POLINUCLEÓTIDOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA EDICIÓN DEL GENOMA

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.° 63/275,425, presentada el miércoles, 3 de noviembre de 2021, y de la solicitud provisional estadounidense n.° 63/352,158, presentada el 14 de junio de 2022, cuyo contenido se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

[0002] La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó de forma electrónica en formato ASCII y se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Dicha copia en ASCII, creada el 1 de noviembre de 2022 se denomina 01155-0049-00PCT_ST26 y tiene 11 070 539 bytes de tamaño.

[0003] La presente descripción se refiere a polinucleótidos, composiciones y métodos para la edición del genoma que involucran agentes de unión al ADN guiadas por ARN tales como sistemas CRISPR-Cas y subunidades de estos.

[0004] Los agentes de unión al ADN guiadas por ARN, como los sistemas CRISPR-Cas, se pueden utilizar para la edición del genoma dirigida, incluso en células eucariotas e *in vivo*. Se ha demostrado que dicha edición es capaz de inactivar ciertos alelos nocivos o corregir ciertas mutaciones puntuales nocivas. Por ejemplo, *Neisseria meningitidis* Cas9 (NmeCas9) tiene una tasa de escisión fuera del objetivo ventajosamente baja. Los agentes de unión al ADN guiadas por ARN pueden producirse in situ mediante células puestas en contacto con polinucleótidos, tales como ARNm o construcciones de expresión. Sin embargo, los enfoques existentes, por ejemplo, en ciertos tipos de células u organismos tales como mamíferos, pueden proporcionar una expresión menos potente que la deseada o pueden ser indeseablemente inmunogénicos, por ejemplo, pueden provocar una elevación indeseable en los niveles de citocinas.

[0005] Por tanto, existe una necesidad de polinucleótidos, composiciones y métodos para la expresión de polipéptidos, tales como NmeCas9. La presente descripción tiene como objetivo proporcionar composiciones y métodos para la expresión de polipéptidos que proporcionen uno o más beneficios tales como al menos uno de niveles de expresión mejorados, actividad aumentada del polipéptido codificado o inmunogenicidad reducida (por ejemplo, elevación reducida de citocinas tras la administración), o al menos para ofrecer al público una opción útil. En algunas modalidades, se proporciona un polinucleótido que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN (por ejemplo, NmeCas9), donde una o más de su secuencia codificante, uso de codones, secuencia no codificante (por ejemplo, una UTR) o dominio heterólogo (por ejemplo, NLS) difiere de los polinucleótidos existentes en la forma descrita en la presente. Se ha descubierto que tales características pueden proporcionar beneficios como los descritos anteriormente. En algunas modalidades, la eficacia de edición mejorada se produce en o es específica de un órgano o tipo de

célula de un mamífero, tal como el hígado o los hepatocitos.

[0006] Las siguientes modalidades se proporcionan en la presente descripción.

[0007] En algunas modalidades, se proporciona un polinucleótido, donde el polinucleótido comprende un marco de lectura abierto (ORF), donde el ORF comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido Cas9 de N. meningitidis (Nme) del extremo C al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, o 301-303, y 317-321, donde Nme Cas9 es una Nme2 Cas9, una Nme1 Cas9 o Nme3 Cas9; y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS).

[0008] En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una segunda NLS. En algunas modalidades, la primera y segunda NLS se seleccionan independientemente de las SEQ ID NO: 388 y 410-422. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende además una secuencia de poli-A o una secuencia de señal de poliadenilación. En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia enlazadora entre la primera NLS y la segunda NLS. En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia espaciadora enlazadora entre la secuencia codificante de Nme Cas9 y la NLS proximal a la secuencia codificante de Nme Cas9. En algunas modalidades, el ORF Nme Cas9 tiene actividad de endonucleasa de cadena doble. En algunas modalidades, el ORF Nme Cas9 tiene actividad de nickasa. En algunas modalidades, el ORF Nme Cas9 comprende un dominio de unión a ADN de dCas9.

[0009] Las siguientes modalidades numeradas proporcionan respaldo adicional y descripciones de las modalidades de la presente.

[0010] La modalidad 1 es un polinucleótido, donde el polinucleótido comprende un marco de lectura abierto (ORF), donde el ORF comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido Cas9 de *N. meningitidis* (Nme) del extremo C al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321, donde Nme Cas9 es una Nme2 Cas9, una Nme1 Cas9 o Nme3 Cas9; y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS).

[0011] La modalidad 2 es un polinucleótido de la modalidad 1, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una segunda NLS.

[0012] La modalidad 3 es un polinucleótido de la modalidad 1, donde la primera y segunda NLS se seleccionan independientemente de las SEQ ID NO: 388 y 410-422.

[0013] La modalidad 4 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-3, donde el polinucleótido comprende además una secuencia de poli-A o una secuencia de señal de

poliadenilación.

[0014] La modalidad 5 es un polinucleótido de la modalidad 4, donde la secuencia de poli-A comprende nucleótidos distintos de adenina.

[0015] La modalidad 6 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 4-5, donde la secuencia de poli-A comprende 100-400 nucleótidos.

[0016] La modalidad 7 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 4-6, donde la secuencia de poli-A comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 409.

[0017] La modalidad 8 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-7, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia enlazadora entre la primera NLS y la segunda NLS.

[0018] La modalidad 9 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-8, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia espaciadora enlazadora entre la secuencia codificante de Nme Cas9 y la NLS proximal a la secuencia codificante de Nme Cas9.

[0019] La modalidad 10 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 8-9, donde el enlazador comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 aminoácidos.

[0020] La modalidad 11 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 8-10, donde la secuencia enlazadora comprende GGG o GGGS, opcionalmente donde la secuencia GGG o GGGS está en el extremo N de la secuencia espaciadora.

[0021] La modalidad 12 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 8-11, donde la secuencia enlazadora comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 61-122.

[0022] La modalidad 13 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-12, donde el ORF comprende además uno o más dominios funcionales heterólogos adicionales.

[0023] La modalidad 14 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-13, donde Nme Cas9 tiene actividad de endonucleasa de cadena doble.

[0024] La modalidad 15 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-14, donde Nme Cas9 tiene actividad de nickasa.

[0025] La modalidad 16 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-14, donde Nme Cas9 comprende un dominio de unión a ADN de dCas9.

[0026] La modalidad 17 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-16, donde NmeCas9 comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, 297, o 310-315.

[0027] La modalidad 18 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-17, donde

NmeCas9 comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, 297, o 310-315.

[0028] La modalidad 19 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-18, donde la secuencia que codifica NmeCas9 comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 18-27, 29, 32-41, 221-226, 228-233, 235-240, 242-247, 249-254, 256-261, 263-268, 270-275, 277-282, 284-289, 291-296, 298-303, 304-309, o 316-321.

[0029] La modalidad 20 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-19, donde la secuencia que codifica la NmeCas9 comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 18-27, 29, 32-41, 221-226, 228-233, 235-240, 242-247, 249-254, 256-261, 263-268, 270-275, 277-282, 284-289, 291-296, 298-303, 304-309, o 316-321.

[0030] La modalidad 21 es un polinucleótido que comprende un marco de lectura abierto (ORF) que codifica un polipéptido que comprende: una citidina desaminasa, que es opcionalmente una APOBEC3A desaminasa; una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de nickasa Cas9 de *N. meningitidis* (Nme) del extremo C al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, o 297, donde la nickasa Nme Cas9 es una nickasa Nme2 Cas9, una nickasa Nme1 Cas9 o una nickasa Nme3 Cas9; y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS); donde el polipéptido no comprende un inhibidor de la uracil glicosilasa (UGI).

[0031] La modalidad 22 es un polinucleótido de la modalidad 21, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una segunda NLS.

[0032] La modalidad 23 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 21-22, donde la desaminasa está situada en el extremo N de una NLS en el polipéptido.

[0033] La modalidad 24 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 21-23, donde la citidina desaminasa está situada en el extremo N de la primera NLS y del segundo NLS en el polipéptido.

[0034] La modalidad 25 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 21-22, donde la citidina desaminasa está situada en el extremo C de una NLS en el polipéptido.

[0035] La modalidad 26 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 23-25, donde la citidina desaminasa está situada en el extremo C de la primera NLS y del segundo NLS en el polipéptido.

[0036] La modalidad 27 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 21-26, donde el ORF no comprende una secuencia codificante para una NLS del extremo C del ORF que codifica Nme Cas9.

[0037] La modalidad 28 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 21-26, donde el ORF no comprende una secuencia codificante del extremo C del ORF que codifica Nme Cas9.

[0038] La modalidad 29 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-28, donde la citidina desaminasa comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 87 % de identidad con la SEQ ID NO: 151.

[0039] La modalidad 30 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-28, donde la citidina desaminasa comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 80 % de identidad con las SEQ ID NO: 152-216.

[0040] La modalidad 31 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-28, donde la citidina desaminasa comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 14.

[0041] La modalidad 32 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-31, el ORF comprende una secuencia de nucleótidos al menos 80 % idéntica a la SEQ ID NO: 42.

[0042] La modalidad 33 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-32, donde el polinucleótido comprende una UTR 5' con al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 391-398.

[0043] La modalidad 34 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-33, donde el polinucleótido comprende una UTR 5' que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 391-398.

[0044] La modalidad 35 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-34, donde el polinucleótido comprende una UTR 3' con al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 399-406.

[0045] La modalidad 36 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-35, donde el polinucleótido comprende una UTR 3' que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 399-306.

[0046] La modalidad 37 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-36, donde el polinucleótido comprende una UTR 5' y una UTR 3' de la misma fuente.

[0047] La modalidad 38 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-37, donde el polinucleótido comprende un casquee 5', opcionalmente donde el casquete 5' es Cap0, Cap1 o Cap2.

[0048] La modalidad 39 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-38, donde al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones del ORF son codones mínimos de adenina o codones mínimos de uridina.

[0049] La modalidad 40 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-39, donde el ORF comprende o consiste en codones que aumentan la traducción del ARNm en un mamífero.

[0050] La modalidad 41 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-40, donde el ORF comprende o consiste en codones que aumentan la traducción del ARNm en un ser humano.

[0051] La modalidad 42 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-41, donde el polinucleótido es un ARNm.

[0052] La modalidad 43 es un polinucleótido de la modalidad 42, donde el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321.

[0053] La modalidad 44 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 42-43, donde al menos 10 % de la uridina en el ARNm se sustituye con una uridina modificada.

[0054] La modalidad 45 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 42-43, donde menos del 10 % de la uridina en el ARNm se sustituye con una uridina modificada.

[0055] La modalidad 46 es un polinucleótido de la modalidad 45, donde la uridina modificada es una o más de N1-metil-pseudouridina, pseudouridina, 5-metoxiuridina o 5-yodouridina.

[0056] La modalidad 47 es un polinucleótido de la modalidad 45, donde la uridina modificada es una o ambas de N1-metil-pseudouridina o 5-metoxiuridina.

[0057] La modalidad 48 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 45-47, donde la uridina modificada es N1-metil-pseudouridina.

[0058] La modalidad 49 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 45-47, donde la uridina modificada es 5-metoxiuridina.

[0059] La modalidad 50 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 44 y 46-49, donde 15 % a 45 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0060] La modalidad 51 es un polinucleótido de la modalidad 50, donde al menos 20 % o al menos 30 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0061] La modalidad 52 es un polinucleótido de la modalidad 51, donde al menos 80 % o al menos 90 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0062] La modalidad 53 es un polinucleótido de la modalidad 52, donde 100 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0063] La modalidad 54 es un polinucleótido de la modalidad 42, donde menos de 10 % de los nucleótidos en el ARNm se sustituyen con un nucleótido modificado.

[0064] La modalidad 55 es una composición que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-54 y al menos un ARN guía (ARNg).

[0065] La modalidad 56 es una composición que comprende un primer polinucleótido que comprende un primer marco de lectura abierto (ORF) que codifica un polipéptido que comprende una citidina desaminasa, opcionalmente una APOBEC3A desaminasa y una nickasa NmeCas9, y un segundo polinucleótido que comprende un segundo marco de lectura abierto que codifica un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI), donde el segundo polinucleótido es diferente del primer

polinucleótido, y opcionalmente comprende además un ARN guía (ARNg).

[0066] La modalidad 57 es una composición de la modalidad 55 o 56, donde el ARNg es un ARN simple guía.

[0067] La modalidad 58 es una composición de la modalidad 55 o 56, donde el ARNg es un ARN doble guía.

[0068] La modalidad 59 es una composición que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-57, que comprende además un ARN simple guía, donde el ARN simple guía comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición y antirrepetición acortada carece de 2 a 24 nucleótidos, donde

(i) uno o más de los nucleótidos 37-48 y 53-64 se eliminan y, opcionalmente, uno o más de los nucleótidos 37-64 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante al menos 2 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 a 10, opcionalmente, 2 a 8 nucleótidos, donde

(i) se elimina uno o más de los nucleótidos 82-86 y 91-95 y, opcionalmente, se sustituye una o más de las posiciones 82-96 con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 81 se enlaza con el nucleótido 96 mediante al menos 4 nucleótidos; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 2 a 18, opcionalmente, 2 a 16 nucleótidos, donde

(i) uno o más de los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan y, opcionalmente, uno o más de los nucleótidos 113-134 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 112 se enlaza con el nucleótido 135 mediante al menos 4 nucleótidos;

donde se elimina opcionalmente uno o ambos nucleótidos 144-145 en relación con la SEQ ID NO: 500;

donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0069] La modalidad 60 es una composición que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-57, que comprende además un ARN simple guía, donde el ARN simple guía comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en la que la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 2-24 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 37 a 64 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante (i) un primer conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 a 10, opcionalmente, 2 a 8 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 82 a 95 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 81 se enlaza con el nucleótido 96 mediante (i) un segundo conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 2-18, opcionalmente de 2-16 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 113 a 134 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 112 se enlaza con el nucleótido 135 mediante (i) un tercer conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos;

donde se eliminan uno de los nucleótidos 144 y 145 o ambos opcionalmente en comparación con la SEQ ID NO: 500;

donde el ARNg comprende al menos uno del primer conector interno, el segundo conector interno y el tercer conector interno.

[0070] La modalidad 61 es un polipéptido codificado por el polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-60.

[0071] La modalidad 62 es un vector que comprende el polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-60.

[0072] La modalidad 63 es una construcción de expresión que comprende un promotor unido operativamente a una secuencia que codifica el polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-60.

[0073] La modalidad 64 es una construcción de expresión de la modalidad 63, donde el promotor es un promotor de ARN polimerasa, opcionalmente un promotor de ARN polimerasa bacteriana.

[0074] La modalidad 65 es una construcción de expresión de la modalidad 63 o 64, que comprende además una secuencia de cola poli-A o una secuencia de señal de poliadenilación.

[0075] La modalidad 66 es una construcción de expresión de la modalidad 65, donde la secuencia de cola poli-A es una secuencia de cola poli-A codificada.

[0076] La modalidad 67 es un plásmido que comprende la construcción de expresión de cualquiera de las modalidades 63-66.

[0077] La modalidad 68 es una célula hospedadora que comprende el vector de la modalidad

62, la construcción de expresión de cualquiera de las modalidades 63-66 o el plásmido de la modalidad 67.

[0078] La modalidad 69 es una composición farmacéutica que comprende el polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de las modalidades 1-61 y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0079] La modalidad 70 es un kit que comprende el polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de las modalidades 1-61.

[0080] La modalidad 71 es el uso del polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de las modalidades 1-61 para modificar un gen objetivo en una célula.

[0081] La modalidad 72 es el uso del polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de las modalidades 1-61 para la elaboración de un medicamento para modificar un gen objetivo en una célula.

[0082] La modalidad 73 es un polinucleótido o composición de cualquiera de las modalidades 1-60, donde el polinucleótido o composición se formula como una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico, opcionalmente una nanopartícula lipídica.

[0083] La modalidad 74 es un método para modificar un gen objetivo que comprende administrarle a una célula el polinucleótido, polipéptido o composición de cualquiera de las modalidades 1-61.

[0084] La modalidad 75 es un método para modificar un gen objetivo, que comprende administrarle a la célula una o más composiciones de ensamblaje de ácido nucleico lipídico, opcionalmente nanopartículas lipídicas, que comprenden el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-60, y uno o más ARN guía.

[0085] La modalidad 76 es un método de cualquiera de las modalidades 74-75, donde al menos una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprende nanopartículas lipídicas (LNP), opcionalmente donde todas las composiciones de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprenden LNP.

[0086] La modalidad 77 es un método de cualquiera de las modalidades 74-75, donde al menos una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico es una composición de lipoplejo.

[0087] La modalidad 78 es una composición o método de cualquiera de las modalidades 75-77, donde la composición del ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprende un lípido ionizable.

[0088] La modalidad 79 es un método para producir un polinucleótido de cualquiera de las modalidades 1-54, que comprende poner en contacto la construcción de expresión de las modalidades 63-66 con una ARN polimerasa y NTP que comprenden al menos un nucleótido modificado.

[0089] La modalidad 80 es un método de la modalidad 79, donde las NTP comprenden un

nucleótido modificado.

[0090] La modalidad 81 es un método de la modalidad 79 u 80 donde el nucleótido modificado comprende una uridina modificada.

[0091] La modalidad 82 es un método de la modalidad 81, donde al menos 80 % o al menos 90 % o 100 % de las posiciones de uridina son uridinas modificadas.

[0092] La modalidad 83 es un método de la modalidad 81 u 82, donde la uridina modificada comprende o es una uridina sustituida, pseudouridina o una pseudouridina sustituida, opcionalmente N1-metil-psuedouridina.

[0093] La modalidad 84 es un método de cualquiera de las modalidades 79-83, donde la construcción de expresión comprende una secuencia de cola poli-A codificada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0094] La FIG. 1 muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR en PMH con dosis en aumento de ARNm de Nme2Cas9 y ARNsg modificado químicamente.

[0095] La FIG. 2A muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR en PMH con relaciones diferentes de ARNsg y ARNm de Nme2Cas9.

[0096] La FIG. 2B muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR en PMH con relaciones diferentes de ARNpg y ARNm de Nme2Cas9.

[0097] La FIG. 3 muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR en PMH para ARNpg con ARNm de Nme2Cas9.

[0098] La FIG. 4 muestra la media de porcentaje de edición en el locus PCSK9 en PMH.

[0099] La FIG. 5A muestra los resultados de la media de edición en el locus VEGFA en células HEK tratadas con ARNm C.

[0100] La FIG. 5B muestra los resultados de la media de edición en el locus VEGFA en células HEK tratadas con ARNm I.

[0101] La FIG. 5C muestra los resultados de la media de edición en el locus VEGFA en células HEK tratadas con ARNm J.

[0102] La FIG. 5D muestra los resultados de la media de edición en el locus VEGFA en células PHH tratadas con ARNm C.

[0103] La FIG. 5E muestra los resultados de la media de edición en el locus VEGFA en células PHH tratadas con ARNm I.

[0104] La FIG. 5F muestra los resultados de la media de edición en el locus VEGFA en células PHH tratadas con ARNm J.

[0105] La FIG. 6 muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR de ratón en células PMH tratadas con construcciones NmeCas9 diseñadas con 1 o 2 secuencias de localización

nuclear.

[0106] La FIG. 7 muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR de ratón en células PMH para ARNpg y varios ARNm de Nme2Cas9.

[0107] La FIG. 8 muestra el cambio en la expresión de la proteína Nme2Cas9 en comparación con la expresión de la proteína SpyCas9 en células PMH, PRH, PCH y PHH.

[0108] Las FIG. 9A-9F muestran el cambio en la expresión de la proteína Nme2Cas9 en comparación con la expresión de la proteína SpyCas9 en linfocitos T de 2 donantes analizados a las 24 horas, 48 horas y 72 horas después del tratamiento.

[0109] La FIG. 10 muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR en hígado de ratón después del tratamiento con ARNsg y Nme2Cas9.

[0110] La FIG. 11A muestra la media de porcentaje de edición en el locus de TTR en hígado de ratón después del tratamiento con ARNpg y Nme2Cas9.

[0111] La FIG. 11B muestra la media de proteína TTR en suero después del tratamiento con ARNpg y Nme2Cas9.

[0112] La FIG. 11C muestra la media de porcentaje de inactivación de TTR después del tratamiento con ARNpg y Nme2Cas9.

[0113] La FIG. 11D muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR en el hígado de ratón después del tratamiento con ARNpg y varias Nme2Cas9.

[0114] La FIG. 11E muestra la inactivación de proteína TTR en suero después del tratamiento con ARNpg y varias Nme2Cas9.

[0115] La FIG. 12 muestra la media de porcentaje de edición en el hígado de ratón después del tratamiento con varias construcciones de Nme2Cas9.

[0116] La FIG. 13 muestra la media de porcentaje de edición en el hígado de ratón después del tratamiento con ARNpg y varias Nme2Cas9.

[0117] La FIG. 14 muestra la media de porcentaje de edición en hígado de ratón después del tratamiento con varios editores de base.

[0118] La FIG. 15 muestra un esquema ilustrativo de ARNsg de Nme2 en una posible estructura secundaria, que incluye la región repetida/antirrepetición y la región de horquilla que incluye las regiones de horquilla 1 y horquilla 2 y además indica la región guía (o región objetivo) (indicada con relleno de color gris con contorno discontinuo), bases que no se pueden eliminar de forma simple o por pares (indicadas con un relleno de color gris con contorno continuo), bases que se pueden eliminar de forma simple o por pares (círculos abiertos).

[0119] La FIG. 16 muestra la media de porcentaje de linfocitos T CD3 negativos después de la edición de TRAC con Nme1Cas9.

[0120] La FIG. 17 muestra la media de porcentaje de linfocitos T CD3 negativos después de

la edición de TRAC con Nme3Cas9.

[0121] La FIG. 18 muestra la expresión de construcciones Nme-HiBiT en linfocitos T a las 24 horas.

[0122] La FIG. 19 muestra la población de células CD3 negativas en función de la cantidad de ARNm de NmeCas9.

[0123] La FIG. 20 muestra la curva de respuesta a la dosis para ARNg seleccionados en PCH.

[0124] La FIG. 21 muestra la curva de respuesta a la dosis para series de dilución de LNP en PCH.

[0125] La FIG. 22 muestra los niveles de TTR en suero en ratones.

[0126] La FIG. 23 muestra el porcentaje de edición en el locus TTR en muestras de hígado de ratón.

[0127] La FIG. 24 muestra la curva de respuesta a la dosis para ARNg seleccionados en PMH.

[0128] La FIG. 25 muestra la curva de respuesta a la dosis para ARNg seleccionados en PMH.

[0129] La FIG. 26 muestra la media de porcentaje de edición en el locus PCSK9 en PMH con ARNsg modificados.

[0130] La FIG. 27 muestra la media de porcentaje de edición en PMH de varios ARNm de Nme2Cas9 con un ARNsg modificado.

[0131] La FIG. 28 muestra la media de porcentaje de edición en el locus TTR en hepatocitos primarios de ratón.

[0132] La FIG. 29 muestra los niveles de TTR en suero en ratones.

[0133] La FIG. 30 muestra el porcentaje de edición en el locus TTR en muestras de hígado de ratón.

[0134] La FIG. 31 muestra mediciones de TTR en suero después del tratamiento en ratones.

[0135] La FIG. 32 muestra el porcentaje de edición en el locus TTR en muestras de hígado de ratón.

[0136] La FIG. 33 muestra un ARNsg ilustrativo (G021536; SEQ ID NO: 139) en una posible estructura secundaria. La metilación se muestra en negrita; los enlaces fosforotioato se indican con "*". El apareamiento de bases de Watson-Crick se indica mediante "—" entre los nucleótidos en partes de dúplex. El apareamiento de bases que no es de Watson-Crick se indica con "•" entre nucleótidos en partes de dúplex.

[0137] La FIG. 34 muestra un ARNsg ilustrativo (G032572; SEQ ID NO: 528) en una posible estructura secundaria. Los nucleótidos no modificados se muestran en negrita y la metilación se

muestra en fuentes ligeras; los enlaces de fosforotioato se indican con "*". El apareamiento de bases de Watson-Crick se indica mediante "—" entre los nucleótidos en partes de dúplex. El apareamiento de bases que no es de Watson-Crick se indica con "•" entre nucleótidos en partes de dúplex.

[0138] La FIG. 35 muestra un ARNsg ilustrativo (G031771; SEQ ID NO: 529) en una posible estructura secundaria. Los nucleótidos no modificados se muestran en negrita y la metilación se muestra en fuentes ligeras; los enlaces de fosforotioato se indican con "*". El apareamiento de bases de Watson-Crick se indica mediante "—" entre los nucleótidos en partes de dúplex. El apareamiento de bases que no es de Watson-Crick se indica con "•" entre nucleótidos en partes de dúplex.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS DESCRITAS

SEQ ID NO	Descripción
1	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9
2	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para editor de bases SpyCas9
3	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para UGI
4-8	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9
9	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT
10	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9
11	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9
12	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT
13	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9
14	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para editor de bases Nme2Cas9
15	ARNm ilustrativo que codifica Nme2Cas9
16	ARNm ilustrativo que codifica editor de bases SpyCas9
17	ARNm ilustrativo que codifica UGI
18-22	ARNm ilustrativo que codifica Nme2Cas9
23	Codificación ilustrativa de Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT
24	ARNm ilustrativo que codifica Nme2Cas9
25	ARNm ilustrativo que codifica Nme2Cas9
26	Codificación ilustrativa de Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT
27	ARNm ilustrativo que codifica Nme2Cas9
28	ARNm ilustrativo que codifica editor de bases Nme2Cas9
29	Marco de lectura abierto para Nme2Cas9
30	Marco de lectura abierto para editor de bases SpyCas9
31	Marco de lectura abierto para UGI

32-36	Marco de lectura abierto para Nme2Cas9
37	Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT
38	Secuencias de marco de lectura abierto para Nme2Cas9
39	Secuencias de marco de lectura abierto para Nme2Cas9
40	Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT
41	Secuencias de marco de lectura abierto para Nme2Cas9
42	Marco de lectura abierto para editor de bases Nme2Cas9
43-47	ORF que codifica Sp. Cas9
48	Secuencia de aminoácidos para Sp. Cas9
49	Marco de lectura abierto para Cas9 con etiqueta HiBiT
50	Secuencia de aminoácidos para Cas9 con etiqueta HiBiT
51-57	No utilizada
58-122	Secuencias de aminoácidos ilustrativas para enlazador peptídico
123-129	No utilizada
130-150	Secuencias de ARN guía ilustrativas
151-216	Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasas
217-219	No utilizada
220	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 cleavasa
221-223	Secuencias codificantes ilustrativas que codifican Nme1Cas9 cleavasa
224-226	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 cleavasa
227	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 dCas9
228-230	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 dCas9
231-233	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 dCas9
234	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 RuvC nickasa
235-237	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 RuvC nickasa
238-240	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 RuvC nickasa
241	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 HNH nickasa
242-244	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 HNH nickasa
245-247	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 HNH nickasa
248	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 cleavasa
249-251	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 cleavasa
252-254	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 cleavasa
255	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 dCas9
256-258	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 dCas9

259-261	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 dCas9
262	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 RuvC nickasa
263-265	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 RuvC nickasa
266-268	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 RuvC nickasa
269	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 HNH nickasa
270-272	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 HNH nickasa
273-275	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 HNH nickasa
276	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme3Cas9 cleavasa
277-279	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 cleavasa
280-282	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 cleavasa
283	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme3Cas9 dCas9
284-286	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 dCas9
287-289	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 dCas9
290	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme3Cas9 RuvC nickasa
291-293	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 RuvC nickasa
294-296	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 RuvC nickasa
297	Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme3Cas9 HNH nickasa
298-300	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 HNH nickasa
301-303	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 HNH nickasa
304	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 (ARNm AA)
305	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 (ARNm AB)
306	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm V)
307	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm X)
308	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm Y)
309	Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm Z)
310	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9 (ARNm aminoácido AA)
311	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme1Cas9 (ARNm aminoácido AB)
312	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT

	(ARNm aminoácido V)
313	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm aminoácido X)
314	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm aminoácido Y)
315	Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme3Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm aminoácido Z)
316	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 (ARNm ORF AA)
317	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 (ARNm ORF AB)
318	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm ORF V)
319	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm ORF X)
320	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm ORF Y)
321	Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 con etiqueta HiBiT (ARNm ORF Z)
322-350	No utilizado
351-366	Secuencias de ARN guía ilustrativas
367-382	No utilizado
383	SV40 NLS
384	SV40 NLS
385	NLS bipartita
386	NLS similar a c-myc
387	Secuencia de ácido nucleico para SV40 NLS
388	Secuencia de aminoácidos para SV40 NLS
389	Promotor U6
390	Promotor de CMV
391	UTR 5’ ilustrativa
392	UTR 5’ ilustrativa
393	UTR 5’ ilustrativa
394	UTR 5’ ilustrativa
395	UTR 5’ ilustrativa
396	UTR 5’ ilustrativa

397	UTR 5’ ilustrativa
398	UTR 5’ ilustrativa
399	UTR 3’ ilustrativa
400	UTR 3’ ilustrativa
401	UTR 3’ ilustrativa
402	UTR 3’ ilustrativa
403	UTR 3’ ilustrativa
404	UTR 3’ ilustrativa
405	UTR 3’ ilustrativa
406	UTR 3’ ilustrativa
407	Secuencia Kozak ilustrativa
408	Secuencia Kozak ilustrativa
409	Secuencia de poli-A ilustrativa
410	NLS 1 ilustrativa
411	NLS 2 ilustrativa
412	NLS 3 ilustrativa
413	NLS 4 ilustrativa
414	NLS 5 ilustrativa
415	NLS 6 ilustrativa
416	NLS 7 ilustrativa
417	NLS 8 ilustrativa
418	NLS 9 ilustrativa
419	NLS 10 ilustrativa
420	NLS 11 ilustrativa
421	NLS SV40 alternativa
422	NLS de Nucleoplasmina
423	Secuencia codificante ilustrativa para SV40 NLS
424	Secuencia codificante ilustrativa para NLS1
425	Secuencia codificante ilustrativa para NLS2
426	Secuencia codificante ilustrativa para NLS3
427	Secuencia codificante ilustrativa para NLS4
428	Secuencia codificante ilustrativa para NLS5
429	Secuencia codificante ilustrativa para NLS6
430	Secuencia codificante ilustrativa para NLS7

431	Secuencia codificante ilustrativa para NLS8
432	Secuencia codificante ilustrativa para NLS9
433	Secuencia codificante ilustrativa para NLS10
434	Secuencia codificante ilustrativa para NLS11
435	Secuencia codificante ilustrativa para SV40 NLS alternativa
436-458	Secuencias de ARN guía de NmeCas9 ilustrativas
459-499	No utilizada
500	ARN guía de NmeCas9 de tipo salvaje
501	ARN guía de NmeCas9 acortado/no modificado
502	ARN guía de NmeCas9 acortado/no modificado
503	ARN guía de NmeCas9 acortado/no modificado
504	Parte de Mod-N77 conservada solamente
505	Parte de Mod-N78 conservada solamente
506	ARN guía de NmeCas9 acortado/no modificado que comprende enlazadores internos
507	ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado que comprende enlazadores internos
508	ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado
509-535	ARNsg ilustrativos

[0139] Las secuencias de transcriptos generalmente pueden incluir GGG como los primeros tres nucleótidos para usar con ARCA o AGG como los primeros tres nucleótidos para usar con CleanCap™. En consecuencia, los tres primeros nucleótidos pueden modificarse para su uso con otros enfoques con casquetes, como la enzima de protección *Vaccinia*. Los promotores y las secuencias poli-A no se incluyen en las secuencias de transcripto. Un promotor tal como un promotor U6 (SEQ ID NO: 389) o un Promotor CMV (SEQ ID NO: 390) y una secuencia de poli-A tal como SEQ ID NO: 409 pueden agregarse a las secuencias de transcripción descritas en los extremos 5' y 3', respectivamente. La mayoría de las secuencias de nucleótidos se proporcionan como ADN, pero pueden convertirse fácilmente a ARN al cambiar la T por U.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

[0140] A continuación, se hará referencia en detalle a determinadas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las figuras adjuntas. Si bien la invención se describirá junto con las modalidades ilustradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas

modalidades. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden estar incluidas dentro de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

[0141] Antes de describir las presentes indicaciones en detalle, debe entenderse que la descripción no se limita a composiciones o etapas de proceso específicas, ya que pueden variar. Cabe señalar que, tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular “un”, “uno” y “el” incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un conjugado” incluye múltiples conjugados y la referencia a “una célula” incluye múltiples células, etc.

[0142] Los rangos numéricos incluyen los números que definen el rango. Los valores medidos y medibles se entienden aproximados, teniendo en cuenta los dígitos significativos y el error asociado a la medida. Por consiguiente, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos que se indican en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de cifras significativas indicadas y aplicando técnicas de redondeo normales.

[0143] La expresión “alrededor de” se utiliza en la presente con el significado de dentro de los intervalos típicos de tolerancias en la técnica. Por ejemplo, “alrededor de” puede entenderse como alrededor de 2 desviaciones estándar de la media. En determinadas modalidades, alrededor de significa +10 %. En determinadas modalidades, alrededor de significa +5 %, +2 % o +1 %. Cuando “alrededor de” está presente antes de una serie de números o un intervalo, se entiende que pueden modificar cada uno de los números de la serie o intervalo. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de cifras significativas indicadas y aplicando técnicas de redondeo normales.

[0144] Se pretende que el uso de “comprenden”, “comprende”, “que comprende”, “contienen”, “contiene”, “que contiene”, “incluyen”, “incluye” y “que incluye” no sea taxativo. Se ha de comprender que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada son solamente ilustrativas y explicativas y no restringen las indicaciones.

[0145] Se entiende que la expresión “al menos” anterior a un número o serie de números incluye el número adyacente al término “al menos”, y todos los números o números enteros posteriores que lógicamente podrían incluirse, como se desprende del contexto. Por ejemplo, el número de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico debe ser un número entero. Por ejemplo,

“al menos 17 nucleótidos de una molécula de ácido nucleico de 20 nucleótidos” significa que 17, 18, 19 o 20 nucleótidos tienen la propiedad indicada. Cuando “al menos” está presente antes de una serie de números o un intervalo, se entiende que “al menos” puede modificar cada uno de los números de la serie o intervalo.

[0146] Tal como se utilizan la el presente, “no más que” o “menos que” se entienden como el valor adyacente a la frase y los valores lógicos inferiores o enteros, lógicos según el contexto, hasta cero. Por ejemplo, una región dúplex de “no más de 2 pares de bases de nucleótidos” tiene 2, 1 o 0 pares de bases de nucleótidos. Cuando antes de una serie de números o de un intervalo está presente “no más que” o “menos que”, se entiende que cada uno de los números de la serie o intervalo está modificado.

[0147] Tal como se usa en la presente, los intervalos incluyen tanto el límite superior como el inferior.

[0148] Tal como se usa en la presente, se entiende que cuando la cantidad máxima de un valor está representada por 100 % (por ejemplo, 100 % de inhibición), el valor se interpreta a la luz del método de detección. Por ejemplo, 100 % de inhibición, y similares, se entiende como la inhibición hasta un nivel inferior al nivel de detección del ensayo.

[0149] A menos que se indique específicamente en la memoria descriptiva anterior, las modalidades de la memoria descriptiva que mencionan “que comprenden” varios componentes también se contemplan como “que consisten en” o “que consisten esencialmente en” los componentes enumerados; las modalidades en la memoria descriptiva que mencionan “que consisten en” varios componentes también se contemplan como “que comprenden” o “que consisten esencialmente en” los componentes citados; y las modalidades en la memoria descriptiva que mencionan “que consisten esencialmente en” varios componentes también se contemplan como “que consisten en” o “que comprenden” los componentes enumerados (esta intercambiabilidad no se aplica al uso de estos términos en las reivindicaciones).

[0150] Los títulos de las secciones usados en la presente tienen únicamente fines de organización y no debe interpretarse que limiten la materia deseada. En el caso de que cualquier bibliografía incorporada por referencia contradiga el contenido expreso de esta especificación, incluida, de forma no taxativa, una definición, prevalecerá el contenido expreso de esta memoria descriptiva. Si bien las presentes indicaciones se describen junto con varias modalidades, no se pretende que las presentes indicaciones se limiten a tales modalidades. Por el contrario, las presentes enseñanzas abarcan diversas alternativas, modificaciones y equivalentes, como apreciarán los expertos en la materia.

I. Definiciones

[0151] A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases como se usan en la presente tengan los siguientes significados:

[0152] La expresión “o combinaciones de estos”, tal como se usan en la presente, hace referencia a todas las permutaciones y combinaciones de los elementos enumerados que anteceden a la expresión. Por ejemplo, se pretende que “A, B, C o combinaciones de estos/as” incluya al menos una de las siguientes opciones: A, B, C, AB, AC, BC o ABC y, si el orden es importante en un contexto particular, también BA, CA, CB, ACB, CBA, BCA, BAC o CAB. Siguiendo con este ejemplo, se incluyen expresamente las combinaciones que contengan repeticiones de uno o más elementos o términos, tales como BB, AAA, AAB, BBC, AAABC, CBBA, BABB, etc. La persona experta en la técnica entenderá que normalmente no hay límite en la cantidad de elementos o términos en cualquier combinación, a menos que el contexto evidencie lo contrario.

[0153] Tal como se usa en la presente, el término “kit” hace referencia a un conjunto envasado de componentes relacionados, tales como uno o más polinucleótidos o composiciones y uno o más materiales relacionados tales como dispositivos de suministro (por ejemplo, jeringas), disolventes, soluciones, agentes de amortiguación, instrucciones o desecantes.

[0154] “O” se usa en el sentido inclusivo, es decir, equivalente a “y/o”, a menos que el contexto requiera lo contrario.

[0155] “Polinucleótido” y “ácido nucleico” se utilizan en la presente para referirse a un compuesto multimérico que comprende nucleósidos o análogos de nucleósidos que tienen bases heterocíclicas nitrogenadas, o análogos de bases, unidas entre sí a lo largo de una estructura principal, incluidos ARN, ADN, ARN-ADN mixto y polímeros que sean análogos de estos. Una “cadena principal” de ácido nucleico puede estar formada por una variedad de enlaces, incluidos uno o más enlaces azúcar-fosfodiéster, enlaces péptido-ácido nucleico (“ácidos nucleicos peptídicos” o PNA; n.º PCT: WO 95/32305), enlaces de fosforotioato, enlaces de metilfosfonato o combinaciones de estos. Los restos de azúcar de un ácido nucleico pueden ser ribosa, desoxirribosa o compuestos similares con sustituciones, por ejemplo, sustituciones 2’ metoxi o 2’ haluro. Las bases nitrogenadas pueden ser bases tradicionales (A, G, C, T, U), análogos de estas (por ejemplo, uridinas modificadas, tales como 5-metoxiuridina, pseudouridina o N1-metilpseudouridina, u otras); inosina; derivados de purinas o pirimidinas (por ejemplo, N4-metil desoxiguanosina, deaza- o aza-purinas, deaza- o aza-pirimidinas, bases de pirimidina con grupos sustituyentes en la posición 5 o 6 (por ejemplo, 5-metilcitosina), bases de purina con un sustituyente en las posiciones 2, 6 u 8, 2-amino-6-metilaminopurina, O6-metilguanina, 4-tio-pirimidinas, 4-amino-pirimidinas, 4-dimetilhidrazina-pirimidinas y O4-alquil-pirimidinas, patente estadounidense n.º 5,378,825 y patente PCT n.º WO 93/13121). Para un análisis general véase The Biochemistry of the Nucleic Acids 5-36, Adams et ál., ed., 11.ª ed., 1992). Los ácidos nucleicos pueden incluir uno o más residuos “no

básicos” donde la estructura principal no incluye una base nitrogenada para la posición o posiciones del polímero (patente estadounidense n.º 5,585,481). Un ácido nucleico puede comprender únicamente azúcares, bases y enlaces de ARN o ADN tradicionales, o puede incluir tanto componentes como sustituciones tradicionales (por ejemplo, bases tradicionales con enlaces 2’ metoxi o polímeros que contienen tanto bases tradicionales como uno o más análogos de bases). El ácido nucleico incluye el “ácido nucleico bloqueado”(LNA), un análogo que contiene uno o más monómeros de nucleótidos de LNA con una unidad de furanosa bicíclica bloqueada en un ARN que imita la conformación del azúcar, que mejora la afinidad de hibridación hacia secuencias de ADN y ARN complementarias (Vester y Wengel, 2004, Biochemistry 43(42):13233-41). El ARN y el ADN tienen restos de azúcar diferentes y pueden diferir por la presencia de uracilo o análogos de este en el ARN y timina o análogos de este en el ADN.

[0156] “Polipéptido”, tal como se usa en la presente, se refiere a un compuesto multimérico que comprende residuos de aminoácidos que pueden adoptar una conformación tridimensional. Los polipéptidos incluyen, de forma no taxativa, enzimas, proteínas precursoras de enzimas, proteínas reguladoras, proteínas estructurales, receptores, proteínas de unión a ácidos nucleicos, anticuerpos, etc. Los polipéptidos pueden comprender, aunque no necesariamente, modificaciones postraduccionales, aminoácidos no naturales, grupos protésicos, y similares.

[0157] Tal como se usa en la presente, una “citidina desaminasa” significa un polipéptido o complejo de polipéptidos que puede tener actividad de citidina desaminasa, que cataliza la desaminación hidrolítica de citidina o desoxicitidina, lo que tiene como resultado típicamente uridina o desoxiuridina. Las citidina desaminasas abarcan enzimas de la superfamilia de citidina desaminasa y, en particular, enzimas de la familia de APOBEC (subgrupos de enzimas APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 y APOBEC3), la citidina desaminasa inducida mediante activación (AID o AICDA) y CMP desaminasas (véase, por ejemplo, Conticello et ál., Mol. Biol. Evol. 22:367-77, 2005; Conticello, Genome Biol. 9:229, 2008; Muramatsu et ál., J. Biol. Chem. 274: 18470-6, 1999); Carrington et ál., Cells 9:1690 (2020)). En algunas modalidades, se abarcan variantes de cualquier citidina desaminasa conocida o proteína APOBEC. Las variantes incluyen proteínas que tienen una secuencia que difiere de la proteína de tipo salvaje en una o varias mutaciones (es decir, sustituciones, deleciones, inserciones), tales como una o varias sustituciones de un solo punto. Por ejemplo, podría usarse una secuencia acortada, por ejemplo, mediante la eliminación de aminoácidos del extremo N, extremo C o internos, preferentemente de uno a cuatro aminoácidos en el extremo C de la secuencia. Tal como se usa en la presente, el término “variante” se refiere a variantes alélicas, variantes de empalme y mutantes naturales o artificiales, que son homólogas a una secuencia de referencia. La variante es “funcional” en el sentido de que muestra una actividad catalítica de edición de ADN.

[0158] Tal como se usa en la presente, el término “APOBEC3A” se refiere a una citidina desaminasa tal como la proteína expresada por el gen A3A humano. El APOBEC3A puede tener actividad de edición de ADN catalítica. Se ha descrito una secuencia de aminoácidos de APOBEC3A (n.º de id. de registro en UniPROT: p31941) que se incluye en la presente con el SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, la proteína APOBEC3A es una proteína APOBEC3A humana o una proteína de tipo salvaje. Las variantes incluyen proteínas que tienen una secuencia que difiere de la proteína APOBEC3A de tipo salvaje en una o varias mutaciones (es decir, sustituciones, deleciones, inserciones), tales como una o varias sustituciones de un solo punto. Por ejemplo, podría usarse una secuencia de APOBEC3A acortada, por ejemplo, mediante la eliminación de aminoácidos del extremo N, extremo C o internos, preferentemente de uno a cuatro aminoácidos en el extremo C de la secuencia. Tal como se usa en la presente, el término “variante” se refiere a variantes alélicas, variantes de empalme y mutantes naturales o artificiales, que son homólogas a una secuencia de APOBEC3A de referencia. La variante es “funcional” en el sentido de que muestra una actividad catalítica de edición de ADN. En algunas modalidades, una APOBEC3A (tal como una APOBEC3A humana) tiene una posición de aminoácido 57 en estado natural (de acuerdo con la numeración en la secuencia en estado natural). En algunas modalidades, una APOBEC3A (tal como una APOBEC3A humana) tiene una asparagina en la posición de aminoácido 57 (de acuerdo con la numeración en la secuencia en estado natural).

[0159] Se han obtenido varios ortólogos de Cas9 de *N. meningitidis* (Esvelt et ál., NAT. METHODS, vol. 10, 2013, 1116 - 1121; Hou et ál., PNAS, vol. 110, 2013, páginas 15644 - 15649) (Nme1Cas9, Nme2Cas9 y Nme3Cas9). El ortólogo Nme2Cas9 funciona de manera eficiente en células de mamíferos, reconoce un PAM N4CC y puede usarse para la edición *in vivo* (Ran et ál., NATURE, vol. 520, 2015, páginas 186 - 191; Kim et ál., NAT. COMMUN., vol. 8, 2017, páginas 14500). Se ha demostrado que Nme2Cas9 es naturalmente resistente a la edición fuera del objetivo (Lee et ál., MOL. THER., vol. 24, 2016, páginas 645 - 654; Kim et ál., 2017). Véase también, por ejemplo, WO/2020081568 (por ejemplo, páginas 28 y 42), que describe una nickasa Nme2Cas9 D16A, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad. Además, se conocen variantes de NmeCas9 en la técnica; véase, por ejemplo, Huang et ál., Nature Biotech. 2022, doi.org/10.1038/s41587-022-01410-2, que describe variantes de Cas9 que se dirigen a PAM de pirimidina de nucleótido simple. En todo momento, “NmeCas9” o “Nme Cas9” es un término genérico y abarca cualquier tipo de NmeCas9, incluidas Nme1Cas9, Nme2Cas9 y Nme3Cas9.

[0160] Tal como se usa en la presente, el término “proteína de fusión” se refiere a un polipéptido híbrido que comprende polipéptidos de al menos dos proteínas o fuentes diferentes. Un polipéptido puede estar ubicado en la parte del extremo amino (extremo N) de la proteína de fusión o en la proteína del extremo carboxi (extremo C), formando así una “proteína de fusión del extremo

amino" o una "proteína de fusión del extremo carboxi", respectivamente. Cualquiera de las proteínas proporcionadas en la presente puede producirse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, las proteínas proporcionadas en la presente pueden producirse mediante la expresión y purificación de proteínas recombinantes, lo que es especialmente adecuado para proteínas de fusión que comprenden un enlazador peptídico. Los métodos para la expresión y purificación de proteínas recombinantes son muy conocidos e incluyen los descritos por Green y Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (4.ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012)), cuyo contenido completo se incorpora al presente documento mediante referencia.

[0161] Tal como se usa en la presente, el término "inhibidor de la uracil glicosilasa", "inhibidor de la uracil-ADN glicosilasa" o "UGI" se refiere a una proteína que es capaz de inhibir una enzima reparadora de escisión de base de la uracil-ADN glicosilasa (UDG) (por ejemplo, UniProt ID: P14739; SEQ ID NO: 3).

[0162] El término "enlazador", tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo químico o una molécula que une dos moléculas o restos adyacentes. Normalmente, el enlazador se coloca entre dos grupos, moléculas u otras fracciones, o está flanqueado por estas, y se conecta a cada una mediante un enlace covalente. En algunas modalidades, el enlazador es un aminoácido o una pluralidad de aminoácidos (por ejemplo, un péptido o proteína). En otros lugares de la presente se describen enlazadores peptídicos ilustrativos.

[0163] "Uridina modificada" se usa en la presente para referirse a un nucleósido que no sea timidina con los mismos aceptores de enlaces de hidrógeno que la uridina y una o más diferencias estructurales de la uridina. En algunas modalidades, una uridina modificada es una uridina sustituida, es decir, una uridina en la cual uno o más sustituyentes que no son protones (por ejemplo, alcoxi, tal como metoxi) toman el lugar de un protón. En algunas modalidades, una uridina modificada es pseudouridina. En algunas modalidades, una uridina modificada es una pseudouridina sustituida, es decir, una pseudouridina en la cual uno o más sustituyentes que no son protones (por ejemplo, alquilo, tal como metilo) toman el lugar de un protón. En algunas modalidades, una uridina modificada es cualquiera de una uridina sustituida, una pseudouridina o una pseudouridina sustituida, por ejemplo, N1-metil-pseudouridina.

[0164] "Posición de uridina", tal como se usa en la presente, se refiere a una posición en un polinucleótido ocupada por una uridina o una uridina modificada. Por lo tanto, por lo tanto, un polinucleótido en el cual "100 % de las posiciones de uridina son uridinas modificadas" contiene una uridina modificada en cada posición que sería una uridina en un ARN convencional (donde todas las bases son bases A, U, C o G estándar) de la misma secuencia. A menos que se indique lo contrario, una U en una secuencia de polinucleótidos de una tabla de secuencias o una lista de secuencias en

esta descripción o que la acompaña puede ser una uridina o una uridina modificada.

[0165] Tal como se usa en la presente, se considera que una primera secuencia “comprende una secuencia con al menos un X % de identidad con” una segunda secuencia si una alineación de la primera secuencia con la segunda secuencia muestra que el X % o más de las posiciones de la segunda secuencia en su totalidad coincide con la primera secuencia. Por ejemplo, la secuencia AAGA comprende una secuencia con 100 % de identidad con respecto a la secuencia AAG porque una alineación daría un 100 % de identidad dado que hay coincidencias en las tres posiciones de la segunda secuencia. Las diferencias entre el ARN y el ADN (generalmente el intercambio de uridina por timidina o viceversa) y la presencia de análogos de nucleósidos como las uridinas modificadas no contribuyen a las diferencias de identidad o complementariedad entre los polinucleótidos, siempre que los nucleótidos relevantes (como timidina, uridina o uridina modificada) tienen el mismo complemento (por ejemplo, adenosina para toda la timidina, uridina o uridina modificada; otro ejemplo es la citosina y la 5-metilcitosina, que tienen guanosina como complemento). Por lo tanto, por ejemplo, la secuencia 5’-AXG, donde X es cualquier uridina modificada, tal como pseudouridina, N1-metil pseudouridina o 5-metoxiuridina, se considera 100 % idéntica a AUG dado que ambas son perfectamente complementarias a la misma secuencia (5’-CAU). Los algoritmos de alineación ilustrativos son los algoritmos de Smith-Waterman y Needleman-Wunsch, que son conocidos en la técnica. Un experto en la técnica entenderá qué elección del algoritmo y configuraciones de parámetros son adecuadas para un par dado de secuencias que se van a alinear; para secuencias de longitud generalmente similar e identidad esperada >50 % para aminoácidos o >75 % para nucleótidos, el algoritmo de Needleman-Wunsch con parámetros por defecto de la interfaz de Needleman-Wunsch proporcionada por el EBI en el servidor web www.ebi.ac.uk es generalmente apropiado.

[0166] “ARNm” se usa en la presente para referirse a un polinucleótido que es ARN o ARN modificado y comprende un marco de lectura abierto que puede traducirse en un polipéptido (es decir, puede servir como sustrato para la traducción mediante un ribosoma y ARNt aminoacilados). El ARNm puede comprender una cadena principal de fosfato-azúcar que incluye residuos de ribosa o análogos de estos, por ejemplo, residuos de 2'-metoxi ribosa. En algunas modalidades, los azúcares de una estructura principal de azúcar fosfato de ARNm consisten esencialmente en residuos de ribosa, residuos de ribosa 2’-metoxi o una combinación de estos. En general, los ARNm no contienen una cantidad sustancial de residuos de timina (por ejemplo, 0 residuos o menos que 30, 20, 10, 5, 4, 3 o 2 residuos de timidina; o menos de 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,2 % o 0,1 % de contenido de timidina). Un ARNm puede contener uridinas modificadas en algunas o todas sus posiciones de uridina.

[0167] Tal como se usa en la presente, un “agente de unión a ADN guiado por ARN” significa

un polipéptido o complejo de polipéptidos que tienen actividad de unión a ARN y ADN, o una subunidad de unión a ADN de tal complejo, donde la actividad de unión a ADN es específica de la secuencia y depende de la secuencia del ARN. Los agentes de unión a ADN guiados por ARN ilustrativos incluyen cleavasas/nickasas [enzimas de escisión/encimas de corte] Cas y formas inactivadas de estas ("agentes de unión a ADN dCas"). La "nucleasa Cas", también conocida como "proteína Cas", tal como se usa en la presente, abarca cleavasas Cas, nickasas Cas y agentes de unión a ADN dCas. El agente de unión al ADN dCas puede ser una nucleasa muerta que comprende dominios de nucleasa no funcionales (dominio RuvC o HNH). En algunas modalidades, la escisión Cas o nickasa Cas abarca un agente de unión a ADN dCas modificado para permitir la escisión del ADN, por ejemplo, mediante fusión con un dominio FokI. A continuación se proporcionan secuencias de nucleótidos y polipéptidos ilustrativas de moléculas de Cas9. Se conocen en la técnica métodos para identificar secuencias de nucleótidos alternativas que codifican secuencias del polipéptido de Cas9, incluidas variantes alternativas de origen natural. También se contemplan secuencias con al menos 75 %, 80 %, 85 %, preferentemente 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con cualquiera de las secuencias de ácido nucleico, secuencias de aminoácidos o secuencias de ácido nucleico de Cas9 que codifican las secuencias de aminoácidos proporcionadas en la presente. En la Tabla 39A se proporcionan marcos de lectura abiertos para Cas9 ilustrativos.

[0168] Tal como se usa en la presente, los "codones de uridina mínimos" para un aminoácido dado son el o los codones con la menor cantidad de uridinas (generalmente 0 o 1 excepto un codón para fenilalanina, donde el codón mínimo de uridina tiene 2 uridinas). Los residuos de uridina modificados se consideran equivalentes a las uridinas a efectos de evaluar el contenido de uridina.

[0169] Tal como se usa en la presente, el "contenido de dinucleótido de uridina (UU)" de un ORF se puede expresar en términos absolutos como la enumeración de dinucleótidos de UU en un ORF o en una tasa como el porcentaje de posiciones ocupadas por las uridinas de los dinucleótidos de uridina (por ejemplo, AUUAU tendría un contenido de dinucleótido de uridina del 40 % porque 2 de 5 posiciones están ocupadas por las uridinas de un dinucleótido de uridina). Los residuos de uridina modificados se consideran equivalentes a las uridinas a efectos de evaluar el contenido del dinucleótido de uridina.

[0170] Tal como se usa en la presente, el o los "codones mínimos de adenina" para un aminoácido dado es el codón con la menor cantidad de adeninas (generalmente 0 o 1, excepto un codón para lisina y asparagina, donde el codón mínimo de adenina tiene 2 adeninas). Los residuos de adenina modificados se consideran equivalentes a las adeninas a efectos de evaluar el contenido de adenina.

[0171] Tal como se usa en la presente, el "contenido de dinucleótido de adenina" de un ORF puede expresarse en términos absolutos como la enumeración de dinucleótidos AA en un ORF o en

función de una tasa como el porcentaje de posiciones ocupadas por las adeninas de dinucleótidos de adenina (por ejemplo, UAAUA tendría un dinucleótido de adenina del 40 % porque 2 de las 5 posiciones se encuentran ocupadas por las adeninas de un dinucleótido de adenina). Los residuos de uridina modificados se consideran equivalentes a las uridinas a efectos de evaluar el contenido del dinucleótido de adenina.

[0172] Tal como se usa en la presente, el "contenido mínimo de repetición" de un marco de lectura abierto (ORF) dado es la suma mínima posible de ocurrencias de dinucleótidos AA, CC, GG y TT (o TU, UT o UU) en un ORF que codifica la misma secuencia de aminoácidos que el ORF dado. El contenido de repetición se puede expresar en términos absolutos como la enumeración de dinucleótidos AA, CC, GG y TT (o TU, UT o UU) en un ORF o en términos de velocidad como la enumeración de dinucleótidos AA, CC, GG y TT (o TU, UT o UU) en un ORF divididos por la longitud en nucleótidos del ORF (por ejemplo, UAAUA tendría un contenido de repetición de 20 % porque una repetición ocurre en una secuencia de 5 nucleótidos). Los residuos de adenina, guanina, citosina, timina y uracilo modificados se consideran equivalentes a los residuos de adenina, guanina, citosina, timina y uracilo a los efectos de evaluar el contenido mínimo de repetición.

[0173] "ARN guía", "ARNg" y "guía" se usan indistintamente en la presente para referirse a un ARNcr (también conocido como ARN CRISPR) o la combinación de un ARNcr y un ARNtr (también conocido como ARNtracr). El ARNcr y ARNtr pueden asociarse como una única molécula de ARN (ARN guía simple, ARNsg) o en dos moléculas de ARN separadas (ARN guía dual, ARNgd). "ARN guía" o "ARNg" se refieren a cada tipo. El ARNtr puede ser una secuencia de origen natural o una secuencia de ARNtr con modificaciones o variaciones en comparación con las secuencias de origen natural. Los ARN guía pueden incluir ARN modificados tal como se describen en la presente. A menos que se desprenda lo contrario del contexto, los ARN guía descritos en la presente son adecuados para su uso con una Nme Cas9, por ejemplo, una Cas9 Nme1, Nme2 o Nme3. Por ejemplo, la FIG. 15 muestra un esquema ilustrativo de ARNsg de Nme2 en una posible estructura secundaria.

[0174] Tal como se usa en la presente, una "secuencia guía", "región guía" o "espaciador" o "secuencia espaciadora" y similares se refiere a una secuencia dentro de un ARN guía que es complementaria a una secuencia objetivo y funciona para dirigir un ARN guía a una secuencia objetivo para unión o modificación (por ejemplo, escisión) mediante NmeCas9. Una secuencia guía puede tener una longitud de 20-25 nucleótidos, por ejemplo, en el caso de Nme Cas9 y homólogos/ortólogos de Cas9 relacionados. También se pueden usar como guías secuencias más cortas o más largas, por ejemplo, de 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleótidos de longitud. Una secuencia guía puede tener al menos 22, 23, 24 o 25 nucleótidos de longitud en el caso de Nme Cas9. Una secuencia guía puede formar un dúplex de 22, 23, 24 o 25 pares de bases continuos, por ejemplo,

un dúplex de 24 pares de bases continuos, con su secuencia objetivo en el caso de Nme Cas9.

[0175] Las secuencias objetivo para proteínas Cas incluyen las cadenas negativa y positiva del ADN genómico (es decir, la secuencia dada y el complemento inverso de la secuencia), dado que un sustrato de ácido nucleico para una proteína Cas es un ácido nucleico de cadena doble. Por consiguiente, cuando se dice que una secuencia guía es "complementaria a una secuencia objetivo", se entiende que la secuencia guía puede dirigir un ARN guía para unirse al complemento inverso de la secuencia objetivo. Por lo tanto, en algunas modalidades, cuando la secuencia guía se une al complemento inverso de una secuencia objetivo, la secuencia guía es idéntica a determinados nucleótidos de la secuencia objetivo (por ejemplo, la secuencia objetivo que no incluye el PAM) excepto por la sustitución de U por T en la secuencia guía.

[0176] Tal como se usa en la presente, "indel" se refiere a mutaciones de inserción/deleción que consisten en una serie de nucleótidos que se insertan o eliminan en el sitio de roturas de cadena doble (DSB) en el ácido nucleico.

[0177] Tal como se usa en la presente, "atenuación génica" se refiere a una disminución en la expresión de un producto génico particular (por ejemplo, proteína, ARNm o ambos). La destrucción de una proteína se puede medir ya sea al detectar la proteína secretada por el tejido o población de células (por ejemplo, en suero o medio celular) o al detectar la cantidad celular total de la proteína de un tejido o población celular de interés. Se conocen métodos para medir la atenuación del ARNm e incluyen la secuenciación del ARNm aislado de un tejido o población celular de interés. En algunas modalidades, "atenuación" puede referirse a alguna pérdida de expresión de un producto génico particular, por ejemplo, una disminución en la cantidad de ARNm transcripto o una disminución en la cantidad de proteína expresada o secretada por una población de células (incluyen poblaciones *in vivo* como las que se encuentran en los tejidos).

[0178] Tal como se usa en la presente, "inactivación" se refiere a una pérdida de expresión de una proteína particular en una célula. La inactivación puede medirse al detectar la cantidad de secreción de proteína de un tejido o población de células (por ejemplo, en suero o medio celular) o al detectar la cantidad celular total de una proteína, un tejido o una población de células. En algunas modalidades, los métodos de la descripción "inactivan" una proteína objetivo en una o más células (por ejemplo, en una población de células que incluye poblaciones *in vivo* tales como las que se encuentran en los tejidos). En algunas modalidades, una inactivación no es la formación de un mutante de la proteína objetivo, por ejemplo, creado por indeles, sino la pérdida completa de expresión de la proteína objetivo en una célula.

[0179] Tal como se usa en la presente, "ribonucleoproteína" (RNP) o "complejo de RNP" se refiere a un ARN guía junto con un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una cleavasa Cas, una nickasa o agente de unión a ADN dCas (por ejemplo, Cas9). En algunas modalidades, el

ARN guía sirve para guiar el agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como Cas9, hacia una secuencia objetivo, y el ARN guía se hibrida y el agente se une a la secuencia objetivo; en los casos donde el agente es una cleavasa o una nickasa, la unión puede ir seguida de escisión o mella.

[0180] Tal como se usa en la presente, una “secuencia objetivo” se refiere a una secuencia de ácido nucleico en un gen objetivo que tiene complementariedad con la secuencia guía del ARNg. La interacción de la secuencia objetivo y la secuencia guía hace que un agente de unión al ADN guiada por ARN se una, y potencialmente se melle o escinda (dependiendo de la actividad del agente), dentro de la secuencia objetivo.

[0181] En algunas modalidades, la secuencia objetivo puede ser adyacente a una PAM. En algunas modalidades, el PAM puede ser adyacente al extremo 3’ de la secuencia objetivo o estar a 1, 2, 3 o 4 nucleótidos de este. La longitud de la secuencia del PAM puede depender de la proteína Cas utilizada. Por ejemplo, la PAM puede seleccionarse de un consenso o de una secuencia de PAM particular para una proteína Nme Cas9 específica o un ortólogo de Nme Cas9 (Edraki et ál., 2019). En algunas modalidades, la PAM puede comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de longitud. Las secuencias PAM ilustrativas no taxativas incluyen NCC, N4GAYW, N4GYTT, N4GTCT, NNNNCC(a), NNNNCAAA (donde N se define como cualquier nucleótido, W se define como A o T, y R se define como A o G; y (a) es una A preferida, pero no obligatoria, después de la segunda C)). En algunas modalidades, la secuencia de PAM puede ser NCC.

[0182] Tal como se usa en la presente, “tratamiento” se refiere a cualquier administración o aplicación de un agente terapéutico para una enfermedad o trastorno en un sujeto, e incluye enlentecer o detener la evolución o la progresión de la enfermedad, aliviar uno o más síntomas de la enfermedad, curar la enfermedad, prevenir la reaparición de uno o más síntomas de la enfermedad.

[0183] Tal como se usa en la presente, la expresión “nanopartícula lipídica (LNP)” se refiere a una partícula que comprende una pluralidad de (es decir, más de una) moléculas lipídicas asociadas físicamente entre sí por fuerzas intermoleculares. Las LNP pueden ser, por ejemplo, microesferas (incluidas vesículas unilamelares y multilamelares, por ejemplo, “liposomas”, bicapas lipídicas en fase lamelar que, en algunas modalidades, son sustancialmente esféricas y, en modalidades más particulares, pueden comprender un núcleo acuoso, por ejemplo, que comprende una parte sustancial de moléculas de ARN), una fase dispersa en una emulsión, micelas o una fase interna en una suspensión. Las emulsiones, micelas y suspensiones pueden ser composiciones adecuadas para administración local o tópica. Véase también, por ejemplo, WO2017173054A1, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Cualquier LNP conocida por los expertos en la técnica por ser capaz de suministrar nucleótidos a los sujetos puede utilizarse con los ARN guía y el ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN descrito

en la presente.

[0184] Tal como se usa en la presente, los términos “señal de localización nuclear” (NLS) o “secuencia de localización nuclear” se refieren a una secuencia de aminoácidos que induce el transporte de moléculas que comprenden dichas secuencias o unidas a tales secuencias en el núcleo de las células eucariotas. La señal de localización nuclear puede formar parte de la molécula a transportar. En algunas modalidades, la NLS puede estar unida a las partes restantes de la molécula mediante enlaces covalentes, enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas.

[0185] Tal como se usa en la presente, “suministrar” y “administrar” se usan indistintamente e incluyen aplicaciones *ex vivo* e *in vivo*.

[0186] La coadministración, como se usa a la presente, significa que una pluralidad de sustancias se administran lo suficientemente juntas en el tiempo para que los agentes actúen juntos. La coadministración abarca la administración de sustancias juntas en una sola formulación y la administración de sustancias en formulaciones separadas lo suficientemente cercanas en el tiempo para que los agentes actúen juntos.

[0187] Tal como se usa en la presente, la frase “farmacéuticamente aceptable” significa aquello que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente no es tóxica y no es biológicamente indeseable y que de otro modo no es inaceptable para uso farmacéutico. Farmacéuticamente aceptable generalmente se refiere a sustancias que no son pirogénicas. Farmacéuticamente aceptable puede referirse a sustancias que son estériles, especialmente para sustancias farmacéuticas que son para inyección o infusión.

II. Polinucleótidos y composiciones ilustrativos

[0188] En algunas modalidades, se proporciona un polinucleótido, donde el polinucleótido comprende un marco de lectura abierto (ORF), donde el ORF comprende:

una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de nickasa Cas9 de *N. meningitidis* (Nme) del extremo C al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321; y

una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS); y

En algunas modalidades, la Nme Cas9 es una Nme2 Cas9. En algunas modalidades, la Nme Cas9 es una Nme1 Cas9. En algunas modalidades, la Nme Cas9 es una Nme3 Cas9. En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una segunda NLS.

En algunas modalidades, el polinucleótido es un ARNm.

[0189] En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 29 o 32-41. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 32. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 33. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 35. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 36. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 38. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 39. En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 41.

[0190] En algunas modalidades, el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 38 o 41.

[0191] En algunas modalidades, se proporciona un polinucleótido, donde el polinucleótido comprende el ORF descrito en la presente. En algunas modalidades, se proporciona un polinucleótido, donde el polinucleótido codifica un polinucleótido de Nme Cas9 al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321, donde la Nme Cas9 es una Nme2 Cas9, Nme3 Cas9 o una Nme1 Cas9, una primera señal de localización nuclear (NLS); y una segunda NLS, donde la primera NLS codificada y la segunda NLS se ubican en el extremo N del polipéptido NmeCas9.

[0192] En algunas modalidades, se proporciona un polipéptido, donde el polipéptido comprende un polipéptido Nme Cas9 al menos 90 % idéntico a cualquiera de una secuencia de aminoácidos con al menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %. 97 %, 98 % o 99 % con respecto a cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, o 297, o 310-315, donde la Nme Cas9 es una Nme2 Cas9, Nme3 Cas9 o una Nme1 Cas9, una primera señal de localización nuclear (NLS); y una segunda NLS, donde la primera NLS codificada y la

segunda NLS se ubican en el extremo N del polipéptido NmeCas9.

[0193] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para modificar un gen objetivo que comprenden administrar las composiciones descritas en la presente. En algunas modalidades, el método comprende administrarle a una célula un que comprende un marco de lectura abierto (ORF), donde el ORF comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido Cas9 de *N. meningitidis* (Nme) del extremo C al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321, donde la Nme Cas9 es una Nme2 Cas9, una Nme1 Cas9 o una Nme3 Cas9; y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS); y opcionalmente una secuencia de nucleótidos que codifica una segunda NLS. En algunas modalidades, el polinucleótido se administra a una célula *in vitro*. En algunas modalidades, el polinucleótido se administra a una célula *in vivo*.

[0194] En algunas modalidades, la composición descrita en la presente comprende además al menos un ARNg. En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARNm descrito en la presente y al menos un ARNg. En algunas modalidades, el ARNg es un ARN guía simple (ARNsg). En algunas modalidades, el ARNg es un ARN guía doble (ARNgd).

[0195] En algunas modalidades, la composición es capaz de efectuar la edición del genoma tras la administración a un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

A. Agente de unión a ADN guiado por ARN; NmeCas9

[0196] Los agentes de unión a ADN guiada por ARN descritos en la presente abarcan Cas9 de *Neisseria meningitidis* (NmeCas9) y variantes modificadas de esta. En algunas modalidades, la NmeCas9 es Nme2 Cas9. En algunas modalidades, la NmeCas9 es Nme1 Cas9. En algunas modalidades, la NmeCas9 es Nme3 Cas9.

[0197] Las versiones modificadas que tienen un dominio catalítico, ya sea RuvC o HNH, que está inactivo se denominan “nickasas”. Las nickasas cortan solo una cadena del ADN objetivo, mediante lo cual crean una ruptura de cadena simple. Una ruptura de una sola hebra también se puede conocer como “mella”. En algunas modalidades, las composiciones y métodos comprenden nickasas. En algunas modalidades, las composiciones y métodos comprenden un agente de unión a ADN guiado por ARN de nickasa, tal como una nickasa Cas, por ejemplo, una nickasa Cas9, que induce una mella en lugar de una ruptura de doble cadena en el ADN objetivo.

[0198] En algunas modalidades, la nucleasa NmeCas9 puede modificarse para que contenga solamente un dominio de nucleasa funcional. Por ejemplo, el agente de unión a ADN guiado por ARN puede modificarse de modo que uno de los dominios de nucleasa mute o se elimine total o parcialmente para reducir su actividad de escisión de ácido nucleico.

[0199] En algunas modalidades, se utiliza una nickasa NmeCas9 que tiene un dominio RuvC con actividad reducida. En algunas modalidades, se utiliza una nickasa NmeCas9 que tiene un dominio RuvC inactivo. En algunas modalidades, se utiliza una nickasa NmeCas9 que tiene un dominio HNH con actividad reducida. En algunas modalidades, se utiliza una nickasa NmeCas9 que tiene un dominio HNH inactivo.

[0200] En algunas modalidades, se sustituye un aminoácido conservado dentro de un dominio de nucleasa de NmeCas9 para reducir o cambiar la actividad de la nucleasa. La Cas9 en estado natural tiene dos dominios de nucleasa: RuvC y HNH. El dominio RuvC escinde la hebra de ADN no objetivo y el dominio HNH escinde la hebra de ADN objetivo. En algunas modalidades, la nucleasa Cas9 comprende más de un dominio RuvC o más de un dominio HNH. En algunas modalidades, la nucleasa Cas9 es una Cas9 de tipo salvaje. En algunas modalidades, Cas9 es capaz de inducir una ruptura de cadena doble en el ADN objetivo. En determinadas modalidades, la nucleasa Cas puede escindir ADNcd, puede escindir una cadena de ADNcd o puede no tener actividad de ADN cleavasa o nickasa. En algunas modalidades, una NmeCas9 puede comprender una sustitución de aminoácido en el dominio de nucleasa RuvC o tipo RuvC. Los ejemplos de sustituciones de aminoácido en el dominio de nucleasa RuvC o tipo RuvC incluyen H588A (basada en la proteína Cas9 de *N. meningitidis*). En algunas modalidades, la proteína Cas puede comprender una sustitución de aminoácido en el dominio de nucleasa HNH o tipo HNH. Los ejemplos de sustituciones de aminoácido en el dominio de nucleasa de HNH o tipo HNH incluyen D16A (basada en la proteína NmeCas9).

[0201] En algunas modalidades, se usan proteínas Cas quiméricas, donde un dominio o región de la proteína se reemplaza por una porción de una proteína diferente. En algunas modalidades, un dominio de nucleasa NmeCas9 puede reemplazarse con un dominio de una nucleasa diferente como Fok1. En algunas modalidades, una proteína NmeCas9 puede ser una nucleasa NmeCas9 modificada.

[0202] En algunas modalidades, la nucleasa puede modificarse para que induzca una mutación puntual o un cambio de base, por ejemplo, una desaminación.

[0203] En algunas modalidades, la proteína Cas comprende una proteína de fusión que comprende una nucleasa Cas (por ejemplo, NmeCas9), que es una nickasa o es catalíticamente inactiva, unida a un dominio funcional heterólogo. En algunas modalidades, la proteína Cas comprende una proteína de fusión que comprende una nucleasa Cas catalíticamente inactiva (por ejemplo, NmeCas9) unida a un dominio funcional heterólogo (ver, por ejemplo, WO2014152432). En algunas modalidades, la Cas9 catalíticamente inactiva es de Cas9 de *N. meningitidis*. En algunas modalidades, la Cas catalíticamente inactiva comprende mutaciones que inactivan la Cas.

[0204] En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo es un dominio que modifica

la expresión génica, histonas o ADN. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo es un dominio de activación transcripcional o un dominio represor transcripcional. En algunas modalidades, la nucleasa es una nucleasa Cas catalíticamente inactiva, tal como dCas9.

[0205] En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo es una desaminasa, tal como una citidina desaminasa o una adenina desaminasa. En determinadas modalidades, el dominio funcional heterólogo es un convertidor de bases C a T (citidina desaminasa), tal como una enzima desaminasa de edición de ARNm de apolipoproteína B (APOBEC). Un dominio funcional heterólogo, tal como una desaminasa, puede ser parte de una proteína de fusión con una nucleasa Cas que tiene actividad de nickasa o una nucleasa Cas que es catalíticamente inactiva que se discute posteriormente.

[0206] En algunas modalidades, la Nme Cas9 tiene actividad de endonucleasa de cadena doble.

[0207] En algunas modalidades, la Nme Cas9 tiene actividad de nickasa.

[0208] En algunas modalidades, la Nme Cas9 comprende un dominio de unión a ADN de dCas9.

[0209] En algunas modalidades, la Nme Cas9 comprende una secuencia de aminoácidos al menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290 o 297, o 310-315 (como se muestra en la Tabla 39A). En algunas modalidades, la Nme Cas9 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, 297, o 310-315 (como se muestra en la Tabla 39A).

[0210] En algunas modalidades, la secuencia que codifica NmeCas9 comprende una secuencia de nucleótidos al menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 18-27, 29, 32-41, 221-226, 228-233, 235-240, 242-247, 249-254, 256-261, 263-268, 270-275, 277-282, 284-289, 291-296, 298-303, 304-309, o 316-321 (como se muestra en la Tabla 39A). En algunas modalidades, la secuencia que codifica la NmeCas9 comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 18-27, 29, 32-41, 221-226, 228-233, 235-240, 242-247, 249-254, 256-261, 263-268, 270-275, 277-282, 284-289, 291-296, 298-303, 304-309, o 316-321 (como se muestra en la Tabla 39A).

[0211] En algunas modalidades, cualquiera de los niveles anteriores de identidad es de al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %.

B. Secuencias codificantes ilustrativas

[0212] En cualquiera de las modalidades establecidas en la presente, el polinucleótido es un ARNm que comprende un ORF que codifica un agente de unión a ADN guiada por ARN descrito anteriormente. En cualquiera de las modalidades establecidas en la presente, el polinucleótido es

un ARNm que comprende un ORF que codifica una NmeCas9. En cualquiera de las modalidades establecidas en la presente, el polinucleótido puede ser una construcción de expresión que comprende un promotor unido operativamente a un ORF que codifica un agente de unión a ADN guiada por ARN (por ejemplo, NmeCas9).

[0213] Ciertos ORF se traducen *in vivo* de manera más eficaz que otros en términos de moléculas de polipéptidos producidas por molécula de ARNm. El uso de pares de codones de tales ORF traducidos de manera eficaz puede contribuir a la eficacia de la traducción. En WO 2019/0067910 y WO 2020/198641 se proporciona una descripción adicional de la mejora de la secuencia codificante de ORF, el uso de pares de codones y el contenido de repetición de codones, cuyos contenidos se incorporan en la presente mediante referencia en su totalidad.

[0214] Por ejemplo, en algunas modalidades, al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones del ORF son codones mínimos de adenina o codones mínimos de uridina. En algunas modalidades, el ORF comprende consiste en codones que aumentan la traducción del ARNm en un mamífero. En algunas modalidades, el ORF comprende o consiste en codones que aumentan la traducción del ARNm en un ser humano. Un aumento en la traducción en un mamífero, tipo de célula, órgano de un mamífero, ser humano, órgano de un ser humano, etc., puede determinarse en relación con el grado de traducción de la secuencia de tipo salvaje del ORF, o en relación con un ORF que tiene un distribución de codones que coincida con la distribución de codones del organismo del que se derivó el ORF o el organismo que contiene el ORF más similar a nivel de aminoácidos.

[0215] En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es mayor o igual que 56 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es mayor o igual que 56,5 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es mayor o igual que 57 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es mayor o igual que 57,5 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es mayor o igual que 58 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es mayor o igual que 58,5 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es mayor o igual que 59 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es menor o igual que 63 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es menor o igual que 62,6 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es menor o igual que 62,1 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es menor o igual que 61,6 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es menor o igual que 61,1 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es menor o igual que 60,6 %. En algunas modalidades, el contenido de GC del ORF es menor o igual que 60,1 %.

[0216] En algunas modalidades, el ORF consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos alrededor del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones son

codones enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1.

