

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido Cas12i4 variante que comprende una secuencia que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 3-59.
2. El polipéptido Cas12i4 variante de la reivindicación 1, en donde el polipéptido Cas12i4 variante es una variante de un polipéptido precursor de la SEQ ID NO: 2.
3. El polipéptido Cas12i4 variante de la reivindicación 1 o 2, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende una sustitución de la Tabla 2.
4. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la secuencia expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 3-59.
5. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 3.
6. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 4.
7. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el polipéptido Cas12i4 variante presenta una formación de complejos binarios aumentada con una guía de ARN, con respecto a un polipéptido precursor.
8. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde un complejo binario que comprende el polipéptido Cas12i4 variante presenta una estabilidad aumentada, con respecto a un complejo binario precursor.
9. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el polipéptido Cas12i4 variante presenta una actividad nucleasa aumentada, con respecto a un polipéptido precursor.
10. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende además una sustitución de la Tabla 4.
11. El polipéptido Cas12i4 variante de la reivindicación 10, en donde la sustitución de la Tabla 4 aumenta la formación de complejos binarios con una guía de ARN, con respecto a un polipéptido precursor.
12. El polipéptido Cas12i4 variante de la reivindicación 10 u 11, en donde la sustitución de la Tabla 4 aumenta la estabilidad de un complejo binario que comprende el polipéptido Cas12i4 variante, con respecto a un complejo binario precursor.
13. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende además una sustitución que aumenta la formación de complejos ternarios con una guía de ARN y un ácido nucleico diana, con respecto a un polipéptido precursor.
14. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende además una sustitución que aumenta la estabilidad de los complejos ternarios, con respecto a un polipéptido precursor.

15. El polipéptido Cas12i4 variante de la reivindicación 13 o 14, en donde la sustitución es una sustitución de la Tabla 5, la Tabla 6, la Tabla 7, la Tabla 8, la Tabla 9 y/o la Tabla 10.

16. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende además una sustitución que aumenta la unión en la diana a un ácido nucleico diana, con respecto a un polipéptido precursor.

17. El polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la sustitución es una sustitución de la Tabla 11.

18. Una composición que comprende el polipéptido Cas12i4 variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la composición comprende además una guía de ARN o un ácido nucleico que codifica la guía de ARN, en donde la guía de ARN comprende una secuencia repetitiva directa y una secuencia espaciadora.

19. La composición de la reivindicación 18, en donde la secuencia repetitiva directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

20. La composición de la reivindicación 19, en donde la secuencia repetitiva directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. una secuencia que es al menos un 95% idéntica a una secuencia de la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

21. La composición de la reivindicación 20, en donde la repetición directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

- e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;
- n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o
- o. la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

22. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde la secuencia repetitiva directa comprende $AGN_1N_2N_3N_4GUGUN_5N_6N_7CAGN_8GACN_9C$ (SEQ ID NO: 125), en donde N_1 es A o G, N_2 es C o U, N_3 es A o G, N_4 es U o C, N_5 es C o U, N_6 es C o U, N_7 es U, A, C o G, N_8 es U o C, y N_9 es A o C.

23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en donde la secuencia espaciadora comprende de aproximadamente 15 nucleótidos a aproximadamente 35 nucleótidos de longitud.

24. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en donde la secuencia espaciadora se une a una secuencia de cadena diana de un ácido nucleico diana, y en donde una secuencia de cadena no diana de la secuencia de ácido nucleico diana es adyacente a una secuencia de motivo adyacente al protoespaciador (PAM).

25. La composición de la reivindicación 24, en donde la secuencia de PAM es 5'-TTN-3', 5'-NTTN-3', 5'-NTN'-3', 5'-NNTN-3', 5'-VTN-3' o 5'-NVTN-3', en donde N es cualquier nucleótido y V es A, G o C.

26. El polipéptido Cas12i4 variante o la composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende además una señal de localización nuclear (NLS).

27. El polipéptido Cas12i4 variante o la composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende además un marcador de péptido, una proteína fluorescente, un dominio de edición de base, un dominio de metilación de ADN, un dominio de modificación de residuo de histona, un factor de localización, un factor de modificación de la transcripción, un factor de control dependiente de la luz, un factor químicamente inducible o un factor de visualización de cromatina.

