ENSG000001	2.3743	1.06E-10	5.76E-09	9.7450	6.1317	7.3543	59.5275	9.0995	34.2515	62.7100	25.1980	48.0735	SCN2A
ENSG000001	2.3697	9.54E-06	0.00017579	86.7301	18.3952	63.4306	206.5953	15.1658	221.5643	205.0788	159.1455	267.4088	MX2
ENSG000001	2.3414	5.75E-20	1.68E-17	26.3114	17.3732	16.5471	107.6747	14.1548	96.3323	113.5560	67.6368	106.1623	C2
ENSG000002	2.2639	5.70E-13	5.18E-11	120.8374	68.4709	79.0584	331.7780	52.5748	524.4758	348.2950	293.0929	452.6920	CFB
ENSG000001	2.2320	1.64E-07	4.87E-06	200.7460	36.7903	136.0540	456.9608	58.6411	508.4204	478.7997	318.2909	566.8666	HERC6
ENSG000002	2.1455	2.26E-12	1.83E-10	12323.4686	5829.2222	5857.6772	30822.0924	5188.7284	36098.9188	29004.2445	29171.3655	34792.1882	HLA-C
ENSG000001	2.0928	7.97E-07	2.00E-05	38.0053	9.1976	40.4485	119.9303	15.1658	88.8398	103.3868	67.6368	147.2251	OASL
ENSG000001	2.0882	4.60E-08	1.54E-06	215.3635	66.4270	146.1661	489.3507	66.7296	601.5416	458.4613	366.0346	621.9508	EPSTI1
ENSG000002	2.0081	2.21E-44	1.12E-40	167.6132	88.9099	119.5069	482.3475	73.8069	476.3096	517.7816	358.0773	479.7334	HCG4P5
ENSG000001	1.9751	3.38E-21	1.16E-18	944.2860	639.7428	612.2431	2799.5414	525.7480	3045.1706	2588.0606	2144.4853	3017.6131	MDK
ENSG000001	1.9576	1.17E-13	1.22E-11	173.4602	67.4489	148.9240	423.6954	81.8954	490.2243	481.3420	331.5531	540.8268	IFIH1
ENSG000002	1.9485	4.76E-11	2.87E-09	252.3943	120.5905	135.1347	562.0092	110.2049	617.5970	528.7982	599.4480	653.9998	HLA-H

ФИГ. 24G

ENSG000002	1.9375	1.91E-11	1.26E-09	326.4560	142.0515	202.2425	744.9686	143.5696	925.8603	686.4208	653.8227	866.3244	HLA-F
ENSG000001	1.9301	1.46E-05	0.00025425	640.2435	190.0833	553.4089	1252.7028	169.8570	1439.6325	1392.3325	1009.2476	1786.7314	IFIT1
ENSG000002	1.9172	1.34E-06	3.12E-05	77.9596	28.6147	42.2871	155.8219	37.4090	214.0717	126.2675	214.8464	163.2496	HLA-G
ENSG000001	1.8686	1.09E-10	5.86E-09	339.1244	165.5565	324.5072	871.9022	159.7465	962.2525	952.5148	562.3140	1226.8756	IFIT3
ENSG000001	1.8631	1.46E-28	1.70E-25	69.1892	47.0099	54.2378	211.8477	52.5748	238.6900	187.2827	169.7552	217.3322	APOL3
ENSG000001	1.8505	6.91E-09	2.73E-07	671.4273	246.2908	519.3954	1398.8953	267.9293	1601.2567	1494.0245	1169.7192	1841.8157	IFI44
ENSG000001	1.8482	2.96E-13	2.86E-11	28.2604	20.4391	25.7400	79.6617	22.2432	108.1062	60.1677	98.1397	85.1301	OTOF
ENSG000002	1.8204	9.41E-09	3.60E-07	26.3114	12.2634	11.9507	49.0226	13.1437	68.5030	54.2357	47.7436	65.0995	HLA-U
ENSG000001	1.8192	5.29E-10	2.56E-08	15.5919	11.2415	16.5471	57.7767	22.2432	71.7140	61.8626	30.5029	70.1072	TNFSF10
ENSG00000(	1.7825	1.98E-09	8.68E-08	19.4899	14.3073	16.5471	62.1537	14.1548	61.0104	56.7780	35.8077	70.1072	ETV7
ENSG000002	1.7190	1.02E-08	3.88E-07	23.3879	30.6586	16.5471	63.0291	9.0995	71.7140	49.1511	64.9844	65.0995	HLA-J
ENSG000001	1.6412	2.24E-10	1.15E-08	29.2349	18.3952	19.3050	75.2847	20.2211	61.0104	75.4215	64.9844	73.1118	ODF3B
ENSG000001	1.6361	5.57E-46	4.23E-42	224.1339	148.1832	169.1482	552.3798	138.5144	528.7572	579.6442	476.1102	560.8574	PTN
ENSG000001	1.6031	1.02E-27	8.63E-25	107.1945	87.8880	93.7670	321.2732	78.8622	285.7858	267.7889	220.1512	329.5037	SERPING1
ENSG000002	1.5564	4.78E-13	4.45E-11	46.7758	31.6806	30.3364	109.4255	32.3537	124.1616	107.6240	103.4446	86.1317	PSMB8-AS1
ENSG000002	1.5432	2.66E-05	0.0004271	68.2147	24.5269	32.1749	88.4158	25.2763	124.1616	107.6240	103.4446	115.1761	AL671883.2
ENSG000001	1.5369	1.02E-06	2.45E-05	3115.4617	1522.7106	1949.8012	5408.2447	1377.0554	6234.8396	4562.5797	5795.5477	6571.0454	LY6E
ENSG000001	1.4811	1.17E-37	2.96E-34	320.6090	189.0614	239.9331	661.8053	208.2771	776.0101	681.3362	534.4636	744.1376	APOL1
ENSG000001	1.4571	7.68E-27	5.55E-24	124.7354	78.6904	155.3590	318.6470	105.1496	351.0777	322.8720	213.5202	392.6002	IFIT2
ENSG000002	1.4341	4.96E-05	0.00073306	9.7450	19.4171	11.9507	48.1472	18.1990	50.3069	34.7448	29.1767	34.0521	ADRA2B
ENSG000002	1.4171	1.65E-14	1.96E-12	13077.7281	8918.5873	8876.6057	26047.6401	8610.1346	30415.3139	23284.0712	24450.0497	28470.5240	HLA-A
ENSG00000(	1.4115	1.59E-12	1.33E-10	79.9086	34.7464	60.6727	166.3267	45.4974	192.6646	122.8778	103.4446	161.2465	WISP2
ENSG000001	1.4000	2.30E-12	1.86E-10	53387.7297	28835.4370	36932.2320	94168.0623	30633.9208	108822.3024	96104.8430	91239.4268	105170.7787	B2M
ENSG000001	1.3925	4.59E-08	1.54E-06	142.2763	84.8221	94.6862	268.7490	82.9064	281.5043	212.7057	236.0658	342.5236	SLC15A3
ENSG000001	1.3876	1.54E-14	1.85E-12	91.6026	54.1635	100.2019	218.8510	50.5527	183.0313	228.8069	132.6212	233.3567	TLR3
ENSG000001	1.3798	6.48E-08	2.12E-06	2342.6869	1566.6546	1428.5672	3781.7444	1278.9831	4562.9393	3580.4048	4754.4711	4794.3293	LGALS3BP
ENSG000001	1.3520	9.88E-08	3.08E-06	39.9543	17.3732	20.2242	76.1601	32.3537	72.7844	71.1844	53.0485	83.1271	CASP1
ENSG000001	1.3306	3.06E-05	0.00047974	19.4899	8.1756	22.9821	48.1472	15.1658	49.2365	39.8294	25.1980	46.0704	GRIA1
ENSG000001	1.3126	0.00052778	0.00551694	1091.4348	444.5497	1163.8135	1766.5649	476.2064	2246.6830	1320.3007	1560.9519	2502.8262	ISG15
ENSG00000(	1.2974	1.04E-09	4.78E-08	319.6345	145.1174	190.2918	615.4089	189.0671	544.8126	464.3933	446.9335	547.8375	TYMP
ENSG000001	1.2763	2.73E-13	2.69E-11	859.5049	524.2621	548.8125	1470.6784	543.9470	1696.5186	1552.4974	1299.6880	1583.4206	BTN3A2
ENSG000002	1.2705	1.33E-06	3.09E-05	20.4644	43.9440	43.2063	74.4093	25.2763	77.0658	88.9805	59.6796	85.1301	NLGN4Y-AS1

ФИГ. 24G, (продолжение)