Aminoácido	A/U baja
Gly	GGC
Glu	GAG
Asp	GAC
Val	GTG
Ala	GCC
Arg	CGG
Ser	AGC
Lys	AAG
Asn	AAC
Met	ATG
Ile	ATC
Thr	ACC
Trp	TGG
Cys	TGC
Tyr	TAC
Leu	CTG
Phe	TTC
Gln	CAG
His	CAC

1. ORF con bajo contenido de uridina

[0217] En algunas modalidades, el ORF que codifica un polipéptido tiene un contenido de uridina que varía desde su contenido mínimo de uridina hasta alrededor de 150 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el contenido de uridina del ORF es menor o igual a alrededor de 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % o 101 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina igual a su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 150 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 145 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 140 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 135 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 130 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 125 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 120 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 115 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 110 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 105 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 104 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 103 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 102 % de su contenido mínimo de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de uridina menor o igual a alrededor de 101 % de su contenido mínimo de uridina.

[0218] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina que oscila de su contenido de dinucleótido de uridina mínimo a 200 % de su contenido mínimo de dinucleótido de uridina. En algunas modalidades, el contenido de dinucleótidos de uridina del ORF es menor o igual que alrededor de 195 %, 190 %, 185 %, 180 %, 175 %, 170 %, 165 %, 160 %, 155 %, 150 %, 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % o 101 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de uridina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina igual a su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 200 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de

195 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 190 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 185 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 180 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 175 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 170 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 165 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 160 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 155 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina igual a su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 150 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 145 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 140 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 135 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 130 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 125 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 120 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 115 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 110 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 105 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 104 % de su contenido de dinucleótidos de

uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 103 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 102 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina menor o igual a alrededor de 101 % de su contenido de dinucleótidos de uridina mínimo.

[0219] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de uridina que varía desde su contenido mínimo de dinucleótidos de uridina hasta el contenido de dinucleótidos de uridina que es 90 % o menos del contenido máximo de dinucleótidos de uridina de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el ARNm en cuestión. En algunas modalidades, el contenido de dinucleótidos de uridina del ORF es menor o igual a alrededor de 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % del contenido máximo de dinucleótidos de uridina de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el ARNm en cuestión.

[0220] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina que varía desde 0 trinucleótidos de uridina hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 o 50 trinucleótidos de uridina (donde una serie más larga de uridinas cuenta como el número de segmentos únicos de tres uridina dentro de ella, por ejemplo, un tetranucleótido de uridina contiene dos trinucleótidos de uridina, un pentanucleótido de uridina contiene tres trinucleótidos de uridina, etc.). En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina que varía de 0 % de trinucleótidos de uridina hasta 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,5 % o 2 % de trinucleótidos de uridina, donde el contenido porcentual de trinucleótidos de uridina se calcula como el porcentaje de posiciones en una secuencia que están ocupadas por uridinas que forman parte de un trinucleótido de uridina (o una serie más larga de uridinas), de modo que las secuencias UUUAAA y UUUUAAAA tendrían cada una un contenido de trinucleótidos de uridina de 50 %. Por ejemplo, en algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 2 %. Por ejemplo, en algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 1,5 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 1 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,9 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,8 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,7 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,6 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,5 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,4 %. En algunas

modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,3 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,2 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina menor o igual a 0,1 %. En algunas modalidades, el ORF no tiene trinucleótidos de uridina.

[0221] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de uridina que varía desde su contenido mínimo de trinucleótidos de uridina hasta el contenido de trinucleótidos de uridina que es 90 % o menos del contenido máximo de trinucleótidos de uridina de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el polinucleótido en cuestión. En algunas modalidades, el contenido de trinucleótidos de uridina del ORF es menor o igual a alrededor de 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % del contenido máximo de trinucleótidos de uridina de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el polinucleótido en cuestión.

[0222] En algunas modalidades, el ORF tiene homopolímeros de nucleótidos mínimos, por ejemplo, cadenas repetitivas de los mismos nucleótidos. Por ejemplo, en algunas modalidades, cuando se selecciona un codón de uridina mínimo de los codones enumerados en la Tabla 2, se construye un polinucleótido al seleccionar los codones de uridina mínimos que reducen el número y la longitud de los homopolímeros de nucleótidos, por ejemplo, al seleccionar GCA en lugar de GCC para alanina o al seleccionar GGA en lugar de GGG para glicina o al seleccionar AAG en lugar de AAA para lisina.

[0223] Puede reducirse en contenido de uridina o contenido de dinucleótidos de uridina o contenido de trinucleótidos de uridina de un ORF dado, por ejemplo, mediante el uso de codones de uridina mínimos en una fracción suficiente del ORF. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos para un polipéptido codificado por el ORF descrito en la presente se puede volver a traducir a una secuencia de ORF al convertir aminoácidos en codones, donde algunos o todos los ORF usan los codones de uridina mínimos ilustrativos que se muestran a continuación. En algunas modalidades, al menos alrededor del 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en el ORF son los codones enumerados en la Tabla 2.

Tabla 2. Codones mínimos de uridina ilustrativos

	Aminoácido	**Codones de uridina mínima**
A	Alanina	GCA o GCC o GCG
G	Glicina	GGA o GGC o GGG
V	Valina	GUC o GUA o GUG
D	Ácido aspártico	GAC

	Aminoácido	Codones de uridina mínima
E	Ácido glutámico	GAA o GAG
I	Isoleucina	AUC o AUA
T	Treonina	ACA o ACC o ACG
N	Asparagina	AAC
K	Lisina	AAG o AAA
S	Serina	AGC
R	Arginina	AGA o AGG
L	Leucina	CUG o CUA o CUC
P	Prolina	CCG o CCA o CCC
H	Histidina	CAC
Q	Glutamina	CAG o CAA
F	Fenilalanina	UUC
Y	Tirosina	UAC
C	Cisteína	UGC
W	Triptófano	UGG
M	Metionina	AUG

[0224] En algunas modalidades, el ORF consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos alrededor del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones son codones enumerados en la Tabla 2.

2. ORF con bajo contenido de adenina

[0225] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina que varía desde su contenido mínimo de adenina hasta alrededor de 150 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el contenido de adenina del ORF es menor o igual a alrededor de 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % o 101 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina igual a su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 150 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 145 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 140 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 135 % de su contenido mínimo de adenina. En

algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 130 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 125 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 120 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 115 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 110 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 105 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 104 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 103 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 102 % de su contenido mínimo de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 101 % de su contenido mínimo de adenina.

[0226] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina que oscila de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo a 200 % de su contenido mínimo de dinucleótido de adenina. En algunas modalidades, el contenido de dinucleótidos de adenina del ORF es menor o igual que alrededor de 195 %, 190 %, 185 %, 180 %, 175 %, 170 %, 165 %, 160 %, 155 %, 150 %, 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % o 101 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina igual a su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 200 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 195 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 190 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 185 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 180 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 175 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 170 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 165 % de su contenido mínimo de

dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 160 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 155 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina igual a su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 150 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 145 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 140 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 135 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 130 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 125 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 120 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 115 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 110 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 105 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 104 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 103 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 102 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina menor o igual a alrededor de 101 % de su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina.

[0227] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de dinucleótidos de adenina que varía desde su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina hasta el contenido de dinucleótidos de adenina que es 90 % o menos del contenido máximo de dinucleótidos de adenina de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el polinucleótido en cuestión. En algunas modalidades, el contenido de dinucleótidos de adenina del ORF es menor o igual a alrededor de

85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % del contenido máximo de dinucleótidos de adenina de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el polinucleótido en cuestión.

[0228] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina que varía desde 0 trinucleótidos de adenina hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 o 50 trinucleótidos de adenina (donde una serie más larga de adeninas cuenta como el número de segmentos únicos de tres adenina dentro de ella, por ejemplo, un tetranucleótido de adenina contiene dos trinucleótidos de adenina, un pentanucleótido de adenina contiene tres trinucleótidos de adenina, etc.). En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina que varía de 0 % de trinucleótidos de adenina hasta 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,5 % o 2 % de trinucleótidos de adenina, donde el contenido porcentual de trinucleótidos de adenina se calcula como el porcentaje de posiciones en una secuencia que están ocupadas por adeninas que forman parte de un trinucleótido de adenina (o una serie más larga de adeninas), de modo que las secuencias UUUAAA y UUUUAAAA tendrían cada una un contenido de trinucleótidos de adenina de 50 %. Por ejemplo, en algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 2 %. Por ejemplo, en algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 1,5 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 1 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,9 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,8 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,7 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,6 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,5 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,4 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,3 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,2 %. En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina menor o igual a 0,1 %. En algunas modalidades, el ORF no tiene trinucleótidos de adenina.

[0229] En algunas modalidades, el ORF tiene un contenido de trinucleótidos de adenina que varía desde su contenido mínimo de trinucleótidos de adenina hasta el contenido de trinucleótidos de adenina que es 90 % o menos del contenido máximo de trinucleótidos de adenina de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el polinucleótido en cuestión. En algunas modalidades, el contenido de trinucleótidos de adenina del ORF es menor o igual a alrededor de 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % del contenido máximo de trinucleótidos de adenina de una secuencia de referencia que

codifica la misma proteína que el polinucleótido en cuestión. En algunas modalidades, el ORF tiene homopolímeros de nucleótidos mínimos, por ejemplo, cadenas repetitivas de los mismos nucleótidos. Por ejemplo, en algunas modalidades, cuando se selecciona un codón de adenina mínimo de los codones enumerados en la Tabla 3, se construye un polinucleótido al seleccionar los codones de adenina mínimos que reducen el número y la longitud de los homopolímeros de nucleótidos, por ejemplo, al seleccionar GCA en lugar de GCC para alanina o al seleccionar GGA en lugar de GGG para glicina o al seleccionar AAG en lugar de AAA para lisina. Puede reducirse en contenido de adenina o contenido de dinucleótidos de adenina o contenido de trinucleótidos de adenina de un ORF dado, por ejemplo, mediante el uso de codones de adenina mínimos en una fracción suficiente del ORF. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos para un polipéptido codificado por el ORF descrito en la presente se puede volver a traducir a una secuencia de ORF al convertir aminoácidos en codones, donde algunos o todos los ORF usan los codones de adenina mínimos ilustrativos que se muestran a continuación. En algunas modalidades, al menos alrededor del 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en el ORF son los codones enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3. Codones de adenina mínimos ilustrativos

	Aminoácido	**Codón de adenina mínimo**
A	Alanina	GCU o GCC o GCG
G	Glicina	GGU o GGC o GGG
V	Valina	GUC o GUU o GUG
D	Ácido aspártico	GAC o GAU
E	Ácido glutámico	GAG
I	Isoleucina	AUC o AUU
T	Treonina	ACU o ACC o ACG
N	Asparagina	AAC o AAU
K	Lisina	AAG
S	Serina	UCU o UCC o UCG
R	Arginina	CGU o CGC o CGG
L	Leucina	CUG o CUC o CUU
P	Prolina	CCG o CCU o CCC
H	Histidina	CAC o CAU
Q	Glutamina	CAG
F	Fenilalanina	UUC o UUU

Y	Tirosina	UAC o UAU
C	Cisteína	UGC o UGU
W	Triptófano	UGG
M	Metionina	AUG

[0230] En algunas modalidades, el ORF consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos alrededor del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones son codones enumerados en la Tabla 3.

3. ORF con bajo contenido de adenina y bajo contenido de uridina

[0231] En la medida de lo posible, cualquiera de las características descritas anteriormente con respecto al bajo contenido de adenina puede combinarse con cualquiera de las características descritas anteriormente con respecto al bajo contenido de uridina. Por ejemplo, el ORF tiene un contenido de uridina que varía desde su contenido mínimo de uridina hasta alrededor de 150 % de su contenido mínimo de uridina (por ejemplo, un contenido de uridina del ORF es menor o igual que alrededor de 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % o 101 % de su contenido mínimo de uridina) y un contenido de adenina que varía desde su contenido mínimo de adenina hasta alrededor de 150 % de su contenido mínimo de adenina (por ejemplo, menor o igual que alrededor de 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 %, o 101 % de su contenido mínimo de adenina). Lo mismo ocurre con los dinucleótidos de uridina y adenina. De manera similar, el contenido de nucleótidos de uridina y dinucleótidos de adenina en el ORF puede ser como se establece anteriormente. De manera similar, el contenido de dinucleótidos de uridina y nucleótidos de adenina en el ORF pueden ser como se establece anteriormente.

[0232] Un ORF dado puede reducirse en contenido de nucleótidos o dinucleótidos de uridina y adenina, por ejemplo, mediante el uso de codones de uridina y adenina mínimos en una fracciones suficiente del ORF. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos para un polipéptido codificado por el ORF descrito en la presente se puede volver a traducir a una secuencia de ORF al convertir aminoácidos en codones, donde algunos o todos los ORF usan los codones de uridina y adenina mínimos ilustrativos que se muestran a continuación. En algunas modalidades, al menos alrededor del 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en el ORF son los codones enumerados en la Tabla 4.

Tabla 4. Codones de uridina y adenina mínimos ilustrativos

	Aminoácido	**Codones de uridina mínima**
A	Alanina	GCC o GCG
G	Glicina	GGC o GGG
V	Valina	GUC o GUG
D	Ácido aspártico	GAC
E	Ácido glutámico	GAG
I	Isoleucina	AUC
T	Treonina	ACC o ACG
N	Asparagina	AAC
K	Lisina	AAG
S	Serina	AGC o UCC o UCG
R	Arginina	CGC o CGG
L	Leucina	CUG o CUC
P	Prolina	CCG o CCC
H	Histidina	CAC
Q	Glutamina	CAG
F	Fenilalanina	UUC
Y	Tirosina	UAC
C	Cisteína	UGC
W	Triptófano	UGG
M	Metionina	AUG

[0233] En algunas modalidades, el ORF consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos alrededor del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones son codones enumerados en la Tabla 4. Como se puede observar en la Tabla 4, cada uno de los tres codones de serina enumerados contiene una A o una U. En algunas modalidades, la minimización de uridina se prioriza mediante el uso de codones AGC para serina. En algunas modalidades, la minimización de adenina se prioriza mediante el uso de codones UCC o UCG para serina.

4. Codones que aumentan la traducción y/o que corresponden a ARNt altamente expresados; conjuntos de codones ilustrativos

[0234] En algunas modalidades, el ORF tiene codones que aumentan la traducción en un mamífero, tal como un ser humano. En modalidades adicionales, el ácido nucleico comprende un ORF que tiene codones que aumentan la traducción en un órgano, tal como el hígado, de un ser

humano. En modalidades adicionales, el ORF tiene codones que aumentan la traducción en un tipo de célula, tal como un hepatocito, del mamífero, por ejemplo, un ser humano. Un aumento en la traducción en un mamífero, tipo de célula, órgano de un mamífero, ser humano, órgano de un ser humano, etc., puede determinarse en relación con el grado de traducción de la secuencia de tipo salvaje del ORF, o en relación con un ORF que tiene un distribución de codones que coincida con la distribución de codones del organismo del que se derivó el ORF o el organismo que contiene el ORF más similar a nivel de aminoácidos.

[0235] En algunas modalidades, el polipéptido codificado por el ORF es una nucleasa Cas9 derivada de procariotas que se describe a continuación, y se puede determinar un aumento en la traducción en un mamífero, tipo de célula, órgano de un mamífero, ser humano, órgano de un ser humano, etc., con respecto al grado de traducción de la secuencia de tipo salvaje del ORF, o con respecto a un ORF de interés, tal como un ORF que codifica una proteína humana o un transgén para su expresión en una célula humana. Por ejemplo, el ORF puede ser un ORF que tenga una distribución de codones que coincida con la distribución de codones del organismo del que se derivó el ORF o el organismo que contiene el ORF más similar a nivel de aminoácidos, tal como *N. meningitidis*, o en relación con la traducción del ORF de Cas9 contenido en la SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321 con todo lo demás igual, incluida cualquier mutación puntual aplicable, dominios heterólogos y similares. Los codones útiles para aumentar la expresión en un ser humano, lo que incluye el hígado humano y los hepatocitos humanos, pueden ser codones correspondientes a ARNt altamente expresados en el hígado/hepatocitos humanos, que se analizan en Dittmar KA, *PLOS Genetics* 2(12): e221 (2006). En algunas modalidades, al menos alrededor del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones que corresponden a ARNt altamente expresados (por ejemplo, el ARNt expresado más alto para cada aminoácido) en un mamífero, tal como un ser humano. En algunas modalidades, al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones que corresponden a ARNt altamente expresados (por ejemplo, el ARNt expresado más alto para cada aminoácido) en un órgano de mamífero, tal como un órgano humano. En algunas modalidades, al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones que corresponden a ARNt altamente expresados (por ejemplo, el ARNt expresado más alto para cada aminoácido) en un hígado de mamífero, tal como un hígado humano. En algunas modalidades, al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones que corresponden a ARNt altamente expresados (por ejemplo, el ARNt expresado más alto para cada aminoácido) en un hepatocito de mamífero, tal como un hepatocito humano.

[0236] Alternativamente, pueden usarse codones correspondientes a ARNt altamente expresados en un organismo (por ejemplo, humano) en general.

[0237] Cualquiera de los enfoques anteriores para la selección de codones se puede combinar con la selección de codones que contribuyan a un menor contenido de repeticiones; o mediante el uso de un conjunto de codones de la Tabla 1, tal como se mostró anteriormente; mediante el uso de los codones mínimos de uridina o adenina que se mostraron anteriormente, por ejemplo, Tabla 2, 3 o 4, y luego, cuando haya más de una opción disponible, mediante el uso del codón que corresponde a un ARNt con mayor expresión, ya sea en el organismo (por ejemplo, humano) en general, o en un órgano o tipo de célula de interés, tal como el hígado o los hepatocitos (por ejemplo, hígado humano o hepatocitos humanos).

C. Señales de localización nuclear (NLS)

[0238] La señal de localización nuclear (NLS) descrita en la presente puede facilitar el transporte del agente de unión al ADN guiada por ARN al núcleo de una célula. La primera NLS y, cuando está presente, la segunda NLS descrita en la presente pueden estar unidas en el extremo N a la secuencia del agente de unión al ADN guiada por ARN, es decir, el agente de unión al ADN guiada por ARN es el dominio del extremo C en el polipéptido codificado. La primera NLS y, cuando está presente, la segunda NLS descrita en la presente pueden estar unidas en el extremo N a la secuencia codificante de NmeCas9. Se pueden unir NLS adicionales en el extremo N de la secuencia codificante de NmeCas9. En algunas modalidades, el polipéptido codificado comprende tres NLS en el extremo N de la secuencia codificante de NmeCas9. En algunas modalidades, se proporciona al menos una NLS en el extremo C de la secuencia del agente de unión al ADN guiada por ARN (por ejemplo, con o sin un espaciador intermedio entre la NLS y el dominio anterior). En algunas modalidades, se proporciona una primera NLS y una segunda NLS en el extremo C de la secuencia del agente de unión al ADN guiada por ARN (por ejemplo, con o sin un espaciador intermedio entre la NLS y el dominio anterior).

[0239] Por consiguiente, en algunas modalidades, el ORF que codifica el polipéptido descrito en la presente comprende una secuencia codificante para la primera NLS y una secuencia codificante para la segunda NLS de modo que la primera NLS y la segunda NLS codificadas estén ubicadas en el extremo N del polipéptido de NmeCas9. En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia codificante para una tercera NLS del extremo C del ORF que codifica la Nme Cas9.

[0240] En algunas modalidades, la NLS puede ser una secuencia monopartita, tal como, por ejemplo, SV40 NLS, PKKKRKV (SEQ ID NO: 388) o PKKKRRV (SEQ ID NO: 421). En algunas modalidades, la NLS puede ser una secuencia bipartita, tal como la NLS de la nucleoplasmina,

KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 422). En algunas modalidades, la secuencia de NLS puede comprender LAAKRSRTT (SEQ ID NO: 410), QAAKRSRTT (SEQ ID NO: 411), PAPAKRERTT (SEQ ID NO: 412), QAAKRPRTT (SEQ ID NO: 413), RAAKRPRTT (SEQ ID NO: 414), AAAKRSWSMAA (SEQ ID NO: 415), AAAKRVWSMAF (SEQ ID NO: 416), AAAKRSWSMAF (SEQ ID NO: 417), AAAKRKYFAA (SEQ ID NO: 418), RAAKRKAFAA (SEQ ID NO: 419), o RAAKRKYFAV (SEQ ID NO: 420). La NLS puede ser una snurportina-1 importina-β (dominio IBB, por ejemplo, una secuencia de SPN1-impβ. Véase Huber et ál., 2002, J. Cell Bio., 156, 467-479. En una modalidad específica, un PKKKRKV simple (SEQ ID NO: 388). En algunas modalidades, la primera y la segunda NLS se seleccionan independientemente de una NLS de SV40, una NLS de nucleoplasmina, una NLS bipartita, una NLS similar a c-myc y una NLS que comprende la secuencia KTRAD. En determinadas modalidades, la primera y segunda NLS pueden ser iguales (por ejemplo, dos SV40 NLS). En determinadas modalidades, la primera y la segunda NLS pueden ser diferentes.

[0241] En algunas modalidades, la primera NLS es una SV40NLS y la segunda NLS es una NLS de nucleoplasmina.

[0242] En algunas modalidades, la SV40 NLS comprende una secuencia de PKKKRKVE (SEQ ID NO: 383) o KKKRKVE (SEQ ID NO: 384). En algunas modalidades, la NLS de nucleoplasmina comprende una secuencia de KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 422). En algunas modalidades, la NLS bipartita comprende una secuencia de KRTADGSEFESPKKKRKVE (SEQ ID NO: 385). En algunas modalidades, la NLS similar a c-myc comprende una secuencia de PAAKKKKLD (SEQ ID NO: 386).

[0243] En algunas modalidades, una o más NLS de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores están presentes en el agente de unión al ADN guiada por ARN en combinación con uno o más dominios funcionales heterólogos adicionales, tales como cualquiera de los dominios funcionales heterólogos descritos a continuación.

D. Otros dominios funcionales heterólogos

[0244] En algunas modalidades, el polipéptido (por ejemplo, agente de unión a ADN guiada por ARN) codificado por el ORF descrito en la presente comprende uno o más dominios funcionales heterólogos adicionales (por ejemplo, es o comprende un polipéptido de fusión). En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica uno o más dominios funcionales heterólogos adicionales.

[0245] En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede modificar la semivida intracelular del agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, la vida media del agente de unión a ADN guiado por ARN puede aumentar. En algunas modalidades, la semivida del agente de unión al ADN guiada por ARN puede reducirse. En algunas modalidades, el dominio

funcional heterólogo puede ser capaz de aumentar la estabilidad del agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede ser capaz de aumentar la estabilidad del agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede actuar como un péptido señal para la degradación de proteínas. En algunas modalidades, la degradación de proteínas puede estar mediada por enzimas proteolíticas, tales como, por ejemplo, proteasomas, proteasas lisosomales o proteasas calpaínas. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede comprender una secuencia PEST. En algunas modalidades, el agente de unión al ADN guiada por ARN puede modificarse mediante la adición de ubiquitina o una cadena de poliubiquitina. En algunas modalidades, la ubiquitina puede ser una proteína similar a la ubiquitina (UBL). Los ejemplos no taxativos de proteínas similares a la ubiquitina incluyen el modificador pequeño similar a la ubiquitina (SUMO), la proteína de reacción cruzada de la ubiquitina (UCRP, también conocida como gen-15 estimulado por interferón (ISG15)), el modificador relacionado con la ubiquitina-1 (URM1), proteína 8 regulada a la baja del desarrollo expresada por células precursoras neuronales (NEDD8, también llamada Rub1 en *S. cerevisiae*), asociado al antígeno F de leucocitos humanos (FAT10), autofagia-8 (ATG8) y -12 (ATG12), Fau proteína similar a la ubiquitina (FUB1), UBL anclada a la membrana (MUB), modificador de plegamiento de ubiquitina-1 (UFM1) y proteína similar a la ubiquitina-5 (UBL5).

[0246] En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede ser un dominio marcador. Los ejemplos no taxativos de dominios marcadores incluyen proteínas fluorescentes, etiquetas de purificación, etiquetas de epítopos y secuencias de genes informadores. En algunas modalidades, el dominio marcador puede ser una proteína fluorescente. Los ejemplos de proteínas fluorescentes adecuadas incluyen proteínas fluorescentes verdes (por ejemplo, GFP, GFP-2, tagGFP, turboGFP, sfGFP, EGFP, Emerald, Azami Green, Azami Green monomérica, CopGFP, AceGFP, ZsGreen1), proteínas fluorescentes amarillas (por ejemplo, YFP, EYFP, Citrino, Venus, YPet, PhiYFP, ZsYellow1), proteínas fluorescentes azules (por ejemplo, EBFP, EBFP2, Azurita, mKalamal, GFPuv, Zafiro, T-zafiro), proteínas fluorescentes cian (por ejemplo, ECFP, Cerúleo, CyPet, AmCyan1, Midoriishi-Cyan), proteínas fluorescentes rojas (por ejemplo, mKate, mKate2, mPlum, monómero DsRed, mCherry, mRFP1, DsRed-Express, DsRed2, DsRed-Monómero, HcRed-Tándem, HcRed1, AsRed2, eqFP611, mRasberry, mStrawberry, Jred), proteínas fluorescentes naranjas (por ejemplo, mOrange, mKO, Kusabira-Orange, Kusabira-Orange monomérica, mTangerine, tdTomato) o cualquier otra proteína fluorescente adecuada. En otras modalidades, el dominio marcador puede ser una etiqueta de purificación o una etiqueta de epítopos. Las etiquetas ilustrativas no taxativas incluyen glutatión-S-transferasa (GST), proteína de unión a quitina (CBP), proteína de unión a maltosa (MBP), tiorredoxina (TRX), poli(NANP), etiqueta de purificación por afinidad en tándem (TAP), myc, AcV5 , AU1, AU5, E, ECS, E2, FLAG, HA, nus, Softag 1, Softag 3,

Strep, SBP, Glu-Glu, HSV, KT3, S, S1, T7, V5, VSV-G, 6xHis, 8xHis, proteína transportadora de biotina carboxilo (BCCP), poli-His, calmodulina y HiBiT. Los genes indicadores ilustrativos no taxativos incluyen glutatión-S-transferasa (GST), peroxidasa de rábano picante (HRP), cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), beta-galactosidasa, beta-glucuronidasa, luciferasa o proteínas fluorescentes.

[0247] En modalidades adicionales, el dominio funcional heterólogo puede dirigir el agente de unión a ADN guiado por ARN hacia un organelo, tipo celular, tejido u órgano específico.

[0248] En modalidades adicionales, el dominio funcional heterólogo puede ser un dominio efector. Cuando el agente de unión a ADN guiado por ARN se dirige hacia su secuencia objetivo, por ejemplo, cuando la nucleasa Cas se dirige hacia una secuencia objetivo mediante un ARNg, el dominio efector puede modificar o afectar la secuencia objetivo. En algunas modalidades, el dominio efector puede elegirse de un dominio de unión a ácido nucleico, un dominio de nucleasa (por ejemplo, un dominio de nucleasa que no sea Cas), un dominio de modificación epigenética, un dominio de activación transcripcional o un dominio represor transcripcional. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo es una nucleasa, tal como una nucleasa FokI. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 9,023,649. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo es un activador o represor transcripcional. Véase, por ejemplo, Qi et ál., "Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression", *Cell* 152:1173-83 (2013); Pérez-Pinera et ál., "RNA-guided gene activation by CRISPR-Cas9-based transcription factors", *Nat. Methods* 10:973-6 (2013); Mali et ál., "CAS9 transcriptional activators for target specificity screening and paired nickases for cooperative genome engineering", *Nat. Biotechnol.* 31:833-8 (2013); Gilbert et ál., "CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes", *Cell* 154:442-51 (2013). En sí, el agente de unión a ADN guiado por ARN se vuelve esencialmente un factor de transcripción que puede dirigirse para unirse a una secuencia objetivo deseada mediante el uso de ARN guía. En determinadas modalidades, el dominio de modificación del ADN es un dominio de metilación, tal como un dominio de desmetilación o metiltransferasa. En determinadas modalidades, el dominio efector es un dominio de modificación de ADN, tal como un dominio de edición de bases. En modalidades particulares, el dominio de modificación del ADN es un dominio de edición de ácido nucleico que introduce una modificación específica en el ADN, tal como un dominio de desaminasa, que se discuten con más detalle a continuación.

[0249] Enlazadores. En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia enlazadora entre la primera NLS y la segunda NLS.

[0250] En algunas modalidades, el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia enlazadora entre la secuencia codificante de Nme Cas9 y la NLS

proximal a la secuencia codificante de Nme Cas9.

[0251] En algunas modalidades, el espaciador comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50 o más aminoácidos. En algunas modalidades, el espaciador comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 o más aminoácidos.

[0252] En algunas modalidades, el enlazador peptídico es el enlazador "XTEN" de 16 residuos, o una variante de este (véanse, por ejemplo, los Ejemplos; y Schellenberger et ál. A recombinant polypeptide extends the *in vivo* half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009)). En algunas modalidades, el enlazador XTEN comprende la secuencia SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 58), SGSETPGTSESA (SEQ ID NO: 59) o SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO: 60).

[0253] En algunas modalidades, el enlazador peptídico comprende un motivo $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 62), $(G)_n$, an $(EAAAK)_n$(SEQ ID NO: 63), $(GGS)_n$, (SEQ ID NO: 61) o SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 58) (véase, por ejemplo, Guilinger J P, Thompson D B, Liu D R. Fusion of catalytically inactive Cas9 to FokI nuclease improves the specificity of genome modification.*Nat. Biotechnol.*2014; 32(6): 577-82; el contenido completo se incorpora a la presente como referencia), o un motivo $(XP)_n$, o una combinación de cualquiera de estos, donde n es independientemente un número entero entre 1 y 30. *Véase*, WO2015089406, por ejemplo, el párrafo [0012], cuyo contenido completo se incorpora a la presente como referencia.

[0254] En algunas modalidades, el enlazador peptídico comprende una o más secuencias seleccionadas de entre los SEQ ID NO: 61-122.

E. UTR; Secuencias Kozak

[0255] En algunas modalidades, el polinucleótido comprende al menos una UTR de hidroxiesteroide 17-beta deshidrogenasa 4 (HSD17B4 o HSD), por ejemplo, una UTR 5' de HSD. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende al menos una UTR de ARNm de globina, por ejemplo, ARNm de alfa globina humana (HBA), ARNm de beta globina humana (HBB) o ARNm de beta globina de Xenopus laevis (XBG). En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una UTR 5', una UTR 3', o UTR tango 5' como 3' de un ARNm de globina, tal como HBA, HBB o XBG. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una UTR 5' de hormona bovina del crecimiento, citomegalovirus (CMV), Hba-a1 de ratón, HSD, un gen de albúmina, HBA, HBB o XBG. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una UTR 3' de hormona bovina del crecimiento, citomegalovirus, Hba-a1 de ratón, HSD, un gen de albúmina, HBA, HBB o XBG. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende UTR 5' y 3' de hormona bovina del crecimiento, citomegalovirus, Hba-a1 de ratón, HSD, un gen de albúmina, HBA, HBB, XBG, proteína de choque

térmico 90 (Hsp90), gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), beta-actina, alfa-tubulina, proteína tumoral (p53) o receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

[0256] En algunas modalidades, el polinucleótido comprende UTR 5’ y 3’ que son de la misma fuente, por ejemplo, un ARNm expresado de manera constitutiva, tal como actina, albúmina o una globina, tal como HBA, HBB o XBG.

[0257] En algunas modalidades, el polinucleótido descrito en la presente comprende una UTR 5’ con al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 391-398. En algunas modalidades, el polinucleótido descrito en la presente comprende una UTR 3’ con al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 399-406. En algunas modalidades, cualquiera de los niveles anteriores de identidad es de al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %. En algunas modalidades, un ARNm descrito en la presente comprende una UTR 5' que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 391-398. En algunas modalidades, el polinucleótido descrito en la presente comprende una UTR 3' que tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 399-406.

[0258] En algunas modalidades, el polinucleótido no comprende una UTR 5’, por ejemplo, no hay nucleótidos adicionales entre el casquete 5’ y el codón de inicio. En algunas modalidades, el ARNm comprende una secuencia de Kozak (descrita más adelante) entre el casquete 5’ y el codón de inicio, pero no tiene ninguna UTR 5’ adicional. En algunas modalidades, el ARNm no comprende una UTR 3’, por ejemplo, no hay nucleótidos adicionales entre el codón de terminación y la cola poli-A.

[0259] En algunas modalidades, el ARNm comprende una secuencia de Kozak. La secuencia de Kozak puede afectar el inicio de la traducción y el rendimiento general de un polipéptido traducido a partir de un ARNm. Una secuencia de Kozak incluye un codón de metionina que puede funcionar como el codón de inicio. Una secuencia Kozak mínima es NNNRUGN donde al menos uno de los siguientes es verdadero: la primera N es A o G y la segunda N es G. En el contexto de una secuencia de nucleótidos, R significa una purina (A o G). En algunas modalidades, la secuencia de Kozak es RNNRUGN, NNNRUGG, RNNRUGG, RNNAUGN, NNNAUGG o RNNAUGG. En algunas modalidades, la secuencia de Kozak es rccRUGg con cero mal apareamientos o con hasta uno o dos mal apareamientos en las posiciones en minúscula. En algunas modalidades, la secuencia de Kozak es rccAUGg con cero mal apareamientos o con hasta uno o dos mal apareamientos en las posiciones en minúscula. En algunas modalidades, la secuencia de Kozak es gccRccAUGG (nucleótidos 4-13 de la SEQ ID NO: 408; SEQ ID NO: 407) con cero mal apareamientos o con hasta uno, dos o tres mal apareamientos en las posiciones en minúscula. En algunas modalidades, la secuencia de Kozak es gccAccAUG con cero mal apareamientos o con hasta uno, dos, tres o cuatro mal apareamientos en las posiciones en minúscula. En algunas modalidades, la secuencia de Kozak

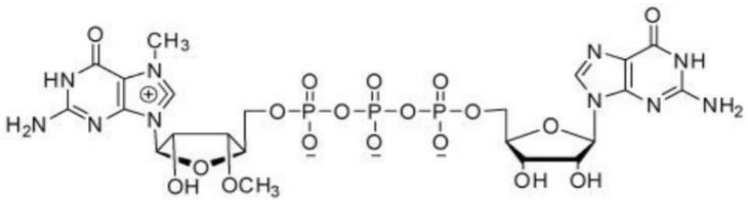
es GCCACCAUG. En algunas modalidades, la secuencia de Kozak es gccgccRccAUGG (SEQ ID NO: 408) con cero mal apareamientos o con hasta uno, dos, tres o cuatro mal apareamientos en las posiciones en minúscula.

[0260] Casquete 5’

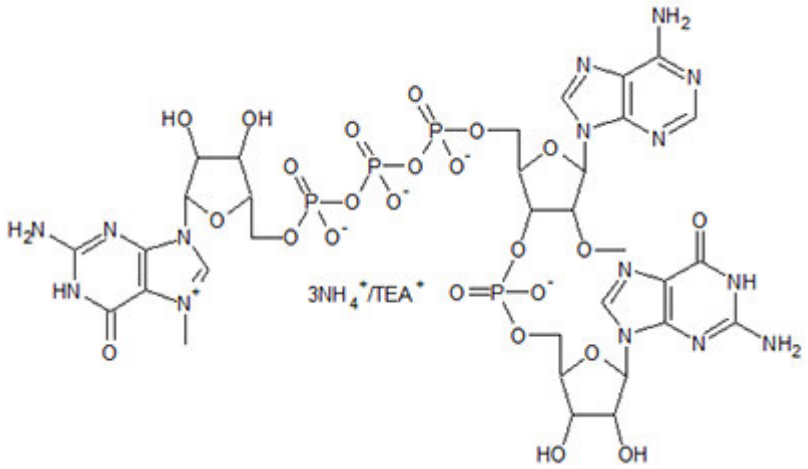
[0261] En algunas modalidades, el polinucleótido (por ejemplo, ARNm) descrito en la presente comprende un casquete 5’, tal como Cap0, Cap1 o Cap2.

[0262] Un casquete 5’ es generalmente un ribonucleótido de 7-metilguanina (que puede modificarse adicionalmente como se describe más adelante, por ejemplo, con respecto a ARCA) unido a través de un 5’-trifosfato a la posición 5’ del primer nucleótido de la cadena 5’ a 3’ del ácido nucleico, es decir, el primer nucleótido proximal al casquete. En Cap0, las ribosas del primer y segundo nucleótidos proximales del ARNm comprenden un 2’-hirdoxilo. En Cap1, las ribosas del primer y segundo nucleótidos transcriptos del ARNm comprenden un 2’-metoxi y un 2’-hidroxilo, respectivamente. En Cap2, las ribosas del primer y segundo nucleótidos proximales del ARNm comprenden un 2’-metoxi. Véase, por ejemplo, Katibah et ál. (2014) *Proc Natl Acad Sci USA* 111(33):12025-30; Abbas et ál. (2017) *Proc Natl Acad Sci EUA* 114(11):E2106-E2115. La mayoría de los ácidos nucleicos eucariotas endógenos superiores, incluidos los ácidos nucleicos de mamíferos tales como los ácidos nucleicos humanos, comprenden Cap1 o Cap2. Cap0 y otras estructuras de casquete que difieren de Cap1 y Cap2 pueden ser inmunogénicas en mamíferos, tales como seres humanos, debido a que los componentes del sistema inmunitario innato, tales como IFIT-1 e IFIT-5, las reconocen “no propias”, lo cual puede dar como resultado niveles elevados de citocina, incluido el interferón tipo I. Los componentes del sistema inmunitario innato, como IFIT-1 e IFIT-5, también pueden competir con eIF4E por la unión de ácidos nucleicos con un casquete distinto de Cap1 o Cap2, lo que podría inhibir la traducción del ácido nucleico.

[0263] Un casquete puede incluirse de forma cotranscripcional. Por ejemplo, ARCA (análogo de casquete anti-inverso; Thermo Fisher Scientific n.º de cat. AM8045) es un análogo de casquete que comprende 3’-metoxi-5’-trifosfato de 7-metilguania unido a la posición 5’ de un ribonucleótido de guanina que puede incorporarse in vitro en un transcripto al inicio. ARCA tiene como resultado un casquete Cap0 o un casquete similar a Cap0 en el que la posición 2' del primer nucleótido proximal al casquete es hidroxilo. Véase, por ejemplo, Stepinski et ál., (2001) “Synthesis and properties of mRNAs containing the novel ‘anti-reverse’ cap analogs 7-methyl(3'-O-methyl)GpppG and 7-methyl(3'deoxy)GpppG,” *RNA* 7: 1486–1495. La estructura de ARCA se muestra a continuación.



[0264] Pueden usarse CleanCap™ AG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG; TriLink Biotechnologies n.º de cat N-7113) o CleanCap™ GG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG; TriLink Biotechnologies n.º de cat N-7133) para proporcionar una estructura Cap1 de forma cotranscipcional. Las versiones 3'-O-metiladas del CleanCap™ AG y CleanCap™ GG también se encuentran disponibles en TriLink Biotechnologies como los n.º de cat N-7413 y N-7433, respectivamente. La estructura de CleanCap™ AG se muestra a continuación. Las estructuras CleanCap™ a veces se mencionan en la presente mediante el uso de los últimos tres dígitos de los números de catálogo enumerados anteriormente (por ejemplo, "CleanCap™ 113" para TriLink Biotechnologies n.º de cat N-7113).



[0265] De manera alternativa, se puede agregar un casquete a un ARN de manera postranscripcional. Por ejemplo, la enzima de formación de casquetes Vaccinia está disponible en el mercado (New England Biolabs n.º de cat. M2080S) y tiene actividades de gualiltransferasa y trifosfatasa de ARN, proporcionadas por su subunidad D1, y guanina metiltransferasa, proporcionada por su subunidad D12. En sí, puede agregar una 7-metilguanina a un ARN, de manera de proporcionar Cap0, en presencia de una S-adenosil metionina y GTP. Ver, por ejemplo, Guo, P. and Moss, B. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 4023-4027; Mao, X. y Shuman, S. (1994) *J. Biol. Chem*. 269, 24472-24479. Para una reseña adicional sobre casquetes y enfoques de casquetes, véase, por ejemplo, WO2017/053297 e Ishikawa et ál., *Nucl. Acids. Symp. Ser*. (2009) n.º 53, 129-130.

F. Cola poli-A

[0266] En algunas modalidades, el polinucleótido es un ARNm que codifica un polipéptido descrito en la presente que comprende un ORF, y el ARNm comprende además una cola poliadenilada (poli-A).

[0267] En algunas modalidades, el polinucleótido descrito en la presente comprende además una secuencia de cola poli-A o una secuencia de señal de poliadenilación. En algunas modalidades,

la secuencia de la cola poli-A comprende 100-400 nucleótidos.

[0268] En algunas modalidades, la secuencia poli-A comprende nucleótidos distintos de adenina. En algunas instancias, la cola poli-A se “interrumpe” con uno o más “anclajes” de nucleótido que no son adenina en una o más ubicaciones dentro de la cola poli-A. Las colas poli-A pueden comprender al menos 8 nucleótidos de adenina consecutivos, pero también comprende uno o más nucleótidos que no son adenina. Tal como se usa en la presente, “nucleótidos que no son adenina” se refiere a cualquier nucleótido natural o no natural que no comprenda adenina. Los nucleótidos de guanina, timina y citosina son nucleótidos que no son adenina ilustrativos. Por lo tanto, las colas poli-A en el ARNm descrito en la presente pueden comprender nucleótidos de adenina consecutivos ubicados en 3’ con respecto a los nucleótidos que codifican un polipéptido descrito en la presente. En algunas instancias, las colas poli-A en ARNm comprenden nucleótidos de adenina no consecutivos ubicados 3’ con respecto a los nucleótidos que codifican un agente de unión a ADN guiada por ARN o una secuencia de interés, donde los nucleótidos que no son adenina interrumpen los nucleótidos de adenina a intervalos separados de forma regular o irregular.

[0269] En algunas modalidades, la cola poli-A está codificada en el plásmido usado para la transcripción in vitro de ARNm y se convierte en parte de la transcripción. La secuencia de poli-A codificada en el plásmido, es decir, el número de nucleótidos de adenina consecutivos en la secuencia de poli-A, puede no ser exacta, por ejemplo, una secuencia de 100 poli-A en el plásmido puede no tener como resultado una secuencia de 100 poli-A en el ARNm transcripto. En algunas modalidades, la cola poli-A no está codificada en el plásmido, y se añade mediante cola de PCR o cola enzimática, por ejemplo, usando poli(A) polimerasa *de E. coli*.

[0270] En algunas instancias, el o los nucleótidos que no son adenina se ubican para interrumpir los nucleótidos de adenina consecutivos de manera que una proteína de unión poli(A) pueda unirse a una extensión de nucleótidos de adenina consecutivos. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos que no son adenina se ubican después de al menos 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos de adenina consecutivos. En algunas modalidades, el o los nucleótidos que no son adenina se ubican después de al menos 8-50 nucleótidos de adenina consecutivos. En algunas modalidades, el o los nucleótidos que no son adenina se ubican después de al menos 8-100 nucleótidos de adenina consecutivos. En algunas modalidades, el nucleótido que no se adenina está después de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete nucleótidos de adenina y seguido por al menos 8 nucleótidos de adenina consecutivos.

[0271] La cola poli-A de la presente descripción puede comprender una secuencia de nucleótidos de adenina consecutivos seguidos por al menos uno o más nucleótidos que no son adenina, opcionalmente seguidos por nucleótidos de adenina adicionales.

[0272] En algunas modalidades, la cola poli-A comprende o contiene un nucleótido que no

se adenina o una extensión consecutiva de 2-10 nucleótidos que no son adenina. En algunas modalidades, los nucleótidos que no son adenina se ubican después de al menos 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos de adenina consecutivos. En algunas instancias, el o los nucleótidos que no son adenina se ubican después de al menos 8-50 nucleótidos de adenina consecutivos. En algunas modalidades, el o los nucleótidos que no son adenina se ubican después de al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 nucleótidos de adenina consecutivos.

[0273] En algunas modalidades, el nucleótido que no es adenina es guanina, citosina o timina. En algunas instancias, el nucleótido que no es adenina es un nucleótido de guanina. En algunas modalidades, el nucleótido que no es adenina es un nucleótido de citosina. En algunas modalidades, el nucleótido que no es adenina es un nucleótido de timina. En algunas instancias, cuando hay presentes más de un nucleótido que no es adenina, el nucleótido que no es adenina puede seleccionarse de: a) nucleótidos de guanina y timina; b) nucleótidos de guanina y citosina; c) nucleótidos de timina y citosina; o d) nucleótidos de guanina, timina y citosina. Una cola poli-A ilustrativa que comprende nucleótidos que no son de adenina se proporciona como la SEQ ID NO: 409.

[0274] En algunas modalidades, la secuencia de cola poli-A comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 409.

G. Nucleótidos modificados

[0275] En algunas modalidades, un ácido nucleico que comprende un ORF que codifica una nucleasa Cas comprende una uridina modificada en algunas o todas las posiciones de uridina.

[0276] En algunas modalidades, la uridina modificada es una uridina modificada en la posición 5, por ejemplo, con un halógeno o alcoxi C1-C3. En algunas modalidades, la uridina modificada es una pseudouridina modificada en la posición 1, por ejemplo, con alquilo C1-C3. La uridina modificada puede ser, por ejemplo, pseudouridina, N1-metil-pseudouridina, 5-metoxiuridina, 5-yodouridina o una combinación de estas. En algunas modalidades, la uridina modificada es 5-metoxiuridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es 5-yodouridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es pseudouridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es una combinación de pseudouridina y N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es una combinación de pseudouridina y 5-metoxiuridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es una combinación de N1-metil pseudouridina y 5-metoxiuridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es una combinación de 5-yodouridina y N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es una combinación de pseudouridina y 5-yodouridina. En

algunas modalidades, la uridina modificada es una combinación de 5-yodoouridina y 5-metoxiuridina.

[0277] En algunas modalidades, al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción son uridinas modificadas. En algunas modalidades, al menos 10 % de la uridina de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con una uridina modificada. En algunas modalidades, al menos 20 % de la uridina de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con una uridina modificada. En algunas modalidades, al menos 30 % de la uridina de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con una uridina modificada. En algunas modalidades, al menos 80 % de la uridina de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con una uridina modificada. En algunas modalidades, al menos 90 % de la uridina de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con una uridina modificada.

[0278] En algunas modalidades, 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 %, o 90-100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción son uridina modificada. En algunas modalidades, 15 % a 45 % de la uridina de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con una uridina modificada.

[0279] En algunas modalidades, 100 % de la uridina de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con una uridina modificada.

[0280] En algunas modalidades, la uridina modificada es una o más de N1-metil-pseudouridina, pseudouridina, 5-metoxiuridina o 5-yodouridina, o una combinación de estas. En algunas modalidades, la uridina modificada es una o ambas de N1-metil-pseudouridina o 5-metoxiuridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, la uridina modificada es 5-metoxiuridina.

[0281] En algunas modalidades, 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 %, o 90-100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción son 5-metoxiuridina. En algunas modalidades, 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 %, o 90-100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción son pseudouridina. En algunas modalidades, 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 %, o 90-100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción son N1-metil pseudouridina. En algunas modalidades, 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 %, o 90-100 % de las posiciones de uridina en un

polinucleótido de acuerdo con la descripción son 5-yodouridina. En algunas modalidades, 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 %, o 90-100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción son 5-metoxiuridina y el resto son N1-metil pseudouridina. En algunas modalidades, 10 %-25 %, 15-25 %, 25-35 %, 35-45 %, 45-55 %, 55-65 %, 65-75 %, 75-85 %, 85-95 %, o 90-100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción son 5-yodouridina y el resto son N1-metil pseudouridina. En algunas modalidades, 15 % a 45 %, 45 % a 55 %, 55 % a 65 %, 65 % a 75 %, 75 % a 85 %, 85 % a 95 % o 90 % a 100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción está sustituido con la uridina modificada, opcionalmente donde la uridina modificada es N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, 15 % a 45 %, 45 % a 55 %, 55 % a 65 %, 65 % a 75 %, 75 % a 85 %, 85 % a 95 % o 90 % a 100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción está sustituido con N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, 100 % las uridinas se sustituye con N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, 15 % a 45 %, 45 % a 55 %, 55 % a 65 %, 65 % a 75 %, 75 % a 85 %, 85 % a 95 % o 90 % a 100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción está sustituido con la uridina modificada, opcionalmente donde la uridina modificada es pseudouridina. En algunas modalidades, 15 % a 45 %, 45 % a 55 %, 55 % a 65 %, 65 % a 75 %, 75 % a 85 %, 85 % a 95 % o 90 % a 100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción está sustituido con pseudouridina. En algunas modalidades, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de las posiciones de uridina en un polinucleótido de acuerdo con la descripción se sustituye con pseudouridina. En algunas modalidades, 100 % las uridinas se sustituye con pseudouridina.

II. Polinucleótidos y composiciones ilustrativos que comprenden una desaminasa y una nickasa guiada por ARN

[0282] El agente de unión a ADN guiada por ARN descrito en la presente puede comprender además un dominio de edición de bases que introduce una modificación específica en un ácido nucleico objetivo, tal como un dominio de desaminasa.

[0283] En algunas modalidades, se proporciona un ácido nucleico, donde el ácido nucleico comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido que comprende una citidina desaminasa (por ejemplo, A3A) y una nickasa NmeCas9 del extremo C, y una primera señal de localización nuclear (NLS), donde el polipéptido no comprende un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI).

[0284] En algunas modalidades, una segunda NLS es del extremo N de la nickasa Nme

Cas9. En algunas modalidades, la desaminasa es del extremo N con respecto a una NLS (es decir, la primera NLS o la segunda NLS). En algunas modalidades, la desaminasa es del extremo N para todas las NLS en el polipéptido. En algunas modalidades, y donde el polipéptido no comprende un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI).

[0285] En algunas modalidades, el polinucleótido es ADN o ARN. En algunas modalidades, el polinucleótido es ARNm. En algunas modalidades, se proporciona un polipéptido codificado por el ARNm.

[0286] En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una NLS opcional, una citidina desaminasa (por ejemplo, APOBEC3A), un enlazador opcional, una nickasa D16A NmeCas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una NLS opcional, una citidina desaminasa (por ejemplo, APOBEC3A), un enlazador opcional, una nickasa D16A Nme2Cas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una primera y segunda NLS, una citidina desaminasa (por ejemplo, APOBEC3A), un enlazador opcional, una nickasa D16A NmeCas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una primera y segunda NLS, una citidina desaminasa (por ejemplo, APOBEC3A), un enlazador opcional, una nickasa D16A Nme2Cas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una primera NLS, una citidina desaminasa (por ejemplo, APOBEC3A), una segunda NLS, un enlazador opcional, una nickasa D16A NmeCas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una primera NLS, una citidina desaminasa (por ejemplo, APOBEC3A), una segunda NLS, un enlazador opcional, una nickasa D16A Nme2Cas9.

[0287] En algunas modalidades, el polipéptido que comprende A3A y una nickasa guiada por ARN no comprende un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI).

[0288] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un primer polipéptido, o un ARNm que codifica un primer polipéptido, que comprende una citidina desaminasa, que es opcionalmente una APOBEC3A desaminasa (A3A); una nickasa NmeCas9 del extremo C; una primera señal de localización nuclear (NLS); y, opcionalmente una segunda NLS; donde la primera NLS y, cuando está presente, la segunda NLS, se ubican hacia el extremo N con respecto a la secuencia que codifica la nickasa NmeCas9, donde el primer polipéptido no comprende un inhibidor de la uracilo glicosilasa (UGI); y un segundo polipéptido, o un ARNm que codifica un segundo polipéptido, que comprende un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI), donde el segundo polipéptido es diferente del primer polipéptido.

[0289] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para modificar un gen objetivo que comprenden administrar las composiciones descritas en la presente. En algunas modalidades, el método comprende administrarle a una célula un primer ácido nucleico que comprende un primer

marco de lectura abierto que codifica un primer polipéptido que comprende una citidina desaminasa, que es opcionalmente una APOBEC3A desaminasa (A3A); una nickasa NmeCas9 del extremo C; una primera señal de localización nuclear (NLS); y, opcionalmente una segunda NLS; donde la primera NLS y, cuando está presente, la segunda NLS, se ubican hacia el extremo N con respecto a la secuencia que codifica la nickasa NmeCas9, donde el primer polipéptido no comprende un inhibidor de la uracilo glicosilasa (UGI), y un segundo ácido nucleico que comprende un segundo marco de lectura abierto que codifica un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI), donde el segundo ácido nucleico es diferente del primer ácido nucleico.

[0290] En algunas modalidades, los métodos comprenden administrarle a una célula un polipéptido que comprende una desaminasa, que es opcionalmente una APOBEC3A desaminasa (A3A); una nickasa NmeCas9 del extremo C; una primera señal de localización nuclear (NLS); y una segunda NLS; donde la primera NLS y la segunda NLS están se ubican hacia el extremo N con respecto a la secuencia que codifica la nickasa NmeCas9, donde el primer polipéptido no comprende un inhibidor de la uracilo glicosilasa (UGI), o un ácido nucleico que codifica el polipéptido, y administrarle a la célula un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI), o un ácido nucleico que codifica el UGI.

[0291] En algunas modalidades, una relación molar del ARNm que codifica un UGI con respecto al ARNm que codifica APOBEC3A desaminasa (A3A) y una nickasa guiada por ARN es de alrededor de 1:35 a alrededor de 30:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 1:25 a alrededor de 25:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 1:20 a alrededor de 25:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 1:10 a alrededor de 22:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 1:5 a alrededor de 25:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 1:1 a alrededor de 30:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 2:1 a alrededor de 10:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 5:1 a alrededor de 20:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 1:1 a alrededor de 25:1. En algunas modalidades, la relación molar puede ser de alrededor de 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1 o 30:1. En algunas modalidades, la relación molar es igual o mayor que alrededor de 1:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 1:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 2:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 3:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 4:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 5:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 6:1. En algunas modalidades,

la relación molar es de alrededor de 7:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 8:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 9:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 10:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 11:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 12:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 13:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 14:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 15:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 16:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 17:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 18:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 19:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 20:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 21:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 22:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 23:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 24:1. En algunas modalidades, la relación molar es de alrededor de 25:1.

[0292] De manera similar, en algunas modalidades, la relación molar analizada anteriormente para el ARNm que codifica la proteína de UGI con respecto al ARNm que codifica la APOBEC3A desaminasa (A3A) y una nickasa guiada por ARN son similares si se administra proteína.

[0293] En algunas modalidades, la composición descrita en la presente comprende además al menos un ARNg. En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARNm descrito en la presente y al menos un ARNg. En algunas modalidades, el ARNg es un ARN guía simple (ARNsg). En algunas modalidades, el ARNg es un ARN guía doble (ARNgd).

[0294] En algunas modalidades, la composición es capaz de efectuar la edición del genoma tras la administración al sujeto.

A. Citidina desaminasa; APOBEC3A desaminasa

[0295] Las citidina desaminasas abarcan enzimas de la superfamilia de citidina desaminasa y, en particular, enzimas de la familia de APOBEC (subgrupos de enzimas APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 y APOBEC3), la citidina desaminasa inducida mediante activación (AID o AICDA) y CMP desaminasas (véase, por ejemplo, Conticello et ál., Mol. Biol. Evol. 22:367-77, 2005; Conticello, Genome Biol. 9:229, 2008; Muramatsu et ál., J. Biol. Chem. 274: 18470-6, 1999); y Carrington et ál., Cells 9:1690 (2020)).

[0296] En algunas modalidades, la citidina desaminasa descrita en la presente es una enzima de la familia APOBEC. En algunas modalidades, la citidina desaminasa descrita en la presente es una enzima de los subgrupos APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 y APOBEC3. En algunas modalidades, la citidina desaminasa descrita en la presente es una enzima de un subgrupo APOBEC3. En algunas modalidades, la citidina desaminasa descrita en la presente es una

APOBEC3Adesaminasa (A3A). En algunas modalidades, la desaminasa comprende una APOBEC3A desaminasa.

[0297] En algunas modalidades, una APOBEC3A desaminasa (A3A) descrita en la presente es una A3A humana. En algunas modalidades, una APOBEC3A desaminasa (A3A) descrita en la presente es una A3A humana. En algunas modalidades, la A3A es una A3A de tipo salvaje.

[0298] En alguna modalidades, la A3A es una variante de la A3A. Las variantes de A3A comparten homología con A3A de tipo salvaje, o un fragmento de esta. En algunas modalidades, una variante de A3A tiene al menos alrededor de 80 % de identidad, al menos alrededor de 85 % de identidad, al menos alrededor de 90 % de identidad, al menos alrededor de 95 % de identidad, al menos alrededor de 96 % de identidad, al menos alrededor de 97 % de identidad, al menos alrededor de 98 % de identidad, al menos alrededor de 99 % de identidad, al menos alrededor de 99,5 % de identidad, o al menos alrededor de 99,9 % de identidad con una A3A de tipo salvaje. En algunas modalidades, la variante de A3A puede tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 , 22, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 o más cambios de aminoácidos en comparación con una A3A de tipo salvaje. En algunas modalidades, la variante de A3A comprende un fragmento de un A3A, de modo que el fragmento tiene al menos alrededor de 80 % de identidad, al menos alrededor de 90 % de identidad, al menos alrededor de 95 % de identidad, al menos alrededor de 96 % de identidad, al menos alrededor de 97 % de identidad, al menos alrededor de 98 % de identidad, al menos alrededor de 99 % de identidad, al menos alrededor de 99,5 % de identidad, o al menos alrededor de 99,9 % de identidad con el fragmento correspondiente de un A3A de tipo salvaje.

[0299] En algunas modalidades, una variante de A3A es una proteína que tiene una secuencia que difiere de una proteína A3A de tipo salvaje en una o varias mutaciones, tales como sustituciones, deleciones, inserciones, una o varias sustituciones puntuales simples. En algunas modalidades, podría usarse una secuencia de A3A acortada, por ejemplo, al eliminar los aminoácidos del extremo N, del extremo C o internos. En algunas modalidades, se usa una secuencia de A3A acortada donde se eliminan de uno a cuatro aminoácidos en el extremo C de la secuencia. En algunas modalidades, una APOBEC3A (tal como una APOBEC3A humana) tiene una posición de aminoácido 57 en estado natural (de acuerdo con la numeración en la secuencia en estado natural). En algunas modalidades, una APOBEC3A (tal como una APOBEC3A humana) tiene una asparagina en la posición de aminoácido 57 (de acuerdo con la numeración en la secuencia en estado natural).

[0300] En algunas modalidades, la A3A de tipo salvaje es una A3A humana (ID de acceso de UniProt : p319411, SEQ ID NO: 151).

[0301] En algunas modalidades, la A3A descrito en la presente comprende una secuencia

de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, el nivel de identidad es de al menos 85 %, al menos 87 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %. En algunas modalidades, la A3A comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 87 % de identidad con la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, la A3A comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, la A3A comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, la A3A comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 98 % de identidad con la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, la A3A comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, la A3A comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151.

[0302] En algunas modalidades, la citidina desaminasa descrita en la presente comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 151-216. En algunas modalidades, el nivel de identidad es de al menos 85 %, al menos 87 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %. En algunas modalidades, la citidina desaminasa comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 151-216.

B. UGI

[0303] Sin limitarse a ninguna teoría en particular, proporcionar un UGI junto con un polipéptido que comprende una citidina desaminasa puede ser útil en los métodos descritos en la presente al inhibir la maquinaria de reparación del ADN celular (por ejemplo, UDG y efectores de reparación posteriores) que reconocen un uracilo en el ADN como una forma de daño del ADN o de lo contrario escindiría o modificaría el uracilo y/o los nucleótidos circundantes. Debe entenderse que el uso de un UGI puede aumentar la eficiencia de edición de una enzima que es capaz de desaminar residuos C.

[0304] En la presente se proporcionan secuencias de proteínas y nucleótidos UGI adecuadas y los especialistas en la técnica conocen secuencias UGI adicionales adecuadas, e incluyen, por ejemplo, las publicadas en Wang et ál., Uracil-DNA glycosylase inhibitor gene of bacteriophage PBS2 encodes a binding protein specific for uracil-DNA glycosylase. J. Biol. Chem. 264: 1163-1171(1989); Lundquist et ál., Site-directed mutagenesis and characterization of uracil-DNA glycosylase inhibitor protein. Role of specific carboxylic amino acids in complex formation with Escherichia coli uracil-DNA glycosylase. J. Biol. Química. 272:21408-21419 (1997); Ravishankar et á., Análisis de rayos X de un complejo de uracilo ADN glicosilasa de Escherichia coli (EcUDG) con un inhibidor proteico. The structure elucidation of a prokaryotic UDG. Nucleic Acids Res. 26:4880-

4887(1998); y Putnam et ál., Protein mimicry of DNA from crystal structures of the uracil-DNA glycosylase inhibitor protein and its complex with Escherichia coli uracil-DNA glycosylase. J. Mol. Biol. 287:331-346 (1999), cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante referencia. Debe apreciarse que cualquier proteína que sea capaz de inhibir una enzima de reparación por escisión de bases de uracilo ADN glicosilasa está dentro del alcance de la presente descripción. Además, cualquier proteína que bloquee o inhiba la reparación por escisión de bases también se encuentra dentro del alcance de la presente descripción. En algunas modalidades, un inhibidor de uracil glicosilasa es una proteína que se une a uracilo. En algunas modalidades, un inhibidor de uracil glicosilasa es una proteína que une uracilo a ADN. En algunas modalidades, un inhibidor de uracil glicosilasa es una proteína de unión monocatenaria. En algunas modalidades, un inhibidor de uracil glicosilasa es una proteína de uracilo ADN glucosilasa de uracilo catalíticamente inactiva. En algunas modalidades, un inhibidor de uracil glicosilasa es una proteína de uracilo ADN-glicosilasa catalíticamente inactiva que no escinde el uracilo del ADN. En algunas modalidades, un inhibidor de uracil glicosilasa es un UDG catalíticamente inactivo.

[0305] En algunas modalidades, un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI) descrito en la presente comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 80 % de la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, cualquiera de los niveles anteriores de identidad es de al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o un 100 %. En algunas modalidades, el UGI comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, el UGI comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 95 % de identidad con la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, el UGI comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 98 % de identidad con la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, el UGI comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, el UGI comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3.

C. Enlazadores

[0306] En algunas modalidades, el polipéptido que comprende la desaminasa y la nickasa guiada por ARN descrita en la presente comprende además un enlazador que conecta la desaminasa y la nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el conector es un conector peptídico. En algunas modalidades, el ácido nucleico que codifica el polipéptido que comprende la desaminasa y la nickasa guiada por ARN comprende además una secuencia que codifica el enlazador peptídico. En algunas modalidades, se proporcionan ARNm que codifican la proteína de fusión desaminasa-enlazador-nickasa guiada por ARN.

[0307] En algunas modalidades, el conector peptídico es cualquier tramo de aminoácidos que tiene al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al

menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 40, al menos 50 o más aminoácidos.

[0308] En algunas modalidades, el enlazador peptídico es el enlazador “XTEN” de 16 residuos, o una variante de este (véanse, por ejemplo, los Ejemplos; y Schellenberger et ál. A recombinant polypeptide extends the *in vivo* half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009)). En algunas modalidades, el enlazador XTEN comprende la secuencia SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 58), SGSETPGTSESA (SEQ ID NO: 59) o SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO: 60).

[0309] En algunas modalidades, el enlazador peptídico comprende un motivo $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 62), $(G)_n$, $(EAAAK)_n$(SEQ ID NO: 63), $(GGS)_n$ (SEQ ID NO: 61) o SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 58) (véase, por ejemplo, Guilinger J P, Thompson D B, Liu D R. Fusion of catalytically inactive Cas9 to FokI nuclease improves the specificity of genome modification.*Nat. Biotechnol.*2014; 32(6): 577-82; el contenido completo se incorpora a la presente como referencia), o un motivo $(XP)_n$, o una combinación de cualquiera de estos, donde n es independientemente un número entero entre 1 y 30. *Véase*, WO2015089406, por ejemplo, el párrafo [0012], cuyo contenido completo se incorpora a la presente como referencia.

[0310] En algunas modalidades, el enlazador peptídico comprende una o más secuencias seleccionadas de las SEQ ID NO: 58-122. En algunas modalidades, el enlazador peptídico comprende una o más secuencias seleccionadas de la SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120. SEQ ID NO: 121 y SEQ ID NO: 122.

D. Composiciones que comprenden una APOBEC3A desaminasa y una nickasa guiada por ARN

[0311] En algunas modalidades, se proporciona un ARNm que codifica un polipéptido que comprende una citidina desaminasa (por ejemplo, A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una desaminasa humana (por ejemplo, A3A) y una nickasa guiada por ARN del extremo C; y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera NLS y opcionalmente una segunda NLS. En determinadas modalidades, la desaminasa está en el extremo N con respecto a una NLS. En determinadas modalidades, la desaminasa está en el extremo N con respecto a toda la NLS.

[0312] En algunas modalidades, el polipéptido comprende una desaminasa de tipo salvaje (por ejemplo, A3A) y una nickasa guiada por ARN del extremo C. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una variante de A3A y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una desaminasa (por ejemplo, A3A) y una nickasa Cas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una desaminasa (por ejemplo, A3A) y una nickasa

D16A NmeCas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una desaminasa humana (por ejemplo, A3A) y una nickasa D16A NmeCas9. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una variante A3A y una nickasa D16A NmeCas9. En algunas modalidades, el polipéptido carece de UGI. En algunas modalidades, la desaminasa (por ejemplo, A3A) y la nickasa guiada por ARN están unidas mediante un enlazador. En algunas modalidades, el polipéptido comprende además uno o más dominios funcionales heterólogos adicionales. En algunas modalidades, el polipéptido comprende además una secuencia de localización nuclear (NLS) (descrita en la presente).

[0313] En algunas modalidades, el polipéptido comprende una desaminasa humana (por ejemplo, A3A) y una nickasa D16A NmeCas9 del extremo C, donde la desaminasa humana (por ejemplo, A3A) y la D16A NmeCas9 están fusionadas mediante un enlazador. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una A3A humana y una nickasa D16A NmeCas9, y una NLS en el extremo N del polipéptido fusionado. En algunas modalidades, el polipéptido comprende una A3A humana y una nickasa D16A NmeCas9 del extremo C, donde la A3A humana y la D16A NmeCas9 están fusionadas mediante un enlazador, y una NLS fusionada al extremo N de la A3A humana, opcionalmente mediante una enlazador.

[0314] El polipéptido se puede organizar de varias maneras para formar una sola cadena. La primera NLS y, cuando está presente, la segunda NLS, se ubican hacia el extremo N con respecto a la secuencia que codifica la nickasa Cas9. NLS adicionales pueden estar en el extremo N con respecto a la nickasa Cas9. El A3A puede estar en un extremo N o C en comparación con NLS. En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una primera NLS, una segunda NLS opcional, una desaminasa, un enlazador opcional, una nickasa guiada por ARN y una NLS opcional. En algunas modalidades, los enlazadores están presentes independientemente entre la primera y la segunda NLS, y una NLS y una desaminasa. En algunas modalidades, el polipéptido comprende, desde el extremo N al C, una desaminasa, una primera NLS, una segunda NLS opcional, una nickasa guiada por ARN del extremo C. En algunas modalidades, los enlazadores están presentes independientemente entre una desaminasa y una primera NLS, entre una primera NLS y una segunda NLS, y entre una NLS y una nickasa del extremo C.

[0315] En cualquiera de las modalidades anteriores, el polipéptido puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, cualquiera de los niveles de identidad anteriores es al menos 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntico. En algunas modalidades, el polipéptido descrito en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 90 % de identidad con la SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, el polipéptido descrito en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 95 % de identidad con las SEQ ID NO: 3 o 6. En algunas modalidades, el polipéptido descrito en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos con al

menos 98 % de identidad con la SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, el polipéptido descrito en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos con al menos 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, el polipéptido descrito en la presente puede comprender una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14.

[0316] En cualquiera de las modalidades anteriores, una secuencia de ácido nucleico que comprende un marco de lectura abierto que codifica el polipéptido descrito en la presente puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 42. En algunas modalidades, cualquiera de los niveles de identidad anteriores es al menos 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntico.

[0317] En cualquiera de las modalidades anteriores, una secuencia de ARNm que codifica el polipéptido descrito en la presente puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, cualquiera de los niveles de identidad anteriores es al menos 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntico.

[0318] En cualquiera de las modalidades anteriores, la A3A puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, el nivel de identidad es al menos 85 %, 87 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 % o 100 % idéntico. En algunas modalidades, la A3A comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151.

[0319] En cualquiera de las modalidades anteriores, la nickasa NmeCas9 puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % de las SEQ ID NO: 220, 248 o 276. En algunas modalidades, el nivel de identidad es al menos 85 %, 87 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 % o 100 % idéntico. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 220, 248 o 276. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 220, 248 o 276. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 220, 248 o 276.

III. ARN guía

[0320] En algunas modalidades, al menos un ARN guía se proporciona en combinación con un polinucleótido descrito en la presente, tal como un polinucleótido que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía como una molécula separada del polinucleótido. En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía como parte, tal como parte de una UTR, de un polinucleótido descrito en la presente.

[0321] En algunas modalidades, una composición que comprende el polinucleótido descrito en la presente comprende además al menos un ARN guía (o “ARNg”).

[0322] En algunas modalidades, el ARNg es un ARN simple guía (ARNsg).

[0323] En algunas modalidades, el ARNg es un ARN guía doble.

[0324] En algunas modalidades, un ARN guía comprende un ARNsg modificado. Un ARNsg puede modificarse para mejorar su estabilidad *in vivo*.

[0325] En algunas modalidades, un ARNg descrito en la presente es un ARNg de *N. meningitidis Cas9* (NmeCas9) que comprende una porción conservada que comprende una región de repetición/antirrepetición, una región de horquilla 1 y una región de horquilla 2, donde una o más de la región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 y la región de horquilla 2 están acortadas. El ARN guía de NmeCas9 de tipo salvaje ilustrativo comprende una secuencia de $(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGAGAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUC UGAAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAGCUUCUGCUUUAAGGGGCAUCGUUUA (SEQ ID NO: 500). $(N)_{20-25}$ como se usa en la presente representa 20-25, es decir, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 N consecutivos. A, C, G y U representan nucleótidos que tienen adenina, citosina, guanina, y bases de uracilo, respectivamente. En algunas modalidades, $(N)_{20-25}$ tiene una longitud de 24 nucleótidos. N es cualquier nucleótido natural o no natural, y donde la totalidad de las N comprende una secuencia guía.

[0326] En algunas modalidades, el ARN guía comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición y antirrepetición acortada carece de 2 a 24 nucleótidos, donde

(i) uno o más de los nucleótidos 37-48 y 53-64 se eliminan y, opcionalmente, uno o más de los nucleótidos 37-64 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante al menos 2 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 a 10, opcionalmente, 2 a 8 nucleótidos, donde

(i) se elimina uno o más de los nucleótidos 82-86 y 91-95 y, opcionalmente, se sustituye una o más de las posiciones 82-96 con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 81 se enlaza con el nucleótido 96 mediante al menos 4 nucleótidos; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 2 a 18, opcionalmente, 2 a 16 nucleótidos, donde

(i) uno o más de los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan y, opcionalmente, uno o más de los nucleótidos 113-134 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 112 se enlaza con el nucleótido 135 mediante al menos 4 nucleótidos;

donde se elimina opcionalmente uno o ambos nucleótidos 144-145 en relación con la SEQ ID NO:

500; y donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0327] En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg carece de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg carece de 22 nucleótidos.

[0328] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 6 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 7 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 8 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 9 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos.

[0329] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, los nucleótidos 38, 41-48, 53-60 y 63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500.

[0330] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 6 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500, y el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante los nucleótidos 37, 49-52. y 64.

[0331] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del ARNg, los nucleótidos 38, 41-48, 53-60 y 63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500, y el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante los nucleótidos 37, 39, 40, 49-52, 61, 62 y 64.

[0332] En algunas modalidades, todos los nucleótidos 38-48 y nucleótidos 53-63 del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500.

[0333] En algunas modalidades, todos los nucleótidos 39-48 y nucleótidos 53-62 del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500, y los nucleótidos 38 y 63 están sustituidos.

[0334] En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 14 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada

tiene 15 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 16 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 17 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 18 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 19 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 20 nucleótidos modificados.

[0335] En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos y los nucleótidos 86 y 91 se eliminan en relación con la SEQ ID NO: 500. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos y los nucleótidos 85 y 92 se eliminan en relación con la SEQ ID NO: 500. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1 acortada, el nucleótido 81 está unido al nucleótido 96 por 12 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1 acortada, el nucleótido 81 está unido al nucleótido 96 por 12 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1 acortada, los nucleótidos 86 y 91 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500, y el nucleótido 81 está unido al nucleótido 96 mediante los nucleótidos 82-85, 87-90 y 92-95. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada, los nucleótidos 85 y 92 se eliminan en relación con la SEQ ID NO: 500, y el nucleótido 81 está unido al nucleótido 96 mediante los nucleótidos 82-84, 86-91 y 93-95.

[0336] En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada tiene una porción dúplex de 7 nucleótidos con emparejamiento de bases de longitud. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada tiene una parte de dúplex de 8 nucleótidos con apareamiento de bases de longitud.

[0337] En el tallo de la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de siete nucleótidos con apareamiento de bases. En algunas modalidades, los nucleótidos 85-86 y los nucleótidos 91-92 de la región de horquilla 1 acortada se eliminan.

[0338] En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada tiene 13 nucleótidos modificados.

[0339] En algunas modalidades, la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, la horquilla 2 acortada tiene 24 nucleótidos. En algunas modalidades, la horquilla 2 acortada, los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan en relación con la SEQ ID NO: 500. En algunas modalidades, la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos y los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan en relación con la SEQ ID NO: 500. En algunas modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, el nucleótido 112 está unido al nucleótido 135 por 4 nucleótidos. En algunas

modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500, y el nucleótido 112 está unido al nucleótido 135 mediante los nucleótidos 122-125.

[0340] En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una longitud de 28 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una longitud de 32 nucleótidos.

[0341] En algunas modalidades, el tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada comprende no más de un par de bases. En algunas modalidades, el tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada comprende no más de tres pares de bases.

[0342] En algunas modalidades, la región de horquilla 2 acortada tiene 8 nucleótidos modificados.

[0343] En algunas modalidades, un ARN guía (ARNg) comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos en relación con la SEQ ID NO: 500, donde

(i) se eliminan los nucleótidos 38-48 y 53-63; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 por 6-10 nucleótidos;

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan o los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan en relación con la SEQ ID NO: 500; y donde los nucleótidos 144-145 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500; donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0344] En algunas modalidades, un ARN guía (ARNg) comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos en relación con la SEQ ID NO: 500, donde

(i) se eliminan los nucleótidos 38, 41-48, 53-60 y 63; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante 6-10 nucleótidos;

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan o los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500.

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

donde se eliminan los nucleótidos 144-145 en relación con la SEQ ID NO: 500;

donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0345] En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía (ARNg) que comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos en relación con la SEQ ID NO: 500, donde

(i) se eliminan los nucleótidos 37-48 y 53-64; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante 6-10 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan o los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

donde se eliminan los nucleótidos 144-145 en relación con la SEQ ID NO: 500;

donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0346] En modalidades adicionales, la región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 22 nucleótidos en relación con la SEQ ID NO:500. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UGAAAC. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UUCGAAAGAC.

[0347] En algunas modalidades, el ARN guía (ARNg) de la modalidad anterior comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende:

(a) una región de repetición y antirrepetición acortada, en donde la región de repetición y antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos, donde

(i) se eliminan los nucleótidos 37-48 y 53-64 en relación con la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante 6-10 nucleótidos;

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos en relación con la SEQ ID NO: 500, donde se eliminan los nucleótidos 86 y 91 o se eliminan los nucleótidos 85 y 92;

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(d) donde se eliminan los nucleótidos 144-145 en relación con la SEQ ID NO: 500.

donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0348] En modalidades adicionales, la región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 22 nucleótidos en relación con la SEQ ID NO:500. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UGAAAC. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UUCGAAAGAC.

[0349] Las FIG. 33-35 muestran ARNsg ilustrativos en posibles estructuras secundarias.

[0350] En algunas modalidades, el ARNsg corto de NmeCas9 comprende una de las siguientes secuencias en orientación 5’ a 3’:

$(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU
GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 501);

$(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU
GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 502);

$(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGA
UGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 503); o

$(N)_{20-25}$
GUUGUAGCUCCCUUCGAAAGACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAAC
GCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 514),

donde N son nucleótidos que codifican una secuencia guía. En algunas modalidades, N es igual a 24. En algunas modalidades, N es igual a 25. N representa un nucleótido que tiene cualquier base, por ejemplo, A, C, G o U. $(N)_{20-25}$ representa 20-25, es decir, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 N consecutivos.