28. Una composición que comprende un ácido nucleico que codifica el polipéptido Cas12i4 o la composición de cualquier reivindicación anterior.

29. La composición de la reivindicación 28, en donde el ácido nucleico tiene codones optimizados para la expresión en una célula.

30. La composición de la reivindicación 28 o 29, en donde el ácido nucleico está unido operativamente a un promotor.

31. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde el ácido nucleico está en un vector.

32. La composición de la reivindicación 31, en donde el vector comprende un vector retrovírico, un vector lentivírico, un vector fágico, un vector adenovírico, un vector adenoasociado o un vector de herpes simple.

33. El polipéptido Cas12i4 variante o la composición de cualquier reivindicación anterior, en donde el polipéptido Cas12i4 variante está presente en un sistema de suministro que comprende una nanopartícula (por ejemplo, una nanopartícula lipídica), un liposoma, un exosoma, una microvesícula o un cañón génico.

34. Una célula que comprende el polipéptido Cas12i4 variante o la composición de cualquier reivindicación anterior.

35. La célula de la reivindicación 34, en donde la célula es una célula eucariota.

36. La célula de la reivindicación 34 o 35, en donde la célula es una célula de mamífero o una célula vegetal.

37. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, en donde la célula es una célula humana.

38. Una composición que comprende un polipéptido Cas12i4 variante o un complejo que comprende el polipéptido Cas12i4 variante, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende una secuencia que tiene al menos un 95 % de identidad con una secuencia expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 3-59, y en donde el polipéptido Cas12i4 variante o el complejo presenta una actividad enzimática potenciada, una actividad de unión potenciada, una especificidad de unión potenciada y/o una estabilidad potenciada, con respecto a un polipéptido precursor o un complejo que comprende el polipéptido precursor.

39. La composición de la reivindicación 38, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende una sustitución de la Tabla 2, la Tabla 4, la Tabla 5, la Tabla 6, la Tabla 7, la Tabla 8, la Tabla 9, la Tabla 10 y/o la Tabla 11.

40. La composición de la reivindicación 38 o 39, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende la secuencia expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 3-59.

41. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 3.

42. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 4.

43. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42, en donde la actividad enzimática potenciada es la actividad nucleasa potenciada.

44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, en donde el polipéptido Cas12i4 variante presenta una actividad de unión potenciada a una guía de ARN, con respecto al polipéptido precursor.

45. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 44, en donde el polipéptido Cas12i4 variante presenta una especificidad de unión potenciada a una guía de ARN, con respecto al polipéptido precursor.

46. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 45, en donde el complejo que comprende el polipéptido Cas12i4 variante es un complejo binario variante que comprende además una guía de ARN, y el complejo binario variante presenta una actividad de unión potenciada a un ácido nucleico diana (por ejemplo, actividad de unión en la diana), con respecto a un complejo binario precursor.

47. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 46, en donde el complejo que comprende el polipéptido Cas12i4 variante es un complejo binario variante que comprende además una guía de ARN, y el complejo binario variante presenta una especificidad de unión potenciada a un ácido nucleico diana (por ejemplo, especificidad de unión en la diana), con respecto a un complejo binario precursor.

48. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 47, en donde el complejo que comprende el polipéptido Cas12i4 variante es un complejo binario variante que comprende además una guía de ARN, y el complejo binario variante presenta una estabilidad potenciada, con respecto a un complejo binario precursor.

49. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 48, en donde el complejo binario variante y un ácido nucleico diana forman un complejo ternario variante, y el complejo ternario variante presenta una estabilidad aumentada, con respecto a un complejo ternario precursor.

50. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 49, en donde el polipéptido Cas12i4 variante presenta además una formación de complejos binarios potenciada, interacciones proteína-ARN potenciadas y/o una disociación disminuida de una guía de ARN, con respecto al polipéptido precursor.

51. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50, en donde el complejo binario variante presenta además una disociación disminuida de un ácido nucleico diana

y/o una unión fuera de la diana disminuida a un ácido nucleico no diana, con respecto al complejo binario precursor.

52. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 51, en donde la actividad enzimática potenciada, la actividad de unión potenciada, la especificidad de unión potenciada y/o la estabilidad potenciada se producen en un intervalo de temperaturas, por ejemplo, de 20 °C a 65 °C.

53. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 52, en donde la actividad enzimática potenciada, la actividad de unión potenciada, la especificidad de unión potenciada y/o la estabilidad potenciada se producen en un intervalo de tiempos de incubación.

54. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 53, en donde la actividad enzimática potenciada, la actividad de unión potenciada, la especificidad de unión potenciada y/o la estabilidad potenciada se producen en un tampón que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 7.3 a aproximadamente 8.6.

55. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 54, en donde la actividad enzimática potenciada, la actividad de unión potenciada, la especificidad de unión potenciada y/o la estabilidad potenciada se producen cuando un valor de T_m del polipéptido Cas12i4 variante, el complejo binario variante o el complejo ternario variante es al menos 8 °C superior al valor de T_m del polipéptido precursor, el complejo binario precursor o el complejo ternario precursor.

56. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 55, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende un dominio RuvC o un dominio RuvC dividido.

57. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 56, en donde el polipéptido precursor comprende la secuencia SEQ ID NO: 2.

58. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 57, en donde la guía de ARN comprende una secuencia repetitiva directa y una secuencia espaciadora.

59. La composición de la reivindicación 58, en donde la repetición directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

60. La composición de la reivindicación 58 o 59, en donde la repetición directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. una secuencia que es al menos un 95% idéntica a una secuencia de la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

61. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 58 a 60, en donde la repetición directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

62. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 58 a 61, en donde la secuencia repetitiva directa comprende $AGN_1N_2N_3N_4GUGUN_5N_6N_7CAGN_8GACN_9C$ (SEQ ID NO:

125), en donde N_1 es A o G, N_2 es C o U, N_3 es A o G, N_4 es U o C, N_5 es C o U, N_6 es C o U, N_7 es U, A, C o G, N_8 es U o C, y N_9 es A o C.

63. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 58 a 62, en donde la secuencia espaciadora comprende entre 15 y 35 nucleótidos de longitud.

64. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 58 a 63, en donde la secuencia espaciadora comprende complementariedad con una secuencia de cadena diana de un ácido nucleico diana.

65. La composición de la reivindicación 64, en donde el ácido nucleico diana comprende una secuencia de cadena no diana adyacente a una secuencia de motivo adyacente al protoespaciador (PAM).

66. La composición de la reivindicación 65, en donde la secuencia de PAM es 5'-TTN-3', 5'-NTTN-3', 5'-NTN'-3', 5'-NNTN-3', 5'-VTN-3' o 5'-NVTN-3', en donde N es cualquier nucleótido (por ejemplo, A, G, T o C) y V es A, G o C.

67. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 66, en donde el polipéptido Cas12i4 variante comprende además un marcador de péptido, una proteína fluorescente, un dominio de edición de base, un dominio de metilación de ADN, un dominio de modificación de residuo de histona, un factor de localización, un factor de modificación de la transcripción, un factor de control dependiente de la luz, un factor químicamente inducible o un factor de visualización de cromatina.

68. Una composición que comprende un ácido nucleico que codifica un polipéptido Cas12i4 de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 67, en donde opcionalmente el ácido nucleico tiene codones optimizados para la expresión en una célula.

69. La composición de la reivindicación 68, en donde la célula es una célula eucariota.

70. La composición de la reivindicación 68 o 69, en donde la célula es una célula de mamífero o una célula vegetal.

71. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 70, en donde la célula es una célula humana.

72. La composición de la reivindicación 68, en donde el ácido nucleico que codifica el polipéptido Cas12i4 variante se une operativamente a un promotor.

73. La composición de la reivindicación 68 o 72, en donde el ácido nucleico que codifica el polipéptido Cas12i4 variante está en un vector.

74. La composición de la reivindicación 73, en donde el vector comprende un vector retroviral, un vector lentiviral, un vector fágico, un vector adenoviral, un vector adenoasociado o un vector de herpes simple.

75. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 74, en donde la composición esta presente en un sistema de suministro que comprende una nanopartícula (por ej., una nanopartícula lipídica), un liposoma, un exosoma, una microvesícula, o un cañón génico.

76. Una guía de ARN o un ácido nucleico que codifica la guía de ARN, en donde la guía de ARN comprende una secuencia repetitiva directa que comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. una secuencia que es al menos un 90 % idéntica a una secuencia de la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

77. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de la reivindicación 76, en donde la repetición directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una secuencia que es al menos un 95 % idéntica a una secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. una secuencia que es al menos un 95% idéntica a una secuencia de la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

78. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de la reivindicación 76 o 77, en donde la repetición directa comprende:

a. del nucleótido 1 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

b. del nucleótido 2 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

c. del nucleótido 3 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

d. del nucleótido 4 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

e. del nucleótido 5 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

f. del nucleótido 6 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

g. del nucleótido 7 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

h. del nucleótido 8 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

i. del nucleótido 9 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

j. del nucleótido 10 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

k. del nucleótido 11 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

l. del nucleótido 12 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

m. del nucleótido 13 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 o 124;

n. del nucleótido 14 al nucleótido 36 de una cualquiera de las SEQ ID NO: 60, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, o 124; o

o. la SEQ ID NO: 61 o una porción de la misma.

79. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76 a 78, en donde la secuencia repetitiva directa comprende $AGN_1N_2N_3N_4GUGUN_5N_6N_7CAGN_8GACN_9C$ (SEQ ID NO: 125), en donde N_1 es A o G, N_2 es C o U, N_3 es A o G, N_4 es U o C, N_5 es C o U, N_6 es C o U, N_7 es U, A, C o G, N_8 es U o C, y N_9 es A o C.

80. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76 a 79, en donde la guía de ARN comprende además una secuencia espaciadora.

81. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de la reivindicación 80, en donde la secuencia espaciadora comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 nucleótidos de longitud.

82. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de la reivindicación 80 o la reivindicación 81, en donde la secuencia espaciadora reconoce un ácido nucleico diana.

83. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de la reivindicación 82, en donde el ácido nucleico diana comprende una secuencia diana adyacente a una secuencia de motivo adyacente al protoespaciador (PAM), en donde la secuencia de PAM comprende una secuencia de nucleótidos expuesta como 5'-TTN-3', 5'-NTTN-3', 5'-NTN-3', 5'-NNTN-3', 5'-VTN-3' o 5'-NVTN-3', en donde N es cualquier nucleótido (por ejemplo, A, G, T o C) y V es A, G o C.

84. Una composición que comprende la guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76 a 83.

85. La composición de la reivindicación 84, en donde la composición es una composición de suministro que comprende una nanopartícula (por ejemplo, una nanopartícula lipídica), un liposoma, un exosoma, una microvesícula o un cañón génico.

86. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76 a 83, en donde el ácido nucleico que codifica la guía de ARN está unido operativamente a un promotor.

87. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76 a 83 u 86, en donde el ácido nucleico que codifica la guía de ARN está en un vector.

88. La guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76 a 83 u 86 a 87, en donde el vector comprende un vector retrovírico, un vector lentivírico, un vector fágico, un vector adenovírico, un vector adenoasociado o un vector de herpes simple.

89. Una célula que comprende la guía de ARN o el ácido nucleico que codifica la guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76 a 83 u 86 a 88.

90. La célula de la reivindicación 89, en donde la célula es una célula eucariota.

91. La célula de la reivindicación 89 o 90, en donde la célula es una célula de mamífero o una célula vegetal.

92. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 89 a 91, en donde la célula es una célula humana.

93. Un método para editar un gen en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una variante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, 26, 27 o 33; una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 18-32, 38-75, 84 u 85; o una guía de ARN de una cualquiera de las reivindicaciones 76-83 u 86-88.

94. Una molécula de ácido nucleico que codifica una variante de Cas12i4 de la SEQ ID NO: 4, en donde la secuencia de la molécula de ácido nucleico es un 95 % idéntica a la seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 222-228.

95. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 94, en donde la secuencia de la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 222-228.