ENSG000001	1.2585	1.79E-07	5.20E-06	39.9543	25.5488	34.0135	83.1634	33.3648	79.2065	60.1677	90.1824	85.1301	KREMEN2
ENSG000002	1.2492	9.89E-08	3.08E-06	338.1499	149.2052	193.0496	540.1241	176.9344	560.8680	477.9523	417.7569	566.8666	PSMB9
ENSG000001	1.2310	4.39E-06	8.94E-05	3278.2025	1541.1057	2041.7296	4549.4736	1790.5764	5898.7470	4754.9470	4705.4012	5394.2464	C1R
ENSG000001	1.2065	0.0001215	0.00159522	19.4899	12.2634	14.7085	54.2750	28.3095	42.8143	51.6934	34.4815	37.0566	RNF144A
ENSG000002	1.2062	3.05E-12	2.40E-10	69.1892	61.3172	70.7849	137.4384	52.5748	142.3577	157.6226	145.8834	152.2327	LINC01358
ENSG000002	1.2004	0.00725428	0.04542305	8.7705	22.4830	8.2736	82.2880	7.0774	8.5629	33.8973	33.1553	14.0214	XIST
ENSG000001	1.1934	5.10E-06	0.0001022	29.2349	37.8123	22.0628	70.9077	16.1769	56.7290	59.3203	67.6368	46.0704	ZNF536
ENSG000001	1.1599	8.62E-06	0.00016156	27.2859	29.6366	23.9014	63.0291	23.2542	42.8143	63.5575	58.3533	69.1056	EPHA7
ENSG000001	1.1586	3.85E-28	3.58E-25	474.5793	336.2227	337.3772	811.4993	333.6478	905.5235	861.8394	697.5877	925.4147	BTN3A3
ENSG000001	1.1455	3.92E-05	0.00060038	31.1839	17.3732	27.5785	66.5307	35.3869	56.7290	41.5242	72.9417	67.1026	CD68
ENSG000001	1.1378	0.00060449	0.00617011	13.6429	18.3952	19.3050	35.8916	15.1658	39.6033	33.8973	25.1980	46.0704	ASPA
ENSG000001	1.1164	6.45E-12	4.75E-10	898.4847	528.3499	734.5079	1510.9470	545.9691	1516.6983	1582.1576	1136.5639	1734.6518	SAMHD1
ENSG000000	1.1132	0.00127642	0.01144328	16.5664	14.3073	22.9821	29.7637	10.1105	41.7440	28.8127	26.5242	42.0643	CP
ENSG000000	1.0980	0.00276603	0.02115004	14.6174	17.3732	16.5471	63.0291	9.0995	20.3368	43.2191	25.1980	25.0383	SLC6A15
ENSG000001	1.0955	1.18E-05	0.00021252	25.3369	28.6147	35.8521	70.0323	33.3648	64.2215	85.5907	54.3747	61.0934	CD36
ENSG000001	1.0911	2.64E-07	7.44E-06	56.5207	31.6806	47.8028	147.0678	34.3758	87.7694	109.3189	62.3320	84.1286	FRZB
ENSG000001	1.0872	2.18E-13	2.17E-11	97.4495	78.6904	108.4755	202.2183	98.0722	216.2125	195.7570	220.1512	181.2771	ANGPTL7
ENSG000001	1.0829	7.64E-07	1.92E-05	50.6738	32.7025	45.9642	104.1731	35.3869	84.5583	82.2010	71.6155	103.1577	SEPT4.
ENSG000001	1.0712	2.99E-09	1.26E-07	75.0361	62.3392	58.8342	150.5695	53.5859	139.1466	134.7419	102.1183	145.2220	TCN2
ENSG000001	1.0649	1.73E-10	9.07E-09	721.1266	384.2545	569.0368	1047.8584	467.1069	1184.8871	1165.2205	937.6321	1306.9981	PARP9
ENSG000001	1.0625	1.40E-10	7.42E-09	67.2402	70.5148	85.4934	161.0743	79.8733	201.2274	137.2842	152.5144	131.2006	HIST3H2BB
ENSG000001	1.0526	1.82E-13	1.83E-11	2241.3394	1251.8929	2176.8644	3555.0148	1575.2219	3965.6791	4038.8660	2973.3680	4309.5882	PARP14
ENSG000001	1.0523	0.00227541	0.01808071	17.5409	11.2415	17.4664	38.5178	13.1437	38.5329	34.7448	17.2408	32.0490	APOL5
ENSG000001	1.0381	0.00027918	0.00319324	19.4899	19.4171	30.3364	43.7702	24.2653	52.4476	38.9819	55.7009	42.0643	PTPRO
ENSG000001	1.0273	0.00033925	0.00378052	323.5325	143.0735	185.6954	372.9220	129.4149	416.3695	415.2422	327.5744	456.6982	USP18
ENSG000001	1.0251	1.11E-15	1.65E-13	214.3890	163.5125	195.8075	359.7910	148.6249	404.5956	311.8554	375.3181	383.5864	TRIM14
ENSG000001	1.0190	1.03E-07	3.21E-06	1938.2713	1012.7558	1656.5496	2589.4444	1461.9839	3732.3409	2852.4597	2778.4147	3309.0587	C1S
ENSG000001	1.0173	2.39E-11	1.53E-09	89.6536	144.0954	78.1391	196.9659	87.9617	174.4685	191.5199	213.5202	206.3154	SPTBN5
ENSG000001	1.0145	2.04E-12	1.66E-10	850.7345	550.8329	857.6919	1372.6332	619.7760	1562.7238	1391.4851	1259.9017	1665.5462	DDX58
ENSG000001	1.0132	1.38E-23	5.97E-21	332.3029	292.2787	297.8480	649.5496	309.3825	758.8843	581.3391	523.8539	618.9462	TPPP3
ENSG000001	1.0109	1.11E-12	9.66E-11	169.5622	94.0197	126.8612	256.4933	105.1496	233.3382	309.3131	237.3920	249.3812	CRYBG1
ENSG000001	-1.0097	1.09E-27	8.67E-25	693.8407	1357.1541	870.5619	369.4204	1119.2366	501.9982	311.0079	724.1119	452.6920	KRT18
ENSG000001	-1.0099	7.31E-11	4.19E-09	1509.4934	1500.2276	2611.6857	938.4329	2525.6125	1060.7255	998.2762	836.8400	985.5066	VCAM1
ENSG000002	-1.0164	4.69E-05	0.00069797	95.5005	57.2294	99.2827	40.2686	115.2601	54.5883	30.5076	59.6796	38.0582	AC009403.2
ENSG000001	-1.0318	8.28E-55	1.26E-50	37480.0670	48216.7832	46631.5968	20368.8957	47040.2917	21683.3273	16817.3094	26491.0905	21143.3226	TAGLN
ENSG000001	-1.0333	0.00024223	0.002842	40.9288	51.0977	61.5920	29.7637	64.7074	24.6183	27.9653	29.1767	20.0306	IRF6
ENSG000001	-1.0391	7.83E-08	2.52E-06	124.7354	110.3710	157.1976	45.5210	159.7465	92.0509	36.4396	72.9417	81.1240	INHBE
ENSG000001	-1.0593	0.00208185	0.01693369	29.2349	32.7025	38.6099	7.8786	38.4200	23.5479	11.0166	18.5670	20.0306	CSTA

ФИГ. 24H

ENSG000002	-1.0617	2.92E-08	1.03E-06	124.7354	101.1734	137.8926	59.5275	128.4038	61.0104	54.2357	71.6155	49.0750	SMILR
ENSG000001	-1.0773	2.89E-15	3.84E-13	240.7004	353.5959	328.1844	136.5630	379.1452	179.8203	140.6739	156.4931	127.1944	LMOD1
ENSG000001	-1.0875	0.0001262	0.0016456	53.5972	36.7903	56.9956	20.1343	61.6743	33.1811	21.1858	25.1980	22.0337	EN2
ENSG000001	-1.0982	0.00171291	0.01441957	34.1073	20.4391	41.3678	26.2621	51.5637	18.1961	16.1012	13.2621	13.0199	GPRC5C
ENSG000002	-1.1027	0.00048425	0.00511832	39.9543	43.9440	40.4485	18.3835	39.4311	27.8293	15.2538	19.8932	14.0214	RNU6-33P
ENSG000001	-1.1073	3.12E-06	6.64E-05	64.3167	99.1295	62.5113	28.0129	73.8069	35.3218	22.8807	53.0485	30.0459	APOA1
ENSG000001	-1.1306	4.99E-19	1.23E-16	363.4868	549.8109	704.1715	175.0808	711.7819	252.6047	197.4519	355.4249	253.3874	SULT1E1
ENSG000001	-1.1308	8.37E-16	1.26E-13	287.4761	262.6420	412.7585	163.7005	386.2226	153.0613	131.3521	163.1241	139.2128	COL10A1
ENSG000001	-1.1389	4.03E-27	3.06E-24	819.5506	561.0524	528.5883	302.8897	583.3781	280.4340	305.0759	298.3978	263.4027	PDPN
ENSG000001	-1.1463	0.00134436	0.01191164	628.5495	147.1613	205.9196	133.9368	163.7907	119.8802	172.0289	128.6426	76.1164	CYP1B1
ENSG000001	-1.1471	8.44E-18	1.66E-15	277.7312	314.7616	399.8885	134.8122	459.0185	161.6242	131.3521	196.2794	157.2404	SCRG1
ENSG000001	-1.1759	5.76E-06	0.00011368	62.3677	47.0099	69.8656	28.8883	74.8180	38.5329	33.0499	18.5670	24.0367	SLN
ENSG000002	-1.1788	3.24E-12	2.54E-10	1898.3170	2628.4641	1946.1241	814.1255	1641.9515	926.9307	548.2892	1243.9871	836.2785	RNU4-2
ENSG000000	-1.1919	1.45E-19	3.99E-17	279.6802	420.0228	462.3998	144.4416	502.4938	168.0463	158.4700	224.1299	165.2526	ITGA8
ENSG000001	-1.2196	1.76E-10	9.24E-09	93.5516	136.9418	187.5339	48.1472	216.3655	70.6437	60.1677	70.2893	62.0949	TM6SF1
ENSG000002	-1.2272	9.32E-05	0.00126936	27.2859	58.2513	49.6413	13.1311	50.5527	13.9147	16.9487	19.8932	28.0429	AL590004.4
ENSG000001	-1.2375	1.24E-07	3.77E-06	62.3677	100.1514	84.5741	28.0129	94.0280	24.6183	22.8807	57.0271	43.0658	CNN1
ENSG000001	-1.2422	9.82E-06	0.0001805	52.6228	74.6026	62.5113	21.0097	62.6853	22.4775	11.8641	51.7223	27.0413	ACTG2
ENSG000001	-1.3645	7.06E-20	2.02E-17	150.0723	260.5981	214.1932	53.3996	240.6308	85.6287	51.6934	108.7494	96.1470	MASP1
ENSG000001	-1.3652	7.33E-16	1.12E-13	154.9448	152.2711	156.2783	53.3996	184.0118	57.7994	60.1677	70.2893	69.1056	LAMP5
ENSG000001	-1.3807	2.67E-08	9.52E-07	1644.9482	3987.6622	2717.4033	1088.1269	3196.9523	1042.5294	1019.4620	1108.7135	910.3918	TNFRSF10D
ENSG000002	-1.5471	2.28E-18	4.94E-16	462.8853	784.8602	1139.9121	231.9820	1104.0708	308.2633	227.1121	232.0872	347.5313	BCYRN1
ENSG000002	-1.5746	1.51E-13	1.54E-11	107.1945	136.9418	197.6460	36.7670	159.7465	48.1661	27.1179	83.5514	47.0720	RNY3
ENSG000000	-1.7897	2.92E-05	0.00046188	178.3327	131.8320	325.4265	74.4093	283.0951	48.1661	68.6421	88.8562	45.0689	EPYC

ФИГ. 24H, (продолжение)

Таблица S2: Значимые DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на *DUX4*