[0351] En algunas modalidades, al menos 10 nucleótidos de la parte conservada del ARNsg corto de NmeCas9 son nucleótidos modificados.

[0352] En algunas modalidades, el ARNsg corto de NmeCas9 comprende una región conservada que comprende una de las siguientes secuencias en orientación 5' a 3':

mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmU
mCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmU
C*mG*mU*mU (SEQ ID NO: 504);

mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmU
mCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*
mU (SEQ ID NO: 505); o

mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm
GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGG
CAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 515). En la Tabla 39B se proporcionan ejemplos adicionales del ARNg corto de NmeCas9 (por ejemplo, SEQ ID NO: 512-530).

[0353] En algunas modalidades, el ARNg corto de NmeCas9 comprende una de las siguientes secuencias en orientación 5' a 3':

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG
mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm
CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 512);

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG
mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm
CGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 525);

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG
mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm
CGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU(SEQ ID NO: 526);

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG
mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCm
CGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 527);

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmU
mCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGm
AmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 516);

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmU
mCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGm
AmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 520);

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmU
mCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGm
AmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 521); o

mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmU
mCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGm
AmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 522);

$(N)_{20-25}$
mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmU
mCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGmGC

mAmUC*mG*mU*mU (SEQ ID NO: 523); o

$(N)_{20-25}$

mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmC mUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 524),

donde N representa un nucleótido que tiene cualquier base, por ejemplo, A, C, G o U. $(mN^*)_3$ representa tres nucleótidos consecutivos, cada uno de los cuales tiene cualquier base, 2'-OMe y un enlace PS 3' al siguiente nucleótido, respectivamente. Las modificaciones de nucleótidos que se indican como m es una modificación 2'-OMe y * es un enlace PS. En el contexto de una secuencia de nucleótidos modificada, en determinadas modalidades, N, A, C, G y U son nucleótidos de ARN no modificados, es decir, 2'-OH y enlace fosfodiesterasa al nucleótido 3'.

[0354] El ARNg de NmeCas9 acortado puede comprender enlazadores internos descritos en la presente.

[0355] "Enlazador interno", tal como se usa en la presente, describe un segmento que no es de nucleótidos que une dos nucleótidos dentro de un ARN guía. Si el ARNg contiene una región espaciadora, el enlazador interno se ubica fuera de la región espaciadora (por ejemplo, en el andamio o en la región conservada del ARNg). Para guías de Tipo V, se entiende que la última horquilla es la única horquilla en la estructura, es decir, la región de la de repetición y antirrepetición. En algunas modalidades, el enlazador interno comprende un enlazador de PEG. En algunas modalidades, el enlazador interno comprende un enlazador de PEG.

[0356] En algunas modalidades, el ARN guía comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en la que la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 2-24 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 37 a 64 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante (i) un primer conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 a 10, opcionalmente, 2 a 8 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 82 a 95 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 81 se enlaza con el nucleótido 96 mediante (i) un segundo conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 2-18, opcionalmente

de 2-16 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 113 a 134 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 112 se enlaza con el nucleótido 135 mediante (i) un tercer conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos;

donde se eliminan uno de los nucleótidos 144 y 145 o ambos opcionalmente en comparación con la SEQ ID NO: 500;

donde el ARNg comprende al menos uno del primer conector interno, el segundo conector interno y el tercer conector interno.

[0357] Las ubicaciones ilustrativas de los enlazadores son las que se muestran a continuación:

$(N)_{20-25}$GUUGUAGCUCCCUUC**(L1)**GACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUC**(L1)**GAUGU GCCGCAACGCUCUGCC**(L1)**GGCAUCGUU (SEQ ID NO: 506). Tal como se usa en la presente, (L1) se refiere a un enlazador interno que tiene una longitud de puenteo de alrededor de 15-21 átomos.

[0358] En algunas modalidades, el ARN guía de NmeCas9 acortado que comprende enlazadores internos puede modificarse químicamente. Los ejemplos de modificaciones incluyen un patrón de modificación de la siguiente secuencia: mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmU mC(L1)mGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGm CAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 507).

[0359] En algunas modalidades, el ARNsg comprende el patrón de modificación que se muestra en las SEQ ID No: 141 y 143-150 (guías de Nme PEG), donde N es cualquier nucleótido natural o no natural, y donde la totalidad de N comprende una secuencia guía.

IV. ADMINISTRACIÓN

[0360] En algunas modalidades, un polinucleótido o una composición descrita en la presente se formula en o se administra mediante una nanopartícula lipídica, véase, por ejemplo, WO2017173054, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Lípidos

[0361] En la presente se describen varias modalidades que usan composiciones de ensamblaje de ácidos nucleicos lipídicos que comprenden uno o más ácidos nucleicos, o una o más composiciones descritas en la presente. En algunas modalidades, la composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprende un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm) que comprende un marco

de lectura abierto que codifica un polinucleótido que comprende un marco de lectura abierto (ORF), donde el ORF comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polinucleótido de Cas9 de N. meningitidis (Nme) del extremo C descrito en la presente y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS). En algunas modalidades, NmeCas9 es una Nme2Cas9, una Nme1Cas9 o Nme3Cas9.

[0362] Tal como se usa en la presente, una “composición de ensamblaje de ácido nucleico de lípidos” se refiere a composiciones de administración basadas en lípidos, que incluyen nanopartículas de lípidos (LNP) y lipoplejos. LNP se refiere a nanopartículas de lípidos <100 nM. Las LNP se forman mezclando con precisión un componente lipídico (por ejemplo, en etanol) con un componente de ácido nucleico acuoso y las LNP tienen un tamaño uniforme. Los lipoplejos son partículas formadas por la mezcla volumétrica de los componentes de lípidos y ácidos nucleicos y tienen un tamaño de entre alrededor de 100 nm y 1 micra. En determinadas modalidades, los ensamblajes de ácidos nucleicos lipídicos son LNP. Tal como se usa en la presente, un “ensamblaje de ácido nucleico lipídico” comprende una pluralidad de (es decir, más de una) moléculas lipídicas asociadas físicamente entre sí por fuerzas intermoleculares. Un ensamblaje de ácido nucleico lipídico puede comprender un lípido biodisponible que tiene un valor de pKa de <7,5 o <7. Los ensamblajes de ácido nucleico lipídico se forman mezclando una solución acuosa que contiene ácido nucleico con una solución lipídica basada en un solvente orgánico, por ejemplo, etanol al 100 %. Las soluciones o solventes adecuados incluyen o pueden contener: agua, PBS, amortiguador Tris, NaCl, amortiguador de citrato, etanol, cloroformo, dietiléter, ciclohexano, tetrahidrofurano, metanol, isopropanol. Un amortiguador farmacéuticamente aceptable puede estar incluido opcionalmente en una formulación farmacéutica que comprende los conjuntos de ácidos nucleicos lipídicos, por ejemplo, para una terapia *ex vivo*. En algunas modalidades, la solución acuosa comprende un ARN, tal como un ARNm o un ARNg. En algunas modalidades, la solución acuosa comprende un ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, como Cas9.

[0363] Como se usa en la presente, nanopartícula lipídica (LNP) se refiere a una partícula que comprende una pluralidad de (es decir, más de una) moléculas lipídicas asociadas físicamente entre sí por fuerzas intermoleculares. Las LNP pueden ser, por ejemplo, microesferas (incluidas vesículas unilamelares y multilamelares, por ejemplo, “liposomas”, bicapas lipídicas en fase lamelar que, en algunas modalidades, son sustancialmente esféricas y, en modalidades más particulares, pueden comprender un núcleo acuoso, por ejemplo, que comprende una parte sustancial de moléculas de ARN), una fase dispersa en una emulsión, micelas o una fase interna en una suspensión. Las emulsiones, micelas y suspensiones pueden ser composiciones adecuadas para administración local y/o tópica. Véase también, por ejemplo, WO2017173054A1, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. Cualquier LNP conocida por los expertos

en la técnica por ser capaz de suministrar nucleótidos a los sujetos puede utilizarse con los ARN guía y el ácido nucleico que codifica una NmeCas9 y una NLS descritas en la presente.

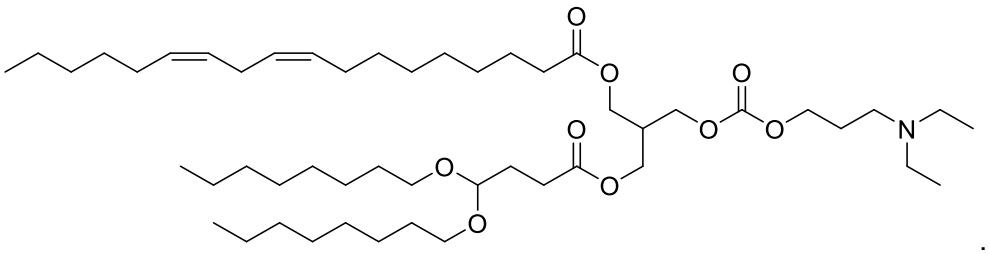
[0364] En algunas modalidades, la solución acuosa comprende un ácido nucleico que codifica un polipéptido que comprende una A3A y una nickasa guiada por ARN. Una formulación farmacéutica que comprende la composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico puede comprender opcionalmente un amortiguador farmacéuticamente aceptable.

[0365] En algunas modalidades, las composiciones de ensamblaje de ácido nucleico lipídico incluyen un "lípido de amina" (a veces descrito en la presente o en otro lugar como un "lípido ionizable" o un "lípido biodegradable"), junto con un "lípido auxiliar" opcional, un "lípido neutro" y un lípido furtivo tal como un lípido PEG. En algunas modalidades, los lípidos de amina o los lípidos ionizables son catiónicos dependiendo del pH.

1. Lípidos de amina

[0366] En algunas modalidades, las composiciones de ensamblaje de ácidos nucleicos lipídicos comprenden un "lípido de amina", que es, por ejemplo, un lípido ionizable, tal como el lípido A o sus equivalentes, incluidos los análogos de acetal del lípido A.

[0367] En algunas modalidades, el lípido de amina es el Lípido A, el cual es octadeca-9,12-dienoato de (9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo, también llamado (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato de 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo. El lípido A se puede representar como:



[0368] El Lípido A se puede sintetizar de acuerdo con WO2015/095340 (por ejemplo, pp. 84-86). En algunas modalidades, el lípido de amina es equivalente al lípido A.

[0369] En algunas modalidades, un lípido de amina es un análogo del lípido A. En algunas modalidades, un análogo del lípido A es un análogo de acetal del lípido A. En composiciones de ensamblaje de ácidos nucleicos lipídicos particulares, el análogo de acetal es un C4-C12 análogo de acetal. En algunas modalidades, el acetato de acetal es un análogo de acetal C5-C12. En modalidades adicionales, el acetato de acetal es un análogo de acetal C5-C10. En modalidades adicionales, el análogo de acetal se elige entre un análogo de acetal C4, C5, C6, C7, C9, C10, C11

y C12.

[0370] Los lípidos de amina y otros “lípidos biodegradables” adecuados para su uso en los conjuntos de ácidos nucleicos de lípidos descritos en la presente son biodegradables *in vivo* o *ex vivo*. Los lípidos de amina tienen baja toxicidad (por ejemplo, son tolerados en modelos animales sin efectos adversos en cantidades mayores o iguales a 10 mg/kg). En algunas modalidades, los ensamblajes de ácidos nucleicos lipídicos que comprenden un lípido de amina incluyen aquellos en los que al menos el 75 % del lípido de amina se elimina del plasma o de la célula modificada en un plazo de 8, 10, 12, 24 o 48 horas, o 3, 4, 5, 6, 7 o 10 días. En algunas modalidades, los ensamblajes de ácidos nucleicos lipídicos que comprenden un lípido de amina incluyen aquellos en los que al menos el 50 % del ácido nucleico, por ejemplo, ARNm o ARNg, se elimina del plasma en 8, 10, 12, 24 o 48 horas, o 3, 4, 5, 6, 7 o 10 días. En algunas modalidades, los ensamblajes de ácidos nucleicos lipídicos que comprenden un lípido de amina incluyen aquellos en los que al menos el 50 % del ensamblaje de ácidos nucleicos lipídicos se elimina del plasma en 8, 10, 12, 24 o 48 horas, o 3, 4, 5, 6, 7 o 10 días, por ejemplo, midiendo un lípido (por ejemplo, un lípido de amina), ácido nucleico, por ejemplo, ARN/ARNm u otro componente. En algunas modalidades, se mide el componente de lípido, ARN o ácido nucleico encapsulado en un lípido con respecto al libre del ensamblaje de ácido nucleico.

[0371] Los lípidos biodegradables incluyen, por ejemplo, los lípidos biodegradables de WO/2020/219876, WO/2020/118041, WO/2020/072605, WO/2019/067992, WO/2017/173054, WO2015/095340 y WO2014/136086, y Los LNP incluyen composiciones de LNP descritas allí, cuyos lípidos y composiciones se incorporan aquí como referencia.

[0372] La eliminación de lípidos puede medirse de la forma descrita en la bibliografía. Véase Maier, MA, et ál. Biodegradable Lipids Enabling Rapidly Eliminated Lipid Nanoparticles for Systemic Delivery of RNAi Therapeutics. *Mol. Ther.* 2013, 21(8), 1570-78 (“*Maier*”). Por ejemplo, en *Maier*, se le administraron sistemas de LNP-ARNip que contenían ARNip dirigido a luciferasas a ratones macho C57Bl/6 de seis a ocho semanas de edad a 0,3 mg/kg mediante inyección intravenosa en bolo a través de la vena lateral de la cola. Se recogieron muestras de sangre, hígado y bazo a las 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96 y 168 horas después de la dosis. Los ratones se perfundieron con solución salina antes de la recolección de tejido y las muestras de sangre se procesaron para obtener plasma. Todas las muestras fueron procesadas y analizadas por LC-MS. Además, *Maier* describe un procedimiento para evaluar la toxicidad después de la administración de formulaciones de LNP-ARNip. Por ejemplo, se administró un ARNip dirigido a la luciferasa a 0, 1, 3, 5 y 10 mg/kg (5 animales/grupo) a través de una única inyección intravenosa en bolo en un volumen de dosis de 5 mL/kg a ratas Sprague-Dawley macho. Después de 24 horas, se obtuvo alrededor de 1 mL de sangre de la vena yugular de los animales conscientes y se aisló el suero. A las 72 horas después

de la dosis, todos los animales fueron sacrificados para la necropsia. Se realizaron evaluaciones de signos clínicos, peso corporal, química sérica, pesos de órganos e histopatología. Aunque *Maier* describe métodos para evaluar formulaciones de ARNip-LNP, estos métodos se pueden aplicar para evaluar la eliminación, la farmacocinética y la toxicidad de la administración de composiciones de ensamblaje de ácidos nucleicos lipídicos de la presente descripción.

[0373] Son adecuados los lípidos ionizables y biodisponibles para el suministro de LNP de ácidos nucleicos conocidos en la técnica. Los lípidos pueden ser ionizables, dependiendo del pH del medio en el que estén. Por ejemplo, en un medio ligeramente ácido, el lípido, tal como un lípido de amina, puede protonarse y, por lo tanto, tener una carga positiva. Por el contrario, en un medio ligeramente básico, como por ejemplo la sangre, cuyo pH es de aproximadamente 7,35, el lípido, tal como un lípido de amina, puede no estar protonado y, por lo tanto, no tener carga.

[0374] La capacidad de un lípido de tener carga positiva se relaciona con su pKa intrínseca. En algunas modalidades, los lípidos de amina de la presente descripción pueden tener cada uno, independientemente, una pKa en el intervalo de alrededor de 5,1 a alrededor de 7,4. En algunas modalidades, los lípidos biodisponibles de la presente descripción pueden tener cada uno, independientemente, una pKa en el intervalo de alrededor de 5,1 a alrededor de 7,4, tal como de alrededor de 5,5 a alrededor de 6,6, de alrededor de 5,6 a alrededor de 6,4, de alrededor de 5,8 a alrededor de 6,2, o de alrededor de 5,8 a alrededor de 6,5. Por ejemplo, los lípidos de amina de la presente descripción pueden tener cada uno, independientemente, una pKa en el intervalo de alrededor de 5,8 a alrededor de 6,5. Los lípidos con una pKa que oscila entre alrededor de 5,1 y alrededor de 7,4 son eficaces para el suministro de carga *in vivo*, por ejemplo, al hígado. Además, se ha encontrado que los lípidos con una pKa que oscila entre alrededor de 5,3 y alrededor de 6,4 son eficaces para la administración *in vivo*, por ejemplo, en tumores. Véase, por ejemplo, WO2014/136086.

2. Lípidos adicionales

[0375] Los “lípidos neutros” adecuados para usar en una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico de la descripción incluyen, por ejemplo, una variedad de lípidos neutros, sin carga o zwitteriónicos. Los ejemplos de fosfolípidos neutros adecuados para su uso en la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, 5-heptadecilbenceno-1,3-diol (resorcinol), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), diestearoilfosfatidilcolina, por ejemplo, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), pohsfocolina (DOPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), fosfatidilcolina (PLPC), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DAPC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilcolina de huevo (EPC), dilauriloilfosfatidilcolina (DLPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), 1-miristoil-2 -palmitoil fosfatidilcolina (MPPC), 1-palmitoil-2-miristoil fosfatidilcolina (PMPC), 1-palmitoil-2-estearoil

fosfatidilcolina (PSPC), 1,2-diaraquidoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DBPC), 1-estearoil-2-palmitoil fosfatidilcolina (SPPC), 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DEPC), palmitoiloleoil fosfatidilcolina (POPC), lisofosfatidilcolina, dioleoil fosfatidiletanolamina (DOPE), dilinoleoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), dimiristoil fosfatida atidiletanolamina (DMPE), dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), palmitoiloleoil fosfatidiletanolamina (POPE), lisofosfatidiletanolamina y combinaciones de estos. En una modalidad, el fosfolípido neutro puede seleccionarse del grupo que consiste en diestearoilfosfatidilcolina (DSPC) y dimiristoilfosfatidiletanolamina (DMPE). En otra modalidad, el fosfolípido neutro puede ser diestearoilfosfatidilcolina (DSPC).

[0376] Los “lípidos auxiliares” incluyen esteroides, esteroles y resorcinoles de alquilo. Los lípidos auxiliares adecuados para su uso en la presente descripción incluyen, de forma no taxativa, colesterol, 5-heptadecilresorcinol y hemisuccinato de colesterol. En una modalidad, el lípido auxiliar puede ser colesterol. En una modalidad, el lípido auxiliar puede ser hemisuccinato de colesterol.

[0377] Los “lípidos de ocultación” son lípidos que alteran la duración temporal en la que pueden existir *in vivo* las nanopartículas (por ejemplo, en la sangre). Los lípidos sigilosos pueden ayudar en el proceso de formulación, por ejemplo, reduciendo la agregación de partículas y controlando el tamaño de las partículas. Los lípidos sigilosos utilizados en la presente pueden modular las propiedades farmacocinéticas del ensamblaje de ácidos nucleicos lipídicos o ayudar en la estabilidad de la nanopartícula *ex vivo*. Los lípidos sigilosos adecuados para su uso en una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico de la descripción incluyen, de forma no taxativa, lípidos sigilosos que tienen un grupo de cabeza hidrofílico unido a un resto lipídico. Los lípidos sigilosos adecuados para su uso en una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico de la presente descripción e información sobre la bioquímica de tales lípidos se pueden encontrar en Romberg et ál., Pharmaceutical Research, Vol. 25, n.º 1, 2008, págs. 55-71 y Hoekstra et ál., Biochimica et Biophysica Acta 1660 (2004) 41-52. Se describen lípidos de PEG adecuados adicionales, por ejemplo, en el documento WO 2006/007712.

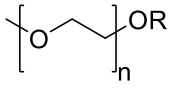
[0378] En una modalidad, el grupo de cabeza hidrofílica del lípido de ocultación comprende un resto polimérico seleccionado de polímeros a base de PEG. Los lípidos de ocultación pueden comprender un resto lipídico. En algunas modalidades, el lípido sigiloso es un lípido de PEG.

[0379] En una modalidad, un lípido de ocultación comprende un resto de polímero que se selecciona de polímeros a base de PEG (a veces mencionados como óxido de (poli)etileno, poli(oxazolina), alcohol (poli)vinílico, poli(glicerol), poli(N-vinilpirrolidona), poliaminoácidos y poli[N-(2-hidroxipropil)metacrilamida].

[0380] En una modalidad, el lípido de PEG comprende un resto polimérico a base de PEG (mencionado a menudo como poli(etilen óxido)).

[0381] El lípido de PEG comprende, además, un resto lipídico. En algunas modalidades, el resto lipídico puede derivar de un diacilglicerol o diacilglicamida, incluso los que comprenden un grupo dialquilglicerol o dialquilglicamida que tenga una longitud de cadena de alquilo que comprende independientemente de alrededor de C4 a alrededor de C40 átomos de carbono saturados o no saturados, donde la cadena puede comprender uno o más grupos funcionales, tal como, por ejemplo, una amida o éster. En algunas modalidades, la longitud de la cadena de alquilo comprende alrededor de C10 a C20. El grupo dialquilglicerol o dialquilglicamida puede comprender además uno o más grupos alquilo sustituidos. Las longitudes de cadena pueden ser simétricas o asimétricas.

[0382] A menos que se indique lo contrario, el término “PEG”, tal como se usa en la presente, significa cualquier polietilenglicol u otro polímero de éter de polialquileno. En una modalidad, PEG es un polímero lineal o ramificado opcionalmente sustituido de etilenglicol u óxido de etileno. En una modalidad, el PEG no está sustituido. En una modalidad, el PEG está sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos alquilo, alcoxi, acilo, hidroxi o arilo. En una modalidad, el término incluye copolímeros de PEG tales como PEG-poliuretano o PEG-polipropileno (ver, por ejemplo., J. Milton Harris, Química del poli(etilenglicol): aplicaciones biotécnicas y biomédicas (1992)); en otra modalidad, el término no incluye copolímeros de PEG. En una modalidad, el PEG tiene un peso molecular de alrededor de 130 a alrededor de 50 000, en una submodalidad, de alrededor de 150 a alrededor de 30 000, en una submodalidad, de alrededor de 150 a alrededor de 20 000, en una submodalidad de alrededor de 150 a alrededor de 15 000, en una submodalidad, alrededor de 150 a alrededor de 10 000, en una submodalidad, alrededor de 150 a alrededor de 6000, en una submodalidad, alrededor de 150 a alrededor de 5000, en una submodalidad, alrededor de 150 a alrededor de 4000 , en una submodalidad, alrededor de 150 a alrededor de 3000, en una submodalidad, alrededor de 300 a alrededor de 3000, en una submodalidad, alrededor de 1000 a alrededor de 3000, y en una submodalidad, alrededor de 1500 a alrededor de 2500.

[0383] En algunas modalidades, el PEG (por ejemplo, conjugado con un resto lipídico o lípido, tal como un lípido de ocultación) es un “PEG-2K”, también llamado “PEG 2000”, que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 2000 Dalton. PEG-2K se representa en la presente mediante la siguiente fórmula (I), en la que n es 45, lo que significa que el grado de polimerización promediado en número comprende alrededor de 45 subunidades  (I). Sin embargo, se pueden usar otras modalidades de PEG conocidas en la técnica, incluidas, por ejemplo, aquellas en las que el grado de polimerización promediado en número comprende alrededor de 23 subunidades (n=23) y/o 68 subunidades (n=68). En algunas modalidades, n puede oscilar entre 30 y 60. En algunas modalidades, n puede oscilar entre 35 y 55. En algunas modalidades, n puede oscilar entre 40 y 50. En algunas modalidades, n puede oscilar entre 42 y 48. En algunas modalidades, n puede ser 45.

En algunas modalidades, R puede seleccionarse de H, alquilo sustituido y alquilo no sustituido. En algunas modalidades, R puede ser alquilo no sustituido. En algunas modalidades, R puede ser metilo.

[0384] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el lípido PEG se puede seleccionar entre PEG-dilauroilglicerol, PEG-dimiristoilglicerol (por ejemplo, 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metilpolioxietilenglicol 2000 (PEG2k-DMG) o PEG-DMG (n.º de catálogo GM-020 de NOF, Tokio, Japón), PEG-dipalmitoilglicerol, PEG-diestearoilglicerol (PEG-DSPE) (n.º de catálogo DSPE-020CN, NOF, Tokio, Japón), PEG-dilaurilglicerol, PEG -dimiristilglucamida, PEG-dipalmitoilglucamida y PEG-diestearoilglucamida, PEG-colesterol (1-[8'-(Colest-5-en-3[beta]-oxi)carboxamido-3',6'-dioxaoctanil]carbamoil-[omega]-metil-poli(etilenglicol), PEG-DMB (éter de 3,4-ditetradecoxibencil-[omega]-metil-poli(etilenglicol), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000] (PEG2k-DMG) (n.° de cat. 880150P de Avanti Polar Lipids, Alabaster, Alabama, EE. UU.), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000] (PEG2k-DSPE) (n.º de cat. 880120C de Avanti Polar Lipids, Alabaster, Alabama, EE. UU.), 1,2-diestearoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol (PEG2k-DSG; GS-020, NOF Tokio, Japón), poli(etilenglicol)-2000-dimetacrilato (PEG2k-DMA) y 1,2-diestеariloxipropil-3-amina-N-[metoxi(polietilenglicol)-2000] (PEG2k- DSA). En una modalidad, el lípido con polietilenglicol puede ser 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metilpolioxietilenglicol 2000 (PEG2k-DMG). En una modalidad, el lípido de PEG puede ser PEG2k-DMG. En una modalidad, el lípido PEG puede ser PEG2k-DMG. En algunas modalidades, el lípido PEG puede ser PEG2k-DSG. En una modalidad, el lípido PEG puede ser PEG2k-DSPE. En una modalidad, el lípido PEG puede ser PEG2k-DMA. En una modalidad, el lípido de PEG puede ser PEG2k-C-DMA. En una modalidad, el lípido PEG puede ser el compuesto S027, descrito en el documento WO2016/010840 (párrafos [00240] a [00244]). En una modalidad, el lípido PEG puede ser PEG2k-DSA. En una modalidad, el lípido PEG puede ser PEG2k-C11. En algunas modalidades, el lípido PEG puede ser PEG2k-C14. En algunas modalidades, el lípido PEG puede ser PEG2k-C16. En algunas modalidades, el lípido PEG puede ser PEG2k-C18.

[0385] En modalidades preferidas, el lípido PEG incluye un grupo glicerol. En modalidades preferidas, el lípido PEG incluye un grupo dimiristoilglicerol (DMG). En modalidades preferidas, el lípido PEG comprende PEG-2k. En modalidades preferidas, el lípido PEG es un PEG-DMG. En modalidades preferidas, el lípido PEG es un PEG-2k-DMG. En modalidades preferidas, el lípido PEG es 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol2000. En modalidades preferidas, el PEG-2k-DMG es 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000.

LNP

[0386] Las nanopartículas lipídicas (LNP) son un medio muy conocido para el suministro de carga de nucleótidos y proteínas y pueden usarse para administrar el polinucleótido, las composiciones o las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente. En algunas modalidades, las LNP administran ácidos nucleicos, proteínas o ácidos nucleicos junto con proteínas.

[0387] Como se usa en la presente, nanopartícula lipídica (LNP) se refiere a una partícula que comprende una pluralidad de (es decir, más de una) moléculas lipídicas asociadas físicamente entre sí por fuerzas intermoleculares. Las LNP pueden ser, por ejemplo, microesferas (que incluyen vesículas unilamelares y multilamelares, por ejemplo, “liposomas”, capas dobles de lípidos en fase lamelar que, en algunas modalidades, son sustancialmente esféricas y, en modalidades más particulares, pueden comprender un núcleo acuoso, por ejemplo, que comprende una parte sustancial de moléculas de ARN), una fase dispersa en una emulsión, micelas o una fase interna en una suspensión (vea, por ejemplo, WO2017173054, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad). Puede utilizarse cualquier LNP conocido por los expertos en la técnica como capaz de administrar nucleótidos a los sujetos.

[0388] En algunas modalidades, las LNP comprenden lípidos catiónicos. En algunas modalidades, las LNP comprenden octadeca-9,12-dienoato de (9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo, también llamado (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato de 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo u otro lípido ionizable, mencionado en la presente como un lípido A. En algunas modalidades, las LNP comprenden relaciones molares de un lípido de amina catiónico a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 4,5. En algunas modalidades, las LNP comprenden 8-((7,7-bis(octiloxi)heptil)(2-hidroxietil)amino)octanoato de nonilo. En algunas modalidades, las LNP comprenden relaciones molares de un lípido de amina catiónico a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 4.,5 a 6,5. En algunas modalidades, las LNP comprenden relaciones molares de un lípido de amina catiónico a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 4,5. En algunas modalidades, las LNP comprenden relaciones molares de un lípido de amina catiónico a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6,0.

[0389] En algunas modalidades, la presente descripción comprende un método para administrar un polinucleótido o una composición descrita en la presente a un sujeto, donde el polinucleótido está asociado con una LNP. En algunas modalidades, la presente descripción comprende un método para administrarle un primer polinucleótido y un segundo polinucleótido, o una composición para administrarle un primer polinucleótido y un segundo polinucleótido a un sujeto, donde el primer polinucleótido y el segundo polinucleótido están asociados con la misma LNP, por ejemplo, coformulado con la misma LNP. En algunas modalidades, la presente descripción comprende un método para administrarle un primer polinucleótido y un segundo polinucleótido, o

una composición para administrarle un primer polinucleótido y un segundo polinucleótido a un sujeto, donde cada uno del primer polinucleótido y el segundo polinucleótido está asociado con una LNP separada, por ejemplo, cada polinucleótido está asociado con una LNP separada para la administración a un sujeto o uso juntos, por ejemplo, para coadministración. En algunas modalidades, el primer polinucleótido y el segundo polinucleótido codifican una nickasa NmeCas9 y un UGI. En algunas modalidades, la composición comprende además uno o más ARN guía. En algunas modalidades, el método comprende además administrar uno o más ARN guía.

[0390] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un método para administrar cualquiera del polinucleótido o composición descritos en la presente a una célula o una población de células o un sujeto, lo que incluye a una célula o población de células en un sujeto *in vivo*, donde uno o más de los componentes están asociados con una LNP. En algunas modalidades, la composición comprende además uno o más ARN guía. En algunas modalidades, el método comprende además administrar uno o más ARN guía.

[0391] En algunas modalidades, en el presente documento se proporciona una composición que comprende cualquiera del polinucleótido o composición descritos en la presente o la construcción donante descrita en la presente, solos o en combinación, con una LNP. En algunas modalidades, la composición comprende además uno o más ARN guía. En algunas modalidades, el método comprende además administrar uno o más ARN guía.

[0392] En algunas modalidades, las LNP asociadas con el polinucleótido o composición descritos en la presente se utilizan en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

[0393] En algunas modalidades, se proporciona un método para modificar un gen objetivo, donde el método comprende administrarle a la célula una o más composiciones de ensamblaje de ácido nucleico lipídico, opcionalmente nanopartículas lipídicas, que comprenden el polinucleótido descrito en la presente, y uno o más ARN guía.

[0394] En algunas modalidades, al menos una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprende nanopartículas lipídicas (LNP), opcionalmente donde todas las composiciones de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprenden LNP. En algunas modalidades, al menos una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico es una composición de lipoplejo. En algunas modalidades, la composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprende un lípido ionizable.

[0395] La electroporación es un medio conocido para la administración de carga y puede utilizarse cualquier metodología de electroporación para la administración de un polinucleótido o composición descritos en la presente. En algunas modalidades, se puede usar electroporación para administrar cualquiera del polinucleótido o composición descritos en la presente.

[0396] En algunas modalidades, la presente descripción comprende un método para

administrar un polinucleótido, polipéptido o una composición descritos en la presente en una célula *ex vivo*, donde el polinucleótido o composición se asocia con una LNP o no se asocia con una LNP. En algunas modalidades, la LNP también está asociado con uno o más ARN guía. Véase, por ejemplo, PCT/US2021/029446, que se incorpora a la presente mediante referencia.

[0397] En algunas modalidades, se proporciona un kit que comprende un polinucleótido, un polipéptido o una composición descritos en la presente.

[0398] En algunas modalidades, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un polinucleótido, un polipéptido o una composición descritos en la presente. Una formulación farmacéutica puede comprender además un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua o un amortiguador. Una formulación farmacéutica puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un estabilizador, conservante, agente espesante o similares. Una formulación farmacéutica puede comprender además una o más sales farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro de sodio. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica se formula para administración intravenosa. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas no son pirógenas. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas son estériles, especialmente para formulaciones farmacéuticas que son para inyección o infusión.

V. Usos, métodos y tratamientos ilustrativos

[0399] En algunas modalidades, un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descrita en la presente se utiliza en terapia génica, por ejemplo, de un gen objetivo.

[0400] En algunas modalidades, se proporciona el uso del polinucleótido, composición o polipéptido descritos en la presente para modificar un gen objetivo en una célula.

[0401] En algunas modalidades, se proporciona el uso del polinucleótido, composición o polipéptido descritos en la presente en la elaboración de un medicamento para modificar un gen objetivo en una célula.

[0402] En algunas modalidades, el polinucleótido o composición se formula como una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico, opcionalmente una nanopartícula lipídica.

[0403] En algunas modalidades, se proporciona un método para modificar un gen objetivo, donde el método comprende administrarle a una célula el polinucleótido, polipéptido o composición descritos en la presente.

[0404] En algunas modalidades, un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica se utilizan en la edición del genoma, por ejemplo, editar un gen objetivo donde el polinucleótido codifica un agente de unión al ADN guiada

por ARN (por ejemplo, NmeCas9).

[0405] En algunas modalidades, un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente que codifica un polipéptido descrito en la presente se utiliza para expresar el polipéptido en una célula heteróloga, por ejemplo, una célula humana o una célula de ratón.

[0406] En algunas modalidades, un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica se utilizan para modificar un gen objetivo, por ejemplo, para alterar su secuencia o estado epigenético, donde el polinucleótido codifica un agente de unión al ADN guiada por ARN (por ejemplo, NmeCas9).

[0407] En algunas modalidades, un polinucleótido, una construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica se utilizan para inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro de un gen objetivo. En algunas modalidades, un polinucleótido, una construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica se utilizan para inducir una indel dentro de un gen objetivo. En algunas modalidades, se proporciona el uso de un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente para la preparación de un medicamento para la edición del genoma, por ejemplo, editar un gen objetivo donde el polinucleótido codifica un agente de unión al ADN guiada por ARN (por ejemplo, NmeCas9). En algunas modalidades, se proporciona el uso de un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente que codifica un polipéptido descrito en la presente para la preparación de un medicamento para expresar el polipéptido en una célula heteróloga o aumentar la expresión del polipéptido, por ejemplo, una célula humana o una célula de ratón. En algunas modalidades, se proporciona el uso de un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente para la preparación de un medicamento para modificar un gen objetivo, por ejemplo, alterar su secuencia o estado epigenético. En algunas modalidades, se proporciona el uso de un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente para la preparación de un medicamento para inducir una ruptura de cadena doble (DSB) dentro de un gen objetivo. En algunas modalidades, se proporciona el uso de un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente para la preparación de un medicamento para inducir una indel dentro de un gen objetivo.

[0408] En algunas modalidades, el gen objetivo es un transgén. En algunas modalidades, el gen objetivo es un gen endógeno. El gen objetivo puede estar en un sujeto, tal como, por ejemplo, un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano. En algunas modalidades, el gen objetivo está

en un órgano, tal como un hígado, tal como un hígado de mamífero, tal como un hígado humano. En algunas modalidades, el gen objetivo está en una célula hepática, tal como una célula hepática de mamífero, tal como una célula hepática humana. En algunas modalidades, el gen objetivo está en un hepatocito, tal como un hepatocito de mamífero, tal como un hepatocito humano. En algunas modalidades, la célula hepática o el hepatocito están in situ. En algunas modalidades, la célula hepática o el hepatocito se aísla, por ejemplo, en un cultivo, tal como en un cultivo primario. En algunas modalidades, la célula objetivo es una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC), tal como una PBMC de mamífero, tal como una PBMC humana. En algunas modalidades, las PBMC son una célula inmunitaria, por ejemplo, un linfocito T, un linfocito B, una célula NK. En algunas modalidades, la célula es una célula pluripotente, tal como una célula pluripotente de mamífero, tal como una célula pluripotente humana. En algunas modalidades, la célula objetivo es una célula madre, tal como una célula madre de mamífero, tal como una célula madre humana. En algunas modalidades, la célula madre está presente en la médula ósea. En algunas modalidades, la célula madre es una célula madre pluripotente inducida (iPCS). En algunas modalidades, las células se aíslan, por ejemplo, en cultivo *ex vivo*.

[0409] También se proporcionan métodos correspondientes a los usos descritos en la presente, que comprenden administrarle el polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente a un sujeto o poner en contacto una célula tales como las descritas anteriormente con el polinucleótido, LNP o composición farmacéutica descritos en la presente, por ejemplo, para expresar un polipéptido descrito en la presente o aumentar la expresión de un polipéptido descrito en la presente, por ejemplo, en una célula heteróloga, tal como una célula humana o una célula de ratón.

[0410] En cualquiera de las modalidades anteriores que involucran a un sujeto, el sujeto puede ser un mamífero. En cualquiera de las modalidades anteriores que involucran a un sujeto, el sujeto puede ser humano.

[0411] En algunas modalidades, un polinucleótido, construcción de expresión, composición, nanopartícula lipídica (LNP) o composición farmacéutica descritos en la presente se administran por vía intravenosa o para administración intravenosa.

[0412] En algunas modalidades, una única administración de un polinucleótido, LNP o composición farmacéutica descritos en la presente es suficiente para atenuar la expresión del producto génico objetivo. En algunas modalidades, una única administración de un polinucleótido, LNP o composición farmacéutica descritos en la presente es suficiente para inactivar la expresión del producto génico objetivo. En otras modalidades, más de una administración de un polinucleótido, LNP o composición farmacéutica descritos en la presente puede ser beneficiosa para maximizar la edición, modificación, formación de indeles, formación de DSB o similares a través de efectos

acumulativos.

VI. Ejemplos de moléculas de ADN, vectores, construcciones de expresión, células hospedadoras y métodos de producción

[0413] En determinadas modalidades, la presente descripción. proporciona una molécula de ADN que comprende una secuencia de ORF que codifica un polipéptido descrito en la presente. En algunas modalidades, además de la secuencia de ORF, la molécula de ADN comprende adicional ácidos nucleicos que no codifican el polipéptido descrito en la presente. Los ácidos nucleicos que no codifican el polipéptido incluyen, de modo no taxativo, promotores, potenciadores, secuencias reguladoras y ácidos nucleicos que codifican un ARN guía.

[0414] En algunas modalidades, la molécula de ADN comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica un ARNcr, un ARNtr o un ARNcr y ARNtr. En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica el ARNcr, ARNtr o ARNcr y ARNtr comprende o consiste en una secuencia guía flanqueada por la totalidad o una parte de una secuencia de repetición de un sistema CRISPR/Cas de origen natural. El ácido nucleico que comprende o consiste en ARNcr, ARNtr o ARNcr y ARNtr puede comprender además una secuencia de vector, donde la secuencia de vector comprende o consiste en ácidos nucleicos que no se encuentran naturalmente junto con ARNcr, ARNtr o ARNcr y ARNtr. En algunas modalidades, el ARNcr y el ARNtr están codificados por ácidos nucleicos no contiguos dentro de un vector. En otras modalidades, el ARNcr y el ARNtr pueden estar codificados por un ácido nucleico contiguo. En algunas modalidades, el ARNcr y el ARNtr están codificados por cadenas opuestas de un ácido nucleico simple. En otras modalidades, el ARNcr y el ARNtr están codificados por la misma cadena de un ácido nucleico simple.

[0415] En algunas modalidades, la molécula de ADN comprende además un promotor unido operativamente a la secuencia que codifica cualquiera de los ORF que codifican un polipéptido descrito en la presente. En algunas modalidades, la molécula de ADN es una construcción de expresión adecuada para la expresión en una célula de mamífero, por ejemplo, una célula humana o una célula de ratón, tal como un hepatocito humano o un hepatocito de roedor (por ejemplo, ratón). En algunas modalidades, la molécula de ADN es una construcción de expresión adecuada para la expresión en una célula de un órgano de mamífero, por ejemplo, un hígado humano o un hígado de roedor (por ejemplo, ratón). En algunas modalidades, la molécula de ADN es un plásmido o un episoma. En algunas modalidades, la molécula de ADN está contenida en una célula hospedadora, tal como una bacteria o una célula eucariota cultivada. Los ejemplos de bacterias incluyen proteobacterias, tales como *E. coli*. Los ejemplos de células eucariotas cultivadas incluyen hepatocitos primarios, incluidos hepatocitos de roedores (por ejemplo, ratones) o de origen humano; líneas celulares de hepatocitos, incluidos hepatocitos de roedor (por ejemplo, ratón) o de origen

humano; líneas celulares humanas; líneas celulares de roedores (por ejemplo, ratón); células CHO; hongos microbianos, tales como levaduras de fisión o gemación, por ejemplo, Saccharomyces, tales como *S. cerevisiae*; y células de insecto.

[0416] En algunas modalidades, se proporciona un método para producir un ARNm descrito en la presente. En algunas modalidades, dicho método comprende poner en contacto una molécula de ADN descrita en la presente con una ARN polimerasa en condiciones que permitan la transcripción. En algunas modalidades, el contacto se realiza in vitro, por ejemplo, en un sistema sin células. En algunas modalidades, la ARN polimerasa es una ARN polimerasa de origen bacteriófago, tal como la ARN polimerasa T7. En algunas modalidades, se proporcionan NTP que incluyen al menos un nucleótido modificado como se discutió anteriormente. En algunas modalidades, las NTP incluyen al menos un nucleótido modificado como se discutió anteriormente y no comprenden UTP.

[0417] En algunas modalidades, se proporciona un método para producir un polinucleótido descrito en la presente. En algunas modalidades, dicho método comprende poner en contacto una construcción de expresión descrita en la presente con una ARN polimerasa y NTP que comprenden al menos un nucleótido modificado. En algunas modalidades, el nucleótido modificado comprende una uridina modificada. En modalidades adicionales, al menos 80 % de las posiciones de uridina son uridinas modificadas. En modalidades adicionales, al menos 90 % de las posiciones de uridina son uridinas modificadas. En modalidades adicionales, 100 % de las posiciones de uridina son uridinas modificadas. En algunas modalidades, la uridina modificada comprende o es una uridina sustituida, pseudouridina o pseudouridina sustituida. En modalidades adicionales, la uridina modificada es o comprende N1-metil-pseudouridina. En algunas modalidades, la construcción de expresión comprende una secuencia de cola poli-A codificada.

[0418] En algunas modalidades, un polinucleótido descrito en la presente puede estar comprendido dentro o ser administrado por un sistema de vectores de uno o más vectores. En algunas modalidades, uno o más de los vectores, o todos los vectores, pueden ser vectores de ADN. En algunas modalidades, uno o más de los vectores, o todos los vectores, pueden ser vectores de ARN. En algunas modalidades, uno o más de los vectores, o todos los vectores, pueden ser circulares. En otras modalidades, uno o más de los vectores, o todos los vectores, pueden ser lineales. En algunas modalidades, uno o más de los vectores, o todos los vectores, pueden estar encerrados en una nanopartícula lipídica, liposoma, nanopartícula no lipídica o cápside viral. Los vectores ilustrativos no taxativos incluyen plásmidos, fagémidos, cósmidos, cromosomas artificiales, minicromosomas, transposones, vectores virales y vectores de expresión.

[0419] Los vectores virales ilustrativos no taxativos incluyen vectores de virus adenoasociado (AAV), vectores de lentivirus, vectores de adenovirus, vectores adenovirales dependientes auxiliares (HDAd), vectores de virus del herpes simple (HSV-1), bacteriófago T4,

vectores de baculovirus y vectores de retrovirus. En algunas modalidades, el vector viral puede ser un vector de AAV. En otras modalidades, el vector viral puede ser un vector de lentivirus. En algunas modalidades, el lentivirus puede no ser integrador. En algunas modalidades, el vector viral puede ser un vector de adenovirus. En algunas modalidades, el adenovirus puede ser un adenovirus de alta capacidad de clonación o adenovirus “sin entrañas”, donde todas las regiones virales codificantes, excepto las repeticiones terminales invertidas (ITR) 5’ y 3’ y la señal de empaquetamiento (“I”) se eliminan del virus para aumentar su capacidad de empaquetamiento. En otras modalidades adicionales, el vector viral puede ser un vector de HSV-1. En algunas modalidades, el vector basado en HSV-1 es dependiente del auxiliar y en otras modalidades es independiente del auxiliar Por ejemplo, un vector de amplicón que conserva solo la secuencia de empaquetamiento requiere un virus auxiliar con componentes estructurales para el empaquetamiento, mientras que un vector de HSV-1 con 30 kb eliminados que elimina las funciones virales no esenciales no requiere un virus auxiliar. En modalidades adicionales, el vector viral puede ser el bacteriófago T4. En algunas modalidades, el bacteriófago T4 puede empaquetar cualquier molécula de ADN o ARN lineal o circular cuando se vacía la cabeza del virus. En modalidades adicionales, el vector viral puede ser un vector de baculovirus. En modalidades adicionales, el vector viral puede ser un vector de retrovirus. En modalidades que usan AAV o vectores lentivirales que tienen menor capacidad de clonación, puede ser necesario usar más de un vector para administrar todos los componentes de un sistema de vector como se describe en la presente. Por ejemplo, un vector AAV puede contener secuencias que codifican una proteína Cas, mientras que un segundo vector AAV puede contener una o más secuencias guía.

[0420] En algunas modalidades, el vector puede ser capaz de dirigir la expresión de una o más secuencias codificantes, como la secuencia codificante de un ARNm descrito en la presente, en una célula. En algunas modalidades, la célula puede ser una célula procariota, como, por ejemplo, una célula bacteriana. En algunas modalidades, la célula puede ser una célula eucariota, tal como, por ejemplo, una célula de levadura, planta, insecto o mamífero. En algunas modalidades, la célula eucariota puede ser una célula de mamífero. En algunas modalidades, la célula eucariota puede ser una célula de roedor. En algunas modalidades, la célula eucariota puede ser una célula humana. Se conocen en la técnica promotores adecuados para impulsar la expresión en diferentes tipos de células. En algunas modalidades, el promotor puede ser de tipo salvaje. En otras modalidades, el promotor puede modificarse para una expresión más eficiente o eficaz. En otras modalidades adicionales, el promotor puede estar truncado pero conservar su función. Por ejemplo, el promotor puede tener un tamaño normal o un tamaño reducido que sea adecuado para el empaquetamiento adecuado del vector en un virus.

[0421] En algunas modalidades, el sistema de vectores puede comprender una copia de una

secuencia de nucleótidos que comprende un ORF que codifica un polipéptido descrito en la presente. En otras modalidades, el sistema de vector puede comprender más de una copia de una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido descrito en la presente. En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido descrito en la presente puede unirse operativamente a al menos una secuencia de control transcripcional o traduccional. En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica la nucleasa puede estar unida operativamente a al menos un promotor.

[0422] En algunas modalidades, el promotor puede ser constitutivo, inducible o específico de tejido. En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor constitutivo. Los promotores constitutivos ilustrativos no taxativos incluyen el promotor temprano inmediato del citomegalovirus (CMV), el promotor del virus de simio (SV40), el promotor tardío principal del adenovirus (MLP), el promotor del virus del sarcoma de Rous (RSV), el promotor del virus del tumor mamario de ratón (MMTV), la fosfoglicerato cinasa (PGK), promotor del factor de elongación alfa (EF1a), promotores de ubiquitina, promotores de actina, promotores de tubulina, promotores de inmunoglobulina, un fragmento funcional de estos o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor de CMV. En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor de CMV truncado. En otras modalidades, el promotor puede ser un promotor de EF1a. En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor inducible. Los promotores inducibles ilustrativos no taxativos incluyen los inducibles por choque térmico, luz, productos químicos, péptidos, metales, esteroides, antibióticos o alcohol. En algunas modalidades, el promotor inducible puede ser uno que tenga un bajo nivel de expresión basal (no inducida), tales como, por ejemplo, el promotor Tet-On® (Clontech).

[0423] En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor específico de tejido, por ejemplo, un promotor específico para la expresión en el hígado.

[0424] El vector puede comprender además una secuencia de nucleótidos que codifica al menos un ARN guía. En algunas modalidades, el vector comprende una copia del ARN guía. En otras modalidades, el vector comprende más de una copia del ARN guía. En modalidades con más de un ARN guía, los ARN guía pueden no ser idénticos de manera que se dirijan a diferentes secuencias objetivo, o pueden ser idénticos dado que se dirigen a la misma secuencia objetivo. En algunas modalidades en las que los vectores comprenden más de un ARN guía, cada ARN guía puede tener otras propiedades diferentes, tales como actividad o estabilidad dentro de un complejo de ribonucleoproteína con el agente de unión al ADN guiada por ARN (por ejemplo, NmeCas9). En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica el ARN guía puede estar unida de forma operativa a al menos una secuencia transcripcional o de control transcripcional, tal como un promotor, una UTR 3’ o una UTR 5’. En una modalidad, el promotor puede ser un promotor de ARNt,

por ejemplo, $ARNt^{Lys3}$, o una quimera de ARNt. Véase, Mefferd et ál., *RNA*. 2015 21:1683-9; Scherer et ál., *Nucleic Acids Res*. 2007 35: 2620–2628. En algunas modalidades, el promotor puede ser reconocido por una polimerasa III (Pol III) de ARN. Los ejemplos no taxativos de promotores de Pol III incluyen promotores de H1 y U6. En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica el ARN guía puede estar unida de forma operativa a un promotor de U6 humano o de ratón. En otras modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica el ARN guía puede estar unida de forma operativa a un promotor de H1 humano o de ratón. En modalidades con más de un ARN guía, los promotores usados para impulsar la expresión pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el nucleótido que codifica el ARNcr del ARN guía y el nucleótido que codifica el ARNtr del ARN guía se pueden proporcionar en el mismo vector. En algunas modalidades, el nucleótido que codifica el ARNcr y el nucleótido que codifica el ARNtr pueden estar impulsados por el mismo promotor. En algunas modalidades, el ARNcr y ARNtr se pueden transcribir en una única transcripción. Por ejemplo, el ARNcr y el ARNtr pueden procesarse a partir del transcripto simple para formar un ARN guía de molécula doble. Alternativamente, el ARNcr y ARNtr se pueden transcribir en un ARN guía de molécula simple. En otras modalidades, el ARNcr y el ARNtr pueden impulsarse por sus correspondientes promotores en el mismo vector. En otras modalidades adicionales, el ARNcr y el ARNtr pueden estar codificados por diferentes vectores.

[0425] En algunas modalidades, las composiciones comprenden un sistema de vectores, donde el sistema comprende más de un vector. En algunas modalidades, el sistema de vector puede comprender un único vector. En otras modalidades, el sistema de vector puede comprender dos vectores. En modalidades adicionales, el sistema de vector puede comprender tres vectores. Cuando se usan diferentes polinucleótidos para la multiplexación, o cuando se usan múltiples copias del polinucleótido, el sistema de vector puede comprender más de tres vectores.

[0426] En algunas modalidades, se proporciona una célula hospedadora, donde la célula hospedadora comprende un vector, construcción de expresión o plásmido descritos en la presente.

[0427] En algunas modalidades, el sistema de vector puede comprender promotores inducibles para iniciar la expresión solamente después de que se administra a una célula objetivo. Los promotores inducibles ilustrativos no taxativos incluyen los inducibles por choque térmico, luz, productos químicos, péptidos, metales, esteroides, antibióticos o alcohol. En algunas modalidades, el promotor inducible puede ser uno que tenga un bajo nivel de expresión basal (no inducida), tales como, por ejemplo, el promotor Tet-On® (Clontech).

[0428] En modalidades adicionales, el sistema de vector puede comprender promotores específicos de tejido para iniciar la expresión solo después de que se administra en un tejido específico.

VII. Determinación de la eficacia de los ORF.

[0429] La eficacia de un polinucleótido que comprende un ORF que codifica un polipéptido descrito en la presente se puede determinar cuando el polipéptido se expresa junto con otros componentes para una función o sistema objetivo, por ejemplo, mediante el uso de cualquiera de aquellos que se reconoce en la técnica que detectan la presencia, el nivel de expresión o actividad de un polipéptido particular, por ejemplo, mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), otros métodos inmunológicos, inmunotransferencia Western), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), análisis FACS, ensayo de péptidos HiBiT (Promega), u otros ensayos descritos en la presente; o métodos para determinar niveles de actividad enzimática en muestras biológicas (por ejemplo, células, lisados o extractos celulares, medio acondicionado, sangre entera, suero, plasma, orina o tejido), tales como ensayos de actividad *in vitro*. Los ensayos ilustrativos para verificar la actividad de diversos polipéptidos codificados descritos en la presente, por ejemplo, agentes de unión a ADN guiada por ARN, incluyen ensayos para la formación de indeles, desaminación o expresión de ARNm o proteínas. En algunas modalidades, la eficacia de un polinucleótido que comprende un ORF que codifica un polipéptido descrito en la presente se determina basándose en modelos *in vitro*.

1. Determinación de la eficacia de los ORF que codifican un agente de unión al ADN guiada por ARN

[0430] En algunas modalidades, la eficacia de un ARNm se determina cuando se expresa junto con otros componentes de una RNP, por ejemplo, al menos un ARNg, tal como un ARNg dirigido a TTR.

[0431] Un agente de unión al ADN guiada por ARN (por ejemplo, NmeCas9) con actividad de escisión puede provocar rupturas de cadena doble en el ADN. La unión de extremos no homólogos (NHEJ) es un proceso mediante el cual las rupturas de cadena doble (DSB) en el ADN se reparan mediante la religación de los extremos rotos, lo que puede producir errores en forma de mutaciones de inserción/deleción (indel). Los extremos del ADN de una DSB frecuentemente se someten a procesamiento enzimático, lo que da como resultado la adición o eliminación de nucleótidos en una o ambas hebras antes de que los extremos se vuelvan a unir. Estas adiciones o eliminaciones antes de volver a unirse dan como resultado la presencia de mutaciones de inserción o eliminación (indel) en la secuencia de ADN en el sitio de reparación de NHEJ. Muchas mutaciones debidas a indeles alteran el marco de lectura o introducen codones de parada prematuros y, por lo tanto, producen una proteína no funcional.

[0432] En algunas modalidades, la eficacia de un ARNm que codifica una nucleasa se determina basándose en modelos *in vitro*. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son células

HEK293. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son células de hepatocarcinoma humano HUH7. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son hepatocitos primarios, tales como hepatocitos primarios humanos o de ratón.

[0433] En algunas modalidades, la detección de eventos de edición génica, tal como la formación de mutaciones de inserción/deleción ("indel"), utiliza amplificación lineal con un cebador etiquetado y aísla los productos de amplificación etiquetados (en adelante, denominados "LAM-PCR" o "método de amplificación lineal (LA)", tal como se describe en WO2018/067447 o Schmidt et ál., Nature Methods 4:1051-1057 (2007), o secuenciación de próxima generación ("NGS"; por ejemplo, mediante el uso de la plataforma Illumina NGS) tal como se describe a continuación u otros métodos conocidos en la técnica para detectar mutaciones de indel.

[0434] Para determinar de forma cuantitativa la eficiencia de edición en la ubicación objetivo en el genoma, en el método NGS, se aísla ADN genómico y se utiliza secuenciación profunda para identificar la presencia de inserciones y deleciones introducidas mediante edición genética. Se diseñan cebadores de PCR alrededor del sitio objetivo (por ejemplo, TTR) y se amplifica el área genómica de interés. Se realiza PCR adicional de acuerdo con los protocolos del fabricante (Illumina) para agregar la química necesaria para la secuenciación. Se secuencian los amplicones en un instrumento MiSeq de Illumina. Las lecturas se alinean con el genoma de referencia (por ejemplo, mm10) después de eliminar las que tuvieran bajos puntajes de calidad. Los archivos resultantes de las lecturas se mapean respecto al genoma de referencia (archivos BAM), donde las lecturas que se superpongan con la región de interés se seleccionan y se calcula la cantidad de lecturas de tipo salvaje en relación con la cantidad de lecturas que contengan una inserción, sustitución o deleción. El porcentaje de edición (por ejemplo, la "eficiencia de edición" o "porcentaje de edición") se define como la cantidad total de lecturas de secuencia con inserciones o deleciones respecto a la cantidad total de lecturas de secuencia, inclusive de tipo salvaje.

EJEMPLOS

[0435] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas modalidades descritas y no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la descrito de modo alguno.

Ejemplo 1. Materiales y métodos

Transcripción in vitro ("IVT") de ARNm de nucleasa

[0436] El ARNm con caperuza y poliadenilado con N1-metil pseudo-U fue generado por transcripción in vitro utilizando métodos de rutina. Por ejemplo, un ADN de plásmido que contenía un promotor T7, una secuencia para transcripción y una región de poliadenilación se linealizó con XbaI de acuerdo con el protocolo del fabricante. El XbaI se inactivó por calentamiento. El plásmido

linealizado se purificó a partir de enzima y sales de amortiguador. Se llevó a cabo la reacción IVT para generar ARNm modificado mediante incubación a 37 °C. 50 ng/µL de plásmido linealizado; GTP, ATP, CTP y N1-metil pseudo-UTP (Trilink) cada uno con una concentración de 2-5 mM ; ARCA 10-25 mM (Trilink); 5 U/µL de ARN polimerasa T7; 1 U/µL de inhibidor de RNasa murina (NEB); 0,004 U/µL de pirofosfatasa de E. coli inorgánica (NEB); y 1x de amortiguador de reacción. Se añadió TURBO DNase (ThermoFisher) a una concentración final de 0,01 U/µL y la reacción se incubó a 37 °C para eliminar la plantilla de ADN.

[0437] El ARNm se purificó mediante el uso de un kit de limpieza de transcripción MegaClear (Thermo Fisher) o un kit RNeasy Maxi (Qiagen) de acuerdo con los protocolos de los fabricantes. De manera alternativa, el ARNm se purificó a través de un protocolo de precipitación, que en algunos casos fue sucedido por una purificación basada en HPLC. Brevemente, después de la digestión con ADNasa, el ARNm se purificó mediante precipitación con LiCl, precipitación con acetato de amonio y precipitación con acetato de sodio. Para el ARNm purificado por HPLC, después de la precipitación y reconstitución con LiCl, el ARNm se purificó por HPLC RP-IP (ver, por ejemplo, Kariko, et ál. Nucleic Acids Research, 2011, Vol. 39, n.º 21 el42). Las fracciones elegidas para la combinación se combinaron y desalinizaron mediante precipitación con acetato de sodio/etanol como se describió anteriormente. En otro método alternativo, el ARNm se purificó con un método de precipitación con LiCl, tras lo cual siguió una purificación adicional mediante filtración de flujo tangencial. Las concentraciones de ARN se determinaron mediante la medición de la absorbancia de luz a 260 nm (Nanodrop), y los transcriptos se analizaron mediante electroforesis capilar por Bioanlayzer (Agilent).

[0438] Cuando las secuencias citadas en este párrafo se mencionan a continuación con respecto a los ARN, se entiende que las T deberían reemplazarse por U (que pueden ser nucleósidos modificados tal como se describe anteriormente). Los ARN mensajeros utilizados en los Ejemplos incluyen un casquete 5’ y una secuencia de poliadenilación 3’, por ejemplo, hasta 100 nt. Proveedores comerciales sintetizaron químicamente el ARN guía o se usaron técnicas de síntesis in vitro con nucleótidos modificados.

[0439] *El ARNm de Cas9 de Streptococcus pyogenes* (“Spy”) se generó a partir de ADN plasmídico que codifica un marco de lectura abierto de acuerdo con las SEQ ID NO: 43-47 y 49 (véanse las secuencias en la Tabla 39A).

Preparación de células de hepatocitos.

[0440] Los hepatocitos primarios de ratón (PMH), los hepatocitos primarios de rata (PRH), los hepatocitos primarios humanos (PHH) y los hepatocitos primarios de cynomolgus (PCH) se prepararon de la siguiente manera. PMH (Gibco, MCM837, a menos que se especifique lo contrario), PRH (Gibco, Rs977, a menos que se especifique lo contrario), PCH (In Vitro ADMET Laboratories, 10136011, a menos que se especifique lo contrario), PHH (Gibco, Hu8284, a menos

que se especifique lo contrario) se descongelaron y resuspendieron en 50 mL de medio de recuperación de hepatocitos crioconservados (CHRM) (Invitrogen, CM7000) seguido por centrifugación. Las células se resuspendieron en medio de hepatocitos con suplementos de placas: suplementos de placas de medio E de Williams con contenido de FBS (Gibco, Cat. A13450). Las células se sedimentaron mediante centrifugación, se resuspendieron en medio y se sembraron en placas a una densidad de 20 000 células/pocillo para PMH y 30 000 para PHH en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I Bio-coat (n.º de Corning 354407).Se permitió que las células en las placas se asentaran y se adhirieran durante 4-6 horas en una incubadora de cultivo tisular a 37 °C y atmósfera de CO_2 al 5 %.Después de la incubación, se comprobó la formación de monocapas en las células, se lavaron una vez y se sembraron en placas con 100 µL de medio de mantenimiento de hepatocitos: medio E de Williams (Gibco, Cat. A12176-01) más paquete de suplemento (Gibco, Cat. CM3000).

Preparación de células HEK

[0441] Se descongelaron células HEK-293 (ATCC, CRL-1573, a menos que se especifique lo contrario) y se resuspendieron en medio Eagle modificado por Dulbecco sin suero (n.º de Corning 10-013-CV) con contenido de FBS al 10 % (n.º de GibcoA31605-02) y penicilina-estreptomicina al 1 % (n.º de Gibco 15070063). Las células se contaron y se sembraron en medio Eagle modificado por Dulbecco n.º de Corning 10-013-CV) con un contenido de FBS al 10 % (n.° de Gibco A31605-02) en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Falcon, n.° 353072). Se permitió que las células en las placas se asentaran y se adhirieran durante 18 horas en una incubadora de cultivo tisular a 37 °C y atmósfera de CO_2 al 5 %.

Preparación de la **formulación de LNP que contiene ARNsg y ARNm de Cas9**

[0442] En general, los componentes de las nanopartículas lipídicas se disolvieron en etanol al 100 % en diversas relaciones molares. Las cargas de ARN (por ejemplo, ARNm de Cas9 y ARNsg) se disolvieron en citrato 25 mM, NaCl 100 mM, pH 5,0, lo que dio como resultado una concentración de carga de ARN de aproximadamente 0,45 mg/mL. Las LNP utilizadas contenían lípidos ionizables (octadeca-9,12-dienoato de (9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo, también denominado (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato de 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo), también denominado en la presente lípido A, colesterol, distearoil fosfatidilcolina (DSPC), y 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metilpolioxietilenglicol 2000 (PEG2k-DMG) en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de amina lipídica con respecto a fosfato de ARN (N:P) de alrededor de 6. Las LNP utilizadas comprenden una única especie de ARN, tal como el ARNm de Cas9 o un ARNsg. Las LNP se preparan de manera similar con una mezcla de ARNm de Cas9 y un ARN guía.

[0443] Las LNP se prepararon mediante el uso de una técnica de flujo cruzado mediante el uso de mezcla de chorro de impacto del lípido en etanol con dos volúmenes de solución de ARN y un volumen de agua. Primero, el lípido en etanol se mezcló mediante una cruz mezcladora con los dos volúmenes de solución de ARN. Entonces, se mezcló una cuarta corriente de agua con la corriente de salida de la cruz a través de una T en línea (véase WO2016010840, FIG. 2). Las LNP se mantuvieron durante 1 hora a temperatura ambiente y se diluyeron adicionalmente con agua (aproximadamente 1:1 v/v). Las LNP diluidas se intercambiaron con amortiguador en Tris 50 mM, NaCl 45 mM, sacarosa al 5 % (p/v), pH 7,5 (TSS) y se concentraron según fuera necesario mediante métodos conocidos en la técnica. La mezcla resultante luego se filtró mediante el uso de un filtro estéril de 0,2 µm. Las LNP finales se caracterizaron para determinar la eficiencia de encapsulación, el índice de polidispersidad y el tamaño promedio de partícula. La LNP final se almacenó de 4°C a -80°C hasta su uso posterior.

Lipofección por ARNm de Cas9 y ARNsg

[0444] Lipofección de ARNm de Cas9 y los ARNg utilizó formulaciones lipídicas premezcladas. El reactivo de lipofección contenía lípido A ionizable, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Esta mezcla se reconstituyó en etanol al 100 % y luego se mezcló con ARN (por ejemplo, ARNm Cas9 y ARNg) en una relación molar de lípidos de amina con respecto a fosfato de ARN (N:P) de alrededor de 6,0.

Secuenciación de próxima generación (“NGS”) y análisis para la eficiencia de la edición

[0445] El ADN genómico se extrajo mediante el uso de un kit comercial de acuerdo con el protocolo del fabricante, por ejemplo, solución de extracción de ADN QuickExtract™ (Lucigen, Cat. QE09050). Para determinar de forma cuantitativa la eficacia de edición en la ubicación objetivo en el genoma, se utilizó secuenciación profunda para identificar la presencia de inserciones y deleciones introducidas mediante edición genética. Se diseñaron cebadores de PCR alrededor del sitio objetivo dentro del gen de interés (por ejemplo, TRAC) y se amplificó el área genómica de interés. El diseño de la secuencia de cebadores se realizó como es estándar en el campo.

[0446] Se realizó una PCR adicional de acuerdo con los protocolos de fábrica (Illumina) para agregar química para la secuenciación. Se secuenciaron los amplicones en un instrumento MiSeq de Illumina. Las lecturas se alinearon con el genoma de referencia humano (por ejemplo, hg38) después de eliminar las que tenían puntuaciones de calidad bajas. Las lecturas que se superpusieron con la región objetivo de interés se realinearon con la secuencia del genoma local para mejorar la alineación. Luego se calculó la cantidad de lecturas en estado natural frente a la cantidad de lecturas que contenían mutaciones de C a T, mutaciones de C a A/G o indeles. Las inserciones y deleciones se puntuaron en una región de 20 pb centrada en el sitio de escisión de

Cas9 previsto. El porcentaje de indeles se define como la cantidad total de lecturas de secuenciación con una o más bases insertadas o eliminadas dentro de la región de puntuación de 20 pb dividida por la cantidad total de lecturas de secuenciación, incluso en estado natural. Las mutaciones de C a T o las mutaciones de C a A/G se puntuaron en una región de 40 pb que incluía los 10 pb anteriores y 10 pb posteriores a la secuencia objetivo de ARNsg de 20 pb. El porcentaje de edición C a T se define como la cantidad total de lecturas de secuenciación con una o más mutaciones de C a T dentro de la región de 40 pb dividida por la cantidad total de lecturas de secuenciación, incluso en estado natural. El porcentaje de mutaciones de C a A/G se calcula de manera similar.

Ejemplo 2. Edición *in vitro* con guías seleccionadas en hepatocitos PRIMARIOS de ratón (PMH)

[0447] Se realizó una selección de ARNsg modificado para evaluar la eficiencia de edición de 95 ARNsg diferentes dirigidos a varios sitios dentro del gen TTR del ratón. Sobre la base de ese estudio, se seleccionaron dos ARNsg (G021320 y G021256) para su evaluación en un ensayo de respuesta a la dosis. Estas dos guías de prueba se compararon con una guía TTR SpyCas9 de ratón (G000502) con una secuencia guía de 20 nucleótidos. Los ARNsg de NmeCas9 evaluados dirigidos a TTR incluyen una secuencia guía de 24 nucleótidos (representada por N) y un andamiaje guía de la siguiente manera: mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU (SEQ ID NO: 508), donde A, C, G, U y N son adenina, citosina, guanina, uracilo y cualquier ribonucleótido, respectivamente, a menos que se indique lo contrario. Una m es indicativa de una modificación de 2'O-metilo, y un * es indicativo de un enlace fosforotioato entre los nucleótidos. Las versiones no modificadas y modificadas de las guías se proporcionan en la Tabla 39B.

[0448] Los ARNm de Cas9 y guía se lipoinfectaron en hepatocitos primarios de ratón (PMH) como se describió anteriormente. Los PMH (In Vitro ADMET Laboratories MCM114) se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las lipofecciones se realizaron como se describe en el Ejemplo 1 con una respuesta a la dosis de ARNsg y ARNm. En resumen, las células se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 24 horas antes del tratamiento con los lipoplejos. Los lipoplejosse incubaron en medio de mantenimiento que contenía suero fetal bovino (FBS) al 10 % a 37 °C durante 10 minutos. Después de la incubación, los lipoplejos se añadieron a los hepatocitos de ratón en un ensayo de respuesta a la dosis de 8 puntos y 3 veces, comenzando con la dosis máxima de 300 ng de ARNm de Cas9 y ARNsg 50 nM. Las dosis de ARN mensajero aumentan junto con la dosis de ARNg en cada condición, aunque en la Tabla 5 solo se enumera la dosis de ARNg. Las células se lisaron 72 horas después del tratamiento y el análisis NGS se realizó como se describe en el Ejemplo 1.

[0449] La respuesta a la dosis de la eficacia de edición para guiar la concentración se en muestras por triplicado. La Tabla 5 muestra la media de porcentaje de edición y la desviación estándar (SD) en cada concentración guía y un valor de EC_{50} calculado. La media y la desviación estándar (SD) se ilustran en la Fig. 1.

Tabla 5 – Media de porcentaje de edición en hepatocitos primarios de ratón

Muestra	CE_{50} (nM)	ARNsg (nM)	Media % edición	SD
ARNm de SpyCas9 + G000502	22,0	50	95,7	0,3
		16,7	40,9	14,8
		5,6	6,4	3,3
		1,9	0,8	0,3
		0,6	0,2	0,08
		0,2	0,1	0
		0,1	0,1	0
		0	0,1	0
Nme2 Cas9 ARNm Q SEQ ID NO: 27+ G021320	18,7	50	86,5	0,9
		16,7	41,8	2,1
		5,6	5,8	1,4
		1,9	1,2	0,3
		0,6	0,4	0,2
		0,2	0,1	0,1
		0,1	0,1	0
		0	0,1	0
ARNm de Nme2 Cas9 Q SEQ ID NO: 27 + G021256	20,9	50	92,3	0,5
		16,7	35,1	2
		5,6	2,6	0,5
		1,9	0,6	0,4
		0,6	0,1	0
		0,2	0,1	0
		0,1	0,1	0
		0	0,1	0

Ejemplo 3. Relación de ARNsg:ARNm en relación con ARNsg o ARNpg mediante el uso de

LNP

[0450] Se realizaron estudios para evaluar la eficacia de edición de diseños de ARNsg que contienen enlazadores de polietilenglicol (ARNpg). En el estudio se compararon dos ARNg dirigidos a TTR con la misma secuencia guía, uno de los cuales incluía tres enlazadores de polietilenglicol en la región constante de la guía (ARNpg, G021846) y uno de los cuales no (G021845), como se muestra en la Tabla 39B. Las guías y el ARNm se formularon en diferentes LNP y se mezclaron a las proporciones deseadas para la entrega a hepatocitos primarios de ratón (PMH) a través de nanopartículas lipídicas (LNP).

[0451] Las células PMH se prepararon, se trataron y se analizaron como se describe en el Ejemplo 1, a menos que se indique lo contrario. Las células PMH de los Laboratorios In Vitro ADMET (n.° de lote MCM114) se sembraron a una densidad de 15 000 células/pocillo. Las células fueron tratadas con LNP como se describe a continuación. Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon con una composición lipídica de 50/9/38/3, expresada como la relación molar del lípido ionizable A/colesterol/DSPC/PEG, respectivamente. Las LNP fueron formuladas con una relación molar de amina lipídica y ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. Las LNP encapsularon una sola especie de ARN, ya sea ARNg G021845, ARNg G021846 o ARNm (ARNm M) como se describe en el Ejemplo 1.

[0452] Las células PMH fueron tratadas con cantidades variables de LNP en relaciones de ARNg a ARNm de 1:4, 1:2, 1:1, 2:1, 4:1 u 8:1 en peso de carga de ARN. Se incluyeron muestras duplicadas en cada ensayo. Se analizaron las guías en una curva de respuesta a la dosis de 8 puntos y 3 veces a partir de una concentración de ARN total de 1 ng/µL, tal como se muestra en la Tabla 6. En la Tabla 6 se muestran los resultados de media de porcentaje de edición. En la Fig. 2A se muestra la media de porcentaje de edición para ARNsg G021845 y en la Fig. 2B se muestra la media de porcentaje de edición para ARNsg G021846. “ND” en la tabla representa valores que no se pudieron detectar debido a un fallo experimental.

Tabla 6. Media de porcentaje de edición en PMH

Relación de carga (ARNg:ARNm)	Dosis de LNP (ng/µL)	ARNsg (G021845)		ARNpg (G021846)	
		Media % edición	SD	Media % edición	SD
1:4	1	88,1	1,7	ND	ND
	0,3	68,7	5,7	78	0,3
	0,1	28,1	4,1	39,8	8,2

Relación de carga (ARNg:ARNm)	Dosis de LNP (ng/µL)	ARNsg (G021845)		ARNpg (G021846)	
		Media % edición	SD	Media % edición	SD
	0,03	8,7	2	5,1	0
	0,01	1,5	0,4	4	1,2
	0,004	0,6	0,5	0,2	0
	0,001	0,3	0,2	0,6	0,3
1:2	1	90,6	0	91,2	2,9
	0,3	78	2,4	85,6	1,4
	0,1	41,5	5,8	56,6	4,4
	0,03	23	5,4	17,5	0
	0,01	6,1	4,3	18,6	0,5
	0,004	0,1	0,1	3,4	1,7
	0,001	0,1	0	2,4	0,7
1:1	1	90,9	1,4	94,7	0,6
	0,3	71,8	4,2	84,7	0,9
	0,1	45,7	3,2	64,3	5,3
	0,03	27,4	1	44,8	11,5
	0,01	4,7	2,5	10,2	4,3
	0,004	0,2	0	1,7	0,7
	0,001	0,1	0	0,7	0,5
2:1	1	92,4	1,6	94,5	0,8
	0,3	80	1,3	85,7	0,2
	0,1	45,4	0	68	7,9
	0,03	47,2	3	49,3	0
	0,01	18,1	1,8	28,8	4,1
	0,004	0,8	0,7	3,8	2,4
	0,001	0,2	0,1	0,8	0,3
4:1	1	87,9	1,9	90,1	0
	0,3	80,2	2,2	84	0,1
	0,1	43,4	0	60,4	0,1
	0,03	46,2	0,5	46,1	0
	0,01	11,3	2,3	26,7	4,9

Relación de carga (ARNg:ARNm)	Dosis de LNP (ng/µL)	ARNsg (G021845)		ARNpg (G021846)	
		Media % edición	SD	Media % edición	SD
	0,004	0,4	0,2	1,5	0,4
	0,001	0,4	0,1	0,5	0,3
8:1	1	89,2	0	87,5	0
	0,3	76,7	3,9	78,6	3,1
	0,1	59,5	9,4	59,4	1,1
	0,03	36,4	7	45,3	0,5
	0,01	8,2	1,2	18,7	2,9
	0,004	0,6	0,6	2,6	0,3
	0,001	0,1	0	0,6	0,2

Ejemplo 3.1. Edición in vitro de guías pegiladas modificadas (ARNpg) en PMH mediante el uso de LNP

[0453] Se analizó el ARNpg modificado con el mismo sitio objetivo en el gen TTR del ratón para evaluar la eficacia de edición en células PMH.

[0454] Las células PMH se prepararon, se trataron y se analizaron como se describe en el Ejemplo 1, a menos que se indique lo contrario. Se usaron células PMH de In Vitro ADMET Laboratories (n.º de lote MC148) y se colocaron en placas en una densidad de 15 000 células/pocillo. Las formulaciones de LNP se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon con una composición lipídica de 50/9/38/3, expresada como la relación molar del lípido ionizable A/colesterol/DSPC/PEG, respectivamente. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6 y un ARNg indicado en la Tabla 7 o ARNm.

[0455] Las PMH en 100 µl de medio se trataron con LNP para 30 ng de ARNm total (ARNm P) en peso y LNP para ARNg en las cantidades indicadas en la Tabla 7. Las muestras se pasaron por duplicado. Los resultados de media de edición para PMH se muestran en la Tabla 7 y en la Fig. 3.

Tabla 7. Media de porcentaje de edición en PMH

Identificador de guía	ARNsg de LNP (ng/µL)	Media % edición	SD	Identificador de guía	ARNsg de LNP (ng/µL)	Media % edición	SD
G021844	0,7	96,6	0,5	G023416	0,7	91,5	1,8
	0,23	95,0	0,5		0,23	84,8	0,1
	0,08	80,0	5,9		0,08	56,4	2,7
	0,03	51,9	1,9		0,03	28,2	3,6
	0,009	13,9	0,4		0,009	10,0	1,7
	0,003	4,6	0,9		0,003	3,2	0,0
	0,001	0,8	0,1		0,001	0,8	0,3
	0,0003	0,2	0,1		0,0003	0,2	0,0
	0,0001	0,1	0,0		0,0001	0,1	0,0
	0,00004	0,2	0,1		0,00004	0,1	0,0
	0,00001	0,1	0,0		0,00001	0,1	0,0
	0	0,1	0,0		0	0,1	0,0
G023413	0,7	96,4	0,4	G023417	0,7	90,5	1,8
	0,23	92,5	0,7		0,23	71,6	0,2
	0,08	73,9	0,9		0,08	30,9	6,7
	0,03	36,4	2,6		0,03	12,8	1,3
	0,009	10,3	1,5		0,009	4,8	1,5
	0,003	2,4	0,7		0,003	0,4	0,4
	0,001	0,6	0,1		0,001	0,2	0,1
	0,0003	0,3	0,0		0,0003	0,1	0,0
	0,0001	0,1	0,0		0,0001	0,1	0,1
	0,00004	0,1	0,0		0,00004	0,1	0,0
	0,00001	0,1	0,0		0,00001	0,1	0,0
	0	0,1	0,0		0	0,1	0,0
G023414	0,7	96,5	0,2	G023418	0,7	96,8	0,3
	0,23	92,7	0,4		0,23	90,8	1,7
	0,08	74,1	2,7		0,08	63,3	1,8
	0,03	45,7	1,5		0,03	27,7	2,4
	0,009	13,7	0,7		0,009	8,8	0,5
	0,003	4,3	1,3		0,003	1,9	0,6

Identificador de guía	ARNsg de LNP (ng/µL)	Media % edición	SD	Identificador de guía	ARNsg de LNP (ng/µL)	Media % edición	SD
	0,001	0,7	0,1		0,001	0,7	0,2
	0,0003	0,2	0,0		0,0003	0,2	0,1
	0,0001	0,2	0,1		0,0001	0,1	0,0
	0,00004	0,2	0,1		0,00004	0,1	0,0
	0,00001	0,1	0,0		0,00001	0,1	0,0
	0	0,1	0,0		0	0,2	0,1
G023415	0,7	96,5	0,5	G023419	0,7	96,6	0,6
	0,23	92,6	0,7		0,23	93,4	1,3
	0,08	73,1	0,2		0,08	71,1	3,3
	0,03	34,4	0,8		0,03	29,0	4,6
	0,009	14,2	0,2		0,009	9,7	4,1
	0,003	3,9	0,4		0,003	2,3	0,5
	0,001	0,5	0,2		0,001	0,4	0,0
	0,0003	0,2	0,0		0,0003	0,1	0,0
	0,0001	0,2	0,0		0,0001	0,2	0,0
	0,00004	0,1	0,0		0,00004	0,2	0,0
	0,00001	0,1	0,0		0,00001	0,1	0,0
	0	0,1	0,0		0	0,1	0,0

Ejemplo 4. Estudios de ARNm de Nme2

Ejemplo 4.1 – Edición in vitro en hepatocitos primarios de ratón

[0456] Se analizaron ARNm mensajeros que codifican ORF de Nme2Cas9 con diferentes ubicaciones de la NLS para evaluar la eficacia de la edición en hepatocitos primarios de ratón (PMH).

[0457] Se prepararon PMH como se describe en el Ejemplo 1. La lipofección se realizó mediante el uso del reactivo de transfección Lipofectamine MessengerMAX (Invitrogen LMRNA001) de acuerdo con el protocolo del fabricante para transformar células con ARNsg G020361 100 nM dirigido a PCSK9 de ratón y con ARNm en las concentraciones enumeradas en la Tabla 8. Se incluyeron muestras por triplicado en el ensayo. Después de 72 horas de incubación a 37 °C en medio de mantenimiento, se recogieron las células y se realizó el análisis NGS como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados de media de edición con la desviación estándar (SD) se muestran en la Tabla 8 y la Fig. 4.

Tabla 8 – Media de porcentaje medio de edición en el locus PCSK9 en PMH

Construcción	Concentración de ARNm (ng/uL)	Media % edición	SD
ARNm H	2,00	0,07	0,05
	0,66	0,07	0,05
	0,22	0,03	0,05
	0,07	0,03	0,05
	0,03	0,03	0,05
	0,008	0,00	0,00
	0,003	0,00	0,00
	0,00	0,05	0,05
ARNm I	2,00	22,53	1,59
	0,66	10,37	2,25
	0,22	0,80	0,22
	0,07	0,07	0,05
	0,03	0,07	0,05
	0,008	0,03	0,05
	0,003	0,03	0,05
	0,00	0,20	0,28
ARNm J	2,00	26,30	0,86
	0,66	10,07	1,27
	0,22	0,93	0,33
	0,07	0,03	0,05
	0,03	0,03	0,05
	0,008	0,03	0,05
	0,003	0,03	0,05
	0,00	0,05	0,05
ARNm K	2,00	14,20	1,84
	0,66	6,70	1,16
	0,22	0,53	0,17
	0,07	0,07	0,09
	0,03	0,03	0,05
	0,008	0,00	0,00

Construcción	Concentración de ARNm (ng/uL)	Media % edición	SD
	0,003	0,00	0,00
	0,00	0,05	0,05
ARNm L	2,00	23,30	0,80
	0,66	10,57	1,54
	0,22	0,70	0,42
	0,7	0,07	0,05
	0,03	0,07	0,05
	0,008	0,07	0,05
	0,003	0,03	0,05
	0,00	0,05	0,05
ARNm N	2,00	22,63	2,25
	0,66	11,00	0,00
	0,22	0,97	0,19
	0,07	0,17	0,09
	0,03	0,03	0,05
	0,008	0,03	0,05
	0,003	0,00	0,00
	0,00	0,05	0,05
ARNm C	2,00	19,90	0,16
	0,66	8,40	2,20
	0,22	0,70	0,22
	0,07	0,03	0,05
	0,03	0,00	0,00
	0,008	0,03	0,05
	0,003	0,00	0,00
	0,00	0,00	0,00

Ejemplo 4.2 – Respuesta a la dosis de variantes y guías de ORF de Nme2 con variaciones de modificación química

[0458] Se analizaron ARNm mensajeros que codifican ORF de Nme2Cas9 con diferentes configuraciones de la NLS para evaluar la eficacia de la edición en hepatocitos primarios humanos (PHH) y células HEK-293. Los ensayos se realizaron mediante el uso de ARNg con secuencias guía

idénticas dirigidas al locus TS47 de VEGFA y los ARNg tenían varias longitudes y patrones de modificación química. Las células PHH se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las células HEK293 se descongelaron y se sembraron en placas a una densidad de 30 000 células/pocillo en placas de 96 pocillos en DMEM (Corning, 10-013-CV) con FBS al 10 % y se incubaron durante 24 horas. La lipofección se realizó mediante el uso del reactivo de transfección Lipofectamine MessengerMAX (Invitrogen LMRNA001) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se utilizó una serie de diluciones 1:3 de respuesta a la dosis que comenzaba con una dosis máxima de ARNg de 100 nM y ARNm de 1 ng/µL para transformar células con ARNg en las concentraciones enumeradas en las Tablas 9-10. Se incluyeron muestras replicadas en el ensayo. Después de 72 horas de incubación a 37 °C, se recogieron las células y se realizó el análisis NGS como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados de media de edición con la desviación estándar (SD) se muestran en la Tabla 9 y la Fig. 5A-5C para células HEK y la Tabla 10 y las Fig. 5D-5F para PHH

Tabla 9 – Media de porcentaje de edición en células HEK

ARNm	ARNg [nM]	G020055			G020073		
		Media	SD	N	Media	SD	N
ARNm C SEQ ID NO: 15	100	76,05	5,18	4	90,50	4,15	4
	33,33	61,68	14,86	4	75,55	8,65	4
	11,11	32,93	8,59	4	63,53	11,92	4
	3,70	14,63	4,08	4	39,88	2,40	4
	1,23	5,95	1,42	4	13,00	5,36	4
	0,41	3,35	0,60	4	6,03	1,05	4
	0,14	2,05	0,50	4	3,65	0,47	4
	0,00	1,50	0,22	4	1,30	0,22	4
ARNm I SEQ ID NO: 19	100	85,55	7,06	4	88,08	4,90	4
	33,33	65,33	17,06	4	77,13	4,78	4
	11,11	34,98	12,93	4	48,63	4,83	4
	3,70	21,25	13,09	4	22,43	6,49	4
	1,23	8,03	8,06	4	9,80	2,12	4
	0,41	2,83	1,94	4	5,55	0,94	4
	0,14	2,15	0,83	4	2,45	0,60	4
ARNm J SEQ ID NO: 20	100	87,03	3,79	4	90,93	1,14	4
	33,33	72,25	4,18	4	72,08	3,88	4
	11,11	40,05	5,01	4	42,83	9,02	4

ARNm	ARNg [nM]	G020055			G020073		
		Media	SD	N	Media	SD	N
	3,70	11,65	5,34	4	16,63	6,64	4
	1,23	5,78	0,86	4	7,00	1,47	4
	0,41	2,60	0,42	4	4,50	2,76	4
	0,14	1,53	0,50	4	1,78	0,24	4
	0,00	1,33	0,13	4	1,53	0,25	4

Tabla 10 – Media de porcentaje de edición en células PHH

ARNm	ARNg [nM]	G020055			G020073		
		Media	SD	N	Media	SD	N
ARNm C	100	27,70	4,29	3	31,43	3,63	3
	33,33	32,98	5,10	4	31,58	2,49	4
	11,11	25,55	2,53	4	33,58	1,06	4
	3,70	13,80	3,68	4	19,38	3,86	4
	1,23	6,20	0,68	4	12,83	3,60	4
	0,41	2,70	0,81	4	6,35	1,41	4
	0,14	2,25	0,66	4	3,18	1,05	4
	0,00	1,65	0,24	4	1,50	0,18	4
ARNm I	100	25,00	2,73	4	29,88	1,67	4
	33,33	25,73	3,69	4	26,60	4,95	4
	11,11	26,08	3,23	4	22,98	3,09	4
	3,70	14,55	3,74	4	19,03	3,55	4
	1,23	7,65	0,70	4	7,28	3,41	4
	0,41	4,18	0,97	4	4,15	0,62	4
	0,14	2,18	0,15	4	2,83	0,93	4
	0,00	1,40	0,12	4	1,35	0,17	4
ARNm J	100	27,90	1,57	4	36,38	5,06	4
	33,33	26,50	3,59	4	32,95	2,27	4
	11,11	21,23	3,98	4	29,88	3,59	4
	3,70	14,85	2,37	4	14,88	2,81	4
	1,23	6,78	2,29	4	6,43	0,74	4
	0,41	2,73	1,35	4	3,13	0,49	4
	0,14	2,63	1,69	4	2,45	0,73	4

ARNm	ARNg [nM]	G020055			G020073		
		Media	SD	N	Media	SD	N
	0,00	1,40	0,12	4	1,50	0,16	4

Ejemplo 4.3 – Respuesta a la dosis de variantes de Nme2 NLS mediante el uso de LNP en PMH

[0459] Se analizaron ARNm mensajeros que codifican ORF de Nme2Cas9 con diferentes ubicaciones de la NLS para evaluar la eficacia de la edición en hepatocitos primarios de ratón (PMH). El ensayo probó guías dirigidas al locus TTR del ratón e incluyó diseños de ARNsg y ARNpg.

[0460] Los PMH se prepararon como en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga, como se indica en la Tabla 11. Las LNP se prepararon con una composición lipídica de 50/9/38/3, expresada como la relación molar del Lípido ionizable A/colesterol/DSPC/PEG, respectivamente. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6.

[0461] Las células se trataron con 60 ng/100 µl de LNP que contenían ARNg por peso del ARN y con LNP que contenían ARNm como se indica en la Tabla 11. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C en medio E de Williams (Gibco, A1217601) con suplementos de mantenimiento y suero fetal bovino al 10 %. Después de 72 horas de incubación a 37 °C, se recogieron las células y se evaluó la edición mediante NGS como se describen en el Ejemplo 1. Se muestran los datos de media de porcentaje de edición en la Tabla 11 y la Figura 6.

Tabla 11. Media de porcentaje de edición en el locus TTR de ratón en hepatocitos primarios de ratón.

Muestra	ARNm LNP (ARN ng)	Media % edición	SD	N
ARNm P (2xNLS) G021536	40,000	92,30	0,85	3
	13,330	82,67	1,61	3
	4,440	62,27	2,96	3
	1,480	32,80	4,54	3
	0,490	11,23	1,37	3
	0,160	3,40	0,71	3
	0,050	0,80	0,22	3
	0,018	0,30	0,08	3
	0,006	0,20	0,08	3
	0,002	0,13	0,05	3

Muestra	ARNm LNP (ARN ng)	Media % edición	SD	N
	0,001	0,13	0,05	3
	0,000	0,10	0,00	3
ARNm P (2xNLS) G021844 (ARNpg)	40,000	96,17	0,12	3
	13,330	91,83	0,34	3
	4,440	75,37	6,80	3
	1,480	44,53	13,11	3
	0,490	18,30	5,77	3
	0,160	5,50	1,43	3
	0,050	1,63	0,71	3
	0,018	0,33	0,05	3
	0,006	0,17	0,05	3
	0,002	0,07	0,05	3
	0,001	0,10	0,00	3
	0,000	0,07	0,05	3
ARNm M (1xNLS) G021536	40,000	84,27	1,23	3
	13,330	66,23	5,39	3
	4,440	33,80	5,14	3
	1,480	10,17	5,51	3
	0,490	4,20	0,92	3
	0,160	1,10	0,45	3
	0,050	0,33	0,17	3
	0,018	0,23	0,09	3
	0,006	0,10	0,00	3
	0,002	0,10	0,00	3
	0,001	0,10	0,00	3
	0,000	0,07	0,05	3
ARNm M (1xNLS) G021844 (ARNpg)	40,000	88,83	0,37	3
	13,330	74,37	4,63	3
	4,440	39,00	3,72	3
	1,480	16,40	2,52	3
	0,490	4,03	0,77	3
	0,160	1,27	0,05	3

Muestra	ARNm LNP (ARN ng)	Media % edición	SD	N
	0,050	0,23	0,05	3
	0,018	0,20	0,08	3
	0,006	0,10	0,00	3
	0,002	0,10	0,00	3
	0,001	0,10	0,00	3
	0,000	0,10	0,00	3

Ejemplo 4.4 – Respuesta a la dosis de variantes de Nme2 NLS mediante el uso de LNP en PMH

[0462] Se analizaron ARNm mensajeros que codifican ORF Nme2Cas9 con diferentes ubicaciones de la NLS para evaluar la eficiencia de la edición en hepatocitos primarios de ratón (PMH).

[0463] Los PMH (Gibco, MC148) se prepararon como en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga. Las LNP se prepararon con una composición lipídica de 50/9/38/3, expresada como la relación molar del Lípido ionizable A/colesterol/DSPC/PEG, respectivamente. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6.

[0464] Se trataron las células con 30 ng en peso de ARN/100 µl de LNP que contenían ARNg G021844 y LNP que contenían ARNm tal como se indica en la Tabla LS4. Las células se incubaron durante 24 horas en medio E de Williams (Gibco, A1217601) con suplementos de mantenimiento y suero fetal bovino al 10 %. Después de 72 horas de incubación, se recogieron las células y se evaluó la edición mediante NGS como se describen en el Ejemplo 1. Se muestran los datos de media de porcentaje de edición en la Tabla 12 y la Figura 7.

Tabla 12 – Media de porcentaje de edición en PMH tratados con LNP.

ARNm	ARNm LNP (ng/uL)	Media	SD	N	EC_{50} (ng/uL)
ARNm C SEQ ID NO: 15	0,30	86,30	4,46	3	0,0082
	0,10	84,17	5,52		
	0,03	75,80	1,91		
	0,01	43,90	14,36		
	0,004	34,03	8,64		
	0,001	15,63	4,35		

ARNm	ARNm LNP (ng/uL)	Media	SD	N	EC_{50} (ng/uL)
	0,0004	6,17	2,41		
	0,0001	3,47	0,62		
	0,00005	2,37	0,34		
	0,00002	3,00	0,64		
	0,00001	2,60	0,57		
	0,00	2,70	0,16		
ARNm J SEQ ID NO: 20	0,30	91,30	2,92	3	0,0053
	0,10	89,60	4,23		
	0,03	80,93	8,17		
	0,01	62,85	14,35		
	0,004	39,95	5,15		
	0,001	16,70	3,79		
	0,0004	7,73	2,98		
	0,0001	4,23	0,95		
	0,00005	2,80	0,70		
	0,00002	3,23	0,54		
	0,00001	2,67	0,48		
	0,00	3,60	0,57		
ARNm Q SEQ ID NO: 27	0,30	90,67	4,40	3	0,0065
	0,10	86,77	5,43		
	0,03	80,27	6,65		
	0,01	56,90	5,48		
	0,004	35,45	1,35		
	0,001	12,63	3,16		
	0,0004	5,17	0,56		
	0,0001	2,73	0,17		
	0,00005	2,97	0,41		
	0,00002	2,73	0,21		
	0,00001	2,87	0,56		
	0,00	2,43	0,82		
ARNm N	0,30	93,93	2,20	3	00045

ARNm	ARNm LNP (ng/uL)	Media	SD	N	EC_{50} (ng/uL)
SEQ ID NO: 24	0,10	90,97	1,77		
	0,03	82,80	8,24		
	0,01	68,67	10,18		
	0,004	42,07	2,25		
	0,001	24,13	4,21		
	0,0004	10,60	0,94		
	0,0001	4,67	0,66		
	0,00005	3,30	1,84		
	0,00002	3,37	0,69		
	0,00001	2,53	0,90		
	0,00	2,33	1,48		
ARNm P SEQ ID NO: 26	0,30	94,47	1,04	3	0,0036
	0,10	95,03	0,96		
	0,03	91,27	2,36		
	0,01	74,77	6,91		
	0,004	50,57	4,89		
	0,001	22,67	0,25		
	0,0004	8,27	0,74		
	0,0001	4,93	0,70		
	0,00005	3,37	0,74		
	0,00002	2,93	0,68		
	0,00001	2,87	0,05		
	0,00	2,87	0,45		
ARNm M SEQ ID NO: 23	0,30	92,00	0,80	3	0,0093
	0,10	91,40	1,90		
	0,03	79,70	0,70		
	0,01	53,10	6,80		
	0,004	22,47	14,28		
	0,001	8,20	4,20		
	0,0004	4,57	1,57		
	0,0001	2,73	0,31		

ARNm	ARNm LNP (ng/uL)	Media	SD	N	EC_{50} (ng/uL)
	0,00005	3,07	0,21		
	0,00002	2,93	0,09		
	0,00001	2,77	0,66		
	0,00	3,47	1,09		
ARNm O SEQ ID NO: 25	0,30	89,40	7,00	3	0,0042
	0,10	86,83	12,52		
	0,03	78,17	15,41		
	0,01	64,83	12,48		
	0,004	47,33	9,03		
	0,001	20,67	7,12		
	0,0004	8,60	2,95		
	0,0001	2,47	1,33		
	0,00005	4,13	0,37		
	0,00002	2,80	0,62		
	0,00001	11,13	231.		
	0,00	6,13	2,16		

Ejemplo 5 – Expresión de la proteína NmeCas9

Ejemplo 5.1 Expresión de proteína en hepatocitos humanos primarios

[0465] Para cuantificar la expresión de cada construcción de ARNm, se midieron los niveles de expresión de ARNm y proteína después de la administración mediante LNP de ARNm que codifican SpyCas9 o NmeCas9 a hepatocitos humanos primarios.

[0466] Las células PHH se prepararon como en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga. Las LNP se prepararon con una relación molar de 50 % de Lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6.

[0467] Las células recibieron una dosis de una LNP que contenía ARNm (solo ARNm), o dos LNP que contenían ARNm o ARNg. Cada LNP se aplicó a las células a razón de 16,7 ng de carga total de ARN/100 µl. Tras el tratamiento con LNP, las células se incubaron durante 24 horas en medio E de Williams (Gibco, A1217601) con suplementos de mantenimiento y suero fetal bovino al 10 %.

Después de 24 horas de incubación a 37 °C, se recogieron las células y se cuantificó la expresión mediante el sistema de detección lítica Nano-Glo HiBiT (Promega, N3030) siguiendo las instrucciones del fabricante. La luminiscencia en bruto se normalizó a una curva estándar mediante el uso de la proteína de control HiBiT (Promega, N3010). La expresión de proteínas de diferentes variantes de Cas9, que se muestran en la Tabla 13 y la Figura 8, se normalizó con respecto a la expresión de SpyCas9 medida en los hepatocitos correspondientes administrados solo con el ARNm de SpyCas9. De acuerdo con los datos mostrados en la Tabla 13, la expresión de proteínas de estas mismas construcciones fue mayor para la construcción NmeCas9 que para la construcción SpyCas9 cuando se detectó mediante inmunotransferencia western con un anticuerpo anti-HiBiT de extractos de células PHH o según se midió mediante detección de HiBiT en células PMH, PCH, PHH y PRH.

Tabla 13 – Expresión media de las variantes de Cas9 en comparación con la expresión de SpyCas9 en los hepatocitos correspondientes administrados únicamente con el ARNm de SpyCas9, medido mediante el ensayo HiBiT

ARNm	ARNg	Tipo de célula	Cantidad de expresión	
			Media	N
ARNm de Spy Cas9	Ninguno	PMH	1	2
		PRH	1	3
		PCH	1	3
		PHH	1	3
	G000502	PMH	0,8	2
		PRH	2,7	3
		PCH	1,8	3
		PHH	0,6	3
ARNm de Nme2 Cas9 M	Ninguno	PMH	6,8	2
		PRH	19,2	3
		PCH	7,3	3
		PHH	4,3	3
	G021536	PMH	5,1	2
		PRH	11,5	3
		PCH	4,1	3
		PHH	3,0	3

Ejemplo 5.2: Expresión de proteína en linfocitos T

[0468] Para cuantificar la expresión de cada construcción de ARNm, se midieron los niveles de expresión de proteína después de la administración mediante LNP de ARNm que codifican SpyCas9 o Nme2Cas9 a linfocitos T.

[0469] La aféresis de donante humano sano se obtuvo comercialmente (Hemacare). Se aislaron linfocitos T de dos donantes (W106 y W864) mediante selección negativa utilizando el kit de aislamiento de linfocitos T humanos EasySep (Stem Cell Technology, Cat. 17951) en el instrumento MultiMACS Cell24 Separator Plus de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los linfocitos T aislados se criopreservaron en medio de congelación CS10 (Cryostor, Cat., 07930) para uso futuro.

[0470] Tras la descongelación, los linfocitos T se cultivaron en medio de crecimiento de linfocitos T completo compuesto de medio base CTS OpTmizer (medio CTS OpTmizer (Gibco, A1048501) con GlutaMAX 1X, amortiguador HEPES 10 mM, penicilina/estreptomicina al 1 %) complementado con citocinas (200 UI/ ml de IL2, 5 ng/ml de IL7 y 5 ng/ml de IL15) y suero humano al 2,5 % (Gemini, 100-512). Después de dejar en reposo durante la noche a 37 °C, los linfocitos T a una densidad de 1e6/ml se activaron con el reactivo TransAct de linfocitos T (dilución 1:100, Miltenyi) y se incubaron en una incubadora de cultivo de tejidos durante 48 horas.

[0471] Los linfocitos T activados se trataron con LNP que administraban ARNm que codificaban ARNm de Nme2 o ARNm de Spy con etiquetas HiBiT. Las LNP se prepararon en general como en el Ejemplo 1. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. Las LNP que encapsulaban ARNm de Nme2Cas9 utilizaron Lípido A, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP que encapsulaban ARNm de SpyCas9 utilizaron Lípido A, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38,5 % de colesterol, 10 % de DSPC y 1,5 % de PEG2k-DMG.

[0472] Inmediatamente antes del tratamiento de linfocitos T con LNP, las LNP se preincubaron a 37 °C durante 5 minutos a una concentración de LNP de 13,33 ug/ml de ARN total con 10 ug/ml de ApoE3 (Peprotech, n.º de Cat. 350-02) en medio completo de linfocitos T complementado con citoquinas (200 UI/ml de IL2 (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/ml de IL7 (Peprotech, Cat. 200-07) y 5 ng/ml de IL15 (Peprotech, Cat. 200-15) y suero humano al 2,5 % (Gemini, 100-512). Después de la incubación, las LNP se mezclaron 1:1 en volumen con linfocitos T en el medio completo de linfocitos T con citocinas utilizadas para la incubación de ApoE. Los linfocitos T se recogieron para el análisis de la expresión de proteínas a las 24 h, 48 h y 72 h después del tratamiento con LNP. Los linfocitos T se lisaron mediante el ensayo lítico Nano-Glo® HiBiT

(Promega) y los niveles de proteína Cas9 se cuantificaron mediante el sistema de detección extracelular Nano-Glo® Apoye HiBiT (Promega, Cat. N2420) siguiendo las instrucciones del fabricante. La luminiscencia se midió mediante el uso del lector de placas Biotek Neo2.La regresión lineal se trazó en GraphPad mediante el uso del número de proteínas y las lecturas de luminiscencia de los controles estándar, lo que obligó a que la línea pasara por X = 0, Y = 0. Se utilizó la ecuación Y = ax + 0 para calcular el número de proteínas por lisado.

[0473] Las muestras se normalizaron a la media de SpyCas9 a una dosis de LNP de 0,83 ug/ml. Las Tablas 14A-14B y la Figura 9A-9F muestran la expresión relativa de la proteína Cas9 en células activadas cuando el ARNm a las 24, 48 y 72 horas después del tratamiento con LNP en el Donante 1 o el Donante 2. Cas9 se expresó de una manera dependiente de la dosis en linfocitos T activados. La expresión de proteínas fue mayor en las muestras de Nme2Cas9 en comparación con la muestra de SpyCas9 en linfocitos T activados.

Tabla 14A: Expresión de proteínas normalizada a la muestra media de 0,83 ug/ml de SpyCas9 para el donante 1

		Donante 1 de linfocitos T					
		ARNm P SEQ ID NO: 26		**ARNm M SEQ ID NO: 23**		**Spy Cas9**	
Punto temporal (horas)	**LNP (ug/mL)**	Media	N	Media	N	Media	N
24 h	6,67	89,3	2	86,5	2	26,5	2
	3,33	67,7	2	50,3	2	11,3	2
	1,67	32,4	2	13,5	2	4,4	2
	0,83	7,3	2	2,9	2	1,0	2
	0,42	1,6	2	0,8	2	0,2	2
	0,21	0,4	2	0,3	2	0,1	2
	0,10	0,2	2	0,1	2	0,0	2
	0,00	0,0	2	0,0	2	0,0	2
48 h	6,67	657,2	2	987,0	2	165,9	2
	3,33	487,4	2	551,0	2	58,5	2
	1,67	271,0	2	165,1	2	21,4	2
	0,83	64,5	2	32,3	2	4,3	2
	0,42	11,8	2	7,8	2	1,0	2
	0,21	3,2	2	2,6	2	0,1	2
	0,10	1,1	2	0,7	2	0,1	2

Punto temporal (horas)	LNP (ug/mL)	Donante 1 de linfocitos T					
		ARNm P SEQ ID NO: 26		ARNm M SEQ ID NO: 23		Spy Cas9	
		Media	N	Media	N	Media	N
	0,00	0,0	2	0,0	2	0,0	2
72 h	6,67	53,8	2	125,6	2	24,6	2
	3,33	40,8	2	75,6	2	11,6	2
	1,67	23,1	2	25,0	2	3,5	2
	0,83	5,6	2	4,0	2	1,0	2
	0,42	1,0	2	1,3	2	0,2	2
	0,21	0,2	2	0,4	2	0,0	2
	0,10	0,2	2	0,0	2	0,1	2
	0,00	0,0	2	0,0	2	0,0	2

Tabla 14B: Expresión de proteínas normalizada a la muestra media de 0,83 ug/ml de SpyCas9 para el donante 2

Punto temporal (horas)	LNP (ug/mL)	Donante 2 de linfocitos T					
		ARNm P		ARNm M		SpyCas9	
		Media	SD	Media	SD	Media	SD
24 h	6,67	151,5	2	134,0	2	36,2	2
	3,33	98,2	2	64,5	2	17,2	2
	1,67	37,6	2	19,4	2	4,9	2
	0,83	10,4	2	4,5	2	1,0	2
	0,42	2,4	2	1,0	2	0,2	2
	0,21	0,7	2	0,4	2	0,1	2
	0,10	0,3	2	0,2	2	0,0	2
	0,00	0,0	2	0,0	2	0,0	2
48 h	6,67	713,6	2	1067,3	2	119,0	2
	3,33	507,5	2	587,1	2	54,9	2
	1,67	229,0	2	149,2	2	15,9	2
	0,83	59,1	2	33,8	2	3,6	2
	0,42	10,5	2	8,3	2	1,0	2
	0,21	3,1	2	2,8	2	0,3	2

Punto temporal (horas)	LNP (ug/mL)	Donante 2 de linfocitos T					
		ARNm P		ARNm M		SpyCas9	
		Media	SD	Media	SD	Media	SD
	0,10	1,0	2	1,9	2	0,2	2
	0,00	0,0	2	0,2	2	0,0	2
72 h	6,67	53,8	2	108,2	2	17,1	2
	3,33	40,7	2	60,5	2	8,3	2
	1,67	19,3	2	18,2	2	3,1	2
	0,83	4,7	2	3,8	2	1,0	2
	0,42	1,3	2	1,4	2	0,3	2
	0,21	0,4	2	0,4	2	0,1	2
	0,10	0,3	2	0,0	2	0,4	2
	0,00	0,0	2	0,1	2	0,0	2

Ejemplo 6. Edición *in vivo* en hígado de ratón con nanopartículas lipídicas (LNP)

[0474] Las LNP utilizadas en todos los estudios *in vivo* se formularon como se describe en el Ejemplo 1. Las desviaciones del protocolo se indican en el Ejemplo respectivo. La solución de transporte y almacenamiento (TSS) utilizada en la preparación de LNP se dosificó en el experimento como control negativo de solo vehículo.

***Edición* in vivo en el modelo del ratón**

[0475] Se evaluaron diseños de guías seleccionados para verificar la eficacia de edición *in vivo*. En cada estudio con ratones se utilizaron ratones hembra CD-1 de 6-10 semanas de edad. Los animales se pesaron antes de la dosis. Las LNP se formularon en general como se describe en el Ejemplo 1. Las LNP contenían una proporción molar de 50 % de lípido A ionizable, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Los montajes de ácido nucleico lipídico se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6.

[0476] Se dosificaron las LNP por medio de la vena lateral de la cola a un volumen de 0,2 mL por animal (aproximadamente 10 mL por kilogramo de peso corporal). El peso corporal se midió veinticuatro horas después de la administración. Alrededor de 6-7 días después de la administración de LNP, los animales se sacrificaron mediante desangrado bajo anestesia con isoflurano después de la dosis. La sangre se recogió mediante punción cardíaca en tubos separadores de suero. En los estudios de edición *in vivo* se recogió tejido hepático del lóbulo medial izquierdo de cada animal para extracción y análisis de ADN.

[0477] Para los estudios *in vivo*, se extrajo ADN genómico de tejido mediante el uso de un kit de extracción basado en microesferas, por ejemplo, el kit Zymo Quick- DNA 96 (Zymo Research, n.º de Cat. D3010) según el protocolo del fabricante. El análisis de NGS se realizó como se describe en el Ejemplo 1.

Análisis ELISA de transtiretina (TTR) utilizado en estudios de animales

[0478] Se recogió sangre y se aisló suero tal como se describió anteriormente. Los niveles totales de TTR en suero se determinaron mediante el uso del kit de ELISA de prealbúmina de ratón (transtiretina) (Aviva Systems Biology, Cat. OKIA00111). Los reactivos y estándares del kit se prepararon de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se diluyó el suero de ratón hasta una dilución final de 10 000 veces con 1x de diluyente de ensayo. Se agregaron diluciones de curva estándar (100 µL cada una) y muestras de suero diluidas a cada pocillo de la placa de ELISA prerrecubierta con anticuerpo de captura. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de lavar. Se agregó conjugado de anticuerpo y enzima (100 µL por pocillo) durante una incubación de 20 minutos. Se eliminó el conjugado de anticuerpo sin unir y la placa se volvió a lavar antes de la adición de solución de sustrato cromogénico. La placa se incubó durante 10 minutos antes de agregar 100 µL de la solución de detención, por ejemplo, ácido sulfúrico (aproximadamente 0,3 M). La placa se leyó en un lector de placas Clariostar a una absorbancia de 450 nm. Los niveles en suero de TTR se calcularon mediante el software SoftMax Pro ver. 6.4.2 o software Mars ver. 3.31 mediante el uso de una curva logística de cuatro parámetros que se ajuste a la curva estándar. Los valores en suero finales se ajustaron para la dilución del ensayo. Se determinaron los valores de porcentaje de inactivación de proteínas (%KD) en relación con los controles, que generalmente eran animales tratados con el vehículo (TSS) a menos que se indique lo contrario. El porcentaje de TSS se calculó al dividir el valor de TTR de cada muestra entre el valor promedio del grupo de TSS y luego se ajustó a un valor porcentual.

Ejemplo 6,1. Edición *in vivo* mediante el uso de LNP coformuladas

[0479] La eficacia de edición de los ARNsg modificados probados en el Ejemplo 4,2 se evaluó adicionalmente en un modelo de ratón. Se probaron diseños de ARN guía con secuencias guía idénticas dirigidas a PCSK9 de ratón pero con regiones conservadas de diferentes longitudes. Se prepararon las LNP tal como se describe en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon mediante el uso de lípido A ionizable, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. Un ARNg dirigido al gen PCSK9, como se indica en la Tabla 15, y el ARNm C se coformularon a 1:2 de ARNg con respecto a ARNm mediante peso en las LNP. Las LNP se administraron a ratones CD-1 hembra (n=5) a una

dosis de 1 mg/kg de ARN total como se describió anteriormente. Los ratones se sacrificaron 7 días después de la dosificación. La eficacia de edición para las LNP que contenían los ARNsg indicados se muestran en la Tabla 15 y se ilustran en la Figura 10.

Tabla 15. Media de porcentaje de edición en hígado de ratón.

Guía	Dosis (mg/kg)	Media % edición	SD
Vehículo	-	0,0	0,0
G017564	1	2,5	0,9
G017565	1	2,2	1,0
G017566	1	2,2	1,2

Ejemplo 6.2. Edición *in vivo* mediante el uso de LNP de ARNm y ARNpg

[0480] Se evaluó la eficiencia de edición *in vivo* de los ARNpg modificados. Cuatro nucleótidos en cada uno de los bucles de la región de repetición/antirrepetición, la horquilla 1 y la horquilla 2 se sustituyeron con enlazadores PEG Spacer-18, además de las modificaciones de guía especificadas en el estudio anterior en el Ejemplo 6,1.

[0481] Las LNP se prepararon generalmente como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga. Las LNP que contenían lípido A ionizable, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6.

[0482] Se administraron LNP que contenían ARNg dirigido al gen de TTR indicadas en la Tabla 16 a ratones CD-1 hembra (n=5) a una dosis de 0,1 mg/kg a 0,3 mg/kg de ARN total como se describió anteriormente. La LNP que contenía ARNm (ARNm M SEQ ID NO: 23) y la LNP que contenía ARNpg (G021846 o G021844) se administraron simultáneamente a una relación de 1:2 en peso de ARN, respectivamente. Los ratones fueron sacrificados 7 días después de la dosis.

[0483] La eficacia de la edición, la reducción de la TTR sérica y el porcentaje de TSS para las LNP que contenían los ARNpg indicados se muestran en la Tabla 16 y se ilustran en las Figuras 11A-11C, respectivamente.

Tabla 16. Edición en hígado, proteína TTR sérica e inactivación de proteína TTR

Guía	Dosis (mg/kg)	Media % edición	SD	TTR en suero media (ug/ml)	SD	Media % TSS	SD
TSS	NA	0,1	0	733,1	131,2	100	17,9
G021846	0,1	21,9	2,8	369,5	56,2	50,4	7,7
	0,3	33,8	2,9	269,8	21,3	36,8	2,6
G021844	0,1	59,6	3,9	84,1	26,6	11,5	3,6
	0,3	71,6	1,8	24,4	9,2	3,3	1,2

[0484] Se evaluó un ARNpg (G021844) del estudio descrito anteriormente en ratones con ARNm alternativos en diferentes niveles de dosis. Las LNP se prepararon generalmente como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga. Las LNP que contenían ARNpg (G21844) o ARNm (ARNm P o ARNm M) se formularon como se describe en el Ejemplo 1. Las LNP utilizadas se prepararon con lípido A ionizable, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP fueron formuladas con una relación molar de amina lipídica a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. Tanto G000502 como G021844 tienen como objetivo el exón 3 del gen TTR del ratón. Se administraron dosis de la LNP que contenía ARNpg y la LNP que contenía ARNm simultáneamente en base al peso combinado de ARN en una relación de 2:1 guía:ARNm en peso de ARN, respectivamente. Se coformuló una LNP adicional con G000502 y ARNm de SpyCas9 en una proporción de 1:2 en peso, respectivamente, una relación preferida entre la guía y el ARNm de SpyCas9.

[0485] Se administraron las LNP indicadas en la Tabla 17 a ratones CD-1 hembra (n=4) a una dosis de 0,1 mg/kg a 0,03 mg/kg de ARN total. La eficacia de edición para las LNP que contenían los ARNg indicados se muestran en la Tabla 17 y se ilustran en la Figura 11D y 11E.

Tabla 17. Edición hepática e inactivación de la proteína TTR en suero

Guía	ARNm	Dosis (mg/kg)	Media % edición	SD	TTR en suero media (ug/ml)	SD
TSS	TSS	NA	0,12	0,04	937,4	100,5
G000502	SpyCas9	0,1	44,50	6,9	370,7	80,1

G021844	ARNm P SEQ ID NO: 26	0,03	37,70	2,9	398,7	41,9
		0,1	65,40	2,2	92,8	27,5
	ARNm M SEQ ID NO: 23	0,03	32,02	2,1	527,4	93,6
		0,1	62,50	17,4	268,6	236,8

Ejemplo 6.3. Edición *in vivo* mediante el uso de LNP de ARNm y ARNsg

[0486] Las LNP se prepararon generalmente como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga. Las LNP utilizadas se prepararon con Lípido A, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. Los ARNsg se diseñaron para dirigirse al gen pcsk9 (G020361) o al gen Rosa26 (G020848).

[0487] Se administraron las LNP que contenían ARNsg o ARNm a ratones CD-1 hembra (n=5) a una dosis de 1 mg/kg de ARN total. Los ARNm probados (ARNm C, ARNm J, ARNm Q, ARNm N) se diseñaron con números y configuraciones variables de NLS. Las LNP se dosificaron simultáneamente en función del peso combinado de la carga de ARN en una relación de 1:1 de ARNg:ARNm por peso de ARN. La media de porcentaje de edición se muestra en la Tabla 18 y se ilustra en la Figura 12.

Tabla 18. Media de porcentaje de edición en hígado de ratón.

Guía	ARNm	Dosis (mg/kg)	Media % indel	SD
TSS	TSS	NA	0,1	0,0
G020361	ARNm C	1	3,7	1,5
	ARNm J	1	2,1	0,8
	ARNm Q	1	4,5	1,8
	ARNm N	1	3,6	1,0
G020848	ARNm C	1	0,8	0,3
	ARNm J	1	0,4	0,1
	ARNm Q	1	0,7	0,2
	ARNm N	1	0,9	0,5

Ejemplo 7. Edición *in vivo* con NmeCas9 y ARNsg o ARNpg

[0488] La eficiencia de edición de los ARNpg modificados probados con Nme2Cas9 fue evaluada en un modelo de ratón. Todos los ARNsg de Nme evaluados comprendían la misma secuencia guía de 24 nt dirigida a mTTR.

[0489] Las LNP se prepararon generalmente como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga. Las LNP utilizadas se prepararon con Lípido A, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. Las LNP se mezclaron a una relación de 2:1 en peso de ARNg con respecto a la carga de ARNm. La dosis se calcula en base a la masa de ARN combinada de ARNg y ARNm. La solución de transporte y almacenamiento (TSS) utilizada en la preparación de LNP se dosificó en el experimento como control negativo de solo vehículo.

[0490] Se utilizaron ratones hembra CD-1, de 6-10 semanas de edad en cada estudio con ratones (n = 5 por grupo, salvo control de TSS n = 4). Las formulaciones se administraron por vía intravenosa a través de una inyección en la vena de la cola de acuerdo con las dosis enumeradas en la Tabla 19. Los animales se observaron periódicamente en busca de efectos adversos durante al menos 24 horas después de la dosis. Seis días después del tratamiento, los animales fueron sacrificados por punción cardíaca bajo anestesia con isoflurano y se recogió tejido hepático para su análisis posterior. Se recolectaron sacabocados de hígado con un peso entre 5 y 15 mg para el aislamiento de ADN genómico y ARN total. Las muestras de ADN genómico se analizaron con secuenciación NGS como se describe en el Ejemplo 1. La eficacia de edición para las LNP que contenían los ARNm y ARNg indicados se muestran en la Tabla 19 y se ilustran en la Figura 13.

Tabla 19 – Media de porcentaje de edición en hígado de ratón

ARNm	ARNg	Dosis (mg/kg)	Media % edición	SD	N
TSS	TSS	-	0,08	0,05	4
ARNm P (2x término N NLS, HiBiT)	G021536 (101-nt Nme ARNsg)	0,03	21,68	6,87	5
		0,1	63,22	3,28	5
ARNm P (2x término N NLS, HiBiT)	G021844 (ARNpg Nme 93-nt)	0,03	36,28	9,45	5
		0,1	66,44	3,55	5
ARNm O (2 x término N NLS)	G021844 (ARNpg Nme 93-nt)	0,03	40,88	14,16	5
		0,1	66,02	5,01	5

Ejemplo 8. Edición de bases *in vivo* con ARNg de Nme2Cas9

[0491] La eficiencia de edición de los ARNg modificados con diferentes ARNm fueron probados con la construcción del editor de bases Nme en el modelo de ratón. Este experimento se realizó en paralelo al Ejemplo 7 y utilizó las mismas muestras de control. Las LNP se prepararon generalmente como se describe en el Ejemplo 1 con una sola especie de ARN como carga. Las LNP utilizadas se prepararon con Lípido A, colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de aminas lipídicas a fosfato de ARN (N:P) de alrededor de 6. Las LNP utilizadas se formularon como se describe en el Ejemplo 1, excepto que cada componente, ARN guía o ARNm se formuló individualmente en una LNP, y la LNP se mezcló antes de la administración como se describe en la Tabla 20. Para la Nme2Cas9 y las muestras de editor de base Nme2Cas9, se mezclaron las LNP a una relación de 2:1 en peso de carga de ARNg con respecto a ARNm editor. Para las muestras del editor de bases SpyCas9 , las LNP se mezclaron en una relación de 1:2 en peso de ARNg con respecto a carga de ARNm del editor. La dosis, como se indica en la Tabla 20 y la Figura 14, se calcula en base al peso de ARN combinado de ARNg y ARNm del editor. Las muestras del editor de bases se trataron con 0,03 mpk adicionales de ARNm de UGI. La solución de transporte y almacenamiento (TSS) utilizada en la preparación de LNP se dosificó en el experimento como control negativo de solo vehículo.

[0492] Se utilizaron ratones hembra CD-1, de 6-10 semanas de edad en cada estudio con ratones (n = 5 por grupo, salvo control de TSS n = 4). Las formulaciones se administraron por vía intravenosa a través de una inyección en la vena de la cola de acuerdo con las dosis enumeradas en la Tabla 20. Los animales se observaron periódicamente en busca de efectos adversos durante al menos 24 horas después de la dosis. Seis días después del tratamiento, los animales fueron sacrificados mediante punción cardíaca bajo anestesia con isoflurano; se recolectó tejido hepático para análisis corriente abajo. Se recolectaron sacabocados de hígado con un peso entre 5 y 15 mg para el aislamiento de ADN genómico y ARN total. El ADN genómico se extrajo mediante el uso de un kit de aislamiento de ADN (ZymoResearch,. D3010) y las muestras se analizaron con secuenciación NGS como se describe en el Ejemplo 1. La eficacia de edición para las LNP que contenían los ARNg indicados se muestran en la Tabla 20 y se ilustran en la Figura 14.

Tabla 20 – Media de porcentaje de edición en hígado de ratón.

Muestra	Dosis (mg/kg)	% de C a T			% de C a A/G			% de indel		
		Media	SD	n	Media	SD	n	Media	SD	n
TSS	0	0,00	0,00	4	0,10	0,00	4	0,08	0,05	4
ARNm O + G021844 (Nme2Cas9 + ARNpg)	0,03	0,00	0,00	5	0,08	0,04	5	40,88	14,16	5
	0,1	0,00	0,00	5	0,02	0,04	5	66,02	5,01	5
ARNm S + ARNm G + G021844 (Editor de base Nme2 + UGI + ARNpg)	0,03	25,60	5,28	5	3,50	0,76	5	11,14	2,18	5
	0,1	46,34	1,53	5	5,74	0,33	5	13,52	0,90	5
ARNm E + ARNm G + G000502 (SpyBC22n + UGI + ARNsg)	0,03	9,28	2,82	5	0,94	0,54	5	7,34	1,61	5
	0,1	30,72	8,51	5	2,86	0,23	5	15,60	2,58	5

Ejemplo 9. Selección de guía con ARNm de Nme1Cas9 y Nme3Cas9 en linfocitos T

[0493] La eficacia de edición de un andamiaje de ARNg modificado se probó en linfocitos T con ARNm de Nme1Cas9 o Nme3Cas9 mediante el uso de guías con 9 secuencias objetivo distintas en el locus TRAC.

[0494] La aféresis de un donante humano sano se obtuvo en el mercado (Hemacare, donante 3786), y las células se lavaron y volvieron a suspender en amortiguador CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec, cat. 130-070-525) y se procesaron en un dispositivo MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Los linfocitos T se aislaron mediante selección positiva con un kit Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead, para seres humanos (Miltenyi Biotec, cat. 130-122-352). Los linfocitos T se dividieron en alícuotas y se crioconservaron para uso en Cryostor® CS10 (StemCell Technologies Cat. 07930). Tras la descongelación, los linfocitos T se colocaron en placas de 1,0 x 10^6 células/mL en medio de cultivo de linfocitos T (TCGM) compuesto de CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM y T Cell Expansion Supplement (Thermo Fisher cat. A1048501), suero AB humano al 5 % (GeminiBio, Cat. 100-512), 1X penicilina-estreptomicina, 1X Glutamax, HEPES 10 mM, 200 U/mL de interleucina-2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina-7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina-15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15). Los linfocitos T se dejaron en reposo en este medio durante 24 horas, momento donde se activaron con T Cell TransAct™, reactivo humano (Miltenyi, Cat. 130-111-160) añadido en una proporción de 1:100 por volumen.

[0495] Para la selección de la guía de Nme1Cas9, se prepararon soluciones que contenían ARNm que codifica Nme1Cas9 (ARNm AB) en amortiguador P3. Los ARN guía dirigidos a diversos

sitios en el locus TRAC se desnaturalizaron durante 2 minutos a 95 °C y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Cuarenta y ocho horas después de la activación, los linfocitos T se recogieron, centrifugaron y resuspendieron a una concentración de 12,5 x 10^6 células/mL en amortiguador de electroporación P3 (Lonza). Para cada pocillo que se iba a electroporar, se mezclaron 1 x 10^5 células con 600 ng de ARNm de Nme1Cas9 y 5 µM de ARNg en un volumen final de 20 µL de amortiguador de electroporación P3. Esta mezcla se transfirió por duplicado a una placa Nucleofector™ de 96 pocillos y se sometió a electroporación utilizando el código de pulsos del fabricante. Los linfocitos T sometidos a electroporación se dejaron en reposo inmediatamente en medio de cultivo de linfocitos T CTS OpTmizer sin citocinas durante 15 minutos antes de transferirlos a nuevas placas de 96 pocillos de fondo plano que contenían medio de cultivo de linfocitos T CTS OpTmizer adicional complementado con citocinas. Las placas resultantes se incubaron a 37 ºC durante 3 días. En el día 3 después de la electroporación, las células se dividieron 1:2 en 2 placas con fondo en U.

[0496] El día 7 después de la electroporación, los linfocitos T sembrados se analizaron mediante citometría de flujo para determinar la expresión superficial del receptor de linfocitos T. Brevemente, se incubaron linfocitos T con anticuerpos contra CD3 (BioLegend, n.º de Cat. 317336), CD4 (BioLegend, n.º de Cat. 317434), CD8 (BioLegend, n.º de Cat. 301046) y Viakrome (Beckman Coulter, n.º de Cat. C36628). Posteriormente, las células se lavaron, se volvieron a suspender en amortiguador de tinción celular y se procesaron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter). Los datos de citometría de flujo se analizaron mediante el paquete de software FlowJo. Los linfocitos T se seleccionaron según el tamaño, la forma, la viabilidad y la expresión de CD8 y CD3. Las muestras se pasaron por duplicado.

[0497] El CD3 es un componente de la superficie celular del complejo receptor de linfocitos T y su presencia en la superficie celular se utiliza como marcador sustituto para la expresión de la proteína TRAC. La población de células CD3 negativas y la desviación estándar (SD) correspondiente para cada uno de los ARNg indicados se muestran en la Tabla 21 y se ilustran en la Figura 16.

Tabla 21. Media de porcentaje de linfocitos T CD3 negativos después de la edición de TRAC con Nme1Cas9

Identificador de guía	Media	SD
G024103	0,95	0,02
G024104	1,52	0,04

Identificador de guía	Media	SD
G024108	52,82	0,40
G024109	1,69	0,14
G024110	2,24	0,39
G024111	2,10	0,06
G024112	1,81	0,14
G024113	1,19	0,26
G024114	0,97	0,05

[0498] Para la detección de guías con ARNm de Nme3Cas9, se prepararon linfocitos T como se describe en este ejemplo. Se prepararon soluciones que contenían ARNm que codifica Nme3Cas9 (ARNm Z) en amortiguador P3, así como controles de Nme1Cas9 (ARNm AB) y Nme2Cas9 (ARNm O). La electroporación de un ARNg y ARNm de NmeCas9 (por ejemplo, Nme1Cas9, Nme2Cas9 o Nme3Cas9) se realizó como se describió anteriormente. Las muestras se electroporaron por triplicado. El día 3 después de la electroporación, las células se analizaron mediante citometría de flujo como se describió anteriormente.

[0499] La población de células CD3 negativas y la desviación estándar (SD) correspondiente para cada uno de los ARNg indicados se muestran en la Tabla 22 y se ilustran en la Figura 17.

Tabla 22. Media de porcentaje de linfocitos T CD3 negativos después de la edición de TRAC con Nme3Cas9.

Identificador de guía	Media	SD
G028844	2,99	0,49
G028845	2,97	0,30
G028846	22,83	1,65
G028847	8,71	1,16
G028848	95,6	0,74
G028849	6,24	0,02
G028850	69,63	3,57
G028851	1,49	0,53
G028852	79,13	3,34
G028853 (control de Nme1)	97,43	0,20
G021469 (control de Nme2)	92,46	2,00

Ejemplo 10. Expresión de ARNm de NmeCas9 optimizados con codones

[0500] Para cuantificar la expresión de cada construcción de ARNm, se midieron los niveles de expresión de proteína después de la electroporación de ARNm que codifican Nme1Cas9, Nme2Cas9 o Nme3Cas9 en linfocitos T. Todas las construcciones de ARNm de NmeCas9 tienen la misma estructura general con secuencias codificantes secuenciales de señales de localización nuclear de nucleoplasmina y SV40 del extremo N al marco de lectura abierto de NmeCas9. Las construcciones incluyen una secuencia codificante para una etiqueta HiBiT del extremo C al marco de lectura abierto de NmeCas9. Los componentes están unidos mediante enlazadores y las secuencias específicas se proporcionan en la presente.

[0501] La aféresis de un donante humano sano se obtuvo en el mercado (Hemacare, donante 3786), y las células se lavaron y volvieron a suspender en amortiguador CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec, cat. 130-070-525) y se procesaron en un dispositivo MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Los linfocitos T se aislaron mediante selección positiva con un kit Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead, para seres humanos (Miltenyi Biotec, cat. 130-122-352). Los linfocitos T se dividieron en alícuotas y se crioconservaron para uso futuro en Cryostor® CS10 (StemCell Technologies Cat. 07930). Tras la descongelación, los linfocitos T se colocaron en placas de 1,0 x 10^6 células/mL en medio de cultivo de linfocitos T (TCGM) compuesto de CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM y T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher cat. A1048501), suero AB humano al 5 % (GeminiBio, Cat. 100-512), 1X penicilina-estreptomicina, 1X Glutamax, HEPES 10 mM, 200 U/mL de interleucina-2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina-7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina-15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15). Los linfocitos T se dejaron en reposo en este medio durante 24 horas, momento donde se activaron con T Cell TransAct™, reactivo humano (Miltenyi, Cat. 130-111-160) añadido en una proporción de 1:100 por volumen.

[0502] Se prepararon soluciones que contenían ARNm que codifica NmeCas9 en amortiguador P3. Los ARN guía dirigidos al locus TRAC se retiraron del almacenamiento y se desnaturalizaron durante 2 minutos a 95 °C y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Cuarenta y ocho horas después de la activación, los linfocitos T se recogieron, centrifugaron y resuspendieron a una concentración de 12,5 x 10^6 células/mL en amortiguador de electroporación P3 (Lonza). Cada pocillo que se iba a electroporar contenía 1 x 10^5 células, ARNm de NmeCas9 como se especifica en la Tabla 23 y ARNg 1 µM (G028853 para Nme1Cas9; G021469 para Nme2Cas9; G028848 para Nme3Cas9) como se especifica en la Tabla 23 en un volumen final de 20 µL de amortiguador de electroporación P3. El ARNm de NmeCas9 se probó mediante el uso de una dilución en serie de cinco puntos de tres veces comenzando con 600 ng de ARNm. Esta

mezcla de ARNg y ARNm apropiada se transfirió por triplicado a una placa Nucleofector™ de 96 pocillos y se sometió a electroporación mediante el uso del código de pulsos del fabricante. Los linfocitos T sometidos a electroporación se dejaron en reposo inmediatamente en medio de cultivo de linfocitos T CTS OpTmizer sin citocinas durante 15 minutos antes de transferirlos a nuevas placas de 96 pocillos de fondo plano que contenían medio de cultivo de linfocitos T CTS OpTmizer adicional complementado con citocinas. Las placas resultantes se incubaron a 37 ºC durante 24 horas antes del ensayo de luminiscencia HiBiT o 96 horas antes de la citometría de flujo.

[0503] Los linfocitos T se recogieron para el análisis de la expresión de proteínas 24 h después de la electroporación. Los linfocitos T se lisaron mediante el ensayo lítico Nano-Glo® HiBiT (Promega). La luminiscencia se midió mediante el uso del lector de placas Biotek Neo2. La Tabla 23 y la Figura 18 muestran la expresión de la proteína Cas9 y la desviación estándar (SD) correspondiente en células activadas como unidades de luminiscencia relativas (RLU).

Tabla 23. Luminiscencia media (RLU) como medida relativa de la expresión de la proteína Cas9 en linfocitos T a las 24 horas.

	ARNm (ng)	**600**	**200**	**66,6**	**22,2**	**7,4**
ARNm X (Nme1Cas9) G028853	**Media (RLU)**	6955,7	2941,0	1893,7	758,3	288,7
	SD	800,5	232,0	268,3	256,0	21,4
ARNm Y (Nme1Cas9) G028853	**Media (RLU)**	10999,7	4967,6	2888,7	1423,0	479,3
	SD	1621,8	444,6	451,5	213,3	42,0
ARNm V (Nme2Cas9) G021469	**Media (RLU)**	43026,7	15244,0	6522,3	2658,3	1067,3
	SD	7729,3	1288,1	229,0	174,3	127,1
ARNm Z (Nme3Cas9) G028848	**Media (RLU)**	19217,3	6488,0	2386,0	1033,3	414,7
	SD	1311,8	521,0	394,3	93,6	50,2

[0504] El día 4, después de la edición, los linfocitos T se analizaron mediante citometría de flujo para determinar la expresión de proteínas en la superficie. Brevemente, los linfocitos T se incubaron durante 30 minutos a 4 °C con una mezcla de anticuerpos diluidos en tampón de tinción celular (BioLegend, Cat. n.º 420201). Se diluyeron anticuerpos contra CD3 (BioLegend, n.º de Cat. 317336), CD4 (BioLegend, n.º de Cat. 317434), CD8 (BioLegend, n.º de Cat. 301046) y Viakrome (Beckman Coulter, n.º de Cat. C36628) a 1:100. Posteriormente, las células se lavaron, se volvieron

a suspender en 100 µL de amortiguador de tinción celular y se procesaron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter). Los datos de citometría de flujo se analizaron mediante el paquete de software FlowJo. Los linfocitos T se clasificaron basándose en su tamaño, forma, viabilidad, CD8 y CD3. Las muestras se pasaron por triplicado. La población de células CD3 negativas y la desviación estándar (SD) correspondiente para cada uno de los ARNg indicados se muestran en la Tabla 24 y se ilustran en la Figura 19.

Tabla 24. Porcentaje de células CD3 negativas de linfocitos T después de la edición de TRAC.

	ARNm (ng)	**600**	**200**	**66,7**	**22,2**	**7,4**
ARNm X (Nme1Cas9) G028853	**Media**	95,2	94,6	90,3	79,9	58,7
	SD	0,8	1,1	0,6	3,1	4,8
ARNm Y (Nme1Cas9) G028853	**Media**	97,2	96,2	93,7	88,7	75,0
	SD	0,8	1,1	0,9	1,4	1,3
ARNm V (Nme2Cas9) G021469	**Media**	87,7	84,6	80,3	66,6	42,7
	SD	3,3	3,9	2,4	1,6	0,1
ARNm Z (Nme3Cas9) G028848	**Media**	96,6	93,4	85,5	73,6	36,0
	SD	0,1	1,1	2,3	5,8	2,0

Ejemplo 11. Edición in vitro con guías seleccionadas en hepatocitos primarios de mono Cynomolgus (PCH)

[0505] Se seleccionaron tres ARNsg de NmeCas9 (G024739, G024741 y G024743) para su evaluación en un ensayo de respuesta a la dosis. Los ARNsg de NmeCas9 probados que se dirigen al gen TTR de cynomolgus incluyen una secuencia guía de 24 nucleótidos.

[0506] Las versiones no modificadas y modificadas de las guías se proporcionan en la Tabla 25.

Tabla 25. Versiones modificadas y no modificadas de ARNg seleccionados

Identificador de guía	**Secuencia sin modificar**	**Secuencia modificada**

G024739	AGGACCAGCCUCAGACACA AAUACGUUGUAGCUCCCUG AAACCGUUGCUACAAUAAG GCCGUCGAAAGAUGUGCCG CAACGCUCUGCCUUCUGGC AUCGUU (SEQ ID NO: 509)	mA*mG*mG*mAmCCAmGmCCmUCmAG ACAmCAAAmUACmGUUGmUmAmGmC UCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGm CUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmG mAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmC GCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG *mU*mU (SEQ ID NO: 456)
G024741	CUGCCUCGGACGGCAUCUA GAACUGUUGUAGCUCCCUG AAACCGUUGCUACAAUAAG GCCGUCGAAAGAUGUGCCG CAACGCUCUGCCUUCUGGC AUCGUU (SEQ ID NO: 510)	mC*mU*mG*mCmCUCmGmGAmCGmGC AUCmUAGAmACUmGUUGmUmAmGmC UCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGm CUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmG mAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmC GCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG *mU*mU (SEQ ID NO: 457)
G024743	AGGCAGAGGAGGAGCAGAC GAUGAGUUGUAGCUCCCUG AAACCGUUGCUACAAUAAG GCCGUCGAAAGAUGUGCCG CAACGCUCUGCCUUCUGGC AUCGUU (SEQ ID NO: 511)	mA*mG*mG*mCmAGAmGmGAmGGmAG CAGmACGAmUGAmGUUGmUmAmGmC UCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGm CUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmG mAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmC GCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG *mU*mU (SEQ ID NO: 458)

[0507] Los ARNm de Cas9 y ARNg se lipoinfectaron en hepatocitos primarios de cynomolgus (PCH) como se describió anteriormente. Los PCH (In Vitro ADMET Laboratories 10136011) se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Los PCH se sembraron a una densidad de 40 000 células/pocillo. Las formulaciones de LNP se prepararon como se describen en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon con la composición lipídica en una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6 y un ARNg indicado en la Tabla 25. Los PCH en 100 µL de medio se trataron con una serie de diluciones de 8 puntos y 4 veces de LNP que contenía ARNsg, comenzando con 70 ng, y una dosis fija de 30 ng de LNP que encapsulan ARNm O en peso del ARNm. La concentración de ARNsg en cada pocillo se indica en la Tabla 26. Las células se lisaron 72 horas después del tratamiento y se realizó el análisis NGS como se describe en el Ejemplo 1. La respuesta a la dosis de la eficacia de edición para guiar la concentración se midió en muestras por triplicado. La Tabla 26 y la Figura 20 muestra la media de porcentaje de

edición y la desviación estándar (SD) en cada concentración guía.

Tabla 26. Media de porcentaje de indeles en TTR después de la edición en PCH.

	G024739		G024741		G024743	
LNP guía (ng/μL)	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0,7	79,0	1,7	63,5	3,7	42,6	1,1
0,2	56,8	2,4	17,4	1,2	25,4	2,3
0,04	27,2	3,6	2,3	0,5	9,8	0,5
0,01	9,5	1,8	0,6	0,1	3,6	0,5
0,003	3,5	0,9	0,3	0,1	0,7	0,3
0,0007	0,9	0,3	0,1	1,3	0,3	0,1
0,0002	0,4	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
0,00004	0,2	0,0	0,1	1,3	0,0	0,0

Ejemplo 12. Edición in vitro de LNP mediante el uso de series de dilución de ARNm en PCH

[0508] Se analizaron ARNsg modificados que tenían el mismo sitio de direccionamiento en el gen TTR de cynomolgus para evaluar la eficacia de edición en PCH de diferentes ARNm (ARNm O, ARNm AA) y relaciones de formulación. Los PCH (In Vitro ADMET Laboratories, 10136011) se prepararon, se trataron y se analizaron como se describe en este ejemplo como en el Ejemplo 1, a menos que se indique lo contrario. Los PCH se usaron y se sembraron a una densidad de 50 000 células/pocillo. Las formulaciones de LNP se prepararon como se describen en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon con una composición lipídica que tenía una relación molar de 50 % de lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6 y un ARNg indicado en la Tabla 27. Los PCH en 100 μL de medio se trataron con una dilución en serie de 8 puntos y 3 veces de LNP mezcladas (formuladas por separado) o coformuladas con diversas proporciones de ARNg:ARNm. La dosis máxima era de 3 ng/μL de ARN total en peso y las relaciones de ARNg:ARNm para la serie de diluciones eran las indicadas en la Tabla 27. Las muestras se ejecutaron por triplicado. La media de porcentaje de edición, la desviación estándar (SD) y la EC50 calculada se muestran en la Tabla 27 y en la Figura 21.

Tabla 27. Media de porcentaje de indeles en el locus TTR después de la edición en PCH.

		LNP (ng/μL)								EC50 (ng/μL)
		3	**1**	**0,33**	**0,11**	**0,04**	**0,01**	**0,004**	**0,001**	
LNP de G024739:ARNmO mezcladas 2:1	**Media % edición**	64	64,3	45,7	25,6	6,5	1,6	0,2	0,1	0,17
	SD	6,9	12,8	5,1	8,5	2,0	0,9	0,0	1,3	
LNP de G024739:ARNmAA mezcladas 2:1	**Media % edición**	58,2	69,2	46,5	29,3	7,4	0,6	0,1	0,0	0,13
	SD	4,5	12,2	13,8	7,6	3,3	0,3	0,0	0,0	
LNP de G024739:ARNmAA mezcladas 1:2	**Media % edición**	56,5	67,1	53,4	25,4	5,8	0,7	0,1	0,0	0,13
	SD	4,7	10,9	16,0	11,7	2,4	0,5	0,0	0,0	
G024739:ARNmO coformulados 2:1	**Media % edición**	61,3	59,2	47,0	27,2	7,2	0,4	0,1	0,1	0,14
	SD	4,4	9,3	13,2	8,4	2,2	0,2	0,0	0,0	
G024739:ARNmAA coformulados 2:1	**Media % edición**	58,2	69,6	56,4	35,3	7,2	1,2	0,2	0,1	0,10
	SD	3,0	14,4	11,4	11,4	3,3	0,4	0,1	1,3	
G024739:ARNmAA coformulados 1:2	**Media % edición**	47,0	62,8	56,1	38	12,3	1,3	0,1	0,1	0,07
	SD	5,8	10,5	15,3	13,9	4,3	0,1	0,0	1,3	

Ejemplo 13. Edición *in vivo* con ARNg de NmeCas9

[0509] La eficacia de edición de los ARNg modificados probados se evaluó con construcción de Nme2Cas9 en ratones. Todos los ARNsg de Nme evaluados comprendían la misma secuencia guía de 24 nt dirigida a TTR de ratón (mTTR).

[0510] Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una carga de 1:2 en peso de ARNg con respecto a ARNm O. Las LNP usadas se prepararon con una relación molar de 50 % de Lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se

formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. La dosis se calculó en base al peso combinado de ARN de ARNg y ARNm. La solución de transporte y almacenamiento (TSS) utilizada en la preparación de LNP se dosificó en el experimento como control negativo de solo vehículo.

[0511] En cada estudio con ratones se utilizaron ratones hembra CD-1 de aproximadamente 6-8 semanas de edad. Los animales se alimentaron con pienso regular con un mantenimiento estándar. Los animales se pesaron antes de la administración de la dosis. Las formulaciones de TSS y LNP se administraron por vía intravenosa mediante inyección en la vena de la cola con una dosis de 0,03 mpk. Los animales se observaron periódicamente en busca de efectos adversos durante al menos 24 horas después de la dosis. Catorce días después del tratamiento, los animales se sacrificaron mediante desangrado cardíaco bajo anestesia con isoflurano; se recogió sangre para la preparación en suero y tejido hepático para análisis posterior.

[0512] Los niveles de TTR en suero que se muestran en la Tabla 28 y la Figura 22 se produjeron mediante el uso de ELISA de TTR en suero – ELISA de prealbúmina (Aviva Systems; n.º de cat. OKIA00111) de acuerdo con el protocolo del fabricante para todos los grupos experimentales y se compararon con el control negativo (TSS).

Tabla 28. Niveles de TTR en suero (ug/ml).

Identificador de guía	TTR en suero (ug/ml)	SD	%TSS	N
TSS	673,7	44,13	100	5
G021536	378,2	83,0	56,1	7
G029377	419,3	83,5	62,2	9
G029384	270,1	63,90	40,1	4
G029392	375,4	58,23	55,7	4
G029391	509,1	115,3	75,6	4
G029390	623,2	144,3	92,5	4

[0513] Se recolectaron muestras con sacabocados de biopsia hepática con un peso entre 5 y 15 mg para el aislamiento de ADN genómico. El ADN genómico se extrajo con un kit de aislamiento de ADN (ZymoResearch, D3012) y las muestras se analizaron con secuenciación NGS como se describe en el Ejemplo 1. La eficacia de edición para las LNP que contenían los ARNg indicados se muestran en la Tabla 29 y se ilustran en la Figura 23.

Tabla 29. Media de porcentaje de indeles en el locus TTR en muestras de hígado de ratón

Guía	Media % edición	SD	N
TSS	0,1	0	5
G021536	27,2	4,58	7
G029377	25,7	6,77	9
G029384	34,9	4,05	4
G029392	20,9	6,14	4
G029391	5,4	2,60	4
G029390	5,5	3,66	4

Ejemplo 14. Curva de respuesta a la dosis para ARNg de NmeCas9 en PMH con Nme2Cas9

[0514] La eficacia de edición de los ARNsg modificados probados se evaluó con construcción de Nme2Cas9 en hepatocitos primarios de ratón (PMH). Todos los ARNsg de Nme evaluados comprendían la misma secuencia guía de 24 nt dirigida a TTR de ratón (mTTR).

[0515] Se descongelaron PMH (Gibco, lote MC931) y se resuspendieron en medio de descongelación de hepatocitos seguido de centrifugación. El sobrenadante se descartó y las células sedimentadas se resuspendieron en medio de cultivo de hepatocitos (medio E de William (Gibco, Cat. A12176-01)) con complementos de cultivo de dexametasona + complemento de cóctel (Gibco, Cat. A15563, lote 2459010) y contenido de FBS (Gibco, Cat. A13450, Lote 2486425). Las células se contaron y se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I Bio-coat (Corning, Ref. 356407, lote 08722018) a una concentración de 15 000 células/pocillo. Las células sembradas se dejaron sedimentar y adherir durante 4-6 horas en una incubadora de cultivo de tejidos a 37 ºC y una atmósfera de CO2 al 5 %. Después de la incubación, se verificó la formación de monocapas en las células y se lavaron una vez con medio de mantenimiento de hepatocitos (medio E de William) con complemento de medio de cultivo (Gibco, Cat. A15564, lote 2459014).

[0516] Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una carga de 1:2 en peso de ARNg con respecto a ARNm O. Las LNP usadas se prepararon con una relación molar de 50 % de Lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de amina lipídica a fosfato de ARN (N:P) de 6. Cada LNP se aplicó a las células mediante el uso de una dilución en serie de 8 puntos de 3 veces comenzando con 450 ng de carga total por 100 µl por pocillo en la dosis superior (300 ng de ARNm O y ARNg 46,5 nM (alrededor de 150 ng de ARNg))) como se muestra en la Tabla 30. Tras el tratamiento con LNP, las células se incubaron durante 24 horas a 37 ºC en medio E de William con complemento de

medio de cultivo (Gibco, Cat. A15564, lote 2459014) y suero bovino fetal al 3 %. Después de 72 horas, las células se recogieron y analizaron mediante NGS como se describe en el Ejemplo 1.

[0517] La eficacia de edición para las LNP que contienen los ARNg indicados y los valores de EC50 correspondientes para cada uno se muestran en la Tabla 30 y se ilustran en la Figuras 24.

Tabla 30. Media de porcentaje de indeles en el locus TTR de hepatocitos primarios de ratón

Guía	% indeles	ARNg nM								EC50 (nM ARNg)
		46,5	15,5	5,1	1,7	0,5	0,19	0,064	0,02	
G021536	Media	97,20	97,83	97,73	96,75	95,55	83,83	48,33	15,53	0,071
	SD	0,63	0,25	0,45	1,70	0,50	2,17	4,99	0,90	
	N	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
G029377	Media	96,65	96,68	96,90	96,73	93,63	83,65	46,88	16,73	0,075
	SD	0,82	1,42	1,04	0,59	2,40	1,92	3,14	1,05	
	N	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
G029380	Media	95,90	97,00	96,08	95,55	88,38	62,00	22,85	5,38	0,136
	SD	2,27	0,99	1,23	1,28	2,04	0,84	1,47	1,05	
	N	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
G029379	Media	97,13	96,75	96,43	95,20	90,65	62,20	22,00	5,33	0,139
	SD	0,49	1,33	1,11	1,16	1,61	1,47	1,64	0,43	
	N	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
G029378	Media	95,88	97,00	96,05	94,90	87,05	53,03	16,28	3,40	0,172
	SD	1,54	0,94	1,15	1,56	2,00	2,00	1,37	0,86	
	N	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
G029381	Media	97,08	96,05	96,65	95,50	87,90	52,28	16,83	3,40	0,175
	SD	0,82	1,95	0,93	0,94	1,71	3,03	2,35	0,48	
	N	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	

Ejemplo 15. Curva de respuesta a la dosis para ARNg de NmeCas9 en PMH con Nme2Cas9

[0518] La eficacia de edición de los ARNsg modificados probados se evaluó con construcción de Nme2Cas9 en hepatocitos primarios de ratón (PMH). Todos los ARNsg de Nme evaluados comprendían la misma secuencia guía de 24 nt dirigida a TTR de ratón (mTTR).

[0519] Se descongelaron PMH (Gibco, lote MC931) y se resuspendieron en medio de descongelación de hepatocitos seguido de centrifugación. El sobrenadante se descartó y las células sedimentadas se resuspendieron en medio de cultivo de hepatocitos (medio E de William (Gibco, Cat. A12176-01)) con complementos de cultivo de dexametasona + complemento de cóctel (Gibco, Cat. A15563, lote 2459010) y contenido de FBS (Gibco, Cat. A13450, Lote 2486425). Las células se contaron y se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I Bio-coat (Corning, Ref. 356407, lote 08722018) a una concentración de 15 000 células/pocillo. Las células sembradas se dejaron sedimentar y adherir durante 4-6 horas en una incubadora de cultivo de tejidos a 37 ºC y una atmósfera de CO2 al 5 %. Después de la incubación, se verificó la formación de monocapas en las células y se lavaron una vez con medio de mantenimiento de hepatocitos (medio E de William) con complemento de medio de cultivo (Gibco, Cat. A15564, lote 2459014).

[0520] Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una carga de 1:2 en peso de ARNg con respecto a ARNm O. Las LNP usadas se prepararon con una relación molar de 50 % de Lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de 6. Cada LNP se aplicó a las células mediante el uso de una dilución en serie de 8 puntos de 3 veces comenzando con 450 ng de carga total por 100 µl por pocillo en la dosis superior (300 ng de ARNm O y ARNg 46,5 nM (es decir, 150 ng de ARNg))) como se muestra en la Tabla 31. Tras el tratamiento con LNP, las células se incubaron durante 24 horas a 37 ºC en medio E de William con complemento de medio de cultivo (Gibco, Cat. A15564, lote 2459014) y suero bovino fetal al 3 %. Las muestras se ejecutaron por triplicado. Después de 72 horas, las células se recogieron y analizaron mediante NGS como se describe en el Ejemplo 1.

[0521] La eficacia de edición para las LNP que contienen los ARNg indicados y los valores de EC50 correspondientes para cada uno se muestran en la Tabla 31 y se ilustran en la Figuras 25.

Tabla 31. Media de porcentaje de indeles en el locus TTR de hepatocitos primarios de ratón

Guía	% de indeles	ARNg nM								EC50 (nM ARNg)
		46,5	15,5	5,1	1,7	0,5	0,19	0,064	0,02	
G029384	Media	96,70	97,30	96,57	95,37	92,70	78,67	43,77	13,87	0,077
	SD	0,85	0,52	1,71	1,01	1,95	3,73	4,00	1,50	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	

Guía	% de indeles	ARNg nM								EC50 (nM ARNg)
		46,5	15,5	5,1	1,7	0,5	0,19	0,064	0,02	
G021536	Media	97,13	96,91	96,58	95,77	90,42	73,29	36,63	10,49	0,092
	SD	0,00	0,23	0,03	0,76	1,26	1,96	1,53	0,10	
	N	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	
G029383	Media	96,93	96,83	96,13	94,37	90,50	73,20	34,77	9,07	0,094
	SD	0,90	1,08	2,21	2,75	3,05	2,92	2,23	0,91	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029388	Media	96,60	97,03	96,67	95,23	89,63	71,13	34,07	9,90	0,100
	SD	0,95	0,98	2,05	2,80	0,76	2,75	3,74	3,12	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029392	Media	96,57	95,87	96,60	95,23	90,30	72,50	31,13	6,87	0,101
	SD	1,47	2,03	1,47	2,72	3,15	1,56	1,74	0,81	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029382	Media	96,83	97,37	96,50	95,87	89,43	69,10	33,80	9,87	0,104
	SD	0,67	0,47	1,30	1,12	3,41	4,92	4,06	0,61	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029386	Media	97,17	97,20	96,23	95,80	91,70	71,53	32,57	9,43	0,105
	SD	0,55	1,13	0,38	1,32	0,95	0,61	1,62	0,93	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029385	Media	96,80	95,90	96,67	94,87	87,83	66,95	25,60	7,20	0,123
	SD	0,80	0,14	1,23	1,53	3,11	2,47	2,52	0,87	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029387	Media	94,07	95,65	95,23	94,00	81,90	56,83	22,67	5,97	0,149
	SD	0,15	0,35	0,71	0,56	2,69	1,80	0,47	0,49	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029391	Media	95,70	95,77	95,43	94,30	85,40	56,03	19,83	4,70	0,156
	SD	1,40	2,49	2,98	2,96	3,03	2,62	2,40	0,69	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029389	Media	96,80	96,40	95,87	94,60	85,53	54,23	17,63	3,40	0,164
	SD	1,14	0,99	2,32	1,93	2,16	4,05	1,75	0,62	

Guía	% de indeles	ARNg nM								EC50 (nM ARNg)
		46,5	15,5	5,1	1,7	0,5	0,19	0,064	0,02	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
G029390	Media	96,00	95,40	94,60	93,07	77,60	42,13	11,70	2,20	0,219
	SD	1,49	3,49	3,97	2,97	2,29	4,10	2,49	0,70	
	N	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	

Ejemplo 16. Edición *in vitro* en hepatocitos primarios de ratón (PMH) con curva de dilución

A. Ejemplo 16.1. Evaluación de ARNsg modificado mediante el uso de series de dilución

[0522] Se diseñaron ARNsg modificados con varias estructuras de andamiaje, todos dirigidos a un sitio publicado previamente en el gen pcsk9 de ratón (véase WO2019094791) como se muestra en las Tablas 1-2 y se probó su eficacia de edición mediante el uso de hepatocitos primarios de ratón (PMH). Las células se prepararon como se describe en el Ejemplo 1 mediante el uso de células PMH (In Vitro ADMET Laboratories) y se colocaron en placas a una densidad de 20 000 células/pocillo. Las células se transfectaron mediante el uso de MessengerMax (Invitrogen) según los protocolos del fabricante con 1 ng/ul de ARNm de Nme2 Cas9 (ARNm U) y ARNsg en concentraciones como se indica en la Tabla 32. Se incluyeron muestras duplicadas en el ensayo. Las células se recogieron 72 horas después de la transfección y se analizaron mediante NGS como se describe en el Ejemplo 1. La media de porcentaje de edición con desviación estándar se muestra en la Tabla 32 y la Fig. 26.