ID	Log2-кратное изменение	pvalue	padj	Контроль-Expt 1	Контроль-Expt 2	Контроль-Expt 3	Контроль-Expt 4	Контроль-Expt 5	KRAB-Expt 5	KRAB-Expt 1	KRAB-Expt 4	KRAB-Expt 3	KRAB-Expt 2	Название гена
ENSG00000229807	6.0850	2.25E-09	7.37E-08	0.8962	10.7583	13.1876	1.0196	26.5246	219.9086	571.0243	1299.2865	1405.3073	56.4540	XIST
ENSG00000130303	4.4989	6.37E-34	4.23E-31	3.5847	17.6044	1.7583	9.1762	10.2018	216.4364	205.7448	168.4650	189.4188	162.4290	BST2
ENSG00000134321	4.0526	2.75E-11	1.31E-09	0.8962	8.8022	0.8792	8.1566	10.2018	163.1953	101.2220	90.5500	68.5516	50.5115	RSAD2
ENSG00000165949	3.8749	3.85E-33	2.38E-30	74.3823	90.9563	26.3752	105.0161	120.3811	1255.7939	1256.4735	1158.1970	1236.6344	1200.3898	IFI27
ENSG00000137959	3.7236	8.50E-15	6.71E-13	64.5244	174.0883	38.6836	148.8577	156.0873	2565.9862	1838.5001	1494.0742	973.2520	814.1258	IFI44L
ENSG00000126709	3.4711	1.55E-21	2.84E-19	1418.6406	1385.8603	349.0312	1600.7301	1614.9430	14765.1268	12548.2310	12298.9996	15719.9592	15290.1140	IFI6
ENSG00000111335	3.3003	3.84E-14	2.82E-12	113.8139	170.1762	43.9586	239.5997	228.5200	2195.6138	1859.4047	1583.5712	1152.7489	1045.8842	OAS2
ENSG00000134326	3.2793	3.99E-07	7.67E-06	0.0000	5.8681	3.5167	10.1957	18.3632	105.3246	88.0192	65.2802	56.8257	49.5210	CMPK2
ENSG00000157601	3.2060	3.86E-11	1.80E-09	39.4316	155.5058	33.4085	95.8399	120.3811	1259.2661	1021.0222	840.2193	496.9989	481.3444	MX1
ENSG00000089127	2.8574	9.56E-19	1.27E-16	39.4316	40.0990	27.2543	77.4876	66.3116	495.3731	418.0910	384.3108	266.0884	247.6052	OAS1
ENSG00000136531	2.8052	9.44E-15	7.42E-13	3.5847	7.8242	7.0334	9.1762	8.1614	89.1209	51.7113	42.1163	37.8838	28.7222	SCN2A
ENSG00000282851	2.6943	1.53E-16	1.55E-14	3.5847	6.8462	2.6375	9.1762	10.2018	46.2965	34.1074	42.1163	46.9037	35.6551	BISPR
ENSG00000162654	2.6811	3.80E-17	4.06E-15	5.3770	7.8242	5.2750	8.1566	9.1816	68.2874	38.5084	44.2221	37.8838	39.6168	GBP4
ENSG00000138646	2.6659	3.66E-09	1.14E-07	8.9617	17.6044	3.5167	25.4893	26.5246	144.6767	116.6254	98.9732	82.9835	74.2815	HERC5
ENSG00000185885	2.5836	1.19E-18	1.54E-16	24.1966	49.8792	21.9793	44.8612	48.9686	277.7793	290.4632	224.2691	191.2228	150.5439	IFITM1
ENSG00000206337	2.5624	1.54E-47	3.06E-44	31.3660	30.3188	18.4626	36.7046	55.0897	237.2698	192.5419	189.5232	190.3208	197.0937	HCP5
ENSG00000166278	2.4811	1.94E-30	8.27E-28	11.6502	14.6704	14.9459	17.3327	22.4439	97.2228	102.3223	93.7087	88.3955	68.3390	C2
ENSG00000183486	2.4643	1.02E-12	6.11E-11	25.0928	61.6155	26.3752	51.9982	38.7668	337.9648	243.1529	249.5388	158.7510	133.7068	MX2
ENSG00000133106	2.4315	4.51E-37	4.04E-34	34.9507	53.7913	36.0460	40.7829	46.9282	319.4462	244.2532	242.1685	157.8490	182.2374	EPSTI1
ENSG00000135114	2.4297	4.85E-12	2.61E-10	5.3770	18.5825	3.5167	7.1370	10.2018	71.7597	48.4105	53.6982	33.3738	32.6839	OASL
ENSG00000111331	2.4061	4.06E-09	1.25E-07	250.0320	223.9675	78.2463	394.5749	358.0827	1937.5106	1552.4379	1462.4870	1012.9398	948.8230	OAS3
ENSG00000138642	2.4048	3.97E-13	2.51E-11	110.2292	133.9893	56.2670	149.8773	130.5829	939.8199	705.2535	631.7438	417.6234	380.3215	HERC6
ENSG00000185745	2.3795	3.17E-12	1.76E-10	86.0325	154.5278	67.6962	119.2901	125.4820	914.3568	663.4444	608.5799	336.4439	353.5802	IFIT1
ENSG00000119917	2.2859	6.06E-10	2.28E-08	94.9943	113.4508	54.5086	110.1139	130.5829	788.1987	585.3274	547.5113	257.9704	276.3274	IFIT3
ENSG00000148604	2.2833	1.13E-10	4.86E-09	9.8579	3.9121	4.3959	10.1957	5.1009	24.3057	37.4081	42.1163	37.8838	20.7988	RGR
ENSG00000204632	2.2499	2.31E-29	9.64E-27	28.6775	20.5385	11.4292	32.6263	40.8071	130.7877	130.9285	131.6133	110.9453	127.7643	HLA-G
ENSG00000137965	2.2287	1.34E-20	2.24E-18	96.7866	198.5389	111.6548	143.7598	154.0470	879.6344	756.9647	650.6962	535.7847	478.3732	IFI44
ENSG00000206341	2.1873	1.55E-18	1.99E-16	14.3388	8.8022	9.6709	25.4893	21.4238	60.1855	66.0144	63.1744	91.1014	77.2528	HLA-H
ENSG00000177989	2.1723	4.64E-12	2.51E-10	4.4809	11.7363	8.7917	6.1174	6.1211	33.5650	34.1074	36.8517	27.0598	36.6456	ODF3B
ENSG00000234745	2.0519	2.84E-15	2.43E-13	2532.5826	1570.7069	1417.2248	3132.1292	3730.7937	10341.4916	9939.5632	9860.4684	10785.1476	10418.2348	HLA-B
ENSG00000229474	2.0385	5.72E-08	1.38E-06	1.7923	7.8242	9.6709	5.0979	8.1614	28.9353	20.9045	38.9575	27.9618	16.8372	PATL2
ENSG00000214872	2.0363	3.12E-06	4.83E-05	2.6885	1.9560	7.9125	10.1957	1.0202	19.6760	27.5060	16.8465	16.2359	17.8276	SMTNL1
ENSG00000121858	2.0320	1.02E-06	1.78E-05	0.0000	7.8242	4.3959	8.1566	11.2220	31.2502	29.7065	23.1639	13.5299	29.7126	TNFSF10
ENSG00000198133	1.9712	5.21E-06	7.52E-05	5.3770	5.8681	1.7583	9.1762	7.1413	34.7224	30.8067	24.2168	9.9219	14.8563	TMEM229B
ENSG00000168062	1.8807	1.30E-06	2.21E-05	3.5847	5.8681	5.2750	10.1957	4.0807	12.7316	20.9045	30.5343	22.5499	18.8180	BATF2
ENSG00000204525	1.8583	1.22E-19	1.91E-17	3599.0275	2851.9186	2505.6394	4658.4305	5361.0393	13781.3251	13376.7113	13623.5559	14249.7082	13766.8470	HLA-C
ENSG00000171004	1.8580	8.32E-06	0.000113596	9.8579	2.9341	3.5167	10.1957	4.0807	21.9909	34.1074	26.3227	18.0399	10.8946	HS6ST2
ENSG00000010030	1.8474	8.36E-10	3.05E-08	8.9617	7.8242	14.0667	5.0979	12.2421	32.4076	44.0096	41.0633	26.1578	31.6935	ETV7
ENSG00000115267	1.8211	1.00E-09	3.60E-08	69.0053	66.5056	32.5294	106.0356	86.7152	291.6683	314.6685	280.0731	189.4188	197.0937	IFIH1
ENSG00000168961	1.7896	1.95E-10	8.06E-09	15.2349	14.6704	9.6709	16.3132	12.2421	68.2874	49.5108	47.3808	45.0997	25.7509	LGALS9
ENSG00000110492	1.7818	5.04E-26	1.46E-23	890.7952	686.5730	595.1993	986.9470	1136.4791	3219.9250	2927.7372	3000.7832	2825.9486	2792.9862	MDK
ENSG00000233030	1.7411	1.13E-05	0.000147688	1.7923	5.8681	8.7917	4.0783	7.1413	20.8334	16.5036	14.7407	24.3539	15.8467	AC243772.2
ENSG00000149131	1.7099	5.87E-72	5.26E-68	1156.9583	1272.4095	1038.3018	1442.6962	1592.4990	4512.7561	4364.6499	4375.8790	3999.4434	4009.2228	SERPING1
ENSG00000105894	1.6792	2.39E-19	3.43E-17	46.6010	27.3847	18.4626	31.6068	36.7264	109.9543	91.3199	109.5023	107.3373	96.0708	PTN

ФИГ. 24I

ENSG00000247317	1.6682	1.41E-06	2.37E-05	8.0655	6.8462	4.3959	8.1566	10.2018	32.4076	29.7065	17.8994	20.7459	18.8180	LY6E-DT
ENSG00000128284	1.6630	1.05E-17	1.24E-15	24.1966	28.3627	22.8585	24.4698	45.9080	90.2783	92.4201	80.0209	110.9453	84.1858	APOL3
ENSG00000187608	1.6303	6.50E-05	0.00066194	29.5737	79.2200	18.4626	24.4698	40.8071	144.6767	168.3366	108.4494	92.0034	82.2049	ISG15
ENSG00000196482	1.6122	0.000580478	0.004174921	1.7923	4.8901	8.7917	8.1566	8.1614	28.9353	25.3055	27.3756	8.1180	7.9234	ESRRG
ENSG00000113525	1.6117	2.30E-06	3.67E-05	4.4809	7.8242	6.1542	7.1370	14.2825	31.2502	24.2053	23.1639	24.3539	17.8276	IL5
ENSG00000243649	1.6017	7.15E-27	2.33E-24	41.2239	48.9012	37.8044	42.8221	34.6861	121.5284	133.1290	107.3965	128.9852	131.7259	CFB
ENSG00000100918	1.5980	6.94E-18	8.29E-16	18.8196	40.0990	39.5627	27.5285	30.6054	98.3802	84.7184	98.9732	107.3373	84.1858	REC8
ENSG00000109832	1.5850	1.89E-06	3.08E-05	6.2732	9.7802	7.0334	7.1370	9.1816	17.3612	20.9045	21.0581	30.6678	26.7414	DDX25
ENSG00000274286	1.5787	1.24E-07	2.69E-06	8.0655	13.6923	10.5501	5.0979	10.2018	25.4631	28.6062	31.5872	27.0598	29.7126	ADRA2B
ENSG00000041353	1.5786	1.14E-09	4.07E-08	21.5081	28.3627	24.6168	33.6459	33.6659	148.1490	82.5180	76.8622	65.8456	50.5115	RAB27B
ENSG00000151322	1.5728	2.01E-06	3.26E-05	6.2732	8.8022	11.4292	7.1370	5.1009	18.5186	20.9045	24.2168	26.1578	25.7509	NPAS3
ENSG00000160932	1.5666	1.87E-72	3.34E-68	655.9980	667.9905	478.2694	576.0589	618.2283	1714.1297	1842.9011	1721.5020	1974.4658	1617.3569	LY6E
ENSG00000128045	1.5234	2.02E-05	0.00024393	8.0655	3.9121	4.3959	7.1370	12.2421	20.8334	20.9045	15.7936	24.3539	19.8084	RASL11B
ENSG00000177294	1.5217	0.000119461	0.001104798	2.6885	8.8022	3.5167	4.0783	12.2421	18.5186	15.4034	15.7936	20.7459	17.8276	FBXO39
ENSG00000162998	1.5208	4.65E-10	1.79E-08	20.6120	36.1869	21.9793	16.3132	30.6054	93.7505	83.6182	83.1796	49.6097	51.5019	FRZB
ENSG00000272235	1.5052	3.51E-06	5.35E-05	3.5847	9.7802	12.3084	12.2349	9.1816	37.0372	28.6062	20.0052	24.3539	23.7701	AL590438.1
ENSG00000136235	1.4751	0.003003441	0.016102506	119.1909	82.1540	58.0253	175.3666	136.7040	515.0491	430.1936	397.9986	123.5732	121.8217	GPNMB
ENSG00000176945	1.4694	1.64E-05	0.000204	8.9617	4.8901	12.3084	4.0783	8.1614	21.9909	25.3055	20.0052	18.9419	21.7893	MUC20
ENSG00000259954	1.4607	0.000140038	0.001266349	5.3770	10.7583	10.5501	1.0196	11.2220	18.5186	16.5036	29.4814	16.2359	26.7414	IL21R-AS1
ENSG00000170011	1.4519	9.43E-05	0.000901349	6.2732	6.8462	4.3959	6.1174	9.1816	20.8334	13.2029	24.2168	16.2359	14.8563	MYRIP
ENSG00000115155	1.4476	1.62E-08	4.44E-07	51.0818	28.3627	17.5834	33.6459	39.7870	57.8707	118.8259	126.3488	92.0034	69.3294	OTOF
ENSG00000143520	1.4348	1.23E-11	6.21E-10	16.1311	22.4946	20.2209	19.3719	25.5045	60.1855	44.0096	57.9099	62.2376	54.4731	FLG2
ENSG00000258461	1.4304	2.79E-08	7.24E-07	11.6502	16.6264	11.4292	13.2545	13.2623	39.3521	36.3079	35.7988	37.8838	28.7222	AC012651.1
ENSG00000204642	1.4297	1.47E-22	2.97E-20	75.2785	66.5056	44.8378	87.6833	93.8564	201.3900	194.7424	180.0470	200.2428	209.9692	HLA-F
ENSG00000259481	1.4196	0.000364614	0.002864963	2.6885	5.8681	16.7043	6.1174	5.1009	16.2038	23.1050	14.7407	21.6479	22.7797	AC012404.1
ENSG00000199053	1.4195	0.000338188	0.002676091	5.3770	6.8462	8.7917	2.0391	10.2018	16.2038	19.8043	15.7936	26.1578	10.8946	MIR324
ENSG00000279320	1.4189	0.000475484	0.003575728	3.5847	5.8681	9.6709	5.0979	10.2018	32.4076	15.4034	16.8465	18.0399	9.9042	AC069528.2
ENSG00000226014	1.4176	0.000544515	0.003963018	6.2732	15.6484	5.2750	4.0783	7.1413	34.7224	18.7041	17.8994	21.6479	9.9042	AL358176.2
ENSG00000228236	1.4074	1.12E-07	2.48E-06	10.7541	22.4946	19.3418	10.1957	9.1816	40.5095	31.9069	41.0633	39.6878	38.6264	TXNP5
ENSG00000062524	1.4011	8.29E-05	0.000811138	6.2732	4.8901	10.5501	6.1174	7.1413	20.8334	20.9045	13.6878	19.8439	17.8276	LTK
ENSG00000164342	1.3794	3.88E-19	5.48E-17	62.7321	62.5935	47.4753	49.9591	85.6950	196.7603	161.7352	142.1424	153.3391	147.5727	TLR3
ENSG00000196296	1.3774	1.95E-23	4.21E-21	58.2512	73.3518	73.8504	61.1744	57.1300	189.8158	192.5419	162.1476	136.2012	164.4098	ATP2A1
ENSG00000245466	1.3565	1.12E-07	2.48E-06	8.9617	12.7143	17.5834	18.3523	18.3632	37.0372	48.4105	32.6401	34.2758	41.5977	AL357153.1
ENSG00000254413	1.3359	2.83E-06	4.45E-05	8.9617	17.6044	22.8585	7.1370	15.3027	31.2502	29.7065	33.6930	42.3937	44.5689	CHKB-CPT1B
ENSG00000250740	1.3355	1.73E-08	4.69E-07	23.3005	21.5165	13.1876	23.4502	25.5045	67.1300	60.5132	57.9099	50.5117	33.6743	AC109361.2
ENSG00000260258	1.3329	4.38E-06	6.47E-05	8.0655	22.4946	18.4626	6.1174	14.2825	40.5095	37.4081	35.7988	34.2758	27.7318	AC007346.1
ENSG00000137752	1.3316	0.000197753	0.00170073	5.3770	7.8242	8.7917	10.1957	13.2623	28.9353	30.8067	21.0581	23.4519	9.9042	CASP1
ENSG00000259336	1.3284	0.00028738	0.002348709	5.3770	9.7802	5.2750	5.0979	11.2220	12.7316	16.5036	20.0052	17.1379	24.7605	AC021231.1
ENSG00000163624	1.3235	0.000472422	0.003559154	4.4809	14.6704	21.1001	10.1957	3.0605	24.3057	18.7041	24.2168	31.5698	35.6551	CDS1
ENSG00000242068	1.3217	0.001129458	0.007271293	8.9617	6.8462	8.7917	7.1370	2.0404	18.5186	20.9045	7.3703	23.4519	14.8563	AC108734.3
ENSG00000155511	1.3212	6.23E-07	1.15E-05	26.8852	15.6484	14.9459	31.6068	30.6054	77.5467	78.1170	61.0686	36.0798	46.5498	GRIA1
ENSG00000273079	1.3178	2.07E-05	0.000249789	9.8579	6.8462	7.0334	13.2545	17.3430	33.5650	27.5060	29.4814	24.3539	19.8084	GRIN2B
ENSG00000259529	1.3165	2.15E-07	4.43E-06	10.7541	17.6044	22.8585	13.2545	16.3229	33.5650	44.0096	45.2750	31.5698	47.5402	AL136295.5
ENSG00000184979	1.3153	1.82E-14	1.40E-12	46.6010	33.2528	27.2543	54.0374	49.9888	101.8524	97.9213	121.0842	103.7294	98.0516	USP18
ENSG00000166710	1.3150	1.79E-17	2.03E-15	23255.6685	18780.0208	16942.5182	29150.6208	26401.2057	65885.7758	53549.7545	55488.1671	54136.8046	55880.5234	B2M
ENSG00000132530	1.2971	1.39E-26	4.46E-24	102.1636	164.3081	152.9759	119.2901	141.8048	383.1039	360.8785	317.9777	314.7961	297.1262	XAF1
ENSG00000236230	1.2946	0.000719652	0.005007741	11.6502	2.9341	8.7917	11.2153	5.1009	11.5741	30.8067	16.8465	20.7459	17.8276	AL356108.1