Tabla 32. Media de porcentaje de edición en PMH

Concentración de guía (nM)	G017564		G017565		G017566	
	Media % edición	SD	Media % edición	SD	Media % edición	SD
50,0	25,7	3,2	25,6	4,9	27,7	0,4
25,0	27,8	1,4	20,0	1,7	26,4	4,7
12,5	15,3	1,7	12,9	0,8	18,2	1,7
6,3	10,6	0,6	8,7	0,9	12,6	0,9
3,1	5,3	0,2	3,6	0,3	6,7	0,7
1,6	5,0	1,1	3,6	0,6	4,8	0,2

Concentración de guía (nM)	G017564		G017565		G017566	
	Media % edición	SD	Media % edición	SD	Media % edición	SD
0,8	1,3	0,5	0,2	0,1	2,8	0,3
0,4	0,8	0,3	0,5	0,1	1,8	0,1
0,2	0,3	0,1	0,2	0,1	0,7	0,1
0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,1
0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1

B. Ejemplo 16.2. Evaluación de modificaciones de cola poli-A de ARNm y relaciones de carga

[0523] Se seleccionó un ARNsg dirigido al gen psck9 de ratón de la Tabla 32 para evaluar la eficacia de edición de guías resultante de combinaciones particulares de modificaciones de la cola poli-A y relaciones de ARNsg:ARNm. Las células PMH se prepararon, se trataron y se analizaron como se describe en el Ejemplo 1, a menos que se indique lo contrario. Los PMH (Gibco) se sembraron a una densidad de 15 000 células/pocillo.

[0524] Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1. Las LNP se prepararon con una composición lipídica de 50/9/38/3, expresada como la relación molar del lípido ionizable A/colesterol/DSPC/PEG, respectivamente. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. Las LNP encapsularon el ARNg G017566 o uno de los tres ARNm que codifican el mismo marco de lectura abierto (ORF) de Nme2Cas9 pero con colas poli-A codificadas diferentes, como se indica en la Tabla 33. Un experimento preliminar que mantuvo constante la aplicación de ARNsg y varió la cantidad de ARNm aplicado mostró que la relación de 1:1 de ARNsg:ARNm en peso dio como resultado el mayor porcentaje de edición. En el ejemplo actual, se aplicaron dosis crecientes de LNP de ARNm y LNP de ARNg a las células en 100 ul de medio como se describe en la Tabla 33, manteniendo una relación en peso de ARNsg:ARNm de 1:1. La Tabla 33 y la Fig. 27 muestran la media de porcentaje de edición y la desviación estándar (SD).

Tabla 33. Media de porcentaje de edición en PMH

ARN total (ng)	ARNm C SEQ ID NO: 622		ARNm B SEQ ID NO: 621		ARNm D SEQ ID NO: 623	
	Media %	SD	Media %	SD	Media %	N

	edición		edición		edición	
333.	49,1	0,9	44,3	0,0	39,6	1
111.	37,5	3,2	43,4	0,2	30,3	1
37.	12,8	0,2	15,6	1,0	9,3	1
12,3	1,3	0,2	2,2	0,0	1,1	1
4,1	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	1
1,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	1
0,5	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	1

Ejemplo 17. Curva de respuesta a la dosis para ARNg de NmeCas9 en PMH con Nme2Cas9

[0525] La eficacia de edición de los ARNsg modificados probados se evaluó con construcción de Nme2Cas9 en hepatocitos primarios de ratón (PMH). Todos los ARNsg de Nme evaluados comprendían la misma secuencia guía de 24 nt dirigida a TTR de ratón (mTTR).

[0526] Los PMH (Gibco, lote MC931) se descongelaron y resuspendieron en medio de descongelación de hepatocitos con complementos de recubrimiento (medio E de William (Gibco, Cat. A12176-01) con dexametasona + complemento de cóctel (Gibco, Cat. A15563, lote 2019842) y complementos de revestimiento con contenido de FBS (Gibco, Cat. A13450, lote 1970698) seguido de centrifugación. El sobrenadante fue descartado y las células sedimentadas se resuspendieron en medio de colocación en placas de hepatocitos más un paquete de suplementos (Invitrogen, Cat. A1217601 y Gibco, Cat. CM3000). Las células se contaron y se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I Bio-coat (Thermo Fisher, Cat. 877272) a una concentración de 15 000 células/pocillo. Las células sembradas se dejaron sedimentar y adherir durante 4-6 horas en una incubadora de cultivo de tejidos a 37 ºC y una atmósfera de CO2 al 5 %. Después de la incubación, las células se analizaron en busca de formación de monocapas y se lavaron una vez con medio de mantenimiento de hepatocitos (Invitrogen, Cat. A1217601 y Gibco, Cat. CM4000).

[0527] Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una carga de 1:2 en peso de ARNg con respecto a ARNm O. Las LNP usadas se prepararon con una relación molar de 50 % de Lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de amina lipídica a fosfato de ARN (N:P) de 6. Cada LNP se aplicó a las células mediante el uso de una dilución en serie de 8 puntos de 4 veces comenzando con 300 ng de ARN total por 100 ul por pocillo (concentración de ARNg de alrededor de 32,25 nM por pocillo) como se muestra en la Tabla 32. Tras el tratamiento con LNP, las células se incubaron durante 24 horas a 37 ºC en medio E de Williams (Gibco, A1217601) con suplementos de mantenimiento y suero fetal bovino al 3 %. Las muestras se ejecutaron por triplicado. Después de

72 horas, las células se recogieron y analizaron mediante NGS como se describe en el Ejemplo 1.

[0528] La eficacia de edición para las LNP que contienen los ARNg indicados y los valores de EC50 correspondientes para cada uno se muestran en la Tabla 34 y se ilustran en la Figuras 28.

Tabla 34. Media de porcentaje de indeles en el locus TTR de hepatocitos primarios de ratón.

Guía	% de indeles	ARN ng								EC50 (ARN ng)
		300	75	18,75	4,68	1,17	0,29	0,07	0	
G021536	Media	97,7	96,4	90,9	43,1	13,9	1,3	0,3	0,0	5,23
	SD	0,5	0,3	5,0	10,1	6,5	0,7	0,1	0,0	
G021844	Media	96,7	96,9	93,8	60,6	27,2	4,0	0,5	0,3	2,86
	SD	0,8	0,3	1,9	7,5	13,4	2,7	0,3	0,1	
G027492	Media	97,1	96,5	95,2	64,3	30,2	6,2	0,5	0,0	2,49
	SD	1,4	0,4	1,6	13,4	15,9	3,5	0,4	0,1	
G027493	Media	96,5	94,9	82,7	32,4	8,6	0,9	0,0	0,0	6,95
	SD	0,1	0,6	6,4	6,2	5,5	0,8	0,1	0,0	
G027494	Media	96,0	91,7	78,3	19,6	6,7	0,7	0,0	0,0	9,06
	SD	1,0	2,2	8,9	7,6	4,0	0,4	0,1	0,0	
G027495	Media	96,0	94,6	83,8	22,0	11,6	1,8	0,2	0,1	8,31
	SD	0,5	1,8	6,8	9,5	7,3	1,8	0,1	0,1	
G027496	Media	96,2	93,2	77,8	13,2	5,4	0,4	0,1	0,0	10,22
	SD	0,7	2,9	8,4	3,4	2,7	0,4	0,1	0,0	

Ejemplo 18. Edición *in vivo* con ARNg de NmeCas9

[0529] La eficacia de edición de los ARNsg modificados probados se evaluó con construcción de Nme2Cas9 en ratones. Todos los ARNsg de Nme evaluados comprendían la misma secuencia guía de 24 nt dirigida a TTR de ratón (mTTR).

[0530] Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una carga de 1:2 en peso de ARNg con respecto a ARNm O. Las LNP usadas se prepararon con una relación molar de 50 % de Lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. La dosis se calculó en base al peso combinado de ARN de ARNg y ARNm. La solución de transporte y almacenamiento (TSS) utilizada en la preparación de LNP se dosificó en el experimento como control negativo de solo vehículo.

[0531] En cada estudio con ratones se utilizaron ratones hembra CD-1 de aproximadamente 6-8 semanas de edad (n = 5 para todos los grupos). Los animales se alimentaron con pienso regular con un mantenimiento estándar. Los animales se pesaron antes de la administración de la dosis. Las formulaciones de TSS y LNP se administraron por vía intravenosa mediante inyección en la vena de la cola con una dosis de 0,03 mpk. Los animales se observaron periódicamente en busca de efectos adversos durante al menos 24 horas después de la dosis. Siete días después del tratamiento, los animales se sacrificaron mediante desangrado cardíaco bajo anestesia con isoflurano; se recogió sangre para la preparación en suero y tejido hepático para análisis posterior.

[0532] Los niveles de TTR en suero que se muestran en la Tabla 35 y la Figura 29 se produjeron mediante el uso de ELISA de TTR en suero – ELISA de prealbúmina (Aviva Systems; n.º de cat. OKIA00111) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El nivel de TTR en suero es significativamente menor en todos los grupos experimentales en comparación con el control negativo (TSS).

Tabla 35. Niveles de TTR en suero (ug/ml).

Identificador de guía	TTR en suero (ug/ml)	SD	%TSS
TSS	704,9	98,3	100 %
G021844	150,0	84,9	21 %
G021536	371,1	95,6	53 %
G027492	239,4	30,5	34 %
G027493	423,4	170,0	60 %
G027494	496,3	89,8	70 %
G027495	263,6	68,9	37 %
G027496	362,4	52,7	51 %

[0533] Se recolectaron muestras con sacabocados de biopsia hepática con un peso entre 5 y 15 mg para el aislamiento de ADN genómico. El ADN genómico se extrajo con un kit de aislamiento de ADN (ZymoResearch, D3012) y las muestras se analizaron con secuenciación NGS (n=5 para todos los grupos) como se describe en el Ejemplo 1. La eficacia de edición para las LNP que contenían los ARNg indicados se muestran en la Tabla 36 y se ilustran en la Figura 30.

Tabla 36. Media de porcentaje de indeles en el locus TTR en muestras de hígado de ratón

Guía	Media	SD
TSS	0,12	0,22
G021844	57,1	5,7
G021536	31,5	4,9
G027492	51,3	10,4
G027493	27,0	14,0
G027494	17,6	8,6
G027495	43,2	7,2
G027496	23,5	8,6

Ejemplo 19. Edición *in vivo* con ARNg de NmeCas9

[0534] La eficacia de edición de los ARNsg modificados probados se evaluó con ARNm de Nme2Cas9 en ratones. Todos los ARNsg de Nme evaluados comprendían la misma secuencia guía de 24 nt dirigida a mTTR.

[0535] Las LNP se prepararon en general como se describe en el Ejemplo 1 con una carga de 1:2 en peso de ARNg con respecto a ARNm O. Las LNP usadas se prepararon con una relación molar de 50 % de Lípido A, 38 % de colesterol, 9 % de DSPC y 3 % de PEG2k-DMG. Las LNP se formularon con una relación molar de lípido amina con respecto a ARN fosfato (N:P) de alrededor de 6. La dosis se calculó en base al peso combinado de ARN de ARNg y ARNm. La solución de transporte y almacenamiento (TSS) utilizada en la preparación de LNP se dosificó en el experimento como control negativo de solo vehículo.

[0536] En cada estudio con ratones se utilizaron ratones hembra CD-1 de aproximadamente 6 semanas de edad (n = 5 para todos los grupos). Los animales se pesaron antes de la administración de la dosis para calcularla y 24 horas después de la administración para su seguimiento. Las formulaciones de TSS y LNP se administraron por vía intravenosa mediante inyección en la vena de la cola con una dosis de 0,01 mpk o 0,03 mpk. Los animales se observaron periódicamente en busca de efectos adversos durante al menos 24 horas después de la dosis. Siete días después del tratamiento, los animales se sacrificaron mediante desangrado cardíaco bajo anestesia con isoflurano. Se recogió sangre mediante punción cardíaca para ELISA TTR en suero y se recogió tejido hepático para análisis posteriores.

[0537] Los resultados de TTR en suero preparados mediante el uso de ELISA TTR en suero – ELISA de prealbúmina (Aviva Systems; n.º de cat. OKIA00111) según el protocolo del fabricante se muestran en la Figura 31 y la Tabla 37.

Tabla 37. Mediciones de TTR en suero después del tratamiento.

Identificador de guía	Dosificación (mpk)	TTR en suero (ug/ml)	SD	N
Vehículo		663,5	61,5	5
G021844	0,01	585,5	166,1	5
	0,03	205,8	99,2	5
G021536	0,01	749,2	425,3	5
	0,03	252,6	50,2	4
G027492	0,01	527,4	163,1	4
	0,03	266,0	92,4	5
G027495	0,01	626,9	157,7	5
	0,03	310,0	118,1	5

[0538] Se recogieron muestras por sacabocados de biopsia hepática con un peso de alrededor de 5 mg-15 mg para el aislamiento del ADN genómico y ARN total. El ADN genómico se extrajo con un kit de aislamiento de ADN (ZymoResearch, D3012) y las muestras se analizaron con secuenciación NGS (n=5 para todos los grupos) como se describe en el Ejemplo 1. La eficacia de edición para las LNP que contenían los ARNg indicados se muestran en la Tabla 38 y se ilustran en la Figura 32.

Tabla 38. Media de porcentaje de indeles en el locus TTR en muestras de hígado de ratón.

Identificador de guía	Dosis	Media	SD	N
Vehículo	0,00	0,1	0,07	5
G021844	0,01	19,7	2,9	5
	0,03	49,6	7,9	5
G021536	0,01	10,7	4,7	5
	0,03	34,4	4,1	4
G027492	0,01	21,1	9,2	4
	0,03	44,6	9,4	5
G027495	0,01	9,3	2,6	4
	0,03	30,2	10,9	5

Ejemplo 20. Modalidades adicionales

[0539] Los siguientes elementos numerados proporcionan apoyo adicional y descripciones de las modalidades aquí descritas.

[0540] El artículo 1 es un polinucleótido, donde el polinucleótido comprende un marco de lectura abierto (ORF), donde el ORF comprende: una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido Cas9 de *N. meningitidis* (Nme) del extremo C al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321, donde Nme Cas9 es una Nme2 Cas9, una Nme1 Cas9 o Nme3 Cas9; y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS).

[0541] El artículo 2 es un polinucleótido del artículo 1, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una segunda NLS.

[0542] El artículo 3 es un polinucleótido del artículo 1, donde la primera y segunda NLS se seleccionan independientemente de las SEQ ID NO: 388 y 410-422.

[0543] El artículo 4 es un polinucleótido de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el polinucleótido comprende además una secuencia de poliA o una secuencia de señal de poliadenilación.

[0544] El artículo 5 es un polinucleótido del artículo 4, donde la secuencia de poliA comprende nucleótidos distintos de adenina.

[0545] El artículo 6 es un polinucleótido de cualquiera de los artículos 4-5, donde la secuencia de poliA comprende 100-400 nucleótidos.

[0546] El artículo 7 es un polinucleótido de cualquiera de los artículos 4-6, donde la secuencia de poliA comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 409.

[0547] El artículo 8 es un polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia enlazadora entre la primera NLS y la segunda NLS.

[0548] El artículo 9 es un polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia espaciadora enlazadora entre la secuencia codificante de Nme Cas9 y la NLS proximal a la secuencia codificante de Nme Cas9.

[0549] El artículo 10 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 8-9, donde el enlazador comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 aminoácidos.

[0550] El artículo 11 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 8-10, donde la secuencia enlazadora comprende GGG o GGGS, opcionalmente donde la secuencia GGG o GGGS está en el extremo N de la secuencia espaciadora.

[0551] El artículo 12 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 8-11, donde la secuencia enlazadora comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 61-122.

[0552] El artículo 13 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el ORF comprende además uno o más dominios funcionales heterólogos adicionales.

[0553] El artículo 14 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde Nme Cas9 tiene actividad de endonucleasa de cadena doble.

[0554] El artículo 15 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 1-14, donde Nme Cas9 tiene actividad de nickasa.

[0555] El artículo 16 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 1-14, donde Nme Cas9 comprende un dominio de unión a ADN de dCas9.

[0556] El artículo 17 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde NmeCas9 comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, 297, o 310-315.

[0557] El artículo 18 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde NmeCas9 comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, 297, o 310-315.

[0558] El artículo 19 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde la secuencia que codifica NmeCas9 comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 18-27, 29, 32-41, 221-226, 228-233, 235-240, 242-247, 249-254, 256-261, 263-268, 270-275, 277-282, 284-289, 291-296, 298-303, 304-309, o 316-321.

[0559] El artículo 20 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde la secuencia que codifica la NmeCas9 comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 15, 18-27, 29, 32-41, 221-226, 228-233, 235-240, 242-247, 249-254, 256-261, 263-268, 270-275, 277-282, 284-289, 291-296, 298-303, 304-309, o 316-321.

[0560] El artículo 21 es un polinucleótido que comprende un marco de lectura abierto (ORF) que codifica un polipéptido que comprende: una citidina desaminasa, que es opcionalmente una APOBEC3A desaminasa; una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de nickasa Cas9 de *N. meningitidis* (Nme) del extremo C al menos 90 % idéntico a cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 4-13, 220, 227, 234, 241, 248, 255, 262, 269, 276, 283, 290, o 297, donde la nickasa Nme Cas9 es una nickasa Nme2 Cas9, una nickasa Nme1 Cas9 o una nickasa Nme3 Cas9; y una secuencia de nucleótidos que codifica una primera señal de localización nuclear (NLS); donde el polipéptido no comprende un inhibidor de la uracil glicosilasa (UGI).

[0561] El artículo 22 es un polinucleótido del artículo 21, donde el ORF comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una segunda NLS.

[0562] El artículo 23 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 21-22, donde la desaminasa está situada en el extremo N de una NLS en el polipéptido.

[0563] El artículo 24 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 21-23, donde la citidina desaminasa está situada en el extremo N de la primera NLS y del segundo NLS en el polipéptido.

[0564] El artículo 25 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 21-22, donde la citidina desaminasa está situada en el extremo C de una NLS en el polipéptido.

[0565] El artículo 26 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 23-25, donde la citidina desaminasa está situada en el extremo C de la primera NLS y del segundo NLS en el polipéptido.

[0566] El artículo 27 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 21-26, donde el ORF no comprende una secuencia codificante para una NLS del extremo C del ORF que codifica Nme Cas9.

[0567] El artículo 28 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 21-26, donde el ORF no comprende una secuencia codificante del extremo C del ORF que codifica Nme Cas9.

[0568] El artículo 29 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde la citidina desaminasa comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 87 % de identidad con la SEQ ID NO: 151.

[0569] El artículo 30 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde la citidina desaminasa comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 152-216.

[0570] El artículo 31 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde la citidina desaminasa comprende una secuencia de aminoácidos con al menos 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 14.

[0571] El artículo 32 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, el ORF comprende una secuencia de nucleótidos al menos 80 % idéntica a la SEQ ID NO: 42.

[0572] El artículo 33 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido comprende una UTR 5’ con al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 391-398.

[0573] El artículo 34 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido comprende una UTR 5’ que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 391-398.

[0574] El artículo 35 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido comprende una UTR 3’ con al menos 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ

ID NO: 399-406.

[0575] El artículo 36 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido comprende una UTR 3' que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 399-306.

[0576] El artículo 37 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido comprende una UTR 5' y una UTR 3' de la misma fuente.

[0577] El artículo 38 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido comprende un casquee 5', opcionalmente donde el casquete 5' es Cap0, Cap1 o Cap2.

[0578] El artículo 39 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones del ORF son codones mínimos de adenina o codones mínimos de uridina.

[0579] El artículo 40 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el ORF comprende o consiste en codones que aumentan la traducción del ARNm en un mamífero.

[0580] El artículo 41 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el ORF comprende o consiste en codones que aumentan la traducción del ARNm en un ser humano.

[0581] El artículo 42 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido es un ARNm.

[0582] El artículo 43 es el polinucleótido del artículo 42, donde el ORF comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 % o 100 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 29, 32-41, 224-226, 231-233, 238-240, 245-247, 252-254, 259-261, 266-268, 273-275, 280-282, 287-289, 294-296, 301-303, o 316-321.

[0583] El artículo 44 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 42-43, donde al menos 10 % de la uridina en el ARNm se sustituye con una uridina modificada.

[0584] El artículo 45 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 42-43, donde menos del 10 % de la uridina en el ARNm se sustituye con una uridina modificada.

[0585] El artículo 46 es el polinucleótido del artículo 45, donde la uridina modificada es una o más de N1-metil-pseudouridina, pseudouridina, 5-metoxiuridina o 5-yodouridina.

[0586] El artículo 47 es el polinucleótido del artículo 45, donde la uridina modificada es una o ambas de N1-metil-pseudouridina o 5-metoxiuridina.

[0587] El artículo 48 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 45-47, donde la uridina modificada es N1-metil-pseudouridina.

[0588] El artículo 49 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 45-47, donde la uridina modificada es 5-metoxiuridina.

[0589] El artículo 50 es el polinucleótido de cualquiera de los artículos 44 y 36-49, donde 15 % a 45 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0590] El artículo 51 es el polinucleótido del artículo 50, donde al menos 20 % o al menos 30 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0591] El artículo 52 es el polinucleótido del artículo 51, donde al menos 80 % o al menos 90 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0592] El artículo 53 es el polinucleótido del artículo 52, donde 100 % de la uridina se sustituye con la uridina modificada.

[0593] El artículo 54 es el polinucleótido del artículo 42, donde menos de 10 % de los nucleótidos en el ARNm se sustituyen con un nucleótido modificado.

[0594] El artículo 55 es una composición que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de los artículos anteriores y al menos un ARN guía (ARNg).

[0595] El artículo 56 es una composición que comprende un primer polinucleótido que comprende un primer marco de lectura abierto (ORF) que codifica un polipéptido que comprende una citidina desaminasa, opcionalmente una APOBEC3A desaminasa y una nickasa NmeCas9, y un segundo polinucleótido que comprende un segundo marco de lectura abierto que codifica un inhibidor de uracil glicosilasa (UGI), donde el segundo polinucleótido es diferente del primer polinucleótido, y opcionalmente comprende además un ARN guía (ARNg).

[0596] El artículo 57 es una composición del artículo 55 o 56, donde el ARNg es un ARN simple guía.

[0597] El artículo 58 es una composición del artículo 55 o 56, donde el ARNg es un ARN doble guía.

[0598] El artículo 59 es una composición que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-57, que comprende además un ARN simple guía, donde el ARN simple guía comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, donde la región de repetición y antirrepetición acortada carece de 2 a 24 nucleótidos, donde

(i) uno o más de los nucleótidos 37-48 y 53-64 se eliminan y, opcionalmente, uno o más de los nucleótidos 37-64 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante al menos 2 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 a 10, opcionalmente, 2 a 8 nucleótidos, donde

(i) se elimina uno o más de los nucleótidos 82-86 y 91-95 y, opcionalmente, se sustituye una o más de las posiciones 82-96 con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 81 se enlaza con el nucleótido 96 mediante al menos 4 nucleótidos; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 2 a 18, opcionalmente,

2 a 16 nucleótidos, donde

(i) uno o más de los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan y, opcionalmente, uno o más de los nucleótidos 113-134 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 112 se enlaza con el nucleótido 135 mediante al menos 4 nucleótidos;

donde se elimina opcionalmente uno o ambos nucleótidos 144-145 en relación con la SEQ ID NO: 500;

donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[0599] El artículo 60 es una composición que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-57, que comprende además un ARN simple guía, donde el ARN simple guía comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en la que la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 2-24 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 37 a 64 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se enlaza con el nucleótido 65 mediante (i) un primer conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, donde la horquilla 1 acortada carece de 2 a 10, opcionalmente, 2 a 8 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 82 a 95 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 81 se enlaza con el nucleótido 96 mediante (i) un segundo conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, donde la horquilla 2 acortada carece de 2-18, opcionalmente de 2-16 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 113 a 134 y, opcionalmente, se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 112 se enlaza con el nucleótido 135 mediante (i) un tercer conector interno que solo o en combinación con nucleótidos sustituye 4 nucleótidos o (ii) al menos 4 nucleótidos;

donde se eliminan uno de los nucleótidos 144 y 145 o ambos opcionalmente en comparación con la SEQ ID NO: 500;

donde el ARNg comprende al menos uno del primer conector interno, el segundo conector interno y el tercer conector interno.

[0600] El artículo 61 es un polipéptido codificado por el polinucleótido de cualquiera de los artículos 1-60.

[0601] El artículo 62 es un vector que comprende el polinucleótido de cualquiera de los artículos 1-60.

[0602] El artículo 63 es una construcción de expresión que comprende un promotor unido operativamente a una secuencia que codifica el polinucleótido de cualquiera de los artículos 1-60.

[0603] El artículo 64 es un plásmido que comprende la construcción de expresión del artículo 63.

[0604] El artículo 65 es una célula hospedadora que comprende el vector del artículo 62, la construcción de expresión de cualquiera del artículo 63 o el plásmido del artículo 64.

[0605] El artículo 66 es una composición farmacéutica que comprende el polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de los artículos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0606] El artículo 67 es un kit que comprende el polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de los artículos anteriores.

[0607] El artículo 68 es el uso del polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de los artículos anteriores para modificar un gen objetivo en una célula.

[0608] El artículo 69 es el uso del polinucleótido, composición o polipéptido de cualquiera de los artículos anteriores para la elaboración de un medicamento para modificar un gen objetivo en una célula.

[0609] El artículo 70 es el polinucleótido o composición de cualquiera de los artículos anteriores, donde el polinucleótido o composición se formula como una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico, opcionalmente una nanopartícula lipídica.

[0610] El artículo 71 es un método para modificar un gen objetivo que comprende administrarle a una célula el polinucleótido, polipéptido o composición de cualquiera de los artículos anteriores.

[0611] El artículo 72 es un método para modificar un gen objetivo, que comprende administrarle a la célula una o más composiciones de ensamblaje de ácido nucleico lipídico, opcionalmente nanopartículas lipídicas, que comprenden el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de los artículos 1-60, y uno o más ARN guía.

[0612] El artículo 73 es el método de cualquiera de los artículos 71-72, donde al menos una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprende nanopartículas lipídicas (LNP), opcionalmente donde todas las composiciones de ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprenden LNP.

[0613] El artículo 74 es el método de cualquiera de los artículos 71-72, donde al menos una composición de ensamblaje de ácido nucleico lipídico es una composición de lipoplejo.

[0614] El artículo 75 es la composición o método de cualquiera de los artículos 72-74, donde

la composición del ensamblaje de ácido nucleico lipídico comprende un lípido ionizable.

Tabla 39A. Tabla de secuencias

[0615] La siguiente tabla de secuencias proporciona una lista de secuencias descritas en la presente. Se entiende que si se hace referencia a una secuencia de ADN (que comprende T) con respecto a un ARN, entonces la T debe ser reemplazada por U (que puede ser modificada o no modificada dependiendo del contexto), y viceversa. * = enlace PS; “m” = nucleótido 2'-O-Me. Para descripciones de ORF, BP = par I agotado; GP = par E enriquecido; BS = simple I agotado; GS = simple E enriquecido; GCU = sometido a etapas para minimizar las uridinas, minimizar las repeticiones y maximizar el contenido de GC. Los pares E, pares I, simples E y simples I se refieren, respectivamente, a los pares de codones o codones de las Tablas 1-4.

Descripción	**SEQ ID NO:**	**secuencia**
Secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificada por ARNm C	1	MTGAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGV RVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRL LKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEW SAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQ TGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELI LLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKML GHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLT DTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKD NAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIG TAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKAL RRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEI RNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKD RKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRL YEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSF NNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVET SRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVAD HILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHAL DAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLH QKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTL LAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKR FVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKAR

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		LEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLL NKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVA ENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAY YINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNEL GKEIRPCRLKKRPPVRSGKRTADGSEFESPKKKRKVE
Secuencia de aminoácidos para editor de bases SpyCas9 codificado por ARNm E	2	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDN GTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQL DPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFA ARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDH QGCPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSE SATPESDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYL QEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEV AYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIE GDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSAR LSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLA EDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLS DILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKY KEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLV KLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKD NREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFE EVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYN ELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLK EDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNE ENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRR RYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLI HDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTV KVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKR IEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQ ELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDN VPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSEL DKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKV ITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIK

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		KYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNI MNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKV LSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPK KYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERS SFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLAS AGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLF VEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIR EQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLI HQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
Secuencia de aminoácidos para UGI codificada por ARNm G	3	MTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHT AYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGG SKRTADGSEFESPKKKRKVE
Secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificada por ARNm H	4	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQP WEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRP

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		EAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNA KQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKSGGGSPKKKRKVSGGSGKNQYFIV PIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDE KSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLI QKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR
secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificado por ARNm I	5	MVPKKKRKVAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPI RLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHR LLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRK LTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAN NAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRK DLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGD AVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQG SERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGL RYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSEL QDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQI SLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPI PADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGK SFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDIL KLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWD DSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKAR VETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFV ADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHH ALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVL HQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRT LLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAK RFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKA RLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGV LLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQV AENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFA YYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNE LGKEIRPCRLKKRPPVRYPYDVPDYAAAPAAKKKKLD

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificado por ARNm J	6	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQP WEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRP EAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNA KQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDC KGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNG RFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRL KKRPPVR
Secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificada por ARNm K	7	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQP WEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRP EAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNA KQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDC KGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNG RFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRL KKRPPVR
Secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificada por ARNm L	8	MDGSGGGSPKKKRKVGGSGGGAAFKPNPINYILGLDIGIASVG WAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLAR SVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNT PWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETA DKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRN QRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIET LLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIW LTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARK LLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGL KDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILE ALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHY GKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGS PARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGY

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		VEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNG KDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNL NDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFW GLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNA FDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGK PEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRK MSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNY KNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLV KAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKG KNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLI AFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRIS TQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR
Secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT codificada por ARNm M	9	MDGSGGGSPKKKRKVGGSGGGAAFKPNPINYILGLDIGIASVG WAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLAR SVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNT PWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETA DKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRN QRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIET LLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIW LTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARK LLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGL KDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILE ALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHY GKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGS PARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGY VEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNG KDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNL NDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFW GLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNA FDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGK PEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRK MSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNY

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		KNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLV KAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKG KNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLI AFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRIS TQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVRSESATPESVSGW RLFKKIS
secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificado por ARNm N	10	MDGSGGGSPKKKRKVGGSGGGAAFKPNPINYILGLDIGIASVG WAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLAR SVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNT PWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETA DKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRN QRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIET LLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIW LTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPYRKSKLTYAQARK LLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKAYHAISRALEKEGL KDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILE ALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEACAEIYGDHY GKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVRRYGS PARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGY VEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNG KDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNL NDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFW GLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNA FDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGK PEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRK MSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVWLTEIKLADLENMVNY KNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFDPKDNPFYKKGGQLV KAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMVRVDVFCKVDKKG KNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLI AFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQQFRIS TQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVRSGKRTADGSGG GSPAAKKKKLD

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificado por ARNm O	11	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGA AFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKRE GVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDF RTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEK QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTF EPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERAT LMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLME QGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRA LSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQ EENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGK CLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLG SENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK QRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGK RRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPW EFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPE AVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISV KRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAK QAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIA DNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCK GYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGR FYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLK KRPPVR
Secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT	12	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGA AFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKRE GVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDF RTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEK

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
codificada por ARNm P		QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTF EPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERAT LMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLME QGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRA LSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQ EENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGK CLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLG SENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK QRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGK RRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPW EFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPE AVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISV KRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAK QAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIA DNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCK GYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGR FYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLK KRPPVRSESATPESVSGWRLFKKIS
secuencia de aminoácidos para Nme2Cas9 codificado por ARNm Q	13	MDGSGGGSEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGAAFKPNPIN YILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTG DSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADF DENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGY LSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDFRTPAELAL NKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEKQKEFGNP HVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTFEPAEPKA AKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERATLMDEPY RKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLMEMKA YHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDIT GRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKR YDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		RKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENR KDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYS GKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQ NKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQRILL QKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGKRRVF ASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACSTVAMQ QKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPWEFFA QEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPEAVHE YVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISVKRVW LTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAFD PKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGD MVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRID DSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLA WHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPP VR
Secuencia de aminoácidos para editor de bases Nme2Cas9 codificado por ARNm R	14	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGE ASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTS VKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPA QIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIY DYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGC PFQPWDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATP ESAAFKPNPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVR VFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLL KREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWS AVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQT GDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELIL LFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLG HCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDT ERATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNA EASTLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTA FSLFKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRI VPLMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNP VVLRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEI

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		EKRQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQ QHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNK VLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRF PRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILL TGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVV VACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHF PQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLS SRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNE KISVKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGG NAKQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAY TIADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDID CKGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSN GRFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCR LKKRPPVR
ARNm que codifica Nme2Cas9	15	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGACCGGUGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAA CUACAUCCUGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGG CUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAU CCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGG CCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCC GGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGG CGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAA GCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGA ACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGC UGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUG GAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGG GGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCC GACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAAC AACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCC GCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGC CACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUC UCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUC GAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAG
		CGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUG
		GGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCC
		AAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACC
		AAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAG
		CGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGAC
		GAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCC
		CGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAG
		GGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACC
		CUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCC
		CUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUG
		AACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCC
		UUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGG
		CUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUG
		CUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCC
		CUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAG
		GGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGC
		GACCACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACC
		UGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGG
		UGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACG
		GCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCAC
		AUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGAC
		CGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUC
		CCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUG
		AAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUG
		UACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAG
		AAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCC
		CGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUG
		CUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCC
		UACGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGG
		CAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCC
		CGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGG
		UACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCAC
		AUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCC
		UCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGG
		GGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCAC
		GCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGC
		CAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGA
		GAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGAC
		CGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCC
		CUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGU
		UCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCG
		ACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGC
		UGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCC
		CCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCG
		GCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCG
		UGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGC
		UGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGA
		ACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCC
		UGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGC
		AGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGG
		GCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACC
		CAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUAC
		ACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUG
		UUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUC
		AUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUC
		CUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGAC
		UCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUG
		AUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUC
		GCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUC
		UACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAG
		UUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAG
		UACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGC
		CGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGGAAAGCGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAG CGGAAGGUGGAGUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCC GAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUU ACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGC UCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAA AAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGG UAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAA ACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAA AAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAA AAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAA AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUC UAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAA GACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAA
ARNm E que codifica editor de bases SpyCas9	16	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACC UGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGG CAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGA GCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCA CCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUG CGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGG ACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCU ACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCU CCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAG GAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGG AUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAG AUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACC UACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGAC CACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGAC GAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUC CUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGC ACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUAC UCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGG GCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAG
		AAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAG
		ACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGG
		CGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAG
		GAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC
		UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAG
		GACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUC
		GUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUC
		UACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAG
		GCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUG
		AUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUG
		AACCCCGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAG
		CUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCC
		AUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCC
		GCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUC
		GCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGC
		AACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUC
		AAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAG
		CUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUG
		CUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUG
		GCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGAC
		AUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUG
		UCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACCAG
		GACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCUG
		CCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGA
		ACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGG
		AGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAU
		GGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGA
		GGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUC
		CAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAU
		CCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGA
		CAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAU
		CCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCAC
		CCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUC
		CGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAA
		GAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCU
		GCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAA
		GGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUU
		CCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCU
		GUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAA
		GGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGU
		GGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCU
		GGGCACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA
		GGACUUCCUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGA
		GGACAUCGUGCUGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGA
		GAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUU
		CGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGAAGCGGCGGCGGUA
		CACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGCUGAUCAACGG
		CAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCUGGACUU
		CCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUGCA
		GCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAU
		CCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCA
		CGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAA
		GAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCU
		GGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGU
		GAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGG
		CCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGA
		GGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCA
		CCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUA
		CCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGA
		CCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGU
		GGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUC
		CAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCG
		GGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAA
		GAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCUGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGC
		CGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCU
		UCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCA
		AGCACGUGGCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCA
		AGUACGACGAGAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGG
		UGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGA
		AGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACU
		ACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGG
		GCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCG
		AGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGA
		AGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCA
		CCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUU
		CAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAA
		GCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAU
		CGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAA
		GGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGAC
		CGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCU
		GCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCCGGAAGAA
		GGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACUCCCC
		CACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGGUGG
		AGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGAGC
		UGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAGA
		AGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG
		AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACU
		CCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGG
		CCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCC
		UGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCC
		ACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGC
		AGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGG
		ACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGG
		UGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCG
		CCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGG
		CCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCG ACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACG CCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGA CCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGC GGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGACUAGCACCA GCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAU ACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUA GCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCA CAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACG GAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAA ACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAA AAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAA AAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAA AAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUC GAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAA CCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAA AAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAA AAAAAAUCUAG
ARNm G que codifica UGI	17	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGAC CGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCU GCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGA GUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCAC CGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGA GUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGG CGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCG GACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAA GCGGAAGGUGGAGUGAUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAAC ACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACA CUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAU CUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGA GAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAA AAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAA AAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAA AAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACA CAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAA AUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAA AAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAA AAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
ARNm H que codifica Nme2Cas9	18	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCATGGCCGC CTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGACA TCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGA CGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGT GCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGA CTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCG GCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGG CCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCG CCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAA CACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAA GCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTG ATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGG GCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGG GCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTT CCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAG GAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCC ACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCT GCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTG TCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGA CCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGA TGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGC CGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTG ACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCG AGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGG ACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGC CCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACC
		CTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCC
		TGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAA
		CCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTC
		TCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGA
		AGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGA
		AGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAG
		GCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAG
		CGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACT
		ACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCC
		CATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCG
		GGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGT
		GCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGAC
		CGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGA
		GATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA
		GAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTC
		GTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGC
		TGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAA
		GGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTG
		GAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACG
		ACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAA
		CCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAAC
		GGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCC
		CGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGC
		GGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGA
		GTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTG
		TGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGG
		GCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAA
		CCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGC
		CGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGT
		GGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGG
		TTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAGA
		CCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTG
		ATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGT
		TCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGC
		TGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACG
		AGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCG
		GAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCC
		AAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTGAAGC
		GGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAA
		CATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTAC
		GAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAAC
		GCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACA
		AGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGA
		AGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGC
		CTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGAC
		GTGTTCTGCAAGGTGGACAAGTCCGGCGGCGGCTCCCCCA
		AGAAGAAGCGGAAGGTGTCCGGCGGCTCCGGCAAGAACC
		AGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGA
		GAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATC
		GACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGA
		CCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAG
		TTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTT
		CTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAG
		TTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGTA
		CCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCG
		GCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGTAGCTAGCaccagcctc
		aagaacacccgaatggagtctctaagctacataataccaacttacactttacaaaatgtt
		gtcccccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacattctC
		TCGAGAAAAAAAAAAAATGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAA
		AAAAAAGGTAAAAAAAAAAAATATAAAAAAAAAAAACATAAA
		AAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGTAAAAAAAAAAAACTCA
		AAAAAAAAAAAGATAAAAAAAAAAAACCTAAAAAAAAAAAAT
		GTAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAA
		AACACAAAAAAAAAAAATGCAAAAAAAAAAAATCGAAAAAAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAAAATCTAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAA AAAAAAAGACAAAAAAAAAAAATAGAAAAAAAAAAAAGTTAA AAAAAAAAAACTGAAAAAAAAAAAAATTTAAAAAAAAAAAAT
ARNm I que codifica Nme2Cas9	19	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCATGGTGCC CAAGAAGAAGCGGAAGGTGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCC ATCAACTACATCCTGGGCCTGGACATCGGCATCGCCTCCGT GGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACGAGGAGGAGAACCC CATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCG GGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGCCATGGC CCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGACCCGGCG GCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAA GCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCGACGAGAA CGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTGGCAGCTG CGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCCCCTGGAG TGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGCACCGGGGCT ACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACA AGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCCAACAACG CCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACCCCCGCCG AGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGGCCACAT CCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTCTCCCGG AAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCGAGAAGC AGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGGCCTGAA GGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGGCCCGC CCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGCCACTGC ACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCT ACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCTGAACAA CCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCCCCTGAC CGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCCCTACCG GAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTG GGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACG GCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGAGATGAA GGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGG CCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGA
		CCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCGGGTGC
		AGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATCTCCTT
		CGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGG
		ATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGACGAG
		GCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAGAAGA
		ACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCGCCGA
		CGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGTCCCA
		GGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGTACGG
		CTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGGAGGT
		GGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAAGCGG
		CAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCC
		AAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAGCCCA
		AGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGCAGCA
		GCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAACCTG
		GTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGACCACG
		CCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCAACAA
		CAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAAGGGC
		AACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGACAACTC
		CCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAGACCTC
		CCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGCTGCAG
		AAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACCTGAACG
		ACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGC
		CGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGT
		GTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGCGGGGC
		TTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACGACCGG
		CACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCTCCACC
		GTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCGGTACA
		AGGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGACAAGGA
		GACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCCCCCAG
		CCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCGGGTGT
		TCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGAGGCCG
		ACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGAGAAGCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTGACCCC
		CCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGTCCGGC
		GCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGTTCGTGA
		AGCACAACGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTGGCTGAC
		CGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAACATGGTGAACTAC
		AAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAGGCCCTGAAG
		GCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCC
		TTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGGCGGCC
		AGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCAGGAGT
		CCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACCATCGC
		CGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCTGCAAG
		GTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGTGCCCA
		TCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCCGACAT
		CGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACACCTTC
		TGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAA
		GGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACT
		GCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGA
		CAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAG
		AACCTGGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGG
		GCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCC
		CCGTGCGGTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCGCCGC
		CCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCTGGACTAGCTAGCaccag
		cctcaagaacacccgaatggagtctctaagctacataataccaacttacactttacaaa
		atgttgtcccccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacat
		tctCTCGAGAAAAAAAAAAAATGGAAAAAAAAAAAACGGAAAA
		AAAAAAAAGGTAAAAAAAAAAAATATAAAAAAAAAAAACATA
		AAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGTAAAAAAAAAAAACT
		CAAAAAAAAAAAAGATAAAAAAAAAAAACCTAAAAAAAAAAA
		ATGTAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAA
		AAAACACAAAAAAAAAAAATGCAAAAAAAAAAAATCGAAAAA
		AAAAAAATCTAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAA
		AAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAATAGAAAAAAAAAAAAGTT
		AAAAAAAAAAAACTGAAAAAAAAAAAATTTAAAAAAAAAAAAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ARNm J que codifica Nme2Cas9	20	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGUGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGGACA AGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGA AGAAGAAGAUGGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUA CAUCCUGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUG GGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCG GCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCG AGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGC GGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGG GCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCG GGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACG GCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGC GGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGU GGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCU ACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACA AGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACG CCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCG AGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACA UCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCC GGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGA AGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCC UGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGC CCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCC ACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGA ACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGC UGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGC CCCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGC CCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGA AGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCC UGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGA UGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGG AGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACC UGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGA
		AGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGA
		AGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGA
		AGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGC
		AAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGAC
		CACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGC
		CCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGC
		UGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCG
		UGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCG
		AGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGA
		AGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACC
		GGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCA
		ACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGC
		UGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACU
		CCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGG
		GCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGA
		CCUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGG
		GCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGA
		GUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGA
		GUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUC
		CAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGA
		CGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGU
		GAACCGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCU
		GCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAA
		CGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCU
		GCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCU
		GGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGC
		AGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGA
		ACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCA
		AGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGG
		AGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCA
		AGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCC
		CCGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCGGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGU UCGUGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCC ACAAGGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGC ACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCG AGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACA AGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGG CCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCU UCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCC AGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGU CCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCG CCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCA AGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGC CCAUCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCG ACAUCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACA CCUUCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCU UCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACU ACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGG CCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGA UCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGG UGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGA AGAAGCGGCCCCCCGUGCGGGAGGACAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGUACCC CUACGACGUGCCCGACUACGCCGGCUACCCCUACGACGU GCCCGACUACGCCGGCUCCUACCCCUACGACGUGCCCGA CUACGCCGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCUGGA CUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUC UAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGU CCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAA GAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGG AAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAA UAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAA AACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA AAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGC AAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAA CGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAA AAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAA AAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
ARNm K que codifica Nme2Cas9	21	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCatggccgccttca agcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctg ggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgt gcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccg gcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgc gggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgag aacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggccgccgccctg gaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcacc ggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctggg cgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttcc ggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccgg aaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctg atcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaacccccacgtgtccggcggcctga aggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtccggcgacgcc gtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaa gaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatc ctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatgga cgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcct ggaggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcct ccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccgggccctggagaaggag ggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatc ggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggac cgggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgt gcagatctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcg gtacgacgaggcctgcgccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaacacc gaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacgagatccggaaccccgtggtg ctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggc tcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggac

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		cggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaagg ccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaagga catcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaa ggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccct gcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccg agaaccagaacaagggcaaccagacccccctacgagtacttcaacggcaaggacaa ctcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtcc aagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaa cctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcc tgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacc tgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccac gccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcaccc ggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggag accggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctgggagttcttcgccc aggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggag gccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggccc gaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaag atgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaac gagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctggag aacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggc ccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaac cccttctacaagaagggcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagaccca ggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctacaccatcgccgacaacggcg acatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaaccagtactt catcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgc aagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctg atcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcg actcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaagggctccaaggagcagc agttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtgaacgagct gggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggccccccgtgcggTCCG GAAAGCGGACCGCCGACGGCTCCGGAGGAGGAAGCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGTGtagctagcaccagcctcaagaacacccgaatg gagtctctaagctacataataccaacttacactttacaaaatgttgtcccccaaaatgtag

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ccattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacattctctcgagAAAAAAAA AAAATGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAAGGTAAAAA AAAAAAATATAAAAAAAAAAAACATAAAAAAAAAAAACGAAA AAAAAAAAACGTAAAAAAAAAAACTCAAAAAAAAAAAGATAA AAAAAAAAAACCTAAAAAAAAAAAATGTAAAAAAAAAAAAGG GAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAA ATGCAAAAAAAAAAAATCGAAAAAAAAAAAATCTAAAAAAAA AAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAA AAAAAATAGAAAAAAAAAAAGTTAAAAAAAAAAAACTGAAAA AAAAAAAATTTAAAAAAAAAAAT
ARNm L que codifica Nme2Cas9	22	GGGaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccacCatgGACGGC TCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGGC GGCTCCGGCGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctg ggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggag gagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtg cccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcg gctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcggg agggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgccca acacccccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagt ggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaa cgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaac aacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaa caagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactcccaca ccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaagga gttcggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgat gacccagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgca ccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttc atctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggccc ctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagtccaagct gacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaaggg cctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcct accacgccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccc ctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaagac

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		cgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagcccgagatcctggag
		gccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgcgg
		cggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagat
		ctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgcccccca
		tccccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccgga
		aggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgaga
		ccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggca
		ggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttc
		cccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgag
		cagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaac
		gagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgact
		ccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccag
		acccccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttcaag
		gcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcag
		aagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaac
		cggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggc
		gggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcgg
		aaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctg
		ctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaa
		cgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaag
		acccacttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggc
		aagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcgg
		accctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacc
		cccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacacc
		ctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgt
		ggctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggc
		cgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaa
		cgccaagcaggccttcgaccccaaggacaaccccttctacaagaagggcggccagc
		tggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaag
		aagaacgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgc
		aaggtggacaagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcag
		gtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcct
		acaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagt

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctgg cctggcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctgg tgctgatccagaagtaccaggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggc tgaagaagcggccccccgtgcggtagctagcaccagcctcaagaacacccgaatgg agtctctaagctacataataccaacttacactttacaaaatgttgtcccccaaaatgtagc cattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacattctctcgagAAAAAAAAA AAATGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGTAAAAAA AAAAAATATAAAAAAAAAAAACATAAAAAAAAAAAACGAAAA AAAAAAAACGTAAAAAAAAAAAACTCAAAAAAAAAAAGATAA AAAAAAAAAACCTAAAAAAAAAAAATGTAAAAAAAAAAAAGG GAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAA ATGCAAAAAAAAAAAATCGAAAAAAAAAAAATCTAAAAAAAA AAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAA AAAAAATAGAAAAAAAAAAAGTTAAAAAAAAAAAACTGAAAA AAAAAAAATTTAAAAAAAAAAAT
ARNm M que codifica Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT	23	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUUC AAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCG GCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGAC GAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUG CGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGA CUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGC GGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGG GCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGC CGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCC CAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCG GAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCA CCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAA CGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCU GAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGG CGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUU CGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGA
		GCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAA
		CCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGAC
		CCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGC
		CGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGC
		CGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCG
		GUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCU
		GGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCG
		GGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCU
		GACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGA
		CACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAA
		CGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCA
		CGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGA
		CAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGA
		CGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGA
		GGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGA
		GAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAA
		GUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGU
		GCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUG
		CGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACAC
		CGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGA
		GAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGG
		CCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGC
		UCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUG
		GGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGG
		CAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCC
		AAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCC
		AAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAG
		CAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAAC
		CUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGAC
		CACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUC
		AACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAAC
		AAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUG
		GAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUC
		CUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGC
		AACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGC
		CAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGC
		AAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAAC
		CUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGC
		CGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGU
		GGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCG
		GUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAA
		GACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAA
		GACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGA
		GGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCC
		CGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGAC
		CCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGU
		GCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCC
		CAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCG
		GUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUC
		CGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGA
		CCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAU
		CGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUA
		CGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAA
		CCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGU
		GCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAA
		CAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUG
		GUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGG
		CAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCA
		GGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGG
		CUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCU
		GCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAA
		GUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUC
		CUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGG
		CUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAA GGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGU GCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCU GGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAGCUAGCACCAGCCU CAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCA ACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCA UUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUU CUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAA AAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAU AAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAC UCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAA AAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAA AAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAA AAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCA AAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAG UUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAA AAUCUAG
ARNm N que codifica Nme2Cas9	24	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUUC AAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCG GCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGAC GAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUG CGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGA CUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGC GGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGG GCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGC CGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCC CAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCG GAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCA CCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAA CGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCU GAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUU
		CGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGA
		CUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGA
		GCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAA
		CCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGAC
		CCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGC
		CGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGC
		CGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCG
		GUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCU
		GGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCG
		GGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCU
		GACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGA
		CACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAA
		CGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCA
		CGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGA
		CAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGA
		CGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGA
		GGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGGUGCAGCCCGA
		GAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAA
		GUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGU
		GCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUG
		CGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACAC
		CGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGA
		GAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGG
		CCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGC
		UCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUG
		GGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGG
		CAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCC
		AAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCC
		AAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAG
		CAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAAC
		CUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGAC
		CACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAAC
		AAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAG
		GACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUG
		GAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUC
		CUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGC
		AACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGC
		CAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGC
		AAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAAC
		CUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGC
		CGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGU
		GGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCG
		GUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAA
		GACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAA
		GACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGA
		GGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCC
		CGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGAC
		CCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGU
		GCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCC
		CAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCG
		GUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUC
		CGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGA
		CCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAU
		CGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUA
		CGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAA
		CCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGU
		GCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAA
		CAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUG
		GUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGG
		CAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCA
		GGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGG
		CUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCU
		GCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAA
		GUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGG CUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCU GGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAA GGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGU GCGGUCCGGAAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGGAGGAG GAAGCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCUGGACUAGCUAG CACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUAC AUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAA AUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUU CUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAA AAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAAUAUAAAAA AAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAA AAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUA AAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAAC GCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAA AAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAA AAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAA AAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAA AAAAAAAAAUCUAG
ARNm O que codifica Nme2Cas9	25	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCC UGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCC AUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUG AUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGU GCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCU GGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCC ACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAG GGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUG AUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCC GCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUG
		UCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG
		CUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCAC
		GCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUG
		GCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGG
		AACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAG
		GACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAG
		AAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAG
		GAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCC
		CUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGC
		ACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACC
		UACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAAC
		AACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUG
		ACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUAC
		CGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUG
		CUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGG
		UACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAG
		AUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAG
		GAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCC
		UCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUG
		UUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGAC
		CGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCAC
		AUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCC
		CUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCG
		GUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUA
		CGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCC
		CAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCG
		GGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGU
		GCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC
		CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGA
		GAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA
		GAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUU
		CGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGG
		CAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUA
		CGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUG
		GGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUC
		CGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUAC
		UUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUC
		AAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAG
		AAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGC
		UUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAAC
		CGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUG
		ACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGC
		CAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGG
		AAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGAC
		GCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCA
		GAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGC
		CUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGU
		GCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUU
		CUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCC
		CGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGA
		GAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCG
		GCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGU
		GUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAA
		GGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAA
		CGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAU
		CAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAA
		CGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCG
		GCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGA
		CCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCU
		GGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCG
		GCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG
		ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGG
		UGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA
		UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCU UCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCC AGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACA UCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCU GGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCU CCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGA ACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGA AGCGGCCCCCCGUGCGGUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAA CACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUAC ACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUA UCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCG AGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAA AAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAA AAAAAACGAAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAA AAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAA AAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACA CAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAA AUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAA AAAGACAAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAA AAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
ARNm P que codifica Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT	26	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCC UGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCC AUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUG AUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGU GCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCU GGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCC ACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAG GGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUG AUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCC
		GCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUG
		UCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG
		CUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCAC
		GCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUG
		GCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGG
		AACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAG
		GACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAG
		AAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAG
		GAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCC
		CUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGC
		ACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACC
		UACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAAC
		AACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUG
		ACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUAC
		CGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUG
		CUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGG
		UACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAG
		AUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAG
		GAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCC
		UCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUG
		UUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGAC
		CGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCAC
		AUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCC
		CUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCG
		GUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUA
		CGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCC
		CAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCG
		GGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGU
		GCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC
		CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGA
		GAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA
		GAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCG
		GCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGG
		CAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUA
		CGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUG
		GGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUC
		CGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUAC
		UUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUC
		AAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAG
		AAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGC
		UUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAAC
		CGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUG
		ACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGC
		CAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGG
		AAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGAC
		GCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCA
		GAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGC
		CUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGU
		GCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUU
		CUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCC
		CGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGA
		GAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCG
		GCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGU
		GUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAA
		GGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAA
		CGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAU
		CAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAA
		CGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCG
		GCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGA
		CCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCU
		GGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCG
		GCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG
		ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGG
		UGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACA UCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCU UCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCC AGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACA UCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCU GGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCU CCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGA ACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGA AGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGU CCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAGC UAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGC UACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCC AAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG UUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAA AAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUA AAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACG UAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAA ACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAA AAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAA AAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAA AAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUA GAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAA AUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
ARNm Q que codifica Nme2Cas9	27	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUUC AAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCG GCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGAC GAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUG CGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGA CUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGC GGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGG GCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCC
		CAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCG
		GAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCA
		CCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAA
		CGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCU
		GAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGG
		CGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUU
		CGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGA
		CUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGA
		GCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAA
		CCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGAC
		CCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGC
		CGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGC
		CGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCG
		GUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCU
		GGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCG
		GGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCU
		GACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGA
		CACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAA
		CGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCA
		CGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGA
		CAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGA
		CGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGA
		GGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGGUGCAGCCCGA
		GAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAA
		GUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGU
		GCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUG
		CGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACAC
		CGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGA
		GAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGG
		CCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGC
		UCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUG
		GGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCC
		AAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCC
		AAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAG
		CAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAAC
		CUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGAC
		CACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUC
		AACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAAC
		AAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAG
		GACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUG
		GAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUC
		CUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGC
		AACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGC
		CAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGC
		AAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAAC
		CUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGC
		CGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGU
		GGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCG
		GUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAA
		GACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAA
		GACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGA
		GGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCC
		CGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGAC
		CCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGU
		GCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCC
		CAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCG
		GUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUC
		CGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGA
		CCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAU
		CGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUA
		CGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAA
		CCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGU
		GCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAA
		CAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGG CAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCA GGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGG CUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCU GCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAA GUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUC CUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGG CUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCU GGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAA GGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGU GCGGUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAG UCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUG UUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUA AAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAA UGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAA AAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAA AAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAGAUAAAA AAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGG AAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAA UGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAA AAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAA AAAAAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAA AAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
ARNm S que codifica editor de base Nme2Cas9	28	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGGCGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAU CGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCG GCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCG GGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGG CUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCG
		GGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUG
		GGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGA
		ACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCU
		ACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGC
		UGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACG
		ACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACC
		AGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGC
		ACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGC
		AGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCU
		CCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGCAGCGUUCAAACCAA
		AUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGCCAUCGGCAUCG
		CCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAG
		GAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUG
		UUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUG
		GCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCU
		GACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGC
		GGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGAC
		UUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACC
		CCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCU
		GACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAU
		CAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGCGGAAGAACGAGGG
		CGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCCUGCUGAAGGG
		CGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCGGCGACUU
		CCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCGAGAA
		GGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACUC
		CCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAU
		CCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCA
		CGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCU
		GAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCA
		GAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCC
		CAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAU
		CUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACACCGAGCGGGCCAC
		CCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGUCCAAGCUGACCUA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGGAGGACACCGC
		CUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAACGCCGA
		GGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGCCAU
		CUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAA
		GUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAU
		CGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAU
		CACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCU
		GGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGU
		GCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCU
		GAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGA
		GAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGA
		GAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCGCCGACGAGAUCCG
		GAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUCCCAGGCCCGGAA
		GGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGGCUCCCCCG
		CCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGGCAAGU
		CCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAGG
		AGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCC
		GGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCA
		AGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACG
		GCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGC
		GGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCC
		UGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACA
		AGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCA
		ACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUC
		CCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCCGGGUGGAGACCU
		CCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGGAUCCUGCUGC
		AGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGCAACCUGA
		ACGACACCCGGUACGUGAACCGCUUCCUGUGCCAGUUCG
		UGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGC
		GGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGC
		GGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUG
		CUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGU
		GCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCAU
		CGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCA
		CUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAU
		GAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUU
		CGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGCGGACCCUGCU
		GGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCGUGCACGA
		GUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCAACCG
		GAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCGC
		CAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAA
		GCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGA
		GAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCU
		GUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCG
		GCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCU
		UCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGG
		UGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGA
		AGAACGCCUACACCAUCGCCGACAACGGCGACAUGGUGC
		GGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACAAGAAGGGCAAGA
		ACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUGGCAGGUGG
		CCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGGCUACC
		GGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCACA
		AGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCA
		AGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCA
		ACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCA
		AGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGC
		UGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGA
		UCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGG
		UAGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUC
		UCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUU
		GUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAA
		AAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAU
		GGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAUAUAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAA AAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAA AAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAAGGGAAA AAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCA AAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAC GAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAA AUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAA AAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm C	29	atgaccggtgccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcg gcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatcc ggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcg actccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggc gggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcag gccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcag ctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctg ctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagac cgccgacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgcc ctgcagaccggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaag gagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaag gacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaacccc cacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggccc gccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgcc gagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaa gctgaacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccg agcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccag gcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggc aaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcc cgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctc cgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatc accggccggctgaaggaccgggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagca catctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccct gatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatctacggcgaccact acggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacga

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		gatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacgg cgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggt gggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccg gaaggaccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtggg cgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggca agtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacg tggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaa ggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccagacccctacgagt acttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggag acctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgagg acggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccgcttcctgtgcca gttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctcc aacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggcc gagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggcc atgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggc aagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttccccca gccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggc aagcccgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccga gaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtccc gggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaa gcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagat caagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgag ctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcagg ccttcgaccccaaggacaacccccttctacaagaagggcggccagctggtgaaggccg tgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctac accatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaag aagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaac atcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttc tccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagt tcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgac aagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccag aagtaccaggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagc ggccccccgtgcggtccggaaagcggaccgccgacggctccgagttcgagtccccc

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		aagaagaagcggaaggtggagtag
Marco de lectura abierto para editor de base SpyCas9 codificado por ARNm E	30	ATGgaggcctcccccgcctccggcccccggcacctgatggacccccacatcttcacc tccAACTTCAACAACggcATCggccggCACAAGaccTACCTGTGC TACgaggtggagcggCTGGACAACggcacctccgtgAAGATGGACCA GCACCggggcTTCCTGCACAACCAGgccAAGAACCTGCTGTGC ggcTTCTACggccggCACgccgagCTGcggTTCCTGGACCTGgtgcc ctccCTGCAGCTGGACcccgccCAGATCTACcgggtgaccTGGTTC ATCtccTGGtcccccTGCTTCtccTGGggcTGCgccggcgaggtgcgggc cTTCCTGCAGgagAACaccCACgtgcggCTGcggATCTTCgccgccc ggATCTACGACTACGACcccCTGTACAAGgaggccCTGCAGAT GCTGcggGACgccggcgccCAGgtgtccATCATGaccTACGACgagT TCAAGCACTGCTGGGACaccTTCgtgGACCACCAGggcTGCccc TTCCAGcccTGGGACggcCTGGACgagCACtccCAGgccCTGtccg gccggCTGcgggccATCCTGCAGAACCAGggcAACtccggctccgaga cccccggcacctccgagtccgccacccccgagtccgacaagaagtactccatcggcc tggCcatcggcaccaactccgtgggctgggccgtgatcaccgacgagtacaaggtgc cctccaagaagttcaaggtgctgggcaacaccgaccggcactccatcaagaagaac ctgatcggcgccctgctgttcgactccggcgagaccgccgaggccacccggctgaag cggaccgcccggcggcggtacacccggcggaagaaccggatctgctacctgcagga gatcttctccaacgagatggccaaggtggacgactccttcttccaccggctggaggagt ccttcctggtggaggaggacaagaagcacgagcggcaccccatcttcggcaacatcg tggacgaggtggcctaccacgagaagtaccccaccatctaccacctgcggaagaag ctggtggactccaccgacaaggccgacctgcggctgatctacctggccctggcccaca tgatcaagttccggggccacttcctgatcgagggcgacctgaaccccgacaactccga cgtggacaagctgttcatccagctggtgcagacctacaaccagctgttcgaggagaac cccatcaacgcctccggcgtggacgccaaggccatcctgtccgcccggctgtccaagt cccggcggctggagaacctgatcgcccagctgcccggcgagaagaagaacggcct gttcggcaacctgatcgccctgtccctgggcctgacccccaacttcaagtccaacttcga cctggccgaggacgccaagctgcagctgtccaaggacacctacgacgacgacctgg acaacctgctggcccagatcggcgaccagtacgccgacctgttcctggccgccaaga acctgtccgacgccatcctgctgtccgacatcctgcgggtgaacaccgagatcaccaa ggcccccctgtccgcctccatgatcaagcggtacgacgagcaccaccaggacctgac cctgctgaaggccctggtgcggcagcagctgcccgagaagtacaaggagatcttcttc

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		gaccagtccaagaacggctacgccggctacatcgacggcggcgcctcccaggagga gttctacaagttcatcaagcccatcctggagaagatggacggcaccgaggagctgctg gtgaagctgaaccgggaggacctgctgcggaagcagcggaccttcgacaacggctc catcccccaccagatccacctgggcgagctgcacgccatcctgcggcggcaggagg acttctacccctttcctgaaggacaaccgggagaagatcgagaagatcctgaccttccg gatcccctactacgtgggccccctggcccggggcaactcccggttcgcctggatgaccc ggaagtccgaggagaccatcacccccctggaacttcgaggaggtggtggacaagggc gcctccgcccagtccttcatcgagcggatgaccaacttcgacaagaacctgcccaacg agaaggtgctgcccaagcactccctgctgtacgagtacttcaccgtgtacaacgagctg accaaggtgaagtacgtgaccgagggcatgcggaagcccgccttcctgtccggcgag cagaagaaggccatcgtggacctgctgttcaagaccaaccggaaggtgaccgtgaa gcagctgaaggaggactacttcaagaagatcgagtgcttcgactccgtggagatctcc ggcgtggaggaccggttcaacgcctccctgggcacctaccacgacctgctgaagatca tcaaggacaaggacttcctggacaacgaggagaacgaggacatcctggaggacatc gtgctgaccctgaccctgttcgaggaccgggagatgatcgaggagcggctgaagacct acgcccacctgttcgacgacaaggtgatgaagcagctgaagcggcggcggtacacc ggctggggccggctgtcccggaagctgatcaacggcatccgggacaagcagtccgg caagaccatcctggacttcctgaagtccgacggcttcgccaaccggaacttcatgcagc tgatccacgacgactccctgaccttcaaggaggacatccagaaggcccaggtgtccg gccagggcgactccctgcacgagcacatcgccaacctggccggctcccccgccatca agaagggcatcctgcagaccgtgaaggtggtggacgagctggtgaaggtgatgggcc ggcacaagcccgagaacatcgtgatcgagatggcccgggagaaccagaccaccca gaagggccagaagaactcccgggagcggatgaagcggatcgaggagggcatcaa ggagctgggctcccagatcctgaaggagcaccccgtggagaacacccagctgcaga acgagaagctgtacctgtactacctgcagaacggccgggacatgtacgtggaccagg agctggacatcaaccggctgtccgactacgacgtggaccacatcgtgccccagtccttc ctgaaggacgactccatcgacaacaaggtgctgacccggtccgacaagaaccgggg caagtccgacaacgtgccctccgaggaggtggtgaagaagatgaagaactactggc ggcagctgctgaacgccaagctgatcacccagcggaagttcgacaacctgaccaag gccgagcggggcggcctgtccgagctggacaaggccggcttcatcaagcggcagct ggtggagacccggcagatcaccaagcacgtggcccagatcctggactcccggatga acaccaagtacgacgagaacgacaagctgatccgggaggtgaaggtgatcaccctg aagtccaagctggtgtccgacttccggaaggacttccagttctacaaggtgcgggagat

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		caacaactaccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccgtggtgggcaccgccct gatcaagaagtaccccaagctggagtccgagttcgtgtacggcgactacaaggtgtac gacgtgcggaagatgatcgccaagtccgagcaggagatcggcaaggccaccgcca agtacttcttctactccaacatcatgaacttcttcaagaccgagatcaccctggccaacgg cgagatccggaagcggcccctgatcgagaccaacggcgagaccggcgagatcgtgt gggacaagggccgggacttcgccaccgtgcggaaggtgctgtccatgccccaggtga acatcgtgaagaagaccgaggtgcagaccggcggcttctccaaggagtccatcctgc ccaagcggaactccgacaagctgatcgcccggaagaaggactgggaccccaagaa gtacggcggcttcgactcccccaccgtggcctactccgtgctggtggtggccaaggtgg agaagggcaagtccaagaagctgaagtccgtgaaggagctgctgggcatcaccatc atggagcggtcctccttcgagaagaaccccatcgacttcctggaggccaagggctaca aggaggtgaagaaggacctgatcatcaagctgcccaagtactccctgttcgagctgga gaacggccggaagcggatgctggcctccgccggcgagctgcagaagggcaacgag ctggccctgccctccaagtacgtgaacttcctgtacctggcctcccactacgagaagctg aagggctcccccgaggacaacgagcagaagcagctgttcgtggagcagcacaagc actacctggacgagatcatcgagcagatctccgagttctccaagcgggtgatcctggcc gacgccaacctggacaaggtgctgtccgcctacaacaagcaccgggacaagcccat ccgggagcaggccgagaacatcatccacctgttcaccctgaccaacctgggcgcccc cgccgccttcaagtacttcgacaccaccatcgaccggaagcggtacacctccaccaa ggaggtgctggacgccaccctgatccaccagtccatcaccggcctgtacgagacccg gatcgacctgtcccagctgggcggcgacggcggcggctcccccaagaagaagcgg aaggtgTgA
Marco de lectura abierto para UGI codificado por ARNm G	31	ATGACCAACCTGTCCGACATCATCGAGAAGGAGACCGGCA AGCAGCTGGTGATCCAGGAGTCCATCCTGATGCTGCCCGA GGAGGTGGAGGAGGTGATCGGCAACAAGCCCGAGTCCGA CATCCTGGTGCACACCGCCTACGACGAGTCCACCGACGAG AACGTGATGCTGCTGACCTCCGACGCCCCCGAGTACAAGC CCTGGGCCCTGGTGATCCAGGACTCCAACGGCGAGAACAA GATCAAGATGCTGTCCGGCGGCTCCAAGCGGACCGCCGAC GGCTCCGAGTTCGAGTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGG AGTGATAG
Marco de lectura	32	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
abierto para Nme2Cas9 codificado por ARNm H		GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC
		CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC
		CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG
		AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGTCCGGCGGCGG CTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTCCGGCGGCTCCGG CAAGAACCAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGG TGGCCGAGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTA CCGGATCGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACA AGTACGACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAA GGTGGAGTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACG GCCGGTTCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGA GCAGCAGTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATC CAGAAGTACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGTAG
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm I	33	ATGGTGCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGCCGCCTTCAAGC CCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGACATCGGCATC GCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACGAGGAG GAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGT TCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGG CCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGA CCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGG CTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTC GACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCT GGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCC CCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGCA CCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGAC CGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGC CAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACC CCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCG GCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTT CTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTC GAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCG
		GCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGG
		CCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAG
		AACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGC
		TGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCC
		CCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCC
		CTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAG
		CTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGC
		GGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGA
		GATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAG
		GAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCT
		CCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTT
		CAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCG
		GGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATC
		TCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCG
		GCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGA
		CGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAG
		AAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCG
		CCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGT
		CCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGT
		ACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGG
		AGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAA
		GCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGC
		CGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAG
		CCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGC
		AGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAA
		CCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGAC
		CACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCA
		ACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAA
		GGGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGAC
		AACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAG
		ACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGC
		TGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTC GTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGG CGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGC GGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACG ACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCT CCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCG GTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGAC AAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCC CCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCG GGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGA GGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTG ACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGT CCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGT TCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTG GCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAACATGGTG AACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAGGCCC TGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGC AGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGG CGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCA GGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACC ATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCT GCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGT GCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCC GACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACA CCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTC CAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACA TCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTG GCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCC ACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACG AGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGC GGCCCCCCGTGCGGTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGC CGCCGCCCCCGCCGCCAAGAAGAAGAAGCTGGACTAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm J	34	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC
		CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm K	35	atggccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcatcg cctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctga tcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccc tggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcc caccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgc cgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagctgcg ggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgca cctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgcc gacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgca gaccggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtc cggccacatccggaaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaaggacct gcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaacccccacgt gtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgccct gtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcc caaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaa caacctgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcggg ccaccctgatggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccgg

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		aagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggac
		aacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccgggcc
		ctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctg
		caggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggc
		cggctgaaggaccgggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctcc
		ttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatgga
		gcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatctacggcgaccactacggc
		aagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacgagatccg
		gaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggt
		gcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggca
		agtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaagg
		accgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagc
		ccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgc
		ctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacgtggag
		atcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgct
		ggtgctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccagacccctacgagtacttca
		acggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggagacctcc
		cggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgaggacggc
		ttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgt
		ggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacgg
		ccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaa
		cgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggccatgca
		gcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaagac
		catcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccct
		gggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcc
		cgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaag
		ctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggc
		ccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcggt
		tcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagc
		tggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtac
		gaggccctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggccttcg
		accccaaggacaaccccttctacaagaagggcggccagctggtgaaggccgtgcgg
		gtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctacaccat

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		cgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagg gcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcct gcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccct gcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagttcgc ctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaagg gctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagta ccaggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggccc cccgtgcgg
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm L	36	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGTGGGCGGCTCCGGCGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccat caactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggag atcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgag cgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccg gtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggc tgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatca agtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctga ccccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcc cagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaag ggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccga gctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcg actactcccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgag aagcagaaggagttcggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcga gaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgct gggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccg ccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagcagggctc cgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccgg aagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgc cttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatgga gatgaaggcctaccacgccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggaca agaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctc cctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagcccg agatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctga aggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcc

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		tgcgccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatcta cctgccccccatccccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcc caggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatc cacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcga gaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttcc gggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcg gctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggt gcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggac ctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaa gggcaaccagacccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggc aggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcgg atcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacc cggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaa gggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttc tggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccg tggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtac aaggagatgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgc tgcaccagaagacccacttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatc cgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccga gaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacga gtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccac aaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtg aagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactac aagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggccta cggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaacccccttctacaagaagg gcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctg ctgaacaagaagaacgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtgga cgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacg cctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcg acgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaagg acgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccg gttctacctggcctggcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacc cagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtgaacgagctgggcaaggagatccg

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		gccctgccggctgaagaagcggccccccgtgcggtag
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT codificada por ARNm M	37	ATGGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGTGGGCGGCTCCGGCGGCGGCGCCGCCTTCAAGCCC AACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTGGACATCGGCATCG CCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGATCGACGAGGAGG AGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGGCGTGCGGGTGTT CGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGGCGACTCCCTGGC CATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGTGCGGCGGCTGAC CCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGCGGGCCCGGCGGC TGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGGCCGCCGACTTCG ACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCCCAACACCCCCTG GCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCGGAAGCTGACCCC CCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCACCTGATCAAGCAC CGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACC GCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGAAGGGCGTGGCC AACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCGACTTCCGGACCC CCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGAGAAGGAGTCCGG CCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTACTCCCACACCTTC TCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTGATCCTGCTGTTCG AGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCCACGTGTCCGGCGG CCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCTGATGACCCAGCGG CCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCAGAAGATGCTGGGC CACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGA ACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCTGGCTGACCAAGCT GAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGGCTCCGAGCGGCC CCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCTGATGGACGAGCC CTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCCCAGGCCCGGAAG CTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCTTCAAGGGCCTGC GGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCTCCACCCTGATGGA GATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCGGGCCCTGGAGAAG GAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCCCCTGAACCTGTCCT CCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACCGCCTTCTCCCTGTT CAAGACCGACGAGGACATCACCGGCCGGCTGAAGGACCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCTGCTGAAGCACATC TCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCCTGAAGGCCCTGCG GCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGGGCAAGCGGTACGA CGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCGACCACTACGGCAAG AAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCTGCCCCCCATCCCCG CCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGTGCTGCGGGCCCTGT CCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGGCGTGGTGCGGCGGT ACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACATCGAGACCGCCCGGG AGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCGGAAGGAGATCGAGAA GCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGC CGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCCAACTTCGTGGGCGAG CCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGCTGCGGCTGTACGAGC AGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTCCGGCAAGGAGATCAA CCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGGCTACGTGGAGATCGAC CACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACCTGGGACGACTCCTTCA ACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCTCCGAGAACCAGAACAA GGGCAACCAGACCCCCTACGAGTACTTCAACGGCAAGGAC AACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTCAAGGCCCGGGTGGAG ACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGAAGCAGCGGATCCTGC TGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTTCAAGGAGTGCAACCT GAACGACACCCGGTACGTGAACCGGTTCCTGTGCCAGTTC GTGGCCGACCACATCCTGCTGACCGGCAAGGGCAAGCGG CGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGATCACCAACCTGCTGC GGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGTGCGGGCCGAGAACG ACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGTGGTGGTGGCCTGCT CCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATCACCCGGTTCGTGCG GTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACGGCAAGACCATCGAC AAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCAGAAGACCCACTTCC CCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAGGAGGTGATGATCCG GGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGTTCGAGGA GGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGACCCTGCTGGCCGA GAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCGTGCACGAGTACGTG ACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCCCAACCGGAAGATGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGGTCCGCCAAGCGGT TCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCGTGAAGCGGGTGTG GCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCTGGAGAACATGGTG AACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAGCTGTACGAGGCCC TGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGCGGCAACGCCAAGC AGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCTTCTACAAGAAGGG CGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGAGAAGACCCA GGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAAGAACGCCTACACC ATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCGGGTGGACGTGTTCT GCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGTACTTCATCGT GCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGAGAACATCCTGCCC GACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATCGACGACTCCTACA CCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGACCTGATCGCCTTC CAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAGTTCGCCTACTACA TCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTTCTACCTGGCCTG GCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAGTTCCGGATCTCC ACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGTACCAGGTGAACG AGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCGGCTGAAGAAGC GGCCCCCCGTGCGGTCCGAGTCCGCCACCCCCGAGTCCG TGTCCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATCTCCTAG
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm N	38	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGTGGGCGGCTCCGGCGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccat caactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggag atcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgag cgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccg gtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggc tgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatca agtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctga ccccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcc cagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaag ggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccga gctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcg actactcccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgag

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		aagcagaaggagttcggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcga
		gaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgct
		gggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccg
		ccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagcagggctc
		cgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccgg
		aagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgc
		cttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatgga
		gatgaaggcctaccacgccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggaca
		agaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctc
		cctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagcccg
		agatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctga
		aggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcc
		tgcgccgagatctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatcta
		cctgccccccatccccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcc
		caggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatc
		cacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcga
		gaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttcc
		gggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcg
		gctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggt
		gcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggac
		ctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaa
		gggcaaccagacccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggc
		aggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcgg
		atcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacc
		cggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaa
		gggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttc
		tggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccg
		tggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtac
		aaggagatgaacgccttcgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgc
		tgcaccagaagacccacttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatc
		cgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccga
		gaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacga
		gtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccac

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		aaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtg aagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactac aagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggccta cggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaacccccttctacaagaagg gcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctg ctgaacaagaagaacgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtgga cgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacg cctggcaggtggccgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcg acgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaagg acgagaagtccaaggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccg gttctacctggcctggcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacc cagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtgaacgagctgggcaaggagatccg gccctgccggctgaagaagcggccccccgtgcggTCCGGAAAGCGGACC GCCGACGGCTCCGGAGGAGGAAGCCCCGCCGCCAAGAAG AAGAAGCTGGACtag
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm O	39	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGTGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCG GCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCTCCGGCGGCGGCg ccgccttcaagcccaaccccatcaactacatcctgggcctggacatcggcatcgcctcc gtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccatccggctgatcga cctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgactccctggc catggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgggcccacc ggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgac ttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggcc gccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctga tcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaa ggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccg gcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggcc acatccggaaccagcggggcgactactcccacaccttctcccggaaggacctgcagg ccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttcggcaacccccacgtgtccgg cggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacccagcggcccgccctgtccgg cgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagcccgccgagcccaagg ccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagctgaacaacc

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		tgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggccacc ctgatggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctg ctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgcc gaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccgggccctggag aaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcagga cgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctg aaggaccgggtgcagcccgagatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgac aagttcgtgcagatctccctgaaggccctgcggcggatcgtgcccctgatggagcagg gcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatctacggcgaccactacggcaagaa gaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccgccgacgagatccggaacc ccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaacggcgtggtgcggc ggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtgggcaagtcct tcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgg gagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaag tccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtact ccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgac cacgccctgcccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgct gggctccgagaaccagaacaagggcaaccagacccctacgagtacttcaacggc aaggacaactcccgggagtggcaggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttc ccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaag gagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccggttcctgtgccagttcgtggccg accacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgttcgcctccaacggccaga tcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgcgggccgagaacgacc ggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggccatgcagcaga agatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaagaccatcg acaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctgggag ttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagtt cgaggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcct cccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaa ccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaa gcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccg acctggagaacatggtgaactacaagaacggccgggagatcgagctgtacgaggcc ctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgccaagcaggccttcgaccccaa

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ggacaacccttctacaagaagggcggccagctggtgaaggccgtgcgggtggaga agacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaagaacgcctacaccatcgccgac aacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggacaagaagggcaagaa ccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacatcctgcccgaca tcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgcacaagt acgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagttcgcctactacat caactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaagggctccaag gagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtga acgagctgggcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggccccccgtgcg gtag
Marco de lectura abierto para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT codificada por ARNm P	40	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGA AGGTGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCG GCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCTCCGGCGGCGGCG CCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCTG GACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGAGA TCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTGGG CGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACCGG CGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCCGT GCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTGC GGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAGG CCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGCC CAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACCG GAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCAC CTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAACG AGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTGA AGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGCG ACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCGA GAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACTA CTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTG ATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCC ACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCT GATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCA GAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCT
		GGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGG
		CTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCT
		GATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCC
		CAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCT
		TCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCT
		CCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCG
		GGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCC
		CCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACC
		GCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCC
		GGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCC
		TGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCC
		CTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAG
		GGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGC
		GACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACC
		TGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGT
		GCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGG
		CGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACAT
		CGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCG
		GAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA
		CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCC
		AACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGC
		TGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTC
		CGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGGG
		CTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACC
		TGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCT
		CCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTA
		CTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTC
		AAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGA
		AGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTT
		CAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGG
		TTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGACCG
		GCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGT GCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGT GGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATC ACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACG GCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCACCA GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAG GAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGC CCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCGGA CCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCG TGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCC CAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGCGG TCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTCCG TGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGACCT GGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCGAG CTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACGGC GGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCCCT TCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGGG TGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGAA GAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCGG GTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAACC AGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCGA GAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGATC GACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACGA CCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGAG TTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGTT CTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCAG TTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGTA CCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCCG GCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGTCCGAGTCCGCCAC CCCCGAGTCCGTGTCCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATC TCCTAG
Marco de lectura	41	atgGACGGCTCCGGCGGCGGCTCCGAGGACAAGCGGCCCG CCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
abierto para Nme2Cas9 codificada por ARNm Q		GCGGCTCCGGCGGCGGCgccgccttcaagcccaaccccatcaactacat cctgggcctggacatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgag gaggagaaccccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgag gtgcccaagaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcgg cggctgacccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcg ggagggcgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcc caacacccccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctgg agtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaa gaacgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggcc aacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccgagctggccct gaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactccc acaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaa ggagttcggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgct gatgacccagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactg caccttcgagcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggt tcatctggctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggc ccctgaccgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagtccaag ctgacctacgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagg gcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcc taccacgccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtcccc cctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaaga ccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagcccgagatcctgga ggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgcg gcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgaga tctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgcccccc atccccgccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccgg aaggtgatcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgag accgcccgggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggc aggaggagaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtactt ccccaacttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacga gcagcagcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaa cgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacga ctccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaagggcaacca

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		gacccccta cgagtacttc aacggcaagg acaactcccg ggagtggcag gagttcaa ggcccgggtg gagacctccc ggttccccgg tccaagaagc agcggatcct gctgca gaagttcgac gaggacggct tcaaggagtg caacctgaac gacacccggt acgtga accggttcct gtgccagttc gtggccgacc acatcctgct gaccggcaag ggcaagcg gcgggtgttc gcctccaacg gccagatcac caacctgctg cggggcttct ggggcctgc ggaaggtgcg ggccgagaac gaccggcacc acgccctgga cgccgtggtg gtggc ctgctccacc gtggccatgc agcagaagat cacccggttc gtgcggtaca aggagatg aacgccttcg acggcaagac catcgacaag gagaccggca aggtgctgca ccaga agacccactt cccccagccc tgggagttct tcgcccagga ggtgatgatc cgggtgttcg gcaagcccga cggcaagccc gagttcgagg aggccgacac cccccgagaa gctgcg gaccctgctg gccgagaagc tgtcctcccg gcccgaggcc gtgcacgagt acgtgac ccccctgttc gtgtcccggg cccccaaccg gaagatgtcc ggcgcccaca aggacac cctgcggtcc gccaagcggt tcgtgaagca caacgagaag atctccgtga agcgggt gtggctgacc gagatcaagc tggccgacct ggagaacatg gtgaactaca agaacg gccgggagat cgagctgtac gaggccctga aggcccggct ggaggcctac ggcggc aacgccaagc aggccttcga ccccaaggac aacccccttc tacaagaagg gcggcca gctggtgaag gccgtgcggg tggagaagac ccaggagtcc ggcgtgctgc tgaaca agaagaacgc ctacaccatc gccgacaacg gcgacatggt gcgggtggac gtgttct gcaaggtgga caagaagggc aagaaccagt acttcatcgt gcccatctac gcctggc aggtggccga gaacatcctg cccgacatcg actgcaaggg ctaccggatc gacgact cctacacctt ctgcttctcc ctgcacaagt acgacctgat cgccttccag aaggacgaga agtccaaggt ggagttcgcc tactacatca actgcgactc ctccaacggc cggttctacc tggcctggca cgacaagggc tccaaggagc agcagttccg gatctccacc cagaacc tggtgctgat ccagaagtac caggtgaacg agctgggcaa ggagatccgg ccctgcc ggctgaagaa gcggccccccgtgcggtag
Marco de lectura abierto para editor de base Nme2Cas9 codificado por ARNm R	42	ATGGACGGCT CCGGCGGCGG CTCCCCCAAG AAGAAGCGG AAGGTGGAGG ACAAGCGGCC CGCCGCCACC AAGAAGGCC GGCCAGGCCA AGAAGAAGAA GGGCGGCTCC GGCGGCGGC GAGGCCTCCC CCGCCTCCGG CCCCCGGCAC CTGATGGAC CCCCACATCT TCACCTCCAA CTTCAACAAC GGCATCGGCC GGCACAAGAC CTACCTGTGC TACGAGGTGG AGCGGCTGGA CAACGGCACC TCCGTGAAGA TGGACCAGCA CCGGGGCTTCC TGCACAACCA GGCCAAGAAC CTGCTGTGCG GCTTCTACGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCGGCACGCCGAGCTGCGGTTCCTGGACCTGGTGCCCTCC CTGCAGCTGGACCCCGCCCAGATCTACCGGGTGACCTGGT TCATCTCCTGGTCCCCCTGCTTCTCCTGGGGCTGCGCCGG CGAGGTGCGGGCCTTCCTGCAGGAGAACACCCACGTGCG GCTGCGGATCTTCGCCGCCCGGATCTACGACTACGACCCC CTGTACAAGGAGGCCCTGCAGATGCTGCGGGACGCCGGC GCCCAGGTGTCCATCATGACCTACGACGAGTTCAAGCACT GCTGGGACACCTTCGTGGACCACCAGGGCTGCCCCTTCCA GCCCTGGGACGGCCTGGACGAGCACTCCCAGGCCCTGTC CGGCCGGCTGCGGGCCATCCTGCAGAACCAGGGCAACTC CGGCTCCGAGACCCCCGGCACCTCCGAGTCCGCCACCCC CGAGTCCGCAGCGTTCAAACCAAATcccatcaactacatcctgggcct ggccatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggaga accccatccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgccca agaccggcgactccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctga cccggcggcgggcccaccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggaggg cgtgctgcaggccgccgacttcgacgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacac cccctggcagctgcgggccgccgccctggaccggaagctgacccccctggagtggtc cgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccggggctacctgtcccagcggaagaacga gggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctgaagggcgtggccaacaac gcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccgagctggccctgaacaa gttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactcccacacctt ctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaaggagttc ggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgacc cagcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttc gagcccgccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctg gctgaccaagctgaacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgac cgacaccgagcgggccaccctgatggacgagccctaccggaagtccaagctgacct acgcccaggcccggaagctgctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgc ggtacggcaaggacaacgccgaggcctccaccctgatggagatgaaggcctaccac gccatctcccgggccctggagaaggagggcctgaaggacaagaagtccccccctgaa cctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgccttctccctgttcaagaccgacg aggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagcccgagatcctggaggccctg

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccctgcggcggatc gtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagatctacgg cgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatccccg ccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtga tcaacggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgccc gggaggtgggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcaggagg agaaccggaaggaccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaa cttcgtgggcgagcccaagtccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagca gcacggcaagtgcctgtactccggcaaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaa gggctacgtggagatcgaccacgccctgcccttctcccggacctgggacgactccttca acaacaaggtgctggtgctgggctccgagaaccagaacaagggcaaccagacccc ctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtggcaggagttcaaggcccg ggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcctgctgcagaagttc gacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtgaaccgcttc ctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgggtgt tcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggt gcgggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctcca ccgtggccatgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgcctt cgacggcaagaccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagaccca cttcccccagccctgggagttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcc cgacggcaagcccgagttcgaggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctg ctggccgagaagctgtcctcccggcccgaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgt tcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtccggcgcccacaaggacaccctgcggt ccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatctccgtgaagcgggtgtggctga ccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactacaagaacggccggga gatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacggcggcaacgcca agcaggccttcgaccccaaggacaacccccttctacaagaagggcggccagctggtg aaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaaga acgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggt ggacaagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggc cgagaacatcctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacac cttctgcttctccctgcacaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaa ggtggagttcgcctactacatcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctg

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		gcacgacaagggctccaaggagcagcagttccggatctccacccagaacctggtgct gatccagaagtaccaggtgaacgagctgggcaaggagatccggccctgccggctga agaagcggccccccgtgcggtag
ORF que codifica Sp. Cas9	43	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAA ACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGT CCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGA CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGA CAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACA GCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTA CCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGAC GACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGA AGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAAAC ATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAAT CTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAG GCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGAT CAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACC CGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGT CCAGACATACAACCAGCTGTTCGAAGAAAACCCGATCAACG CAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACT GAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTG CCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTCGGAAACCTGATCG CACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTC GACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACA CATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGG AGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACCTG AGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACA CAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAA GAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAG GCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAAAGTACAAGGAAA TCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGATACATC GACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAA GCCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTG GTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CATTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAGATCCACCTGGG
		AGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAGGAAGACTTCTACC
		CGTTCCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTG
		ACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAG
		GAAACAGCAGATTCGCATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGA
		AACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTCGACAAGG
		GAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACTTC
		GACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACA
		GCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAACTGACA
		AAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCAT
		TCCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCT
		GTTCAAGACAAACAGAAAGGTCACAGTCAAGCAGCTGAAG
		GAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGA
		AATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGA
		ACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTT
		CCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATC
		GTCCTGACACTGACACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGA
		AGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTGTTCGACGACAAG
		GTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGG
		GAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAA
		GCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGAC
		GGATTCGCAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGA
		CAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTC
		AGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACC
		TGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGAC
		AGTCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGA
		CACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAA
		CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGA
		ATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCC
		AGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCA
		GAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGA
		GACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGA
		GCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGC
		GACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAG
		AAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTG
		AACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGAC
		AAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCA
		GGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCAC
		AAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACA
		AAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGT
		CATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAG
		GACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACTACCA
		CCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACA
		GCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGT
		CTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCG
		CAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTA
		CTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACAGAAAT
		CACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATC
		GAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGG
		GAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCC
		GCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCAGACAGGA
		GGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAACAGCG
		ACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGAA
		GTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTC
		CTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGC
		TGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAA
		AGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAAG
		CAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAG
		CTGCCGAAGTACAGCCTGTTCGAACTGGAAAACGGAAGAA
		AGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAACTGCAGAAGGGAAA
		CGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACC
		TGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAGGGAAGCCCGGAAGA
		CAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCGAACAGCACAAGCAC
		TACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAGCAA
		GAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACAAGGTCCTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAAC AGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTG GGAGCACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGA CAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCA ACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAG AATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAG CCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAG
ORF que codifica Sp. Cas9	44	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGT GCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGA CTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGAC CGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTG CTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTG GACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTTCCTGG TGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGG CAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCC ACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCCACCG ACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCCA CATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGAC CTGAACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCA GCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCC ATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCG CCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGC CCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAAC CTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGACCCCCAACTTCAAGT CCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGCTGTC CAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCC CAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCCGCCA AGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCCTGCG GGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTCC ATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCC TGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCC
		GGCTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACA
		AGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGA
		GGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCG
		GAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCTCCATCCCCCACCAG
		ATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAG
		GAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGA
		TCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGG
		CCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACC
		CGGAAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGG
		AGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGA
		GCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAG
		GTGCTGCCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGT
		GTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGC
		ATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGG
		CCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGAC
		CGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAG
		TGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGT
		TCAACGCCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGAT
		CATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAG
		GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCG
		AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG
		CCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCG
		GCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCT
		GATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATC
		CTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACT
		TCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAG
		GACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCC
		CTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCA
		TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGA
		GCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATC
		GTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGG
		GCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCA
		CCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTAC
		CTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACC
		AGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGA
		CCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATC
		GACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCA
		AGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGAT
		GAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATC
		ACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGCGGG
		GCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAGCG
		GCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGCACGTGGC
		CCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAGTACGACGAG
		AACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCACCCTGA
		AGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTC
		TACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACG
		ACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAA
		GAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGAC
		TACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCG
		AGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTA
		CTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACCCTGG
		CCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAA
		CGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGA
		CTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTG
		AACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCT
		CCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCT
		GATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGC
		GGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGG
		TGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTC
		CGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCC
		TCCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGG
		GCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCC
		CAAGTACTCCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGG
		ATGCTGGCCTCCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGGCCCTGCCCTCCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAAC GAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACC TGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCG GGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCC GCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGG CCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGC GCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACC GGAAGCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCAC CCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGG ATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCC CCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
ORF que codifica Sp. Cas9	45	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGCCUGGACAUCGGCACG AACAGCGUUGGCUGGGCUGUGAUCACGGACGAGUACAAG GUUCCCUCAAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACGGAC CGGCACAGCAUCAAGAAGAAUCUCAUCGGUGCACUGCUG UUCGACAGCGGUGAGACGGCCGAAGCCACGCGGCUGAAG CGGACGGCCCGCCGGCGGUACACGCGGCGGAAGAACCG GAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCAGCAACGAGAUGGC CAAGGUGGACGACAGCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGAG CUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCC CAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAAGUCGCCUACCACGA GAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGU GGACUCGACUGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCU GGCACUGGCCCACAUGAUAAAGUUCCGGGGCCACUUCCU GAUCGAGGGCGACCUGAACCCUGACAACAGCGACGUGGA CAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCU GUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCAGCGGCGUGGACGC CAAGGCCAUCCUCAGCGCCCGCCUCAGCAAGAGCCGGCG GCUGGAGAAUCUCAUCGCCCAGCUUCCAGGUGAGAAGAA GAAUGGGCUGUUCGGCAAUCUCAUCGCACUCAGCCUGGG CCUGACUCCCAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCCGA GGACGCCAAGCUGCAGCUCAGCAAGGACACCUACGACGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGACCUGGACAAUCUCCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUA
		CGCCGACCUGUUCCUGGCUGCCAAGAAUCUCAGCGACGC
		CAUCCUGCUCAGCGACAUCCUGCGGGUGAACACAGAGAU
		CACGAAGGCCCCCCUCAGCGCCAGCAUGAUAAAGCGGUA
		CGACGAGCACCACCAGGACCUGACGCUGCUGAAGGCACU
		GGUGCGGCAGCAGCUUCCAGAGAAGUACAAGGAGAUCUU
		CUUCGACCAGAGCAAGAAUGGGUACGCCGGGUACAUCGA
		CGGUGGUGCCAGCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAA
		GCCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACAGAGGAGCUGCU
		GGUGAAGCUGAACAGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCG
		GACGUUCGACAAUGGGAGCAUCCCCCACCAGAUCCACCU
		GGGUGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACU
		UCUACCCCUUCCUGAAGGACAACAGGGAGAAGAUCGAGAA
		GAUCCUGACGUUCCGGAUCCCCUACUACGUUGGCCCCCU
		GGCCCGCGGCAACAGCCGGUUCGCCUGGAUGACGCGGAA
		GAGCGAGGAGACGAUCACUCCCUGGAACUUCGAGGAAGU
		CGUGGACAAGGGUGCCAGCGCCCAGAGCUUCAUCGAGCG
		GAUGACGAACUUCGACAAGAAUCUUCCAAACGAGAAGGUG
		CUUCCAAAGCACAGCCUGCUGUACGAGUACUUCACGGUG
		UACAACGAGCUGACGAAGGUGAAGUACGUGACAGAGGGC
		AUGCGGAAGCCCGCCUUCCUCAGCGGUGAGCAGAAGAAG
		GCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACGAACCGGAAGGUG
		ACGGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUC
		GAGUGCUUCGACAGCGUGGAGAUCAGCGGCGUGGAGGAC
		CGGUUCAACGCCAGCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUG
		AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGA
		ACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACGCUGACGC
		UGUUCGAGGACAGGGAGAUGAUAGAGGAGCGGCUGAAGA
		CCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGC
		UGAAGCGGCGGCGGUACACGGGCUGGGGCCGGCUCAGC
		CGGAAGCUGAUCAAUGGGAUCCGAGACAAGCAGAGCGGC
		AAGACGAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGCUUCGCC
		AACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACGUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUCAGCGGC
		CAGGGCGACAGCCUGCACGAGCACAUCGCCAAUCUCGCC
		GGGAGCCCCGCCAUCAAGAAGGGGAUCCUGCAGACGGUG
		AAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCA
		CAAGCCAGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCAGGGAGAA
		CCAGACGACUCAAAAGGGGCAGAAGAACAGCAGGGAGCG
		GAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCAG
		CCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACUCAACU
		GCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAAUGG
		GCGAGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCG
		GCUCAGCGACUACGACGUGGACCACAUCGUUCCCCAGAG
		CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUGCUGAC
		GCGGAGCGACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGUUCC
		CUCAGAGGAAGUCGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCG
		GCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACUCAACGGAAGUU
		CGACAAUCUCACGAAGGCCGAGCGGGGUGGCCUCAGCGA
		GCUGGACAAGGCCGGGUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGA
		GACGCGGCAGAUCACGAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGA
		CAGCCGGAUGAACACGAAGUACGACGAGAACGACAAGCU
		GAUCAGGGAAGUCAAGGUGAUCACGCUGAAGAGCAAGCU
		GGUCAGCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU
		GAGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCUAC
		CUGAACGCUGUGGUUGGCACGGCACUGAUCAAGAAGUAC
		CCCAAGCUGGAGAGCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAG
		GUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUAGCCAAGAGCGAGCAG
		GAGAUCGGCAAGGCCACGGCCAAGUACUUCUUCUACAGC
		AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAGAUCACGCUGGCCA
		AUGGUGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACGAAUG
		GUGAGACGGGUGAGAUCGUGUGGGACAAGGGGCGAGAC
		UUCGCCACGGUGCGGAAGGUGCUCAGCAUGCCCCAGGUG
		AACAUCGUGAAGAAGACAGAAGUCCAGACGGGUGGCUUC
		AGCAAGGAGAGCAUCCUUCCAAAGCGGAACAGCGACAAGC
		UGAUCGCCCGCAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GUGGCUUCGACAGCCCCACCGUGGCCUACAGCGUGCUGG UGGUGGCCAAGGUGGAGAAGGGGAAGAGCAAGAAGCUGA AGAGCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACGAUCAUGGAGC GGAGCAGCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAAG CCAAGGGGUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAA GCUUCCAAAGUACAGCCUGUUCGAGCUGGAGAAUGGGCG GAAGCGGAUGCUGGCCAGCGCCGGUGAGCUGCAGAAGG GGAACGAGCUGGCACUUCCCUCAAAGUACGUGAACUUCC UGUACCUGGCCAGCCACUACGAGAAGCUGAAGGGGAGCC CAGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGC ACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGAUCAGCGA GUUCAGCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAAUCUCGA CAAGGUGCUCAGCGCCUACAACAAGCACCGAGACAAGCCC AUCAGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACG CUGACGAAUCUCGGUGCCCCCGCUGCCUUCAAGUACUUC GACACGACGAUCGACCGGAAGCGGUACACGUCGACUAAG GAAGUCCUGGACGCCACGCUGAUCCACCAGAGCAUCACG GGCCUGUACGAGACGCGGAUCGACCUCAGCCAGCUGGGU GGCGACGGUGGUGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUG UAG
ORF que codifica Sp. Cas9	46	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGCCUCGACAUCGGCACC AACAGCGUCGGCUGGGCCGUCAUCACCGACGAGUACAAG GUCCCCAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUCGGCAACACCGAC CGCCACAGCAUCAAGAAGAACCUCAUCGGCGCCCUCCUC UUCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGCCUCAAG CGCACCGCCCGCCGCCGCUACACCCGCCGCAAGAACCGC AUCUGCUACCUCCAGGAGAUCUUCAGCAACGAGAUGGCC AAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACCGCCUCGAGGAGAGC UUCCUCGUCGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGCCACCCC AUCUUCGGCAACAUCGUCGACGAGGUCGCCUACCACGAG AAGUACCCCACCAUCUACCACCUCCGCAAGAAGCUCGUCG ACAGCACCGACAAGGCCGACCUCCGCCUCAUCUACCUCG CCCUCGCCCACAUGAUCAAGUUCCGCGGCCACUUCCUCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UCGAGGGCGACCUCAACCCCGACAACAGCGACGUCGACA
		AGCUCUUCAUCCAGCUCGUCCAGACCUACAACCAGCUCUU
		CGAGGAGAACCCCAUCAACGCCAGCGGCGUCGACGCCAA
		GGCCAUCCUCAGCGCCCGCCUCAGCAAGAGCCGCCGCCU
		CGAGAACCUCAUCGCCCAGCUCCCCGGCGAGAAGAAGAA
		CGGCCUCUUCGGCAACCUCAUCGCCCUCAGCCUCGGCCU
		CACCCCCAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUCGCCGAGGAC
		GCCAAGCUCCAGCUCAGCAAGGACACCUACGACGACGAC
		CUCGACAACCUCCUCGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCC
		GACCUCUUCCUCGCCGCCAAGAACCUCAGCGACGCCAUC
		CUCCUCAGCGACAUCCUCCGCGUCAACACCGAGAUCACCA
		AGGCCCCCCUCAGCGCCAGCAUGAUCAAGCGCUACGACG
		AGCACCACCAGGACCUCACCCUCCUCAAGGCCCUCGUCC
		GCCAGCAGCUCCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCG
		ACCAGAGCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCG
		GCGCCAGCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCA
		UCCUCGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUCCUCGUCA
		AGCUCAACCGCGAGGACCUCCUCCGCAAGCAGCGCACCU
		UCGACAACGGCAGCAUCCCCCACCAGAUCCACCUCGGCG
		AGCUCCACGCCAUCCUCCGCCGCCAGGAGGACUUCUACC
		CCUUCCUCAAGGACAACCGCGAGAAGAUCGAGAAGAUCCU
		CACCUUCCGCAUCCCCUACUACGUCGGCCCCCUCGCCCG
		CGGCAACAGCCGCUUCGCCUGGAUGACCCGCAAGAGCGA
		GGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUCGUCGA
		CAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCUUCAUCGAGCGCAUGAC
		CAACUUCGACAAGAACCUCCCCAACGAGAAGGUCCUCCCC
		AAGCACAGCCUCCUCUACGAGUACUUCACCGUCUACAACG
		AGCUCACCAAGGUCAAGUACGUCACCGAGGGCAUGCGCA
		AGCCCGCCUUCCUCAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCG
		UCGACCUCCUCUUCAAGACCAACCGCAAGGUCACCGUCAA
		GCAGCUCAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUU
		CGACAGCGUCGAGAUCAGCGGCGUCGAGGACCGCUUCAA
		CGCCAGCCUCGGCACCUACCACGACCUCCUCAAGAUCAU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAAGGACAAGGACUUCCUCGACAACGAGGAGAACGAGGA
		CAUCCUCGAGGACAUCGUCCUCACCCUCACCCUCUUCGA
		GGACCGCGAGAUGAUCGAGGAGCGCCUCAAGACCUACGC
		CCACCUCUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUCAAGCG
		CCGCCGCUACACCGGCUGGGGCCGCCUCAGCCGCAAGCU
		CAUCAACGGCAUCCGCGACAAGCAGAGCGGCAAGACCAU
		CCUCGACUUCCUCAAGAGCGACGGCUUCGCCAACCGCAA
		CUUCAUGCAGCUCAUCCACGACGACAGCCUCACCUUCAAG
		GAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUCAGCGGCCAGGGCGAC
		AGCCUCCACGAGCACAUCGCCAACCUCGCCGGCAGCCCC
		GCCAUCAAGAAGGGCAUCCUCCAGACCGUCAAGGUCGUC
		GACGAGCUCGUCAAGGUCAUGGGCCGCCACAAGCCCGAG
		AACAUCGUCAUCGAGAUGGCCCGCGAGAACCAGACCACC
		CAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGCGAGCGCAUGAAGCGC
		AUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUCGGCAGCCAGAUCCUC
		AAGGAGCACCCCGUCGAGAACACCCAGCUCCAGAACGAGA
		AGCUCUACCUCUACUACCUCCAGAACGGCCGCGACAUGU
		ACGUCGACCAGGAGCUCGACAUCAACCGCCUCAGCGACU
		ACGACGUCGACCACAUCGUCCCCCAGAGCUUCCUCAAGG
		ACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUCACCCGCAGCGACAA
		GAACCGCGGCAAGAGCGACAACGUCCCCAGCGAGGAGGU
		CGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGCCAGCUCCUCAAC
		GCCAAGCUCAUCACCCAGCGCAAGUUCGACAACCUCACCA
		AGGCCGAGCGCGGCGGCCUCAGCGAGCUCGACAAGGCCG
		GCUUCAUCAAGCGCCAGCUCGUCGAGACCCGCCAGAUCA
		CCAAGCACGUCGCCCAGAUCCUCGACAGCCGCAUGAACA
		CCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUCAUCCGCGAGGUCAA
		GGUCAUCACCCUCAAGAGCAAGCUCGUCAGCGACUUCCG
		CAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCCGCGAGAUCAACAAC
		UACCACCACGCCCACGACGCCUACCUCAACGCCGUCGUC
		GGCACCGCCCUCAUCAAGAAGUACCCCAAGCUCGAGAGC
		GAGUUCGUCUACGGCGACUACAAGGUCUACGACGUCCGC
		AAGAUGAUCGCCAAGAGCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCGCCAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCU UCAAGACCGAGAUCACCCUCGCCAACGGCGAGAUCCGCA AGCGCCCCCUCAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGA UCGUCUGGGACAAGGGCCGCGACUUCGCCACCGUCCGCA AGGUCCUCAGCAUGCCCCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGA CCGAGGUCCAGACCGGCGGCUUCAGCAAGGAGAGCAUCC UCCCCAAGCGCAACAGCGACAAGCUCAUCGCCCGCAAGAA GGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGACAGCCC CACCGUCGCCUACAGCGUCCUCGUCGUCGCCAAGGUCGA GAAGGGCAAGAGCAAGAAGCUCAAGAGCGUCAAGGAGCU CCUCGGCAUCACCAUCAUGGAGCGCAGCAGCUUCGAGAA GAACCCCAUCGACUUCCUCGAGGCCAAGGGCUACAAGGA GGUCAAGAAGGACCUCAUCAUCAAGCUCCCCAAGUACAGC CUCUUCGAGCUCGAGAACGGCCGCAAGCGCAUGCUCGCC AGCGCCGGCGAGCUCCAGAAGGGCAACGAGCUCGCCCUC CCCAGCAAGUACGUCAACUUCCUCUACCUCGCCAGCCACU ACGAGAAGCUCAAGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGA AGCAGCUCUUCGUCGAGCAGCACAAGCACUACCUCGACG AGAUCAUCGAGCAGAUCAGCGAGUUCAGCAAGCGCGUCA UCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAGGUCCUCAGCGCCU ACAACAAGCACCGCGACAAGCCCAUCCGCGAGCAGGCCG AGAACAUCAUCCACCUCUUCACCCUCACCAACCUCGGCGC CCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCG CAAGCGCUACACCAGCACCAAGGAGGUCCUCGACGCCAC CCUCAUCCACCAGAGCAUCACCGGCCUCUACGAGACCCG CAUCGACCUCAGCCAGCUCGGCGGCGACGGCGGCGGCAG CCCCAAGAAGAAGCGCAAGGUCUAG
ORF que codifica Sp. Cas9	47	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCA ACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGT GCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGG CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCG ACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGA CCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGT
		GGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGCTTCCTG
		GTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCG
		GCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCC
		CACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACAGCACC
		GACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCC
		ACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGA
		CCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCATC
		CAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACC
		CCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGAG
		CGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTGGAGAACCTGAT
		CGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGTTCGG
		CAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCAACTTC
		AAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCTGCAGC
		TGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACCTGCT
		GGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGGCC
		GCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAGCGACATCC
		TGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGAGCGC
		CAGCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTG
		ACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAG
		AAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGCTA
		CGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCCAGCCAGGAGGAGTT
		CTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCA
		CCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCT
		GCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAACGGCAGCATCCCCCAC
		CAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGG
		CAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGA
		AGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTG
		GGCCCCCTGGCCCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATG
		ACCCGGAAGAGCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCG
		AGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCA
		TCGAGCGGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGA
		GAAGGTGCTGCCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCG
		AGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGA
		AGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAA
		GGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAG
		ATCGAGTGCTTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGG
		ACCGGTTCAACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCT
		GAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAG
		AACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCC
		TGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGAC
		CTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTG
		AAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGG
		AAGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGA
		CCATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCG
		GAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA
		AGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCG
		ACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGCCC
		CGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTG
		GACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAG
		AACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCC
		AGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAGCGGA
		TCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAA
		GGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAG
		CTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACG
		TGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGCGACTACGA
		CGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGAC
		AGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCGACAAGAACC
		GGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGA
		AGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAA
		GCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCC
		GAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTC
		ATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACCAAGC
		ACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGATGAACACCAAGTA
		CGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCCGGAAGGACT TCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCAC GCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCC CTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGT ACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGC CAAGAGCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTAC TTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATC ACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATC GAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAG GGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGAGCATG CCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCG GCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGCGGAACAG CGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAG AAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCG TGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAA GCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATG GAGCGGAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGG AGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCAT CAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTGGAGAACGGC CGGAAGCGGATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAG GGCAACGAGCTGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCC TGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCC CGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCAC AAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGT TCAGCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAA GGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATC CGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGA CCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACAC CACCATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTG CTGGACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGT ACGAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACG GCGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
Secuencia de	48	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
aminoácidos para Sp. Cas9		KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSN EMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSR RLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKL QLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRV NTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNR EDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREK IEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVD KGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTK VKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYF KKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENE DILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYT GWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDD SLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVV DELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELD INRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKA GFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLK SKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYP KLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYG GFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAE NIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSIT GLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV
Marco de lectura	49	AUGGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGACAUCGGCACC AACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
abierto para Cas9 con etiqueta HiBiT		GUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGAC CGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUG UUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAG CGGACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGG AUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCC AAGGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCC UUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCC AUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAG AAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUG GACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUG GCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUG AUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGAC AAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUG UUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCC AAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGG CUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAG AACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGC CUGACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAG GACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUAC GCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCC AUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUC ACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUAC GACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUG GUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUC UUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGAC GGCGGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAG CCCAUCCUGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUG GUGAAGCUGAACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGG ACCUUCGACAACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUG GGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUC UACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAG AUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGAAG
		UCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUG
		GUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGG
		AUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGUGC
		UGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGU
		ACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCA
		UGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGG
		CCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGA
		CCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCG
		AGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACC
		GGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUGA
		AGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGAA
		CGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCU
		GUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGAC
		CUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCU
		GAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCC
		GGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCA
		AGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCA
		ACCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGA
		CCUUCAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCC
		AGGGCGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCG
		GCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGA
		AGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCAC
		AAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAAC
		CAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGG
		AUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCC
		CAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUG
		CAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGC
		CGGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGG
		CUGUCCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCC
		UUCCUGAAGGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACC
		CGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCC
		UCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCCAGCGGAAGUUC
		GACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCUGUCCGAG
		CUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCUGGUGGAG
		ACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCUGGAC
		UCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUGA
		UCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGG
		UGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGC
		GGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCU
		GAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCC
		CAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGU
		GUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGA
		GAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAA
		CAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAAC
		GGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGC
		GAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUC
		GCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAAC
		AUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCC
		AAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUG
		AUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGC
		GGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUG
		GUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAG
		UCCGUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGG
		UCCUCCUUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCC
		AAGGGCUACAAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAG
		CUGCCCAAGUACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGG
		AAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGC
		AACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUG
		UACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCC
		GAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCAC
		AAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAG
		UUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGAC
		AAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCC
		AUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUC GACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAG GAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACC GGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGC GGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUG UCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGCG GCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGA
Secuencia de aminoácidos para Cas9 con etiqueta HiBiT	50	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIK KNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSN EMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEK YPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSR RLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKL QLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRV NTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNR EDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREK IEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVD KGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTK VKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYF KKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENE DILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYT GWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDD SLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVV DELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEE GIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELD INRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPS EEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKA GFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLK SKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYP KLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSM PQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEK NPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGEL QKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAE NIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSIT GLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKVSESATPESVSGWRLFK KIS
Secuencia de aminoácidos de APOBEC3A desaminasa (A3A) de H. sapiens	151	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDN GTSVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQL DPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFA ARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDH QGCPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGN
Secuencia de aminoácidos de Apobec1 R. norvegicus	152	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEIN WGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPNTRCSIT WFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHADPRNR QGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRY PHLWVRLYVLELYCIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHY QRLPPHILWATGLK
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	153	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEIN WGGRHSVWRHTSQNTSNHVEVNFLEKFTTERYFRPNTRCSIT WFLSWSPCGECSRAITEFLSRHPYVTLF
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	154	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEIN WGGRHSVWRHTSQNTSNHVEVNFLEKFTTERYFRPNTRCSIT WFLSWSPCGECSRAITEFLSRHPYVTLFIYIARLYH
Secuencias	155	MNWNALRSKAIEVSRHAYAPYSGFPVGAAALVDDGRTVTGCN

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa		VENVSYGLGLCAECAVVCALHSGGGGRLVALSCVGPDGGVL MPCGRCRQVLLEHGGPELLIDHAHGPRPLRELLPDAFGPDDL GRR
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	156	MTHHALIEAAKAAREKAYAPYSNFKVGAALVTNDGKVFHGCN VENASYGLCNCAERTALFSALAAGYRPGEFAAIAVVGETHGPI APCGACRQVMIELGKPTLEVVLTNMQGDVRVTSAGDLLPDAF YLA
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	157	MPDIDWKQLRDKATQVAAGAYAPYSRFPVGAAALVDDGRVV TGCNVENVSYGLALCAECGVVCALHATGGGRLVALACVDGR GAPLMPCGRCRQLLFEHGGPELLVDHLAGPRRLGDLLPEPFH ADLTGEPT
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	158	MNSKQLIQEAIEARKQAYVPYSKFQVGAALLTQDGKVYRGCN VENASYGLCNCAERTALFKAVSEGDKEFVAIAIVADTKRPVPP CGACRQVMVELCKQDTKVYLSNLHGDVQETTVGELLPGAFLA EDLHE
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	159	MPDVDWNMLRGNATQAAAGAYVPYSRFAVGAAALVDDGRVV TGCNVENVSYGLTLCAECAVVCALHSTGGGRLLALACVDGHG SVLMPCGRCRQVLLEHGGSELLIDHPVRPRRLGDLLPDAFGL DDLPRERR
Secuencias de aminoácidos ilustrativas	160	MGDVNWDTLQKAAVAARANSYAPYSNFPVGVAGFVNDGRLIT GVNVENASYGLALCAECSMISALYATGGGRLVAVYCVDGNGD SLMPCGRCRQLLYEHGGPELKIMTPKGVQTMAQLLPQAFNPQ ERIFGNDE

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
para citidina desaminasa		
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	161	MNRQELITEALKARDMAYAPYSKFQVGAALLTKDGKVYRGCNIENAAYSMCNCAERTALFKAVSEGDTEFQMLAVAADTPGPVSPCGACRQVISELCTKDVIVVLTNLQGQIKEMTVEELLPGAFSSEDLHDERKL
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	162	MKVGGIEDRQLEALKRAALKACELSYSPYSHFRVGCSILTNNDVIFTGANVENASYSNCICAERSAMIQVLMAGHRSGWKCMVICGDSEDQCVSPCGVCRQFINEFVVKDFPIVMLNSTGSRSKVMTMGELLPMAFGPSHLN
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	163	MNIEQQLYDVVKQLIEQRYPNDWGGAAAIRVEDGTIYTSVAPDVINASTELCMETGAILEAHKFQKKVTHSICLARENEHSELKVLSPCGVCQERLFYWGPEVQCAITNAKQDIIFKPLKELQPYHWTEAYHDEMVKEWSTR
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	164	MAQERPSCAVEPEHVQRLLLSSREAKKSAYCPYSRFPVGAALLTGDGRIFSGCNIENACYPLGVCAERTAIQKAISEGYKDFRAIAISSDLQEEFISPCGACRQVMREFGTDWAVYMTKPDGTFVVRTVQELLPASFGPEDLQKIQ
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	165	MAQKRPACTLKPECVQQLLVCSQEAKKSAYCPYSHFPVGAALLTQEGRIFKGCNIENACYPLGICAERTAIQKAVSEGYKDFRAIAIASDMQDDFISPCGACRQVMREFGTNWPVYMTKPDGTYIVMTVQELLPSSFGPEDLQKTQ
Secuencias	166	MVTGGMASKWDQKGMDIAYEEAALGYKEGGVPIGGCLINNKD

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa		GSVLGRGHNMRFQKGSATLHGEISTLENCGRLEGKVYKDTTL YTTLSPCDMCTGAIIMYGIPRCVVGENVNFKSKGEKYLQTRGH EVVVVDDERCKKIMKQFIDERPQDWFEDIGE
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	167	MTTTKANLTEFEQQLVDKAIGAMENAYCKYSNFKVGAALVCD DGEIIIGANHENASYGATICAERSAIVTALTKGHRKFKYIVVATE LEAPCSPCGVCRQVLIEFGDYKVILGSSTSDQIIETTTYELLPYA FTPKSLDDHEKETEERKHHNDHNNKE
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	168	MAANSLPQDISDVELVHLARAAMKRAHCPYSKFPVGAALLTES GEIVQGCNVENASYGGTICAERSAIVSAVSQGYTKFRAIAVVT ELSEPASPCGLCRQFLVEFGDYKVVVGTASNNKILITSTRALLP FAFTPESLDTFEQEKASEAKGLKQDDATEHNVTVVS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	169	MNPQIRNPMKAMYPGTFYFQFKNLWEANDRNETWLCFTVEGI KRRSVVSWKTGVFRNQVDSETHCHAERCFLSWFCDDILSPNT KYQVTWYTSWSPCPDCAGEVAEFLARHSNVNLTIFTARLYYF QYPCYQEGLRSLSQEGVAVEIMDYEDFKYCWENFVYNDNEP FKPWKGLKTNFRLLKRRLRESLQ
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	170	MNPQIRNPMEAMYPHIFYFHFKNLLKACGRNESWLCFTMEVT KHHSAVFRKRGVFRNQVDPETHCHAERCFLSWFCDDILSPNT NYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLARHSNVNLTIFTARLCYF WDTDYQEGLCSLSQEGASVKIMGYKDFVSCWKNFVYSDDEP FKPWKGLQTNFRLLKRRLREILQ
Secuencias de aminoácidos ilustrativas	171	MNDALHIGLPPFLVQANNEPRVLAAPEARMGYVLELVRANIAA DGGPFAAAVFERDSGLLIAAGTNRVVPGRCSAAHAEILALSLA QAKLDTHDLSADGLPACELVTSAEPCVMCFGAVIWSGVRSLV CAARSDDVEAIGFDEGPRPENWMGGLEARGITVTTGLLRDAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
para citidina desaminasa		CALLREYNACNGVIYNARCGVHK
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	172	MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLCYVVKRRDSATS FSLDFGYLRNKNGCHVELLFLRYISDWDLDPGRCYRVTWFTS WSPCYDCARHVADFLRGNPNLSLRIFTARLYFCEDRKAEPEG LRRLHRAGVQIAIMTFKDYFYCWNTFVENHERTFKAWEGLHE NSVRLSRQLRRILLPLYEVDDLRDAFRTLGL
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	173	MDSLLMKQKKFLYHFKNVRWAKGRHETYLCYVVKRRDSATS CSLDFGHLRNKSGCHVELLFLRYISDWDLDPGRCYRVTWFTS WSPCYDCARHVAEFLRWNPNLSLRIFTARLYFCEDRKAEPEG LRRLHRAGVQIGIMTFKDYFYCWNTFVENRERTFKAWEGLHE NSVRLTRQLRRILLPLYEVDDLRDAFRMLGF
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	174	MALLTAETFRLQFNNKRRLRRPYYPRKALLCYQLTPQNGSTP TRGYFENKKKCHAEICFINEIKSMGLDETQCYQVTCYLTWSPC SSCAWELVDFIKAHDHLNLGIFASRLYYHWCKPQQKGLRLLC GSQVPVEVMGFPKFADCWENFVDHEKPLSFNPYKMLEELDK NSRAIKRRLERIKIPGVRAQGRYMDILCDAEV
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	175	MAQKEEAAVATEAASQNGEDLENLDDPEKLKELIELPPFEIVT GERLPANFFKFQFRNVEYSSGRNKTFLCYVVEAQGKGGQVQ ASRGYLEDEHAAAHAEEAFFNTILPAFDPALRYNVTWYVSSSP CAACADRIIKTLSKTKNLRLLILVGRLFMWEEPEIQAALKKLKEA GCKLRIMKPQDFEYVWQNFVEQEEGESKAFQPWEDIQENFLY YEEKLADILK
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	176	MAQKEEAAEAAAPASQNGDDLENLEDPEKLKELIDLPPFEIVT GVRLPVNFFKFQFRNVEYSSGRNKTFLCYVVEVQSKGGQAQ ATQGYLEDEHAGAHAEEAFFNTILPAFDPALKYNVTWYVSSSP CAACADRILKTLSKTKNLRLLILVSRLFMWEEPEVQAALKKLKE AGCKLRIMKPQDFEYIWQNFVEQEEGESKAFEPWEDIQENFL YYEEKLADILK
Secuencias	177	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEIN

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa		WGGRHSVWRHTSQNTSNHVEVNFLEKFTTERYFRPNTRCSIT WFLSWSPCGECSRAITEFLSRHPYVTLFIYIARLYHHTDQRNR QGLRDLISSGVTIQIMTEQEYCYCWRNFVNYPPSNEAYWPRY PHLWVKLYVLELYCIILGLPPCLKILRRKQPQLTFFTITLQTCHY QRIPPHLLWATGLK
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	178	MNSKTGPSVGDATLRRRIKPWEFVAFFNPQELRKETCLLYEIK WGNQNIWRHSNQNTSQHAEINFMEKFTAERHFNSSVRCSITW FLSWSPCWECSKAIRKFLDHYPNVTLAIFISRLYWHMDQQHR QGLKELVHSGVTIQIMSYSEYHYCWRNFVDYPQGEEDYWPKY PYLWIMLYVLELHCIILGLPPCLKISGSHSNQLALFSLDLQDCHY QKIPYNVLVATGLVQPFVTWR
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	179	MTSEKGPSTGDPTLRRRIEPWEFDVFYDPRELRKEACLLYEIK WGMSRKIWRSSGKNTTNHVEVNFIKKFTSERDFHPSMSCSIT WFLSWSPCWECSQAIREFLSRHPGVTLVIYVARLFWHMDQQ NRQGLRDLVNSGVTIQIMRASEYYHCWRNFVNYPPGDEAHW PQYPPLWMMLYALELHCIILSLPPCLKISRRWQNHLTFFRLHLQ NCHYQTIPPHILLATGLIHPSVAWR
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	180	MASEKGPSNKDYTLRRRIEPWEFEVFFDPQELRKEACLLYEIK WGASSKTWRSSGKNTTNHVEVNFLEKLTSEGRLGPSTCCSIT WFLSWSPCWECSMAIREFLSQHPGVTLIIFVARLFQHMDRRN RQGLKDLVTSGVTVRVMSVSEYCYCWENFVNYPPGKAAQWP RYPPRWMLMYALELYCIILGLPPCLKISRRHQKQLTFFSLTPQY CHYKMIPPYILLATGLLQPSVPWR
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	181	MKVSLAGQTVDVKKILNEIPKRTVTAALLEGGEIVAVEEADDEH AERKLVRRHDVEGKVVFVTARPCLYCARELAEAGVAGVVYLG RGRGLGPYYLARSGVEVVEVHPDEPLGYDPVDRLDVLLTFGG NPYLTEEDVAARVYCLLTGRGFDADIAPAPENLSGRVEIMVTR GDPDEAVELLKEELPVFRIRRFLISGEFDRDELRERILEDIEPRI LDPFAVRARIARAGAFSSSREAEVFIGDVLTSVGREVNLNDPR TVVTVDVLGPRVSVGVEKR
Secuencias de aminoácidos	182	MHPRFQTAFAQLADNLQSALEPILADKYFPALLTGEQVSSLKS ATGLDEDALAFALLPLAAACARTPLSNFNVGAIARGVSGTWYF GANMEFIGATMQQTVHAEQSAISHAWLSGEKALAAITVNYTPC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ilustrativas para citidina desaminasa		GHCRQFMNELNSGLDLRIHLPGREAHALRDYLPDAFGPKDLEI KTLLMDEQDHGYALTGDALSQAAIAAANRSHMPYSKSPSGVA LECKDGRIFSGSYAENAAFNPTLPPLQGALILLNLKGYDYPDIQ RAVLAEKADAPLIQWDATSATLKALGCHSIDRVLLA
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	183	MRNRIEQALQQMPASFAPYLRELVLAKDFDATFSAEQYQQLL TLSGLEDADLRVALLPIAAAYSYAPISEFYVGAIVRGISGRLYLG ANMEFTGAQLGQTVHAEQCAISHAWMKGEKGVADITINFSPC GHCRQFMNELTTASSLKIQLPKRAAKTLQEYLPESFGPADLGI DSGLMSPVNHGKTSDDDEELIQQALRAMNISHSPYTQNFSGV ALKMRSGAIYLGAYAENAAFNPSLPPLQVALAQAMMMGESFE DIEAAALVESATGKISHLADTQATLEVINPDIPLSYLSL
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	184	MSWSPCFECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQN LCRLVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLL TNFRYQDSKLQEILRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHR MKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSME LSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYFH WKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPF WPWKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPPM S
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	185	MDKPSFVIQSKEAESAAKQLGVSVIQLLPSLVKPAQSYARTPIS KFNVAVVGLGSSGRIFLGVNVEFPNLPLHHSIHAEQFLVTNLTL NGERHLNFFAVSAAPCGHCRQFLQEIRDAPEIKILITDPNNSAD SDSAADSDGFLRLGSFLPHRFGPDDLLGKDHPLLLESHDNHL KISDLDSICNGNTDSSADLKQTALAAANRSYAPYSLCPSGVSL VDCDGKVYRGWYMESAAYNPSMGPVQAALVDYVANGGGGG YERIVGAVLVEKEDAVVRQEHTARLLLETISPKCEFKVFHCYEA
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	186	MVEPMDPRTFVSNFNNRPILSGLNTVWLCCEVKTKDPSGPPL DAKIFQGKVYSKAKYHPEMRFLRWFHKWRQLHHDQEYKVTW YVSWSPCTRCANSVATFLAKDPKVTLTIFVARLYYFWKPDYQ QALRILCQKRGGPHATMKIMNYNEFQDCWNKFVDGRGKPFK PRNNLPKHYTLLQATLGELLRHLMDPGTFTSNFNNKPWVSGQ HETYLCYKVERLHNDTWVPLNQHRGFLRNQAPNIHGFPKGRH AELCFLDLIPFWKLDGQQYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISN

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		NEHVSLCIFAARIYDDQGRYQEGLRALHRDGAKIAMMNYSEFE YCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAI
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	187	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYEVKTK GPSRPRLDAKIFRGQVYSQPEHHAEMCFLSWFCGNQLPAYK CFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLAEHPNVTLTISAARLYYYW ERDYRRALCRLSQAGARVKIMDDEEFAYCWENFVYSEGQPF MPWYKFDDNYAFLHRTLKEILRNPMEAMYPHIFYFHFKNLRKA YGRNESWLCFTMEVVKHHSPVSWKRGVFRNQVDPETHCHA ERCFLSWFCDDILSPNTNYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLA RHSNVNLTIFTARLYYFWDTDYQEGLRSLSQEGASVEIMGYKD FKYCWENFVYNDDEPFKPWKGLKYNFLFLDSKLQEILE
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	188	MNPQIRNMVEQMEPDIFVYYFNNRPILSGRNTVWLCYEVKTK DPSGPPLDANIFQGKLYPEAKDHPEMKFLHWFRKWRQLHRD QEYEVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAEDPKVTLTIFVARLYYF WKPDYQQALRILCQERGGPHATMKIMNYNEFQHCWNEFVDG QGKPFKPRKNLPKHYTLLHATLGELLRHVMDPGTFTSNFNNK PWVSGQRETYLCYKVERSHNDTWVLLNQHRGFLRNQAPDRH GFPKGRHAELCFLDLIPFWKLDDQQYRVTCFTSWSPCFSCAQ KMAKFISNNKHVSLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLHRDGAKIA VMNYSEFEYCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLR AI
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	189	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYEVKIK RGRSNLLWDTGVFRGQVYFKPQYHAEMCFLSWFCGNQLPAY KCFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLSEHPNVTLTISAARLYYY WERDYRRALCRLSQAGARVTIMDYEEFAYCWENFVYNEGQQ FMPWYKFDENYAFLHRTLKEILRYLMDPDTFTFNFNNDPLVLR RRQTYLCYEVERLDNGTWVLMDQHMGFLCNEAKNLLCGFYG RHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEV RAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFEYCWDTFVYRQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAIL QNQGN
Secuencias de	190	MKPQIRNMVEPMDPRTFVSNFNNRPILSGLDTVWLCCEVKTK DPSGPPLDAKIFQGKVYPKAKYHPEMRFLRWFHKWRQLHHD

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa		QEYKVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAKDPKVTLTIFVARLYYF WKPDYQQALRILCQKRDGPHATMKIMNYNEFQDCWNKFVDG RGKPFKPWNNLPKHYTLLQATLGELLRHLMDPGTFTSNFNNK PWVSGQHETYLCYKVERLHNDTWVPLNQHRGFLRNQAPNIH GFPKGRHAELCFLDLIPFWKLDGQQYRVTCFTSWSPCFSCAQ EMAKFISNNEHVSLCIFAARIYDDQGRYQEGLRTLHRDGAKIA MMNYSEFEYCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLR AILQNQGN
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	191	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYEVKTK GPSRPPLDAKIFRGQVYSELKYHPEMRFFHWFSKWRKLHRD QEYEVTWYISWSPCTKCTRDMATFLAEDPKVTLTIFVARLYYF WDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKIMNYDEFQHCWSKFVYS QRELFEPWNNLPKYYILLHIMLGEILRHSMDPPTFTFNFNNEP WVRGRHETYLCYEVERMHNDTWVLLNQRRGFLCNQAPHKH GFLEGRHAELCFLDVIPFWKLDLDQDYRVTCFTSWSPCFSCA QEMAKFISKNKHVSLCIFTARIYDDQGRCQEGLRTLAEAGAKIS IMTYSEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQDLSGRLRAI LQNQEN
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	192	MKPHFRNPVERMYQDTFSDNFYNRPILSHRNTVWLCYEVKTK GPSRPPLDAKIFRGQVYSKLKYHPEMRFFHWFSKWRKLHRD QEYEVTWYISWSPCTKCTRDVATFLAEDPKVTLTIFVARLYYF WDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKIMNYDEFQHCWSKFVYS QRELFEPWNNLPKYYILLHIMLGEILRHSMDPPTFTSNFNNEL WVRGRHETYLCYEVERLHNDTWVLLNQRRGFLCNQAPHKHG FLEGRHAELCFLDVIPFWKLDLHQDYRVTCFTSWSPCFSCAQ EMAKFISNNKHVSLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLAKAGAKISI MTYSEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAI LQNQGN
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina	193	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYEVKIK RGRSNLLWDTGVFRGPVLPKRQSNHRQEVYFRFENHAEMCF LSWFCGNRLPANRRFQITWFVSWNPCLPCVVKVTKFLAEHPN VTLTISAARLYYYRDRDWRWVLLRLHKAGARVKIMDYEDFAYC WENFVCNEGQPFMPWYKFDDNYASLHRTLKEILRNPMEAMY

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
desaminasa		PHIFYFHFKNLLKACGRNESWLCFTMEVTKHHSAVFRKRGVF RNQVDPETHCHAERCFLSWFCDDILSPNTNYEVTWYTSWSP CPECAGEVAEFLARHSNVNLTIFTARLCYFWDTDYQEGLCSLS QEGASVKIMGYKDFVSCWKNFVYSDDEPFKPWKGLQTNFRLL KRRLREILQ
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	194	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFK NLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEI CFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLA THHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAAMDLY EFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRRM DPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFNGQA PLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYLTWSPCPN CAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQS GILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRR LRRIKESRSHAS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	195	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFK NLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEI CFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLA THHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAAMDLY EFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRRM DPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFNGQA PLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYLTWSPCPN CAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQS GILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRR LRRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPPMS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	196	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLGYAKGRKDTF LCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLYWFHDKVLK VLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSS RLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVD NGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRPCYISVPSSSSSTLS NICLTKGLPETRFWVEGRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCY YHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIR SMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSR

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		LYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNP KRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQL GPPMS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	197	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLGYAKGRKDTF LCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLYWFHDKVLK VLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSS RLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVD NGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRPCYIPVPSSSSSTLS NICLTKGLPETRFCVEGRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCY YHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIR SMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSR LYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNP KRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQL GPPMS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	198	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFK NLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEI CFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLA THHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAAMDLY EFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRPCY ISVPSSSSSTLSNICLTKGLPETRFWVEGRRMDPLSEEEFYSQ FYNQRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKG KQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKR DRPDLILHIYTSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQ FTDCWTNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKEVRTTLL QGPAS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	199	MQPQRLGPRAGMGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFK NLGYAKGRKDTFLCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEI CFLYWFHDKVLKVLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLA THHNLSLDIFSSRLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAAMDLY EFKKCWKKFVDNGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRPCY ISVPSSSSSTLSNICLTKGLPETRFWVEGRRMDPLSEEEFYSQ FYNQRVKHLCYYHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKG KQHAEILFLDKIRSMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKR

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		DRPDLILHIYTSRLYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQ FTDCWTNFVNPKRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQ DLVNDFGNLQLGPPMS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	200	MKETDQMQSLEGSGAERSVGTQTGSMTGQIPRLSKVNLFTLL SLWMELFPGVEAQGQKSQKTEEESRGPLGDNEELTRVSTEK KQVKKTGLVVVKNMKIIGLHCSSEDLHTGQIALIKHGSRLKNCD LYFSRKPCSACLKMIVNAGVNRISYWPSDPEISLLTEASSSEDA KLDAKAAERLKSNSRAHVCVLLQPLVCYMVQFVEETSYKCDFI QKTAKALPGADTDFYSECKQERIKEYEMLFLVSNEERHKQILM TIGLESLCEDPYFSNLRQNMKDLILLLATVASSVPNLKHFGFYC SSPEQINEIHNQSLPQEVARHCMVQARLLAYRTEDHKTGVGA VIWAEAKSRSCDGTGAMYFIGCGYNAFPVGSEYADFPHMDDK HKDREIRKFRYIIHAEQNALTFRCQDIKPEERSMIFVTKCPCDE CVPLIKGAGIKQIYAGDVDVGKKKADISYMKFGELEGVRKFTW QLNPSEAYSLDPNEPERRENGVLRRRSAKDEQRSSKRPRLET RSAGSATTACF
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	201	MSNNALQTIINARLPGEEGLWQIHLQDGKISAIDAQSGVMPITE NSLDAEQGLVIPPFVEPHIHLDTTQTAGQPNWNQSGTLFEGIE RWAERKALLTHDDVKQRAWQTLKWQIANGIQHVRTHVDVSD ATLTALKAMLEVKQEVAPWIDLQIVAFPQEGILSYPNGEALLEE ALRLGADVVGAIPHFEFTREYGVESLHKTFALAQKYDRLIDVH CDEIDDEQSRFVETVAALAHHEGMGARVTASHTTAMHSYNGA YTSRLFRLLKMSGINFVANPLVNIHLQGRFDTYPKRRGITRVKE MLESGINVCFGHDDVFDPWYPLGTANMLQVLHMGLHVCQLM GYGQINDGLNLITHHSARTLNLQDYGIAAGNSANLIILPAENGF DALRRQVPVRYSVRGGKVIASTQPAQTTVYLEQPEAIDYKR
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	202	MALLTAKTFSLQFNNKRRVNKPYYPRKALLCYQLTPQNGSTP TRGHLKNKKKDHAEIRFINKIKSMGLDETQCYQVTCYLTWSPC PSCAGELVDFIKAHRHLNLRIFASRLYYHWRPNYQEGLLLLCG SQVPVEVMGLPEFTDCWENFVDHKEPPSFNPSEKLEELDKNS QAIKRRLERIKSRSVDVLENGLRSLQLGPVTPSSSIRNSR
Secuencias	203	MEKDINLKIFKGNLIFTKTSDKFTIMKDSYIVVIDGKIASVSSNLP

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa		DKYKGNPIIDFRNNIIIPGMNDLHAHASQYKNLGIGMDKELLPW LNNYTFPEEAKFLNVDYAKKTYGRLIKDLIKNGTTRVALFATLH KDSTIELFNMLIKSGIGAYVGKVNMDYNCPDYLTENYITSLNDT EEIILKYKDKSNIVKPIITPRFVPSCSNELMDGLGKLSYKYRLPV QSHLSENLDEIAVVKSLHKKSNFYGEVYDKFGLFGNTPTLMAH CIHSSKEEINLIKRNNVTIVHCPTSNFNLGSGMMPVRKYLNLGI NVVLGSDISAGHTCSLFKVIAYAIQNSKIKWQESGKKDMFLSTS EAFYMATKKGGSFFGKVGSFEEGYDFDALVINDSNLYPEDYD LTERLERFIYLGDDRNIMKRYVCGNEIFGPKF
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	204	MKIINARLRRQEALFTLDLQDGIIHRITAQAAMQTADAGAIDAQ GRLAIPPFVEPHIHLDATLTAGEPEWNRSGTLFEGITRWSQRK ASITPEDTRQRALKTIGMLRDFGVQHVRTHVDVTDPSLAALQA LLAVKQEAADLIDLQIVAFPQEGIESYPNGRELMTRAIEMGADV VGGIPHYENTRDKGVSSVMFLMDLAQRYGRLVDVHCDEIDDP QSRFLEVLAEEARVRGMGAQVTASHTCAMGSYDNAYCSKLF RLLKASGINFISCPTESIHLQGRFDSWPKRRGVTRVAELDRAGI NVCFAQDSIQDPWYPLGNGNILRILDAGLHICHMLGYDDLQRC LDFVTDNSARALCLGDNYGLAEGRPANLLILDAENDYEAVRRQ ARVLTSIRHGKVILQREVEHIRYPA
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	205	MGRKLDPTKEKRGPGRKARKQKGAETELVRFLPAVSDENSK RLSSRARKRAAKRRLGSVEAPKTNKSPEAKPLPGKLPKGISAG AVQTAGKKGPQSLFNAPRGKKRPAPGSDEEEEEEDSEEDGM VNHGDLWGSEDDADTVDDYGADSNSEDEEEGEALLPIERAA RKQKAREAAAGIQWSEEETEDEEEEKEVTPESGPPKVEEADG GLQINVDEEPFVLPPAGEMEQDAQAPDLQRVHKRIQDIVGILR DFGAQREEGRSRSEYLNRLKKDLAIYYSYGDFLLGKLMDLFPL SELVEFLEANEVPRPVTLRTNTLKTRRRDLAQALINRGVNLDP LGKWSKTGLVVYDSSVPIGATPEYLAGHYMLQGASSMLPVMA LAPQEHERILDMCCAPGGKTSYMAQLMKNTGVILANDANAER LKSVVGNLHRLGVTNTIISHYDGRQFPKVVGGFDRVLLDAPCS GTGVISKDPAVKTNKDEKDILRCAHLQKELLLSAIDSVNATSKT GGYLVYCTCSITVEENEWVVDYALKKRNVRLVPTGLDFGQEG FTRFRERRFHPSLRSTRRFYPHTHNMDGFFIAKFKKFSNSIPQ

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		SQTGNSETATPTNVDLPQVIPKSENSSQPAKKAKGAAKTKQQ LQKQQHPKKASFQKLNGISKGADSELSTVPSVTKTQASSSFQ DSSQPAGKAEGIREPKVTGKLKQRSPKLQSSKKVAFLRQNAP PKGTDTQTPAVLSPSKTQATLKPKDHHQPLGRAKGVEKQQLP EQPFEKAAFQKQNDTPKGPQPPTVSPIRSSRPPPAKRKKSQS RGNSQLLLS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	206	MGRRSRGRRLQQQQRPEDAEDGAEGGGKRGEAGWEGGYP EIVKENKLFEHYYQELKIVPEGEWGQFMDALREPLPATLRITG YKSHAKEILHCLKNKYFKELEDLEVDGQKVEVPQPLSWYPEEL AWHTNLSRKILRKSPHLEKFHQFLVSETESGNISRQEAVSMIP PLLLNVRPHHKILDMCAAPGSKTTQLIEMLHADMNVPFPEGFVI ANDVDNKRCYLLVHQAKRLSSPCIMVVNHDASSIPRLQIDVDG RKEILFYDRILCDVPCSGDGTMRKNIDVWKKWTTLNSLQLHGL QLRIATRGAEQLAEGGRMVYSTCSLNPIEDEAVIASLLEKSEG ALELADVSNELPGLKWMPGITQWKVMTKDGQWFTDWDAVPH SRHTQIRPTMFPPKDPEKLQAMHLERCLRILPHHQNTGGFFVA VLVKKSSMPWNKRQPKLQGKSAETRESTQLSPADLTEGKPTD PSKLESPSFTGTGDTEIAHATEDLENNGSKKDGVCGPPPSKK MKLFGFKEDPFVFIPEDDPLFPPIEKFYALDPSFPRMNLLTRTT EGKKRQLYMVSKELRNVLLNNSEKMKVINTGIKVWCRNNSGE EFDCAFRLAQEGIYTLYPFINSRIITVSMEDVKILLTQENPFFRKL SSETYSQAKDLAKGSIVLKYEPDSANPDALQCPIVLCGWRGKA SIRTFVPKNERLHYLRMMGLEVLGEKKKEGVILTNESAASTGQ PDNDVTEGQRAGEPNSPDAEEANSPDVTAGCDPAGVHPPR^ p
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	207	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLGYAKGRKDTF LCYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLYWFHDKVLK VLSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQIVRFLATHHNLSLDIFSS RLYNVQDPETQQNLCRLVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVD NGGRRFRPWKRLLTNFRYQDSKLQEILRPCYIPVPSSSSSTLS NICLTKGLPETRFCVEGRRMDPLSEEEFYSQFYNQRVKHLCY YHRMKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIR SMELSQVTITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSR

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		LYFHWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNP KRPFWPWKGLEIISRRTQRRLRRIKESWGLQDLVNDFGNLQL GPPMS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	208	MGPFCLGCSHRKCYSPIRNLISQETFKFHFKNLRYAIDRKDTFL CYEVTRKDCDSPVSLHHGVFKNKDNIHAEICFLYWFHDKVLKV LSPREEFKITWYMSWSPCFECAEQVLRFLATHHNLSLDIFSSR LYNIRDPENQQNLCRLVQEGAQVAAMDLYEFKKCWKKFVDN GGRRFRPWKKLLTNFRYQDSKLQEILRPCYIPVPSSSSSTLSNI CLTKGLPETRFCVERRRVHLLSEEEFYSQFYNQRVKHLCYYH GVKPYLCYQLEQFNGQAPLKGCLLSEKGKQHAEILFLDKIRSM ELSQVIITCYLTWSPCPNCAWQLAAFKRDRPDLILHIYTSRLYF HWKRPFQKGLCSLWQSGILVDVMDLPQFTDCWTNFVNPKRP FWPWKGLEIISRRTQRRLHRIKESWGLQDLVNDFGNLQLGPP MS
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	209	MVEPMDPRTFVSNFNNRPILSGLNTVWLCCEVKTKDPSGPPL DAKIFQGKVYSKAKYHPEMRFLRWFHKWRQLHHDQEYKVTW YVSWSPCTRCANSVATFLAKDPKVTLTIFVARLYYFWKPDYQ QALRILCQKRGGPHATMKIMNYNEFQDCWNKFVDGRGKPFK PRNNLPKHYTLLQATLGELLRHLMDPGTFTSNFNNKPWVSGQ HETYLCYKVERLHNDTWVPLNQHRGFLRNQAPNIHGFPKGRH AELCFLDLIPFWKLDGQQYRVTCFTSWSPCFSCAQEMAKFISN NEHVSLCIFAARIYDDQGRYQEGLRALHRDGAKIAMMNYSEFE YCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLRAI
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	210	MKPHFRNPVERMYQDTFSDNFYNRPILSHRNTVWLCYEVKTK GPSRPPLDAKIFRGQVYSKLKYHPEMRFFHWFSKWRKLHRD QEYEVTWYISWSPCTKCTRDVATFLAEDPKVTLTIFVARLYYF WDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKIMNYDEFQHCWSKFVYS QRELFEPWNNLPKYYILLHIMLGEILRHSMDPPTFTSNFNNEL WVRGRHETYLCYEVERLHNDTWVLLNQRRGFLCNQAPHKHG FLEGRHAELCFLDVIPFWKLDLHQDYRVTCFTSWSPCFSCAQ EMAKFISNNKHVSLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLAKAGAKISI MTYSEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAI LQNQGN

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	211	MNPQIRNMVEQMEPDIFVYYFNNRPILSGRNTVWLCYEVKTK DPSGPPLDANIFQGKLYPEAKDHPEMKFLHWFRKWRQLHRD QEYEVTWYVSWSPCTRCANSVATFLAEDPKVTLTIFVARLYYF WKPDYQQALRILCQERGGPHATMKIMNYNEFQHCWNEFVDG QGKPFKPRKNLPKHYTLLHATLGELLRHVMDPGTFTSNFNNK PWVSGQRETYLCYKVERSHNDTWVLLNQHRGFLRNQAPDRH GFPKGRHAELCFLDLIPFWKLDDQQYRVTCFTSWSPCFSCAQ KMAKFISNNKHVSLCIFAARIYDDQGRCQEGLRTLHRDGAKIA VMNYSEFEYCWDTFVDRQGRPFQPWDGLDEHSQALSGRLR AI
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	212	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYEVKTK GPSRPPLDAKIFRGQVYSELKYHPEMRFFHWFSKWRKLHRD QEYEVTWYISWSPCTKCTRDMATFLAEDPKVTLTIFVARLYYF WDPDYQEALRSLCQKRDGPRATMKIMNYDEFQHCWSKFVYS QRELFEPWNNLPKYYILLHIMLGEILRHSMDPPTFTFNFNNEP WVRGRHETYLCYEVERMHNDTWVLLNQRRGFLCNQAPHKH GFLEGRHAELCFLDVIPFWKLDLDQDYRVTCFTSWSPCFSCA QEMAKFISKNKHVSLCIFTARIYDDQGRCQEGLRTLAEAGAKIS IMTYSEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQDLSGRLRAI LQNQEN
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	213	MKPHFRNTVERMYRDTFSYNFYNRPILSRRNTVWLCYEVKTK GPSRPRLDAKIFRGQVYSQPEHHAEMCFLSWFCGNQLPAYK CFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLAEHPNVTLTISAARLYYYW ERDYRRALCRLSQAGARVKIMDDEEFAYCWENFVYSEGQPF MPWYKFDDNYAFLHRTLKEILRNPMEAMYPHIFYFHFKNLRKA YGRNESWLCFTMEVVKHHSPVSWKRGVFRNQVDPETHCHA ERCFLSWFCDDILSPNTNYEVTWYTSWSPCPECAGEVAEFLA RHSNVNLTIFTARLYYFWDTDYQEGLRSLSQEGASVEIMGYKD FKYCWENFVYNDDEPFKPWKGLKYNFLFLDSKLQEILE
Secuencias de aminoácidos ilustrativas	214	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYEVKIK RGRSNLLWDTGVFRGQVYFKPQYHAEMCFLSWFCGNQLPAY KCFQITWFVSWTPCPDCVAKLAEFLSEHPNVTLTISAARLYYY WERDYRRALCRLSQAGARVTIMDYEEFAYCWENFVYNEGQQ