ФИГ. 24I, (продолжение)

ENSG00000224081	1.2878	6.88E-06	9.66E-05	11.6502	16.6264	21.9793	10.1957	10.2018	48.6114	31.9069	37.9046	32.4718	23.7701	SLC44A3-AS1
ENSG00000237352	1.2780	8.67E-11	3.79E-09	30.4699	28.3627	20.2209	38.7438	28.5650	92.5931	67.1146	67.3860	64.0416	63.3869	LINC01358
ENSG00000138496	1.2779	1.89E-23	4.14E-21	582.5119	707.1115	505.5237	666.8010	641.6924	1824.0840	1796.6910	1550.9311	1208.6726	1145.9167	PARP9
ENSG00000277829	1.2710	1.77E-18	2.24E-16	51.0818	74.3298	74.7296	62.1940	66.3116	175.9269	173.8378	163.2005	162.3590	118.8505	AL031651.2
ENSG00000169116	1.2703	1.68E-08	4.57E-07	35.8469	33.2528	30.7710	30.5872	30.6054	112.2691	73.7160	96.8674	61.3356	46.5498	PARM1
ENSG00000261916	1.2686	0.000180638	0.001573164	4.4809	9.7802	8.7917	12.2349	8.1614	17.3612	23.1050	22.1110	26.1578	14.8563	AC027796.1
ENSG00000259158	1.2662	3.29E-12	1.81E-10	21.5081	48.9012	41.3211	36.7046	34.6861	90.2783	99.0216	75.8093	87.4935	87.1570	ADAM20P1
ENSG00000101347	1.2618	3.65E-24	8.50E-22	596.8507	624.9575	487.9403	683.1141	589.6633	1833.3433	1615.1515	1403.5242	1199.6526	1101.3478	SAMHD1
ENSG00000183549	1.2589	1.50E-06	2.51E-05	8.9617	21.5165	15.8251	16.3132	23.4641	49.7688	31.9069	32.6401	39.6878	50.5115	ACSM5
ENSG00000183018	1.2524	0.000545944	0.003969558	10.7541	9.7802	6.1542	2.0391	10.2018	18.5186	15.4034	22.1110	15.3339	21.7893	SPNS2
ENSG00000249715	1.2492	0.000763141	0.005254617	8.0655	4.8901	6.1542	6.1174	11.2220	19.6760	13.2029	17.8994	23.4519	11.8850	FER1L5
ENSG00000280375	1.2472	1.58E-09	5.46E-08	17.0273	38.1429	30.7710	31.6068	48.9686	84.4912	69.3151	73.7034	73.0616	92.1091	AL359740.1
ENSG00000237928	1.2458	2.85E-06	4.46E-05	14.3388	10.7583	19.3418	13.2545	13.2623	40.5095	39.6086	33.6930	32.4718	23.7701	NFIA-AS2
ENSG00000213928	1.2425	2.07E-16	2.05E-14	46.6010	77.2639	47.4753	53.0178	55.0897	143.5193	146.3318	133.7191	114.5533	122.8122	IRF9
ENSG00000235812	1.2404	0.000849765	0.005746846	3.5847	6.8462	10.5501	6.1174	14.2825	18.5186	14.3031	27.3756	14.4319	22.7797	ADAM21P1
ENSG00000206503	1.2403	6.59E-33	3.81E-30	2822.9424	2312.0492	1987.8073	2939.4299	3248.2491	6707.2125	6371.4867	6171.0844	6188.5839	6002.9396	HLA-A
ENSG00000260326	1.2395	2.18E-06	3.51E-05	10.7541	15.6484	16.7043	15.2936	19.3834	42.8243	49.5108	28.4285	32.4718	30.7030	PHBP21
ENSG00000231549	1.2363	1.18E-07	2.58E-06	13.4426	18.5825	21.9793	21.4110	18.3632	52.0836	49.5108	45.2750	32.4718	42.5881	ATP5MDP1
ENSG00000279883	1.2344	1.07E-06	1.86E-05	14.3388	19.5605	14.0667	14.2740	11.2220	40.5095	36.3079	29.4814	32.4718	34.6647	AC010480.1
ENSG00000108679	1.2343	2.03E-47	3.63E-44	8180.2598	7440.8082	6408.2827	9267.9215	9013.2792	20040.6185	19217.8826	19014.4366	18533.2799	18025.6558	LGALS3BP
ENSG00000174844	1.2258	1.22E-05	0.000158262	7.1694	12.7143	13.1876	16.3132	12.2421	23.1483	30.8067	28.4285	27.9618	32.6839	DNAH12
ENSG00000064195	1.2205	1.84E-07	3.88E-06	16.1311	40.0990	35.1669	19.3719	19.3834	67.1300	53.9117	60.0157	71.2576	51.5019	DLX3
ENSG00000274995	1.2192	0.000448812	0.003396987	4.4809	8.8022	8.7917	6.1174	13.2623	21.9909	15.4034	20.0052	22.5499	15.8467	AC013564.1
ENSG00000259151	1.2154	0.000335251	0.002662255	4.4809	5.8681	9.6709	14.2740	10.2018	20.8334	23.1050	16.8465	18.0399	23.7701	CAP2P1
ENSG00000260277	1.2138	0.002879244	0.015581129	4.4809	13.6923	9.6709	4.0783	4.0807	18.5186	14.3031	13.6878	11.7259	25.7509	AC009019.1
ENSG00000232282	1.2126	0.000136638	0.001240606	7.1694	13.6923	8.7917	10.1957	17.3430	28.9353	39.6086	22.1110	20.7459	20.7988	MTND1P32
ENSG00000207171	1.2103	3.88E-07	7.48E-06	16.1311	19.5605	19.3418	11.2153	22.4439	50.9262	44.0096	35.7988	38.7858	36.6456	RF00432
ENSG00000226627	1.2065	9.31E-05	0.00089317	11.6502	5.8681	13.1876	20.3915	9.1816	28.9353	29.7065	34.7459	27.0598	18.8180	SHANK2-AS1
ENSG00000245904	1.2021	8.59E-06	0.000116671	16.1311	16.6264	12.3084	12.2349	13.2623	27.7779	47.3103	27.3756	31.5698	28.7222	AC025164.1
ENSG00000230417	1.2004	9.20E-14	6.27E-12	94.9943	79.2200	61.5420	119.2901	103.0381	234.9550	253.0551	215.8458	182.2029	165.4002	LINC00595
ENSG00000100342	1.1981	1.21E-22	2.46E-20	104.8521	110.5167	93.1922	115.2118	111.1995	248.8439	202.4441	209.5284	278.7163	283.2603	APOL1
ENSG00000259922	1.1968	7.99E-05	0.000788576	7.1694	15.6484	7.0334	14.2740	10.2018	25.4631	27.5060	23.1639	21.6479	25.7509	AC023825.1
ENSG00000235829	1.1960	0.004660511	0.022938088	5.3770	6.8462	3.5167	7.1370	14.2825	19.6760	27.5060	17.8994	10.8239	8.9138	TBCAP2
ENSG00000185339	1.1958	1.19E-14	9.24E-13	51.0818	39.1210	52.7503	41.8025	63.2511	105.3246	137.5299	112.6610	103.7294	109.9367	TCN2
ENSG00000101342	1.1944	0.00074292	0.005149014	7.1694	8.8022	9.6709	10.1957	5.1009	25.4631	25.3055	13.6878	15.3339	14.8563	TLDC2
ENSG00000181616	1.1929	8.21E-06	0.000112479	8.9617	16.6264	13.1876	14.2740	15.3027	23.1483	34.1074	30.5343	33.3738	33.6743	OR52H1
ENSG00000198597	1.1920	1.57E-06	2.63E-05	18.8196	21.5165	14.0667	14.2740	11.2220	40.5095	31.9069	35.7988	33.3738	41.5977	ZNF536
ENSG00000159403	1.1778	5.14E-38	5.70E-35	1285.1109	1243.0688	969.7264	1384.5806	1518.0260	2962.9791	2971.7468	2934.4501	2862.9304	2741.4844	C1R
ENSG00000109511	1.1759	2.51E-05	0.000294198	12.5464	19.5605	25.4960	12.2349	24.4843	56.7133	36.3079	46.3279	50.5117	23.7701	ANXA10
ENSG00000137628	1.1757	6.70E-26	1.85E-23	300.2177	367.7371	262.8723	341.5571	360.1231	832.1805	849.3849	752.8281	628.6901	623.9650	DDX60
ENSG00000243650	1.1718	0.000723748	0.005027808	11.6502	5.8681	20.2209	9.1762	9.1816	40.5095	17.6038	17.8994	24.3539	27.7318	RN7SL834P
ENSG00000243811	1.1708	4.54E-06	6.67E-05	25.0928	22.4946	8.7917	16.3132	22.4439	32.4076	36.3079	50.5395	47.8057	45.5593	APOBEC3D
ENSG00000180525	1.1646	2.01E-22	3.96E-20	74.3823	76.2859	80.0046	102.9769	95.8968	174.7695	196.9429	208.4755	199.3408	179.2661	PRR26
ENSG00000107201	1.1583	2.66E-26	8.21E-24	444.5014	463.5835	394.7481	551.5892	511.1096	1268.5254	1143.1488	1079.2291	881.2486	907.2253	DDX58
ENSG00000237813	1.1572	0.000102906	0.00097124	10.7541	8.8022	19.3418	10.1957	11.2220	32.4076	19.8043	33.6930	26.1578	23.7701	AC002066.1
ENSG00000137877	1.1568	3.45E-09	1.09E-07	21.5081	31.2968	31.6502	45.8808	51.0089	68.2874	83.6182	75.8093	87.4935	85.1762	SPTBN5
ENSG00000110446	1.1532	2.60E-25	6.74E-23	179.2344	135.9454	123.9632	176.3862	134.6636	351.8538	336.6733	352.7236	337.3459	290.1933	SLC15A3

ФИГ. 24J

ENSG00000259224	1.1454	9.99E-05	0.000948209	8.9617	7.8242	23.7376	12.2349	13.2623	27.7779	26.4057	29.4814	34.2758	28.7222	SLC35G6
ENSG00000119922	1.1424	3.99E-10	1.55E-08	25.9890	44.9891	27.2543	43.8417	44.8879	83.3338	84.7184	92.6558	70.3556	79.2337	IFIT2
ENSG00000111305	1.1387	7.54E-06	0.000104793	17.0273	21.5165	15.8251	22.4306	19.3834	43.9817	48.4105	54.7511	23.4519	41.5977	GSG1
ENSG00000180638	1.1385	0.001073135	0.006961203	6.2732	3.9121	13.1876	9.1762	12.2421	13.8890	18.7041	25.2698	21.6479	18.8180	SLC47A2
ENSG00000155530	1.1383	0.00150279	0.009208377	3.5847	10.7583	10.5501	8.1566	7.1413	21.9909	17.6038	15.7936	12.6279	20.7988	LRGUK
ENSG00000277420	1.1364	0.000418943	0.003214997	8.9617	14.6704	10.5501	10.1957	6.1211	26.6205	14.3031	18.9523	25.2558	25.7509	AC245407.2
ENSG00000150637	1.1361	2.18E-14	1.65E-12	57.3550	72.3738	81.7630	59.1353	68.3520	187.5010	143.0311	120.0313	161.4570	134.6972	CD226
ENSG00000255321	1.1360	0.00092055	0.006117545	7.1694	8.8022	11.4292	16.3132	7.1413	32.4076	16.5036	13.6878	27.0598	21.7893	AC068389.4
ENSG00000153064	1.1345	2.19E-05	0.000262568	12.5464	10.7583	22.8585	14.2740	13.2623	31.2502	25.3055	38.9575	33.3738	33.6743	BANK1
ENSG00000132874	1.1339	0.001270441	0.008017648	10.7541	5.8681	6.1542	11.2153	8.1614	15.0464	12.1026	24.2168	22.5499	17.8276	SLC14A2
ENSG00000236532	1.1300	0.001680642	0.010054123	5.3770	12.7143	6.1542	6.1174	12.2421	21.9909	20.9045	21.0581	18.0399	10.8946	LINC01695
ENSG00000197915	1.1275	1.15E-10	4.92E-09	47.4971	44.9891	36.0460	26.5089	44.8879	93.7505	99.0216	68.4389	86.5915	90.1283	HRNR
ENSG00000225963	1.1274	4.52E-05	0.000485384	13.4426	13.6923	18.4626	15.2936	14.2825	35.8798	19.8043	46.3279	27.0598	35.6551	AC009950.1
ENSG00000204176	1.1274	8.29E-09	2.40E-07	33.1584	61.6155	47.4753	23.4502	45.9080	92.5931	83.6182	80.0209	104.6314	101.0229	SYT15
ENSG00000207444	1.1271	0.001575862	0.009557281	8.0655	5.8681	10.5501	6.1174	11.2220	24.3057	14.3031	25.2698	14.4319	13.8659	SNORD56B
ENSG00000150627	1.1263	0.000289393	0.002363	11.6502	8.8022	12.3084	14.2740	17.3430	35.8798	35.2077	32.6401	23.4519	13.8659	WDR17
ENSG00000227766	1.1260	1.28E-06	2.17E-05	25.9890	14.6704	22.8585	39.7634	26.5246	42.8243	52.8115	57.9099	73.9635	53.4827	HCG4P5
ENSG00000092068	1.1253	1.47E-09	5.15E-08	52.8742	55.7474	49.2336	60.1548	58.1502	152.7786	129.8283	151.6185	86.5915	83.1953	SLC7A8
ENSG00000117501	1.1219	5.19E-05	0.000545153	17.0273	7.8242	20.2209	8.1566	18.3632	34.7224	30.8067	27.3756	31.5698	32.6839	MROH9
ENSG00000155846	1.1218	0.006783606	0.030609911	14.3388	3.9121	6.1542	23.4502	5.1009	15.0464	35.2077	25.2698	22.5499	16.8372	PPARGC1B
ENSG00000187634	1.1209	0.002130747	0.012201082	34.0545	118.3409	109.0173	36.7046	84.6748	146.9915	171.6374	151.6185	205.6547	156.4865	SAMD11
ENSG00000166689	1.1208	2.79E-10	1.13E-08	43.9124	44.0111	65.9379	27.5285	52.0291	115.7414	110.0239	94.7616	98.3174	92.1091	PLEKHA7
ENSG00000171502	1.1189	8.89E-06	0.000119829	18.8196	27.3847	33.4085	21.4110	17.3430	60.1855	67.1146	40.0104	59.5316	31.6935	COL24A1
ENSG00000273233	1.1183	0.001983972	0.011474257	6.2732	8.8022	10.5501	8.1566	5.1009	20.8334	9.9022	21.0581	16.2359	16.8372	AC097724.1
ENSG00000232751	1.1169	0.000877646	0.005891404	8.0655	7.8242	10.5501	5.0979	10.2018	17.3612	19.8043	16.8465	17.1379	19.8084	AL645568.3
ENSG00000277144	1.1166	1.45E-05	0.000183594	12.5464	14.6704	15.8251	13.2545	16.3229	35.8798	26.4057	34.7459	27.0598	33.6743	AC092757.3
ENSG00000269481	1.1165	0.000964279	0.00636801	7.1694	8.8022	11.4292	7.1370	14.2825	32.4076	23.1050	18.9523	14.4319	17.8276	AC010319.4
ENSG00000227215	1.1125	0.000532083	0.003884534	6.2732	10.7583	10.5501	11.2153	11.2220	26.6205	25.3055	13.6878	23.4519	18.8180	AL355613.1
ENSG00000108381	1.1121	7.79E-08	1.82E-06	20.6120	27.3847	36.0460	27.5285	26.5246	76.3893	67.1146	57.9099	48.7077	50.5115	ASPA
ENSG00000230699	1.1109	0.001979415	0.011455294	5.3770	7.8242	7.9125	6.1174	17.3430	23.1483	23.1050	15.7936	19.8439	13.8659	AL645608.3
ENSG00000224769	1.1093	0.005616599	0.026484162	8.9617	8.8022	12.3084	5.0979	4.0807	13.8890	14.3031	20.0052	27.9618	8.9138	MUC20P1
ENSG00000239922	1.1069	9.04E-07	1.60E-05	23.3005	17.6044	21.9793	25.4893	27.5448	68.2874	46.2101	36.8517	43.2957	55.4636	AC092958.1
ENSG00000107954	1.1065	9.54E-06	0.000127648	12.5464	10.7583	18.4626	18.3523	21.4238	34.7224	37.4081	38.9575	30.6678	33.6743	NEURL1
ENSG00000130649	1.1059	1.26E-05	0.00016294	12.5464	18.5825	18.4626	17.3327	19.3834	50.9262	37.4081	38.9575	33.3738	25.7509	CYP2E1
ENSG00000149633	1.1049	5.40E-38	5.70E-35	428.3703	429.3526	469.4777	388.4574	409.0917	969.9127	953.9076	887.6001	1012.0378	750.7389	KIAA1755
ENSG00000134532	1.1040	7.53E-10	2.79E-08	31.3660	38.1429	33.4085	30.5872	24.4843	78.7041	64.9141	62.1215	66.7476	68.3390	SOX5
ENSG00000229206	1.1025	4.18E-07	7.96E-06	25.0928	11.7363	22.8585	24.4698	29.5852	53.2410	47.3103	49.4866	48.7077	45.5593	AL162408.1
ENSG00000132915	1.0998	0.003967588	0.020065202	3.5847	7.8242	6.1542	9.1762	18.3632	21.9909	16.5036	15.7936	14.4319	26.7414	PDE6A
ENSG00000280248	1.0997	2.64E-05	0.000307813	17.0273	21.5165	14.9459	14.2740	12.2421	27.7779	34.1074	48.4337	28.8638	32.6839	AC124319.4
ENSG00000103522	1.0975	3.06E-17	3.29E-15	215.9775	348.1766	347.2728	209.0125	313.1949	606.4848	627.1365	560.1462	672.8879	601.1853	IL21R
ENSG00000173193	1.0975	3.20E-25	7.98E-23	1105.8765	1169.7170	908.1844	1286.7015	1140.5598	2819.4598	2681.2836	2459.5893	2028.5855	2017.4869	PARP14
ENSG00000258676	1.0965	0.001739637	0.010327762	6.2732	10.7583	7.0334	7.1370	9.1816	16.2038	22.0048	18.9523	17.1379	11.8850	AC091544.2
ENSG00000068976	1.0951	0.000177395	0.00154718	19.7158	11.7363	14.9459	12.2349	9.1816	28.9353	20.9045	37.9046	36.0798	21.7893	PYGM
ENSG00000188313	1.0934	2.21E-16	2.17E-14	221.3545	232.7698	210.1220	271.2065	277.4886	633.1053	612.8334	531.7177	413.1135	398.1491	PLSCR1
ENSG00000144452	1.0870	0.001303414	0.008199753	8.9617	7.8242	7.0334	9.1762	20.4036	26.6205	22.0048	18.9523	28.8638	15.8467	ABCA12
ENSG00000279645	1.0868	0.002675088	0.014680223	3.5847	8.8022	6.1542	10.1957	12.2421	13.8890	23.1050	15.7936	15.3339	17.8276	AC016251.1
ENSG00000201341	1.0849	0.004897092	0.02375111	8.0655	1.9560	7.0334	15.2936	10.2018	21.9909	15.4034	24.2168	12.6279	15.8467	RNU6-421P

ФИГ. 24J, (продолжение)

ENSG00000236756	1.0823	0.00616993	0.028449617	4.4809	11.7363	12.3084	8.1566	3.0605	11.5741	11.0024	20.0052	23.4519	17.8276	DNAJC9-AS1
ENSG00000180481	1.0792	0.001075905	0.006976647	7.1694	13.6923	24.6168	13.2545	5.1009	27.7779	27.5060	26.3227	32.4718	21.7893	GLIPR1L2
ENSG00000229531	1.0781	0.00378764	0.01930221	8.0655	6.8462	4.3959	10.1957	11.2220	21.9909	23.1050	11.5820	18.0399	10.8946	Z99127.1
ENSG00000271743	1.0734	0.00132599	0.008312596	16.1311	15.6484	6.1542	6.1174	8.1614	26.6205	22.0048	26.3227	18.0399	17.8276	AF287957.1
ENSG00000227544	1.0716	0.000647271	0.00458902	20.6120	12.7143	9.6709	15.2936	26.5246	20.8334	22.0048	49.4866	38.7858	45.5593	AC018647.1
ENSG00000237628	1.0715	0.000920011	0.006117545	5.3770	6.8462	14.0667	11.2153	15.3027	24.3057	19.8043	18.9523	19.8439	27.7318	MTCO2P19
ENSG00000138678	1.0714	0.000381325	0.002976693	17.9234	8.8022	7.0334	20.3915	11.2220	31.2502	31.9069	21.0581	25.2558	27.7318	GPAT3
ENSG00000108387	1.0711	2.30E-07	4.66E-06	28.6775	32.2748	21.9793	21.4110	36.7264	43.9817	63.8139	52.6453	69.4536	64.3773	SEPT4.
ENSG00000242067	1.0649	0.004316712	0.021503177	6.2732	10.7583	5.2750	9.1762	11.2220	13.8890	15.4034	10.5291	27.9618	19.8084	RPL9P28
ENSG00000202533	1.0627	0.005088813	0.024458781	1.7923	8.8022	14.9459	13.2545	7.1413	24.3057	19.8043	16.8465	13.5299	21.7893	RF00019
ENSG00000279561	1.0609	0.000897755	0.005994956	8.9617	7.8242	8.7917	11.2153	18.3632	16.2038	20.9045	30.5343	25.2558	20.7988	AL845472.2
ENSG00000257964	1.0556	0.006226407	0.028629012	6.2732	5.8681	3.5167	13.2545	10.2018	19.6760	11.0024	12.6349	20.7459	15.8467	AC020612.3
ENSG00000143217	1.0549	0.000201536	0.001729762	16.1311	28.3627	29.8918	12.2349	14.2825	63.6578	28.6062	34.7459	39.6878	44.5689	NECTIN4
ENSG00000225140	1.0538	1.77E-06	2.92E-05	16.1311	24.4506	20.2209	19.3719	26.5246	39.3521	40.7089	51.5924	47.8057	40.6072	AL358216.1
ENSG00000214402	1.0505	3.77E-05	0.000415848	13.4426	22.4946	16.7043	15.2936	13.2623	32.4076	31.9069	40.0104	37.8838	25.7509	LCNL1
ENSG00000075275	1.0494	0.001248297	0.007894573	29.5737	10.7583	9.6709	18.3523	35.7063	35.8798	61.6134	53.6982	34.2758	29.7126	CELSR1
ENSG00000223956	1.0492	0.003364723	0.017643633	5.3770	7.8242	8.7917	7.1370	11.2220	23.1483	18.7041	11.5820	14.4319	15.8467	LINC01767
ENSG00000262003	1.0468	0.003258425	0.017186803	7.1694	7.8242	8.7917	17.3327	12.2421	16.2038	26.4057	18.9523	34.2758	12.8755	AC087392.1
ENSG00000232928	1.0468	1.81E-10	7.47E-09	57.3550	51.8353	50.9920	72.3897	90.7959	121.5284	145.2316	161.0947	119.9653	117.8601	DDX3P1
ENSG00000256609	1.0464	0.000107422	0.001005914	10.7541	14.6704	15.8251	11.2153	21.4238	26.6205	39.6086	27.3756	27.0598	31.6935	AC084880.3
ENSG00000210077	1.0444	0.011779242	0.046946708	24.1966	6.8462	14.9459	30.5872	4.0807	41.6669	28.6062	13.6878	48.7077	33.6743	MT-TV
ENSG00000258944	1.0438	0.002784763	0.015166002	9.8579	5.8681	9.6709	9.1762	8.1614	11.5741	24.2053	14.7407	21.6479	15.8467	AC004846.2
ENSG00000154065	1.0425	5.35E-09	1.61E-07	69.0053	82.1540	74.7296	60.1548	92.8363	199.0752	165.0359	181.0999	141.6131	95.0804	ANKRD29
ENSG00000254346	1.0415	0.003858857	0.019598268	5.3770	11.7363	7.9125	7.1370	7.1413	21.9909	12.1026	13.6878	16.2359	16.8372	MTND1P6
ENSG00000151692	1.0355	0.001505129	0.009219559	12.5464	12.7143	20.2209	26.5089	17.3430	33.5650	49.5108	58.9628	20.7459	20.7988	RNF144A
ENSG00000260316	1.0343	0.000301471	0.002446024	17.9234	16.6264	11.4292	7.1370	18.3632	26.6205	33.0072	33.6930	33.3738	19.8084	AL008727.1
ENSG00000267648	1.0337	0.000103044	0.000972026	18.8196	6.8462	18.4626	13.2545	23.4641	32.4076	29.7065	33.6930	36.0798	33.6743	AC060766.5
ENSG00000271723	1.0288	0.00322964	0.017050026	6.2732	10.7583	7.9125	8.1566	10.2018	11.5741	13.2029	20.0052	23.4519	18.8180	MROH7-TTC4
ENSG00000206052	1.0283	0.002306522	0.013008118	11.6502	7.8242	13.1876	5.0979	11.2220	24.3057	25.3055	18.9523	20.7459	11.8850	DOK6
ENSG00000226375	1.0277	2.97E-06	4.62E-05	18.8196	31.2968	26.3752	19.3719	33.6659	39.3521	55.0120	49.4866	51.4137	67.3486	AL022310.1
ENSG00000240095	1.0274	0.006666604	0.030180737	8.9617	13.6923	14.0667	5.0979	17.3430	15.0464	25.3055	12.6349	22.5499	44.5689	AC055758.1
ENSG00000249244	1.0271	3.70E-06	5.59E-05	19.7158	21.5165	24.6168	22.4306	18.3632	33.5650	42.9093	53.6982	39.6878	47.5402	AC110373.1
ENSG00000275850	1.0245	0.00800779	0.034827813	7.1694	8.8022	14.9459	11.2153	9.1816	24.3057	12.1026	28.4285	31.5698	7.9234	AC005912.2
ENSG00000230830	1.0189	0.00311286	0.01655543	3.5847	7.8242	14.9459	12.2349	16.3229	24.3057	26.4057	21.0581	25.2558	13.8659	ARPP21-AS1
ENSG00000227456	1.0158	6.95E-05	0.000700665	9.8579	20.5385	20.2209	31.6068	21.4238	33.5650	44.0096	49.4866	46.9037	33.6743	LINC00310
ENSG00000214243	1.0151	2.03E-05	0.000245239	17.0273	21.5165	14.9459	16.3132	16.3229	35.8798	38.5084	33.6930	33.3738	32.6839	AC004980.2
ENSG00000264176	1.0133	0.003213823	0.016986537	6.2732	7.8242	11.4292	10.1957	10.2018	16.2038	24.2053	21.0581	10.8239	20.7988	MAGOH2P
ENSG00000236064	1.0128	0.002899833	0.015659446	6.2732	17.6044	5.2750	12.2349	10.2018	26.6205	18.7041	22.1110	16.2359	19.8084	AL034399.2
ENSG00000270741	1.0110	0.001404969	0.008704204	10.7541	9.7802	12.3084	6.1174	12.2421	20.8334	27.5060	20.0052	19.8439	15.8467	PRELID3BP8
ENSG00000182326	1.0110	4.14E-33	2.47E-30	554.7306	664.0784	530.1405	642.3312	653.9346	1346.0722	1267.4759	1291.9161	1178.0047	1050.8363	C1S
ENSG00000135333	1.0107	3.45E-05	0.000386093	17.0273	20.5385	12.3084	26.5089	26.5246	50.9262	36.3079	32.6401	46.9037	38.6264	EPHA7
ENSG00000196460	1.0103	2.38E-10	9.68E-09	85.1364	65.5276	60.6628	102.9769	93.8564	192.1307	182.6397	171.6237	153.3391	121.8217	RFX8
ENSG00000101425	1.0041	5.58E-06	7.98E-05	32.2622	36.1869	18.4626	24.4698	19.3834	67.1300	45.1098	48.4337	46.9037	55.4636	BPI
ENSG00000187229	1.0002	6.40E-08	1.52E-06	31.3660	27.3847	48.3544	44.8612	44.8879	77.5467	82.5180	75.8093	63.1396	95.0804	AC100800.1
ENSG00000249264	-1.0018	0.000858677	0.005796636	23.3005	20.5385	22.8585	17.3327	27.5448	10.4167	12.1026	9.4762	10.8239	12.8755	EEF1A1P9
ENSG00000162493	-1.0045	1.53E-18	1.97E-16	395.2119	381.4294	400.9023	391.5162	327.4774	219.9086	218.9477	206.3697	159.6530	144.6014	PDPN
ENSG00000065717	-1.0077	0.003248359	0.017138754	20.6120	33.2528	29.8918	20.3915	24.4843	9.2593	2.2005	16.8465	19.8439	14.8563	TLE2

ФИГ. 24K

ENSG00000117016	-1.0091	2.32E-06	3.70E-05	75.2785	44.9891	51.8711	62.1940	44.8879	27.7779	25.3055	27.3756	34.2758	23.7701	RIMS3
ENSG00000149591	-1.0096	2.50E-40	3.20E-37	4041.7366	3888.6242	3912.3142	3075.0331	3606.3319	1641.2127	1968.3284	1875.2263	1836.4607	1879.8184	TAGLN
ENSG00000187550	-1.0179	0.003772145	0.019252213	26.8852	22.4946	12.3084	29.5676	27.5448	3.4722	18.7041	11.5820	15.3339	8.9138	SBK2
ENSG00000280143	-1.0194	5.50E-14	3.93E-12	322.6220	254.2863	275.1807	215.1300	320.3361	98.3802	156.2340	142.1424	132.5932	154.5056	AP000892.3
ENSG00000136404	-1.0221	1.78E-05	0.000218922	46.6010	85.0881	105.5006	50.9787	85.6950	34.7224	28.6062	29.4814	46.9037	43.5785	TM6SF1
ENSG00000135069	-1.0394	5.92E-05	0.000611792	2589.0415	4103.7896	4131.2279	2714.1042	2871.8032	1237.2753	1201.4615	1254.0115	1946.5040	2343.3353	PSAT1
ENSG00000138829	-1.0404	1.74E-34	1.20E-31	1504.6731	1084.6288	1181.6068	1308.1126	1237.4768	650.4665	608.4324	626.4793	633.2001	553.6451	FBN2
ENSG00000275126	-1.0426	4.51E-06	6.63E-05	121.8794	67.4837	62.4212	49.9591	74.4730	42.8243	37.4081	31.5872	38.7858	32.6839	HIST1H4L
ENSG00000003989	-1.0437	2.20E-12	1.25E-10	158.6225	194.6268	129.2382	162.1122	210.1568	67.1300	82.5180	83.1796	100.1214	79.2337	SLC7A2
ENSG00000057294	-1.0485	1.32E-11	6.62E-10	81.5517	84.1101	87.9172	90.7420	93.8564	40.5095	40.7089	47.3808	44.1977	38.6264	PKP2
ENSG00000117507	-1.0552	6.15E-05	0.00063286	39.4316	28.3627	27.2543	36.7046	28.5650	11.5741	16.5036	11.5820	17.1379	19.8084	FMO6P
ENSG00000174640	-1.0686	0.004863447	0.023654037	10.7541	24.4506	21.1001	14.2740	17.3430	3.4722	11.0024	5.2645	12.6279	8.9138	SLCO2A1
ENSG00000183196	-1.0688	3.79E-06	5.69E-05	40.3277	50.8573	38.6836	41.8025	34.6861	26.6205	17.6038	18.9523	19.8439	15.8467	CHST6
ENSG00000207445	-1.0719	0.000844773	0.005724333	34.0545	22.4946	20.2209	17.3327	24.4843	11.5741	5.5012	10.5291	11.7259	16.8372	SNORD15B
ENSG00000173530	-1.0771	1.95E-17	2.18E-15	846.8827	1074.8486	1252.8197	777.9344	738.6094	446.7617	440.0958	401.1573	441.0753	495.2103	TNFRSF10D
ENSG00000099960	-1.0780	5.43E-15	4.39E-13	407.7584	287.5391	243.5306	300.7741	301.9729	128.4729	132.0287	186.3644	143.4171	139.6493	SLC7A4
ENSG00000135842	-1.0838	0.000144926	0.001305279	325.3105	551.6057	536.2947	311.9894	284.6299	168.9824	121.0263	162.1476	230.9106	264.4423	FAM129A
ENSG00000145777	-1.0926	6.71E-07	1.23E-05	47.4971	44.9891	45.7169	46.9004	36.7264	16.2038	19.8043	26.3227	21.6479	19.8084	TSLP
ENSG00000102981	-1.1098	0.000801897	0.005475203	25.0928	17.6044	19.3418	16.3132	23.4641	5.7871	12.1026	6.3174	12.6279	9.9042	PARD6A
ENSG00000196196	-1.1099	7.35E-05	0.000733292	45.7048	64.5496	50.9920	24.4698	39.7870	12.7316	16.5036	24.2168	18.9419	31.6935	HRCT1
ENSG00000123500	-1.1160	2.28E-06	3.65E-05	187.3000	399.0339	347.2728	228.3844	213.2174	144.6767	133.1290	138.9836	104.6314	113.8984	COL10A1
ENSG00000201558	-1.1218	7.81E-05	0.000772502	51.0818	27.3847	25.4960	43.8417	37.7466	18.5186	16.5036	26.3227	13.5299	10.8946	RNVU1-6
ENSG00000202354	-1.1221	5.79E-10	2.18E-08	126.3603	94.8683	100.2256	115.2118	96.9170	67.1300	58.3127	52.6453	39.6878	29.7126	RNY3
ENSG00000260604	-1.1276	0.000672593	0.004736691	27.7813	39.1210	41.3211	20.3915	17.3430	20.8334	9.9022	8.4233	18.0399	9.9042	AL590004.4
ENSG00000139269	-1.1406	7.45E-06	0.000103637	42.1201	59.6595	70.3337	49.9591	38.7668	25.4631	13.2029	16.8465	35.1778	26.7414	INHBE
ENSG00000154146	-1.1484	0.000429498	0.003281285	22.4043	24.4506	24.6168	26.5089	43.8677	16.2038	13.2029	21.0581	7.2160	6.9329	NRGN
ENSG00000163563	-1.1514	0.009322547	0.039130682	5.3770	27.3847	27.2543	8.1566	30.6054	8.1019	7.7017	11.5820	8.1180	8.9138	MNDA
ENSG00000104998	-1.1755	0.001264384	0.00798223	17.0273	30.3188	27.2543	15.2936	18.3632	10.4167	13.2029	8.4233	2.7060	13.8659	IL27RA
ENSG00000128965	-1.1894	0.00018474	0.001603435	116.5024	210.2752	205.7262	89.7225	113.2398	45.1391	52.8115	51.5924	81.1795	91.1187	CHAC1
ENSG00000111057	-1.1956	6.43E-05	0.000655437	200.7426	375.5613	330.5686	230.4236	190.7734	78.7041	94.6206	87.3912	138.0052	180.2566	KRT18
ENSG00000105664	-1.2043	0.01089539	0.044160576	154.1416	348.1766	390.3522	107.0552	147.9259	41.6669	73.7160	97.9203	130.7892	153.5152	COMP
ENSG00000181790	-1.2282	8.68E-07	1.54E-05	43.0163	33.2528	40.4419	38.7438	34.6861	16.2038	17.6038	8.4233	20.7459	17.8276	ADGRB1
ENSG00000026559	-1.2327	2.46E-07	4.97E-06	77.0708	106.6046	119.5674	69.3310	69.3722	21.9909	30.8067	30.5343	60.4336	42.5881	KCNG1
ENSG00000182492	-1.2495	3.63E-09	1.14E-07	6197.9269	8252.5683	7966.1750	5423.1105	4821.3647	2010.4276	2584.4625	2331.1348	3348.2034	3461.5202	BGN
ENSG00000164778	-1.2619	6.55E-11	2.91E-09	188.1962	107.5827	122.2049	194.7385	125.4820	76.3893	66.0144	71.5976	47.8057	47.5402	EN2
ENSG00000236824	-1.2881	7.54E-05	0.000750575	69.9014	58.6815	93.1922	22.4306	65.2914	18.5186	16.5036	17.8994	44.1977	28.7222	BCYRN1
ENSG00000162692	-1.3028	2.32E-37	2.19E-34	771.6043	873.3756	865.1050	624.9984	660.0556	278.9367	312.4680	292.7080	337.3459	315.9442	VCAM1
ENSG00000156453	-1.3492	4.44E-05	0.000477666	41.2239	77.2639	73.8504	36.7046	39.7870	5.7871	17.6038	21.0581	21.6479	38.6264	PCDH1
ENSG00000109193	-1.3606	0.000420454	0.003224557	222.2507	390.2317	449.2567	212.0713	189.7532	83.3338	78.1170	70.5447	134.3972	203.0362	SULT1E1
ENSG00000083782	-1.3619	0.000306261	0.002475921	85.1364	212.2313	184.6261	89.7225	111.1995	71.7597	59.4129	69.4918	25.2558	40.6072	EPYC
ENSG00000127241	-1.4161	4.37E-11	2.00E-09	110.2292	117.3629	136.2716	79.5267	73.4529	27.7779	37.4081	27.3756	49.6097	50.5115	MASP1
ENSG00000117595	-1.4180	4.81E-09	1.46E-07	41.2239	42.0550	54.5086	40.7829	39.7870	20.8334	13.2029	20.0052	11.7259	16.8372	IRF6
ENSG00000125965	-1.4542	0.000147118	0.001322367	38.5354	15.6484	12.3084	31.6068	38.7668	8.1019	12.1026	15.7936	8.1180	5.9425	GDF5
ENSG00000163394	-1.4649	3.79E-06	5.69E-05	53.7703	39.1210	22.8585	31.6068	20.4036	10.4167	14.3031	12.6349	12.6279	10.8946	CCKAR
ENSG00000130176	-1.5102	1.04E-09	3.74E-08	55.5627	46.9452	50.9920	49.9591	33.6659	10.4167	14.3031	21.0581	14.4319	22.7797	CNN1
ENSG00000125869	-1.8317	1.63E-08	4.44E-07	49.2895	59.6595	72.9713	26.5089	46.9282	11.5741	8.8019	7.3703	26.1578	16.8372	LAMP5
ENSG00000163017	-1.9177	1.44E-39	1.73E-36	180.1306	178.0004	144.1842	170.2687	156.0873	33.5650	41.8091	41.0633	48.7077	52.4923	ACTG2

ФИГ. 24K, (продолжение)

Сравнение DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на *DUX4*

Общие DEG (которые ассоциируются с величинами в анализе GO) выделены цветом для обработки после удаления факторов, участвующих в ответе на вирус

Уникальные DEG (которые ассоциируются с величинами в анализе GO) для обработки

TRD + 6	**SET + 1**	**HP1γ + 5**	**HP1α + 2**	**KRAB + 6**		**TRD+6**	**SET+1**	**HP1γ+5**	**HP1α+2**	**KRAB+6**
ETV7	ETV7	ETV7	ETV7	ETV7	Общие уникальные DEG:	0	7	8	0	37
TYMP	TYMP	TYMP	TYMP	KCNG1			MYBPC2	COL9A2		KCNG1
ITGA8	SLC6A15	COL9A2	SLC6A15	PKP2			PTHLH	SCT		PKP2
EPYC	ITGA8	SCT	ITGA8	DLX3			CASS4	ATP8B3		DLX3
CKM	EPYC	ITGA8	EPYC	TLE2			HAAO	HELZ2		TLE2
TRIM14	MYBPC2	EPYC	TRIM14	PYGM			NXPH3	C1QL1		PYGM
SULT1E1	PTHLH	APOL4	ASPA	EPYC			RASGEF1A	ST8SIA6		REC8
CSTA	CASS4	CKM	SULT1E1	REC8			MEF2C-AS1	VGLL2		DDX25
DAW1	APOL4	TRIM14	CSTA	ASPA				OVCH2		FMO6P
CNN1	CKM	ASPA	COL10A1	SULT1E1						RASL11B
KREMEN2	TRIM14	SULT1E1	APOL5	DDX25						PDE6A
CMPK2	ASPA	CSTA	CNN1	FMO6P						IRS4
TM6SF1	SULT1E1	APOL5	KREMEN2	COL10A1						SOX5
SPTBN5	COL10A1	CNN1	CMPK2	RASL11B						PSAT1
FRAS1	DAW1	ATP8B3	TM6SF1	CNN1						GPAT3
GRIA1	APOL5	HELZ2	SPTBN5	PDE6A						FBN2
TPPP3	CNN1	C1QL1	TAGLN	IRS4						RGR
LY6E	KREMEN2	KREMEN2	GRIA1	CMPK2	Общие для 2 обработок					NPAS3
ACTG2	RARRES3	RARRES3	TPPP3	SOX5	Общие для 3 обработок					NRGN
CCKAR	CMPK2	CMPK2	LY6E	PSAT1	Общие для 4-5 обработок					LRGUK
LMOD1	CHRND	CHRND	FRZB	TM6SF1	Уникальные для обработки					PCDH1
SCRG1	TM6SF1	TM6SF1	ACTG2	SPTBN5						CDS1
SLN	SPTBN5	SPTBN5	LMOD1	GPAT3						PLEKHA7
GPRC5C	FRAS1	FRAS1	SCRG1	FBN2						PARM1
PARP14	TAGLN	ST8SIA6	EN2	RGR						MYRIP
ACSM5	PLEKHG4B	TAGLN	SLN	TAGLN						COL24A1
HES4	GRIA1	PLEKHG4B	GPRC5C	NPAS3						SLCO2A1
PRELP	TPPP3	GRIA1	PARP14	NRGN						DNAH12
	LY6E	TPPP3	ZNF536	GRIA1						MUC20
	HAAO	LY6E	XIST	LRGUK						OR52H1
	ACTG2	FRZB		PCDH1						CHST6
	CCKAR	ACTG2		LY6E						SBK2
	LMOD1	CCKAR		FRZB						RFX8
	SLN	LMOD1		ACTG2						ESRRG
	HS6ST2	SCRG1		CCKAR						SMTNL1
	CDC42BPG	VGLL2		CDS1						FER1L5
	PARP14	SLN		EN2						CHKB-CPT1B
	MAPK15	HS6ST2		PLEKHA7						GRIN2B
	NXPH3	CDC42BPG		PARM1						
	ACSM5	PARP14		MYRIP						
	HES4	MAPK15		HS6ST2						
	PRELP	OVCH2		COL24A1						
	ZNF536	ACSM5		PARP14						
	RASGEF1A	HES4		SLCO2A1						
	PATL2	PRELP		DNAH12						
	XIST	PATL2		MUC20						
	MEF2C-AS1			OR52H1						
				CHST6						
				ACSM5						
				SBK2						
				RFX8						
				ESRRG						
				ZNF536						
				SMTNL1						
				PATL2						
				FER1L5						
				CHKB-CPT1B						
				GRIN2B						
				XIST						

ФИГ. 25

Изменения уровней экспрессии после продуцирования и образования миогенных DEG после нацеливания dSaCas9-репрессоров на DUX4														
Увеличение уровня экспрессии														
Снижение уровня экспрессии														
			dSaCas9-TRD			**dSaCas9-SET**			**dSaCas9-HP1γ**			**dSaCas9-HP1α**		
Название гена	**ID**		Log2-кратное изменение	p-величина	**padj**	Log2-кратное изменение	p-величина	**padj**	Log2-кратное изменение	p-величина	**padj**	Log2-кратное изменение	p-величина	**padj**
KREMEN2	ENSG00000131650	GO:0090090~neg	1.328184798	5.54E-09	2.95E-07	1.568981944	2.61E-11	7.97E-10	1.637984536	9.01E-15	6.83E-13	1.258529899	1.79E-07	5.20E-06
FRAS1	ENSG00000138759	GO:0030326~em	1.084092012	2.15E-20	6.54E-18	1.145350925	3.27E-08	6.43E-07	1.050371508	1.01E-20	1.42E-18	0.754979782	5.55E-11	3.26E-09
TRIM14	ENSG00000106785	GO:0051091~pos	1.048081399	2.17E-16	3.93E-14	1.095957169	1.94E-23	1.72E-21	1.155673534	1.08E-24	1.96E-22	1.025083157	1.11E-15	1.65E-13
FRZB	ENSG00000162998	GO:0061053~sor	0.649332364	0.00627202	0.047769349	0.891466745	0.000208937	0.00177463	1.016458829	2.68E-06	5.10E-05	1.091142273	2.64E-07	7.44E-06
COL9A2	ENSG00000049089	GO:0030198~ext	0.881761864	0.030439583	NA	0.99648783	0.013339268	NA	1.151275656	0.003307542	0.023375903	0.967838899	0.01603962	NA
TYMP	ENSG00000025708	GO:0030154~cel	1.529293635	1.40E-41	2.38E-38	1.627023671	3.11E-50	1.18E-47	1.695580052	5.29E-54	5.34E-51	1.297437755	1.04E-09	4.78E-08
CMPK2	ENSG00000134326	GO:0006165~nuc	4.473195144	3.93E-21	1.40E-18	4.796572233	5.61E-25	6.08E-23	4.822043158	5.00E-27	1.06E-24	4.120805927	2.33E-25	1.31E-22
SPTBN5	ENSG00000137877	GO:0030036~act	1.137371317	5.73E-10	3.86E-08	1.13063641	6.11E-14	2.50E-12	1.229466806	4.70E-15	3.73E-13	1.017325783	2.39E-11	1.53E-09
GRIA1	ENSG00000155511	GO:0048208~CO	1.093741517	0.001632827	0.016193345	1.183472071	0.000514361	0.003878762	1.386295554	1.69E-05	0.00026108	1.330569559	3.06E-05	0.000479741
TPPP3	ENSG00000159713	GO:0046785~mic	1.069164151	1.83E-18	3.95E-16	1.284217637	2.90E-49	1.05E-46	1.200883218	3.51E-29	8.22E-27	1.013202485	1.38E-23	5.97E-21
LY6E	ENSG00000160932	GO:0007166~cel	1.694986474	1.23E-27	9.03E-25	1.960426085	3.62E-228	1.15E-224	1.924970981	1.07E-153	8.61E-150	1.536877407	1.02E-06	2.45E-05
PARP14	ENSG00000173193	GO:0006355~reg	1.106566792	9.53E-10	6.21E-08	1.333060452	1.18E-87	1.57E-84	1.213558649	2.18E-45	1.53E-42	1.052590974	1.82E-13	1.83E-11
ACSM5	ENSG00000183549	GO:0006633~fatt	1.132466388	3.16E-07	1.12E-05	1.451528346	5.62E-12	1.85E-10	1.349299538	2.54E-11	1.27E-09	0.955423291	2.20E-05	0.000362265
PRELP	ENSG00000188783	GO:0007409~axo	1.007683792	7.36E-05	0.001268429	1.018505974	2.80E-05	0.000298257	1.050811214	5.99E-06	0.000103858	0.799265081	0.00082801	0.00804132
TM6SF1	ENSG00000136404	GO:0008150~bio	-1.10031824	3.55E-09	2.03E-07	-1.346043542	1.10E-12	3.98E-11	-1.156780782	2.65E-10	1.14E-08	-1.219580758	1.76E-10	9.24E-09
ITGA8	ENSG00000077943	GO:0007420~bra	-1.236037086	4.55E-22	1.84E-19	-1.364352588	1.62E-37	3.98E-35	-1.365430594	1.12E-30	2.88E-28	-1.191864303	1.45E-19	3.99E-17
COL10A1	ENSG00000123500	GO:0051216~car	-0.865417059	0.000987387	0.010826724	-1.024864475	9.52E-06	0.000112976	-0.966567841	4.70E-13	2.93E-11	-1.130832676	8.37E-16	1.26E-13
MYBPC2	ENSG00000086967	Быстрый краситель для скелетных мышц	0.877614166	0.001038808	0.011240383	1.195051678	1.28E-06	1.83E-05	0.792958719	0.001786731	0.01430005	0.397791638	0.18248793	0.433255405
CKM	ENSG00000104879	Креатин мышц	1.00151417	5.98E-06	0.000147218	1.234603606	3.90E-34	7.97E-32	1.151382399	3.14E-25	5.97E-23	0.543771087	0.047792209	0.183969097
MEF2C-AS1	ENSG00000248309	Специфичный к миоцитам	0.92620927	3.52E-05	0.000681857	1.117848225	5.60E-07	8.63E-06	0.997586371	4.15E-06	7.47E-05	0.773712155	0.000508417	0.005340313
MYOD1	ENSG00000129152	Миогенная дифференцировка	0.469652992	4.56E-06	0.000116818	0.463337261	1.06E-11	3.40E-10	0.525023742	0.000312152	0.003309184	0.468890058	2.53E-15	3.42E-13
MYOG	ENSG00000122180	Миогенин	0.541454474	1.43E-08	6.86E-07	0.640741095	3.26E-25	3.58E-23	0.584896471	6.24E-14	4.30E-12	0.314039148	0.055890388	0.203870297
MYH1	ENSG00000109061	Тяжелая цепь миозина	0.417341177	9.56E-05	0.001567622	0.436387599	9.05E-06	0.000107899	0.365429219	0.000281247	0.003015228	0.327623828	0.001407237	0.01230666
MEF2C	ENSG00000081189	Специфичный к миоцитам	0.632968398	0.002468162	0.022676973	0.813200698	1.54E-16	8.39E-15	0.676665054	2.42E-05	0.00035883	0.434261444	0.000842581	0.00814135

ФИГ. 26A

							Данные, соответствующие этому исследованию						
Название гена	ID						[61]	[62]	[63]	[64]	[65]		
KREMEN2	ENSG00000131650	GO:0090090 - ингибирование канонического пути передачи сигнала Wnt					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня iDUX4, enDUX4						
FRAS1	ENSG00000138759	GO:0030326 - морфогенез конечностей эмбриона					Нокдаун DUX4 приводит к повышению уровня						
TRIM14	ENSG00000106785	GO:0051091 - активация последовательность-специфической активности фактора транскрипции, связывающегося с ДНК					Нокдаун DUX4 приводит к повышению уровня						
FRZB	ENSG00000162998	GO:0061053 - развитие сомита					Экспрессия DUX4 приводит к повышению уровня iD/снижению FSHD по сравнению со здоровым человеком						
COL9A2	ENSG00000049089	GO:0030198 - организация внеклеточного матрикса					Экспрессия DUX4/сверхэкспрессия Duxbl приводит к снижению уровня Col9a1 и Col9a3						
TYMP	ENSG00000025708	GO:0030154 - дифференцировка клеток					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня enDUX4, vDUX4						
CMPK2	ENSG00000134326	GO:0006165 - фосфорилирование нуклеозид-дифосфата					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня vDUX4						
SPTBN5	ENSG00000137877	GO:0030036 - организация активного цитоскелета					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня vDUX4						
GRIA1	ENSG00000155511	GO:0048206 - покрытие мышц CDPi					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня iDUX4, enDUX4, vDUX4 (но p-величины не являются значимыми)						
TPPP3	ENSG00000159713	GO:0046785 - полимеризация микротрубочек					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня vDUX4						
LY6E	ENSG00000160932	GO:0007166 - путь передачи сигнала рецептора клеточной поверхности					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня iDUX4, enDUX4, vDUX4						
PARP14	ENSG00000173193	GO:0006355 - регуляция транскрипции на основе ДНК-матрицы					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня iDUX4, enDUX4, vDUX4						
ACSM5	ENSG00000183549	GO:0006633 - процесс биосинтеза жирных кислот					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня iDUX4, vDUX4						
PRELP	ENSG00000188783	GO:0007409 - аксоногенез					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня iDUX4						
TM6SF1	ENSG00000136404	GO:0008150 - биологический процесс					Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня enDUX4						
ITGA8	ENSG00000077943	GO:0007420 - образование головного мозга					Экспрессия DUX4/сверхэкспрессия Duxbl приводит к повышению уровня						
COL10A1	ENSG00000123500	GO:0051216 - развитие хряща							Сверхэкспрессия Duxbl приводит к повышению уровня				
MYBPC2	ENSG00000086967	Белок C, связывающийся с красителем миозином скелетной мышцы									Экспрессия DUX4 приводит к снижению уровня		
CKM	ENSG00000104879	Мышечная креатин-киназа											
MEF2C-AS1	ENSG00000248309	Миоцин-специфический антисмысловой транскрипт 1 энхансера фактора 2C											
MYOD1	ENSG00000129152	Миогенная дифференцировка 1											
MYOG	ENSG00000122180	Миогенин											
MYH1	ENSG00000109061	Тяжелая область миозина 1											
MEF2C	ENSG00000081189	Миоцит-специфический энхансер фактора 2C											

ФИГ. 26B