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
para citidina desaminasa		FMPWYKFDENYAFLHRTLKEILRYLMDPDTFTFNFNNDPLVLR RRQTYLCYEVERLDNGTWVLMDQHMGFLCNEAKNLLCGFYG RHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEV RAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLRDAGAQVSIM TYDEFEYCWDTFVYRQGCPFQPWDGLEEHSQALSGRLRAIL QNQGN
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	215	MNPQIRNPMERMYRDTFYDNFENEPILYGRSYTWLCYEVKIK RGRSNLLWDTGVFRGPVLPKRQSNHRQEVYFRFENHAEMCF LSWFCGNRLPANRRFQITWFVSWNPCLPCVVKVTKFLAEHPN VTLTISAARLYYYRDRDWRWVLLRLHKAGARVKIMDYEDFAYC WENFVCNEGQPFMPWYKFDDNYASLHRTLKEILRNPMEAMY PHIFYFHFKNLLKACGRNESWLCFTMEVTKHHSAVFRKRGVF RNQVDPETHCHAERCFLSWFCDDILSPNTNYEVTWYTSWSP CPECAGEVAEFLARHSNVNLTIFTARLCYFWDTDYQEGLCSLS QEGASVKIMGYKDFVSCWKNFVYSDDEPFKPWKGLQTNFRLL KRRLREILQ
Secuencias de aminoácidos ilustrativas para citidina desaminasa	216	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEIN WGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPNTRCSIT WFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHADPRNR QGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRY PHLWVRLYVL ELYCIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWA TGLK
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 cleavasa	220	MAAFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLK REGVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGK GKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVAC STVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQ PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSR PEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVS VLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAK AFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIA DNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKD EEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGT GNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPC RLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 cleavasa	221	GCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTG ATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTC GTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCT CTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCT TACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCGTC TTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTTTGAT GAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAG CTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGA GTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTA TCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGG AGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGCTCAT GCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGC TCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAATCA GCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCA GGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTG GTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCT GTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGA GCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTAT TTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGG TTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTAT GGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGG CTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGG GTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTA TGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTTGAG AAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCT CCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTT AAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTAT TCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTT TGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTAT TGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTT GTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACT GAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATT CGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAG GTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGT ATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAG GATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTA AGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTT CCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAG CTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCT GGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGGTTA TGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGA TGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAAT CAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGT TGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCT TCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATC TTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGT TGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTT TTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATC ATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTA TGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATG AATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTGA GGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGT TTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTG ATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGAGAAG CTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAG GCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCT CCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGT TAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTTCTTC GTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAGAAGA TGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGCTCTT AAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTAAGGC TTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCG TACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGA AGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATA ATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATA AGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGG GTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAGGATGAG GAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTTAAGTTTT CTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTAAGAAGG CTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTGGTACTG GTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAAGATTGG TAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGACTGCTCT TTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAGGAGAT TCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9	222	GCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
cleavasa		GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGACTA CTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTG ATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCC ACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCT GATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCA GAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCC AAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCT GGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGG CTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCT GATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCC CAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCT TCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCT CCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCG GGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCC CCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACC GCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCC GGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCT GCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCC TGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGG GCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCG ACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCT GCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGT GCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGG CGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCG
		GAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA
		CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCC
		AACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGC
		TGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTC
		CGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGGG
		CTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACC
		TGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCT
		CCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTA
		CTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTC
		AAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGA
		AGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTT
		CAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGG
		TTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCG
		GCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGAT
		CACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGT
		GCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGT
		GGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATC
		ACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACG
		GCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACCA
		GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAG
		GAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGC
		CCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGCGGA
		CCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCG
		TGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCC
		CAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACCGTG
		AAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTGCTG
		CGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGA
		AGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGG
		CCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCG
		CCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGC
		CGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGA
		GCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCACAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGACGT GTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCTACT CCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCG TGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGATCG ACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAACGAC CTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCGGCT ACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAACAT CCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAACGGC ATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTCC AGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCC CTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 cleavasa	223	GCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGACT AGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAACAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAAAC TTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACACC ATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACAC CACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACAC CGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAGC AGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGGAA ACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAGC AGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGACACA TCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTCACGA AAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACAA AAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAGA AGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTAT CAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATTC GAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAGC AGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAAT CCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACTA
		ACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACAC
		AGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAG
		AAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATC
		TCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATC
		ACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAA
		CAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGA
		CGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACT
		ACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACT
		AAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAA
		AACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCA
		CTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCAC
		CAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGA
		GCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACG
		ACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGCAC
		GAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAA
		AAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCAG
		CAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGAA
		CCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACAA
		CAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACCT
		AGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCACG
		CACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAAC
		AAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAA
		CCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCAC
		GAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGA
		TTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATTC
		GACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA
		ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTACG AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGAC GAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCAA ATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAAA AAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGAG GAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCAC AAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAAA AACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 cleavasa	224	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTC TTGATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGA TTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGT GTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGA TTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTC GTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGT CGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTT TGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTC TTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTG GTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGAT AAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGC TCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGC TTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATC TTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAG TTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATT GAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGA TGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTG CTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGT TTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGC AGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACT CTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCT CAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTT AAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTAC TCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCT TGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATC TTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTC TTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATC GTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTT CTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTC GTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAG GCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAAT ACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGA GATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCG TAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGC TCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTT TAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAAT CGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTA TTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCT TAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGG
		GTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTT
		GGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTG
		AGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTA
		ATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCT
		CGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCG
		TATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCG
		TAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAG
		TTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAA
		GCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG
		TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC
		GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG
		TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG
		AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT
		GGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG
		GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA
		GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTG
		AGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTC
		CTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTC
		GTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAG
		ACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGT
		TCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGA
		GAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGG
		CTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCT
		AAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGT
		AATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGT
		TCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG
		CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG
		GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG
		CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAG
		GATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTT
		AAGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTA
		AGAAGGCTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTACTGGTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAA GATTGGTAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGA CTGCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTA AGGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTT CGTUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 cleavasa	225	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA
		CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC
		CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA
		AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGA TCGACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAAC GACCTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCG GCTACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAA CATCCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAAC GGCATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCT TCCAGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCG GCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 cleavasa	226	ATGGCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA ACACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGC AAACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACA CACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTA ACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAA CACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAAC AGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGAAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC
		CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGA
		CACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTC
		ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAA
		AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA
		AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC
		ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA
		CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC
		ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA
		CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC
		AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA
		AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAA
		GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA
		CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACG
		CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA
		AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT
		CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA
		CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA
		GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC
		TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA
		AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA
		GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT
		ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC
		TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA
		GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC
		AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		CACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC
		ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC
		AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC
		GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT
		CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG
		GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTA
		CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC
		AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC
		CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA
		AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG
		AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT
		GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA
		AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC
		ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC
		GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA
		AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA
		CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG
		ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA
		AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGA
		CGAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCA
		AATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAA
		AAAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGA
		GGAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCA
		CAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAA
		AAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 dCas9	227	MAAFKPNSINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLK REGVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGK GKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVAC STVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQ PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSR PEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVS VLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAK AFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIA DNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKD EEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGT GNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPC RLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9	228	GCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG CTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATT GATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGT TCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATT CTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
dCas9		CTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCG TCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTTTGA TGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCA GCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTG AGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTT ATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAG GAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGCTCA TGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTG CTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAATC AGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTT GGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGA GACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATG CTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCT GAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTT TATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCA GGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTC TTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTC AGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTA AGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACT CTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTT GAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCT TTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCT TTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCG TATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTC TTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCG TATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATA CTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAG ATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGT AAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCT CGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTT AAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTAT TTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTT AAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTAT TCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGG TTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTG GGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGA GAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAA TGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTC GTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGT ATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGT AATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGT TTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAG CGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGT GGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCG TCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGT TGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGA GATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTG GTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGG GAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAG CCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGA GAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCC TGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCG TGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGA CTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTT CTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAG AAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGC TCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTA AGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTA ATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTT CAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGC TGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGG TGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGC TAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTTA AGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTAA GAAGGCTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTGG TACTGGTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAAG ATTGGTAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGACT GCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAG GAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCG T
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 dCas9	229	GCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGACTA CTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTG ATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCC ACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCT GATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCA GAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCC AAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCT GGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGG CTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCT GATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCC CAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCT
		CCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCG
		GGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCC
		CCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACC
		GCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCC
		GGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCT
		GCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCC
		TGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGG
		GCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCG
		ACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCT
		GCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGT
		GCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGG
		CGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACAT
		CGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCG
		GAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA
		CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCC
		AACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGC
		TGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTC
		CGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGGG
		CTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGACC
		TGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCT
		CCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTA
		CTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTC
		AAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGA
		AGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTT
		CAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGG
		TTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCG
		GCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGAT
		CACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGT
		GCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGT
		GGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATC
		ACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACG
		GCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAG GAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGC CCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGCGGA CCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCG TGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCC CAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACCGTG AAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTGCTG CGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGA AGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGG CCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCG CCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGC CGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGA GCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCACAA CGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGACGT GTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCTACT CCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCG TGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGATCG ACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAACGAC CTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCGGCT ACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAACAT CCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAACGGC ATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTCC AGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCC CTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 dCas9	230	GCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGACT AGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAACAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAAAC TTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACACC ATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACAC
		CGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAGC
		AGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGGAA
		ACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAGC
		AGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGACACA
		TCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTCACGA
		AAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACAA
		AAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAGA
		AGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTAT
		CAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATTC
		GAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAGC
		AGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAAT
		CCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAAC
		GAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACTA
		ACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACAC
		AGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAG
		AAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATC
		TCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATC
		ACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAA
		CAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGA
		CGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACT
		ACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACT
		AAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAA
		AACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCA
		CTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCAC
		CAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGA
		GCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACG
		ACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGCAC
		GAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAA
		AAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCAG
		CAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGAA
		CCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACAA
		CAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACGCA
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA
		ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT
		ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG
		CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA
		AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTACG
		AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG
		TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA
		AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA
		ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG
		TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG
		TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA
		GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT
		TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA
		ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA
		AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC
		AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA
		CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA
		AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGAC
		GAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCAA
		ATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAAA
		AAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCAC AAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAAA AACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 dCas9	231	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTC TTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAG ATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGT GTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGA TTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTC GTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGT CGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTT TGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTG GCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTC TTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTG GTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGAT AAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGC TCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGC TTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATC TTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAG TTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATT GAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGA TGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTG CTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGT TTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGC AGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACT CTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCT CAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTT AAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTAC TCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCT TGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATC TTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATC GTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTT CTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTC GTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAG GCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAAT ACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGA GATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCG TAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGC TCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTT TAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAAT CGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTA TTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCT TAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTA TTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGG GTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTT GGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTG AGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTA ATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCT CGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCG TATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCG TAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAG TTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAA GCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT GGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTG AGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTC CTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTC GTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGT TCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGA GAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGG CTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCT AAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGT AATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGT TCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAG GATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTT AAGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTA AGAAGGCTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTG GTACTGGTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAA GATTGGTAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGA CTGCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTA AGGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTT CGTUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 dCas9	232	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG
		CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC
		CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC
		TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG
		TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA
		GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC
		ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC
		AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA
		CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC
		CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA
		AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGC
		GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG
		CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC
		CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC
		GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG
		CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG
		AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA
		GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC
		CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG
		GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG
		GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC
		AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC
		GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT
		ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG
		CCGTGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGA
		TCGACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAAC
		GACCTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCG
		GCTACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAA
		CATCCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAAC
		GGCATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCT
		TCCAGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 dCas9	233	ATGGCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA ACACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGC AAACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACA CACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTA ACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAA CACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAAC AGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA GGAAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGA CACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTC ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAA AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAA GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACG CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA
		GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT
		ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC
		TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA
		GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC
		AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		GCAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC
		ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC
		AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC
		GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT
		CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG
		GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTA
		CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC
		AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC
		CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA
		AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG
		AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT
		GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGA CGAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCA AATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAA AAAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGA GGAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCA CAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAA AAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 RuvC nickasa	234	MAAFKPNSINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLK REGVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGK GKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVAC STVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQ

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSR PEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVS VLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAK AFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIA DNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKD EEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGT GNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPC RLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 RuvC nickasa	235	GCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG CTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATT GATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGT TCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATT CTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGT CTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCG TCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTTTGA TGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCA GCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTG AGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTT ATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAG GAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGCTCA TGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTG CTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAATC AGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTC AGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTT GGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGA GACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATG CTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCT GAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTT TATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCA GGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTC TTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTC AGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTA AGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTT GAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCT TTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCT TTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCG TATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTC TTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCG TATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATA CTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAG ATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGT AAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCT CGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTT AAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATC GTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTAT TTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTT AAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTAT TCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGG TTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTG GGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGA GAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAA TGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTC GTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGT ATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGT AATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGT TTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAG CGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGT GGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCG TCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGT TGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGA GATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTG GTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGG GAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAG CCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCC TGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCG TGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGA CTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTT CTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAG AAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGC TCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTA AGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTA ATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTT CAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGC TGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGG TGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGC TAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAGG ATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTTA AGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTAA GAAGGCTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTGG TACTGGTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAAG ATTGGTAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGACT GCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAG GAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCG T
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 RuvC nickasa	236	GCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC
		GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG
		AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGACTA
		CTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTG
		ATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCC
		ACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCT
		GATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCA
		GAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCC
		AAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCT
		GGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGG
		CTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCT
		GATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCC
		CAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCT
		TCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCT
		CCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCG
		GGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCC
		CCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACC
		GCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCC
		GGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCT
		GCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCC
		TGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGG
		GCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCG
		ACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCT
		GCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGT
		GCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGG
		CGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACAT
		CGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCG
		GAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA
		CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCC
		AACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGC
		TGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTC
		CGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGGG
		CTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCT CCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTA CTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTC AAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGA AGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTT CAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGG TTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCG GCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGAT CACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGT GCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGT GGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATC ACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACG GCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACCA GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAG GAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGC CCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGCGGA CCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCG TGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCC CAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACCGTG AAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTGCTG CGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGA AGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGG CCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCG CCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGC CGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGA GCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCACAA CGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGACGT GTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCTACT CCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCG TGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGATCG ACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAACGAC CTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCGGCT ACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAACAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAACGGC ATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTCC AGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCC CTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 RuvC nickasa	237	GCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGACT AGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAACAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAAAC TTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACACC ATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACAC CACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACAC CGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAGC AGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGGAA ACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAGC AGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGACACA TCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTCACGA AAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACAA AAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAGA AGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTAT CAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATTC GAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAGC AGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAAT CCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAAC GAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACTA ACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACAC AGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAG AAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATC TCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATC ACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAA CAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACT
		ACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACT
		AAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAA
		AACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCA
		CTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCAC
		CAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGA
		GCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACG
		ACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGCAC
		GAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAA
		AAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCAG
		CAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGAA
		CCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACAA
		CAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACCT
		AGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCACG
		CACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAAC
		AAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAAA
		CCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCAC
		GAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACGA
		TTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATTC
		GACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA
		ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT
		ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG
		CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA
		AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTACG
		AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG
		TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA
		AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGAC GAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCAA ATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAAA AAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGAG GAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCAC AAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAAA AACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 RuvC nickasa	238	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTC TTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAG ATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGT GTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGA TTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTC GTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGT CGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTT TGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTG GCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTC TTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTG GTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGAT AAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGC TCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGC TTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAG
		TTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATT
		GAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGA
		TGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTG
		CTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGT
		TTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGC
		AGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACT
		CTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCT
		CAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTT
		AAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTAC
		TCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCT
		TGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATC
		TTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTC
		TTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATC
		GTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTT
		CTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTC
		GTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAG
		GCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAAT
		ACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGA
		GATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCG
		TAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGC
		TCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTT
		TAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAAT
		CGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTA
		TTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCT
		TAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTA
		TTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGG
		GTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTT
		GGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTG
		AGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTA
		ATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCT
		CGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCG
		TATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAG TTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAA GCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT GGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTG AGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTC CTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTC GTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAG ACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGT TCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGA GAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGG CTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCT AAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGT AATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGT TCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAG GATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTT AAGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTA AGAAGGCTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTG GTACTGGTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAA GATTGGTAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGA CTGCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTA AGGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTT CGTUGA
Marco de lectura	239	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
abierto ilustrativo para Nme1Cas9 RuvC nickasa		GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGC GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGA TCGACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAAC GACCTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCG GCTACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAA CATCCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAAC GGCATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCT TCCAGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCG GCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 RuvC nickasa	240	ATGGCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA ACACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGC AAACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACA CACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTA ACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAA CACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAAC AGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA GGAAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGA CACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTC ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAA AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC
		ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA
		CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC
		AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA
		AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAA
		GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA
		CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACG
		CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA
		AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT
		CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA
		CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA
		GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC
		TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA
		AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA
		GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT
		ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC
		TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA
		GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC
		AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		CACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTA CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGA CGAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCA AATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAA AAAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGA GGAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCA CAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAA AAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme1Cas9 HNH nickasa	241	MAAFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLK REGVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLF

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGK GKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVAC STVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQ PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSR PEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVS VLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAK AFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIA DNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKD EEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGT GNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPC RLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 HNH nickasa	242	GCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTG ATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTC GTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCT CTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCT TACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGTCGTC TTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTTTGAT GAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAG CTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGA GTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTA TCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGG AGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGCTCAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGC
		TCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAATCA
		GCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCA
		GGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTG
		GTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAG
		ACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCT
		GTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGA
		GCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTAT
		TTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGG
		TTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTAT
		GGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGG
		CTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGG
		GTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTA
		TGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTTGAG
		AAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCT
		CCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTT
		AAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTAT
		TCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTT
		TGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTAT
		TGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTT
		GTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACT
		GAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATT
		CGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAG
		GTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGT
		ATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAG
		GATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTA
		AGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTT
		CCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAG
		CTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCT
		GGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGGTTA
		TGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGA
		TGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAAT
		CAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGT TGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCT TCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATC TTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGT TGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTG TTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTT TTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATC ATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTA TGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATG AATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTGA GGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGT TTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTG ATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTGAGAAG CTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAG GCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCT CCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGT TAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTTCTTC GTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAGAAGA TGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGCTCTT AAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTAAGGC TTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCG TACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGA AGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATA ATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATA AGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGG GTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAGGATGAG GAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTTAAGTTTT CTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTAAGAAGG CTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTGGTACTG GTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAAGATTGG TAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGACTGCTCT TTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTAAGGAGAT TCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 HNH nickasa	243	GCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGACTA CTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCTG ATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCCC ACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTGCT GATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTGCA GAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGCCC AAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCATCT GGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAGGG CTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACCCT GATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACGCC CAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCTTCT TCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCT CCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCCCG GGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCCC CCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCACC GCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGCC GGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCCCT GCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTCCC TGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGGCG
		ACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTACCT
		GCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGGT
		GCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACGG
		CGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACAT
		CGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACCG
		GAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGA
		CCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCCC
		AACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAGC
		TGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACTC
		CGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGGG
		CTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGACC
		TGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGCT
		CCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGTA
		CTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTTC
		AAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAAGA
		AGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGCTT
		CAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACCGG
		TTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGACCG
		GCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCAGAT
		CACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAGGT
		GCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCCGT
		GGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGATC
		ACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGACG
		GCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCACCA
		GAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCCAG
		GAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAAGC
		CCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGCGGA
		CCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGCCG
		TGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCCCC
		CAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACCGTG
		AAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTGCTG
		CGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGAGG CCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCCCG CCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAGGC CGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTGGA GCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCACAA CGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGACGT GTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCTACT CCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGGCCG TGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGATCG ACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAACGAC CTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCGGCT ACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAACAT CCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAACGGC ATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTCC AGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCC CTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 HNH nickasa	244	GCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGGACT AGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAACAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAAAC TTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACACC ATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACAC CACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACAC CGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAGC AGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGGAA ACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAGC AGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGACACA TCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTCACGA AAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACAA AAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTAT
		CAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATTC
		GAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAGC
		AGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAAT
		CCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAAC
		GAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACTA
		ACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACAC
		AGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCAG
		AAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAATC
		TCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAATC
		ACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGAA
		CAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGGA
		CGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCACT
		ACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCACT
		AAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGAA
		AACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCA
		CTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCAC
		CAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACGA
		GCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTACG
		ACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGCAC
		GAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCGAA
		AAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCAG
		CAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGAA
		CCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACAA
		CAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACCT
		AGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACGCA
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTACG AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGAC GAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCAA ATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAAA AAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGAG GAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCAC AAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAAA AACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGA
Marco de lectura abierto	245	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATTCTATTAATTATATTCTTGGTC TTGATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGA TTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ilustrativo para Nme1Cas9 HNH nickasa		GTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGA TTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTC GTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTACTCGT CGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTAATTT TGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTG GCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTC TTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTG GTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGAT AAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGGTAATGC TCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGC TTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTA ATCAGCGTTCTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATC TTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAG TTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATT GAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGA TGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTG CTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGT TTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGC AGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACT CTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCT CAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTT AAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTAC TCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCT TGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATC TTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTC TTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATC GTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTT CTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTC GTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAG GCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAAT ACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGA GATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCG TAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTT
		TAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAAT
		CGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTA
		TTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCT
		TAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTA
		TTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGG
		GTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTT
		GGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTG
		AGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTA
		ATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCT
		CGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCG
		TATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCG
		TAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAG
		TTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAA
		GCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG
		TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC
		GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG
		TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG
		AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT
		GGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG
		GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA
		GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCTTG
		AGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTC
		CTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTC
		GTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAG
		ACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGT
		TCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGA
		GAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGG
		CTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCT
		AAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGT
		AATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGT
		TCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG
		CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTCAGGGTAAG GATGAGGAGGATTGGCAGCTTATTGATGATTCTTTTAATTTT AAGTTTTCTCTTCATCCTAATGATCTTGTTGAGGTTATTACTA AGAAGGCTCGTATGTTTGGTTATTTTGCTTCTTGTCATCGTG GTACTGGTAATATTAATATTCGTATTCATGATCTTGATCATAA GATTGGTAAGAATGGTATTCTTGAGGGTATTGGTGTTAAGA CTGCTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGCTTGGTA AGGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTT CGTUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 HNH nickasa	246	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACTCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGACCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCAACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGGCAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGTCCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCTGGAGAAGCTGC GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGCAGGGCAAGGACGAGGAGGACTGGCAGCTGA TCGACGACTCCTTCAACTTCAAGTTCTCCCTGCACCCCAAC GACCTGGTGGAGGTGATCACCAAGAAGGCCCGGATGTTCG GCTACTTCGCCTCCTGCCACCGGGGCACCGGCAACATCAA CATCCGGATCCACGACCTGGACCACAAGATCGGCAAGAAC GGCATCCTGGAGGGCATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCT TCCAGAAGTACCAGATCGACGAGCTGGGCAAGGAGATCCG GCCCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 HNH nickasa	247	ATGGCAGCATTCAAACCAAACTCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA ACACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACA
		CACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTA
		ACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAA
		CACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAAC
		AGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA
		GGAAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC
		CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGA
		CACATCCGAAACCAACGATCAGACTACTCACACACATTCTC
		ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAA
		AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA
		AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC
		ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA
		CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC
		ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA
		CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC
		AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA
		AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAA
		GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA
		CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACG
		CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA
		AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT
		CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA
		CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA
		GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC
		TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA
		AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA
		GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT
		ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC
		TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA
		GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC
		AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		GCAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC
		ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC
		AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC
		GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT
		CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG
		GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACTAGAAAAACTA
		CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC
		AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC
		CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA
		AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG
		AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT
		GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA
		AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC
		ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC
		GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA
		AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA
		CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG
		ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA
		AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTACAAGGAAAAGA
		CGAAGAAGACTGACAACTAATCGACGACTCATTCAACTTCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AATTCTCACTACACCCAAACGACCTAGTAGAAGTAATCACAA AAAAAGCACGAATGTTCGGATACTTCGCATCATGCCACCGA GGAACAGGAAACATCAACATCCGAATCCACGACCTAGACCA CAAAATCGGAAAAAACGGAATCCTAGAAGGAATCGGAGTAA AAACAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAACTAG GAAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCA GTACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 cleavasa	248	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQP WEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRP EAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNA KQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDC KGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNG RFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRL KKRPPVR

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 cleavasa	249	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTG ATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTC GTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCT CTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCT TACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTC TTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGAT GAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAG CTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGA GTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTA TCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGG AGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATGCTCAT GCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGC TCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAATCA GCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCA GGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTG GTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAG ACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCT GTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGA GCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTAT TTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGG TTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTAT GGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGG CTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGG GTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTA TGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTTGAG AAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCT TCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTT AAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTGT TCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTT TGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTAT TGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTT GTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATT CGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAG GTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGT ATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAG GATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTA AGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTT CCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAG CTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCT GGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAAGGGTTAT GTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGAT GATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAAT CAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGT TGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCT TCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATCT TAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTT GCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTCGTGT TTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTT TGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATCA TGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTAT GCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATGA ATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTAAG GTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTT TTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGAT GGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAGC TTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGG CTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTC CTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTCTTCGTT CTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTTCTGTTA AGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGATCTTGAG AATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGAGCTTTAT GAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTGGTAATGC TAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTTATAAGAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGAAGACTC AGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGCTTATACTA TTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGTTTTTTGTA AGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTGTTCCTA TTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCCTGATATTG ATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTTTTTGTTT TTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAGAAGGATGA GAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGTGATTC TTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAGGGTTC TAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTTGTTCT TATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTC GTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 cleavasa	250	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT GATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG
		GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC
		CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG
		CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCT
		TCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCC
		CGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCC
		CCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCA
		CCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGG
		CCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGC
		CCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCT
		CCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9	251	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACT AGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
cleavasa		CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGA CTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACAC CATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACA CCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACA CCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAG CAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAAAC AACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAG CAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGACAC ATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCACG AAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACA AAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAG AAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTA TCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATT CGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAG CAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAA TCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAA CGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACT AACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACA CAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCA GAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAAT CTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAAT CACCACTAAACCTATCATCAGAACTACAAGACGAAATCGGA ACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGG ACGACTAAAAGACCGAGTACAACCAGAAATCCTAGAAGCAC TACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCAC TAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGA AAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACC ACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCA CCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACG AGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTAC GACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGC ACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCA
		GCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGA
		ACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACA
		ACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACC
		TAGTACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCAC
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAATGCAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCAC
		ATCCTACTAACAGGAAAAGGAAAACGACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAAAAGTACT
		ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG
		CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA
		AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACG
		AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG
		TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA
		AACCGAAAAATGTCAGGAGCACACAAAGACACACTACGATC
		AGCAAAACGATTCGTAAAACACAACGAAAAAATCTCAGTAAA
		ACGAGTATGACTAACAGAAATCAAACTAGCAGACCTAGAAA
		ACATGGTAAACTACAAAAACGGACGAGAAATCGAACTATAC
		GAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCATACGGAGGAAACG
		CAAAACAAGCATTCGACCCAAAAGACAACCCATTCTACAAA
		AAAGGAGGACAACTAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAAAAAAC
		ACAAGAATCAGGAGTACTACTAAACAAAAAAAACGCATACA
		CAATCGCAGACAACGGAGACATGGTACGAGTAGACGTATTC
		TGCAAAGTAGACAAAAAAGGAAAAAACCAATACTTCATCGTA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCAATCTACGCATGACAAGTAGCAGAAAACATCCTACCAGA CATCGACTGCAAAGGATACCGAATCGACGACTCATACACAT TCTGCTTCTCACTACACAAATACGACCTAATCGCATTCCAAA AAGACGAAAAATCAAAAGTAGAATTCGCATACTACATCAACT GCGACTCATCAAACGGACGATTCTACCTAGCATGACACGAC AAAGGATCAAAAGAACAACAATTCCGAATCTCAACACAAAA CCTAGTACTAATCCAAAAATACCAAGTAAACGAACTAGGAAA AGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTAC GA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 cleavasa	252	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT CTTGATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC TCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTC TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT CTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT CGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAA GGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGT GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA GTTTGTTGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCG TCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT GGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATAC TCTTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGAT TTCTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGA TCTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGA GCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTG GTAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTT ATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAG AAGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGC TTATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGT TTTTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTAT TGTTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCC TGATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATAC TTTTTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAG AAGGATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAAT TGTGATTCTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGAT AAGGGTTCTAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAA TCTTGTTCTTATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAA GGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTC GTUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 cleavasa	253	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC
		TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG
		GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT
		CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA
		CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG
		CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC
		CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC
		TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG
		TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA
		GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC
		ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC
		AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 cleavasa	254	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA GCACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAG CAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAAC ACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACT AACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAA ACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAA CAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA AACAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACC AGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGAC ACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCA CGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAA ACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAA AAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCA CTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCAC ATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACA CAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAA GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACG CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA AAATCACCACTAAACCTATCATCAGAACTACAAGACGAAATC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCAC
		AGGACGACTAAAAGACCGAGTACAACCAGAAATCCTAGAAG
		CACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCT
		CACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAA
		GGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAG
		ACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTA
		CCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACT
		ACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAG
		TACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACA
		GCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAAT
		CGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGTACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		CACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAATGCAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CACATCCTACTAACAGGAAAAGGAAAACGACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC
		ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC
		AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC
		GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAAAAGT
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT
		CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG
		GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTA
		CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC
		AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAAACCGAAAAATGTCAGGAGCACACAAAGACACACTACGA TCAGCAAAACGATTCGTAAAACACAACGAAAAAATCTCAGTA AAACGAGTATGACTAACAGAAATCAAACTAGCAGACCTAGA AAACATGGTAAACTACAAAAACGGACGAGAAATCGAACTAT ACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCATACGGAGGAAA CGCAAAACAAGCATTCGACCCAAAAGACAACCCATTCTACA AAAAAGGAGGACAACTAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAAAAA ACACAAGAATCAGGAGTACTACTAAACAAAAAAAACGCATA CACAATCGCAGACAACGGAGACATGGTACGAGTAGACGTA TTCTGCAAAGTAGACAAAAAAGGAAAAAACCAATACTTCATC GTACCAATCTACGCATGACAAGTAGCAGAAAACATCCTACC AGACATCGACTGCAAAGGATACCGAATCGACGACTCATACA CATTCTGCTTCTCACTACACAAATACGACCTAATCGCATTCC AAAAAGACGAAAAATCAAAAGTAGAATTCGCATACTACATCA ACTGCGACTCATCAAACGGACGATTCTACCTAGCATGACAC GACAAAGGATCAAAAGAACAACAATTCCGAATCTCAACACA AAACCTAGTACTAATCCAAAAATACCAAGTAAACGAACTAGG AAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAG TACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 dCas9	255	MAAFKPNPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKVLVL

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQP WEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRP EAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNA KQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDC KGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNG RFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRL KKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 dCas9	256	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG CTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATT GATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGT TCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATT CTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGT CTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCG TCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTG ATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGC AGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTT GAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGT TATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAA GGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATGCTC ATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTT GCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAAT CAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTT CAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTT TGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTG AGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGAT GCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGC TGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTT TTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTC TTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTC AGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTA AGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACT CTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTT GAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCT TTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCT TTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCG TGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTC TTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCG TATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATA CTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAG ATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGT AAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCT CGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTT AAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATC GTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTAT TTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTT AAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTAT TCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAAGGG TTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTG GGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGA GAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAA TGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTC GTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGT ATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGT AATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGT TTGTTGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTC GTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTG GTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGT CATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTT GCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTG GTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGG GAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAG CCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGA GAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCC TGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCG TGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTC TTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTT CTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGAT CTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGAG CTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTGG TAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTTA TAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGA AGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGCTT ATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGTTT TTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTG TTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCCTG ATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTTT TTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAGAAG GATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGT GATTCTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAG GGTTCTAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTT GTTCTTATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGA GATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 dCas9	257	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA
		CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC
		GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG
		AAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC
		GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG
		AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT
		ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT
		GATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC
		CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG
		CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG
		CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC
		CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT
		CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG
		GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC
		CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG
		CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCT
		TCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCC
		CGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCC
		CCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCA
		CCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGG
		CCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGC
		CCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCT
		CCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT CCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 dCas9	258	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT GATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCT TCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCC
		CGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCC
		CCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCA
		CCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGG
		CCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGC
		CCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCT
		CCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 dCas9	259	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT CTTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC TCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTT TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTC TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT CTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT CGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAA GGGTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGT GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA GTTTGTTGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCG TCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT GGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATAC TCTTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGAT TTCTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGA TCTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGA GCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTG GTAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTT ATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAG AAGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGC TTATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGT TTTTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTAT TGTTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCC TGATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATAC TTTTTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAG AAGGATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAAT TGTGATTCTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGAT AAGGGTTCTAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCTTGTTCTTATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAA GGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTC GTUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 dCas9	260	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 dCas9	261	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA
		CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG
		CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC
		CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC
		TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG
		TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA
		GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC
		ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC
		AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC
		CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC
		CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG
		AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG
		GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC
		CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG
		GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA
		AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG
		GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC
		CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG
		AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT
		CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG
		ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA
		GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT
		TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA
		GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 RuvC nickasa	262	MAAFKPNPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQP WEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRP EAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNA KQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDC KGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNG RFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRL KKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9	263	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG CTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATT GATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGT TCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATT CTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
RuvC nickasa		CTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCG TCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTG ATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGC AGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTT GAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGT TATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAA GGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATGCTC ATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTT GCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAAT CAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTT CAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTT TGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTG AGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGAT GCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGC TGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTT TTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCA GGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTC TTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTC AGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTA AGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACT CTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTT GAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCT TTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCT TTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCG TGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTC TTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCG TATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATA CTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAG ATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGT AAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCT CGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTT AAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTAT TTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTT AAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTAT TCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAAGGG TTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTG GGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGA GAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAA TGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTC GTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGT ATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGT AATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGT TTGTTGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTC GTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTG GTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGT CATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTT GCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGA GATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTG GTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGG GAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAG CCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGA GAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCC TGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCG TGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTC TTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTT CTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGAT CTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGAG CTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTGG TAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTTA TAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGA AGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGCTT ATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGTTT TTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTG TTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCCTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTTT TTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAGAAG GATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGT GATTCTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAG GGTTCTAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTT GTTCTTATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGA GATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 RuvC nickasa	264	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT GATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCT TCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCC
		CGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCC
		CCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCA
		CCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGG
		CCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGC
		CCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCT
		CCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 RuvC nickasa	265	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC
		GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG
		AAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC
		GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG
		AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT
		ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT
		GATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC
		CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG
		CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG
		CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC
		CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT
		CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG
		GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC
		CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG
		CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCT
		TCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCC
		CGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCC
		CCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCA
		CCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGG
		CCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGC
		CCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCT
		CCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC
		CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC
		CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG
		AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG
		GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC
		CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG
		GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA
		AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG
		GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC
		CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG
		AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT
		CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 RuvC nickasa	266	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT CTTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC TCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTT TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTC TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT CGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAA GGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGT GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA GTTTGTTGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCG TCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT GGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATAC TCTTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGAT TTCTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGA TCTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGA GCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTG GTAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTT ATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAG AAGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGC TTATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGT TTTTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTAT TGTTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCC TGATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATAC TTTTTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAG AAGGATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAAT TGTGATTCTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGAT AAGGGTTCTAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAA TCTTGTTCTTATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAA GGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTC GTUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 RuvC nickasa	267	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA
		CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG
		CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC
		CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC
		TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG
		TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA
		GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC
		ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC
		AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC
		CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC
		CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG
		AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG
		GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC
		CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG
		GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA
		AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG
		GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC
		CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG
		AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT
		CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG
		ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA
		GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT
		TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA
		GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 RuvC nickasa	268	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme2Cas9 HNH nickasa	269	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		KQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKG KRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACS TVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQP WEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRP EAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKIS VKRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNA KQAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTI ADNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDC KGYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNG RFYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRL KKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 HNH nickasa	270	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTG ATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTC GTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCT CTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCT TACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTC TTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGAT GAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAG CTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGA GTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTA TCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGG AGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATGCTCAT GCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGC TCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGTAATCA GCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCA GGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTG GTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAG ACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCT GTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGA GCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTAT TTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGG TTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGG
		CTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGG
		GTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTA
		TGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTCTTGAG
		AAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCT
		TCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTT
		AAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTGT
		TCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTT
		TGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTAT
		TGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTT
		GTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACT
		GAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATT
		CGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAG
		GTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGT
		ATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAG
		GATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTA
		AGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTT
		CCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAG
		CTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCT
		GGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAAGGGTTAT
		GTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGAT
		GATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAAT
		CAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT
		AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGT
		TGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCT
		TCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGTGTAATCT
		TAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGTT
		GCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCGTCGTGT
		TTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTTT
		TGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATCA
		TGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTAT
		GCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATGA
		ATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGTTT TTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTGAT GGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAGC TTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAGG CTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCTC CTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATACTCTTCGTT CTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGATTTCTGTTA AGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGATCTTGAG AATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGAGCTTTAT GAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTGGTAATGC TAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTTATAAGAA GGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGAAGACTC AGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGCTTATACTA TTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGTTTTTTGTA AGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTATTGTTCCTA TTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCCTGATATTG ATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATACTTTTTGTTT TTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAGAAGGATGA GAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAATTGTGATTC TTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGATAAGGGTTC TAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAATCTTGTTCT TATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAAGGAGATTC GTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 HNH nickasa	271	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC
		GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG
		AAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC
		GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG
		AGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT
		ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT
		GATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC
		CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG
		CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG
		CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC
		CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT
		CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG
		GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC
		CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG
		CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGCCT
		TCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCTCC
		CGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCC
		CCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCA
		CCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGG
		CCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAGGC
		CCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCT
		CCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC
		CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC
		CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG
		AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG
		GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC
		CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG
		GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA
		AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG
		GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC
		CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG
		AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT
		CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 HNH nickasa	272	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACT AGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGA CTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACAC CATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACA CCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACA CCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAG CAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAAAC AACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAG CAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGACAC ATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCACG AAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAAACA AAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAG AAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTA TCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATT CGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAG CAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAA TCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAA CGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACT AACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAAGACA CAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCA GAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACGCAAT CTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CACCACTAAACCTATCATCAGAACTACAAGACGAAATCGGA
		ACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGG
		ACGACTAAAAGACCGAGTACAACCAGAAATCCTAGAAGCAC
		TACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCAC
		TAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGA
		AAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACC
		ACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCA
		CCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACG
		AGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTAC
		GACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGC
		ACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCG
		AAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCA
		GCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGA
		ACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACA
		ACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACC
		TAGTACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACGCA
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAATGCAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCAC
		ATCCTACTAACAGGAAAAGGAAAACGACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAAAAGTACT
		ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG
		CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA
		AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACG
		AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA AACCGAAAAATGTCAGGAGCACACAAAGACACACTACGATC AGCAAAACGATTCGTAAAACACAACGAAAAAATCTCAGTAAA ACGAGTATGACTAACAGAAATCAAACTAGCAGACCTAGAAA ACATGGTAAACTACAAAAACGGACGAGAAATCGAACTATAC GAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCATACGGAGGAAACG CAAAACAAGCATTCGACCCAAAAGACAACCCATTCTACAAA AAAGGAGGACAACTAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAAAAAAC ACAAGAATCAGGAGTACTACTAAACAAAAAAAACGCATACA CAATCGCAGACAACGGAGACATGGTACGAGTAGACGTATTC TGCAAAGTAGACAAAAAAGGAAAAAACCAATACTTCATCGTA CCAATCTACGCATGACAAGTAGCAGAAAACATCCTACCAGA CATCGACTGCAAAGGATACCGAATCGACGACTCATACACAT TCTGCTTCTCACTACACAAATACGACCTAATCGCATTCCAAA AAGACGAAAAATCAAAAGTAGAATTCGCATACTACATCAACT GCGACTCATCAAACGGACGATTCTACCTAGCATGACACGAC AAAGGATCAAAAGAACAACAATTCCGAATCTCAACACAAAA CCTAGTACTAATCCAAAAATACCAAGTAAACGAACTAGGAAA AGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTAC GA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 HNH nickasa	273	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT CTTGATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTAATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTCTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTATTCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC TCAGGCTCGTAAGCTTCTTGGTCTTGAGGATACTGCTTTTTT TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATGCTATTTCTCGTGCTC TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT CTTTCTTCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT CGTGTTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGTTCGTCTTAATGAGAA GGGTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGT GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA GTTTGTTGCTGATCATATTCTTCTTACTGGTAAGGGTAAGCG TCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCG TGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATC GTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTG TTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGG AGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACT GGTAAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTG GGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAA GCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTGCTCATAAGGATAC TCTTCGTTCTGCTAAGCGTTTTGTTAAGCATAATGAGAAGAT TTCTGTTAAGCGTGTTTGGCTTACTGAGATTAAGCTTGCTGA TCTTGAGAATATGGTTAATTATAAGAATGGTCGTGAGATTGA GCTTTATGAGGCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTTATGGTG GTAATGCTAAGCAGGCTTTTGATCCTAAGGATAATCCTTTTT ATAAGAAGGGTGGTCAGCTTGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAG AAGACTCAGGAGTCTGGTGTTCTTCTTAATAAGAAGAATGC TTATACTATTGCTGATAATGGTGATATGGTTCGTGTTGATGT TTTTTGTAAGGTTGATAAGAAGGGTAAGAATCAGTATTTTAT TGTTCCTATTTATGCTTGGCAGGTTGCTGAGAATATTCTTCC TGATATTGATTGTAAGGGTTATCGTATTGATGATTCTTATAC TTTTTGTTTTTCTCTTCATAAGTATGATCTTATTGCTTTTCAG AAGGATGAGAAGTCTAAGGTTGAGTTTGCTTATTATATTAAT TGTGATTCTTCTAATGGTCGTTTTTATCTTGCTTGGCATGAT AAGGGTTCTAAGGAGCAGCAGTTTCGTATTTCTACTCAGAA TCTTGTTCTTATTCAGAAGTATCAGGTTAATGAGCTTGGTAA GGAGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTC GTUGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 HNH nickasa	274	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCAACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTCCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGATCCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGGGCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACGCCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCTCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC GGCCGGCTGAAGGACCGGGTGCAGCCCGAGATCCTGGAG GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGTGCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGTGCAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCACATCCTGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGCGGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCAAGGTGCTGCAC
		CAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCCC
		AGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCAA
		GCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGCG
		GACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGGC
		CGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGCC
		CCCAACCGGAAGATGTCCGGCGCCCACAAGGACACCCTGC
		GGTCCGCCAAGCGGTTCGTGAAGCACAACGAGAAGATCTC
		CGTGAAGCGGGTGTGGCTGACCGAGATCAAGCTGGCCGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGGAGAACATGGTGAACTACAAGAACGGCCGGGAGATCG AGCTGTACGAGGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCTACG GCGGCAACGCCAAGCAGGCCTTCGACCCCAAGGACAACCC CTTCTACAAGAAGGGCGGCCAGCTGGTGAAGGCCGTGCGG GTGGAGAAGACCCAGGAGTCCGGCGTGCTGCTGAACAAGA AGAACGCCTACACCATCGCCGACAACGGCGACATGGTGCG GGTGGACGTGTTCTGCAAGGTGGACAAGAAGGGCAAGAAC CAGTACTTCATCGTGCCCATCTACGCCTGGCAGGTGGCCG AGAACATCCTGCCCGACATCGACTGCAAGGGCTACCGGAT CGACGACTCCTACACCTTCTGCTTCTCCCTGCACAAGTACG ACCTGATCGCCTTCCAGAAGGACGAGAAGTCCAAGGTGGA GTTCGCCTACTACATCAACTGCGACTCCTCCAACGGCCGGT TCTACCTGGCCTGGCACGACAAGGGCTCCAAGGAGCAGCA GTTCCGGATCTCCACCCAGAACCTGGTGCTGATCCAGAAGT ACCAGGTGAACGAGCTGGGCAAGGAGATCCGGCCCTGCC GGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9 HNH nickasa	275	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA GCACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAG CAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAAC ACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACT AACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAA ACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAA CAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA AACAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACC AGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATCAGGAC ACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCA CGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAATCCTACTATTCGAAAA ACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCA
		CTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCAC
		ATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACA
		CAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA
		CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC
		AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA
		AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTAGGACTAGAA
		GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA
		CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACG
		CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA
		AAATCACCACTAAACCTATCATCAGAACTACAAGACGAAATC
		GGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCAC
		AGGACGACTAAAAGACCGAGTACAACCAGAAATCCTAGAAG
		CACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCT
		CACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAA
		GGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAG
		ACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTA
		CCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACT
		ACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAG
		TACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACA
		GCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAAT
		CGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGTACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		GCAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAATGCAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CACATCCTACTAACAGGAAAAGGAAAACGACGAGTATTCGC ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAAAAGT ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTA CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC CAAACCGAAAAATGTCAGGAGCACACAAAGACACACTACGA TCAGCAAAACGATTCGTAAAACACAACGAAAAAATCTCAGTA AAACGAGTATGACTAACAGAAATCAAACTAGCAGACCTAGA AAACATGGTAAACTACAAAAACGGACGAGAAATCGAACTAT ACGAAGCACTAAAAGCACGACTAGAAGCATACGGAGGAAA CGCAAAACAAGCATTCGACCCAAAAGACAACCCATTCTACA AAAAAGGAGGACAACTAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAAAAA ACACAAGAATCAGGAGTACTACTAAACAAAAAAAACGCATA CACAATCGCAGACAACGGAGACATGGTACGAGTAGACGTA TTCTGCAAAGTAGACAAAAAAGGAAAAAACCAATACTTCATC GTACCAATCTACGCATGACAAGTAGCAGAAAACATCCTACC AGACATCGACTGCAAAGGATACCGAATCGACGACTCATACA CATTCTGCTTCTCACTACACAAATACGACCTAATCGCATTCC AAAAAGACGAAAAATCAAAAGTAGAATTCGCATACTACATCA ACTGCGACTCATCAAACGGACGATTCTACCTAGCATGACAC GACAAAGGATCAAAAGAACAACAATTCCGAATCTCAACACA AAACCTAGTACTAATCCAAAAATACCAAGTAAACGAACTAGG AAAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAG TACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de	276	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Nme3Cas9 cleavasa		VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVADNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKECGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELNLL FEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGH CTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTE RATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLSLEDTAFFKGLRYGKDNAE ASTLMEMKAYHTISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFS LFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVP LMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVV LRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEK RQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLV LGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTG KGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVA CSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFP QPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSS RPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGV SVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPA KAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGI ADNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVAYA DEEDWTVIDESFRFKFVLYSNDLIKVQLKKDSFLGYFSGLDRA TGAISLREHDLEKSKGKDGMHRIGVKTALSFQKYQIDEMGKEI RPCRLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 cleavasa	277	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTG ATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTC GTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCT CTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCT TACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTC TTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGAT GAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAG CTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGA GTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGG AGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATGCTCAT GCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGC TCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGTAATCA GCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCA GGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTG GTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAG ACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCT GTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGA GCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTAT TTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGG TTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTAT GGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGG CTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGG GTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTA TGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTCTTGAGA AGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCTC CTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTTA AGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTATT CAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTTT GATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTATT GTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTTG TGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTGA GGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCG TAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGT TATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTAT TCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGG ATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAA GGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTC CTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGC TTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCTG GTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGGTTAT GTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAAT CAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGT TGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCT TCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATC TTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGT TGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTG TTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTT TTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATC ATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTA TGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATG AATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTGA GGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGT TTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTG ATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAG CTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAG GCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCT CCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGT TAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTTCTTC GTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAGAAGA TGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGCTCTT AAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTAAGGC TTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCG TACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGA AGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATA ATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATA AGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGG GTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTGATGAG GAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTAAGTTT GTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAAGAAG GATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGCTACT GGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTCTAA GGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTGCTC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGGAG ATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 cleavasa	278	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT GAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCTT CTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCC GGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCC CCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCAC CGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGC CGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTC
		CCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA
		CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC
		CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA
		AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC
		GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG
		CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC
		CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 cleavasa	279	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACT AGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGA CTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACAC CATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACA CCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACA CCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAG CAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGAC AACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAG CAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGACAC ATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCACG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAAAACA
		AAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAG
		AAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTA
		TCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATT
		CGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAG
		CAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAA
		TCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAA
		CGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACT
		AACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAAGACA
		CAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCA
		GAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACACAAT
		CTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAAT
		CACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGA
		ACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGG
		ACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCAC
		TACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCAC
		TAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGA
		AAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACC
		ACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCA
		CCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACG
		AGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTAC
		GACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGC
		ACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCG
		AAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCA
		GCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGA
		ACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACA
		ACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACC
		TAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCAC
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACG AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGAC GAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCAA ATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAAA AAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGAG CAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAAA TCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAAC AGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGAA AAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTA CGA
Marco de	280	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 cleavasa		CTTGATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC TCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTT TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTC TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT CTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT CGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC
		GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG
		CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT
		TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA
		ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG
		TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT
		CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT
		TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAA
		GGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC
		TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT
		GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT
		AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC
		TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC
		GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGC
		GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA
		GTTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGA
		AGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTC
		GTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGAT
		CGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACT
		GTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAG
		GAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGAC
		TGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTT
		GGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTA
		AGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT
		GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT
		CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT
		CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGA
		GACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTG
		TTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTG
		AGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAG
		GCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGC
		TAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGG
		TAATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTG ATGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTA AGTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAA GAAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGC TACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTC TAAGGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTG CTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGG AGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT UGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 cleavasa	281	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC
		AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para	282	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Nme3Cas9 cleavasa		ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA GCACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAG CAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAAC ACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACT AACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAA ACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAA CAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA GACAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGA CACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTC ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAA AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAA GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACA CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		CACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC
		ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC
		AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC
		GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT
		CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG
		GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTA
		CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC
		AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC
		CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA
		AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG
		AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT
		GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA
		AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC
		ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC
		GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA
		AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA
		CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG
		ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGA CGAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCA AATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAA AAAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGA GCAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAA ATCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAA CAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGA AAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGT ACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme3Cas9 dCas9	283	MAAFKPNPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVADNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKECGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELNLL FEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGH CTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTE RATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLSLEDTAFFKGLRYGKDNAE ASTLMEMKAYHTISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFS LFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVP LMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVV LRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEK RQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKVLV LGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTG KGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVA CSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFP QPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSS RPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGV SVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPA KAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGI ADNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVAYA DEEDWTVIDESFRFKFVLYSNDLIKVQLKKDSFLGYFSGLDRA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TGAISLREHDLEKSKGKDGMHRIGVKTALSFQKYQIDEMGKEI RPCRLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 dCas9	284	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG CTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATT GATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGT TCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATT CTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGT CTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCG TCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTG ATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGC AGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTT GAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGT TATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAA GGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATGCTC ATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTT GCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGTAAT CAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTT CAGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTT TGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTG AGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGAT GCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGC TGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTT TTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCA GGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTC TTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTC AGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTA AGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACT CTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTCTT GAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCT TTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCT TTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCG TATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTC TTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATA CTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAG ATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGT AAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCT CGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTT AAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATC GTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTAT TTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTT AAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTAT TCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGG TTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTG GGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGA GAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAA TGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTC GTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGT ATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGT AATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGT TTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAG CGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGT GGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCG TCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGT TGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGA GATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTG GTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGG GAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAG CCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGA GAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCC TGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCG TGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGA CTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTT CTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAG AAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTA AGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTA ATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTT CAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGC TGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGG TGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGC TAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTGA TGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTAA GTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAAG AAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGCT ACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTCT AAGGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTGC TCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGGA GATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 dCas9	285	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT GAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC
		CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT
		CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG
		GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC
		CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG
		CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCTT
		CTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCC
		GGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCC
		CCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCAC
		CGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGC
		CGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCC
		CTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTC
		CCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa	286	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACT AGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
que codifica Nme3Cas9 dCas9		GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGA CTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACAC CATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACA CCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACA CCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAG CAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGAC AACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAG CAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGACAC ATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCACG AAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAAAACA AAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAG AAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTA TCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATT CGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAG CAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAA TCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAA CGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACT AACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAAGACA CAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCA GAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACACAAT CTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAAT CACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGA ACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGG ACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCAC TACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCAC TAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGA AAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACC ACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCA CCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACG AGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGC
		ACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCG
		AAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCA
		GCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGA
		ACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACA
		ACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACC
		TAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACGCA
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA
		ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT
		ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG
		CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA
		AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACG
		AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG
		TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA
		AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA
		ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG
		TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG
		TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA
		GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT
		TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA
		ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA
		AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGAC GAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCAA ATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAAA AAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGAG CAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAAA TCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAAC AGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGAA AAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTA CGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 dCas9	287	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT CTTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC
		TCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTT
		TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA
		CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTC
		TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT
		CTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT
		CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT
		CGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT
		TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT
		CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA
		GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA
		ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG
		AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC
		GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG
		CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT
		TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA
		ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG
		TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT
		CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT
		TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAA
		GGGTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC
		TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT
		GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT
		AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC
		TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC
		GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGC
		GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA
		GTTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGA
		AGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTC
		GTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGAT
		CGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACT
		GTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAG
		GAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTT GGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTA AGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGA GACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTG TTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTG AGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAG GCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGC TAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGG TAATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGG TTCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTG ATGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTA AGTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAA GAAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGC TACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTC TAAGGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTG CTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGG AGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT UGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 dCas9	288	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG
		CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA
		ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC
		TGAAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG
		GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT
		CGAGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA
		CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG
		CTGAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC
		CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC
		TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG
		TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA
		GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC
		ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC
		AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA
		CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC
		CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA
		AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC
		GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG
		CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC
		CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC
		GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG
		CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG
		AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA
		GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC
		CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG
		GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG
		GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC
		AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC
		GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT
		ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG
		CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 dCas9	289	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA GCACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAG CAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAAC ACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACT AACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAA ACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAA CAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA GACAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGA CACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTC ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAA AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAA GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA
		AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT
		CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA
		CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA
		GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC
		TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA
		AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA
		GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT
		ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC
		TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA
		GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC
		AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		GCAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC
		ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC
		AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC
		GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT
		CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG
		GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGA CGAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCA AATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAA AAAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGA GCAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAA ATCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAA CAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGA AAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGT ACGAUAA
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme3Cas9 RuvC nickasa	290	MAAFKPNPINYILGLAIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVADNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKECGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELNLL FEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGH CTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTE RATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLSLEDTAFFKGLRYGKDNAE ASTLMEMKAYHTISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFS LFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVP LMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVV LRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEK

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		RQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLV LGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTG KGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVA CSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFP QPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSS RPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGV SVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPA KAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGI ADNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVAYA DEEDWTVIDESFRFKFVLYSNDLIKVQLKKDSFLGYFSGLDRA TGAISLREHDLEKSKGKDGMHRIGVKTALSFQKYQIDEMGKEI RPCRLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 RuvC nickasa	291	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG CTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATT GATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGT TCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATT CTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGT CTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCG TCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTG ATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGC AGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTT GAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGT TATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAA GGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATGCTC ATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTT GCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGTAAT CAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTT CAGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTT TGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTG AGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGAT GCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTT TTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCA GGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTC TTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTC AGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTA AGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACT CTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTCTT GAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCT TTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCT TTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCG TATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTC TTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCG TATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGG CTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATA CTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAG ATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGT AAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCT CGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTT AAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATC GTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTAT TTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTT AAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTAT TCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGG TTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTG GGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGA GAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAA TGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTC GTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGT ATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGT AATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGT TTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAG CGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGT GGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGT TGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGA GATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTG GTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGG GAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAG CCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGA GAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCC TGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCG TGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGA CTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTT CTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAG AAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGC TCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTA AGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTA ATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTT CAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGC TGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGG TGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGC TAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTGA TGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTAA GTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAAG AAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGCT ACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTCT AAGGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTGC TCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGGA GATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 RuvC nickasa	292	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC
		CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC
		GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA
		CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC
		GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG
		AAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC
		GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG
		AGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT
		ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT
		GAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC
		CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG
		CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG
		CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC
		CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT
		CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG
		GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC
		CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG
		CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCTT
		CTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC
		CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCC
		GGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCC
		CCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCAC
		CGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGC
		CGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCC
		CTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTC
		CCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA
		GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG
		CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC
		CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG
		TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG
		GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA
		TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC
		GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC
		CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG
		CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT
		CCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA
		CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC
		CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA
		AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC
		GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG
		CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC
		CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC
		GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG
		CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG
		AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA
		GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC
		CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG
		GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG
		GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC
		AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC
		GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 RuvC nickasa	293	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACT AGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGA CTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACAC CATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACA CCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACA CCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAG CAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGAC AACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAG CAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGACAC ATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCACG AAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAAAACA AAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAG AAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTA TCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATT CGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAG CAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAA TCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAA CGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACT AACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAAGACA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCA
		GAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACACAAT
		CTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAAT
		CACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGA
		ACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGG
		ACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCAC
		TACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCAC
		TAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGA
		AAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACC
		ACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCA
		CCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACG
		AGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTAC
		GACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGC
		ACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCG
		AAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCA
		GCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGA
		ACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACA
		ACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACC
		TAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACCAC
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA
		ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT
		ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACG AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGAC GAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCAA ATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAAA AAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGAG CAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAAA TCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAAC AGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGAA AAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTA CGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 RuvC nickasa	294	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT CTTGCTATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC TCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTT TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTC TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT CTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT CGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAA GGGTTATGTTGAGATTGATCATGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGC GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA GTTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGA AGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTC GTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGAT CGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACT GTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAG GAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGAC TGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTT GGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTA AGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGA GACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTG TTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTG AGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAG GCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGC TAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGG TAATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGG TTCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTG ATGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTA AGTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAA GAAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGC TACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTC TAAGGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGG AGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT UAA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 RuvC nickasa	295	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGCCATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGC CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCT CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACCACGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC
		CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA
		GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG
		GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC
		GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA
		TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA
		CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA
		CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC
		CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA
		AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC
		GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG
		CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 RuvC nickasa	296	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGCAATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA GCACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAG CAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAAC ACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACT AACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAA ACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAA CAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA GACAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTC
		ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAA
		AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA
		AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC
		ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA
		CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC
		ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA
		CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC
		AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA
		AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAA
		GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA
		CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACA
		CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA
		AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT
		CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA
		CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA
		GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC
		TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA
		AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA
		GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT
		ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC
		TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA
		GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC
		AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		CACGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTA CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGA CGAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCA AATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAA AAAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGA GCAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAA ATCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAA CAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGA AAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGT ACGAUAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Secuencia de aminoácidos ilustrativa de Nme3Cas9 HNH nickasa	297	MAAFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLK REGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVADNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKECGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELNLL FEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGH CTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTE RATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLSLEDTAFFKGLRYGKDNAE ASTLMEMKAYHTISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFS LFKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVP LMEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVV LRALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEK RQEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQH GKCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDAALPFSRTWDDSFNNKVLV LGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRS KKQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTG KGKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVA CSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFP QPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSS RPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGV SVLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPA KAFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGI ADNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVAYA DEEDWTVIDESFRFKFVLYSNDLIKVQLKKDSFLGYFSGLDRA TGAISLREHDLEKSKGKDGMHRIGVKTALSFQKYQIDEMGKEI RPCRLKKRPPVR
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 HNH nickasa	298	GCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGTCTTG ATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGAGATTG ATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTGGTGTTC GTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGTGATTCT CTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGTCGTCT TACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCGTCGTC TTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATTTTGAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTTGGCAG
		CTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCTCTTGA
		GTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGTGGTTA
		TCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGATAAGG
		AGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATGCTCAT
		GCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAGCTTGC
		TCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGTAATCA
		GCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGATCTTCA
		GGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGAGTTTG
		GTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTATTGAG
		ACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTGATGCT
		GTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCTGCTGA
		GCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCGTTTTAT
		TTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAGCAGGG
		TTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTACTCTTAT
		GGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGCTCAGG
		CTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTTTAAGG
		GTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTACTCTTA
		TGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTCTTGAGA
		AGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAATCTTTCTC
		CTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCTCTTTTTA
		AGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGATCGTATT
		CAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATTTCTTTT
		GATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGTCGTATT
		GTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGAGGCTTG
		TGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGAATACTGA
		GGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATGAGATTCG
		TAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTCGTAAGGT
		TATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTGCTCGTAT
		TCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCTTTTAAGG
		ATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGAATCGTAA
		GGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAGTATTTTC
		CTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATTCTTAAGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCTTTATTCTG GTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAAGGGTTAT GTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTACTTGGGAT GATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCTGAGAAT CAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTTAATGGT AAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGCTCGTGT TGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGCGTATTCT TCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGCGTAATC TTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCAGTTTGT TGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGAAGCGTG TTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTCGTGGTTT TTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGATCGTCATC ATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACTGTTGCTA TGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAGGAGATG AATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGACTGGTGA GGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTTGGGAGT TTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTAAGCCTG ATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCTGAGAAG CTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGTCCTGAG GCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCTCGTGCT CCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGAGACTGT TAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTGTTCTTC GTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTGAGAAGA TGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAGGCTCTT AAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGCTAAGGC TTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGGTAATCG TACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGGTTCAGA AGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTGCTGATA ATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGGGTGATA AGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTGCTAAGG GTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTGATGAG GAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTAAGTTT GTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAAGAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGCTACT GGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTCTAA GGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTGCTC TTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGGAG ATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 HNH nickasa	299	GCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGGCCT GGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTGGA GATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACCTG GGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGACC GGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGTCC GTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGCTG CGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGCAG GCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCTGC CCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGACC GGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTGCA CCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGAAC GAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGCTG AAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCGGC GACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTTCG AGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGACT ACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAGCT GAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACCCC CACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCCTG CTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCGTG CAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGAGC CCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTCAT CTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGCAG GGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCACC CTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTACG CCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGCCTT CTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAGGC CTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCTCCC GGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGTCCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGGCAC CGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACCGGC CGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAGGCC CTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGATCTC CCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAGCA GGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTACGG CGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCTAC CTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGTGG TGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAACG GCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCACA TCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGACC GGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGG ACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCCC CAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAAG CTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTACT CCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 HNH nickasa	300	GCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGGACT AGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAGAAA TCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTAGGA GTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAGGAGA CTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGTACGA CGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGAGCAC GACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAGCAGA CTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAACACAC CATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACTAACA CCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAAACA CCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAACAG CAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCAGAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACACCAG
		CAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGACAC
		ATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTCACG
		AAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAAAACA
		AAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTAAAAG
		AAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGCACTA
		TCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCACATT
		CGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATACACAG
		CAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTACGAA
		TCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACACAGAA
		CGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAAAACT
		AACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAAGACA
		CAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAACGCA
		GAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACACAAT
		CTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAAAAAT
		CACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAATCGGA
		ACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCACAGG
		ACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAAGCAC
		TACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATCTCAC
		TAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACAAGGA
		AAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACC
		ACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCTACCA
		CCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTACTACG
		AGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTAGTAC
		GACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAACAGC
		ACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAATCG
		AAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAAGCA
		GCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGGAGA
		ACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGAACA
		ACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCAACC
		TAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGACGCA
		GCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAACAA
		CAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAGGAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAACTCA
		CGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATCACG
		ATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAAATT
		CGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACACAC
		GATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGACCGA
		ATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGCATC
		AAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAGGAC
		TACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGCACT
		AGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGCAAC
		AAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAACGCA
		TTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGTACT
		ACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTTCG
		CACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACGGA
		AAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTACG
		AACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGCAG
		TACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCACCA
		AACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTAAA
		ATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACGAG
		TACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAATGG
		TAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAAAA
		GCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGCAT
		TCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACCGA
		ACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAAAA
		AACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGAC
		AACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAGA
		CAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAAA
		AGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGAC
		GAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCAA
		ATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAAA
		AAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGAG
		CAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAAA
		TCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAAC
		AGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGTA CGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 HNH nickasa	301	ATGGCTGCTTTTAAGCCTAATCCTATTAATTATATTCTTGGT CTTGATATTGGTATTGCTTCTGTTGGTTGGGCTATGGTTGA GATTGATGAGGAGGAGAATCCTATTCGTCTTATTGATCTTG GTGTTCGTGTTTTTGAGCGTGCTGAGGTTCCTAAGACTGGT GATTCTCTTGCTATGGCTCGTCGTCTTGCTCGTTCTGTTCGT CGTCTTACTCGTCGTCGTGCTCATCGTCTTCTTCGTGCTCG TCGTCTTCTTAAGCGTGAGGGTGTTCTTCAGGCTGCTGATT TTGATGAGAATGGTCTTATTAAGTCTCTTCCTAATACTCCTT GGCAGCTTCGTGCTGCTGCTCTTGATCGTAAGCTTACTCCT CTTGAGTGGTCTGCTGTTCTTCTTCATCTTATTAAGCATCGT GGTTATCTTTCTCAGCGTAAGAATGAGGGTGAGACTGCTGA TAAGGAGCTTGGTGCTCTTCTTAAGGGTGTTGCTGATAATG CTCATGCTCTTCAGACTGGTGATTTTCGTACTCCTGCTGAG CTTGCTCTTAATAAGTTTGAGAAGGAGTGTGGTCATATTCGT AATCAGCGTGGTGATTATTCTCATACTTTTTCTCGTAAGGAT CTTCAGGCTGAGCTTAATCTTCTTTTTGAGAAGCAGAAGGA GTTTGGTAATCCTCATGTTTCTGGTGGTCTTAAGGAGGGTA TTGAGACTCTTCTTATGACTCAGCGTCCTGCTCTTTCTGGTG ATGCTGTTCAGAAGATGCTTGGTCATTGTACTTTTGAGCCT GCTGAGCCTAAGGCTGCTAAGAATACTTATACTGCTGAGCG TTTTATTTGGCTTACTAAGCTTAATAATCTTCGTATTCTTGAG CAGGGTTCTGAGCGTCCTCTTACTGATACTGAGCGTGCTAC TCTTATGGATGAGCCTTATCGTAAGTCTAAGCTTACTTATGC TCAGGCTCGTAAGCTTCTTTCTCTTGAGGATACTGCTTTTTT TAAGGGTCTTCGTTATGGTAAGGATAATGCTGAGGCTTCTA CTCTTATGGAGATGAAGGCTTATCATACTATTTCTCGTGCTC TTGAGAAGGAGGGTCTTAAGGATAAGAAGTCTCCTCTTAAT CTTTCTCCTGAGCTTCAGGATGAGATTGGTACTGCTTTTTCT CTTTTTAAGACTGATGAGGATATTACTGGTCGTCTTAAGGAT CGTATTCAGCCTGAGATTCTTGAGGCTCTTCTTAAGCATATT TCTTTTGATAAGTTTGTTCAGATTTCTCTTAAGGCTCTTCGT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGTATTGTTCCTCTTATGGAGCAGGGTAAGCGTTATGATGA GGCTTGTGCTGAGATTTATGGTGATCATTATGGTAAGAAGA ATACTGAGGAGAAGATTTATCTTCCTCCTATTCCTGCTGATG AGATTCGTAATCCTGTTGTTCTTCGTGCTCTTTCTCAGGCTC GTAAGGTTATTAATGGTGTTGTTCGTCGTTATGGTTCTCCTG CTCGTATTCATATTGAGACTGCTCGTGAGGTTGGTAAGTCT TTTAAGGATCGTAAGGAGATTGAGAAGCGTCAGGAGGAGA ATCGTAAGGATCGTGAGAAGGCTGCTGCTAAGTTTCGTGAG TATTTTCCTAATTTTGTTGGTGAGCCTAAGTCTAAGGATATT CTTAAGCTTCGTCTTTATGAGCAGCAGCATGGTAAGTGTCT TTATTCTGGTAAGGAGATTAATCTTGGTCGTCTTAATGAGAA GGGTTATGTTGAGATTGATGCTGCTCTTCCTTTTTCTCGTAC TTGGGATGATTCTTTTAATAATAAGGTTCTTGTTCTTGGTTCT GAGAATCAGAATAAGGGTAATCAGACTCCTTATGAGTATTTT AATGGTAAGGATAATTCTCGTGAGTGGCAGGAGTTTAAGGC TCGTGTTGAGACTTCTCGTTTTCCTCGTTCTAAGAAGCAGC GTATTCTTCTTCAGAAGTTTGATGAGGATGGTTTTAAGGAGC GTAATCTTAATGATACTCGTTATGTTAATCGTTTTCTTTGTCA GTTTGTTGCTGATCGTATGCGTCTTACTGGTAAGGGTAAGA AGCGTGTTTTTGCTTCTAATGGTCAGATTACTAATCTTCTTC GTGGTTTTTGGGGTCTTCGTAAGGTTCGTGCTGAGAATGAT CGTCATCATGCTCTTGATGCTGTTGTTGTTGCTTGTTCTACT GTTGCTATGCAGCAGAAGATTACTCGTTTTGTTCGTTATAAG GAGATGAATGCTTTTGATGGTAAGACTATTGATAAGGAGAC TGGTGAGGTTCTTCATCAGAAGACTCATTTTCCTCAGCCTT GGGAGTTTTTTGCTCAGGAGGTTATGATTCGTGTTTTTGGTA AGCCTGATGGTAAGCCTGAGTTTGAGGAGGCTGATACTCCT GAGAAGCTTCGTACTCTTCTTGCTGAGAAGCTTTCTTCTCGT CCTGAGGCTGTTCATGAGTATGTTACTCCTCTTTTTGTTTCT CGTGCTCCTAATCGTAAGATGTCTGGTCAGGGTCATATGGA GACTGTTAAGTCTGCTAAGCGTCTTGATGAGGGTGTTTCTG TTCTTCGTGTTCCTCTTACTCAGCTTAAGCTTAAGGATCTTG AGAAGATGGTTAATCGTGAGCGTGAGCCTAAGCTTTATGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCTCTTAAGGCTCGTCTTGAGGCTCATAAGGATGATCCTGC TAAGGCTTTTGCTGAGCCTTTTTATAAGTATGATAAGGCTGG TAATCGTACTCAGCAGGTTAAGGCTGTTCGTGTTGAGCAGG TTCAGAAGACTGGTGTTTGGGTTCGTAATCATAATGGTATTG CTGATAATGCTACTATGGTTCGTGTTGATGTTTTTGAGAAGG GTGATAAGTATTATCTTGTTCCTATTTATTCTTGGCAGGTTG CTAAGGGTATTCTTCCTGATCGTGCTGTTGTTGCTTATGCTG ATGAGGAGGATTGGACTGTTATTGATGAGTCTTTTCGTTTTA AGTTTGTTCTTTATTCTAATGATCTTATTAAGGTTCAGCTTAA GAAGGATTCTTTTCTTGGTTATTTTTCTGGTCTTGATCGTGC TACTGGTGCTATTTCTCTTCGTGAGCATGATCTTGAGAAGTC TAAGGGTAAGGATGGTATGCATCGTATTGGTGTTAAGACTG CTCTTTCTTTTCAGAAGTATCAGATTGATGAGATGGGTAAGG AGATTCGTCCTTGTCGTCTTAAGAAGCGTCCTCCTGTTCGT UGA
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme3Cas9 HNH nickasa	302	ATGGCCGCCTTCAAGCCCAACCCCATCAACTACATCCTGGG CCTGGACATCGGCATCGCCTCCGTGGGCTGGGCCATGGTG GAGATCGACGAGGAGGAGAACCCCATCCGGCTGATCGACC TGGGCGTGCGGGTGTTCGAGCGGGCCGAGGTGCCCAAGA CCGGCGACTCCCTGGCCATGGCCCGGCGGCTGGCCCGGT CCGTGCGGCGGCTGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCTGC TGCGGGCCCGGCGGCTGCTGAAGCGGGAGGGCGTGCTGC AGGCCGCCGACTTCGACGAGAACGGCCTGATCAAGTCCCT GCCCAACACCCCCTGGCAGCTGCGGGCCGCCGCCCTGGA CCGGAAGCTGACCCCCCTGGAGTGGTCCGCCGTGCTGCTG CACCTGATCAAGCACCGGGGCTACCTGTCCCAGCGGAAGA ACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCTGGGCGCCCTGC TGAAGGGCGTGGCCGACAACGCCCACGCCCTGCAGACCG GCGACTTCCGGACCCCCGCCGAGCTGGCCCTGAACAAGTT CGAGAAGGAGTGCGGCCACATCCGGAACCAGCGGGGCGA CTACTCCCACACCTTCTCCCGGAAGGACCTGCAGGCCGAG CTGAACCTGCTGTTCGAGAAGCAGAAGGAGTTCGGCAACC CCCACGTGTCCGGCGGCCTGAAGGAGGGCATCGAGACCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TGCTGATGACCCAGCGGCCCGCCCTGTCCGGCGACGCCG
		TGCAGAAGATGCTGGGCCACTGCACCTTCGAGCCCGCCGA
		GCCCAAGGCCGCCAAGAACACCTACACCGCCGAGCGGTTC
		ATCTGGCTGACCAAGCTGAACAACCTGCGGATCCTGGAGC
		AGGGCTCCGAGCGGCCCCTGACCGACACCGAGCGGGCCA
		CCCTGATGGACGAGCCCTACCGGAAGTCCAAGCTGACCTA
		CGCCCAGGCCCGGAAGCTGCTGTCCCTGGAGGACACCGC
		CTTCTTCAAGGGCCTGCGGTACGGCAAGGACAACGCCGAG
		GCCTCCACCCTGATGGAGATGAAGGCCTACCACACCATCT
		CCCGGGCCCTGGAGAAGGAGGGCCTGAAGGACAAGAAGT
		CCCCCCTGAACCTGTCCCCCGAGCTGCAGGACGAGATCGG
		CACCGCCTTCTCCCTGTTCAAGACCGACGAGGACATCACC
		GGCCGGCTGAAGGACCGGATCCAGCCCGAGATCCTGGAG
		GCCCTGCTGAAGCACATCTCCTTCGACAAGTTCGTGCAGAT
		CTCCCTGAAGGCCCTGCGGCGGATCGTGCCCCTGATGGAG
		CAGGGCAAGCGGTACGACGAGGCCTGCGCCGAGATCTAC
		GGCGACCACTACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGATCT
		ACCTGCCCCCCATCCCCGCCGACGAGATCCGGAACCCCGT
		GGTGCTGCGGGCCCTGTCCCAGGCCCGGAAGGTGATCAA
		CGGCGTGGTGCGGCGGTACGGCTCCCCCGCCCGGATCCA
		CATCGAGACCGCCCGGGAGGTGGGCAAGTCCTTCAAGGAC
		CGGAAGGAGATCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAG
		GACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGTTCCGGGAGTACTTCC
		CCAACTTCGTGGGCGAGCCCAAGTCCAAGGACATCCTGAA
		GCTGCGGCTGTACGAGCAGCAGCACGGCAAGTGCCTGTAC
		TCCGGCAAGGAGATCAACCTGGGCCGGCTGAACGAGAAGG
		GCTACGTGGAGATCGACGCCGCCCTGCCCTTCTCCCGGAC
		CTGGGACGACTCCTTCAACAACAAGGTGCTGGTGCTGGGC
		TCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCTACGAGT
		ACTTCAACGGCAAGGACAACTCCCGGGAGTGGCAGGAGTT
		CAAGGCCCGGGTGGAGACCTCCCGGTTCCCCCGGTCCAA
		GAAGCAGCGGATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGAGGACGGC
		TTCAAGGAGCGGAACCTGAACGACACCCGGTACGTGAACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGTTCCTGTGCCAGTTCGTGGCCGACCGGATGCGGCTGAC CGGCAAGGGCAAGAAGCGGGTGTTCGCCTCCAACGGCCA GATCACCAACCTGCTGCGGGGCTTCTGGGGCCTGCGGAAG GTGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCTGGACGCC GTGGTGGTGGCCTGCTCCACCGTGGCCATGCAGCAGAAGA TCACCCGGTTCGTGCGGTACAAGGAGATGAACGCCTTCGA CGGCAAGACCATCGACAAGGAGACCGGCGAGGTGCTGCA CCAGAAGACCCACTTCCCCCAGCCCTGGGAGTTCTTCGCC CAGGAGGTGATGATCCGGGTGTTCGGCAAGCCCGACGGCA AGCCCGAGTTCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCTGC GGACCCTGCTGGCCGAGAAGCTGTCCTCCCGGCCCGAGG CCGTGCACGAGTACGTGACCCCCCTGTTCGTGTCCCGGGC CCCCAACCGGAAGATGTCCGGCCAGGGCCACATGGAGACC GTGAAGTCCGCCAAGCGGCTGGACGAGGGCGTGTCCGTG CTGCGGGTGCCCCTGACCCAGCTGAAGCTGAAGGACCTGG AGAAGATGGTGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCTGTACGA GGCCCTGAAGGCCCGGCTGGAGGCCCACAAGGACGACCC CGCCAAGGCCTTCGCCGAGCCCTTCTACAAGTACGACAAG GCCGGCAACCGGACCCAGCAGGTGAAGGCCGTGCGGGTG GAGCAGGTGCAGAAGACCGGCGTGTGGGTGCGGAACCAC AACGGCATCGCCGACAACGCCACCATGGTGCGGGTGGAC GTGTTCGAGAAGGGCGACAAGTACTACCTGGTGCCCATCT ACTCCTGGCAGGTGGCCAAGGGCATCCTGCCCGACCGGG CCGTGGTGGCCTACGCCGACGAGGAGGACTGGACCGTGA TCGACGAGTCCTTCCGGTTCAAGTTCGTGCTGTACTCCAAC GACCTGATCAAGGTGCAGCTGAAGAAGGACTCCTTCCTGG GCTACTTCTCCGGCCTGGACCGGGCCACCGGCGCCATCTC CCTGCGGGAGCACGACCTGGAGAAGTCCAAGGGCAAGGA CGGCATGCACCGGATCGGCGTGAAGACCGCCCTGTCCTTC CAGAAGTACCAGATCGACGAGATGGGCAAGGAGATCCGGC CCTGCCGGCTGAAGAAGCGGCCCCCCGTGCGGUGA
Marco de lectura	303	ATGGCAGCATTCAAACCAAACCCAATCAACTACATCCTAGG ACTAGACATCGGAATCGCATCAGTAGGATGAGCAATGGTAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
abierto ilustrativo para Nme3Cas9 HNH nickasa		AAATCGACGAAGAAGAAAACCCAATCCGACTAATCGACCTA GGAGTACGAGTATTCGAACGAGCAGAAGTACCAAAAACAG GAGACTCACTAGCAATGGCACGACGACTAGCACGATCAGT ACGACGACTAACACGACGACGAGCACACCGACTACTACGA GCACGACGACTACTAAAACGAGAAGGAGTACTACAAGCAG CAGACTTCGACGAAAACGGACTAATCAAATCACTACCAAAC ACACCATGACAACTACGAGCAGCAGCACTAGACCGAAAACT AACACCACTAGAATGATCAGCAGTACTACTACACCTAATCAA ACACCGAGGATACCTATCACAACGAAAAAACGAAGGAGAAA CAGCAGACAAAGAACTAGGAGCACTACTAAAAGGAGTAGCA GACAACGCACACGCACTACAAACAGGAGACTTCCGAACAC CAGCAGAACTAGCACTAAACAAATTCGAAAAAGAATGCGGA CACATCCGAAACCAACGAGGAGACTACTCACACACATTCTC ACGAAAAGACCTACAAGCAGAACTAAACCTACTATTCGAAA AACAAAAAGAATTCGGAAACCCACACGTATCAGGAGGACTA AAAGAAGGAATCGAAACACTACTAATGACACAACGACCAGC ACTATCAGGAGACGCAGTACAAAAAATGCTAGGACACTGCA CATTCGAACCAGCAGAACCAAAAGCAGCAAAAAACACATAC ACAGCAGAACGATTCATCTGACTAACAAAACTAAACAACCTA CGAATCCTAGAACAAGGATCAGAACGACCACTAACAGACAC AGAACGAGCAACACTAATGGACGAACCATACCGAAAATCAA AACTAACATACGCACAAGCACGAAAACTACTATCACTAGAA GACACAGCATTCTTCAAAGGACTACGATACGGAAAAGACAA CGCAGAAGCATCAACACTAATGGAAATGAAAGCATACCACA CAATCTCACGAGCACTAGAAAAAGAAGGACTAAAAGACAAA AAATCACCACTAAACCTATCACCAGAACTACAAGACGAAAT CGGAACAGCATTCTCACTATTCAAAACAGACGAAGACATCA CAGGACGACTAAAAGACCGAATCCAACCAGAAATCCTAGAA GCACTACTAAAACACATCTCATTCGACAAATTCGTACAAATC TCACTAAAAGCACTACGACGAATCGTACCACTAATGGAACA AGGAAAACGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGA GACCACTACGGAAAAAAAAACACAGAAGAAAAAATCTACCT ACCACCAATCCCAGCAGACGAAATCCGAAACCCAGTAGTAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		TACGAGCACTATCACAAGCACGAAAAGTAATCAACGGAGTA
		GTACGACGATACGGATCACCAGCACGAATCCACATCGAAAC
		AGCACGAGAAGTAGGAAAATCATTCAAAGACCGAAAAGAAA
		TCGAAAAACGACAAGAAGAAAACCGAAAAGACCGAGAAAAA
		GCAGCAGCAAAATTCCGAGAATACTTCCCAAACTTCGTAGG
		AGAACCAAAATCAAAAGACATCCTAAAACTACGACTATACGA
		ACAACAACACGGAAAATGCCTATACTCAGGAAAAGAAATCA
		ACCTAGGACGACTAAACGAAAAAGGATACGTAGAAATCGAC
		GCAGCACTACCATTCTCACGAACATGAGACGACTCATTCAA
		CAACAAAGTACTAGTACTAGGATCAGAAAACCAAAACAAAG
		GAAACCAAACACCATACGAATACTTCAACGGAAAAGACAAC
		TCACGAGAATGACAAGAATTCAAAGCACGAGTAGAAACATC
		ACGATTCCCACGATCAAAAAAACAACGAATCCTACTACAAAA
		ATTCGACGAAGACGGATTCAAAGAACGAAACCTAAACGACA
		CACGATACGTAAACCGATTCCTATGCCAATTCGTAGCAGAC
		CGAATGCGACTAACAGGAAAAGGAAAAAAACGAGTATTCGC
		ATCAAACGGACAAATCACAAACCTACTACGAGGATTCTGAG
		GACTACGAAAAGTACGAGCAGAAAACGACCGACACCACGC
		ACTAGACGCAGTAGTAGTAGCATGCTCAACAGTAGCAATGC
		AACAAAAAATCACACGATTCGTACGATACAAAGAAATGAAC
		GCATTCGACGGAAAAACAATCGACAAAGAAACAGGAGAAGT
		ACTACACCAAAAAACACACTTCCCACAACCATGAGAATTCTT
		CGCACAAGAAGTAATGATCCGAGTATTCGGAAAACCAGACG
		GAAAACCAGAATTCGAAGAAGCAGACACACCAGAAAAACTA
		CGAACACTACTAGCAGAAAAACTATCATCACGACCAGAAGC
		AGTACACGAATACGTAACACCACTATTCGTATCACGAGCAC
		CAAACCGAAAAATGTCAGGACAAGGACACATGGAAACAGTA
		AAATCAGCAAAACGACTAGACGAAGGAGTATCAGTACTACG
		AGTACCACTAACACAACTAAAACTAAAAGACCTAGAAAAAAT
		GGTAAACCGAGAACGAGAACCAAAACTATACGAAGCACTAA
		AAGCACGACTAGAAGCACACAAAGACGACCCAGCAAAAGC
		ATTCGCAGAACCATTCTACAAATACGACAAAGCAGGAAACC
		GAACACAACAAGTAAAAGCAGTACGAGTAGAACAAGTACAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAAACAGGAGTATGAGTACGAAACCACAACGGAATCGCAGA CAACGCAACAATGGTACGAGTAGACGTATTCGAAAAAGGAG ACAAATACTACCTAGTACCAATCTACTCATGACAAGTAGCAA AAGGAATCCTACCAGACCGAGCAGTAGTAGCATACGCAGA CGAAGAAGACTGAACAGTAATCGACGAATCATTCCGATTCA AATTCGTACTATACTCAAACGACCTAATCAAAGTACAACTAA AAAAAGACTCATTCCTAGGATACTTCTCAGGACTAGACCGA GCAACAGGAGCAATCTCACTACGAGAACACGACCTAGAAAA ATCAAAAGGAAAAGACGGAATGCACCGAATCGGAGTAAAAA CAGCACTATCATTCCAAAAATACCAAATCGACGAAATGGGA AAAGAAATCCGACCATGCCGACTAAAAAAACGACCACCAGT ACGAUAA
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9	304	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCC UGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCC AUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUG AUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGU GCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCU GGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCC ACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAG GGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUG AUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCC GCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCC GCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUG UCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG CUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCAC GCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUG GCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGG AACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAG GACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAG
		GAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCC
		CUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGC
		ACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACC
		UACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAAC
		AACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUG
		ACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUAC
		CGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUG
		CUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGG
		UACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAG
		AUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAG
		GAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCC
		UCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUG
		UUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGAC
		CGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCAC
		AUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCC
		CUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCG
		GUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUA
		CGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCC
		CAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCG
		GGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGU
		GCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC
		CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGA
		GAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA
		GAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUU
		CGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCG
		GCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGG
		CAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUA
		CGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUG
		GGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUC
		CGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUAC
		UUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUC
		AAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGC
		UUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAAC
		CGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUG
		ACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGC
		CAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGG
		AAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGAC
		GCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCA
		GAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGC
		CUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGU
		GCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUU
		CUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCC
		CGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGA
		GAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCG
		GCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGU
		GUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAA
		GGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAA
		CGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAU
		CAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAA
		CGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCG
		GCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGA
		CCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCU
		GGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCG
		GCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG
		ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGG
		UGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA
		UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACA
		UCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCU
		UCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCC
		AGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACA
		UCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCU
		GGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCU
		CCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGA
		ACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGCGGCCCCCCGUGCGGUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAA CACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUAC ACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUA UCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9	305	GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCACCA UGGCAGCAUUCAAGCCGAACUCGAUCAACUACAUCCUGG GACUGGACAUCGGAAUCGCAUCGGUCGGAUGGGCAAUGG UCGAAAUCGACGAAGAAGAAAACCCGAUCAGACUGAUCGA CCUGGGAGUCAGAGUCUUCGAAAGAGCAGAAGUCCCGAA GACAGGAGACUCGCUGGCAAUGGCAAGAAGACUGGCAAG AUCGGUCAGAAGACUGACAAGAAGAAGAGCACACAGACUG CUGAGAACAAGAAGACUGCUGAAGAGAGAAGGAGUCCUG CAGGCAGCAAACUUCGACGAAAACGGACUGAUCAAGUCGC UGCCGAACACACCGUGGCAGCUGAGAGCAGCAGCACUGG ACAGAAAGCUGACACCGCUGGAAUGGUCGGCAGUCCUGC UGCACCUGAUCAAGCACAGAGGAUACCUGUCGCAGAGAAA GAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAGGAACUGGGAGCACU GCUGAAGGGAGUCGCAGGAAACGCACACGCACUGCAGAC AGGAGACUUCAGAACACCGGCAGAACUGGCACUGAACAAG UUCGAAAAGGAAUCGGGACACAUCAGAAACCAGAGAUCGG ACUACUCGCACACAUUCUCGAGAAAGGACCUGCAGGCAGA ACUGAUCCUGCUGUUCGAAAAGCAGAAGGAAUUCGGAAAC CCGCACGUCUCGGGAGGACUGAAGGAAGGAAUCGAAACA CUGCUGAUGACACAGAGACCGGCACUGUCGGGAGACGCA GUCCAGAAGAUGCUGGGACACUGCACAUUCGAACCGGCA GAACCGAAGGCAGCAAAGAACACAUACACAGCAGAAAGAU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UCAUCUGGCUGACAAAGCUGAACAACCUGAGAAUCCUGGA ACAGGGAUCGGAAAGACCGCUGACAGACACAGAAAGAGCA ACACUGAUGGACGAACCGUACAGAAAGUCGAAGCUGACAU ACGCACAGGCAAGAAAGCUGCUGGGACUGGAAGACACAG CAUUCUUCAAGGGACUGAGAUACGGAAAGGACAACGCAGA AGCAUCGACACUGAUGGAAAUGAAGGCAUACCACGCAAUC UCGAGAGCACUGGAAAAGGAAGGACUGAAGGACAAGAAG UCGCCGCUGAACCUGUCGCCGGAACUGCAGGACGAAAUC GGAACAGCAUUCUCGCUGUUCAAGACAGACGAAGACAUCA CAGGAAGACUGAAGGACAGAAUCCAGCCGGAAAUCCUGG AAGCACUGCUGAAGCACAUCUCGUUCGACAAGUUCGUCC AGAUCUCGCUGAAGGCACUGAGAAGAAUCGUCCCGCUGA UGGAACAGGGAAAGAGAUACGACGAAGCAUGCGCAGAAAU CUACGGAGACCACUACGGAAAGAAGAACACAGAAGAAAAG AUCUACCUGCCGCCGAUCCCGGCAGACGAAAUCAGAAACC CGGUCGUCCUGAGAGCACUGUCGCAGGCAAGAAAGGUCA UCAACGGAGUCGUCAGAAGAUACGGAUCGCCGGCAAGAA UCCACAUCGAAACAGCAAGAGAAGUCGGAAAGUCGUUCAA GGACAGAAAGGAAAUCGAAAAGAGACAGGAAGAAAACAGA AAGGACAGAGAAAAGGCAGCAGCAAAGUUCAGAGAAUACU UCCCGAACUUCGUCGGAGAACCGAAGUCGAAGGACAUCC UGAAGCUGAGACUGUACGAACAGCAGCACGGAAAGUGCC UGUACUCGGGAAAGGAAAUCAACCUGGGAAGACUGAACG AAAAGGGAUACGUCGAAAUCGACCACGCACUGCCGUUCU CGAGAACAUGGGACGACUCGUUCAACAACAAGGUCCUGG UCCUGGGAUCGGAAAACCAGAACAAGGGAAACCAGACACC GUACGAAUACUUCAACGGAAAGGACAACUCGAGAGAAUGG CAGGAAUUCAAGGCAAGAGUCGAAACAUCGAGAUUCCCGA GAUCGAAGAAGCAGAGAAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACG AAGACGGAUUCAAGGAAAGAAACCUGAACGACACAAGAUA CGUCAACAGAUUCCUGUGCCAGUUCGUCGCAGACAGAAU GAGACUGACAGGAAAGGGAAAGAAGAGAGUCUUCGCAUC GAACGGACAGAUCACAAACCUGCUGAGAGGAUUCUGGGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACUGAGAAAGGUCAGAGCAGAAAACGACAGACACCACGCA
		CUGGACGCAGUCGUCGUCGCAUGCUCGACAGUCGCAAUG
		CAGCAGAAGAUCACAAGAUUCGUCAGAUACAAGGAAAUGA
		ACGCAUUCGACGGAAAGACAAUCGACAAGGAAACAGGAGA
		AGUCCUGCACCAGAAGACACACUUCCCGCAGCCGUGGGA
		AUUCUUCGCACAGGAAGUCAUGAUCAGAGUCUUCGGAAA
		GCCGGACGGAAAGCCGGAAUUCGAAGAAGCAGACACACU
		GGAAAAGCUGAGAACACUGCUGGCAGAAAAGCUGUCGUC
		GAGACCGGAAGCAGUCCACGAAUACGUCACACCGCUGUU
		CGUCUCGAGAGCACCGAACAGAAAGAUGUCGGGACAGGG
		ACACAUGGAAACAGUCAAGUCGGCAAAGAGACUGGACGAA
		GGAGUCUCGGUCCUGAGAGUCCCGCUGACACAGCUGAAG
		CUGAAGGACCUGGAAAAGAUGGUCAACAGAGAAAGAGAAC
		CGAAGCUGUACGAAGCACUGAAGGCAAGACUGGAAGCAC
		ACAAGGACGACCCGGCAAAGGCAUUCGCAGAACCGUUCU
		ACAAGUACGACAAGGCAGGAAACAGAACACAGCAGGUCAA
		GGCAGUCAGAGUCGAACAGGUCCAGAAGACAGGAGUCUG
		GGUCAGAAACCACAACGGAAUCGCAGACAACGCAACAAUG
		GUCAGAGUAGACGUCUUCGAAAAGGGAGACAAGUACUAC
		CUGGUCCCGAUCUACUCGUGGCAGGUCGCAAAGGGAAUC
		CUGCCGGACAGAGCAGUCGUCCAGGGAAAGGACGAAGAA
		GACUGGCAGCUGAUCGACGACUCGUUCAACUUCAAGUUC
		UCGCUGCACCCGAACGACCUGGUCGAAGUCAUCACAAAG
		AAGGCAAGAAUGUUCGGAUACUUCGCAUCGUGCCACAGA
		GGAACAGGAAACAUCAACAUCAGAAUCCACGACCUGGACC
		ACAAGAUCGGAAAGAACGGAAUCCUGGAAGGAAUCGGAG
		UCAAGACAGCACUGUCGUUCCAGAAGUACCAGAUCGACGA
		ACUGGGAAAGGAAAUCAGACCGUGCAGACUGAAGAAGAGA
		CCGCCGGUCAGAUCCGGAAAGAGAACAGCAGACGGAUCG
		GAAUUCGAAUCGCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGAAUGAU
		AGCUAGCCAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGA
		GAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUC
		UCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCU CUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAUCUAG
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT	306	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCC UGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCC AUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUG AUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGU GCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCU GGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCC ACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAG GGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUG AUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCC GCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCC GCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUG UCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG CUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCAC GCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUG GCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGG AACCAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAG GACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAG AAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAG GAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCC CUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGC ACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACC UACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAAC AACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUG ACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUG
		CUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGG
		UACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAG
		AUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAG
		GAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCC
		UCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUG
		UUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGAC
		CGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCAC
		AUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCC
		CUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCG
		GUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUA
		CGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCC
		CAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCG
		GGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGU
		GCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC
		CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGA
		GAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA
		GAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUU
		CGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCG
		GCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGG
		CAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUA
		CGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUG
		GGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUC
		CGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUAC
		UUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUC
		AAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAG
		AAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGC
		UUCAAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAAC
		CGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUG
		ACCGGCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGC
		CAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGG
		AAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGAC
		GCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGC
		CUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGU
		GCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUU
		CUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCC
		CGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGA
		GAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCG
		GCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGU
		GUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAA
		GGACACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAA
		CGAGAAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAU
		CAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAA
		CGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCG
		GCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGA
		CCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCU
		GGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCG
		GCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCG
		ACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGG
		UGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCA
		UCUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACA
		UCGACUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCU
		UCUGCUUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCC
		AGAAGGACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACA
		UCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCU
		GGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCU
		CCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGA
		ACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGA
		AGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGU
		CCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAGC
		UAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGC
		UACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCC
		AAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAG
		UUUCUUCACAUUCUAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAA
		CGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAA AAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAA AAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACG CAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAA AUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAA AAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAA AAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAA AAAAAAAAAUCUCGA
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT	307	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGGCGCAGCAUUCAAGCCAAACUCAAUCAAUUACAUCCU GGGACUGGACAUCGGCAUCGCAUCCGUCGGGUGGGCUAU GGUCGAAAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGCCUGAU CGAUCUGGGCGUGCGCGUGUUUGAGAGGGCAGAGGUGC CUAAGACCGGCGACAGCCUGGCCAUGGCACGGAGACUGG CACGCUCCGUGAGGCGCCUGACCCGGAGAAGGGCCCACA GACUGCUGAGGACACGCCGGCUGCUGAAGAGGGAGGGC GUGCUGCAGGCCGCCAACUUCGAUGAGAAUGGCCUGAUC AAGUCCCUGCCCAAUACCCCUUGGCAGCUGAGGGCAGCC GCCCUGGACCGCAAGCUGACACCUCUGGAGUGGUCCGCC GUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCU CAGAGAAAGAACGAGGGCGAGACAGCCGAUAAGGAGCUG GGCGCCCUGCUGAAGGGAGUGGCAGGAAAUGCACACGCC CUGCAGACCGGCGACUUUCGCACACCAGCCGAGCUGGCC CUGAACAAGUUCGAGAAGGAGAGCGGCCACAUCCGCAAU CAGCGGUCUGACUAUAGCCACACCUUCUCCCGGAAGGAU CUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUUGAGAAGCAGAAG GAGUUCGGCAACCCACACGUGUCUGGCGGCCUGAAGGAG GGCAUCGAGACACUGCUGAUGACACAGCGGCCCGCCCUG AGCGGCGACGCAGUGCAGAAGAUGCUGGGACACUGCACC UUUGAGCCAGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAAUACCUAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACAGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACAAAGCUGAACAAU
		CUGAGGAUCCUGGAGCAGGGAAGCGAGCGCCCACUGACC
		GACACAGAGAGGGCCACCCUGAUGGAUGAGCCCUACCGC
		AAGUCCAAGCUGACAUAUGCACAGGCAAGGAAGCUGCUG
		GGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUUAAGGGCCUGAGAUAC
		GGCAAGGAUAACGCCGAGGCCUCUACACUGAUGGAGAUG
		AAGGCCUAUCACGCCAUCAGCAGGGCCCUGGAGAAGGAG
		GGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCACUGAAUCUGUCUCCC
		GAGCUGCAGGAUGAGAUCGGCACCGCCUUUAGCCUGUUC
		AAGACCGACGAGGAUAUCACAGGCAGACUGAAGGACAGG
		AUCCAGCCAGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUC
		AGCUUUGAUAAGUUCGUGCAGAUCAGCCUGAAGGCCCUG
		CGGAGGAUCGUGCCACUGAUGGAGCAGGGCAAGAGGUAC
		GACGAGGCCUGCGCCGAAAUCUACGGCGAUCACUAUGGC
		AAGAAGAACACAGAGGAGAAAAUCUACCUGCCCCCUAUCC
		CCGCCGAUGAGAUCAGGAACCCUGUGGUGCUGCGCGCCC
		UGUCUCAGGCAAGAAAAGUGAUCAACGGAGUGGUGCGCC
		GGUACGGCAGCCCCGCCAGAAUCCACAUCGAGACAGCCA
		GGGAAGUGGGCAAGUCCUUUAAGGACAGAAAGGAGAUCG
		AGAAGAGGCAGGAGGAGAACAGAAAGGAUAGGGAGAAGG
		CCGCCGCCAAGUUCAGAGAGUACUUUCCUAAUUUCGUGG
		GCGAGCCAAAGUCCAAGGAUAUCCUGAAGCUGAGGCUGU
		ACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGUCUGUAUUCUGGCAAGG
		AGAUCAACCUGGGCCGCCUGAAUGAGAAGGGCUAUGUGG
		AGAUCGACCACGCCCUGCCUUUUUCUCGGACCUGGGACG
		AUAGCUUCAACAAUAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCUGAGA
		ACCAGAAUAAGGGCAACCAGACACCCUACGAGUAUUUCAA
		CGGCAAGGACAAUAGCCGCGAGUGGCAGGAGUUUAAGGC
		AAGGGUGGAGACAAGCAGGUUCCCUCGGUCCAAGAAGCA
		GAGAAUCCUGCUGCAGAAGUUUGACGAGGAUGGCUUCAA
		GGAGAGGAACCUGAAUGACACCCGCUACGUGAAUCGGUU
		UCUGUGCCAGUUCGUGGCCGAUAGAAUGAGGCUGACCGG
		CAAGGGCAAGAAGAGAGUGUUUGCCUCCAACGGCCAGAU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CACAAAUCUGCUGAGGGGCUUCUGGGGCCUGAGAAAGGU
		GAGGGCAGAGAACGACAGGCACCACGCACUGGAUGCAGU
		GGUGGUGGCAUGUUCUACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAU
		CACACGCUUUGUGCGGUAUAAGGAGAUGAAUGCCUUCGA
		CGGCAAGACCAUCGAUAAGGAGACAGGCGAGGUGCUGCA
		CCAGAAGACACACUUUCCUCAGCCAUGGGAGUUCUUUGC
		CCAGGAAGUGAUGAUCCGGGUGUUUGGCAAGCCUGACGG
		CAAGCCAGAGUUCGAGGAGGCCGAUACCCUGGAGAAGCU
		GAGAACACUGCUGGCAGAGAAGCUGAGCUCCAGGCCCGA
		GGCAGUGCACGAGUACGUGACCCCACUGUUCGUGUCUAG
		AGCCCCCAACAGGAAGAUGAGCGGCCAGGGCCACAUGGA
		GACAGUGAAGUCCGCCAAGAGACUGGACGAGGGCGUGUC
		UGUGCUGAGGGUGCCUCUGACACAGCUGAAGCUGAAGGA
		UCUGGAGAAGAUGGUGAAUCGCGAGCGGGAGCCAAAGCU
		GUAUGAGGCCCUGAAGGCAAGGCUGGAGGCACACAAGGA
		CGAUCCUGCCAAGGCCUUUGCCGAGCCAUUCUACAAGUA
		UGAUAAGGCCGGCAACAGAACCCAGCAGGUGAAGGCCGU
		GAGGGUGGAGCAGGUGCAGAAGACAGGCGUGUGGGUGC
		GCAACCACAAUGGCAUCGCCGACAAUGCUACCAUGGUGC
		GGGUGGACGUGUUUGAGAAGGGCGAUAAGUACUAUCUGG
		UGCCCAUCUACAGCUGGCAGGUGGCCAAGGGCAUCCUGC
		CUGAUAGAGCCGUGGUGCAGGGCAAGGACGAGGAGGAUU
		GGCAGCUGAUCGACGAUUCCUUCAACUUUAAGUUCUCUC
		UGCACCCCAAUGACCUGGUGGAAGUGAUCACCAAGAAGG
		CCAGGAUGUUUGGCUACUUCGCCUCCUGCCACCGCGGCA
		CAGGCAACAUCAAUAUCCGGAUCCACGACCUGGAUCACAA
		GAUCGGCAAGAACGGCAUCCUGGAGGGCAUCGGCGUGAA
		GACAGCCCUGAGCUUCCAGAAGUAUCAGAUCGACGAGCU
		GGGCAAGGAGAUCAGACCUUGUAGGCUGAAGAAGCGCCC
		ACCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUC
		CGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAGCUAGCACC
		AGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAA
		UACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUC ACAUUCUAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAA AAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUA AAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACU CAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAA AUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAACGCAAAAAAA AAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAA AAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAA AAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGU UAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAA AUCUCGA
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT	308	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGGCGCCGCCUUCAAGCCCAACUCCAUCAACUACAUCC UGGGCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCC AUGGUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUG AUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGU GCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCU GGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCC ACCGGCUGCUGCGGACCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAG GGCGUGCUGCAGGCCGCCAACUUCGACGAGAACGGCCUG AUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCC GCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCC GCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUG UCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAG CUGGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCGGCAACGCCCA CGCCCUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCU GGCCCUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCG GAACCAGCGGUCCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAA GGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCA GAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGC
		CCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUG
		CACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACAC
		CUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAA
		CAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCU
		GACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUA
		CCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCU
		GCUGGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCG
		GUACGGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGA
		GAUGAAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAA
		GGAGGGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUC
		CCCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCU
		GUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGA
		CCGGAUCCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCA
		CAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGC
		CCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGC
		GGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACU
		ACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCC
		CAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCG
		GGCCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGU
		GCGGCGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGAC
		CGCCCGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGA
		GAUCGAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGA
		GAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUU
		CGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCG
		GCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGG
		CAAGGAGAUCAACCUGGGCCGGCUGAACGAGAAGGGCUA
		CGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUG
		GGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUC
		CGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUAC
		UUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUC
		AAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAG
		AAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UUCAAGGAGCGGAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAAC
		CGGUUCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCGGAUGCGGCU
		GACCGGCAAGGGCAAGAAGCGGGUGUUCGCCUCCAACGG
		CCAGAUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCG
		GAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGA
		CGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGC
		AGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACG
		CCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCGAGG
		UGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGU
		UCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGC
		CCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCUGG
		AGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCC
		GGCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCG
		UGUCCCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCCAGGGCC
		ACAUGGAGACCGUGAAGUCCGCCAAGCGGCUGGACGAGG
		GCGUGUCCGUGCUGCGGGUGCCCCUGACCCAGCUGAAG
		CUGAAGGACCUGGAGAAGAUGGUGAACCGGGAGCGGGAG
		CCCAAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCC
		CACAAGGACGACCCCGCCAAGGCCUUCGCCGAGCCCUUC
		UACAAGUACGACAAGGCCGGCAACCGGACCCAGCAGGUG
		AAGGCCGUGCGGGUGGAGCAGGUGCAGAAGACCGGCGU
		GUGGGUGCGGAACCACAACGGCAUCGCCGACAACGCCAC
		CAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCGAGAAGGGCGACAAGUA
		CUACCUGGUGCCCAUCUACUCCUGGCAGGUGGCCAAGGG
		CAUCCUGCCCGACCGGGCCGUGGUGCAGGGCAAGGACGA
		GGAGGACUGGCAGCUGAUCGACGACUCCUUCAACUUCAA
		GUUCUCCCUGCACCCCAACGACCUGGUGGAGGUGAUCAC
		CAAGAAGGCCCGGAUGUUCGGCUACUUCGCCUCCUGCCA
		CCGGGGCACCGGCAACAUCAACAUCCGGAUCCACGACCU
		GGACCACAAGAUCGGCAAGAACGGCAUCCUGGAGGGCAU
		CGGCGUGAAGACCGCCCUGUCCUUCCAGAAGUACCAGAU
		CGACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAA
		GAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GUCCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUA GCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAA GCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCC CCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAA AGUUUCUUCACAUUCUAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAA AACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAA AAAAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAA AAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUA AAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAAC GCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAA AAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAA AAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAA AAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAA AAAAAAAAAAUCUCGA
Secuencia codificante ilustrativa que codifica Nme3Cas9 con etiqueta HiBiT	309	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUG CCACCAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCG GCGCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGG GCCUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUG GUGGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUC GACCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCC CAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGC CCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACC GGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGC GUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUC AAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCC GCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCC GUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCC CAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUG GGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCGACAACGCCCACGCC CUGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCC CUGAACAAGUUCGAGAAGGAGUGCGGCCACAUCCGGAAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CAGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGAC
		CUGCAGGCCGAGCUGAACCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAG
		GAGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAG
		GGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUG
		UCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACC
		UUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUAC
		ACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAAC
		CUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACC
		GACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGG
		AAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUG
		UCCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUAC
		GGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUG
		AAGGCCUACCACACCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAG
		GGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCCCC
		GAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUC
		AAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGG
		AUCCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUC
		UCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUG
		CGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUAC
		GACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGC
		AAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCC
		CCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCC
		UGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGG
		CGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCC
		CGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUC
		GAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAG
		GCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUG
		GGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUG
		UACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAG
		GAGAUCAACCUGGGCCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUG
		GAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGAC
		GACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAG
		AACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGG
		CCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGC
		AGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCA
		AGGAGCGGAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGU
		UCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCGGAUGCGGCUGACC
		GGCAAGGGCAAGAAGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAG
		AUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAG
		GUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCC
		GUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAG
		AUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUC
		GACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCGAGGUGCUG
		CACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUC
		GCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGAC
		GGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAG
		CUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCC
		GAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCC
		CGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCCAGGGCCACAUG
		GAGACCGUGAAGUCCGCCAAGCGGCUGGACGAGGGCGUG
		UCCGUGCUGCGGGUGCCCCUGACCCAGCUGAAGCUGAAG
		GACCUGGAGAAGAUGGUGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAG
		CUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCCACAAG
		GACGACCCCGCCAAGGCCUUCGCCGAGCCCUUCUACAAG
		UACGACAAGGCCGGCAACCGGACCCAGCAGGUGAAGGCC
		GUGCGGGUGGAGCAGGUGCAGAAGACCGGCGUGUGGGU
		GCGGAACCACAACGGCAUCGCCGACAACGCCACCAUGGU
		GCGGGUGGACGUGUUCGAGAAGGGCGACAAGUACUACCU
		GGUGCCCAUCUACUCCUGGCAGGUGGCCAAGGGCAUCCU
		GCCCGACCGGGCCGUGGUGGCCUACGCCGACGAGGAGG
		ACUGGACCGUGAUCGACGAGUCCUUCCGGUUCAAGUUCG
		UGCUGUACUCCAACGACCUGAUCAAGGUGCAGCUGAAGA
		AGGACUCCUUCCUGGGCUACUUCUCCGGCCUGGACCGGG
		CCACCGGCGCCAUCUCCCUGCGGGAGCACGACCUGGAGA
		AGUCCAAGGGCAAGGACGGCAUGCACCGGAUCGGCGUGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGACCGCCCUGUCCUUCCAGAAGUACCAGAUCGACGAGA UGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGC CCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGU CCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAGCUAGCAC CAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA AUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUG UAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUU CACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAA CGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAA AAAACAUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAA AAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAA AAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACG CAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAA AUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAA AAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAA AAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAA AAAAAAAAAUCUAG
Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9	310	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGA AFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKRE GVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDF RTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEK QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTF EPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERAT LMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLME QGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRA LSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQ EENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGK CLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLG SENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		QRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGK RRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPW EFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPE AVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISV KRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAK QAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIA DNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCK GYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGR FYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLK KRPPVR*
Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme1Cas9	311	MAAFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRV FERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLK REGVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSA VLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTG DFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLF EKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHC TFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTER ATLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEA STLMEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSL FKTDEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPL MEQGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVL RALSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKR QEENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHG KCLYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVL GSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSK KQRILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGK GKKRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVAC STVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQ PWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSR PEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVS VLRVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAK AFAEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		DNATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKD EEDWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGT GNINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPC RLKKRPPVRSGKRTADGSEFESPKKKRKVE*
Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT	312	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGA AFKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKRE GVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVANNAHALQTGDF RTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELILLFEK QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTF EPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERAT LMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLME QGKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRA LSQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQ EENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGK CLYSGKEINLVRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLG SENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKK QRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFLCQFVADHILLTGKGK RRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQKTHFPQPW EFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPE AVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISV KRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAK QAFDPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIA DNGDMVRVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCK GYRIDDSYTFCFSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGR FYLAWHDKGSKEQQFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLK KRPPVRSESATPESVSGWRLFKKIS*
Secuencia de aminoácidos	313	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGA AFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ilustrativa para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT		RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLKRE GVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTGDF RTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLFEK QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTF EPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERAT LMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQ GKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRAL SQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQE ENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKC LYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGS ENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQ RILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGK KRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPW EFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSRPE AVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVSVL RVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAKAF AEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADN ATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKDEE DWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGTG NINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPCR LKKRPPVRSESATPESVSGWRLFKKIS*
Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT	314	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGA AFKPNSINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFE RAEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRTRRLLKRE GVLQAANFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLL HLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVAGNAHALQTGDF RTPAELALNKFEKESGHIRNQRSDYSHTFSRKDLQAELILLFEK QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTF EPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERAT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		LMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQ GKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRAL SQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQE ENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKC LYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGS ENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQ RILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGK KRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPW EFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTLEKLRTLLAEKLSSRPE AVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVSVL RVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAKAF AEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADN ATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVQGKDEE DWQLIDDSFNFKFSLHPNDLVEVITKKARMFGYFASCHRGTG NINIRIHDLDHKIGKNGILEGIGVKTALSFQKYQIDELGKEIRPCR LKKRPPVRSESATPESVSGWRLFKKIS*
Secuencia de aminoácidos ilustrativa para Nme3Cas9 con etiqueta HiBiT	315	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGAA FKPNPINYILGLDIGIASVGWAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFER AEVPKTGDSLAMARRLARSVRRLTRRRAHRLLRARRLLKREG VLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAAALDRKLTPLEWSAVLLH LIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVADNAHALQTGDFR TPAELALNKFEKECGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQAELNLLFEK QKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLGHCTF EPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERAT LMDEPYRKSKLTYAQARKLLSLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTL MEMKAYHTISRALEKEGLKDKKSPLNLSPELQDEIGTAFSLFKT DEDITGRLKDRIQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQ GKRYDEACAEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRAL SQARKVINGVVRRYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQE ENRKDREKAAAKFREYFPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		LYSGKEINLGRLNEKGYVEIDHALPFSRTWDDSFNNKVLVLGS ENQNKGNQTPYEYFNGKDNSREWQEFKARVETSRFPRSKKQ RILLQKFDEDGFKERNLNDTRYVNRFLCQFVADRMRLTGKGK KRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHHALDAVVVACST VAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGEVLHQKTHFPQPW EFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLSSRPE AVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGQGHMETVKSAKRLDEGVSVL RVPLTQLKLKDLEKMVNREREPKLYEALKARLEAHKDDPAKAF AEPFYKYDKAGNRTQQVKAVRVEQVQKTGVWVRNHNGIADN ATMVRVDVFEKGDKYYLVPIYSWQVAKGILPDRAVVAYADEE DWTVIDESFRFKFVLYSNDLIKVQLKKDSFLGYFSGLDRATGAI SLREHDLEKSKGKDGMHRIGVKTALSFQKYQIDEMGKEIRPCR LKKRPPVRSESATPESVSGWRLFKKIS*
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme2Cas9	316	augGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCC GGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGC gccgccuucaagcccaaccccaucaacuacauccugggccuggacaucggcau cgccuccgugggcugggccaugguggagaucgacgaggaggagaaccccaucc ggcugaucgaccugggcgugcggguguucgagcgggccgaggugcccaagacc ggcgacucccuggccauggcccggcggcuggcccgguccgugcggcggcugac ccggcggcgggcccaccggcugcugcgggcccggcggcugcugaagcgggagg gcgugcugcaggccgccgacuucgacgagaacggccugaucaaguccugccc aacacccccuggcagcugcgggccgccgcccuggaccggaagcugacccccug gagugguccgccgugcugcugcaccugaucaagcaccggggcuaccugucca gcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagcugggcgcccugcugaag ggcguggccaacaacgcccacgcccugcagaccggcgacuuccggacccccgcc gagcuggcccugaacaaguucgagaaggaguccggccacauccggaaccagcg gggcgacuacucccacaccuucucccggaaggaccugcaggccgagcugaucc ugcuguucgagaagcagaaggaguucggcaacccccacguguccggcggccug aaggagggcaucgagacccugcugaugacccagcggcccgcccuguccggcga cgccgugcagaagaugcugggccacugcaccuucgagcccgccgagcccaagg ccgccaagaacaccuacaccgccgagcgguucaucuggcugaccaagcugaac aaccugcggauccuggagcagggcuccgagcggccccugaccgacaccgagcg

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ggccacccugauggacgagcccuaccggaaguccaagcugaccuacgcccagg cccggaagcugcugggccuggaggacaccgccuucuucaagggccugcgguac ggcaaggacaacgccgaggccuccacccugauggagaugaaggccuaccacgc caucucccgggcccuggagaaggagggccugaaggacaagaaguccccccuga accuguccuccgagcugcaggacgagaucggcaccgccuucucccuguucaag accgacgaggacaucaccggccggcugaaggaccgggugcagcccgagauccu ggaggcccugcugaagcacaucuccuucgacaaguucgugcagaucucccuga aggcccugcggcggaucgugccccugauggagcagggcaagcgguacgacgag gccugcgccgagaucuacggcgaccacuacggcaagaagaacaccgaggagaa gaucuaccugccccccaucccgccgacgagauccggaaccccguggugcugc gggcccugucccaggcccggaaggugaucaacggcguggugcggcgguacggc uccccgcccggauccacaucgagaccgcccgggaggugggcaaguccuucaa ggaccggaaggagaucgagaagcggcaggaggagaaccggaaggaccgggag aaggccgccgccaaguuccgggaguacuucccaacuucgugggcgagcccaa guccaaggacauccugaagcugcggcuguacgagcagcagcacggcaagugcc uguacuccggcaaggagaucaaccuggugcggcugaacgagaagggcuacgu ggagaucgaccacgcccugcccuucucccggaccugggacgacuccuucaaca acaaggugcuggugcugggcuccgagaaccagaacaagggcaaccagaccccc uacgaguacuucaacggcaaggacaacucccgggaguggcaggaguucaagg cccggguggagaccucccgguucccccgguccaagaagcagcggauccugcug cagaaguucgacgaggacggcuucaaggagugcaaccugaacgacacccggu acgugaaccgguuccugugccaguucguggccgaccacauccugcugaccggc aagggcaagcggcggguguucgccuccaacggccagaucaccaaccugcugcg gggcuucuggggccugcggaaggugcgggccgagaacgaccggcaccacgccc uggacgccguggugguggccugcuccaccguggccaugcagcagaagaucacc cgguucgugcgguacaaggagaugaacgccuucgacggcaagaccaucgaca aggagaccggcaaggugcugcaccagaagacccacuucccccagcccugggag uucuucgcccaggaggugaugauccggguguucggcaagcccgacggcaagcc cgaguucgaggaggccgacacccccgagaagcugcggacccugcuggccgaga agcuguccucccggcccgaggccgugcacgaguacgugacccccuguucgug ucccgggccccaaccggaagauguccggcgcccacaaggacacccugcgguc cgccaagcgguucgugaagcacaacgagaagaucuccgugaagcgggugugg cugaccgagaucaagcuggccgaccuggagaacauggugaacuacaagaacg

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		gccgggagaucgagcuguacgaggcccugaaggcccggcuggaggccuacggc ggcaacgccaagcaggccuucgaccccaaggacaaccccuucuacaagaaggg cggccagcuggugaaggccgugcggguggagaagacccaggaguccggcgug cugcugaacaagaagaacgccuacaccaucgccgacaacggcgacauggugcg gguggacguguucugcaagguggacaagaagggcaagaaccaguacuucauc gugcccaucuacgccuggcagguggccgagaacauccugcccgacaucgacug caagggcuaccggaucgacgacuccuacaccuucugcuucucccugcacaagu acgaccugaucgccuuccagaaggacgagaaguccaagguggaguucgccuac uacaucaacugcgacuccuccaacggccgguucuaccuggccuggcacgacaa gggcuccaaggagcagcaguuccggaucuccacccagaaccuggugcugaucc agaaguaccaggugaacgagcugggcaaggagauccggcccugccggcugaa gaagcggccccccgugcgguag
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9	317	AUGGCAGCAUUCAAGCCGAACUCGAUCAACUACAUCCUGG GACUGGACAUCGGAAUCGCAUCGGUCGGAUGGGCAAUGG UCGAAAUCGACGAAGAAGAAAACCCGAUCAGACUGAUCGA CCUGGGAGUCAGAGUCUUCGAAAGAGCAGAAGUCCCGAA GACAGGAGACUCGCUGGCAAUGGCAAGAAGACUGGCAAG AUCGGUCAGAAGACUGACAAGAAGAAGAGCACACAGACUG CUGAGAACAAGAAGACUGCUGAAGAGAGAAGGAGUCCUG CAGGCAGCAAACUUCGACGAAAACGGACUGAUCAAGUCGC UGCCGAACACACCGUGGCAGCUGAGAGCAGCAGCACUGG ACAGAAAGCUGACACCGCUGGAAUGGUCGGCAGUCCUGC UGCACCUGAUCAAGCACAGAGGAUACCUGUCGCAGAGAAA GAACGAAGGAGAAACAGCAGACAAGGAACUGGGAGCACU GCUGAAGGGAGUCGCAGGAAACGCACACGCACUGCAGAC AGGAGACUUCAGAACACCGGCAGAACUGGCACUGAACAAG UUCGAAAAGGAAUCGGGACACAUCAGAAACCAGAGAUCGG ACUACUCGCACACAUUCUCGAGAAAGGACCUGCAGGCAGA ACUGAUCCUGCUGUUCGAAAAGCAGAAGGAAUUCGGAAAC CCGCACGUCUCGGGAGGACUGAAGGAAGGAAUCGAAACA CUGCUGAUGACACAGAGACCGGCACUGUCGGGAGACGCA GUCCAGAAGAUGCUGGGACACUGCACAUUCGAACCGGCA GAACCGAAGGCAGCAAAGAACACAUACACAGCAGAAAGAU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UCAUCUGGCUGACAAAGCUGAACAACCUGAGAAUCCUGGA ACAGGGAUCGGAAAGACCGCUGACAGACACAGAAAGAGCA ACACUGAUGGACGAACCGUACAGAAAGUCGAAGCUGACAU ACGCACAGGCAAGAAAGCUGCUGGGACUGGAAGACACAG CAUUCUUCAAGGGACUGAGAUACGGAAAGGACAACGCAGA AGCAUCGACACUGAUGGAAAUGAAGGCAUACCACGCAAUC UCGAGAGCACUGGAAAAGGAAGGACUGAAGGACAAGAAG UCGCCGCUGAACCUGUCGCCGGAACUGCAGGACGAAAUC GGAACAGCAUUCUCGCUGUUCAAGACAGACGAAGACAUCA CAGGAAGACUGAAGGACAGAAUCCAGCCGGAAAUCCUGG AAGCACUGCUGAAGCACAUCUCGUUCGACAAGUUCGUCC AGAUCUCGCUGAAGGCACUGAGAAGAAUCGUCCCGCUGA UGGAACAGGGAAAGAGAUACGACGAAGCAUGCGCAGAAAU CUACGGAGACCACUACGGAAAGAAGAACACAGAAGAAAAG AUCUACCUGCCGCCGAUCCCGGCAGACGAAAUCAGAAACC CGGUCGUCCUGAGAGCACUGUCGCAGGCAAGAAAGGUCA UCAACGGAGUCGUCAGAAGAUACGGAUCGCCGGCAAGAA UCCACAUCGAAACAGCAAGAGAAGUCGGAAAGUCGUUCAA GGACAGAAAGGAAAUCGAAAAGAGACAGGAAGAAAACAGA AAGGACAGAGAAAAGGCAGCAGCAAAGUUCAGAGAAUACU UCCCGAACUUCGUCGGAGAACCGAAGUCGAAGGACAUCC UGAAGCUGAGACUGUACGAACAGCAGCACGGAAAGUGCC UGUACUCGGGAAAGGAAAUCAACCUGGGAAGACUGAACG AAAAGGGAUACGUCGAAAUCGACCACGCACUGCCGUUCU CGAGAACAUGGGACGACUCGUUCAACAACAAGGUCCUGG UCCUGGGAUCGGAAAACCAGAACAAGGGAAACCAGACACC GUACGAAUACUUCAACGGAAAGGACAACUCGAGAGAAUGG CAGGAAUUCAAGGCAAGAGUCGAAACAUCGAGAUUCCCGA GAUCGAAGAAGCAGAGAAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACG AAGACGGAUUCAAGGAAAGAAACCUGAACGACACAAGAUA CGUCAACAGAUUCCUGUGCCAGUUCGUCGCAGACAGAAU GAGACUGACAGGAAAGGGAAAGAAGAGAGUCUUCGCAUC GAACGGACAGAUCACAAACCUGCUGAGAGGAUUCUGGGG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		ACUGAGAAAGGUCAGAGCAGAAAACGACAGACACCACGCA CUGGACGCAGUCGUCGUCGCAUGCUCGACAGUCGCAAUG CAGCAGAAGAUCACAAGAUUCGUCAGAUACAAGGAAAUGA ACGCAUUCGACGGAAAGACAAUCGACAAGGAAACAGGAGA AGUCCUGCACCAGAAGACACACUUCCCGCAGCCGUGGGA AUUCUUCGCACAGGAAGUCAUGAUCAGAGUCUUCGGAAA GCCGGACGGAAAGCCGGAAUUCGAAGAAGCAGACACACU GGAAAAGCUGAGAACACUGCUGGCAGAAAAGCUGUCGUC GAGACCGGAAGCAGUCCACGAAUACGUCACACCGCUGUU CGUCUCGAGAGCACCGAACAGAAAGAUGUCGGGACAGGG ACACAUGGAAACAGUCAAGUCGGCAAAGAGACUGGACGAA GGAGUCUCGGUCCUGAGAGUCCCGCUGACACAGCUGAAG CUGAAGGACCUGGAAAAGAUGGUCAACAGAGAAAGAGAAC CGAAGCUGUACGAAGCACUGAAGGCAAGACUGGAAGCAC ACAAGGACGACCCGGCAAAGGCAUUCGCAGAACCGUUCU ACAAGUACGACAAGGCAGGAAACAGAACACAGCAGGUCAA GGCAGUCAGAGUCGAACAGGUCCAGAAGACAGGAGUCUG GGUCAGAAACCACAACGGAAUCGCAGACAACGCAACAAUG GUCAGAGUAGACGUCUUCGAAAAGGGAGACAAGUACUAC CUGGUCCCGAUCUACUCGUGGCAGGUCGCAAAGGGAAUC CUGCCGGACAGAGCAGUCGUCCAGGGAAAGGACGAAGAA GACUGGCAGCUGAUCGACGACUCGUUCAACUUCAAGUUC UCGCUGCACCCGAACGACCUGGUCGAAGUCAUCACAAAG AAGGCAAGAAUGUUCGGAUACUUCGCAUCGUGCCACAGA GGAACAGGAAACAUCAACAUCAGAAUCCACGACCUGGACC ACAAGAUCGGAAAGAACGGAAUCCUGGAAGGAAUCGGAG UCAAGACAGCACUGUCGUUCCAGAAGUACCAGAUCGACGA ACUGGGAAAGGAAAUCAGACCGUGCAGACUGAAGAAGAGA CCGCCGGUCAGAUCCGGAAAGAGAACAGCAGACGGAUCG GAAUUCGAAUCGCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGAAUGA
Marco de lectura abierto	318	augGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCC GGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ilustrativo para Nme2Cas9 con etiqueta HiBiT		GCCGCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGC CUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGU GGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGA CCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCA AGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCC CGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCG GCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCG UGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCA AGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCG CCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCG UGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCC AGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGG GCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCC UGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCC UGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACC AGCGGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACC UGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGG AGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGG GCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGU CCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCU UCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACA CCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACC UGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACC GACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGG AAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUG GGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUAC GGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUG AAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAG GGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCC GAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUC AAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGG GUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUC UCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUAC
		GACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGC
		AAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCC
		CCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCC
		UGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGG
		CGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCC
		CGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUC
		GAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAG
		GCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUG
		GGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUG
		UACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAG
		GAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUG
		GAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGAC
		GACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAG
		AACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCA
		ACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGG
		CCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGC
		AGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCA
		AGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGU
		UCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCG
		GCAAGGGCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGA
		UCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAG
		GUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCC
		GUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAG
		AUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUC
		GACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAGGUGCUG
		CACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUC
		GCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGAC
		GGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAG
		CUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCC
		GAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCC
		CGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGAC
		ACCCUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AAGAUCUCCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAG CUGGCCGACCUGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGC CGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUG GAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCAGGCCUUCGACCCC AAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGCCAGCUGGUG AAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCCGGCGU GCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACAAC GGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGA CAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUAC GCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGAC UGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGC UUCUCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAG GACGAGAAGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAAC UGCGACUCCUCCAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCAC GACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACC CAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUACCAGGUGAACGAG CUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGG CCCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUG UCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAG
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT	319	augGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCC GGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGC GCAGCAUUCAAGCCAAACUCAAUCAAUUACAUCCUGGGAC UGGACAUCGGCAUCGCAUCCGUCGGGUGGGCUAUGGUC GAAAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGCCUGAUCGAU CUGGGCGUGCGCGUGUUUGAGAGGGCAGAGGUGCCUAA GACCGGCGACAGCCUGGCCAUGGCACGGAGACUGGCACG CUCCGUGAGGCGCCUGACCCGGAGAAGGGCCCACAGACU GCUGAGGACACGCCGGCUGCUGAAGAGGGAGGGCGUGC UGCAGGCCGCCAACUUCGAUGAGAAUGGCCUGAUCAAGU CCCUGCCCAAUACCCCUUGGCAGCUGAGGGCAGCCGCCC UGGACCGCAAGCUGACACCUCUGGAGUGGUCCGCCGUGC UGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCUCAGA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GAAAGAACGAGGGCGAGACAGCCGAUAAGGAGCUGGGCG CCCUGCUGAAGGGAGUGGCAGGAAAUGCACACGCCCUGC AGACCGGCGACUUUCGCACACCAGCCGAGCUGGCCCUGA ACAAGUUCGAGAAGGAGAGCGGCCACAUCCGCAAUCAGC GGUCUGACUAUAGCCACACCUUCUCCCGGAAGGAUCUGC AGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUUGAGAAGCAGAAGGAGU UCGGCAACCCACACGUGUCUGGCGGCCUGAAGGAGGGCA UCGAGACACUGCUGAUGACACAGCGGCCCGCCCUGAGCG GCGACGCAGUGCAGAAGAUGCUGGGACACUGCACCUUUG AGCCAGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAAUACCUACACAGC CGAGCGGUUCAUCUGGCUGACAAAGCUGAACAAUCUGAG GAUCCUGGAGCAGGGAAGCGAGCGCCCACUGACCGACAC AGAGAGGGCCACCCUGAUGGAUGAGCCCUACCGCAAGUC CAAGCUGACAUAUGCACAGGCAAGGAAGCUGCUGGGCCU GGAGGACACCGCCUUCUUUAAGGGCCUGAGAUACGGCAA GGAUAACGCCGAGGCCUCUACACUGAUGGAGAUGAAGGC CUAUCACGCCAUCAGCAGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCU GAAGGACAAGAAGUCCCCACUGAAUCUGUCUCCCGAGCU GCAGGAUGAGAUCGGCACCGCCUUUAGCCUGUUCAAGAC CGACGAGGAUAUCACAGGCAGACUGAAGGACAGGAUCCA GCCAGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCAGCUU UGAUAAGUUCGUGCAGAUCAGCCUGAAGGCCCUGCGGAG GAUCGUGCCACUGAUGGAGCAGGGCAAGAGGUACGACGA GGCCUGCGCCGAAAUCUACGGCGAUCACUAUGGCAAGAA GAACACAGAGGAGAAAAUCUACCUGCCCCCUAUCCCCGCC GAUGAGAUCAGGAACCCUGUGGUGCUGCGCGCCCUGUCU CAGGCAAGAAAAGUGAUCAACGGAGUGGUGCGCCGGUAC GGCAGCCCCGCCAGAAUCCACAUCGAGACAGCCAGGGAA GUGGGCAAGUCCUUUAAGGACAGAAAGGAGAUCGAGAAG AGGCAGGAGGAGAACAGAAAGGAUAGGGAGAAGGCCGCC GCCAAGUUCAGAGAGUACUUUCCUAAUUUCGUGGGCGAG CCAAAGUCCAAGGAUAUCCUGAAGCUGAGGCUGUACGAG CAGCAGCACGGCAAGUGUCUGUAUUCUGGCAAGGAGAUC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AACCUGGGCCGCCUGAAUGAGAAGGGCUAUGUGGAGAUC
		GACCACGCCCUGCCUUUUUCUCGGACCUGGGACGAUAGC
		UUCAACAAUAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCUGAGAACCAG
		AAUAAGGGCAACCAGACACCCUACGAGUAUUUCAACGGCA
		AGGACAAUAGCCGCGAGUGGCAGGAGUUUAAGGCAAGGG
		UGGAGACAAGCAGGUUCCCUCGGUCCAAGAAGCAGAGAA
		UCCUGCUGCAGAAGUUUGACGAGGAUGGCUUCAAGGAGA
		GGAACCUGAAUGACACCCGCUACGUGAAUCGGUUUCUGU
		GCCAGUUCGUGGCCGAUAGAAUGAGGCUGACCGGCAAGG
		GCAAGAAGAGAGUGUUUGCCUCCAACGGCCAGAUCACAAA
		UCUGCUGAGGGGCUUCUGGGGCCUGAGAAAGGUGAGGG
		CAGAGAACGACAGGCACCACGCACUGGAUGCAGUGGUGG
		UGGCAUGUUCUACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACAC
		GCUUUGUGCGGUAUAAGGAGAUGAAUGCCUUCGACGGCA
		AGACCAUCGAUAAGGAGACAGGCGAGGUGCUGCACCAGA
		AGACACACUUUCCUCAGCCAUGGGAGUUCUUUGCCCAGG
		AAGUGAUGAUCCGGGUGUUUGGCAAGCCUGACGGCAAGC
		CAGAGUUCGAGGAGGCCGAUACCCUGGAGAAGCUGAGAA
		CACUGCUGGCAGAGAAGCUGAGCUCCAGGCCCGAGGCAG
		UGCACGAGUACGUGACCCCACUGUUCGUGUCUAGAGCCC
		CCAACAGGAAGAUGAGCGGCCAGGGCCACAUGGAGACAG
		UGAAGUCCGCCAAGAGACUGGACGAGGGCGUGUCUGUGC
		UGAGGGUGCCUCUGACACAGCUGAAGCUGAAGGAUCUGG
		AGAAGAUGGUGAAUCGCGAGCGGGAGCCAAAGCUGUAUG
		AGGCCCUGAAGGCAAGGCUGGAGGCACACAAGGACGAUC
		CUGCCAAGGCCUUUGCCGAGCCAUUCUACAAGUAUGAUA
		AGGCCGGCAACAGAACCCAGCAGGUGAAGGCCGUGAGGG
		UGGAGCAGGUGCAGAAGACAGGCGUGUGGGUGCGCAACC
		ACAAUGGCAUCGCCGACAAUGCUACCAUGGUGCGGGUGG
		ACGUGUUUGAGAAGGGCGAUAAGUACUAUCUGGUGCCCA
		UCUACAGCUGGCAGGUGGCCAAGGGCAUCCUGCCUGAUA
		GAGCCGUGGUGCAGGGCAAGGACGAGGAGGAUUGGCAG
		CUGAUCGACGAUUCCUUCAACUUUAAGUUCUCUCUGCAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CCCAAUGACCUGGUGGAAGUGAUCACCAAGAAGGCCAGG AUGUUUGGCUACUUCGCCUCCUGCCACCGCGGCACAGGC AACAUCAAUAUCCGGAUCCACGACCUGGAUCACAAGAUCG GCAAGAACGGCAUCCUGGAGGGCAUCGGCGUGAAGACAG CCCUGAGCUUCCAGAAGUAUCAGAUCGACGAGCUGGGCA AGGAGAUCAGACCUUGUAGGCUGAAGAAGCGCCCACCCG UGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCU GGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAG
Marco de lectura abierto ilustrativo para Nme1Cas9 con etiqueta HiBiT	320	augGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCC GGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGC GCCGCCUUCAAGCCCAACUCCAUCAACUACAUCCUGGGC CUGGACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGU GGAGAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGA CCUGGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCA AGACCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCC CGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCG GCUGCUGCGGACCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCG UGCUGCAGGCCGCCAACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCA AGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCG CCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCG UGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCC AGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGG GCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCGGCAACGCCCACGCCC UGCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCC UGAACAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACC AGCGGUCCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACC UGCAGGCCGAGCUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGG AGUUCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGG GCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGU CCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCU UCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACA CCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACC
		GACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGG
		AAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUG
		GGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUAC
		GGCAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUG
		AAGGCCUACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAG
		GGCCUGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCCCC
		GAGCUGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUC
		AAGACCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGG
		AUCCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUC
		UCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUG
		CGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUAC
		GACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGC
		AAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCC
		CCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCC
		UGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGG
		CGGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCC
		CGGGAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUC
		GAGAAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAG
		GCCGCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUG
		GGCGAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUG
		UACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAG
		GAGAUCAACCUGGGCCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUG
		GAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGAC
		GACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAG
		AACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCA
		ACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGG
		CCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGC
		AGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCA
		AGGAGCGGAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGU
		UCCUGUGCCAGUUCGUGGCCGACCGGAUGCGGCUGACC
		GGCAAGGGCAAGAAGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAG
		AUCACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GUGCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCC GUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAG AUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUC GACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCGAGGUGCUG CACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUC GCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGAC GGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCUGGAGAAG CUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCC GAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCC CGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCCAGGGCCACAUG GAGACCGUGAAGUCCGCCAAGCGGCUGGACGAGGGCGUG UCCGUGCUGCGGGUGCCCCUGACCCAGCUGAAGCUGAAG GACCUGGAGAAGAUGGUGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAG CUGUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCCACAAG GACGACCCCGCCAAGGCCUUCGCCGAGCCCUUCUACAAG UACGACAAGGCCGGCAACCGGACCCAGCAGGUGAAGGCC GUGCGGGUGGAGCAGGUGCAGAAGACCGGCGUGUGGGU GCGGAACCACAACGGCAUCGCCGACAACGCCACCAUGGU GCGGGUGGACGUGUUCGAGAAGGGCGACAAGUACUACCU GGUGCCCAUCUACUCCUGGCAGGUGGCCAAGGGCAUCCU GCCCGACCGGGCCGUGGUGCAGGGCAAGGACGAGGAGG ACUGGCAGCUGAUCGACGACUCCUUCAACUUCAAGUUCU CCCUGCACCCCAACGACCUGGUGGAGGUGAUCACCAAGA AGGCCCGGAUGUUCGGCUACUUCGCCUCCUGCCACCGGG GCACCGGCAACAUCAACAUCCGGAUCCACGACCUGGACCA CAAGAUCGGCAAGAACGGCAUCCUGGAGGGCAUCGGCGU GAAGACCGCCCUGUCCUUCCAGAAGUACCAGAUCGACGA GCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCG GCCCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGU GUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAG
Marco de lectura abierto	321	augGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGG AAGGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCC GGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGCC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ilustrativo para Nme3Cas9 con etiqueta HiBiT		GCCUUCAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUG GACAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGA GAUCGACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCU GGGCGUGCGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGA CCGGCGACUCCCUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGG UCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCU GCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGCGGGAGGGCGUGC UGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCCUGAUCAAGU CCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCGCCGCCC UGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCGUGC UGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCG CCCUGCUGAAGGGCGUGGCCGACAACGCCCACGCCCUGC AGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGA ACAAGUUCGAGAAGGAGUGCGGCCACAUCCGGAACCAGC GGGGCGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGC AGGCCGAGCUGAACCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGU UCGGCAACCCCCACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCA UCGAGACCCUGCUGAUGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCG GCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGGCCACUGCACCUUCG AGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAACACCUACACCG CCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACAACCUGC GGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCGACA CCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGU CCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGUCCC UGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCA AGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGG CCUACCACACCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCC UGAAGGACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCCCCGAGC UGCAGGACGAGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGA CCGACGAGGACAUCACCGGCCGGCUGAAGGACCGGAUCC AGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCU UCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGAAGGCCCUGCGGC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGCGGUACGACG
		AGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACGGCAAGA
		AGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCCCG
		CCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGU
		CCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGG
		UACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGG
		GAGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAG
		AAGCGGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCC
		GCCGCCAAGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGC
		GAGCCCAAGUCCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUAC
		GAGCAGCAGCACGGCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAG
		AUCAACCUGGGCCGGCUGAACGAGAAGGGCUACGUGGAG
		AUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGACCUGGGACGAC
		UCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUCCGAGAAC
		CAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUCAACG
		GCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCCC
		GGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGC
		GGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGG
		AGCGGAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCC
		UGUGCCAGUUCGUGGCCGACCGGAUGCGGCUGACCGGC
		AAGGGCAAGAAGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUC
		ACCAACCUGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGU
		GCGGGCCGAGAACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGU
		GGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAU
		CACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAUGAACGCCUUCGA
		CGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCGAGGUGCUGCA
		CCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCUUCGC
		CCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACGG
		CAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCU
		GCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGA
		GGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCG
		GGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCCAGGGCCACAUGGA
		GACCGUGAAGUCCGCCAAGCGGCUGGACGAGGGCGUGUC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGUGCUGCGGGUGCCCCUGACCCAGCUGAAGCUGAAGGA CCUGGAGAAGAUGGUGAACCGGGAGCGGGAGCCCAAGCU GUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCCACAAGGA CGACCCCGCCAAGGCCUUCGCCGAGCCCUUCUACAAGUA CGACAAGGCCGGCAACCGGACCCAGCAGGUGAAGGCCGU GCGGGUGGAGCAGGUGCAGAAGACCGGCGUGUGGGUGC GGAACCACAACGGCAUCGCCGACAACGCCACCAUGGUGC GGGUGGACGUGUUCGAGAAGGGCGACAAGUACUACCUGG UGCCCAUCUACUCCUGGCAGGUGGCCAAGGGCAUCCUGC CCGACCGGGCCGUGGUGGCCUACGCCGACGAGGAGGAC UGGACCGUGAUCGACGAGUCCUUCCGGUUCAAGUUCGUG CUGUACUCCAACGACCUGAUCAAGGUGCAGCUGAAGAAG GACUCCUUCCUGGGCUACUUCUCCGGCCUGGACCGGGCC ACCGGCGCCAUCUCCCUGCGGGAGCACGACCUGGAGAAG UCCAAGGGCAAGGACGGCAUGCACCGGAUCGGCGUGAAG ACCGCCCUGUCCUUCCAGAAGUACCAGAUCGACGAGAUG GGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCC CCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCC GGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAG

Tabla 39B. Secuencias adicionales

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Ejemplo de XTEN	58	SGSETPGTSESATPES
Ejemplo de XTEN	59	SGSETPGTSESA
Ejemplo de XTEN	60	SGSETPGTSESATPEGGSGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	61	GGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	62	GGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	63	EAAAK
Secuencia de aminoácidos	64	SEGSA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
para el enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	65	SEGSAGTST
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	66	GGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	67	GGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	68	EAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	69	EAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	70	SEGSAGTSTESEGSA
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	71	GGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	72	GGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	73	GGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	74	EAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	75	EAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	76	SEGSAGTSTESEGSAGTSTE
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	77	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	78	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	79	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	80	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGS

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	81	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	82	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	83	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	84	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	85	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	86	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	87	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	88	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	89	SEGSAGTSTESEGSAGTSTESEGSA
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	90	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	91	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	92	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	93	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	94	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	95	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	96	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos	97	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
para el enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	98	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	99	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	100	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	101	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	102	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	103	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	104	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	105	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	106	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	107	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	108	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	109	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	110	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	111	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	112	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	113	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	114	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	115	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	116	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	117	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	118	GTKDSTKDIPETPSKD
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	119	GRDVRQPEVKEEKPES
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	120	EGKSSGSGSESKSTAG
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	121	TPGSPAGSPTSTEEGT
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	122	GSEPATSGSETPGTST
	123-129	
G000502	130	mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G017564	131	mG*mG*mC*CUGGCUGAUGAGGCCGCACAUGUUGUAGCUCCCU*mG*mA*mA*mA*CCGUUGCUACAAUAAGGCCGUmC*mU*mG*mA*mA*mA*mA*mA*mGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCG*mC*mU*mU*mC*mU*mG*CGGCAUCGUUU*mA*mU*mC
G017565	132	mG*mG*mC*CUGGCUGAUGAGGCCGCACAUGUUGUAGCUCCCU*mG*mA*mA*mA*CCGUU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GCUACAAUAAGGCCGUmC*mU*mG*mA*mA*mA*mA*mGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCmU*mU*mC*mUGGCAUCGUUU*mA*mU*mC
G017566	133	mG*mG*mC*CUGGCUGAUGAGGCCGCACAUGUUGUAGCUCCCU*mG*mA*mA*mA*CCGUUGCUACAAUAAGGCCGUmC*mG*mA*mA*mA*mGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCmU*mU*mC*mUGGCAUCGUUU*mA*mU*mC
G020055	134	mG*mUGUGUCCCmUCUmCCCCACCCGUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCAACGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCGUUUAmU*mU
G020361	135	mG*mGC*CUGGCUmGAUmGAGGCCGCACAUmGUUGmUmAmGmCUCCCUmCmGmAmAmAmGCCGUUmGmCUAmCAAU*A*AGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCAACGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCGUUU*AmU*mU
G020848	136	mU*mGA*GGACCGmCCCmUGGGCCUGGGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCUmCmGmAmAmAmGCCGUUmGmCUAmCAAU*A*AGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCAACGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCGUUU*AmU*mU
G021256	137	mC*mCAAGUGUCmUUCmCAGUACGAUUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
G021320	138	mC*mUUCACCAGmGAGmAAGCCGUCACAC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
G021536	139	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
	140	No utilizado
G021844	141	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmC(L1)mGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G021845	142	mC*mU*mU*mCmACCmAmGGmAGmAAGCCmGUCAmCACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G021846	143	mC*mU*mU*mCmACCmAmGGmAGmAAGCCmGUCAmCACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmC(L1)mGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G023413	144	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmG(L1)mCmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*A

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		AGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCGmU*mU
G023414	145	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG(L1)mCmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCGmU*mU
G023415	146	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmG(L1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCGmU*mU
G023416	147	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCmG(L1)mCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCGmU*mU
G023417	148	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCC(L1)GUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCGmU*mU
G023418	149	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmG(L1)mCmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmU(L1)mAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCGmU*mU
G023419	150	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmG(L1)mCmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmC

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GmCAAmCGCUCUmGmCCmU(L1)mAGGCAUCGmU*mU
	322-350	No utilizada
G029377	351	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029378	352	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCmAmAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029379	353	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAmAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029380	354	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCmAmAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029381	355	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAdTAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
G029382	356	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029383	357	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029384	358	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029385	359	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029386	360	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCmGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029387	361	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCmAmAmCmGmCmUmCmUmGmCmC mUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G029388	362	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAm CGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmU GGCAUmCmG*mU*mU
G029389	363	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAm CGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmU GGCmAmUmCmG*mU*mU
G029390	364	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAm CGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCmAmAmCmGmCmUmCmUmGmCmC mUmUmCmUGGCmAmUmCmG*mU*mU
G029391	365	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAm CGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCmAmAmCmGmCmUmCmUmGmCmC mUmUmCmUGGCAUmCmG*mU*mU
G029392	366	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAm CGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCmGmCmUmCmUmGmCCmUm UmCmUGGCAUmCmG*mU*mU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
	367-382	No utilizada
SV40 NLS	383	PKKKRKVE
SV40 NLS	384	KKKRKVE
NLS bipartita	385	KRTADGSEFESPKKKRKVE
NLS similar a c-myc	386	PAAKKKKLD
Secuencia de ácido nucleico para SV40 NLS	387	CCCAAGAAGAAGAGGAAAGTC
Secuencia de aminoácidos para SV40 NLS	388	PKKKRKV
Promotor U6	389	TTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACG ATACAAGGCTGTTAGAGAGATAATTGGAATT AATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACA AAATACGTGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTG GGTAGTTTGCAGTTTTAAAATTATGTTTTAAA ATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAA GTATTTCGATTTCTTGGCTTTATATATCTTGT GGAAAGGACG
Promotor de CMV	390	ATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATA GCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACT TACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCC CAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATG ACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGA CTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTT ACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAA GTGTATCATATGCCAAGTCCGCCCCCTATTG ACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGC ATTATGCCCAGTACATGACCTTACGGGACTT TCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCA TCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCA GTACACCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGA CTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATT GACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAA ATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CTGCGATCGCCCGCCCCGTTGACGCAAATG GGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTAT ATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGA TC
UTR 5’ ilustrativa	391	ACATTTGCTTCTGACACAACTGTGTTCACTAG CAACCTCAAACAGACACC
UTR 5’ ilustrativa	392	CATAAACCCTGGCGCGCTCGCGGCCCGGCA CTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAAC CCACC
UTR 5’ ilustrativa	393	AAGCTCAGAATAAACGCTCAACTTTGGCC
UTR 5’ ilustrativa	394	CAGGGTCCTGTGGACAGCTCACCAGCT
UTR 5’ ilustrativa	395	TCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTT GTTCGTGTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTATTC
UTR 5’ ilustrativa	396	CAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGT TTTGACCTCCAT
UTR 5’ ilustrativa	397	AGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGC GGCCGGGAACGG
UTR 5’ ilustrativa	398	TGCATTGGAACGCGGATTCCCCGTGCCAAG AGTGACTCACCG
UTR 3’ ilustrativa	399	GCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAA GGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAA CTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATC TGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTC ATTGC
UTR 3’ ilustrativa	400	GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCC CCTTGGGCCTCCCCCCAGCCCCTCCTCCCC TTCCTGCACCCGTACCCCCGTGGTCTTTGAA TAAAGTCTGAGTGGGCGGC
UTR 3’ ilustrativa	401	ACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTC TAAGCTACATAATACCAACTTACACTTTACAA AATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTCGTA TCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACA TTCT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
UTR 3’ ilustrativa	402	TTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCC GTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTC CCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATT GCATCGCA
UTR 3’ ilustrativa	403	GCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCC ATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCT CTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG
UTR 3’ ilustrativa	404	CTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCC CCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCC CCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACC TCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGT TCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGC AGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCC ACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAA TAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCC CAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC
UTR 3’ ilustrativa	405	CAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTT AGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCA GTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTA ACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAA TTTCGTGCCAGCCACACCCTGGTACTGCATG CACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCT GGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGT CCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCC ACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTC C
UTR 3’ ilustrativa	406	ACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAGTCTC TAAGCTACATAATACCAACTTACACTTTACAA AATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATTCGTA TCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACA TTCTACCAGCCTCAAGAACACCCGAATGGAG TCTCTAAGCTACATAATACCAACTTACACTTT ACAAAATGTTGTCCCCCAAAATGTAGCCATT

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		CGTATCTGCTCCTAATAAAAAGAAAGTTTCTTCACATTCT
Secuencia Kozak ilustrativa	407	GCCRCCAUGG
Secuencia Kozak ilustrativa	408	GCCGCCRCCAUGG
Secuencia de poli-A ilustrativa	409	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
NLS 1 ilustrativa	410	LAAKRSRTT
NLS 2 ilustrativa	411	QAAKRSRTT
NLS 3 ilustrativa	412	PAPAKRERTT
NLS 4 ilustrativa	413	QAAKRPRTT
NLS 5 ilustrativa	414	RAAKRPRTT
NLS 6 ilustrativa	415	AAAKRSWSMAA
NLS 7 ilustrativa	416	AAAKRVWSMAF
NLS 8 ilustrativa	417	AAAKRSWSMAF
NLS 9 ilustrativa	418	AAAKRKYFAA
NLS 10 ilustrativa	419	RAAKRKAFAA
NLS 11 ilustrativa	420	RAAKRKYFAV
NLS SV40 alternativa	421	PKKKRRV
NLS de Nucleoplasmina	422	KRPAATKKAGQAKKKK
Secuencia codificante ilustrativa para SV40 NLS	423	CCGAAGAAGAAGAGAAAGGTC
Secuencia codificante ilustrativa para NLS1	424	CTGGCAGCAAAGAGAAGCAGAACAACA
Secuencia codificante ilustrativa para NLS2	425	CAGGCAGCAAAGAGAAGCAGAACAACA
Secuencia codificante ilustrativa para NLS3	426	CCGGCACCGGCAAAGAGAGAAAGAACAACA
Secuencia codificante ilustrativa para NLS4	427	CAGGCAGCAAAGAGACCGAGAACAACA
Secuencia codificante ilustrativa para NLS5	428	AGAGCAGCAAAGAGACCGAGAACAACA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
Secuencia codificante ilustrativa para NLS6	429	GCAGCAGCAAAGAGAAGCTGGAGCATGGCAGCA
Secuencia codificante ilustrativa para NLS7	430	GCAGCAGCAAAGAGAGTCTGGAGCATGGCATTC
Secuencia codificante ilustrativa para NLS8	431	GCAGCAGCAAAGAGAAGCTGGAGCATGGCATTC
Secuencia codificante ilustrativa para NLS9	432	GCAGCAGCAAAGAGAAAGTACTTCGCAGCA
Secuencia codificante ilustrativa para NLS10	433	AGAGCAGCAAAGAGAAAGGCATTCGCAGCA
Secuencia codificante ilustrativa para NLS11	434	AGAGCAGCAAAGAGAAAGTACTTCGCAGTC
Secuencia codificante ilustrativa para SV40 NLS alternativa	435	CCGAAGAAGAAGAGAAGAGTC
G024103	436	mC*mA*mA*mGmUCUmGmUCmUGmCCUAUmUCACmCGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCGGCAUCG*mU*mU
G024104	437	mG*mG*mU*mGmAAUmAmGGmCAmGACAGmACUUmGUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G024108	438	mG*mA*mU*mUmAAAmCmCCmGGmCCACUmUUCAmGGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G024109	439	mC*mA*mG*mUmGACmAmAGmUCmUGUCUmGCCUmAUUmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCm

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGC UCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G024110	440	mG*mU*mU*mGmAAGmGmCGmUUmUGCAC mAUGCmAAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCC mGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCG CUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G024111	441	mU*mC*mC*mUmGUGmAmUGmUCmAAGCU mGGUCmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCC mGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCG CUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G024112	442	mC*mA*mG*mGmUUUmUmGAmAAmGUUUAm GGUUmCGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L 1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCm GmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGC UCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G024113	443	mA*mU*mC*mAmGAAmUmCCmUUmACUUUm GUGAmCACmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L 1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCm GmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGC UCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G024114	444	mG*mA*mA*mGmUCCmAmUAmGAmCCUCAm UGUCmUAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmU(L 1)mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCm GmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGC UCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
G028844	445	mU*mG*mU*mCmUGCmCmUAmUUmCACCG mAUUUmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmU mGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AA GmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGU GCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU*mU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
G028845	446	mU*mG*mC*mCmUAUmUmCAmCCmGAUUUmUGAUmUCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G028846	447	mC*mG*mA*mUmUUUmGmAUmUCmUCAAAmCAAAmUGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G028847	448	mG*mU*mA*mAmGGAmUmUCmUGmAUGUGmUAUAmUCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G028848	449	mA*mG*mA*mGmCAAmCmAGmUGmCUGUGmGCCUmGGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G028849	450	mU*mG*mG*mAmGCAmAmCAmAAmUCUGAmCUUUmGCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G028850	451	mA*mU*mG*mCmUGUmUmGUmUGmAAGGCmGUUUmGCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AA

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		GmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGU GCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU*mU
G028851	452	mU*mU*mU*mUmGAAmAmGUmUUmAGGUUm CGUAmUCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmU GGCAUCG*mU*mU
G028852	453	mU*mU*mA*mCmUUUmGmUGmACmACAUUm UGUUmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmU GGCAUCG*mU*mU
G028853	454	mG*mA*mU*mUmAAAmCmCCmGGmCCACUm UUCAmGGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmU GGCAUCG*mU*mU
G021469	455	mA*mU*mA*mUmCCAmGmAAmCCmCUGACm CCUGmCCGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAG mGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmU GGCAUCG*mU*mU
G024739	456	mA*mG*mG*mAmCCAmGmCCmUCmAGACAm CAAAmUACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmG mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGm GmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGC mCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUG GCAUCG*mU*mU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
G024741	457	mC*mU*mG*mCmCUCmGmGAmCGmGCAUC mUAGAmACUmGUUGmUmAmGmCUCCCmU mGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AA GmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGU GCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU*mU
G024743	458	mA*mG*mG*mCmAGAmGmGAmGGmAGCAG mACGAmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmU mGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AA GmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGU GCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU*mU
	459-499	No utilizada
ARN guía de NmeCas9 de tipo salvaje	500	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUGUA GCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGA GAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCUGAAA AGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAG CUUCUGCUUUAAGGGGCAUCGUUUA
ARN guía de NmeCas9 acortado/no modificado	501	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAU AAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUU
ARN guía de NmeCas9 acortado/no modificado	502	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAU AAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU
ARN guía de NmeCas9 acortado/no modificado	503	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACA AUAAGGCCGUCGAAAGA UGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUC GUUUAUU
Parte de Mod-N77 conservada solamente	504	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAm CmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGm

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
Parte de Mod-N78 conservada solamente	505	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARN guía NmeCas9 acortado/no modificado que comprende enlazadores	506	$(N)_{20-25}$ mGUUGUAGCUCCCUUC(L1)GACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUC(L1)GAUGUGCCGCAACGCUCUGCC(L1)GGCAUCGUU
ARN guía NmeCas9 acortado/modificado que comprende enlazadores	507	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmC(L1)mGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmC(L1)mGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC(L1)GGCAUCG*mU*mU
ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado	508	mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
Secuencia sin modificar de G024739	509	AGGACCAGCCUCAGACACAAAUACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
Secuencia sin modificar de G024741	510	CUGCCUCGGACGGCAUCUAGAACUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
Secuencia sin modificar de	511	AGGCAGAGGAGGAGCAGACGAUGAGUUGU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
G024743		AGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
ARN guía de G021536 Mod-N78 Nme Cas9 (101)	512	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Solo parte conservada de ARN guía de Nme Cas9 acortada G027492 (105)	513	GUUGUAGCUCCCUUCGAAAGACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
ARN guía de Cas9 acortado G027492 (105)	514	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUUCGAAAGACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
Solo parte conservada de ARN guía de G027492 Mod-N78 Nme Cas9 (105)	515	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARN guía de G027492 Mod-N78 Nme Cas9 (105)	516	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	517	mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ARNsg ilustrativo	518	mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNN mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAm CmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGm UmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAm AmCmGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGm GCmAmUC*mG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	519	mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNN mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAm CmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGm UmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAm AmCmGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGm GCmAmUC*mG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	520	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNm NNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm UmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUA mCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAm GmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCC mUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	521	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNm NNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm UmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUA mCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAm GmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUm GmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	522	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNm NNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm UmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUA mCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAm GmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUm GmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	523	$(N)_{20-25}$ mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAm CmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGm

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	524	$(N)_{20-25}$ mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	525	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	526	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo	527	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
ARNsg ilustrativo (G032572; 101-mero como se muestra en la Fig. 34)	528	Mc*Mc*Ma*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*Mu*Mu

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
ARNsg ilustrativo (G031771; 105-mero como se muestra en la Fig. 35)	529	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G020073	530	mG*mUGUGUCCCmUCUmCCCCACCCGUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCAACGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCGmU*mU
G027492	531	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G027493	532	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmGmAmAmAmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G027494	533	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmGmAmAmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G027495	534	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUm

Descripción	SEQ ID NO:	secuencia
		UmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmAmAmAGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G027496	535	mC*mC*mA*mAmGUGmUmCUmUCmCAGUAmCGAUmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmAmAmAGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU